

Lääkealan turvallisuus- ja kehittämiskeskus Fimea
Kirjaamo
PL 55
00034 FIMEA

Espoo 9.8. 2019

Nivolumabin ja ipilimumabin yhdistelmähoito munuaiskarsinooman ensilinjan hoidossa

Toimitan ohessa Oy Bristol-Myers Squibb (Finland) Ab:n vastineen Fimean kesäkuussa julkaisemaan arviointiraporttiin.

Yhteenveto

Yhdistelmähoidolla saavutettava hyöty

Yhdistelmähoidon teho ja turvallisuus on osoitettu satunnaistetussa vertailevassa vaiheen III tutkimuksessa (CheckMate-214) keskikorkean ja korkean riskin potilailla (Motzer ym. 2018). Arviossaan Fimea keskittyy lähinnä julkaisuna esitettyihin tulokseen, jolloin seuranta-ajan mediaani oli 25,2 kuukautta. Tutkimuksesta on myös julkistettu seurantatuloksia 30 kuukauden minimiseuranta-ajalta kongressiesityksinä. Tulokset ovat yhteneväisiä koko seurannan ajalta ja näkemyksemme mukaan yhdistelmähoidon elossaolohyötyyn liittyy vähemmän epävarmuutta kuin arvio esittää.

Yhdistelmähoito alentaa kuolemanriskiä 36 %:lla (HR 64 %). Hoitovasteen saavutti 42 % potilaista, täydellisten vasteiden osuus oli vähintään 9 %. Merkittävästi pienempi osuus yhdistelmähoitoa saaneista potilaista (36 %) tarvitsi jatkohoitoa 30 kuukauden seurannan aikana sunitinibihoitoa saaneisiin potilaisiin verrattuna (16 %) (McDermott ym. 2018, McDermott ym. 2019).

Hoidon kesto

Yhdistelmähoito toteutetaan induktiotyypisesti, minkä jälkeen potilaat siirtyvät pelkkään nivolumabihoitoon. Nivolumabihoidon keston osalta oletimme terveystaloudellisessa mallinnuksessamme sen enimmäiskestoksi 2 vuotta kun taas Fimea arvioi hoidon jatkuvan rajoituksetta potilaskohtaisesti. Rajauksemme perustuu seuraaviin seikkoihin:

- CheckMate-214 –tutkimuksen tutkimussuunnitelma kirjoitettiin v. 2014, jolloin hoidon keston rajausta ei vielä oltu harkittu, toisin kuin tällä hetkellä.

Tutkimussuunnitelmaa muutettiin marraskuussa 2017 siten että hoidon rajaaminen kahteen vuoteen tuli mahdolliseksi.

- vaste yhdistelmähoidolle saavutetaan melko nopeasti, 2-4 kuukauden kuluessa hoidon aloituksesta, ja useissa tapauksissa saavutettu vaste säilyy hoidon keskeytyksestä huolimatta. Yhdistelmähoidon toisessa käyttöaiheessa, edenneen melanooman hoidossa, enemmistöllä yhdistelmähoidon haittavaikutusten vuoksi lopettaneista potilaista vaste säilyy hoidon keskeyttämisestä huolimatta.

Hoidon kustannusvaikuttavuus

Yhdistelmähoidon (ja nivolumabijatkohoidon) kustannusvaikuttavuus on kohtuullinen kun nivolumabijatkohoito rajataan enimmillään kahteen vuoteen (sekä oman että Fimean analyysin perusteella). Perusanalyysin mukainen inkrementaalinen kustannusvaikuttavuussuhde (ICER) on laskettu tukkuhinnoilla eikä mahdollisia sairaala-alennuksia ole huomioitu. Alennusten vaikutuksen tarkastelu osoittaa, että yhdistelmähoito on kustannusvaikuttavaa jo pienillä alennuksilla kun kustannusvaikuttavuuden kynnyksarvona käytetään 50 000 €/QALY.

Yksityiskohtaisemmat perustelut yllä mainittuihin seikkoihin

Yhdistelmähoidolla saavutettava hyöty

CheckMate-214 -tutkimuksen kolme ensisijaista tulomuuttujaa olivat OS, PFS ja ORR. Tulokset on pääasiallisesti raportoitu ennalta määritellystä välianalyysistä (database lock 7.8.2017), jolloin seuranta-ajan mediaani oli 25,2 kuukautta ja kaikkia potilaita oli seurattu vähintään 17,5 kuukautta. Kokonaiselossaoloon liittyviä tuloksia on raportoitu myös päivitetystä analyysistä (database lock 1.3.2018). Näiden kahden analyysiajankohdan tulokset on esitetty julkaisussa Motzer ym. 2018 sekä EMA:n arviointiraportissa 2019. Lisäksi vuoden 2018 lopulla sekä kuluvan vuoden alussa julkaistiin kongressiabstractina aineistoa myöhemmästä analyysiajankohdasta (database lock 6.8.2018), jolloin seuranta-ajan mediaani oli 32,4 kuukautta, kaikkien potilaiden seuranta-ajan ollessa vähintään 30 kuukautta (Rini ym. 2018, Tannir ym. 2019). Eloissaolohyöty (OS) on mitattu samoin menetelmin eri välianalyysissä ja täten kokonaiselossaoloajan voidaan katsoa olevan yhtäläisesti merkitsevä eri analyysiajankohdten välillä.

III vaiheen CheckMate 214 tutkimuksen tuloksista on toistaiseksi julkaistu tieteellisinä artikkeleina 25,2 kuukauden seurantatulokset (Motzer ym. 2018) sekä potilaiden elämänlaatuun liittyvä artikkeli (Cella ym. 2019). Tutkimuksen viimeisimmät seurantatulokset (seurannan mediaaniaika 32,4 kk, kaikkein potilaiden seuranta vähintään 30 kk) on esitetty kongressiabstractina (Rini ym. 2018, Tannir ym. 2019). Tutkijan arvioon perustuva nivolumabi+ ipilimumabi -yhdistelmähoidon kokonaiselossaolohyöty verrattuna

sunitinibiin jatkuu ja saavutettujen täydellisten vasteiden osuus näyttäisi lisääntyvän 9%>11%. Lisäksi yhdistelmähoidolla olevien vasteiden saavuttamiseen kulunut aika on lyhyempi ja vasteiden kestot ovat pidempiä kaikissa riskiryhmissä sunitinibiin verrattuna. Tärkeää on myös tarkastella eri hoidoilla saavutettavaa hyötyä hoitovapaan elossaoloajan (treatment-free-survival, TFS) suhteen. Tällä tavoin arvioituna nivolumabi+ipilimumabihoidolla saavutettava hyöty metastaattisessa melanoomassa on osoittautunut merkittäväksi kun neljän vuoden seurannan kohdalla 71 % yhdistelmähoitoa saaneista potilaista ei ole tarvinnut jatkohoitoa yhdistelmähoidon päättymisestä (Hodi ym. 2018).

McDermott kumppaneineen on esittänyt TFS-tuloksia CheckMate-214 -tutkimuksesta. Marraskuussa 2018 International Kidney Cancer Symposiumissa pidetyssä esityksessä kuvattiin tutkimuksen keskip korkean ja/tai korkean uusiutumisriskin potilaiden tuloksia hoitovapaan elinajan suhteen (McDermott ym. 2018). 30 kuukauden seurannan kohdalla 36 % yhdistelmähoitoa ja vastaavasti 16 % sunitinibihoitoa saaneista potilaista ei ollut tarvinnut jatkohoitoa. Mediaaniaika jatkohoitoon oli yhdistelmähoidossa 15,2 kk ja sunitinibihoidossa 8,5 kk (HR 0,58; 95 % LV 0,49-0,68). Hoidon keskeyttäneiden potilaiden osalta (2 vuoden kohdalla) vastaavat osuudet olivat 19 % ja 6 %, mediaaniajan jatkohoitotarpeeseen ollessa 2,7 kk ja 1,4 kk (HR 0,55; 95 % LV 0,47-0,65).

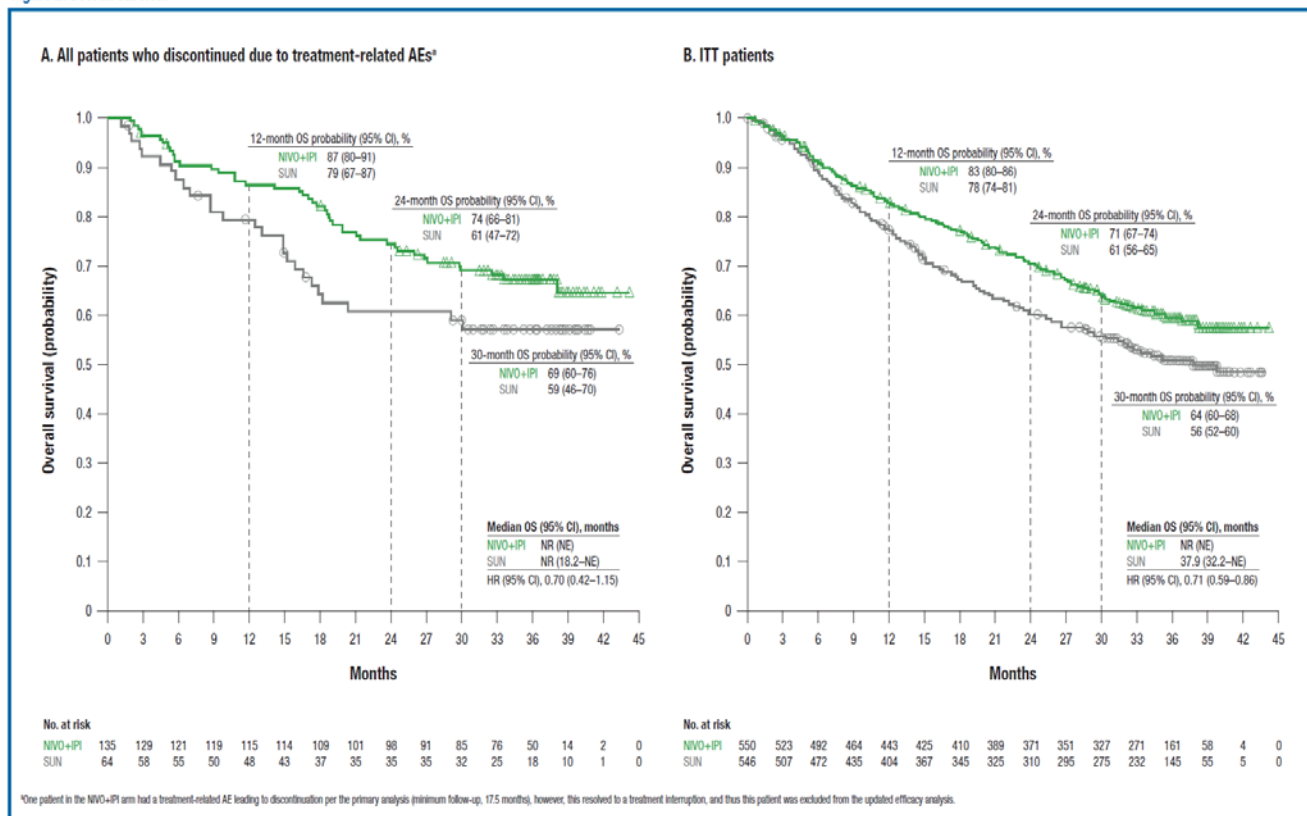
Myös ITT- ja alhaisen uusiutumisriskin potilailla on raportoitu TFS-tuloksia hoidon keskeytyksen jälkeen (McDermott ym. 2019). 84 % yhdistelmähoidon ja 87 % sunitinibihoidon potilaista oli keskeyttänyt hoidon. TFS oli merkittävästi suurempi yhdistelmähoidossa kuin sunitinibihoidossa; 2 vuoden seurannankohdalla 21 % yhdistelmähoitoa ja 7 % sunitinibihoitoa saaneista potilaista oli elossa ilman jatkohoitoa ja mediaaniaika jatkohoitoon oli 3 kk yhdistelmähoidolla ja 1,3 kk sunitinibihoidolla (HR 0,54; 95 % LV 0,46-0,62).

Hoidon kesto

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

Alla olevassa kuvassa 1 (Tannir ym. 2019) esitetään kokonaisalossaoloaika potilailla jotka keskeyttivät tutkimuslääkityksen haittavaikutusten vuoksi sekä vastaava tulos ITT-potilasjoukossa. Vertailuista nähdään että hoidon aikaisemmin keskeyttäneiden potilaiden hoitovasteet, täydelliset vasteet sekä kokonaisalossaoloaika olivat samankaltaiset hoidon kestoista riippumatta. Tämä tukee näkemystä siitä että hoidon keston rajaaminen esim. kahteen vuoteen tuottaa samankaltaisen tuloksen kuin sen jatkaminen pidempään.

Figure 2. Overall survival



Kuva 1. Kokonaiselossaoloaika CheckMate-214 tutkimuksen hoidon keskeyttäneillä potilailla (A) ja ITT-potilailla (B) (Tannir ym. 2019).

Hoidon kustannusvaikuttavuus

Olemme päivittäneet yhdistelmähoidon kustannusvaikuttavuusanalyysiä Fimean perusanalyysin mukaisesti, sillä poikkeuksella että hoidon kokonaiskesto voi olla enintään 24 kuukautta. Hoidon keston rajaaminen vastanee terveydenhuollon käytäntöä paremmin kuin Fimean perusanalyysissään käyttämä arvio, jonka mukaan hoidolle ei olisi enimmäiskestoja. Mikäli hoidon kesto rajataan enintään kahteen vuoteen, on ICER Fimean ja sitä vastaavasti myyntiluvan haltijan arvion mukaan noin 52 000 €/QALY lääkkeiden tukkuhinnoilla (ilman sairaala-alennuksia). Analyysin tulokset on esitetty taulukossa 1.

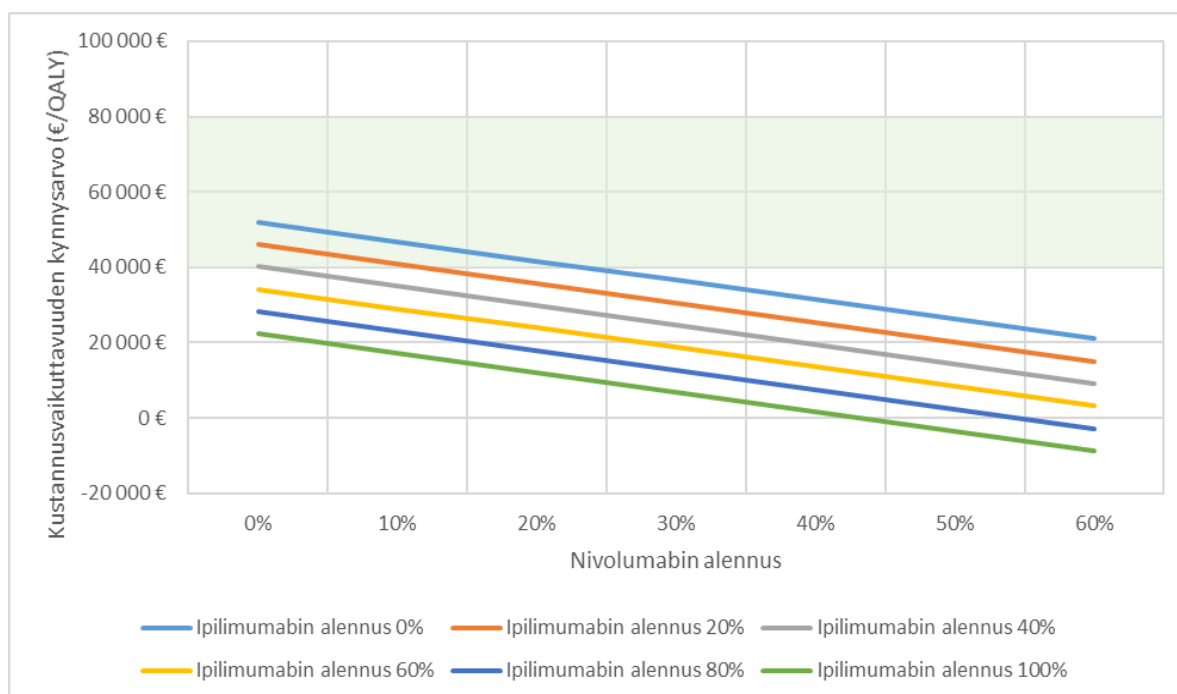
Taulukko 1. Inkrementaalisen kustannusvaikuttavuusanalyysin tulokset.

Nivolumabi-hoidon kesto rajattu aikaperusteisesti. Sekä kustannukset että hoitotulokset on diskontattu 3 % vuotuisella korolla.

Nivolumabi + ipilimumabi vs.	Lisäkustannukset (€)	Lisäelinvuodet (LYG)	Laatupainotetut lisäelinvuodet (QALY)	ICER (€/QALY)
Sunitinibi	52 318	1,088	1,005	52 040

Alla olevassa kuvassa (kuva 2) on esitetty mahdollisten alennusten vaikutus yhdistelmähoidon kustannusvaikuttavuuteen Fimean raportissaan esittämää kuviota 13 vastaavasti. Kuviosta nähdään esimerkiksi, että hoito on kustannusvaikuttavaa, jos seuraavat ehdot täyttyvät:

- ipilimumabin alennus on noin 10 % tai nivolumabin alennus on noin 5 %
- kustannusvaikuttavuuden kynnyksisarvona käytetään 50 000 €/QALY



Kuva 2. Nivolumabin ja ipilimumabin hinnasta annettavan alennuksen vaikutus yhdistelmähoidon inkrementaaliseen kustannusvaikuttavuussuhteeseen (€/QALY) sunitinibi-hoitoon verrattuna. Arvio perustuu Fimean perusanalyysiin, sillä poikkeuksella, että nivolumabi-hoidon kesto on rajoitettu aikaperusteisesti 24 kuukauteen.

Ystävällisin terveisin

Taru Leikola-Pelho
Market Access asiantuntija

- Viitteet: **Cella D ym. (2019):** Patient-reported outcomes of patients with advanced renal cell carcinoma treated with nivolumab plus ipilimumab versus sunitinib (CheckMate 214): a randomised. Phase 3 trial. *Lancet Oncol* 20(2):297-310
- Hodi SF ym. (2018):** Nivolumab plus ipilimumab or nivolumab alone versus ipilimumab alone in advanced melanoma (CheckMate-067): 4-year outcomes of a multicentre, randomised phase 3 trial. *Lancet Oncol*, 19:1480-1492
- McDermott DF ym. (2018):** Treatment-Free Survival Following Discontinuation of First-Line Nivolumab Plus Ipilimumab or Sunitinib in Patients with Advanced Renal Cell Carcinoma: CheckMate 214 Analysis. Poster, European Society of Medical Oncology, lokakuu 2018
- McDermott DF ym. (2019):** Treatment-free survival after discontinuation of first-line nivolumab plus ipilimumab or sunitinib in intention-to-treat and IMDC favorable-risk patients with advanced renal cell carcinoma from CheckMate 214. Poster, ASCO GU Symposium, helmikuu 2019
- Motzer RJ ym. (2018):** Nivolumab plus Ipilimumab versus Sunitinib in advanced Renal-cell Carcinoma. *NEJM* 378(14):1277-1290
- Rini B ym. (2018):** Characterization of response to nivolumab plus ipilimumab or sunitinib in patients with previously untreated advanced renal cell carcinoma. CheckMate 214. Poster, International Kidney Cancer Symposium, marraskuu 2018.
- Tannir ym. (2019):** 30-Month Follow-Up of the Phase 3 CheckMate 214 Trial of First-Line Nivolumab Plus Ipilimumab or Sunitinib in Patients With Advanced Renal Cell Carcinoma. ASCO GU Symposium, helmikuu 2019