



Fimea kehittää,
arvioi ja informoi

JULKAISUSARJA 9/2016

NIVOLUMABIN JA
IPILIMUMABIN
YHDISTELMÄHOITO
EDENNEEN MELANOOMAN
HOIDOSSA

Uusien sairaalalääkkeiden nopea arviointi

fimea

NIVOLUMABIN JA IPILIMUMABIN YHDISTELMÄHOITO EDENNEEN MELANOOMAN HOIDOSSA

Fimea kehittää, arvioi ja informoi -julkaisusarja 9/2016

Julkaisuajankohta elokuu 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/laaketieto/julkaisut

ISBN 978-952-5624-66-3

ISSN-L 1799-7135

ISSN 1799-7135 (painettu)

ISSN 1799-7143 (verkkojulkaisu)

ARVIOINTIRYHMÄ

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.

Piia Rannanheimo

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

KLIININEN ASIAANTUNTIJA

Micaela Hernberg

Dosentti, osastonylilääkäri
HYKS, Syöpäkeskus, Syöpätautien klinikka

Arviointiin liittyvät sidonnaisuudet: Kliiniset lääketutkimukset, asiantuntijakokoukset, koulutusluentoja; BMS, MSD, Roche, Novartis, Amgen

Kliininen asiantuntija kommentoi arviointiryhmän tuottamaa materiaalia, mutta ei osallistu arviointiraportin kirjoittamiseen. Arviointiryhmä huomioi kliinisen asiantuntijan kommentit arvioinnissa tarpeelliseksi katsomassaan laajuudessa. Arviointiraportin lopullisesta sisällöstä vastaa kokonaisuudessaan arviointiryhmä.

SISÄLLYSLUETTELO

TIIVISTELMÄ	4	3.3	Arvioitavan lääkehoidon vaikutukset hoidon lopputuloksiin	13
RESUMÉ	5	3.4	Alaryhmäanalyysit	14
ABSTRACT	6	3.5	Epäsuora vertailu pembrolitsumabiin	16
1 JOHDANTO	7	3.6	Arvioitavan lääkehoidon turvallisuus	18
2 ARVIOITAVA LÄÄKEHOITO JA HOITOVAIHTOEHDOT	8	3.7	Pohdinta	20
2.1 Arvioitavat lääkkeet ja niiden käyttöaiheet	8	4	KUSTANNUKSET	21
2.2 Edenneen melanooman ensilinjan hoitovaihtoehdot	8	4.1	Arvioitavan lääkehoidon ja hoitovaihtoehtojen hinta	21
3 KLIININEN VAIKUTTAVUUS JA TURVALLISUUS	11	4.2	Arvioitavan lääkehoidon kokonaiskustannus potilasta kohti hoitovaihtoehtoihin verrattuna	21
3.1 Arvioitavan lääkehoidon vaikutuksia koskevat tutkimukset	11	4.3	Arvioitavan lääkehoidon budjettivaikutus	23
3.2 Meneillään olevat tutkimukset	12	4.4	Pohdinta	23
			LÄHTEET	25

TIIVISTELMÄ

Härkönen U, Kiviniemi V, Oravilahti T, Rannanheimo P. Nivolumabin ja ipilimumabin yhdistelmähoito edenneen melanooman hoidossa. Lääkealan turvallisuus- ja kehittämiskeskus Fimea. Fimea kehittää, arvioi ja informoi -julkaisusarja 9/2016. 27 s. ISBN 978-952-5624-66-3.

Nivolumabi ja ipilimumabi ovat immunologisia syöpälääkkeitä, joita voidaan käyttää edenneen (metastaattisen tai leikkaushoitoon soveltumattoman) melanooman hoitoon yhdistelmähoitona tai erikseen monoterapiana. Tämän arvioinnin tavoitteena oli selvittää nivolumabin ja ipilimumabin yhdistelmähoidon hoidollisia ja taloudellisia vaikutuksia edenneen melanooman hoidossa.

Näyttö yhdistelmähoidon tehosta ja turvallisuudesta perustuu yhteen faasin III tutkimukseen (CheckMate 067) sekä yhteen faasin II tutkimukseen (CheckMate 069), joissa ensisijaisena vertailuhoitona oli ipilimumabi-monoterapia. PD-1-vasta-aineiden (nivolumabi ja pembrolitsumabi) markkinoille tulon jälkeen ipilimumabia ei kuitenkaan enää suositella ensilinjan hoitovaihtoehdoksi, vaan parempi vertailuhoito olisi nivolumabi tai pembrolitsumabi. CheckMate 067 -tutkimuksessa oli mukana myös nivolumabi-monoterapiaa saaneiden potilaiden ryhmä, mutta tutkimusasetelmaa ei lähtökohtaisesti suunniteltu yhdistelmähoidon ja nivolumabi-monoterapian välistä vertailua varten. Siksi tutkimustuloksia tästä vertailuasetelmasta on julkaistu vain niukasti.

CheckMate 067- tai CheckMate 069 -tutkimusten kokonaiselossaoloajasta, elämänlaadusta tai yhden vuoden elossaolo-osuuksista ei toistaiseksi ole julkaistu vertaisarvioituja tutkimustuloksia. Tällä hetkellä tutkimusnäyttö yhdistelmähoidon vaikutuksista perustuu lähinnä elossaoloaikaan ennen taudin etenemistä (PFS) ja objektiiviseen hoitovasteeseen (ORR). Lisäksi on toistaiseksi epäselvää, miten kasvaimen PD-L1-ilmentyminen vaikuttaa hoidon tehoon edenneen melanooman hoidossa ja voiko tätä hyödyntää hoidon valintaa ohjaavana biomarkerina määrityksen epästabiliuden vuoksi.

Nivolumabin ja ipilimumabin yhdistelmähoidon kokonaiskustannukset (lääkekustannukset ja annostelukustannukset) potilasta kohden ovat noin 101 000 euroa. Kustannukset ovat potilaan painosta riippuen noin 16 000–37 000 euroa suuremmat kuin nivolumabi- tai pembrolitsumabi-monoterapiassa. Fimean arvion mukaan Suomessa voisi olla vuosittain noin 10–20 potilasta, jotka soveltuvat saamaan nivolumabin ja ipilimumabin yhdistelmähoitoa edenneen melanooman hoitoon.

Nivolumabin ja ipilimumabin yhdistelmähoitoon liittyy huomattavasti enemmän vakavia (haitta-asteen 3–4) haittavaikutuksia kuin nivolumabi-monoterapiaan. Julkaistun tutkimustiedon puitteissa vaikuttaa siltä, että yhdistelmähoidon vaikuttavuus nivolumabi-monoterapiaan verrattuna on vaatimaton suhteessa hoidon kustannuksiin ja hoitoon liittyviin haittavaikutuksiin. Nivolumabin ja ipilimumabin yhdistelmähoidon käyttöön tulisi suhtautua varauksin, kunnes käytettävissä on lisää tutkimustietoa hoidon vaikutuksista elossaoloaikaan.

Lääkealan turvallisuus- ja kehittämiskeskus Fimean lakisääteisiin tehtäviin kuuluu lääkkeiden hoidollisen ja taloudellisen arvon arviointien tuottaminen ja kokoaminen. Fimea tuottaa nopeita arviointeja uusista sairaalaympäristössä käytettävistä lääkkeistä. Arvioinnin tavoitteena on koota ja tuottaa tietoa lääkkeen hoidollisista ja taloudellisista vaikutuksista. Tässä arvioinnissa esitetyt tulokset ja näkökulmat eivät korvaa yksittäisen potilaan hoitopäätösten kohdalla terveydenhuollon ammattilaisen tekemää arviota, jossa otetaan tarkemmin huomioon potilaan yksilöllinen tilanne, esimerkiksi muut sairaudet.

RESUMÉ

Härkönen U, Kiviniemi V, Oravilahti T, Rannanheimo P. Kombinationsbehandling med nivolumab och ipilimumab i behandling av framskridet melanom. Säkerhets- och utvecklingscentret för läkemedelsområdet Fimea. Publikationsserien Fimea utvecklar, utvärderar och informerar 9/2016. 27 s. ISBN 978-952-5624-66-3.

Nivolumab och ipilimumab är immunologiska cancerläkemedel som kan användas som kombinationsbehandling eller separat som monoterapi för behandling av framskridet (icke-resektabelt eller metastaserande) melanom. Målet med denna utvärdering var att utreda de terapeutiska och ekonomiska effekterna av kombinationsbehandling med nivolumab och ipilimumab i behandlingen av framskridet melanom.

Forskningsunderlaget på kombinationsbehandlings effekt och säkerhet baserar sig på en fas III studie (CheckMate 067) och på en fas II studie (CheckMate 069). I dessa studier den primära referensbehandlingen var monoterapi med ipilimumab. Efter att PD-1-antikroppar (nivolumab och pembrolizumab) lanserades på marknaden rekommenderas dock ipilimumab inte längre som första linjens behandlingsalternativ, istället är nivolumab eller pembrolizumab en bättre referensbehandling. I CheckMate 067-studien ingick även en grupp av patienter som fått nivolumab-monoterapi, men forskningsplaneringen utgick inte i första hand från en jämförelse av kombinationsbehandling och nivolumab-monoterapi. Av denna orsak har det inte publicerats många forskningsresultat för denna riktmärkning.

Tills vidare har inga forskningsresultat med jämförande utvärdering publicerats om den totala överlevnadstiden, livskvaliteten eller ettårsöverlevnadsandelar i studierna CheckMate 067 eller CheckMate 069. För tillfället, forskningsunderlaget på kombinationsbehandlings effekt baserar sig till största delen på progressionsfri överlevnaden (PFS) och objektiva responsen (ORR). Dessutom, det är tills vidare oklart på vilket sätt uttryck av PD-L1 i tumören inverkar på behandlingens effekt i behandling av framskridet melanom och om detta kan utnyttjas som en biomarkör för styrning av valet av behandling.

De totala kostnaderna för en kombinerad behandling med nivolumab och ipilimumab (läkemedelskostnader och doseringskostnader) per patient uppgår till cirka 101 000 euro. Beroende på hur mycket patienten väger är kostnaderna omkring 16 000–37 000 euro högre än vid nivolumab- eller pembrolizumab-monoterapi. Enligt Fimeas bedömning kan det i Finland årligen finnas omkring 10–20 patienter som är lämpliga för att få en kombinationsbehandling med nivolumab och ipilimumab för behandling av framskridet melanom.

Kombinationsbehandling med nivolumab och ipilimumab är förenad med avsevärt fler allvarliga (grad 3–4) biverkningar än nivolumab-monoterapi. Inom ramen för forskningsinformationen som publicerats verkar det som att effekten av den kombinerade behandlingen jämfört med nivolumab-monoterapi är anspråkslös i förhållande till kostnaderna för behandlingen och biverkningarna i samband med behandlingen. Det är skäl att ha en förbehållsam inställning till användningen av kombinationsbehandling med nivolumab och ipilimumab tills vi har tillgång till mer forskningsdata om behandlingens effekter under överlevnadstiden.

Till Säkerhets- och utvecklingscentret för läkemedelsområdet Fimeas lagtima uppgifter hör att producera och sammanställa utvärderingar av det terapeutiska och ekonomiska värdet av läkemedel. Fimea producerar snabba utvärderingar av nya läkemedel som används i sjukhusmiljö. Syftet med utvärderingen är att samla och producera information om läkemedlets behandlingsmässiga och ekonomiska effekter. De resultat och aspekter som framförs i föreliggande utvärdering ersätter inte en utvärdering som hälso- och sjukvårdspersonal har gjort beträffande en enskild patients behandlingsbeslut i vilken patientens individuella situation, exempelvis övriga sjukdomar, tas mer exakt i beaktande.

ABSTRACT

Härkönen U, Kiviniemi V, Oravilahti T, Rannanheimo P. Combined nivolumab and ipilimumab therapy in the treatment of advanced melanoma. Finnish Medicines Agency Fimea. Serial Publication “Fimea Develops, Assesses and Informs” 9/2016. 27. ISBN 978-952-5624-66-3.

Nivolumab and ipilimumab are immunological treatments that can be used for combined or monotherapy in the treatment of advanced (metastatic or unresectable) melanoma. The purpose of this assessment was to explore the therapeutic and economic effects of nivolumab and ipilimumab combination therapy in advanced melanoma.

Evidence of the safety and efficacy of the combination therapy is based on one Phase III trial (CheckMate 067) and on one Phase II trial (CheckMate 069), in which ipilimumab monotherapy was selected as the primary comparator. However, since the market entry of PD-1 antibodies (nivolumab and pembrolizumab), ipilimumab is no longer recommended as the first-line treatment. Preferable treatment options include nivolumab or pembrolizumab. The CheckMate 067 trial also included a group of patients who received nivolumab monotherapy, but the study design was not designed for a comparison of combination therapy and nivolumab monotherapy. Consequently, very few results regarding such comparison have been published.

No peer-reviewed results of the CheckMate 067 or CheckMate 069 trials regarding overall survival, quality of life, or survival rate at one year have yet been published. To date, evidence is mainly based on PFS (progression-free survival) and ORR (objective response rate) results. In addition, there is inconclusive evidence of the effect of the tumour's PD-L1 expression on the efficacy of treatment of advanced melanoma, and whether this could be used as a biomarker relevant for treatment selection due to methodological instability.

The overall costs of combined nivolumab and ipilimumab therapy (cost of the medicine and administration) amount to approximately EUR 101,000 per patient. Depending on the patient's weight, the costs are approximately EUR 16,000–37,000 higher than for nivolumab or pembrolizumab monotherapy. Fimea estimates that the number of patients in Finland who are eligible for combined nivolumab and ipilimumab therapy for advanced melanoma totals 10–20 per year.

Serious (grade 3–4) adverse events are significantly more common with combined nivolumab and ipilimumab than with nivolumab monotherapy. In the light of published research data, the efficacy of combination therapy compared to nivolumab monotherapy appears modest in relation to the cost of treatment and its safety profile. Combination therapy should be considered with reservation until more research data is available on the effect of the treatment on overall survival.

The legislative duties of the Finnish Medicines Agency Fimea include providing assessments of the therapeutic and economic value of pharmacotherapies. Fimea produces rapid assessments of new medicines used in hospital environment. The purpose of such an assessment is to review and assess the therapeutic effects and costs of the pharmacotherapy. The results and perspectives presented in this assessment do not substitute the clinical decision made by a health care professional regarding an individual patient's treatment, in which more attention is given to the patient's individual situation, including comorbidities and prior medical history.

1 JOHDANTO

Melanooman ikävakioitu ilmaantuvuus Suomessa on kaksinkertaistunut viimeisen 30 vuoden aikana, mutta ikävakioitu kuolleisuus on pysynyt lähes muuttumattomana (Suomen Syöpärekisteri 2016). Suhteellinen elossaololuku melanoomaa sairastavilla miehillä on 85 % ja naisilla 91 % viiden vuoden kuluttua diagnoosista. Vuonna 2014 melanooma todettiin 1 362 henkilöllä ja melanoomaan kuoli 228 henkilöä. Tässä raportissa melanoomalla tarkoitetaan ihon melanoomaa¹.

Taudin levinneisyysaste on tärkein melanoomapotilaan ennusteeseen vaikuttava tekijä (Käypä hoito -suositus 2012). Melanooman lääkehoito on kehittynyt viime vuosina, ja markkinoille on tullut useita uusia edenneen (levinneisyysaste III–IV) taudin hoitoon tarkoitettuja lääkkeitä.

Nivolumabi ja ipilimumabi ovat immunologisia lääkkeitä, joita voidaan käyttää monoterapiana edenneen melanooman hoitoon. Ipilimumabi sai myyntiluvan heinäkuussa 2011 ja nivolumabi kesäkuussa 2015. Kesäkuussa 2016 Euroopan komissio myönsi näille lääkevalmisteilte käyttöaiheen myös yhdistelmähoitona. Tämän arvioinnin tavoitteena on selvittää nivolumabin ja ipilimumabin yhdistelmähoidon hoidollisia ja taloudellisia vaikutuksia edenneen melanooman hoidossa. Arviointiaiheen määrittely on kuvattu tarkemmin taulukossa 1.

Yhdistelmähoidon vertailuhoidoiksi valikoituivat nivolumabi-, ipilimumabi- ja pembrolitsumabi-monoterapiat. Eurooppalaisen suosituksen mukaan (Garbe ym. 2016) Myös BRAF²-inhibiittorin ja MEK³-inhibiittorin yhdistelmähoitoa voidaan käyttää hoitovaihtoehtona potilaille, joiden kasvaimessa on BRAF-mutaatio. Tämä yhdistelmähoito rajattiin kuitenkin arvioinnin ulkopuolelle, koska Suomessa ei toistaiseksi ole markkinoilla yhtään MEK-inhibiittori-valmistetta. Toisaalta arvioinnin kohdepopulaatiota ei haluttu rajata kasvaimen BRAF-mutaatiostatuksen perusteella.

Taulukko 1. Arviointiaiheen määrittely ja rajaus.

Väestö	Aikuiset potilaat, jotka sairastavat levinnyttä tai leikkaushoitoon soveltumatonta melanoomaa Alaryhmät - kasvaimen PD-L1-ilmentyminen - Kasvaimen BRAF-mutaatiostatus
Arvioitava lääkehoito	Nivolumabin ja ipilimumabin yhdistelmähoito
Vertailuhoito	Ipilimumabi Nivolumabi Pembrolitsumabi
Lopputulokset	Kokonaiselossaoloaika (OS) Elosaoloaika ennen taudin etenemistä (PFS) Objektiivinen hoitovaste (ORR) Elämänlaatu Haittavaikutukset Kustannukset
Hoitoympäristö	Sairaala tai sairaalaa vastaavat olosuhteet

¹ ICD-10-diaanosikoodi C43

² BRAF: v-raf murine sarcoma viral oncogene homolog B1

³ MEK: mitogen-activated protein kinase

2 ARVIOITAVA LÄÄKEHOITO JA HOITOVAIHTOEHDOT

2.1 Arvioitavat lääkkeet ja niiden käyttöaiheet

Nivolumabi

Nivolumabi on monoklonaalinen vasta-aine, joka sitoutuu T-solujen PD-1- eli programmed death-1 -reseptoreihin. PD-1-reseptorin esto lisää T-solujen aktiivisuutta, jotta elimistön oma puolustusmekanismi voisi tuhota syöpäsoluja.

Nivolumabi sai EU-alueella myyntiluvan vuonna 2015. Sen käyttöaiheita aikuisilla potilailla ovat

- edenneen (metastaattisen tai leikkaushoitoon soveltumattoman) melanooman hoito monoterapiana tai yhdistelmähoitona ipilimumabin kanssa
- edenneen munuaiskarsinooman hoito aiemman hoidon jälkeen
- paikallisesti edenneen tai etäpesäkkeisen ei-pienisoluisen keuhkosityövän hoito potilailla, jotka ovat saaneet aiempaa solunsalpaajahoitoa

Nivolumabin suositeltu hoitoannos monoterapiana on 3 mg painokiloa kohden laskimonsisäisesti 60 minuutin infuusiona kahden viikon välein. Yhdistelmähoitossa ipilimumabin kanssa nivolumabin suositeltu hoitoannos on 1 mg painokiloa kohden laskimonsisäisesti 60 minuutin infuusiona kolmen viikon välein. Neljä ensimmäistä annosta annetaan yhdessä ipilimumabin (3 mg/kg) kanssa ja tämän jälkeen hoito jatkuu nivolumabi-monoterapiana (3 mg/kg kahden viikon välein). Nivolumabihoitoa jatketaan niin kauan kuin siitä todetaan olevan kliinistä hyötyä tai kunnes potilas ei enää siedä sitä. (Nivolumabin valmisteyhteenveto)

Ipilimumabi

Ipilimumabi estää T-solun pinnalla olevan sytotoksisen antigeeni 4:n (CTLA-4) toimintaa, mikä johtaa pitkäaikaiseen T-solujen aktivaatioon (Hernberg ym. 2015). Tällöin T-solut aktivoituvat ja hakeutuvat syöpäkudokseen. Ipilimumabi sai EU-alueella myyntiluvan vuonna 2011, ja sen käyttöaiheena on aikuisten edennyt melanooma, jota ei voida kirurgisesti poistaa tai joka on metastasoitunut.

Ipilimumabin suositeltu hoitoannos on 3 mg painokiloa kohden laskimonsisäisesti 90 minuutin infuusiona (ipilimumabin valmisteyhteenveto). Annostelu ja ipilimumabihoidon kesto on sama sekä monoterapiana että yhdistelmähoitossa nivolumabin kanssa. Hoito koostuu neljästä annoksesta, jotka annostellaan kolmen viikon välein. Potilaalle suositellaan annettavan neljän annoksen hoito kokonaisuudessaan, mikäli potilas tämän sietää. Yhdistelmähoitossa nivolumabin kanssa ipilimumabin annostelu päättyy neljän annoksen jälkeen, ja potilaan hoitoa jatketaan nivolumabi-monoterapiana.

2.2 Edenneen melanooman ensilinjan hoitovaihtoehdot

2.2.1 Eurooppalaiset hoitosuositukset

Eurooppalaisen onkologijärjestön (ESMO) suosituksen mukaan perusteltuja ensilinjan hoitovaihtoehtoja levinneisyysasteen IV melanooman hoidossa ovat PD-1-vasta-aineet (nivolumabi tai pembrolitsumabi) BRAF-villityypin kasvaimille ja BRAF⁴- ja MEK⁵-inhibiittorien yhdistelmähoito BRAF-mutaatioposiitivisille kasvaimille (Dummer ym. 2015). Tuore eurooppalainen suositus (Garbe ym. 2016) on pääpiirteissään samankaltainen, mutta nostaa selkeämmin esiin, että PD-1-vasta-aineita monoterapiana tai yhdessä CTLA-4-vasta-aineiden (ipi-

⁴ Tällä hetkellä käytössä olevia BRAF-inhibiittoreita ovat dabrafenibi ja vemurafenibi.

⁵ MEK-inhibiittoreita ovat esimerkiksi trametinibi, kobimetinibi ja selumetinibi. Trametinibile ja kobimetinibile on EU-alueella myönnetty käyttöaihe melanooman hoitoon, mutta toistaiseksi kumpaakaan niistä ei ole markkinoilla Suomessa.

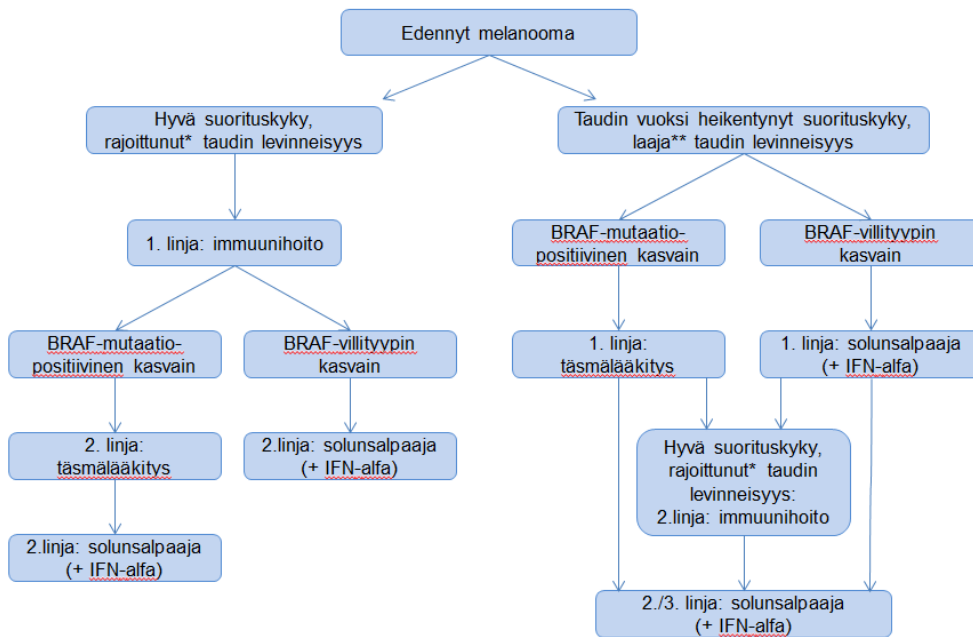
limumabi) kanssa voidaan harkita ensilinjan hoitovaihtoehdoksi myös potilaille, joiden kasvaimessa on BRAF-mutaatio.

ESMO:n suosituksessa (Dummer ym. 2015) todetaan, että tutkimusnäyttö nivolumabin ja ipilimumabin yhdistelmähoidon tehosta verrattuna näiden lääkkeiden monoterapiaan (sequential therapy) on vielä keskeneräistä. ESMO:n hoitosuositus on päivitetty heinäkuussa 2015, jolloin ensimmäiset tulokset yhdistelmähoidosta (CheckMate 067 -tutkimuksesta) oli julkaistu. Myös tuoremmassa suosituksessa (Garbe ym. 2016) todetaan, että tarvitaan edelleen lisätietoa, jotta voitaisiin laatia varsinainen hoitoalgoritmi levinneisyysasteen IV melanooman hoitoon.

2.2.2 Suomalainen hoitosuositus

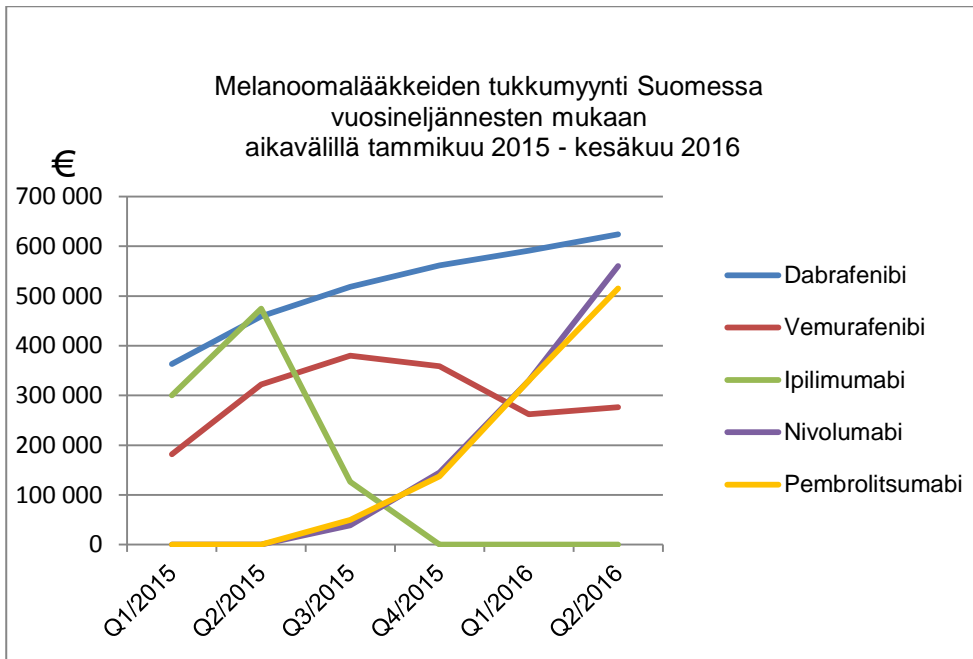
Suomalainen melanooman käypä hoito -suositus (2012) ei ole lääkehoitojen osalta enää ajantasainen. Tuoreessa suomalaiskatsauksessa (Hernberg ym. 2015) kuitenkin esitetään immuunihoitoa (PD-1- tai CTLA-4-vasta-aineita) levinneen melanooman ensilinjan hoidoksi potilaille, joilla on hyvä suorituskyky, hitaasti etenevä tauti ja matala tai normaali LD-pitoisuus (laktaattidehydrogenaasi). Mikäli potilaan suorituskyky on taudin vuoksi alentunut tai tauti on laajalle levinnyt, ensilinjan hoitona olisi BRAF-mutaatiopositiivisille kasvaimille täsmälääkitys ja BRAF-villityypin kasvaimille solunsalpaaja yhdistettynä mahdollisesti interferoni-alfa-hoitoon. Mikäli potilaan suorituskyky on alentunut muiden sairauksien kuin melanooman vuoksi, hän ei välttämättä kuulu lainkaan onkologisen hoidon piiriin.

Ehdotus hoitokaaviosta on esitetty kuviossa 1. Kyseessä ei kuitenkaan ole virallinen hoitosuositus. On epäselvää, missä määrin kyseistä hoitokaaviota sovelletaan suomalaisissa sairaaloissa. Esimerkiksi tukkumyynnitilastosta on havaittavissa, että PD-1-vasta-aineiden nivolumabin ja pembrolitsumabin markkinoille tulon jälkeen ipilimumabia ei ole Suomessa enää käytetty (kuvio 2).



Kuvio 1.

Suomalaisessa katsauksessa esitetty ehdotus edenneen melanooman hoitokaaviosta. 1., 2. ja 3. linja = edenneen melanooman ensimmäinen, toinen ja kolmas hoitovaihtoehto; IFN = interferoni. *Rajoittuneella taudin levinneisyydellä tarkoitetaan esimerkiksi tilannetta, jossa tauti etenee hitaasti ja LD-pitoisuus (laktaattidehydrogenaasi) on normaali tai matala; **Laajalla taudin levinneisyydellä tarkoitetaan esimerkiksi tilannetta, jossa tauti etenee nopeasti ja LD-pitoisuus on korkea. (Muokattu lähteestä Hernberg ym. 2015)



Kuvio 2. *Melanoomalääkkeiden tukkumyynti (€) Suomessa tammikuun 2015 ja kesäkuun 2016 välisenä aikana (IMS Health 2016). Ipilimumabi sai myyntiluvan heinäkuussa 2011, vemurafenibi helmikuussa 2012, dabrafenibi elokuussa 2013, nivolumabi kesäkuussa 2015 ja pembrolitsumabi heinäkuussa 2015. Nivolumabia voidaan käyttää melanooman lisäksi myös ei-pienisoluisen keuhkosyövän ja munuaissyövän hoitoon.*

3 KLIININEN VAIKUTTAVUUS JA TURVALLISUUS

3.1 Arvioitavan lääkehoidon vaikutuksia koskevat tutkimukset

Kirjallisuushaun⁶ avulla etsittiin satunnaistettuja kontrolloituja tutkimuksia, joissa tarkastellaan nivolumabin ja ipilimumabin yhdistelmähoidon vaikutuksia edenneen melanooman hoidossa. Haussa tunnistettiin yhteensä viisi viitettä, joista kaksi (Larkin ym. 2015 ja Postow ym. 2015) käsittelivät nivolumabin ja ipilimumabin yhdistelmähoitoa. Kirjallisuushaussa ei huomioitu kongressiesityksiä tai -abstrakteja.

3.1.1 CheckMate 067 -tutkimus

CheckMate 067 (Larkin ym. 2015) on faasin III satunnaistettu ja kaksoissokkoutettu monikeskustutkimus, jossa oli mukana 945 potilasta. Potilailla oli leikkaushoitoon soveltumaton levinneisyysasteen III–IV melanooma. He eivät olleet saaneet aiempaa systeemistä hoitoa edenneeseen tautiin. Potilaat olivat oireettomia tai vähäoireisia (ECOG 0–1), ja 65 % heistä oli miehiä. Keski-ikä oli 60 vuotta (vaihteluväli 18–90 vuotta), ja 32 %:lla potilaista (n = 298) kasvaimessa oli BRAF-mutaatio.

Potilaat satunnaistettiin suhteessa 1:1:1 saamaan

- nivolumabia (3 mg/kg) ja ipilimumabi-sovitettua plaseboa (n = 316) (= nivolumabi-monoterapia)
- ipilimumabia (3 mg/kg) ja nivolumabi-sovitettua plaseboa (n = 315) (= ipilimumabi-monoterapia) tai
- nivolumabin (1 mg/kg) ja ipilimumabin (3 mg/kg) yhdistelmähoitoa (n = 314)

Annosteluväli oli kolme viikkoa yhdistelmähoidossa sekä ipilimumabi-monoterapiassa ja kaksi viikkoa nivolumabi-monoterapiassa. Neljännen hoitajakson jälkeen ipilimumabi lopetettiin, yhdistelmähoitoryhmän potilaille nivolumabia annosteltiin ylläpitohoitona 3 mg/kg kahden viikon välein, nivolumabi-monoterapiaryhmän hoito jatkui ennallaan (ilman plaseboa) ja ipilimumabi-monoterapiaryhmän potilaat saivat pelkkää plaseboa. Hoitoa jatkettiin taudin etenemiseen saakka tai kunnes ilmaantui sietämättömiä haittavaikutuksia tai potilas halusi keskeyttää hoidon. Hoidon jatkaminen taudin etenemisen jälkeen oli mahdollista, mikäli potilas oli kliinisesti hyötynyt hoidosta eikä se aiheuttanut oleellisia haittavaikutuksia.

CheckMate 067 -tutkimuksen ensisijaisia tulosmuuttujia olivat kokonaiselossaoloaika (OS) sekä elossaoloaika ennen taudin etenemistä (PFS), mutta OS-tuloksia ei ole vielä raportoitu. Tutkimuksen ensisijaisena tavoitteena oli osoittaa, että nivolumabi-monoterapia tai nivolumabin ja ipilimumabin yhdistelmähoito pidentää kokonaiselossaoloaikaa ja elossaoloaikaa ennen taudin etenemistä ipilimumabi-monoterapiaan verrattuna. Tutkimusasetelmaa ei lähikohdaisesti suunniteltu yhdistelmähoidon ja nivolumabi-monoterapian välistä vertailua varten. Fimean näkemyksen mukaan tälle vertailulle ja sen tulosten esittämiselle ei pitäisi olla estettä.

3.1.2 CheckMate 069-tutkimus

CheckMate 069 (Postow ym. 2015) on faasin II satunnaistettu ja kaksoissokkoutettu tutkimus, jossa oli mukana 142 potilasta. Potilailla oli leikkaushoitoon soveltumaton levinneisyysasteen III–IV melanooma eivätkä he olleet saaneet aiempaa hoitoa edenneeseen tautiin. Potilaat olivat vähäoireisia tai oireettomia (ECOG 0–1), ja 67 % heistä oli miehiä. Mediaani-ikä oli 65 vuotta (vaihteluväli 27–87 vuotta).

⁶ PubMed-haku 25.4.2016: [nivolumab AND ipilimumab AND melanoma AND ("randomized controlled trial" OR "randomised controlled trial")].

Potilaat satunnaistettiin suhteessa 2:1 saamaan nivolumabin (1 mg/kg) ja ipilimumabin (3 mg/kg) yhdistelmähoitoa (n = 95) tai ipilimumabin (3 mg/kg) ja plasebon yhdistelmää (n = 47). Annosteluväli oli kolme viikkoa ensimmäisen neljän hoitajakson ajan. Neljännen hoitajakson jälkeen ipilimumabi lopetettiin, ja ylläpitovaiheessa nivolumabia annosteltiin 3 mg/kg kahden viikon välein. Ipilimumabi-monoterapiaryhmän potilaat saivat nivolumabi-sovitettua plaseboa sekä kombinaatiohoidossa että ylläpitovaiheessa. Hoitoa jatkettiin niin kauan kuin siitä oli havaittavissa kliinistä hyötyä tai potilaalle ilmaantui sietämättömiä haittavaikutuksia. Hoidon jatkaminen taudin etenemisen jälkeen oli mahdollista, mikäli potilas hyötyi hoidosta eikä se aiheuttanut oleellisia haittavaikutuksia. Taudin etenemisen jälkeen ipilimumabi-monoterapiaryhmän potilaille sallittiin nivolumabi-monoterapia.

Ensisijainen tulomuuttuja oli objektiivinen hoitovaste potilailla, joilla on BRAF V600 -villityypin kasvain. Tulomuuttuja rajattiin BRAF V600 -villityypin kasvaimiin, koska tutkimuksen käynnistyessä tämän potilasryhmän hoitovaihtoehdot olivat rajalliset ja ipilimumabi oli ainoa lääke, jonka oli osoitettu tuovan lisähyötyä kokonaiselossaoloaikaan. Aineistossa oli mukana myös potilaita, joiden kasvain oli BRAF-mutaatiopositiivinen (23 %, n = 33). CheckMate 069 -tutkimuksen tulokset on pääasiallisesti raportoitu alaryhmäanalyysien yhteydessä (alaluku 3.4).

3.2 Meneillään olevat tutkimukset

CheckMate 067 -tutkimuksen lisäksi Clinical Trials-tietokannasta⁷ tunnistettiin viisi meneillään olevaa faasin III tutkimusta, joissa tarkastellaan nivolumabin ja ipilimumabin yhdistelmähoitoa melanooman hoidossa (taulukko 2). Näistä vain kahdessa tutkimuksessa kokonaiselossaoloaika on ensisijainen tulomuuttuja. Melanooman lisäksi nivolumabin ja ipilimumabin yhdistelmähoitoa tutkitaan faasin III tutkimuksissa myös munuaissyövän, glioblastooman, pienisoluisen keuhkosityövän ja ei-pienisoluisen keuhkosityövän hoidossa (Härkönen ym. 2016).

Taulukko 2. Meneillään olevat faasin III tutkimukset, jotka käsittelevät nivolumabin ja ipilimumabin yhdistelmähoitoa melanooman hoidossa ja joiden tuloksia ei vielä ole julkaistu.

Tutkimus	Populaatio tai käyttöaihe	Tutkimushaarat	n	Ensisijainen tulomuuttuja	Aineiston keruu päättyy ensisijaisen tulomuuttujan osalta
NCT02339571 (faasi II/III)	Leikkaushoitoon soveltumaton levinneisyysasteen III-IV melanooma. Aiempi systeeminen adjuvanttihoito sallittu.	<ul style="list-style-type: none"> nivolumabi + ipilimumabi + sargramostim nivolumabi + ipilimumabi 	400	OS	11/2021
NCT02224781	Leikkaushoitoon soveltumaton levinneisyysasteen III-IV melanooma, joka on BRAFV600-mutaatiopositiivinen. Aiempi systeeminen adjuvanttihoito sallittu.	<ul style="list-style-type: none"> ipilimumabi + nivolumabi, jonka jälkeen dabrafenibi + trametinibi dabrafenibi + trametinibi, jonka jälkeen ipilimumabi + nivolumabi 	300	OS-rate	7/2019
NCT02460068 (NIBIT-M2)	Levinneisyysasteen IV melanooma ja oireettomat aivometastaasit, ei aiempaa hoitoa edenneeseen tautiin	<ul style="list-style-type: none"> ipilimumabi + nivolumabi fotemustine + ipilimumabi fotemustine 	168	OS	1/2018
NCT02714218 (faasi IIIb/IV)	Leikkaushoitoon soveltumaton tai metastasoinut levinneisyysasteen III-IV melanooma. Ei aiempaa systeemistä hoitoa edenneeseen tautiin	<ul style="list-style-type: none"> nivolumabi 3mg/kg + ipilimumabi 1 mg/kg nivolumabi 1 mg/kg + ipilimumabi 3 mg/kg 	340	haittavaikutukset	5/2017
NCT02599402 (CheckMate 401)	Leikkaushoitoon soveltumaton levinneisyysasteen III-IV melanooma, ei aiempaa hoitoa edenneeseen tautiin	<ul style="list-style-type: none"> nivolumabi + ipilimumabi, jonka jälkeen nivolumabi-monoterapia 	615	haittavaikutukset	12/2021

OS: kokonaiselossaoloaika; **OS-rate:** niiden potilaiden osuus, jotka ovat elossa kahden vuoden seurannan jälkeen; **RFS:** elossaoloaika ennen taudin uusiutumista (recurrence-free survival)

⁷ Clinical Trials -haku 18.5.2016: [nivolumab AND ipilimumab AND melanoma | Interventional Studies | Phase 3]. Seitsemän hakutulosta, joista yksi oli CheckMate 067 -tutkimus (NCT01844505) ja yksi hylättiin (NCT02388906), koska siinä ei käsitellä nivolumabin ja ipilimumabin yhdistelmähoitoa.

3.3 Arvioitavan lääkehoidon vaikutukset hoidon lopputuloksiin

CheckMate 067 -tutkimuksen keskeiset tulokset on koottu taulukkoon 3. CheckMate 069 -tutkimuksesta tulokset on raportoitu erikseen BRAF-mutaatiostatuksen mukaan, joten ne käsitellään alaryhmäanalyysien yhteydessä (alaluku 3.4).

Taulukko 3. CheckMate 067 -tutkimuksen keskeiset tulokset (Larkin ym. 2015).

	CheckMate 067 -tutkimus				
	Nivolumabi (n = 316)	Nivolumabi + ipilimumabi (n = 314)	Ipilimumabi (n = 315)	HR yhdistelmähoito vs. nivolumabi (95 %:n LV)	HR yhdistelmähoito vs. ipilimumabi (95 %:n LV)
OS-mediaani (kk)	-	-	-	-	-
12 kk elossaolo- osuus	-	-	-	-	-
PFS-mediaani (kk)	6,9	11,5	2,9	0,74 (0,60–0,92)	0,42 (0,34–0,52) ¹
ORR	43,7 %	57,6 %	19,0 %	1,32 ² (1,13–1,54)	3,03 ² (2,37–3,88)
Hoitovasteen kes- ton mediaani (kk)	-	-	-	-	-

¹CheckMate 067-tutkimuksesta raportoitu PFS-mediaanien hasardisuhteen 99,5 %:n luottamusväli (0,31–0,57) muutettiin 95 %:n luottamusväliksi (0,34–0,52)

²riskisuhde (RR). RR > 1 tarkoittaa, että yhdistelmähoitoon vaikutus on nivolumabi- tai ipilimumabi-monoterapian vaikutusta suotuisampi.

OS: kokonaiselossaoloaika; PFS: elossaoloaika ennen taudin etenemistä; HR: hasardisuhde (HR < 1 tarkoittaa, että yhdistelmähoitoon vaikutus on nivolumabi- tai ipilimumabi-monoterapian vaikutusta suotuisampi); LV: luottamusväli; ORR: objektiivisesti arvioitu hoitovaste (täydellisen tai osittaisen hoitovasteen saavuttaneiden potilaiden osuus); -: tieto ei saatavilla

3.3.1 Kokonaiselossaoloaika (OS) ja elossaolo-osuudet

CheckMate 067- tai CheckMate 069 -tutkimusten kokonaiselossaoloajasta tai yhden vuoden elossaolo-osuuksista ei toistaiseksi ole julkaistu vertaisarvioituja tutkimustuloksia.

3.3.2 Elossaoloaika ennen taudin etenemistä (PFS)

CheckMate 067 -tutkimuksessa elossaoloajan mediaani ennen taudin etenemistä oli nivolumabin ja ipilimumabin yhdistelmähoitoa saaneilla potilailla 11,5 kuukautta, nivolumabi-monoterapiaa saaneilla 6,9 kuukautta ja ipilimumabi-monoterapiaa saaneilla 2,9 kuukautta. Yhdistelmähoitoon ja nivolumabi-monoterapian välisessä vertailussa hasardisuhde oli 0,74 (95 %:n LV 0,60–0,92) ja yhdistelmähoitoon ja ipilimumabi-monoterapian välisessä vertailussa 0,42 (95 %:n LV 0,34–0,52). (Taulukko 3)

3.3.3 Objektiivisesti arvioitu hoitovaste (ORR)

CheckMate 067 -tutkimuksessa objektiivisen hoitovasteen saavutti 58 % yhdistelmähoitoa saaneista potilaista, 44 % nivolumabi-monoterapiaa saaneista potilaista ja 19 % ipilimumabi-monoterapiaa saaneista potilasta. Yhdistelmähoitoon ja nivolumabi-monoterapian välisessä vertailussa riskisuhde oli 1,32 (95 %:n LV 1,13–1,54) ja yhdistelmähoitoon ja ipilimumabi-monoterapian välisessä vertailussa 3,03 (95 %:n LV 2,37–3,88). Toistaiseksi julkaistujen tulosten perusteella hoitovasteen keston mediaania ei ole saavutettu missään hoitoryhmässä. Hoitovastetta arvioitiin RECIST-kriteeristön⁸ perusteella. (Taulukko 3)

3.3.4 Potilaiden raportoimat lopputulokset

CheckMate 067- ja CheckMate 069 -tutkimuksista ei ole vielä julkaistu potilaiden raportoimia lopputuloksia (esimerkiksi elämänlaatu).

3.3.5 Korvikelopputulokset

CheckMate 067- ja CheckMate 069 -tutkimuksia koskevissa julkaisuissa ei toistaiseksi ole raportoitu korvikemuuttujia.

⁸ Response Evaluation Criteria in Solid Tumors, version 1.1

3.4 Alaryhmäanalyysit

Arviointiaiheen määrittelyn (taulukko 1, s. 7) mukaisesti tarkasteltiin hoidon vaikuttavuutta kasvaimen PD-L1-statusen ja BRAF-mutaatiostatuksen mukaisissa alaryhmissä. Taulukoissa 4 ja 5 on esitetty CheckMate 067- ja CheckMate 069 -tutkimusten potilasmäärät sekä tulokset hoitoryhmittäin näissä alaryhmissä.

Taulukko 4. Elossaoloaika ennen taudin etenemistä (PFS) ja objektiivinen hoitovaste (ORR) CheckMate 067 -tutkimuksen eri alaryhmissä (Larkin ym. 2015).

		n (%)	Nivolumabi	Nivolumabi + ipilimumabi	Ipilimumabi
PD-L1-ILMENTYMINEN					
PFS-mediaani, kk (95 %:n LV)	PD-L1 ≥ 5 %	223 (24)	14,0 (9,1–NA)	14,0 (9,7–NA)	3,9 (2,8–4,2)
	PD-L1 < 5 %	620 (66)	5,3 (2,8–7,1)	11,2 (8,0–NA)	2,8 (2,8–3,1)
	Ei määritelty	102 (11)	-	-	-
ORR, % (95 %:n LV)	PD-L1 ≥ 5 %	223 (24)	57,5 (45,9–68,5)	72,1 (59,9–82,3)	21,3 (12,7–32,3)
	PD-L1 < 5 %	620 (66)	41,3 (34,6–48,4)	54,8 (47,8–61,6)	17,8 (12,8–23,8)
	Ei määritelty	102 (11)	-	-	-
BRAF-MUTAATIOSTATUS					
PFS-mediaani, kk (95 %:n LV)	BRAF mutaatio	298 (32)	5,6 (2,79–9,46)	11,7 (8,02–NA)	4,0 (2,79–5,52)
	BRAF-villityyppi	647 (69)	7,9 (4,86–12,68)	11,2 (8,34–NA)	2,8 (2,76–3,09)
ORR, % (95 %:n LV)	BRAF mutaatio	298 (32)	-	-	-
	BRAF-villityyppi	647 (69)	-	-	-

HR: hasardisuhde; RR: riskisuhde; LV: luottamusväli; -: tieto ei saatavilla; NA: tieto ei saatavilla

Taulukko 5. Elossaoloaika ennen taudin etenemistä (PFS) ja objektiivinen hoitovaste (ORR) CheckMate 069 -tutkimuksen eri alaryhmissä (Postow ym. 2015).

		n (%)	Nivolumabi + ipilimumabi	Ipilimumabi
PD-L1-ILMENTYMINEN				
PFS-mediaani, kk (95 %:n LV)	PD-L1 ≥ 5 %	35 (25)	-	-
	PD-L1 < 5 %	83 (58)	-	-
	Ei määritelty	24 (17)	-	-
ORR, % (95 %:n LV)	PD-L1 ≥ 5 %	35 (25)	58,3 (36,6–77,9)	18,2 (2,3–51,8)
	PD-L1 < 5 %	83 (58)	55,4 (41,5–68,7)	3,7 (0,1–19,0)
	Ei määritelty	24 (17)	-	-
BRAF-MUTAATIOSTATUS				
PFS-mediaani, kk (95 %:n LV)	BRAF mutaatio	33 (23)	8,5 (2,8–NA)	2,7 (1,0–5,4)
	BRAF-villityyppi	109 (77)	-	4,4 (2,8–5,7)
ORR, % (95 %:n LV)	BRAF mutaatio	33 (23)	52 (31–73)	10 (0–45)
	BRAF-villityyppi	109 (77)	61 (49–72)	11 (3–25)

HR: hasardisuhde; RR: riskisuhde; LV: luottamusväli; -: tieto ei saatavilla; NA: tieto ei saatavilla

Kasvaimen BRAF-mutaatiostatus

Nivolumabin ja ipilimumabin yhdistelmähoidon vaikutus elossaoloaikaan ennen taudin etenemistä on sama kasvaimen BRAF-mutaatiostatuksesta riippumatta verrattuna nivolumabi- tai ipilimumabi-monoterapiaan. Toisin sanoen, yhdistelmähoidosta saatava PFS-lisähyöty monoterapioihin verrattuna on johdonmukainen eikä riipu BRAF-mutaatiostatuksesta. (Taulukko 6)

Nivolumabin ja ipilimumabin yhdistelmähoidon vaikutus objektiiviseen hoitovasteeseen (ORR) on sama kasvaimen BRAF-mutaatiostatuksesta riippumatta verrattuna ipilimumabi-monoterapiaan. Toisin sanoen, yhdistelmähoidosta saatava ORR-lisähyöty ipilimumabiin verrattuna on johdonmukainen eikä riipu BRAF-mutaatiostatuksesta. Yhdistelmähoidon vertaaminen nivolumabi-monoterapiaan objektiivisen hoitovasteen osalta ei ole mahdollista. (Taulukko 6)

Taulukko 6. Kasvaimen BRAF-mutaatiostatuksen vaikutus objektiiviseen hoitovasteeseen (ORR) sekä elossaoloaikaan ennen taudin etenemistä (PFS).

	Tutkimus	PFS-tulosten hasardisuhde (95 %-n luottamusväli)	
		BRAF-positiivinen	BRAF-villityyppi
Yhdistelmähoito vs. ipilimumabi	CheckMate 067	0,47 (0,32–0,68)	0,41 (0,32–0,53)
	CheckMate 069	0,38 (0,15–1,00)	0,40 (0,23–0,68)
Yhdistelmähoito vs. nivolumabi	CheckMate 067	0,61 ¹ (0,37–1,01)	0,81 ¹ (0,58–1,16)
ORR-tulosten riskisuhde (95 %-n luottamusväli)			
	Tutkimus	BRAF-positiivinen	BRAF-villityyppi
Yhdistelmähoito vs. ipilimumabi	CheckMate 067	-	-
	CheckMate 069	5,22 (0,78–34,89)	5,65 (2,20–14,52)
Yhdistelmähoito vs. nivolumabi	CheckMate 067	-	-

¹Epäsuoraan vertailuun (Bucherin menetelmä) perustuva tulos. Vertailu jouduttiin tekemään epäsuorasti, koska suoraan vertailuun perustuvia estimaatteja ei saatu myyntiluvan haltijalta pyynnöstä huolimatta.

Kasvaimen PD-L1-status

CheckMate 067 -tutkimuksessa PD-L1-positiivisilla kasvaimilla elossaoloajan mediaani ennen taudin etenemistä (PFS-mediaani) oli yhtä pitkä nivolumabin ja ipilimumabin yhdistelmähoidossa sekä nivolumabi-monoterapiassa (taulukko 4). Toistaiseksi on epäselvää, miten kasvaimen PD-L1-ilmentyminen vaikuttaa hoidon tehoon edenneen melanooman hoidossa ja voiko tätä hyödyntää hoidon valintaa ohjaavana biomarkerina. Kuitenkin julkaistut tulokset viittaavat siihen, että yhdistelmähoito voisi tuoda nivolumabi-monoterapiaan verrattuna PFS-lisähyötyä lähinnä vain silloin, kun kasvaimen PD-L1-ilmentymisen taso on alle 5 %. Yhdistelmähoidon PFS-lisähyöty ipilimumabi-monoterapiaan verrattuna näyttäisi tulevan esiin kasvaimen PD-L1-statuksesta riippumatta. Nämä johtopäätökset perustuvat kuvaileviin analyyseihin ja ovat vain karkeasti suuntaa antavia. Lisäksi PD-L1-määritys ei ole menetelmällisesti kaikilta osin stabiili.

CheckMate 067 -tutkimuksen tulosten perusteella nivolumabin ja ipilimumabin yhdistelmähoidon vaikutus objektiiviseen hoitovasteeseen (ORR) on sama kasvaimen PD-L1-statuksesta riippumatta verrattuna nivolumabi- tai ipilimumabi-monoterapiaan (taulukko 7). Toisin sanoen, yhdistelmähoidosta saatava ORR-lisähyöty monoterapioihin verrattuna on johdonmukainen eikä riipu kasvaimen PD-L1-statuksesta. CheckMate 069 -tutkimuksen havaintomäärät ovat niin pieniä, ettei niiden perusteella voi tehdä johtopäätöksiä, vaikkakin ORR:n piste-estimaatit poikkeavat toisistaan PD-L1-positiivisilla ja negatiivisilla (taulukot 5 ja 7).

Taulukko 7. Kasvaimen PD-L1-statuksen vaikutus objektiiviseen hoitovasteeseen (ORR) sekä elossaoloaikaan ennen taudin etenemistä (PFS).

	Tutkimus	PFS-tulosten hasardisuhde (95 %:n luottamusväli)	
		PD-L1-positiivinen	PD-L1-negatiivinen
Yhdistelmähoito vs. ipilimumabi	CheckMate 067	-	-
	CheckMate 069	-	-
Yhdistelmähoito vs. nivolumabi	CheckMate 067	-	-
		ORR-tulosten riskisuhde (95 %:n luottamusväli)	
	Tutkimus	PD-L1-positiivinen	PD-L1-negatiivinen
Yhdistelmähoito vs. ipilimumabi	CheckMate 067	3,38 (2,14–5,36)	3,08 (2,23–4,24)
	CheckMate 069	3,21 (0,88–11,75)	14,95 (2,15–103,77)
Yhdistelmähoito vs. nivolumabi	CheckMate 067	1,25 (0,99–1,59)	1,32 (1,08–1,63)

3.5 Epäsuora vertailu pembrolitsumabiin

3.5.1 Menetelmät

Koska nivolumabin ja ipilimumabin yhdistelmähoitoa ei ole suoraan verrattu pembrolitsumabiin, hoitovaihtoehtojen suhteellista tehoa arvioitiin epäsuorasti ipilimumabin kautta. Kirjallisuushaun⁹ tavoitteena oli tunnistaa ne faasin III satunnaistetut kontrolloidut tutkimukset, joissa ipilimumabia on verrattu pembrolitsumabiin edenneen melanooman hoidossa. Yksi tällainen tutkimus (KEYNOTE-006, Robert ym. 2015) tunnistettiin.

Epäsuora vertailu tehtiin EUnetHTA-verkoston suosituksen mukaisesti Bucherin menetelmää noudattaen (Bucher ym. 1997, EUnetHTA 2015). Vertailuissa käytettiin tulosuuttujana elossaoloaikaan ennen taudin etenemistä, joka oli ensisijainen tulosuuttuja CheckMate 067 -tutkimuksessa.

3.5.2 KEYNOTE-006-tutkimus

KEYNOTE-006-tutkimuksen (Robert ym. 2015) potilailla oli leikkaushoitoon soveltumaton melanooma (levinneisyysaste III-IV) ja he olivat saaneet korkeintaan yhden edeltävän systeemisen hoidon edenneeseen melanoomaan. Poissulkukriteerinä oli aiempi CTLA-4-, PD 1- tai PD-L1-kohdennettu hoito. Tutkimuksessa verrattiin toisiinsa ipilimumabia (n = 278) sekä 2 tai 3 viikon välein annosteltua pembrolitsumabia (n = 279 ja n = 277). Epäsuoraan vertailuun otettiin mukaan tulokset siitä pembrolitsumabiryhmästä, jolle annosteltiin pembrolitsumabia 10 mg/kg kolmen viikon välein.

Keskeinen ero KEYNOTE-006- ja CheckMate 067 -tutkimuspopulaatioiden välillä oli se, että kaikki CheckMate 067 -tutkimuksen potilaat saivat ensimmäisen linjan hoitoa, mutta KEYNOTE-006-tutkimuksessa oli mukana myös toisen hoitolinjan potilaita (34 %) (taulukko 8). Siksi epäsuora vertailu perustui KEYNOTE-006-tutkimuksen osalta alaryhmäanalyysiin, jossa huomioitiin vain ensimmäisen linjan hoitoa saavien potilaiden (n = 366) tulokset. Mainittakoon, että CheckMate 067-tutkimuksesta raportoitu PFS-mediaanien hasardisuhteen 99,5 %:n luottamusväli (0,31–0,57) muutettiin epäsuoraa vertailua varten 95 %:n luottamusväliksi (0,34–0,52).

Muilta osin tutkimuspopulaatioiden väliset erot olivat pieniä. Vähäisiä eroja havaittiin esimerkiksi kasvaimen levinneisyydessä ja aivometastaasien esiintyvyydessä. KEYNOTE-006-tutkimuksessa 80 % ja CheckMate 067 -tutkimuksessa 23 % kasvaimista oli PD-L1 positiivi-

⁹ PubMed-haku 26.5.2016: ("pembrolizumab"[Supplementary Concept] OR "pembrolizumab"[All Fields]) AND ("ipilimumab"[Supplementary Concept] OR "ipilimumab"[All Fields]) AND ("melanoma"[MeSH Terms] OR "melanoma"[All Fields]) AND Clinical Trial[ptyp]. Viisi hakutulosta, joista kolme oli faasin I tutkimuksia ja yksi oli faasin II tutkimus. Faasin I ja II tutkimuksissa ei ollut pembrolitsumabin ja ipilimumabin välistä vertailua. Viides hakutulos (Robert ym. 2015) oli faasin III tutkimus, jossa verrattiin keskenään pembrolitsumabin kahta eri annostelukeemaa ja ipilimumabia. Tämä tutkimus hyväksyttiin mukaan seuraavaan vaiheeseen.

sia, mutta tämän ominaisuuden osalta vertailua hankaloittaa PD-L1-positiivisuuden raja-arvojen vaihtelu. (Taulukko 8)

Taulukko 8. CheckMate 067- ja KEYNOTE-006-tutkimusten populaatioiden kuvaus.

	CheckMate 067 (Larkin ym. 2015)		KEYNOTE-006 (Robert ym. 2015)	
	Nivolumabi + ipilimumabi (n = 314)	Ipilimumabi (n = 315)	Pembrolitsu- mabi 3vk (n = 277)	Ipilimumabi (n = 278)
Mediaani-ikä	59 ¹	59 ¹	63	62
Miehiä	206 (66 %)	202 (64 %)	174 (63 %)	162 (58 %)
Suorituskyky				
ECOG 0	230 (73 %)	224 (71 %)	189 (68 %)	188 (68 %)
ECOG 1	83 (26 %)	91 (29 %)	88 (32 %)	90 (32 %)
Aiemmat hoitolinjat				
0	314 (100 %)	315 (100 %)	185 (67 %)	181 (65 %)
1	-	-	91 (33 %)	97 (35 %)
Kasvaimen levinneisyys				
M1c	181 (58 %)	183 (58 %)	189 (68 %)	177 (64 %)
M0, M1a tai M1b	133 (42 %)	132 (42 %)	84 (30 %)	96 (35 %)
Aivometastaasit	11 (4 %)	15 (5 %)	27 (10 %)	28 (10 %)
Kasvain PD-L1-positiivinen	68 (22 %) ²	75 (24 %) ²	221 (80 %) ³	225 (81 %) ³
Kasvaimessa BRAF-mutaatio	101 (32 %)	97 (31 %)	97 (35 %)	107 (39 %)

¹Keski-ikä (keskiarvo)

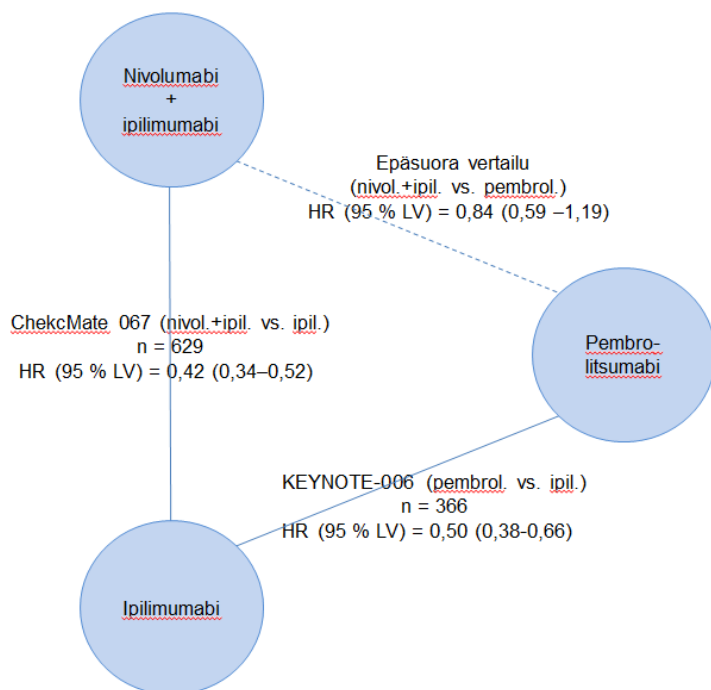
²Kasvaimet, joissa PD-L1-ilmentyminen on vähintään 5 %, luokiteltiin PD-L1-positiivisiksi

³Kasvaimet, joissa PD-L1-ilmentyminen on vähintään 1 %, luokiteltiin PD-L1-positiivisiksi

3.5.3 Epäsuoran vertailun tulokset

Epäsuoran vertailun perusteella ei todettu eroa taudin etenemistä edeltävässä elossaoloajassa (PFS) edenneen melanooman ensilinjan hoidossa (HR 0,84; 95 %:n LV 0,59–1,19) yhdistelmähoidon ja pembrolitsumabi-monoterapian välillä (kuvio 3). Vertailua ei ollut mahdollista tehdä muiden muuttujien osalta eikä myöhemmissä hoitolinjoissa.

Epäsuoran vertailun tuloksia voidaan pitää vain karkeasti suuntaa antavina eivätkä ne ole yhtä luotettavia kuin suoraan vertailuasetelmaan perustuvat tutkimustulokset.



Kuvio 3. Nivolumabin ja ipilimumabin yhdistelmähoidon ja pembrolitsumabi-monoterapian välinen vertailu edenneen melanooman ensilinjan hoidossa. Kuviossa on esitetty taudin etenemistä edeltävän elossaoloajan (PFS) haardisusteet (HR) ja niiden luottamusvälit (LV).

3.6 Arvioitavan lääkehoidon turvallisuus

CheckMate 067 -tutkimuksessa haittavaikutuksia esiintyi enemmän nivolumabin ja ipilimumabin yhdistelmähoitoa saaneilla potilailla kuin nivolumabi- tai ipilimumabi-monoterapiaa saaneilla potilailla. Vakavia haitta-asteen 3–4 haittavaikutuksia ilmeni 55 %:lla yhdistelmähoitoa saaneista potilaista, 27 %:lla ipilimumabi-ryhmän potilaista ja 16 %:lla nivolumabi-ryhmän potilaista. Vastaavasti hoidon keskeytti haittavaikutusten vuoksi 36 %, 15 % ja 8 % potilaista. Nivolumabin ja ipilimumabin yhdistelmähoitoa saaneilla potilailla hoitoon liittyvät haittavaikutukset olivat CheckMate 067 -tutkimuksessa yleisin syy hoidon keskeyttämiselle, mutta nivolumabi- ja ipilimumabi-monoterapiassa yleisin keskeyttämisen syy oli taudin eteneminen. CheckMate 069 -tutkimuksessa lähes puolet nivolumabin ja ipilimumabin yhdistelmähoitoa saaneista potilaista (47 %) keskeytti hoidon haittavaikutusten vuoksi. Yleisimmät hoitoon liittyvät haittavaikutukset on esitetty hoitoryhmittäin taulukossa 9.

Taulukko 9. Yleisimmät hoitoon liittyvät haittavaikutukset CheckMate 067- ja CheckMate 069 -tutkimuksissa (% potilaista). Taulukossa on esitetty haittavaikutukset, joita raportoitiin vähintään 20 %:lla potilaista jossakin hoitoryhmässä. (Larkin ym. 2015, Postow ym. 2015)

	CheckMate 067 -tutkimus						CheckMate 069 -tutkimus			
	Nivolumabi + ipilimumabi (n = 313)		Nivolumabi (n = 313)		Ipilimumabi (n = 311)		Nivolumabi + ipilimumabi (n = 94)		Ipilimumabi (n = 46)	
Vähintään yksi haitta, aste 1–5	96		82		86		91		93	
Vakava haitta, aste 3–4	55		16		27		54		24	
Hoidon keskeyttämisen haittavaikutusten vuoksi	36		8		15		47		17	
HAITTAVAIKUTUS	Aste 1–5	Aste 3–4	Aste 1–5	Aste 3–4	Aste 1–5	Aste 3–4	Aste 1–5	Aste 3–4	Aste 1–5	Aste 3–4
Ripuli	44	9	19	2	33	6	45	11	37	11
Uupumus	35	4	34	1	28	1	39	5	43	0
Kutina	33	2	19	0	35	< 1	35	1	28	0
Ihottuma	40	5	26	< 1	33	2	45	5	26	0
Pahoinvointi	26	2	13	0	16	< 1	22	1	24	2
Kuume	19	< 1	6	0	7	< 1	20	3	15	0
Kohonnut ALAT-arvo ¹	18	8	4	1	4	2	22	11	4	0
Kohonnut ASAT-arvo ²	15	6	4	1	4	< 1	21	7	4	0
Koliitti	12	8	1	< 1	12	9	23	17	13	7

Haitta-aste 1=lievä, 2=kohtalainen, 3=vaikea, 4=henkeä uhkaava, 5=kuoleman aiheuttava haittavaikutus

¹alaniiniaminotransferaasi

²aspartaattiaminotransferaasi

Arvioitava lääkehoito sekä kaikki vertailussa mukana olevat hoitovaihtoehdot ovat immunologisia lääkkeitä. Näihin voi liittyä immunologisia haittoja, jotka voivat ilmaantua jopa useiden kuukausien viiveellä. Osa immunologisista haitoista voi olla hengenvaarallisia. Lisäksi jotkut immunologiset haitat voivat olla hyvin pitkäkestoisia, jopa pysyviä. Taulukkoon 10 on koottu vakavia (haitta-asteen 3–4) hoitoon liittyviä immunologisia haittavaikutuksia CheckMate 067 -tutkimuksesta. Kaikki taulukossa esitetyt immunologiset haitat ovat sellaisia, joita esiintyi nivolumabin ja ipilimumabin yhdistelmähoitoa saaneilla potilailla useammin kuin nivolumabi- tai ipilimumabi-monoterapiassa. Esimerkiksi maksaan liittyvät asteen 3–4 haittavaikutukset olivat huomattavasti yleisempiä yhdistelmähoidossa (19 %) kuin nivolumabi- (3 %) tai ipilimumabi-monoterapiassa (2 %).

Taulukko 10. Hoitoon liittyvät vakavat (haitta-asteen 3–4) immunologiset haittavaikutukset CheckMate 067 -tutkimuksessa. (Larkin ym 2015)

	Nivolumabi + ipilimumabi (n = 313)	Nivolumabi (n = 313)	Ipilimumabi (n = 311)
Ihon liittyvät haitat	18 (6 %)	5 (2 %)	9 (3 %)
Maha-suolikanavan haitat	46 (15 %)	7 (2 %)	36 (12 %)
Maksaan liittyvät haitat	59 (19 %)	8 (3 %)	5 (2 %)
Endokrinologiset haitat	15 (5 %)	2 (1 %)	7 (2 %)
Pneumoniitti	3 (1 %)	1 (< 1 %)	1 (< 1 %)

3.7 Pohdinta

Nykyisen hoitokäytännön mukaan nivolumabin ja ipilimumabin yhdistelmähoitoa tulisi ensisijaisesti verrata PD-1-vasta-aineisiin monoterapiana (nivolumabi, pembrolitsumabi). Tutkimusnäyttöä on julkaistu hyvin rajallisesti nivolumabi-monoterapian ja nivolumabin ja ipilimumabin yhdistelmähoidon välisestä vertailusta. Lisäksi yhdistelmähoidon haitat ovat oleellisesti suuremmat kuin nivolumabi- tai ipilimumabi-monoterapiassa.

BRAF-mutaatioposiitivisten kasvainten hoidossa varteenotettava vertailuhoito on myös BRAF- ja MEK-inhibiittorin yhdistelmä. Vertailevaa tutkimustietoa näistä yhdistelmähoidoista ei kuitenkaan ole käytettävissä. Toistaiseksi Suomessa ei myöskään ole markkinoilla yhtään MEK-inhibiittori-valmistetta.

Nivolumabin ja ipilimumabin yhdistelmähoidon vaikutuksista kokonaiselossaoloaikaan ei toistaiseksi ole tutkimusnäyttöä, ja sen vuoksi yhdistelmähoidon käyttöön tulisi suhtautua varauksin kunnes lisänäyttöä saadaan. Toistaiseksi näyttöä on lähinnä yhdistelmähoidon vaikutuksista objektiiviseen hoitovasteeseen ja elossaoloaikaan ennen taudin etenemistä (PFS). PFS ei kuitenkaan ole optimaalinen tulosuuttuja arvioitaessa immunologisten hoitojen tehoa. Tarkoituksenmukaisempia muuttujia ovat esimerkiksi kokonaiselossaoloaika ja hoitovasteen kesto (Atkins 2015).

CheckMate 067- ja CheckMate 069 -tutkimuksista on julkaistu joitakin lisätuloksia kongressiesityksinä, mutta toistaiseksi ei vielä tieteellisenä artikkelina. Siksi näitä lisätuloksia ei ole sisällytetty tähän arviointiin. CheckMate 069 -tutkimuksesta on esitetty kongressissa muun muassa elossaoloaikaan liittyviä tuloksia kahden vuoden seurannan jälkeen (Postow ym. 2016) ja CheckMate 067 -tutkimuksesta joitakin uusia alaryhmäanalyysien tuloksia (Wolchok ym. 2016). Nämä analyysit ovat luonteeltaan eksploraatiivisia.

Julkaistujen tutkimustulosten perusteella ei tiedetä, mitkä potilasryhmät voisivat hyötyä yhdistelmähoidosta eniten, eli kenelle hoito pitäisi kohdentaa. Toistaiseksi on epäselvää, miten esimerkiksi kasvaimen PD-L1-ilmentyminen vaikuttaa hoidon tehoon edenneen melanooman hoidossa ja voiko tätä hyödyntää hoidon valintaa ohjaavana biomarkerina. PD-L1-määrityksen tulos voi vaihdella yksittäisenkin potilaan kohdalla riippuen mittauksen ajankohdasta ja näytteenotto paikasta, eli PD-L1-määritys on epästabiilia.

4 KUSTANNUKSET

Kustannusten arviointi on tehty Fimean toimesta. Arviointi varten pyydettiin nivolumabin ja ipilimumabin myyntiluvan haltijalta budjettivaikutusanalyysiä sekä tarkentavia tietoja esimerkiksi hoidon keston ja potilasmäärään liittyen. Arviointi perustuu kuitenkin Fimean omaan budjettivaikutusanalyysiin, jossa on soveltavin osin hyödynnetty myyntiluvan haltijan toimittamia tietoja.

Kustannukset laskettiin potilaalle, jonka paino on 77,95 kg (FINRISKI 2012, Härkönen ym. 2015). Analyseissä huomioitiin lääke- ja annostelukustannukset sairaalan näkökulmasta, koska kaikki vertailuhoidot olivat sairaalassa annosteltavia lääkkeitä. Budjettivaikutusanalyysissä kustannuksia tarkasteltiin yhden vuoden ajanjaksolta.

4.1 Arvioitavan lääkehoidon ja hoitovaihtoehtojen hinta

Taulukossa 11 on esitetty nivolumabin, ipilimumabin ja pembrolitsumabin tukkumyyntihinnat pakkauskoon mukaisesti.

Taulukko 11. Lääkkeiden tukkumyyntihinnat.

Lääke	Myyntipakkaus (mg/pakkaus)	Tukkuhinta (€/pakkaus)
Nivolumabi	40	591,20
	100	1 478,00
Ipilimumabi	50	4 352,29
	200	17 409,11
Pembrolitsumabi	50	1 783,00

Ensimmäisten neljän hoitajakson eli 12 viikon aikana nivolumabin ja ipilimumabin **yhdistelmähoidossa** nivolumabia annostellaan 1 mg painokiloa kohden ja ipilimumabia 3 mg painokiloa kohden. Annosteluväli molempien lääkkeiden osalta on kolme viikkoa. Esimerkkipotilaalle, jonka paino on 77,95 kg, yhteen hoitokertaan tarvitaan 78 mg nivolumabia ja 234 mg ipilimumabia. Tämä tarkoittaa kahta 40 mg:n nivolumabi-pakkausta ja yhtä 200 mg:n sekä yhtä 50 mg:n ipilimumabi-pakkausta. Tällöin yhden annostelukerran lääkekustannukset ovat 22 943,80 euroa olettaen, että ylijäävää osuutta injektiopulloista ei voida hyödyntää.

Viidennestä hoitajaksesta eteenpäin **nivolumabia** annostellaan samalla tavalla kuin nivolumabi-monoterapiassa eli 3 mg painokiloa kohden kahden viikon välein. Tällöin esimerkkipotilaan yhteen hoitokertaan tarvitaan 234 mg nivolumabia, mikä tarkoittaa kahta 100 mg:n pakkausta ja yhtä 40 mg:n pakkausta. Yhden annostelukerran lääkekustannukset ovat 3 547,21 euroa olettaen, että ylijäävää osuutta injektiopulloista ei voida hyödyntää.

Ipilimumabi-hoito kestää sekä yhdistelmähoidossa että monoterapiassa korkeintaan neljä hoitajaksoa (12 viikkoa), ja ipilimumabin annostelu on molemmissa hoitomuodoissa sama (3 mg/kg). Yhden annostelukerran lääkekustannukset ovat 21 761,40 euroa olettaen, että ylijäävää osuutta injektiopulloista ei voida hyödyntää.

Pembrolitsumabia annostellaan 2 mg painokiloa kohden kolmen viikon välein. Esimerkkipotilaalle yhteen hoitokertaan tarvitaan 156 mg pembrolitsumabia, mikä tarkoittaa neljää 50 mg:n pakkausta. Yhden annostelukerran lääkekustannukset ovat 7132,02 euroa olettaen, että ylijäävää osuutta injektiopulloista ei voida hyödyntää.

4.2 Arvioitavan lääkehoidon kokonaiskustannus potilasta kohti hoitovaihtoehtoihin verrattuna

Nivolumabin ja ipilimumabin yhdistelmähoidon kokonaiskustannukset (lääkekustannukset ja annostelukustannukset) potilasta kohden ovat noin 101 000 euroa. Kustannukset ovat noin 35 000 euroa suuremmat kuin nivolumabi-monoterapiassa, noin 23 000 euroa suuremmat kuin ipilimumabi-monoterapiassa ja noin 16 000 euroa suuremmat kuin pembrolitsumabi-

monoterapiassa (taulukko 12). Kokonaiskustannusten pienempi ero pembrolitsumabihoitoon verrattuna johtuu siitä, että esimerkkipotilaan paino (77,95 kg) on pembrolitsumabihoitolla epäedullinen ja lääkehävikkiä syntyy runsaasti. Mikäli potilaan paino olisi 75 kg, yhteen annostelukertaan riittäisi kolme pakkausta pembrolitsumabia, ja muiden hoitovaihtoehtojen kustannukset säilyisivät ennallaan. Tällöin pembrolitsumabihoiton kokonaiskustannukset olisivat samaa suuruusluokkaa nivolumabi-monoterapian kustannusten kanssa, ja pembrolitsumabi-monoterapian kokonaiskustannukset olisivat noin 37 000 euroa pienemmät kuin yhdistelmähoiton kustannukset.

Taulukossa 12 on esitetty hoidon kokonaiskustannukset potilasta kohden, kun potilaan paino on 77,95 kg. Kokonaiskustannuksissa huomioitiin lääkkeen kustannukset ja annostelukustannukset. Mahdollisia sairaalakohtaisia alennuksia lääkkeiden hinnassa ei huomioitu. Oletuksena oli, että ylijäävää osuutta injektiopullosta ei voida hyödyntää.

Taulukko 12. Hoidon kokonaiskustannukset potilasta kohden.

	Nivolumabi + ipilimumabi	Nivolumabi	Ipilimumabi	Pembrolitsumabi
Kuukausihinta (€)	33 232 ¹	7 707	31 519	10 330
Hoidon kesto (kk)	5,3	7,8	2,4	7,8
Lääkekustannukset (€)	97 541	60 303	76 165	80 830
Annostelukustannukset (€)	3 074	5 225	1 076	3 483
Kokonaiskustannukset (€)	100 615	65 528	77 241	84 313
Yhdistelmähoiton lisäkustannus (€)	-	35 087	23 374	16 302

¹Aloitushoidon kuukausihinta. Aloitushoito eli nivolumabin ja ipilimumabin yhdistelmähoito kestää keskimäärin 2,2 kuukautta. Tämän jälkeen hoito jatkuu nivolumabi-monoterapiana eli ylläpitohoiton kuukausikustannukset ovat samat kuin nivolumabi-monoterapiassa.

Fimean laskelma lääkehoidon kokonaiskustannuksista vastaa hyvin myyntiluvan haltijan esittämää arviota, joskaan myyntiluvan haltija ei huomionnut potilaan painon vaikutusta pembrolitsumabin lääkekustannuksiin. Myyntiluvan haltijan arvio hoidon kokonaiskustannuksista oli hieman suurempi, koska laskelmassa huomioitiin myös haittavaikutusten hoidon kustannukset. Alla on kuvattu tarkemmin Fimean mallissa käytetyt periaatteet hoidon keston, annostelukustannusten ja haittavaikutusten hoidon kustannusten osalta.

Hoidon kesto

Myyntiluvan haltijan toimittaman tiedon mukaan nivolumabin ja ipilimumabin yhdistelmähoitoa saaneilla potilailla hoidon kokonaiskesto oli CheckMate 067 -tutkimuksessa keskimäärin 5,3 kuukautta¹⁰. Nivolumabi-monoterapiaa saaneilla potilailla hoidon keskimääräinen kesto oli 7,8 kuukautta¹¹ ja ipilimumabi-monoterapiaa saaneilla potilailla 2,4 kuukautta¹². Pembrolitsumabi-monoterapiassa hoidon kesto oletettiin yhtä pitkäksi kuin nivolumabi-monoterapiassa (7,8 kuukautta).

Myyntiluvan haltija ei vastannut kysymykseen hoidon keskimääräisestä kestoista kasvaimen PD-L1-statuksen mukaisissa alaryhmissä.

Annostelukustannukset

Kaikki vertailussa mukana olevat lääkkeet annostellaan suonensisäisesti. Annostelukustannuksena käytettiin syöpätautien avohoitokäynnin yksikkökustannusta vuodelta 2011 (Kapiainen ym. 2014), joka indeksikorjauksen avulla (Tilastokeskus 2016) muunnettiin vastaamaan vuoden 2015 hintatasoa. Tällöin yhden annostelukerran kustannukseksi saatiin 307,36 euroa.

Haittavaikutusten hoidon kustannukset

Nivolumabin ja ipilimumabin yhdistelmähoitoon liittyy enemmän vakavia asteen 3–4 haittavaikutuksia (55 %:lla potilaista) kuin ipilimumabi-monoterapiaan (27 %) tai nivolumabi-

¹⁰Yhdistelmähoito 3,2 annostelukertaa kolmen viikon välein ja nivolumabi-ylläpitohoito 6,8 annostelukertaa kahden viikon välein

¹¹17,0 annostelukertaa kahden viikon välein

¹²3,5 annostelukertaa kolmen viikon välein

monoterapiaan (16 %) (Larkin ym. 2015). Haittavaikutusten hoidon kustannukset ovat kuitenkin vähäiset suhteessa nivolumabin ja ipilimumabin yhdistelmähoidon kokonaiskustannuksiin, joten niitä ei huomioitu analyysissä. Esimerkin omaisesti voitane todeta, että mikäli hoitoryhmien välinen ero haittavaikutuksen ilmaantuvuudessa olisi esimerkiksi 10 %, ja haittavaikutuksen hoidon kustannus potilasta kohden olisi jopa 10 000 euroa, tällöin vaikutus eroon hoitovaihtoehtojen keskimääräisissä potilaskohtaisissa kokonaiskustannuksissa olisi 1 000 euroa.

4.3 Arvioitavan lääkehoidon budjettivaikutus

Potilasmäärä

Fimean arvion mukaan Suomessa voisi olla vuosittain noin 10–20 potilasta, jotka soveltuvat saamaan nivolumabin ja ipilimumabin yhdistelmähoitoa edenneen melanooman hoitoon.

Myyntiluvan haltija arvioi potilasmäärää seuraavien periaatteiden mukaan: Suomessa todetaan vuosittain keskimäärin 1 335 uutta ihon melanoomaa (Suomen Syöpärekisteri 2016). Diagnoosihetkellä noin 15 % kasvaimista (n = 200) on levinnyt siten, ettei tauti ole leikkauksella poistettavissa (Suomen Syöpärekisteri 2016). Puolet näistä potilaista (N = 100) on niin hyväkuntoisia, että he soveltuvat immuunio-onkologiseen hoitoon. Heistä noin 10 potilasta vuosittain voisi saada nivolumabin ja ipilimumabin yhdistelmähoitoa.

Fimean arvio potilaiden määrästä on varsin lähellä myyntiluvan haltijan esittämää arviota. Arvio myötäilee suomalaisen katsauksen (Hernberg ym. 2015) linjausta, jonka mukaan immuunio-onkologinen hoito on ensisijainen vaihtoehto hyväkuntoisille potilaille kasvaimen BRAF-mutaatiostatuksesta riippumatta. Immuunio-onkologiseen hoitoon ja erityisesti nivolumabin ja ipilimumabin yhdistelmähoitoon soveltuvien potilaiden määrää ei kuitenkaan tunneta tarkkaan. Ipilimumabilla on ollut myyntilupa EU-alueella vuodesta 2011 lähtien, ja sen tukkumyyntitilastojen perusteella on pääteltävissä, että, että ipilimumabi-hoitoa on Suomessa saanut vuosittain korkeintaan 20 potilasta. Ipilimumabin tukkumyynti on romahtanut sen jälkeen kun PD-1-vasta-aineet nivolumabi ja pembrolitsumabi tulivat markkinoille (kuvio 2, s. 10). Tästä voidaan päätellä, että PD-1-vasta-aineet ovat mahdollisesti korvanneet ipilimumabin käyttöä edenneen melanooman hoidossa. Ipilimumabi-hoitoon liittyvien haittavaikutusten vuoksi hoidon edellytyksenä on potilaan hyvä suorituskyky, joten voitane olettaa, että yhdistelmähoitoon soveltuvien potilaiden maksimimäärä ei ylitä ipilimumabi-monoterapiaa saaneiden potilaiden määrää. Näin ollen Fimean arvion mukaan nivolumabin ja ipilimumabin yhdistelmähoitoon soveltuvien potilaiden vuosittainen määrä voisi olla 10–20.

Budjettivaikutus

Fimean arvion mukaan nivolumabin ja ipilimumabin yhdistelmähoito kestää keskimäärin 5,3 kuukautta, yhden potilaan hoitokustannukset ovat 101 000 euroa ja vuosittain hoidetaan 10–20 potilasta. Tällöin vuosittaiset yhdistelmähoidon kustannukset (lääkekustannukset ja anostelukustannukset) ovat noin 1,0–2,0 miljoonaa euroa. Mikäli sama potilasmäärä hoidettaisiin muilla hoitovaihtoehtoilla, budjettivaikutus nivolumabi-monoterapiaan verrattuna olisi 0,4–0,7 miljoonaa euroa, pembrolitsumabi-monoterapiaan verrattuna 0,2–0,3 miljoonaa euroa ja ipilimumabi-monoterapiaan verrattuna 0,2–0,5 miljoonaa euroa.

Mikäli potilaan keskimääräinen paino on 75 kg (perusanalyysissä arvioidun 77,95 kg:n sijaan), tällöin yhdistelmähoidon budjettivaikutus pembrolitsumabi-monoterapiaan verrattuna on sama kuin budjettivaikutus nivolumabi-monoterapiaan verrattuna (0,4–0,7 miljoonaa euroa).

4.4 Pohdinta

Nivolumabin ja ipilimumabin yhdistelmähoidon kustannukset potilasta kohden ovat huomattavan korkeat, noin 101 000 euroa. Esimerkiksi nivolumabi- tai pembrolitsumabi-monoterapioissa potilaskohtaiset kustannukset ovat potilaan painosta riippuen 16 000–37 000 euroa pienemmät kuin yhdistelmähoidossa. Fimean arvion mukaan yhdistelmähoitoon soveltuvia potilaita voisi Suomessa olla vuosittain noin 10–20.

Englannin ja Walesin arviointiviranomainen on alustavassa suosituksessaan kirjannut, että nivolumabin ja ipilimumabin yhdistelmähoitoa voitaisiin käyttää hoitovaihtoehtona edenneen melanooman hoitoon vain jos myyntiluvan haltija tarjoaa ipilimumabin alennetulla hinnalla (NICE 2016). Lopullinen kannanotto annetaan syyskuussa 2016, ja suositus päivitetään kahden vuoden kuluttua, jolloin on käytettävissä lisää tutkimustietoa kokonaisuolosuhteissa.

ta ja hoidon optimaalisesta kestosta. Hoidollisia ja taloudellisia arvioiteja nivolumabin ja ipilimumabin yhdistelmähoidosta on meneillään myös esimerkiksi Ruotsissa (TLV 2016), Norjassa (Sekretariatet for nye metoder 2016) ja Skotlannissa (SMC 2016).

Nivolumabin ja ipilimumabin yhdistelmähoidon ei toistaiseksi ole osoitettu pidentävän kokonaiselossaoloaika monoterapiana annettuun PD-1-vasta-ainehoitoon (nivolumabi tai pembrolitsumabi) verrattuna. Lisäksi yhdistelmähoitoon liittyy huomattavasti enemmän vakavia haittavaikutuksia kuin nivolumabi-monoterapiaan. Julkaistun tutkimustiedon puitteissa vaikuttaa siltä, että yhdistelmähoidon vaikuttavuus nivolumabi-monoterapiaan verrattuna on vaatimaton suhteessa hoidon kustannuksiin ja hoitoon liittyviin haittavaikutuksiin. Nivolumabin ja ipilimumabin yhdistelmähoidon käyttöön tulisi suhtautua varauksin, kunnes käytettävissä on lisää tutkimustietoa hoidon vaikutuksista elossaoloaikaan.

LÄHTEET

- Atkins M. Immunotherapy combinations with checkpoint inhibitors in metastatic melanoma: current approaches and future directions. *Seminars in Oncology*, Vol 42, No 6, Suppl 3, December 2015, pp S12-19
- Borodulin K, Levälähti E, Saarikoski L, ym. Kansallinen FINRISKI 2012 -terveystutkimus. Osa 2: Tutkimuksen taulukko-liite. Terveysten ja hyvinvoinnin laitos, raportti 22/2013. www.julkari.fi/handle/10024/114942 [siteerattu 25.5.2016].
Tekstiviite: (FINRISKI 2012)
- Bucher HC, Guyatt GH, Griffith LE, ym. The Results of Direct and Indirect Treatment Comparisons in Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials. *J Clin Epidemiol* 1997;50(6):683–91.
- Dummer R, Hauschild A, Lindenblatt N ym. Cutaneous melanoma: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Annals of Oncology* 26 (Supplement 5): v126–v132, 2015
- European network for Health Technology Assessment (EUnetHTA) 2015. Guideline. Comparators & Comparisons: Direct and indirect comparisons. Adapted version (2015) based on Comparators & Comparisons: Direct and indirect comparisons – February 2013. https://eunetha.fedimbo.belgium.be/sites/5026.fedimbo.belgium.be/files/Comparators%20%26%20Comparisons%20%20Direct%20and%20Indirect%20comparisons_Amended%20JA1%20Guideline_Final%20Nov%202015.pdf [siteerattu 25.5.2016]. Tekstiviite (EUnetHTA 2015)
- Garbe C, Peris K, Hauschild A ym. Diagnosis and treatment of melanoma. European consensus-based interdisciplinary guideline - Update 2016. *Eur J Cancer*. 2016 Aug;63:201-17. doi: 10.1016/j.ejca.2016.05.005. Epub 2016 Jun 29.
- Hernberg M, Mäkelä S, Vihinen P. Edenneen melanooman uusiutuva lääkehoito. *Duodecim* 2015;131:2353-60
- Härkönen U, Kiviniemi V, Kuusiranta K ym. PD-1-vasta-aineet edenneen melanooman hoidossa. Lääkealan turvallisuus- ja kehittämiskeskus Fimea. Fimea kehittää, arvioi ja informoi -julkaisusarja 5/2015. 27 s. ISBN 978-952-5624-54-0. <http://www.fimea.fi/documents/160140/1153780/PD-1-vasta-aineet+edenneen+melanooman+hoidossa/23127462-de16-4d5b-9b69-11b8df7da1b1> [siteerattu 25.5.2016]
- Härkönen U, Kiviniemi V, Laine J ym. PD-1- ja PDL1-vasta-aineet. Uudet mahdolliset käyttöaiheet ja käyttöönnoton kustannukset lähivuosina. Lääkealan turvallisuus- ja kehittämiskeskus Fimea. Fimea kehittää, arvioi ja informoi -julkaisusarja 4/2016. 27 s. ISBN 978-952-5624-61-8. http://www.fimea.fi/documents/160140/1153780/KAI+4_2016.pdf/21e353b2-2c31-4cd1-8a1d-ae78783ec8f4 [siteerattu 23.5.2016]
- Kapiainen S, Väisänen A, Haula T. Terveysten- ja sosiaalihuollon yksikkökustannukset Suomessa vuonna 2011. Terveysten ja hyvinvoinnin laitos, Raportti 3/2014. Juvenes Print – Suomen Yliopistopainao Oy, Tampere 2014. https://www.julkari.fi/bitstream/handle/10024/114683/THL_RAPO3_2014_web.pdf?sequence=1 [siteerattu 1.6.2016]
- Käypä hoito -suositus, melanooma, 26.1.2012. <http://www.kaypahoito.fi/web/kh/suosituks/suositus?id=hoi50038> [siteerattu 2.6.2016]
- Larkin J, Chiarion-Sileni V, Gonzalez R, ym. Combined Nivolumab and Ipilimumab or Monotherapy in Untreated Melanoma. *N Engl J Med* 2015;373(1):23–34.
- National Institute for Health and Care Excellence (NICE). Final appraisal determination – nivolumab in combination with ipilimumab for advanced, unresectable melanoma. Issue date: June 2016. <https://www.nice.org.uk/guidance/GID-TAG522/documents/final-appraisal-determination-document> [siteerattu 1.7.2016]
- Postow MA, Chesney J, Pavlick AC ym. Nivolumab and Ipilimumab versus Ipilimumab in Untreated Melanoma. *N Engl J Med* 2015;372(21):2006-17
- Postow MA, Chesney J, Pavlick AC ym. Initial report of overall survival rates from a randomized phase II trial evaluating the combination of nivolumab and ipilimumab in patients with advanced melanoma. AACR 2016 Annual meeting (Abstract CT002)
- Robert C, Schachter J, Long GV ym. Pembrolizumab versus Ipilimumab in Advanced Melanoma. *N Engl J Med* 2015;372(26):2521-32
- Scottish Medicines Consortium (SMC) 2016. Forthcoming Submission: nivolumab (Opdivo) with ipilimumab for melanoma. https://www.scottishmedicines.org.uk/SMC_Advice/Forthcoming_Submissions/nivolumab_Opdivo_with_ipilimumab_for_melanoma [siteerattu 1.7.2016]
- Sekretariatet for nye metoder 2016. Nivolumab (Opdivo) til behandling av maling melanom i kombinasjon med ipilimumab. Status: Metodevurdering pågår. <https://nyemetoder.no/metoder/nivolumab-opdivo-indikasjon-iv-> [siteerattu 1.7.2016]
- Suomen Syöpärekisteri, päivitetty 5.3.2016. www.syoparekisteri.fi [siteerattu 7.6.2016]
- Tandvårds- och läkemedelsförmånsverket (TLV) 2016. Pågående hälsoekonomiska bedömningar. Kombinationsbehandling Yervoy (ipilimumab) och Opdivo (nivolumab) vid tidigare obehandlat malignt melanom. <http://www.tlv.se/lakemedel/Kliniklakemedelsuppdraget/pagaende-omprovingar/> [siteerattu 1.7.2016]

Tilastokeskus, Kuntatalous 2005=100, tehtävääalueittain, päivitetty 11.2.2016.
http://pxnet2.stat.fi/PXWeb/pxweb/fi/StatFin/StatFin_hin_jmhi/?tablelist=true&rxid=d74176ed-3231-45aa-8268-733eda22ad67 [siteerattu 13.4.2016]

Valmisteyhteenveto, nivolumabi (Opdivo®), 19.7.2016. http://www.ema.europa.eu/docs/fi_FI/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/003985/WC500189765.pdf [siteerattu 4.8.2016]

Valmisteyhteenveto, ipilimumabi (Yervoy®), 9.6.2016. http://www.ema.europa.eu/docs/fi_FI/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/002213/WC500109299.pdf [siteerattu 10.6.2016]

Wolchok JD, Chiarion-Sileni V, Gonzalez R ym. Updated results from a phase III trial of nivolumab combined with ipilimumab in treatment-naïve patients with advanced melanoma (CheckMate 067). Presented at ASCO Annual Meeting 2016



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