

Fimea kehittää,
arvioi ja informoi

JULKAISUSARJA 5/2016

NIVOLUMABI EDENNEEN
MUNUAISSYÖVÄN HOIDOSSA

fimea

NIVOLUMABI EDENNEEN MUNUAISSYÖVÄN HOIDOSSA

Fimea kehittää, arvioi ja informoi -julkaisusarja 5/2016

© Lääkealan turvallisuus- ja kehittämiskeskus Fimea
2016

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 978-952-5624-62-5

ISSN-L 1799-7135

ISSN 1799-7135 (painettu)

ISSN 1799-7143 (verkkojulkaisu)

ARVIOINTIRYHMÄ

Piia Rannanheimo

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

Ulla Härkönen

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

Vesa Kiviniemi

FL, tilastotieteilijä
Lääkehoitojen arviointi -prosessi
Lääkealan turvallisuus- ja kehittämiskeskus Fimea
Ei arviointiin liittyviä sidonnaisuuksia.

Tuomas Oravilahti

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

KLIININEN ASIAANTUNTIJA

Olli Tenhunen

LT, ylilääkäri
Lääkevalmisteiden arviointi -prosessi
Lääkealan turvallisuus- ja kehittämiskeskus Fimea
Ei arviointiin liittyviä sidonnaisuuksia.

SISÄLLYSLUETTELO

TIIVISTELMÄ	4	3.2.1	Kokonaiselossaoloaika.....	13
RESUMÉ.....	5	3.2.2	Elossaoloaika ennen taudin etenemistä.....	13
ABSTRACT	6	3.2.3	Hoitovaste	13
1 JOHDANTO.....	7	3.2.4	Elämänlaatu	14
2 ARVIOITAVAN LÄÄKEHOIDON JA HOITO- VAIHTOEHTOJEN KUVAUS.....	8	3.3	Onko nivolumabin vaikutus erilainen eri potilasryhmissä?.....	14
2.1 Mikä on arvioitava lääke ja mihin sitä käytetään?	8	3.4	Millainen on nivolumabin turvallisuus hoitovaihtoehtoihin verrattuna?.....	15
2.2 Mitä hoitovaihtoehtoja nivolumabille on jo käytössä?.....	8	3.5	Pohdinta	16
2.3 Miten nivolumabi eroaa sen hoitovaihtoehtoista?	10	4 KUSTANNUKSET		18
3 KLIININEN VAIKUTTAVUUS JA TURVALLISUUS	11	4.1	Mikä on nivolumabin ja sen hoitovaihtoehtojen hinta?.....	18
3.1 Missä tutkimuksissa nivolumabin vaikutuksia on arvioitu?	11	4.2	Millainen on nivolumabihoidon kokonaiskustannus hoitovaihtoehtoihin verrattuna?	18
3.1.1 CheckMate 025 -tutkimus.....	12	4.3	Mikä on nivolumabihoidon budjettivaikutus?.....	20
3.1.2 Meneillään olevat tutkimukset	12	4.4	Pohdinta	21
3.2 Mikä on nivolumabin vaikutus hoidon loputuloksiin?	13	LÄHTEET		23
		LIITTEET		25

Rannanheimo P, Härkönen U, Kiviniemi V, Oravilahti T. 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.

Nivolumabi on PD-1-vasta-aineiden ryhmään kuuluva syöpälääke. Se on tarkoitettu edenneen munuaissyövän hoitoon aikuispotilaille, jotka ovat saaneet aikaisemmin vähintään yhtä hoitoa. Nivolumabilla on myös muita käyttöaiheita. Tämän arvioinnin tavoitteena on selvittää nivolumabin hoidollisia ja taloudellisia vaikutuksia edenneen munuaissyövän hoidossa.

Edennyt munuaissyöpä on vakava sairaus, jossa viiden vuoden elossaolo-osuuden ennusteen on arvioitu olevan 0–32 %. Tällä hetkellä edenneen munuaissyövän toisen tai myöhemmän linjan hoitona käytetään aksitinibia, everolimuusia, patsopanibia, sorafenibia tai sunitinibia. Hoidon valintaan vaikuttaa muun muassa potilaan aiemmin käyttämä hoito.

Näyttö nivolumabin tehosta edenneen munuaissyövän hoidossa perustuu yhteen faasin III tutkimukseen. Tutkimukseen otettiin mukaan 821 edennyttä tai metastasoitunutta munuaissyöpää (kirkassolusyöpä) sairastavaa potilasta, jotka olivat aiemmin saaneet yhdestä kahteen antiangiogeenistä (verisuonten kasvua estävää) hoitoa. Potilaat satunnaistettiin saamaan joko nivolumabia tai everolimuusia.

Tutkimuksen perusteella nivolumabi on teholtaan parempi kuin everolimuusi edenneen munuaissyövän hoidossa. Tutkimuksessa elossaoloajan mediaani oli nivolumabia saaneessa ryhmässä 5,4 kuukautta pidempi kuin everolimuusiryhmässä (25,0 kk vs. 19,6 kk, hasardisuhde 0,73, 95 %:n LV 0,57–0,93). Myös potilaiden raportoima elämänlaatu oli nivolumabiryhmässä parempi kuin everolimuusiryhmässä.

Kasvaimen PD-L1-ilmentyminen ei vaikuttaisi olevan tekijä, jonka avulla voidaan ennustaa nivolumabihoidon vaikutusta edennyttä munuaissyöpää sairastaviin potilaisiin. Lisäksi nivolumabihoidon suhteellinen vaikutus kokonaiselossaoloaikaan (hasardisuhde, HR) on samansuuntainen eri alaryhmissä. Merkittävin epävarmuuden lähde on hoidon kesto. Julkaistun tutkimustiedon perusteella ei tiedetä, onko lyhytkestoisen hoidon vaikutuksissa eroa verrattuna pitkäkestoiseen nivolumabihoittoon.

Nivolumabin turvallisuusprofiili näyttää suotuisalta everolimuusihoitoon verrattuna. Nivolumabin yleisimpiä haittavaikutuksia ovat väsymys, pahoinvointi, kutina, ripuli, vähentynyt ruokahalu ja ihottuma. Lisäksi nivolumabin käyttöön liittyy immuunivälitteisiä haittavaikutuksia.

Nivolumabihoito maksaa 46 000–74 000 euroa potilasta kohti, kun hoidon kesto on 5,5–8,9 kuukautta. Hoidon kokonaiskustannukset riippuvat oleellisesti hoidon pituudesta. Lisäkustannukset nivolumabin hoitovaihtoehtoihin verrattuna ovat noin 25 000–54 500 euroa potilasta kohti. Fimean näkemys mukaan on mahdollista, että nivolumabilla hoidetaan vuodessa noin 50 munuaissyöpäpotilasta. Se tarkoittaa noin 1,2–3,7 miljoonan vuotuista budjettivaikutusta. Budjettivaikutus riippuu muun muassa hoidettujen potilaiden lukumäärästä, hoidon kestosta ja siitä, korvaako nivolumabi sen hoitovaihtoehtojen käyttöä vai käytetäänkö sitä muiden hoitovaihtoehtojen lisäksi yhtenä uutena hoitolinjana.

RESUMÉ

Rannanheimo P, Härkönen U, Kiviniemi V, Oravilahti T. Nivolumab vid behandling av avancerad njurcellscancer. Säkerhets- och utvecklingscentret för läkemedelsområdet Fimea. Publikationsserien Fimea utvecklar, utvärderar och informerar 5/2016. 30 s. ISBN 978-952-5624-62-5.

Nivolumab är ett läkemedel i gruppen av PD-1-antikroppar. Det är avsett för behandling av avancerad njurcellscancer hos vuxna patienter efter tidigare behandling. Nivolumab har även andra indikationer. Målet med denna utvärdering är att granska de medicinska och ekonomiska effekterna vid behandling av avancerad njurcellscancer.

Avancerad njurcellscancer är en allvarlig sjukdom för vilken prognosen för fem års överlevnadsandel har uppskattats vara 0–32 procent. Som andra linjens eller senare behandling av avancerad njurcellscancer användas axitinib, everolimus, sorafenib, pazopanib eller sunitinib. Behandlingen som patienten tidigare fått inverkar på valet av behandling.

Forskningsunderlaget på nivolumabs effekt vid behandling av avancerad njurcellscancer baserar sig på en fas III studie. I studien togs med 821 patienter som led av avancerad eller metastaserad njurcellscancer (klarcellig njurcellscancer) och som tidigare hade fått en till två olika antiangiogena (förhindrar blodkärlens tillväxt) behandlingar. Patienterna randomiserades för behandling med antingen nivolumab eller everolimus.

Utgående från studien har nivolumab bättre effekt än everolimus vid behandling av avancerad njurcellscancer. I studien var medianen för överlevnadstiden i gruppen som behandlats med nivolumab 5,4 månader längre än i everolimusgruppen (25,0 mån. vs. 19,6 mån., riskkvot 0,73, 95 % konfidensintervall 0,57–0,93). Patienterna i nivolumabgruppen rapporterade även en förbättrad livskvalitet.

Uttryck av PD-L1 i tumören verkar inte vara en faktor med hjälp av vilken det är möjligt att prognostisera effekten av nivolumabbehandling hos patienter med avancerad njurcellscancer. Den proportionella effekten av nivolumabbehandling på den totala överlevnadstiden (riskförhållande, HR) är likriktad i de olika undergrupperna. Den största källan till osäkerhet är längden på behandlingen. På basis av forskningsunderlaget vet man inte, om det förekommer skillnader i effekten av kortvarig behandling jämfört med långvarig nivolumabbehandling.

Säkerhetsprofilen för nivolumab ser gynnsam ut jämfört med everolimusbehandling. De vanligaste biverkningarna av nivolumab är trötthet, illamående, klåda, diarré, nedsatt aptit och eksem. Användningen av nivolumab är även förenad med immunförmedlade biverkningar.

Nivolumabbehandling kostar 46 000–74 000 euro per patient när behandlingstiden är 5,5–8,9 månader. De totala kostnaderna är i väsentlig grad beroende av längden på behandlingen. Tilläggskostnaderna jämfört med alternativa behandlingar till nivolumab är cirka 25 000–54 500 euro per patient. Enligt Fimea kommer möjligtvis omkring 50 patienter årligen att behandlas med nivolumab. Detta innebär en budgeteffekt om cirka 1,2–3,7 miljoner euro per år. Budgeteffekten är beroende på antalet patienter som behandlas och om nivolumab ersätter användningen av alternativa behandlingar eller om den används utöver andra behandlingsalternativ som en ny behandlingslinje.

ABSTRACT

Rannanheimo P, Härkönen U, Kiviniemi V, Oravilahti T. Nivolumab in the treatment of advanced kidney cancer. Finnish Medicines Agency Fimea. Serial Publication Fimea Develops, Assesses and Informs 5/2016. 30 p. ISBN 978-952-5624-62-5.

Nivolumab is a PD-1 antibody intended for the treatment of advanced kidney cancer in adult patients who have received prior therapy. Nivolumab also has other therapeutic indications. The purpose of this assessment is to explore the therapeutic and economic effects of nivolumab in advanced kidney cancer.

Advanced kidney cancer is a serious disease for which the estimated five-year survival rate is 0–32%. The treatment options for second-line or subsequent treatments for advanced kidney cancer include axitinib, everolimus, sunitinib and pazopanib. The patient's prior therapies affect the choice of treatment.

Evidence on the efficacy of nivolumab in the treatment of advanced kidney cancer is based on one Phase III trial. 821 patients with advanced or metastatic kidney cancer (clear cell cancer) who had previously received one to two courses of anti-angiogenic (blood vessel growth inhibiting) therapy were enrolled in the trial. The patients were randomised to receive either nivolumab or everolimus.

The results of the study suggest that nivolumab is more effective than everolimus in the treatment of advanced kidney cancer. The median survival time in patients receiving nivolumab was 5.4 months longer than in patients receiving everolimus (25.0 months vs. 19.6 months, hazard ratio 0.73, 95% CI 0.57–0.93). Similarly, the patient reported quality of life was better in the group receiving nivolumab than in the group receiving everolimus.

The tumor's PD-L1 expression does not appear to be a factor that predicts the effects of nivolumab treatment in patients with advanced kidney cancer. In addition, the relative effect of nivolumab treatment on overall survival (hazard ratio, HR) is similar in different sub-groups. The duration of the treatment represents the most significant element of uncertainty. On the basis of the published research data, it is impossible to tell whether the effects of short-term treatment are different from long-term nivolumab treatment.

Compared to everolimus, nivolumab has a favourable safety profile. The most common adverse reactions to nivolumab are fatigue, nausea, pruritus, diarrhoea, decreased appetite and rash. The use of nivolumab is also associated with immune-mediated adverse reactions.

The cost of nivolumab treatment is EUR 46,000–74,000 per patient when the duration of treatment is 5.5–8.9 months. The overall cost of treatment largely depends on the duration of the treatment. Additional costs compared to alternative treatments are approximately EUR 25,000–54,500 per patient. In Fimea's view, around 50 patients could be treated with nivolumab each year, equivalent to an annual budget impact of EUR 1.2–3.7 million. The budget impact depends on the number of patients treated, and whether nivolumab replaces alternative therapies or is used as a new line of therapy in addition to other treatment options.

1 JOHDANTO

Vuonna 2014 Suomessa raportoitiin 907 uutta munuaissyöpätapausta (ICD-10 koodi: C64) ja 358 munuaissyöpäkuolemaa. Kaikista uusista syöpätapauksista munuaissyöpiä on noin kolme prosenttia. Munuaissyövän suhteellinen elossaololuku viiden vuoden kuluttua syövän toteamisesta on miehillä 64 prosenttia ja naisilla 68 prosenttia. (Suomen syöpärekisteri 2016)

Munuaissyöpä leviää usein ympäristöönsä ja metastasoi sisäelimiin. Jopa 25–30 prosentilla potilaista todetaan metastasoinut tauti jo diagnoosivaiheessa (Suomen syöpärekisteri 2016). Metastaattiseen tautiin liittyy huonompi ennuste kuin paikalliseen tautiin: viiden vuoden ennusteen on raportoitu vaihtelevan välillä 0–32 % (Escudier ym. 2014).

Edenneen munuaissyövän hoidossa tavoitellaan mahdollisimman pitkäkestoista elinaikaa, hyvää elämälaatua ja vastetta mahdollisimman vähin haitoin. Uusi syöpälääke nivolumabi on tarkoitettu monoterapiana aikuisten edenneen munuaiskarsinooma hoitoon aiemman hoidon jälkeen. Tämän arvioinnin tavoitteena on selvittää nivolumabin hoidollisia ja taloudellisia vaikutuksia tässä käyttöaiheessa sen hoitovaihtoehtoihin verrattuna. Arviointiaiheen määrittelyn yksityiskohdat on esitetty **taulukossa 1**.

Taulukko 1. Arviointiaiheen määrittely ja rajaus.

Väestö (P)	Edennyttä munuaissyöpää sairastavat aikuiset, joiden syöpää on hoidettu aiemmin. Alaryhmät: <ul style="list-style-type: none">– ikä– PD L1 -status– MSKCC-ennustepisteet– Hoitolinja (toisen / myöhemmän vaiheen hoito)
Arvioitava lääkehoito (I)	Nivolumabi
Vertailuhoito (C)	Aksitinibi Everolimuusi Patsopanibi Sorafenibi Sunitinibi
Lopputulokset (O)	Kokonaiselinaika (OS) Elinaika ennen taudin etenemistä (PFS) Vasteisuus Tärkeimmät haitat Elämänlaatu Kustannukset

MSKCC: Memorial Sloan-Kettering Cancer Center; **OS** (overall survival): kokonaiselinaika; aika satunnaistamisesta kuolemaan; **PFS** (progression-free survival): elinaika ennen taudin etenemistä; aika satunnaistamisesta taudin etenemiseen tai kuolemaan.

2 ARVIOITAVAN LÄÄKEHOIDON JA HOITO- VAIHTOEHTOJEN KUVAUS

2.1 Mikä on arvioitava lääke ja mihin sitä käytetään?

Nivolumabi on monoklonaalinen vasta-aine, joka sitoutuu PD-1 eli programmed death-1 -reseptoreihin. PD-1-reseptorin esto johtaa immuunijärjestelmän aktivoitumiseen, jotta elimistön oma puolustusmekanismi voisi tuhota syöpäsoluja. (Lu ym. 2015)

Nivolumabin suositeltu hoitoannos on 3 mg/kg laskimoon 60 minuutin infuusiona kahden viikon välein. Nivolumabihoitoa jatketaan niin kauan kuin siitä todetaan olevan kliinistä hyötyä tai kunnes potilas ei enää siedä sitä. (valmisteyhteenveto)

Munuaiskarsinooman lisäksi nivolumabin käyttöaiheita ovat edenneen melanooman ja paikallisesti edenneen tai etäpesäkkeisen ei-pienisoluisen keuhkosyövän hoito.

2.2 Mitä hoitovaihtoehtoja nivolumabille on jo käytössä?

Edenneen munuaissyövän hoidossa, potilailla joiden syöpää on hoidettu aiemmin vähintään yhden kerran, voidaan käyttää everolimuusia, aksitinibia, sorafenibia, patsopanibia tai sunitinibia. Seuraavassa on esitetty niiden hyväksytyt käyttöaiheet:

- **Aksitinibi** on tarkoitettu edennyttä munuaissolukarsinoomaa sairastavien aikuispotilaiden hoitoon aiemman sunitinibi- tai sytokiinihoidon epäonnistuttua (valmisteyhteenveto).
- **Everolimuusi** on tarkoitettu levinneen ja etäpesäkkeisen munuaiskarsinooman hoitoon potilailla, joiden tauti on edennyt VEGF-täsmähoidon aikana tai sen jälkeen (valmisteyhteenveto).
- **Patsopanibi** on tarkoitettu aikuisille edenneen munuaissyövän ensilinjan hoitoon ja potilaille, jotka aikaisemmin ovat saaneet sytokiinihoitoa edenneen taudin hoitoon (valmisteyhteenveto).
- **Sorafenibi** on tarkoitettu niiden edennyttä munuaissyöpää sairastavien potilaiden hoitoon, joiden aiempi alfa-interferoni- tai interleukiini-2-pohjainen hoito ei ole tuottanut tulosta tai joille sellainen hoito ei sovi (valmisteyhteenveto).
- **Sunitinibi** on tarkoitettu edenneen/metastasoituneen munuaissolukarsinooman (MRCC) hoitoon aikuisille (valmisteyhteenveto).

Asiantuntija-arvion mukaan yhtenäistä ja ohjaavaa kansallista hoitosuosituksista edenneen munuaissyövän hoidosta ei ole. Yleisesti on sovellettu ESMO:n (European Society for Medical Oncology) hoitosuosituksista (Escudier ym. 2014), jossa esitetyt hoitovaihtoehdot on kuvattu **taulukossa 2**.

Taulukko 2. Edenneen tai metastasoituneen munuaissyövän hoitovaihtoehdot ESMO:n (European Society for Medical Oncology) hoitosuosituksen mukaan (Escudier ym. 2014).

Hoitolinja (histologia)	Ryhmä	Standardihoito [näytön aste, suosituksen vahvuus] ¹	Vaihtoehto [näytön aste, suosituksen vahvuus] ¹
1. linja (kirkassolu)	Hyvä tai kohtalainen ennuste	Sunitinibi [I, A] Bevasitsumabi + INF- α [I, A] Patsopanibi [I, A] Temsirolimuusi [II, A]	Suuri annos IL-2 [III, C] Sorafenibi [II, B] Bevasitsumabi + matala annos INF- α [III, A]
	Huono ennuste	Temsirolimuusi [II, A]	Sunitinibi [II, B] Sorafenibi [III, B]
2. linja (kirkassolu)	Aiempi sytokiinihoito	Aksitinibi [I, A] Sorafenibi [I, A] Patsopanibi [II, A]	Sunitinibi [III, A]
	Aiempi TKI-hoito	Aksitinibi [I, B] Everolimuusi [II, A]	Sorafenibi [II, A]
3. linja (kirkassolu)	2 aiempaa TKI-hoitoa	Everolimuusi [II, A]	
	Aiempi TKI- ja mTOR-hoito	Sorafenibi [I, B]	Muu TKI-hoito [IV, B] Aiemman hoidon uusiminen [IV, B]
(ei-kirkassolu)			Temsirolimuusi [III, B] Sunitinibi [III, B] Sorafenibi [III, B]

¹Näytön aste luokitellaan asteikolla I–V, Suosituksen vahvuus luokitellaan asteikolla A–E (Escudier ym. 2014). **mTOR**: nisäkkään rapamysiinin kohde (the mammalian target of rapamycin) -nimisen proteiinin estäjä (everolimuusi ja temsirolimuusi); **sytokiini**: interferonit (INF- α) ja interleukiinit (IL-2); **TKI**: tyroosikinaasin estäjä (sorafenibi, sunitinibi patsopanibi ja aksitinibi).

ESMO:n vuonna 2014 julkaistussa suosituksessa ei ole huomioitu uusia munuaissyövän hoitoon tarkoitettuja lääkkeitä kuten nivolumabia ja kabotsantinibia. Sekä nivolumabi että kabotsantinibi on huomioitu esimerkiksi Euroopan urologiyhdistyksen (EAU) (Powels ym. 2016) ja NCCN:n (National Comprehensive Cancer Network, NCCN Guidelines Version 2.2016) päivitettyissä hoitosuosituksessa. Kabotsantinibile ei toistaiseksi (huhtikuussa 2016) ole myönnetty myyntilupaa edenneen munuaissyövän hoitoon Euroopassa. Sitä on tutkittu tässä käyttöaiheessa yhdessä faasin III -päättökokeissa (Choueiri ym. 2015).

Asiantuntija-arvion mukaan edenneen tai metastasoituneen munuaissyövän tavallisin ensilinjan hoitovaihtoehto Suomessa on sunitinibi. Myös patsopanibia käytetään. Huonon ennusteen potilailla ensilinjan hoitona käytetään usein temsirolimuusia. Bevasitsumabin ja INF- α :n hoitoyhdistelmää on Suomessa käytetty vähän, ja IL-2:n käyttö on kliinisten asiantuntija-arvioiden mukaan hyvin harvinaista. (Kiviniemi ym. 2013)

Vastaavasti asiantuntija-arvion ja Kelan korvaustietojen perusteella (taulukko 3) everolimuusi on ollut tavallisin toisen tai myöhemmän linjan hoitovaihtoehto Suomessa. Toista tyroosikinaasin estäjää (TKI) voidaan harkinta, jos ensilinjan TKI-hoidolle on tullut erittäin hyvä ja pitkäkestoinen vaste. Esimerkiksi aksitinibin käyttö edenneen munuaissolukarsinooman toisen tai myöhemmän linjan hoitona näyttää yleistyvän: vuonna 2014 aksitinibi-ostoista sai Kela-korvausta 35 potilasta ja vuonna 2015 81 potilasta.

Taulukko 3. Nivolumabin hoitovaihtoehdoista munuaissyöpädiagnoosilla (C64-alkuinen ICD-10 -koodi) Kela-korvausta saaneiden potilaiden lukumäärä vuonna 2015 (Kelan tiedoksianto 17.3.2016).

	Korvauksia saaneita	Korvauksen edellytys (korvausnumero)
Aksitinibi	81	Edennyt munuaissolukarsinoomaa sairastavien aikuispotilaiden hoito aiemman sunitinibi- tai sytokiinihoidon epäonnistuttua (168)
Everolimuusi	106	Edenneen munuaissyövän hoito potilailla, joiden tauti on edennyt VEGF-estohoidon ¹ aikana tai sen jälkeen (158)
Patsopanibi	220	Edenneen munuaissyövän hoito (159)
Sunitinibi	328	Levinneen munuaissyövän hoito (197)
Sorafenibi	63	Edenneen munuaissyövän hoitoon, kun aiempi hyvän hoitokäytännön mukainen lääkehoito ei ole tuottanut tulosta tai ei sovi potilaalle (198)

¹endoteelikasvutekijäreseptorin estohoito kuten sunitinibi- tai sorafenibihoito

Vuonna 2015 yhteensä 308 henkilöllä oli voimassa oleva erityiskorvausoikeus aksitinibi- (korvausnumero: 168), everolimuusi- (158) tai sorafenibihoitoon (198) munuaissyöpädiagnoosilla (C64 alkuinen ICD-10 -koodi). Näistä 199 henkilöä (65 %) sai korvausta aksitinibista, everolimuusista tai sorafenibista samana vuonna. (Kelan tiedoksianto 8.4.2016)

2.3 Miten nivolumabi eroaa sen hoitovaihtoehtoista?

Nivolumabi annostellaan infuusiona sairaalassa. Aksitinibin, everolimuusin, patsopanibin, sorafenibin ja sunitinibin lääkemuoto on kapseli tai tabletti. Ne potilas voi ottaa itse kotona.

Nivolumabin toimintaperiaate poikkeaa huomattavasti hoitovaihtoehtoista. Nivolumabi on monoklonaalinen vasta-aine, joka sitoutuu PD-1-reseptoreihin. PD-1-reseptorin esto lisää immuunijärjestelmän aktiivisuutta ja herkkyyttä reagoida syöpäsoluihin.

Hoitovaihtoehdot ovat pienimolekyylisiä proteiinikinaasin estäjiä, joiden toiminta perustuu kasvainsolujen kasvun tai verisuonituksen estoon. Everolimuusi on mTOR-reseptorin estäjä. Aksitinibi, patsopanibi, sunitinibi ja sorafenibi estävät useiden tyrosiinikinaasien toimintaa. Näitä ovat mm. verisuonten endoteelikasvutekijän reseptorit (VEGFR), verihäntäkasvutekijän reseptorit, (PDGFR) ja kantasolutekijän reseptorit (c-KIT). Sorafenibi vaikuttaa myös Raf-kinaaseihin.

3 KLIININEN VAIKUTTAVUUS JA TURVALLISUUS

3.1 Missä tutkimuksissa nivolumabin vaikutuksia on arvioitu?

Nivolumabin myyntilupa edenneen munuaissyövän hoidossa potilailla, jotka ovat saaneet vähintään yhtä hoitoa, perustuu yhteen päätutkimukseen (CheckMate 025 -tutkimus, Motzer ym. 2015a). CheckMate 025 -tutkimus on kuvattu lyhyesti **taulukossa 4**. Samassa taulukossa on kuvattu myös ne tutkimukset, joihin vertailuhoitojen myyntilupa (edenneen munuaissyövän toisen tai myöhemmän linjan hoitona) perustuu.

Taulukko 4. *Nivolumabin, aksitinibin, everolimiuusin, patsopanibin, sorafenibin ja sunitinibin päätutkimukset (toinen tai myöhempi hoitolinja), jotka on huomioitu myyntiluvassa.*

Lääke (tutkimus)	Vertailuhoito	Aiempi hoito	N	Ensisijainen lopputulos
Nivolumabi (Motzer ym. 2015a)	Everolimuuksi	Sunitinibi (59 %) Patsopanibi (30 %)	821	OS
Aksitinibi (Rini ym. 2011)	Sorafenibi	Sunitinibi (54 %) Sytokiini (35 %) Bevasitsumabi (8 %) Temsirolimuuksi (3 %)	723	PFS
Everolimuuksi (Motzer ym. 2008)	Lume	Sorafenibi tai sunitinibi	410	PFS
Patsopanibi (Sternberg ym. 2010)	Lume	Sytokiini (46 %) tai ei aiempaa hoitoa (54 %)	435	PFS
Sorafenibi (Escudier ym. 2007)	Lume	Sytokiini	903	OS
Sunitinibi (Motzer ym. 2006a)	Ei vertailuhoitoa	Sytokiini	63	ORR
Sunitinibi (Motzer ym. 2006b)	Ei vertailuhoitoa	Sytokiini	106	ORR

ORR (objective response rate): vasteosuus; **OS** (overall survival): kokonaiselinaika; **PFS** (progression-free survival): elinaika ennen taudin etenemistä.

Kirjallisuushaun avulla selvitettiin:

- 1) onko nivolumabin tehoa ja turvallisuutta, edenneen munuaissyövän hoidossa potilailla, jotka ovat saaneet vähintään yhtä aiempaa hoitoa, tutkittu muissa faasin II tai III tutkimuksissa? Kirjallisuushaun yksityiskohdat on kuvattu tarkemmin **liitteessä 1**.
- 2) voiko nivolumabin tehoa ja turvallisuutta verrata everolimiuusin kautta epäsuorasti aksitinibiin, patsopanibiin, sorafenibiin tai sunitinibiin? Tämän selvittämiseksi haettiin tutkimuksia, joissa everolimiuusia olisi verrattu näihin hoitovaihtoehtoihin edennyttä tai metastasoitunutta munuaissyöpää sairastavilla potilailla, jotka ovat saaneet vähintään yhtä aiempaa hoitoa. Kirjallisuushaun yksityiskohdat on kuvattu tarkemmin **liitteessä 2**.

Haussa tunnistettiin CheckMate 025 -tutkimuksen (Motzer ym. 2015a) lisäksi yksi faasin II sokkoutettu monikeskustutkimus (Motzer ym. 2015b). Tässä tutkimuksessa edennyttä tai metastasoitunutta munuaissyöpää sairastavat potilaat, jotka olivat saaneet vähintään yhtä antiangiogeenistä (verisuonten kasvua estävää) lääkehoitoa, satunnaistettiin saamaan nivolumabia annoksella 0,3 mg/kg (n = 60), 2,0 mg/kg (n = 54) tai 10,0 mg/kg (n = 54) kolmen viikon välein. Tutkimuksen ensisijainen tavoite oli arvioida nivolumabin annosvastetta suhteessa potilaiden elinaikaan ennen taudin etenemistä (PFS). Koska tässä tutkimuksessa ei käytetty nivolumabia myyntiluvassa määritellyllä annoksella (3 mg/kg), tutkimusta ei käsitellä tarkemmin tässä arvioinnissa.

Näiden lisäksi tunnistettiin kolme meneillään olevaa nivolumabi-tutkimusta, jotka on kuvattu **kappaleessa 3.1.2.**

Tutkimuksia, jossa everolimuusia olisi verrattu aksitinibiin, patsopanibiin, sorafenibiin tai sunitinibiin edennyttä tai metastasoitunutta munuaissyöpää sairastavilla potilailla, ei tunnistettu. Tämän takia tässä arvioinnissa ei ole tehty epäsuoraan vertailuun perustuvaa meta-analyysiä.

3.1.1 CheckMate 025 -tutkimus

CheckMate 025 on faasin III avoin satunnaistettu monikeskustutkimus, johon otettiin mukaan 821 edennyttä tai metastasoitunutta munuaissyöpää (kirkassolusyöpä) sairastavaa potilasta, jotka olivat aiemmin saaneet yhdestä kahteen antiangiogeenistä hoitoa. Tutkimukseen mukaan otettujen potilaiden täytyi lisäksi täyttää muun muassa seuraavat kriteerit:

- enintään kolme aikaisempaa hoitoa mukaan lukien sytokiinia tai solunsalpaajaa sisältävät hoidot,
- tauti oli edennyt tutkimukseen mukaan tuloa edeltävän kuuden kuukauden aikana,
- toimintakyky vähintään 70 pistettä Karnofskyn asteikolla.

Tutkimuksesta pois suljettiin muun muassa sellaiset potilaat,

- joilla oli etäpesäke keskushermostossa,
- jotka olivat aiemmin saaneet mTOR-estäjää tai
- joiden terveydentila vaati kortikosteroidihoitoa (>10 mg/pv prednisonia vastaava annos)

Tutkimukseen otettiin mukaan potilaita riippumatta kasvaimen PD-L1 -statuksesta. Potilaiden ominaispiirteet nivolumabi- ja everolimuusihoidohaaroissa olivat hyvin samankaltaiset lähtötilanteessa. Potilaiden iän mediaani oli 62 vuotta (vaihteluväli 18–88 vuotta). Seitsemänkymmentäviisi prosenttia potilaista oli miehiä. Puolet potilaista (49 %) kuului kohtalaisen riskin ryhmään, 15 prosentilla ennuste oli huono (MSKCC-ennustepisteillä mitattuna). Suurin osa potilaista (72 %) oli saanut yhtä aiempaa antiangiogeenistä hoitoa. Potilaista 59 prosenttia oli aiemmin hoidettu sunitinibilla, 30 prosenttia patsopanibilla ja 12 prosenttia aksitinibilla.

Tutkimuksessa nivolumabi (3 mg/kg) annosteltiin 60 minuutin infuusiona laskimoon kahden viikon välein. Annosmuutokset eivät olleet sallittuja. Everolimuusin annos oli 10 mg päivässä suun kautta. Everolimuusin annosta voitiin muuttaa. Molempia hoitoja voitiin jatkaa taudin etenemisen jälkeen, mikäli hoidosta oli kliinistä hyötyä ja haittavaikutusprofiili oli hyväksyttävä.

- nivolumabi hoitohaaran (n = 410) potilailla hoidon keston mediaani oli 5,5 kuukautta (vaihteluväli 0,1–29,6 kk) ja keskiarvo 8,9 kuukautta. Yhteensä 179 potilaan nivolumabihoitoa jatkettiin taudin etenemisen jälkeen. Jatkohoitoa sai 227 potilasta, joista everolimuusia sai 105, aksitinibia sai 99 ja patsopanibia 37 potilasta.
- everolimuusi hoitohaaran (n = 411) potilailla hoidon keston mediaani oli 3,7 kuukautta (vaihteluväli 0,2–25,7 kk) ja keskiarvo 6,5 kuukautta. Yhteensä 183 potilaan everolimuusihoidoa jatkettiin taudin etenemisen jälkeen. Jatkohoitoa sai 260 potilasta, joista aksitinibia sai 149 potilasta, patsopanibia 64 potilasta ja sorafenibia 38 potilasta. PD-1-salpaajaa sai 7 potilasta everolimuusiryhmässä.

Tutkimuksen ensisijainen lopputulosmuuttuja oli kokonaiselossaoloaika (OS). Toissijaisia lopputulosmuuttujia olivat vasteosuus (objective response rate, ORR), elossaoloaika ennen taudin etenemistä (PFS), elämänlaatu ja haittojen ilmaantuminen. Lisäksi tutkittiin kasvaimen PD-L1-ilmentymisen ja elossaoloajan yhteyttä.

3.1.2 Meneillään olevat tutkimukset

Kirjallisuuskatsauksen (liite 1) ja myyntiluvan haltijan toimittamien tietojen perusteella meneillään on seuraavat tutkimukset:

CheckMate 214 -tutkimus (NCT02231749) on avoin monikeskustutkimus, jossa potilaat (n ~ 1070) on satunnaistettu saamaan joko (1) nivolumabia ja ipilimumabia tai (2) sunitinibia. Tutkimuksen ensisijainen tavoite on arvioida hoitojen vaikutusta elinaikaan ennen taudin etenemistä (PFS) ja kokonaiselinaikaan (OS) edennyttä tai metastoitunutta munuaissyöpää

sairastavien potilaiden ensilinjan hoidossa. Tutkimus on alkanut vuonna 2014 ja aineiston keruu ensisijaisten tulosmuuttujien osalta, ennustetaan päättyvän vuonna 2019.

NCT02210117-tutkimus, jossa potilaat (n ~ 60) on satunnaistettu saamaan joko (1) nivolumabia, (2) nivolumabia ja bevasitsumabia tai (3) nivolumabia ja ipilimumabia. Tutkimuksen ensisijainen tavoite on arvioida hoitojen turvallisuutta ja siedettävyyttä edennyttä tai metastasoitunutta munuaissyöpää sairastavilla potilailla. Tutkimuksen kelpoisuusstandardit sallivat sellaisten potilaiden mukaan oton, joita on hoidettu aiemmin sytokiiniin, TKI- tai mTOR -estäjällä (ei kuitenkaan bevasitsumabilla). Tutkimus on alkanut vuonna 2014 ja aineiston keruun ennustetaan päättyvän ensisijaisten tulosmuuttujien osalta vuonna 2018.

CheckMate 374 -tutkimus (NCT02596035) on faasin 3b/4 monikeskustutkimus, jossa potilaat (~150) saavat nivolumabia monoterapiana. Tutkimuksen ensisijainen tavoite on arvioida immuunivälitteisiä haittavaikutusten (aste ≥ 3) ilmaantumista edennyttä tai metastasoitunutta munuaissyöpää sairastavilla potilailla, jotka ovat saaneet yhdestä kahteen aiempaa VEGF-täsmähoitoa. Tutkimus on alkanut vuonna 2015 ja aineiston keruun ennustetaan päättyvän ensisijaisten tulosmuuttujien osalta vuonna 2017.

3.2 Mikä on nivolumabin vaikutus hoidon lopputuloksiin?

CheckMate 025 -tutkimuksen tulokset on raportoitu **taulukossa 5**.

Taulukko 5. Yhteenveto CheckMate 025 -tutkimuksen tuloksista.

	Nivolumabi (n = 410)	Everolimuusi (n = 411)	Suhteellinen ero HR (95 % LV)
Elossaoloajan (OS) mediaani, kk (95% LV)	25,0 (21,8–NE)	19,6 (17,6–23,1)	0,73 (0,57–0,93)
Elossaoloaika ennen taudin etenemistä (PFS) mediaani, kk (95% LV)	4,6 (3,7–5,4)	4,4 (3,7–5,5)	0,88 (0,75–1,03)
Hoitovaste (ORR), %	25	5	0,21 (0,14–0,33) ¹
Täydellinen vaste (CR), %	1	<1	
Osittainen vaste (PR), %	24	5	

¹ Fimean laskema riskisuhde (RR). HR: hasardisuhde; LV: luottamusväli; NE: ei arvioitavissa.

3.2.1 Kokonaiselossaoloaika

Tutkimuksessa elossaoloajan mediaani oli 5,4 kuukautta pidempi (25,0 kk vs. 19,6 kk, hasardisuhde 0,73, 95 %:n LV 0,57–0,93) nivolumabia saaneessa ryhmässä verrattuna everolimuusiryhmään (**taulukko 5**).

3.2.2 Elossaoloaika ennen taudin etenemistä

Tutkimuksessa ei havaittu eroa elossaoloajassa ennen taudin etenemistä (**taulukko 5**).

Edenneellä taudilla tarkoitetaan, että mitattavien pesäkkeiden pisimpien halkaisijoiden summa on suurentunut kaksikymmentä prosenttia tai enemmän verrattuna pienimpään mitattuun summaan tai on ilmaantunut yksikin uusi pesäke (RECIST 1.1 -kriteerit, Eisenhauer ym. 2009). Elossaoloajalla ennen taudin etenemistä tarkoitetaan aikaa tutkimuksen alusta taudin etenemiseen tai kuolemaan (mistä tahansa syystä).

3.2.3 Hoitovaste

Tutkimusnäytön perusteella hyvin pieni osa edennyttä munuaissyöpää sairastavista potilaista saavuttaa täydellisen vasteen (**taulukko 5**). Sen sijaan osittaisen vasteen saaneiden potilaiden osuus on suurempi nivolumabiryhmässä kuin everolimuusien saaneilla potilailla.

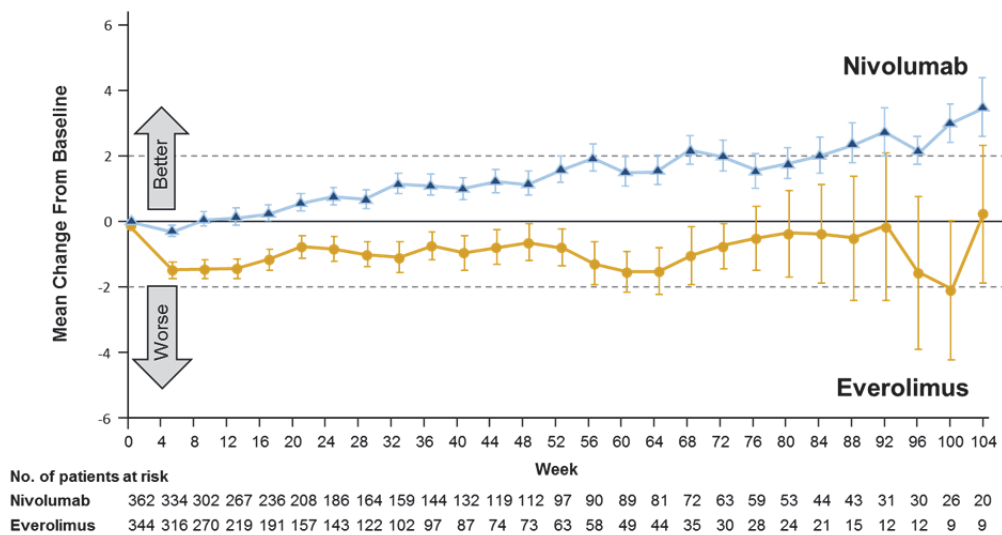
Mediaani-aika täydellisen tai osittaisen hoitovasteen saavuttamiseen oli 3,5 kuukautta nivolumabiryhmässä (n = 103, 25 % potilaista) ja 3,7 kuukautta everolimuusiryhmässä (n = 22, 5 % potilaista). Vastaavasti hoitovasteen keston mediaani oli 12 kuukautta molemmissa tutkimusryhmissä.

Hoitovasteen määrittäminen perustuu kasvainten koon muutoksen mittaamiseen. Täydellinen vaste (CR) tarkoittaa, että syöpää ei enää havaita kuvantamistutkimuksissa. Osittaisella vasteella tarkoitetaan sitä, että mitattavien syöpäpesäkkeiden halkaisijoiden summa pienentyy 30 prosenttia tai enemmän. (Eisenhauer ym. 2009)

3.2.4 Elämänlaatu

Potilaiden elämänlaatua mitattiin FKSI-DRS -mittarilla (Cella ym. 2007). FKSI-DRS pisteet voivat vaihdella välillä 0–36. Mitä suurempi arvo on, sitä parempi on elämänlaatu. Mittarin MID-raja-arvoksi (minimal important difference, pienin kliinisesti merkittävä ero) on esitetty 2–3 pisteen muutosta.

Lähtötilanteessa elämänlaatupisteiden mediaani, 31,0 pistettä, oli sama sekä nivolumabi- että everolimuusi-hoitoaaran potilailla. Elämänlaatua mitattiin neljän viikon välein aina viikkoon 104 asti (kuvio 1). Nivolumabiryhmän potilaiden elämänlaatu oli eri mittausajankohtina 0–3 pistettä (mediaani) lähtötilannetta parempi. Parhaat tulokset (3 pisteen muutos) raportoitiin viikon 92 jälkeen, jolloin elämänlaatu tiedot olivat käytettävissä noin 30 potilaalta. Vastaa- vasti everolimuusiryhmän elämänlaatu oli eri mittausajankohtina 0–3 pistettä (mediaani) lähtötilannetta huonompi. Tutkimusryhmien välillä oli tilastollisesti merkittävä ero koko seuranta- jaksan ajan.



Kuvio 1. Elämänlaadun keskimääräinen muutos eri mittauspisteissä nivolumabi ja everolimuusi-tutkimushaaroissa CheckMate 025 -tutkimuksessa (myyntiluvan haltijan toimittama kuvio, Sharma ym. 2015, suullinen esitys).

3.3 Onko nivolumabin vaikutus erilainen eri potilasryhmissä?

CheckMate 025 -tutkimuksen perusteella nivolumabihoidon suhteellinen vaikutus kokonaiselossaoloaikaan (hasardisuhde, HR) on samansuuntainen PD-L1-statuksen, MSKCC-ennustepisteiden ja hoitolinjan mukaisissa alaryhmissä (taulukko 6). Alaryhmäanalyysin perusteella on mahdollista, että yli 75-vuotiailla nivolumabihoidon hyödyt everolimuusin verrattuna jäävät vaatimattommaksi. Johtopäätösten tekemistä rajoittaa kuitenkin yli 75-vuotiaiden vähäinen määrä tutkimuksessa, jonka vuoksi näihin havaintoihin tulee suhtautua varauksin. Ikäryhmään liittyvän alaryhmäanalyysin perusteella ei ole mahdollista tehdä yksiselitteisiä johtopäätöksiä siitä, että hoidon teho olisi erilainen ikäryhmästä riippuen.

Taulukko 6. Alaryhmäanalyysin tuloksia nivolumabihoidon vaikutuksista elossaoloaikaan (OS) everolimuuhoitoon verrattuna (CheckMate 025 -tutkimus).

	N	HR (95 % LV)
Ikä		
< 65 vuotta	497	0,78 (0,60–1,01)
65–75 vuotta	250	0,64 (0,45–0,91)
≥ 75 vuotta	74	1,23 (0,66–2,31)
PD L1 -status		
≥1 %	181	0,79 (0,53–1,17)
<1 %	575	0,77 (0,60–0,97)
≥5 %	85	Ei raportoitu ¹
<5 %	671	Ei raportoitu ¹
MSKCC-ennustepisteet		
hyvä	293	0,89 (0,59–1,32)
kohtalainen	404	0,76 (0,58–0,99)
huono	124	0,47 (0,30–0,73)
Aiempien antiangiogeenisten hoitolinjojen määrä		
1	591	0,71 (0,56–0,90)
2	230	0,89 (0,61–1,29)

¹ Tulokset olivat samansuuntaiset ryhmissä, jossa kasvaimen PD L1 ilmentyminen oli ≥5 % ja <5 %. HR: hasardisuhde; LV: luottamusväli; MSKCC: Memorial Sloan-Kettering Cancer Center.

Nivolumabihoitoa voidaan jatkaa niin kauan kuin siitä todetaan olevan kliinistä hyötyä tai kunnes potilas ei enää siedä sitä (valmisteyhteenveto). Tällä hetkellä nivolumabihoidon keston vaikutuksesta hoidon lopputuloksiin ei ole saatavilla julkaistua tietoa. Sen takia Fimea pyysi myyntiluvan haltijaa toimittamaan tietoja nivolumabi- ja everolimuuhoitojen keskimääräisestä kokonaiskestosta CheckMate 025 -tutkimuksen seuraavissa alaryhmissä:

- potilailla, joiden tutkimuslääkkeen käyttö loppui taudin etenemiseen,
- potilailla, joiden tutkimuslääkkeen käyttö jatkui taudin etenemisen jälkeen.

Myyntiluvan haltijan mukaan hoidon kestoon liittyvä tieto on saatavilla ainoastaan koko tutkimuspopulaation osalta. Alaryhmiin jaoteltuna tietoa ei ole saatavilla. Lisäksi Fimea pyysi myyntiluvan haltijaa toimittamaan CheckMate 025 -tutkimuksen kokonaiselossaoloaikatulokset eriteltynä taudin etenemisen jälkeisen lääkehoidon mukaan. Myyntiluvan haltijan mukaan tietoa ei ole saatavilla.

3.4 Millainen on nivolumabin turvallisuus hoitovaihtoehtoihin verrattuna?

Nivolumabin yleisimpiä haittavaikutuksia (≥ 10 % potilaista) ovat väsymys, pahoinvointi, kutina, ripuli, vähentynyt ruokahalu ja ihottuma (taulukko 7 ja valmisteyhteenveto). CheckMate 025 -tutkimuksessa nivolumabihoitoa saaneilla potilailla ilmeni vähemmän haittoja, mukaan lukien vakavat haitat (aste 3–4) ja hoidon keskeyttämiseen johtaneet haitat, kuin everolimuuhoitoa saaneilla potilailla.

Nivolumabin käyttöön liittyy immuunivälitteisiä haittavaikutuksia kuten keuhkotulehdus, suolistotulehdus maksatulehdus, munuaistulehdus ja munuaisten vajaatoiminta, endokrinopatit ja ihottuma. Näiden ilmenemis- ja korjaantumisaikoja on kuvattu tarkemmin valmisteyhteenvedossa.

Vertailevaa tutkimustietoa nivolumabin turvallisuudesta aksitinibiin, patsopanibiin, sora-feniibiin tai sunitinibiin verrattuna ei ole saatavilla.

Taulukko 7. Nivolumabi- ja everolimuusihoitoihin liittyvien haittojen esiintyminen (% potilaista) CheckMate 025 -tutkimuksessa.

	Nivolumabi (n = 406) % potilaista		Everolimuusi (n = 397) % potilaista	
	Aste 1–5	Aste 3–4	Aste 1–5	Aste 3–4
Vähintään yksi haitta	79		88	
Haitta, aste 3 - 4	19		37	
Hoidon keskeyttämiseen johtanut haitta	8		13	
Väsymys	33	2	34	3
Pahoinvointi	14	<1	17	1
Kutina	14	0	10	0
Ripuli	12	1	21	1
Vähentynyt ruokahalu	12	<1	21	1
Ihottuma	10	<1	20	1
Yskä	9	0	19	0
Anemia	8	2	24	8
Hengenahdistus	7	1	13	1
Perifeerinen turvotus	4	0	14	1
Keuhkotulehdus	4	1	15	3
Limakalvotulehdus	3	0	19	3
Makuhäiriö	3	0	13	0
Hyperglykemia	2	1	12	4
Suutulehdus	2	0	29	4
Hypertriglyseridemia	1	0	16	5
Nenäverenvuoto	1	0	10	0

3.5 Pohdinta

Näyttö nivolumabin vaikutuksista perustuu yhteen faasin III -tutkimukseen (CheckMate 025). Sen perusteella nivolumabi on teholtaan parempi kuin everolimuusi edenneen munuaissyövän hoidossa potilailla, joiden tauti on edennyt aiemman sunitinibi- tai patsopanibihoidon aikana tai sen jälkeen. Myös nivolumabin turvallisuusprofiili näyttää suotuisalta everolimuusihoitoon verrattuna.

Fimean näkemykseen mukaan CheckMate 025 -tutkimuksen tulosten soveltamisessa tulisi kiinnittää huomiota seuraaviin asioihin:

Potilasryhmä

Tutkimuksessa yli 75-vuotiaita oli 9 prosenttia. Suomessa kolmannes munaissyöpädiagnoosin saaneista potilaista on yli 75-vuotiaita (Suomen syöpärekisteri 2016). Se rajoittaa CheckMate 025 -tutkimuksen tulosten sovellettavuutta Suomeen. Lisäksi tutkimuksen alaryhmäanalyysin perusteella voi olla mahdollista, että nivolumabin teho yli 75-vuotiailla on vaatimattomampi kuin koko tutkimusväestössä (**taulukko 6**). Johtopäätösten tekemistä rajoittaa kuitenkin yli 75-vuotiaiden vähäinen määrä tutkimuksessa, jonka vuoksi näihin havaintoihin tulee suhtautua varauksin. Ikäryhmään liittyvän alaryhmäanalyysin perusteella ei ole mahdollista tehdä yksiselitteisiä johtopäätöksiä siitä, että hoidon teho olisi erilainen ikäryhmästä riippuen.

Alaryhmäanalyysien tulos (hasardisuhde, HR) on samansuuntainen sekä toisen että kolmannen linjan hoidossa (1 tai 2 aiempaa antiangiogeenista hoitoa). Kolmannen hoitolinjan potilaita (n = 230) on tutkimuksessa kuitenkin vähemmän kuin toisen hoitolinjan potilaita (n = 591). Toisin sanoen, tutkimusnäyttöä nivolumabihoidon vaikutuksista, potilailla jotka ovat saaneet kahta aiempaa antiangiogeenista hoitoa, on rajoitetusti.

Kasvaimen PD-L1-ilmentyminen ei näytä olevan tekijä, jonka avulla voitaisiin ennustaa nivolumabihoidon vaikutusta edennyttä munuaissyöpää sairastavavilla potilailla.

Nivolumabin turvallisuutta ei ole tutkittu alle 18-vuotiailla tai potilailla, joilla on vaikea maksan tai munuaisten vajaatoiminta, autoimmuunisairaus tai potilailla, joilla on käytössä immuunisalpaaja.

Arvioitava lääkehoito.

Julkaistun tutkimustiedon perusteella ei tiedetä, onko lyhytkestoisen hoidon vaikutuksissa eroa verrattuna pitkäkestoiseen nivolumabihoitoon. Toisin sanoen, nivolumabihoidon optimaalinen kesto ei ole tiedossa. CheckMate 025-tutkimuksessa nivolumabihoidon keston mediaani oli 5,5 kuukautta ja keskiarvo 8,9 kuukautta. Hoitoa voitiin kuitenkin jatkaa niin kauan kuin siitä todettiin olevan kliinistä hyötyä tai kunnes potilas ei enää sietänyt sitä. Pissimmillään nivolumabia käytettiin yli 29 kuukautta ja lyhimmillään alle kuukauden.

Myöskään jatkohoidojen vaikutuksesta lopputuloksiin ei ole saatavilla julkaistua tietoa. Tutkimushaarojen välillä on eroja tutkimuslääkkeen lopetuksen jälkeen annettavissa jatkohoidoissa. Sen takia on mahdollista, että tulos kuvaa hoitostrategian (nivolumabi + jatkohoito) eikä nivolumabin vaikutusta kokonaisuolosuhteiden aikana. Toisin sanoen jatkohoidot voivat väärinää nivolumabihoidon ja kokonaisuolosuhteiden välistä yhteyttä.

Vertailuhoidot

CheckMate 025 -tutkimus on ensimmäinen, jossa osoitetaan elinaikahyötyä aiemmin hoitettussa edennyttä munuaissyöpää sairastavassa potilaspopulaatiossa aktiivihoidon verrattuna.

Lopputulokset

Immuunivasteen muuntajilla (kuten esim. nivolumabilla) hoitovaste voi tulla esiin hitaasti, ja hoidon todellinen hyöty saattaa näkyä vasta 1–2 vuoden kuluttua hoidon aloituksesta lisääntyneenä elossaolevien potilaiden osuutena. Tällaisia havaintoja on tehty esimerkiksi keuhkosyövän hoidossa. (Koivunen ym. 2016)

Check Mate 025 -tutkimuksessa on käytetty RECIST 1.1. -kriteerejä hoidon vasteen mittaamisessa. Kriteerejä käytetään yleisesti syöpälääketutkimuksissa (EMA 2013). Immuno-onkologisten hoitojen, kuten nivolumabin, vasteet voivat kuitenkin tulla viiveellä. Sen takia voi olla, ettei hoidon todellinen hyöty näy elossaoloajassa ennen taudin etenemistä (PFS). Toisin sanoen, nivolumabi-tutkimuksissa on havaittu elinaikahyötyä (OS) ilman merkittäviä PFS vaikutuksia.

Nivolumabihoitoon liittyen tulisi kerätä lisätietoa muun muassa hoidon kohdentumisesta, kestosta, jatkohoidoista, haittojen ilmaantumisesta ja hoidon lopputuloksista.

4 KUSTANNUKSET

Kustannusten arviointi on tehty Fimean toimesta. Tässä arvioinnissa Fimea ei pyytänyt myyntiluvan haltijaa toimittamaan budjettivaikutusanalyysiä. Sen sijaan myyntiluvan haltijalta pyydettiin vastauksia yksittäisiin kysymyksiin, jotka koskivat esimerkiksi hoidon kestoa.

Kustannukset laskettiin potilaalle, jonka paino on 77,95 kiloa (FINRISKI 2012). Analyyseissä huomioitiin lääke ja annostelukustannukset sairaalan näkökulmasta. Lisäksi analyysissä huomioitiin avohuollossa käytettävien vertailuhoitojen kustannukset. Haittavaikutusten hoidon kustannukset oletettiin lääkekustannuksiin verrattuna pieneksi, minkä takia niitä ei huomioitu analyysissä. Budjettivaikutusanalyysissä kustannuksia tarkasteltiin vuoden ajanjaksoita.

4.1 Mikä on nivolumabin ja sen hoitovaihtoehtojen hinta?

Nivolumabi maksaa noin 3 600–4 300 euroa hoitovaihtoehtojaan enemmän kuukaudessa. **Taulukossa 8** on esitetty vertailtavien lääkeaineiden hinnat, joita on käytetty hoidon kustannusten laskennassa. Lääkekustannusten laskennassa on käytetty seuraavaa annostusta:

- **Nivolumabi:** 3 mg/kg kahden viikon välein.
- **Aksitinibi:** 5 mg kaksi kertaa vuorokaudessa.
- **Everolimuusi:** 10 mg kerran vuorokaudessa.
- **Patsopanibi:** 800 mg kerran vuorokaudessa.
- **Sorafenibi:** 400 mg kaksi kertaa vuorokaudessa.
- **Sunitinibi:** 50 mg kerran vuorokaudessa 4 viikon ajan, minkä jälkeen on 2 viikon hoitotauko.

Esimerkkipotilaan (77,95 kg) yhteen hoitokertaan tarvitaan 234 mg nivolumabia (annostus 3 mg/kg). Se tarkoittaa kahta 10 ml ja yhtä 4 ml injektiopulloa olettaen, että ylijäävää osuutta injektiopullosta ei voida hyödyntää.

Taulukko 8. *Lääkkeiden hinnat (Lähde: IMS Health myyntitilastot 22.4.2016). Nivolumabin hinta on tukkuhinta. Muiden lääkkeiden hinta on veroton vähittäismyyntihinta. (kuukausi = 30,4 pv = 365 pv / 12)*

Lääke	Vahvuus	Myyntipakkaus	Hinta (€)	Lääkekustannukset kuukaudessa (€)
Nivolumabi	10 mg/ml	4 ml 10 ml	591,20 1 478,00	7706,71
Aksitinibi	5 mg	56 tabl.	3 781,27	4107,63
Everolimuusi	10 mg	30 tabl.	3 326,41	3372,61
Patsopanibi	400 mg	60 tabl.	3 556,65	3606,05
Sorafenibi	200 mg	112 tabl.	3 609,82	3921,38
Sunitinibi	50 mg	28 kaps.	4 964,80	3595,54

4.2 Millainen on nivolumabihoidon kokonaiskustannus hoitovaihtoehtoihin verrattuna?

Vertailtavien hoitojen lääke- ja annostelukustannukset on esitetty **taulukossa 9**. Fimean arvioon mukaan nivolumabihoido maksaa 46 000–74 000 euroa potilasta kohti (hoidon kesto 5,5–8,9 kk). Lisäkustannukset nivolumabin hoitovaihtoehtoihin verrattuna ovat noin 25 000–54 500 euroa potilasta kohden. Arvioissa on huomioitu ainoastaan lääke- ja annostelukustannukset. Mahdollista vaihtelua vertailuhoitojen kestossa ei ole huomioitu.

Taulukko 9. Hoito-ohjelmien kustannukset potilasta kohden.

Lääke	Nivol.	Aksit.	Ever.	Patsop.	Soraf.	Sunit.
Hoidon kesto (kk)	5,5–8,9	4,9	6,3	5,6	5,0	6,0
Lääke-kustannukset (€)	42 387 – 68 204	19 965 ¹⁾	21 134 ¹⁾	20 035 ¹⁾	19 565 ¹⁾	20 126 ¹⁾
Annostelu-kustannukset (€)	3 673 – 5 910	0	0	0	0	0
Yhteensä (€)	46 060 – 74 114	19 965	21 134	20 035	19 565	20 126
Nivolumabihoidon lisäkustannus (€)		26 095 – 54 150	24 926 – 52 981	26 025 – 54 080	26 495 – 54 550	25 933 – 53 988

¹⁾ Lääkekustannus perustuu sairaskorvauksen erityiskorvaustietoihin (keskimääräinen kustannus, €/potilas) vuodelta 2014 (Fimea ja Kela 2015). Kustannuksista on vähennetty arvonlisäveron (10 %) osuus.

Hoidon kesto

Hoidon kokonaiskustannukset riippuvat oleellisesti hoidon pituudesta. Nivolumabihoidon kustannukset arvioitiin sekä 5,5 kuukauden että 8,9 kuukauden pituisille hoidoille. Ne ovat hoidon keston mediaani ja keski-arvo CheckMate 025 -tutkimuksessa.

Aksitinibi-, everolimuusi-, patsopanibi-, sorafenibi- ja sunitinibihoitojen pituudeksi oletettiin 4,9–6,3 kuukautta. Tämä saatiin jakamalla **taulukossa 9** raportoitu lääkekustannus saman hoidon lääkekustannuksella kuukaudessa (**taulukko 8**).

Lähestymistapa voi aliarvioida vertailuhoitojen kestoja ja kustannuksia, koska laskelma perustuu yhden kalenterivuoden korvaustietoihin. Lähestymistapa ei myöskään huomioi todellisia hoitoannoksia, jotka voivat erota **kappaleessa 4.1.** ilmoitetuista annoksista. Toisaalta everolimuusihoidon keskimääräinen kesto CheckMate 025 -tutkimuksessa oli 6,5 kuukautta, mikä vastaa hyvin tässä raportissa käytettyä arviota.

Annostelukustannukset.

Nivolumabi annetaan laskimoon 60 minuutin kuluessa kahden viikon välein. Nivolumabin annostelukustannuksena käytettiin 307 € per annostelu. Se on hintaindeksikorjattu yksikkökustannus syöpätautien avohoitokäynnille (Kapiainen ym. 2014). Avohoitokäynnin hinnan käyttäminen voi yliarvioida annostelukustannukset.

Haittavaikutusten hoidon kustannukset

Haittavaikutusten hoidon kustannuksia ei huomioitu tässä analyysissä, koska ne ovat vähäiset suhteessa nivolumabihoidon kokonaiskustannuksiin. Mikäli esimerkiksi 10 prosenttia potilaista saa haittavaikutuksen, jonka hoidon kustannus potilasta kohti on 1 000 euroa, niin tällöin vaikutus keskimääräiseen potilaskohtaiseen kokonaiskustannukseen on 100 euroa.

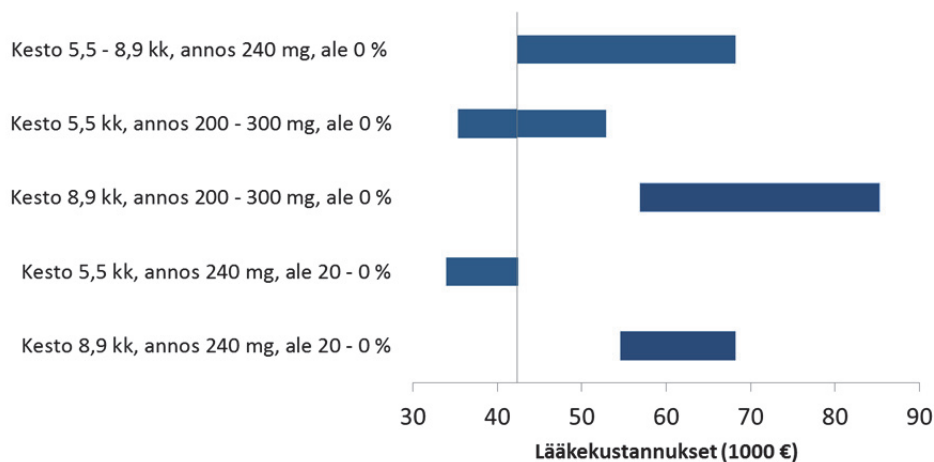
Fimean oletus on, että nivolumabin haittojen hoidosta aiheutuu pienemmät kustannukset kuin sen hoitovaihtoehtojen haittojen hoidosta. Myyntiluvan haltija on aiemmassa raportissa, joka käsitteli PD-1 -vasta-aineita melanooman hoidossa, arvioinut haittavaikutusten hoidon kustannuksiksi 176 €/potilas (Härkönen ym. 2015). Esimerkiksi everolimuusin liittyvien haittojen hoito voi olla noin 500 euroa kalliimpaa per potilas. Tämä karkea arvio everolimuusiin liittyvien haittojen kustannuksista on johdettu Englannin ja Walesin arviointiviranomaisen (Nice) raportista (Pitt ym. 2010).

Herkkyysanalyysit

Hoidon keskimääräisiin lääkekustannuksiin (**taulukko 8**) voivat vaikuttaa esimerkiksi hoidon kesto, seuraavat hoitolinjat, potilaan paino ja sairaaloille mahdollisesti myönnetty alennukset. Jossain tapauksissa on myös mahdollista hyödyntää yli jäävä osuus injektio-pullosta toisen potilaan hoidossa.

Kuviossa 3 on havainnollistettu hoidon keston, annoksen ja mahdollisten alennusten vaikutusta lääkekustannuksiin. Käytetyt annokset 200, 240 ja 300 mg vastaavat 67, 80 ja 100 kiloa painavien potilaiden annoksia. Valmisteyhteenvedon mukaan annoksen (3 mg/kg) suu-

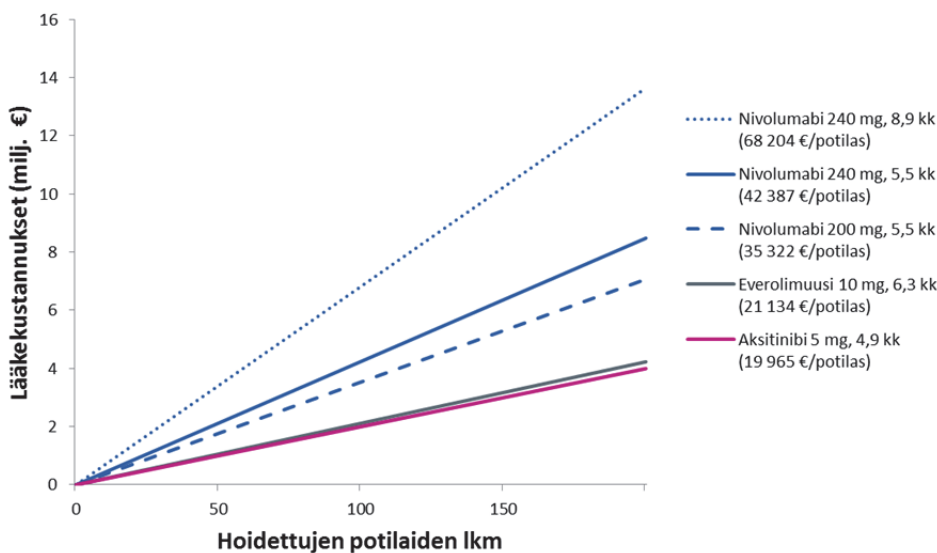
rentamista tai pienentämistä ei suositella. Herkkyysanalyysissä käytetyt sairaala-alennuksen arvot (0–20 %) on valittu sattumanvaraisesti. Fimealla ei ole tiedossa nivolumabin mahdollisia sairaala-alennuksia.



Kuvio 2. Hoidon keston, kerta-annoksen ja mahdollisten sairaaloille myönnettyjen alennusten vaikutus nivolumabin lääkekustannuksiin per potilas. Kuviossa y-akseli leikkaa x-akselin kohdassa 42 387€. Se on perusanalyysin tulos, jossa hoidon kesto on 5,5 kuukautta, annos 240 mg ja alennus 0%.

4.3 Mikä on nivolumabihoidon budjettivaikutus?

Budjettivaikutus riippuu muun muassa hoidettavien potilaiden lukumäärästä ja hoidon kestosta. Hoidettujen potilaiden lukumäärän vaikutusta lääkekustannuksiin on havainnollistettu kuviossa 3.



Kuvio 3. Hoidettujen potilaiden lukumäärän vaikutus lääkekustannuksiin. Laskelmasa ei ole huomioitu mahdollisia nivolumabin sairaala-alennuksia. Patsopanibin (20 035 €/potilas), sorafenibin (19 565 €/potilas) ja sunitinibin (20 126 €/potilas) lääkekustannukset vastaavat everolimuusin ja aksitinibin kustannuksia.

Myyntiluvan haltija on arvioinut, että nivolumabia saisi Suomessa 24 edennyttä munuais-syöpää sairastavaa potilasta vuodessa. Arvioissa käytetty lähestymistapa on kuvattu liitteessä 3. Vastaavasti, Fimean arvion mukaan, nivolumabia voisi saada noin 50 edennyttä

munuaissyöpää sairastavaa potilasta vuodessa. Fimean arvio perustuu oletukseen, että Suomessa hoidetaan vuodessa yli kahtasataa edennyttä munuaissyöpää sairastavaa potilasta, jotka ovat saaneet vähintään yhtä aiempaa hoitoa. Arvio kahdestasadasta potilaasta on aksitiinibista, everolimuusista tai sorafenibista erityiskorvausta munuaissyöpädiagnoosilla saaneiden potilaiden lukumäärään vuonna 2015 (**kappale 2.2**). Mikäli 25 prosenttia näistä potilaista saisi nivolumabihoitoa, se tarkoittaisi noin 50 nivolumabilla hoidettua potilasta Suomessa vuodessa.

Potilaiden lukumäärän ja hoidon keston lisäksi budjettivaikutus riippuu siitä, korvaako nivolumabi muiden hoitovaihtoehtojen käyttöä vai käytetäänkö sitä muiden hoitovaihtoehtojen lisäksi yhtenä uutena hoitolinjana. Sen takia budjettivaikutuksen arvioinnissa on huomioitu kaksi skenaariota.

Skenaario 1. Nivolumabi korvaa sen hoitovaihtoehtoja edenneen tai metastasoituneen munuaissyövän toisen ja myöhempien linjojen hoidossa. Tällöin nivolumabin hoidosta aiheutuva lisäkustannus on noin 25 000–54 500 €/potilas (**taulukko 9**). Se tarkoittaa, että budjettivaikutus voi olla noin

- 0,6–1,4 miljoonan euroa, jos hoidetaan 25 potilasta vuodessa,
- 1,2–2,7 miljoonaa euroa, jos hoidetaan 50 potilasta vuodessa,
- 1,8–4,1 miljoonaa euroa, jos hoidetaan 75 potilasta vuodessa.

Skenaario 2. Nivolumabia käytetään muiden hoitovaihtoehtojen lisäksi yhtenä uutena hoitolinjana. Tällöin budjettivaikutus vastaa nivolumabihoidon kustannuksia (46 000–74 000 €/potilas, **taulukko 9**). Se tarkoittaa, että budjettivaikutus voi olla noin

- 1,2–1,9 miljoonan euroa, jos hoidetaan 25 potilasta vuodessa,
- 2,3–3,7 miljoonaa euroa, jos hoidetaan 50 potilasta vuodessa,
- 3,5–5,6 miljoonaa euroa, jos hoidetaan 75 potilasta vuodessa.

Fimean näkemys mukaan on mahdollista, että nivolumabilla hoidetaan vuodessa noin 50 potilasta. Lisäksi on todennäköistä, että budjettivaikutus on skenaarioiden 1 ja 2 välissä. Se tarkoittaisi noin 1,2–3,7 miljoonan vuotuista budjettivaikutusta (50 potilasta; nivolumabin budjettivaikutus 25 000–74 000 €/potilas).

Budjettivaikutuksen arvioinnissa on huomioitu lääke- ja annostelukustannukset. Arvioon liittyy merkittäviä epävarmuuden lähteitä. Esimerkiksi hoidon kohderyhmän tarkkaa kokoa ei tiedetä. Myös eri hoitojen todellinen kesto vaikuttaa merkittävästi kustannuksiin ja budjettivaikutukseen. Budjettivaikutuksen arvioinnissa ei myöskään ole huomioitu mahdollisia sairaaloille myönnettäviä alennuksia.

4.4 Pohdinta

Kaikki edenneen munuaissyövän lääkehoidot ovat kalliita. Arvio nivolumabihoidon lisäkustannuksista sen hoitovaihtoehtoihin verrattuna on noin 25 000–54 500 €/potilas. Hoidon kesto vaikuttaa kaikkien hoitovaihtoehtojen kustannuksiin. Lääkekustannuksiin verrattuna esimerkiksi haittavaikutusten hoidon ja hoidon seurannan kustannukset ovat oletettavasti pienet.

Hoidon tehon ja turvallisuuden perusteella nivolumabin käyttö edenneen munuaissyövän hoidossa vaikuttaa hoidollisesti järkevältä. Nivolumabin tämänhetkinen listahinta ilman alennuksia johtaa kuitenkin suuriin potilaskohtaisiin kustannuksiin. Sairaalalääkkeen nopea arviointiprosessi ei ota kantaa hoidon varsinaiseen kustannusvaikuttavuuteen. Päätöksentekijän tulee viime kädessä arvioida se, kuinka paljon lääkkeen tuomasta lisähyödystä voidaan maksaa.

Kustannusvaikuttavuusanalyysien voidaan, ainakin teoriassa, tunnistaa ne hoidot jotka tuottavat mahdollisimman paljon terveyttä käytettävissä olevilla resursseilla. Kustannusvaikuttavuuden arviointiin liittyy lukuisia oletuksia ja puutteita, ja se tehdään yleensä mallintaen lyhyen aikavälin tutkimustietoa hoidon vaikutuksista pitkälle aikavälille. Sen suurin etu kuitenkin lienee, että se mahdollistaa saman yksikön (esim. €/QALY) käytön eri arvioinneissa ja parhaimmillaan osoittaa päätöksentekoon liittyvät epävarmuuden lähteet. Tämä auttaa johdonmukaisessa päätöksenteossa, vaikka päätöksiin toki vaikuttavat monet muutkin arvot ja tekijät kuin kustannusvaikuttavuus.

Fimean intressisissä on selvittää, miten kustannusvaikuttavuus voitaisiin integroida osaksi sairaalalääkkeisiin liittyvää päätöksentekoa huomioiden sairaaloiden nopean tiedon tarpeen ja päätöksentekoprosessit.

LÄHTEET

Borodulin K, Levälähti E, Saarikoski L, ym. Kansallinen FINRISKI 2012 -terveystutkimus. Osa 2: Tutkimuksen taulukko-liite. Terveystutkimus ja hyvinvoinnin laitos, raportti 22/2013. www.julkari.fi/handle/10024/114942. Tekstiviite: (FINRISKI 2012)

Cella D, Yount S, Brucker PS, ym. Development and validation of a scale to measure disease-related symptoms of kidney cancer. *Value Health*. 2007;10(4):285-93.

Choueiri TK, Escudier B, Powles T, ym. Cabozantinib versus Everolimus in Advanced Renal-Cell Carcinoma. *N Engl J Med*. 2015;373(19):1814-23.

Eisenhauer EA, Therasse P, Bogaerts J, ym. New response evaluation criteria in solid tumours: revised RECIST guideline (version 1.1). *Eur J Cancer*. 2009;45(2):228-47.

European Medicines Agency (EMA). Guideline on the evaluation of anticancer medicinal products in man. EMA/CHMP/205/95/Rev.4. [päivitetty 1.7.2013]. www.ema.europa.eu

Escudier B, Eisen T, Stadler WM et al. Sorafenib in advanced clear-cell renal-cell carcinoma. *N Engl J Med* 2007;356:125-134.

Escudier B, Porta C, Schmidinger M, ym. Renal cell carcinoma: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol*. 2014;25 Suppl 3:iii49-56.

Fimea ja Kela. Suomen lääketilasto 2014. Helsinki 2015.

Härkönen U, Kiviniemi V, Kuusiranta K, Laine J, Oravilahti T. PD-1-vastaineet edenneen melanooman hoidossa. Lääkealan turvallisuus- ja kehittämiskeskus Fimea. Fimea kehittää, arvioi ja informoi -julkaisusarja 5/2015. 27 s.

Kapiainen S, Väisänen A, Haula T. Terveysten- ja sosiaalihuollon yksikkökustannukset Suomessa vuonna 2011. Tampere: Terveysten ja hyvinvoinnin laitoksen raportti 3/2014.

Kiviniemi V, Oravilahti T, Jyrkkä J, Kastarinen H, Peura P. Edenneen munuaissyövän ensilinjan lääkähoidot. Lääkealan turvallisuus- ja kehittämiskeskus Fimea. Fimea kehittää, arvioi ja informoi -julkaisusarja 4/2013.

Koivunen J, Knuutila A, Mali P. Levinneen keuhkosyövän nykyaikainen lääkehoito – mitä totunnaisten solunsalpaajien lisäksi? *Duodecim* 2016;132:555-60.

Lu J, Lee-Gabel L, Nadeau MC ym. Clinical evaluation of compounds targeting PD-1/PD-L1 pathway for cancer immunotherapy. *J Oncol Pharm Pract*. 2015;21(6):451-67.

Motzer RJ, Michaelson MD, Redman BG, ym. Activity of SU11248, a multitargeted inhibitor of vascular endothelial growth factor receptor and platelet-derived growth factor receptor, in patients with metastatic renal cell carcinoma. *J Clin Oncol*. 2006a;24(1): 16-24.

Motzer RJ, Rini BI, Bukowski RM, ym. Sunitinib in patients with metastatic renal cell carcinoma. *JAMA* 2006b;295(21): 2516-2524.

Motzer RJ, Escudier B, Oudard S et al. Efficacy of everolimus in advanced renal cell carcinoma: a double-blind, randomized, placebo-controlled phase III trial. *Lancet* 2008; 372: 449-456.

Motzer RJ, Escudier B, McDermott DF, ym. Nivolumab versus Everolimus in Advanced Renal-Cell Carcinoma. *N Engl J Med*. 2015a;373(19):1803-13.

Motzer RJ, Rini BI, McDermott DF, ym. Nivolumab for Metastatic Renal Cell Carcinoma: Results of a Randomized Phase II Trial. *J Clin Oncol*. 2015b;33(13):1430-7.

Pitt M, Crathorne L, Moxham T, Bond M, Hyde C. Everolimus for the second-line treatment of advanced and/or metastatic renal cell cancer. [viitattu 8.4.2016]. <https://www.nice.org.uk/guidance/ta219/documents/renal-cell-carcinoma-second-line-metastatic-everolimus-acd-evidence-review-group-report2>

Powles T, Staehler M, Ljungberg B, ym. Updated EAU Guidelines for Clear Cell Renal Cancer Patients Who Fail VEGF-Targeted Therapy. *Eur Urol*. 2016;69(1):4-6.

Rini BI, Escudier B, Tomczak P, ym. Comparative effectiveness of axitinib versus sorafenib in advanced renal cell carcinoma (AXIS): a randomised phase 3 trial. *Lancet*. 2011;378(9807):1931-9.

Sharma P, Escudier B, McDermott DF, ym. 3LBA CheckMate 025: a randomized, open-label, phase III study of nivolumab (NIVO) versus everolimus (EVE) in advanced renal cell carcinoma (RCC). *Eur. J. Cancer*. 2015;51:S708.

Sternberg CN, Davis ID, Mardiak J ym. Pazopanib in locally advanced or metastatic renal cell carcinoma: results of a randomized phase III trial. J Clin Oncol. 2010;28:1061–1068.

Suomen syöpärekisteri. www.syoparekisteri.fi, päivitetty 05.03.2016.

Valmisteyhteenveto, aksitinibi (Inlyta®) [päivitetty 13.7.2015].
http://www.ema.europa.eu/docs/fi_FI/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/002406/WC500132188.pdf

Valmisteyhteenveto, everolimuusi (Afinitor®) [päivitetty 27.4.2015].
http://www.ema.europa.eu/docs/fi_FI/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/001038/WC500022814.pdf

Valmisteyhteenveto, nivolumabi (Opvido®) [päivitetty 4.3.2016].
http://www.ema.europa.eu/docs/fi_FI/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/003985/WC500189765.pdf

Valmisteyhteenveto, patsopanibi (Votrient®) [päivitetty 4.2.2016].
http://www.ema.europa.eu/docs/fi_FI/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/001141/WC500094272.pdf

Valmisteyhteenveto, sorafenibi (Nexavar®) [päivitetty 20.1.2015].
http://www.ema.europa.eu/docs/fi_FI/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/000690/WC500027704.pdf

Valmisteyhteenveto, sunitinibi (Sutent®) [päivitetty 27.7.2015].
http://www.ema.europa.eu/docs/fi_FI/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/000687/WC500057737.pdf

LIITTEET

LIITE 1. Kirjallisuushaku 1 (nivolumabi)

Kirjallisuushaun tavoite: tunnistaa tutkimukset, joissa nivolumabin tehoa tai turvallisuutta on tutkittu edennyttä munuaissyöpää sairastavien potilaiden hoidossa.

Mukaanottokriteerit:

- 1) kirkassolusyövän hoito,
- 2) toisen tai myöhemmän linjan hoito,
- 3) vertailuhoitona aksitinibi, everolimuusi, patsopanibi, sorafenibi tai sunitinibi,
- 4) tutkimuksen lopputuloksena kokonaiselinaika (OS), elinaika ennen taudin etenemistä (PFS), vasteisuus, haitat tai elämälaatu,
- 5) faasi II tai III -tutkimus.

Poissulkukriteerit:

- 1) ei-kirkassolusyövän hoito,
- 2) ensimmäisen linjan hoito,
- 3) muu vertailuhoito kuin mukaanottokriteereissä mainittu,
- 4) yksihaarainen tutkimus, jossa ei vertailuhoitoa,
- 5) faasin I -tutkimus.

Meneillään olevien tutkimusten tunnistamisessa huomioitiin mukaanottokriteerit 1, 4 ja 5 sekä poissulkukriteerit 1 ja 5.

Tutkimuksia tunnistettiin kolmesta tietokannasta (Clinical Trials -tietokanta, WHO:n ICTRP -tietokanta ja PubMed). Yksi arvioija (PR) kävi läpi tietokantahakujen tulokset ja tunnisti arvioinnissa huomioitavat tutkimukset. Eri tietokantahakujen strategiat ja tulokset on kuvattu alla.

Clinicaltrials.cov	
Päivä	14.3.2014
Hakusanat	nivolumab
Osumat	N = 172
Arvioija	PR
Hylätty otsikon perusteella	n = 161
Tarkempi tarkastelu:	NCT01472081 NCT02595918 NCT02446860 NCT02210117 NCT02596035 NCT02575222 NCT02658890 NCT02231749 NCT01668784 NCT01354431 NCT02614456
Hylätty vaiheessa 2	NCT01472081 (faasi I) NCT02595918 (ei metastasoinut, yksi haarainen) NCT02446860 (yksi haarainen) NCT02575222 (faasi I) NCT02658890 (väärä lääkehoito) NCT02614456 (faasi I)
Hyväksytyt	NCT02210117 NCT02596035 NCT02231749 NCT01668784 (CheckMate 025)

WHO	
Päivä	14.3.2014
Hakusanat	nivolumab AND renal
Osumat	N = 11 tutkimusta
Arvioija	PR
Hylätty otsikon perusteella	n = 0
Tarkempi tarkastelu:	NCT02595918 NCT02596035 NCT02575222 NCT02423954 JPRN-JapicCTI-152852 NCT02446860 NCT02231749 NCT02210117 NCT02009449 EUCTR2011-005132-26-IE (on CheckMate025 -tutkimus) NCT01668784 NCT01472081
Hylätty vaiheessa2	NCT02595918 (ei-metastasoinut, yksi haarainen) NCT02575222 (faasi I) NCT02423954 (faasin Ib/II annosvastetutkimus) JPRN-JapicCTI-152852 (on CheckMate 214 -tutkimus (NCT02231749)) NCT02446860 (yksi haarainen) NCT02009449 (faasi I) NCT01472081 (faasi I)
Hyväksytty	NCT02596035 NCT02231749 NCT02210117 EUCTR2011-005132-26-IE (on CheckMate025 -tutkimus (NCT01668784))

PubMed	
Päivä	14.3.2014
Hakusanat	nivolumab AND renal
Osumat	N = 158
Arvioija	PR
Hylätty otsikon perusteella	n = 153
Tarkempi tarkastelu:	Porta C, Giglione P, Paglino C. Targeted therapy for renal cell carcinoma: focus on 2nd and 3rd line. Expert Opin Pharmacother. 2016 Jan 6:1-13 Motzer RJ, Escudier B, McDermott DF, ym. Nivolumab versus Everolimus in Advanced Renal-Cell Carcinoma. N Engl J Med. 2015 Nov 5;373(19):1803-13. Geynisman DM. Anti-programmed Cell Death Protein 1 (PD-1) Antibody Nivolumab Leads to a Dramatic and Rapid Response in Papillary Renal Cell Carcinoma with Sarcomatoid and Rhabdoid Features. Eur Urol. 2015 Nov;68(5):912-4. McDermott DF, Drake CG, Sznol M, ym. Survival, Durable Response, and Long-Term Safety in Patients With Previously Treated Advanced Renal Cell Carcinoma Receiving Nivolumab. J Clin Oncol. 2015 Jun 20;33(18):2013-20. Motzer RJ, Rini BI, McDermott DF, ym. Nivolumab for Metastatic Renal Cell Carcinoma: Results of a Randomized Phase II Trial. J Clin Oncol. 2015 May 1;33(13):1430-7.
Hylätty vaiheessa2	Porta ym. 2016 (katsaus) Geynisman 2015 (tapauselostus) McDermott ym. 2015 (yksi haarainen)
	Motzer ym. 2015 (CheckMate 025 -tutkimus) Motzer ym. 2015 (faasi II)

LIITE 2. Kirjallisuushaku (everolimuusi)

Kirjallisuushaun tavoite: tunnistaa tutkimukset, joissa everolimuusin tehoa tai turvallisuutta on tutkittu edennyttä munuaissyöpää sairastavien potilaiden hoidossa.

Mukaanottokriteerit:

- 1) kirkassolusyövän hoito,
- 2) toisen tai myöhemmän linjan hoito,
- 3) vertailuhoitona aksitinibi, patsopanibi, sorafenibi tai sunitinibi,
- 4) tutkimuksen lopputuloksena kokonaiselinaika (OS), elinaika ennen taudin etenemistä (PFS), vasteosuus, haitat tai elämälaatu,
- 5) faasi II tai III -tutkimus.

Poissulkukriteerit:

- 1) ei-kirkassolusyövän hoito,
- 2) ensimmäisen linjan hoito,
- 3) muu vertailuhoito kuin mukaanottokriteereissä mainittu,
- 4) yksihaarainen tutkimus, jossa ei vertailuhoitoa,
- 5) faasin I -tutkimus.

Tutkimuksia tunnistettiin kahdesta tietokannasta (Clinical Trials -tietokanta ja PubMed). Yksi arvioija (PR) kävi läpi tietokantahakujen tulokset ja tunnisti arvioinnissa huomioitavat tutkimukset. Eri tietokantahakujen strategiat ja tulokset on kuvattu alla.

PubMed	
Päivä	21.3.2014
Hakusanat	Search everolimus and "renal cell carcinoma" Filters: Clinical Trial
Osumat	N = 50
Arvioija	PR
Hylätty otsikon perusteella	n = 42
Tarkempi tarkastelu:	<p>1: Verzoni E, Grassi P, Montone R, Galli G, Necchi A, Procopio G. TOKIO rationale and protocol: a phase II study to evaluate the activity and safety of third-line tyrosine kinase inhibitor after 2 tyrosine kinase inhibitors in patients with metastatic renal cell carcinoma. <i>Tumori</i>. 2015 Nov-Dec;101(6):701-3.</p> <p>2: Bergmann L, Kube U, Doehn C, ym. Everolimus in metastatic renal cell carcinoma after failure of initial anti-VEGF therapy: final results of a noninterventional study. <i>BMC Cancer</i>. 2015 Apr 18;15:303.</p> <p>3: Rizzo M, Carteni G, Pappagallo G, Hollander L, Floriani I. The ORCHIDEE study: gathering new evidence on the use of everolimus in clinical practice. <i>Tumori</i>. 2014 Nov-Dec;100(6):e290-2.</p> <p>4: Motzer RJ, Barrios CH, Kim TM, ym. Phase II randomized trial comparing sequential first-line everolimus and second-line sunitinib versus first-line sunitinib and second-line everolimus in patients with metastatic renal cell carcinoma. <i>J Clin Oncol</i>. 2014 Sep 1;32(25):2765-72.</p> <p>5: Hainsworth JD, Waterhouse DM, Penley WC, Shipley DL, Thompson DS, Webb CD, Anthony Greco F. Sorafenib and everolimus in advanced clear cell renal carcinoma: a phase I/II trial of the SCRI Oncology Research Consortium. <i>Cancer Invest</i>. 2013 Jun;31(5):323-9.</p> <p>6: Di Lorenzo G, Casciano R, Malangone E, ym. An adjusted indirect comparison of everolimus and sorafenib therapy in sunitinib-refractory metastatic renal cell carcinoma patients using repeated matched samples. <i>Expert Opin Pharmacother</i>. 2011 Jul;12(10):1491-7.</p> <p>7: Motzer RJ, Escudier B, Oudard S, ym. Phase 3 trial of everolimus for metastatic renal cell carcinoma : final results and analysis of prognostic factors. <i>Cancer</i>. 2010 Sep 15;116(18):4256-65.</p> <p>8: Motzer RJ, Escudier B, Oudard S, ym. Efficacy of everolimus in advanced renal cell carcinoma: a double-blind, randomised, placebo-controlled phase III trial. <i>Lancet</i>. 2008 Aug 9;372(9637):449-56.</p> <p>Jatkuu.</p>

Hylätty vaiheessa 2	Verzoni ym. 2015 (ei vertailuhoitoa) Bergmann ym. 2015 (ei vertailuhoitoa) Rizzo ym. 2014 (ei vertailuhoitoa) Motzer ym. 2014 (väärä vertailu) Hainsworth ym. 2013 (yhdistelmähoito, ei vertailuhoitoa) Di Lorenzo ym. 2011 (epäsuoravertailu, ei alkuperäistutkimus) Mozer ym. 2010 (lume vertailu) Mozer ym. 2008 (lume vertailu)
Hyväksytty	0

Clinicaltrials.cov	
Päivä	21.3.2014
Hakusanat	Everolimus renal cell carcinoma Phase 2, 3
Osumat	N = 98
Arvioija	PR
Hylätty otsikon perusteella	n
Tarkempi tarkastelu:	NCT01491672 NCT00903175 NCT01217931 NCT01784978 NCT01731158 NCT00410124
Hylätty vaiheessa 2	NCT01491672 (faasi II, ei vertailuhoitoa) NCT00903175 (väärä vertailu) NCT01217931 (väärä vertailu) NCT01784978 (väärä vertailu) NCT01731158 (meneillään oleva tutkimus) NCT00410124 (lume vertailu)
Hyväksytty	0

LIITE 3. Myyntiluvan haltijan toimittama arvio nivolumabihoitoon soveltuvien potilaiden määrästä.

Nivolumabi-hoidolle soveltuvien potilaiden määrittäminen sairaanhoitopiireittäin. Potilasmäärä kuvaa tämänhetkisen tietämyksen valossa arvioitua vuosittaista uusien potilaiden määrää alueella.

Sairaanhoitopiiri	Munuaissyöpä (C64), yhteensä	Kirkas-soluisia	Metastaattisia	2. linjan hoitoa saa	Nivolumabi-hoidolle soveltuvia
<i>(Osuus edellisestä)</i>	100 %	70 %	30 %	50 %	25 %
Helsinki ja Uusimaa	232	162	49	24	6
Varsinais-Suomi	88	62	18	9	2
Satakunta	41	29	9	4	1
Kanta-Häme	31	22	7	3	1
Pirkanmaa	85	60	18	9	2
Päijät-Häme	41	29	9	4	1
Kymenlaakso	41	29	9	4	1
Etelä-Karjala	31	22	7	3	1
Etelä-Savo	19	13	4	2	0
Itä-Savo	10	7	2	1	0
Pohjois-Karjala	22	15	5	2	1
Pohjois-Savo	45	32	9	5	1
Keski-Suomi	36	25	8	4	1
Etelä-Pohjanmaa	34	24	7	4	1
Vaasa	23	16	5	2	1
Keski-Pohjanmaa	15	11	3	2	0
Pohjois-Pohjanmaa	58	41	12	6	2
Kainuu	17	12	4	2	0
Länsi-Pohja	10	7	2	1	0
Lappi	20	14	4	2	1
Ahvenanmaa	4	3	1	0	0
Koko maa	906	634	190	95	24

Uusien tapausten kokonaismäärä sairaanhoitopiireittäin perustuu Suomen syöpärekisterin tietoihin vuodelta 2014. Muilta osin arviot perustuvat kirjallisuuteen ja asiantuntija-arvioihin.



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

PL 55, 00034 FIMEA | Käyntiosoitteet: Helsinki, Mannerheimintie 103b | Mannerheimintie 166, Helsinki (Valvontalaboratorio) | Microkatu 1, Kuopio