

## **Nivolumabin ja ipilimumabin yhdistelmähoito munuaiskarsinooman ensilinjan hoidossa (Fimea KAI 6/2019): Fimean vastaus sidosryhmien kommentteihin**

Fimea julkaisi kesäkuussa arviointiraportin, jossa selvitettiin nivolumabin ja ipilimumabin yhdistelmähoiton (NI-hoidon) vaikutuksia ja kustannuksia edenneen munuaiskarsinooman ensilinjan hoidossa. Julkaisemisen jälkeen sidosryhmillä oli mahdollisuus kommentoida raporttia, ja lisäksi Fimea pyysi virtsateiden syöpiin erikoistuneelta kansalliselta asiantuntijaryhmältä vastauksia muutamiin kohdennettuihin kysymyksiin. Määräaikaan mennessä kommentteja lähetti asiantuntijaryhmän lisäksi nivolumabin ja ipilimumabin myyntiluvan haltija, Oy Bristol-Myers Squibb (Finland) Ab. Kiitämme kommentteista ja vastauksista, jotka on julkaistu erillisinä liitteinä Fimean verkkosivulla arviointiraportin yhteydessä ([linkki](#)).

Asiantuntijaryhmän kommentteissa nousi keskeisenä esiin kabotsantinibin rooli, jonka odotetaan kasvavan munuaiskarsinooman ensilinjan hoitovaihtoehtona. Kabotsantinibin Kela-korvattavuus laajentui kattamaan ensilinjan hoidon samoihin aikoihin, kun Fimean arviointiraportti valmistui. Asiantuntijaryhmän pyynnöstä Fimea on laatinut täydentävän liitteen arviointiraporttiin, jossa käsitellään kabotsantinibi-hoitoon liittyvää tutkimusnäyttöä ja kustannuksia edenneen munuaiskarsinooman ensilinjan hoidossa. Liite on julkaistu Fimean verkkosivulla arviointiraportin yhteydessä.

Tässä yhteydessä haluamme vielä selventää joitakin yksittäisiä näkökohtia, joita myyntiluvan haltija oli kommentoinut omassa palautteessaan.

### ***Hoidon kesto***

Myyntiluvan haltija toistaa kommentteissaan ne perustelut hoidon keston rajaukselle, jotka on raportoitu osana Fimean arviointiraporttia (luku 4.1.2, s. 26–27). Lisäksi myyntiluvan haltijan esittää CheckMate 214 -tutkimuksen tuloksia haitan vuoksi keskeyttäneistä potilaista (kuva 1, myyntiluvan haltijan kommentit). Raportoidut OS-tulokset tässä potilasjoukossa ovat samaa suuruusluokkaa kuin ITT-populaatiossa.

Fimean näkemyksen mukaan myyntiluvan haltijan esittämät tulokset haitan vuoksi keskeyttäneistä potilaista eivät oleellisesti vähennä epävarmuutta siitä, saavutetaanko rajatulla hoidon kestolla samankaltaiset tulokset kuin CheckMate 214 -tutkimuksessa. CheckMate 214 -tutkimuksessa nivolumabi-hoito jatkui noin 14 %:lla potilaista 24 kuukauden kuluttua hoidon aloituksesta.

Esimerkiksi NICE (2019) ei ole omassa arvioinnissaan hyväksynyt myyntiluvan haltijan ehdottamaa hoidon keston rajausta viiteen vuoteen. Sen sijaan NICE:n suositus perustuu kustannusvaikuttavuusanalyysiin, jossa nivolumabi-hoidon kesto ei ole rajattu aikaperusteisesti. Myöskään Ruotsin, Tanskan, Kanadan ja Skotlannin suosituksissa NI-hoidon kesto ei ole rajattu aikaperusteisesti (CADTH 2018, Medicinrådet 2019, NT-rådet 2019, SMC 2019).

Kuten Fimea on raportissaan todennut, hoidon keston rajaaminen voi kuitenkin vastata hyvin kliinistä käytäntöä. Virtsateiden syöpiin erikoistunut kansallinen asiantuntijaryhmä onkin todennut kommentteissaan, että hoidon kesto tulisi rajata maksimissaan kahteen

vuoteen. Täydellisen vasteen saaneille potilaille tulisi antaa kaksi hoitokertaa vasteen saavuttamisen jälkeen.

### **Hoidon kustannusvaikuttavuus**

Kuten myyntiluvan haltija esittää, NI-hoidon keston rajauksella kahteen vuoteen on merkittävä vaikutus NI-hoidon kustannuksiin ja kustannusvaikuttavuuteen. Hoidon keston aikaperusteinen rajausta on NI-hoidon käyttöön liittyvän päätöksenteon kannalta keskeinen kysymys. Kuten edellä todetaan, virtsateiden syöpiin erikoistuneen asiantuntijaryhmän näkemyksen mukaan rajausta on perusteltua. Toisaalta monien maiden suosituksissa ei ole aikaan perustuvaa kriteeriä NI-hoidon enimmäiskestolle.

ICER-arvion lisäksi NI-hoidon hinnan kohtuullisuuden arvioinnissa tulee huomioida myös kliiniseen näyttöön liittyvät rajoitukset sekä kustannusvaikuttavuusanalyysiin liittyvä epävarmuus. Erityistä huomiota tulee kiinnittää seuraaviin:

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

### **Lähteet**

Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health (CADTH). Opdivo in combo with Yervoy for Renal Cell Carcinoma. Final recommendation issued: November 1, 2018 [siteerattu 4.6.2019]. <https://cadth.ca/opdivo-combo-yervoy-renal-cell-carcinoma-details>

Härkönen U, Heiskanen J, Rahkonen A, Rannanheimo P. Nivolumabin ja ipilimumabin yhdistelmähoito munuaiskarsinoman ensilinjan hoidossa. Lääkealan turvallisuus- ja kehittämiskeskus Fimea. Fimea kehittää, arvioi ja informoi -julkaisusarja 6/2019. 65 s. ISBN 978-952-7299-04-3 [siteerattu 14.8.2019]. [https://www.fimea.fi/documents/160140/1188389/KAI+6+2019+Nivolumabin+ja+ipilimumabin+yhdistelm%C3%A4hoito+munuauskarsinoma\\_fimea.pdf/8efd194a-599f-a17d-bc51-d8ceba7fa880?t=1560324213760](https://www.fimea.fi/documents/160140/1188389/KAI+6+2019+Nivolumabin+ja+ipilimumabin+yhdistelm%C3%A4hoito+munuauskarsinoma_fimea.pdf/8efd194a-599f-a17d-bc51-d8ceba7fa880?t=1560324213760)

Medicinrådet. Nivolumab (Opdivo) og ipilimumab (Yervoy) i combination [siteerattu 4.6.2019]. <https://medicinraadet.dk/anbefalinger-og-vejledninger/anbefalinger-nye-laegemidler-og-indikationsudvidelser/h-n-anbefalinger/nivolumab-opdivo-og-ipilimumab-yervoy>

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

NT-rådet. Opdivo (nivolumab) i kombinatoin med Yervoy (ipilimumab) vid avancerad njurcellscancer. NT-rådets yttrande till regionerna 2019-06-14. [siteerattu 14.8.2019]. <https://janusinfo.se/download/18.296858c016b4983203741fbc/1560505868473/Opdivo-Yervoy-njurcellscancer-190614.pdf>

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