



Fimea kehittää,
arvioi ja informoi

JULKAISUSARJA 5/2015

PD-1-VASTA-AINEET
EDENNEEN MELANOOMAN
HOIDOSSA

fimea

PD-1-VASTA-AINEET EDENNEEN MELANOOMAN HOIDOSSA

Fimea kehittää, arvioi ja informoi -julkaisusarja 5/2015

© Lääkealan turvallisuus- ja kehittämiskeskus Fimea
2015

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 978-952-5624-54-0

ISSN-L 1799-7135

ISSN 1799-7135 (painettu)

ISSN 1799-7143 (verkkójulkaisu)

ARVIOINTIRYHMÄ

Ulla Härkönen

LL, TtM, 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.

Katariina Kuusiranta

TtK, korkeakouluharjoittelija (ma.)
Lääkehoitojen arviointi -prosessi,
Lääkealan turvallisuus- ja kehittämiskeskus Fimea
Ei arviointiin liittyviä sidonnaisuuksia.

Johanna Laine

TtM, sh, lääketaloustieteilijä (ma.)
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.

SISÄLLYSLUETTELO

TIIVISTELMÄ	4	3.5	Mikä on arvioitavan lääkkeen vaikutus potilaiden raportoimiin lopputuloksiin hoitovaihtoehtoihin verrattuna?	14
RESUMÉ	5	3.6	Mikä on arvioitavan lääkkeen vaikutus korvikelopputuloksiin hoitovaihtoehtoihin verrattuna?	14
ABSTRACT	6	3.7	Onko hoidon vaikutus erilainen eri potilasryhmissä?	14
1 JOHDANTO	7	3.8	Pohdinta	15
2 ARVIOITAVAN LÄÄKEHOIDON JA HOITOVAIHTOEHTOJEN KUVAUS	8	4	TURVALLISUUS	17
2.1 Mikä arvioitava lääke on ja mihin sitä käytetään?	8	4.1	Millaisia haittavaikutuksia arvioitavan lääkkeen käyttö voi aiheuttaa potilaalle?	17
2.2 Mitä hoitovaihtoehtoja arvioitavalle lääkkeelle on jo käytössä?	8	4.2	Ovatko tietyt potilasryhmät muita alttiimpia arvioitavan lääkkeen haittavaikutuksille?	17
2.3 Miten arvioitava lääke eroaa nykykäytössä olevista hoitovaihtoehtoista?	8	4.3	Millainen on arvioitavan lääkkeen turvallisuus hoitovaihtoehtoihin verrattuna?	18
2.4 Pohdinta	8	4.4	Onko arvioitavalla lääkkeellä todettu haitallisia yhteisvaikutuksia?	18
3 KLIININEN VAIKUTTAVUUS	10	4.5	Pohdinta	18
3.1 Missä tutkimuksissa arvioitavan lääkkeen vaikutuksia on arvioitu?	10	5	KUSTANNUKSET	20
3.2 Mitä tutkimuksia arvioitavan lääkkeen vaikutuksista on vielä meneillään tai julkaisematta?	12	5.1	Mikä on arvioitavan lääkkeen ja sen hoitovaihtoehtojen hinta?	20
3.3 Mikä on arvioitavan lääkkeen vaikutus kokonaiselossaoloaikaan sen hoitovaihtoehtoihin verrattuna?	12	5.2	Millainen on arvioitavan lääkehoidon kokonaiskustannus potilasta kohti hoitovaihtoehtoihin verrattuna?	21
3.4 Mikä on arvioitavan lääkkeen vaikutus tautitapahtumien ilmaantumiseen ja hoitovasteeseen hoitovaihtoehtoihin verrattuna?	12	5.3	Mitä epävarmuustekijöitä arvioihin liittyy?	23
		5.4	Yhteenveto ja budjettivaikutukset	24
			LÄHTEET	26

Härkönen U, Kiviniemi V, Kuusiranta K, Laine J, Oravilahti T. PD-1-vastaaineet edenneen melanooman hoidossa. Lääkealan turvallisuus- ja kehittämiskeskus Fimea. Fimea kehittää, arvioi ja informoi -julkaisusarja 5/2015. 27 s. ISBN 978-952-5624-54-0.

Nivolumabi ja pembrolitsumabi ovat uusia PD-1-vasta-aineita, joiden käyttöaihe on levinneen tai leikkaushoitoon soveltumattoman edenneen melanooman hoito. Molempia lääkeaineita on verrattu satunnaistetussa faasin III tutkimuksessa ipilimumabiin, mutta tutkimukset ovat vielä joiltakin osin kesken. Nivolumabia on verrattu myös dakarbatsiinihoitoon ja kemoterapiaan. Tässä arvioinnissa nivolumabia ja pembrolitsumabia verrataan pääasiallisesti ipilimumabiin sekä soveltuvin osin dakarbatsiiniin.

Ipilimumabiin verrattuna elossaoloajan mediaani ennen taudin etenemistä (progression-free survival, PFS) oli nivolumabihoitoa saaneilla potilailla 4,0 kuukautta pidempi (6,9 kk vs. 2,9 kk; hasardisuhde 0,57; 99,5 %:n luottamusväli 0,43–0,76) ja pembrolitsumabihoitoa saaneilla potilailla 1,3 kuukautta pidempi (4,1 kk vs. 2,8 kk; hasardisuhde 0,58; 95 %:n luottamusväli 0,47–0,72). Myös objektiivisesti arvioitu hoitovaste (objective response rate, ORR) saavutettiin PD-1-vasta-aineilla merkittävästi useammin kuin ipilimumabilla. Nivolumabin ja ipilimumabin välisessä vertailussa nivolumabiryhmän potilailla ORR oli 43,7 % ja ipilimumabiryhmän potilailla 19,0 %. Pembrolitsumabin ja ipilimumabin välisessä vertailussa pembrolitsumabiryhmän potilailla ORR oli 32,9 % ja ipilimumabiryhmän potilailla 11,9 %. Epäsuoran vertailun mukaan nivolumabilla ja pembrolitsumabilla ei ole tilastollisesti merkitseviä eroja vaikutuksissa objektiivisen hoitovasteen saavuttamiseen tai elossaoloaikaan ennen taudin etenemistä. Vielä kesken olevissa tutkimuksissa PD-1-vasta-aineiden yhden vuoden elossaolo-osuudet vaikuttavat lupaavilta, mutta lopullisten johtopäätösten tai hoitojen välisten vertailujen tekeminen ei toistaiseksi ole kaikilta osin mahdollista.

Sekä nivolumabin että pembrolitsumabin haittavaikutusprofiilit ovat suotuisia ipilimumabiin verrattuna. Erityisesti vakavia haittavaikutuksia ilmenee PD-1-vasta-aineilla vähemmän kuin ipilimumabi-, dakarbatsiini- ja muulla kemoterapiahoitolla.

Arvioidut kokonaiskustannukset ovat nivolumabihoidossa noin 58 000–96 000 euroa, pembrolitsumabihoidossa 45 000 euroa ja ipilimumabihoidossa 77 000–83 000 euroa potilasta kohden. Arviot sisältävät lääke- ja annostelukustannukset sekä haittavaikutusten hoidon kustannukset. Kokonaiskustannusten erot nivolumabi- ja pembrolitsumabihoidon välillä selittyvät suurelta osin eroilla hoitojen arvioidussa kestossa. Yhden hoitokuukauden hinta on sekä pembrolitsumabi- että nivolumabihoidossa samaa suuruusluokkaa.

Fimean arvion mukaan Suomessa on vuosittain noin 40–60 PD-1-vasta-ainehoitoon soveltuvaa potilasta, joiden melanoomakasvaimessa ei ole BRAF-mutaatiota. Potilaiden määrä on suurempi, mikäli PD-1-vasta-aineet otetaan merkittävässä määrin käyttöön myös potilaille, joiden kasvaimessa on BRAF-mutaatio. Fimean arvion mukaan PD-1-vasta-ainehoidot voivat laskentatavasta riippuen joko tuoda kustannussäästöjä tai aiheuttaa 1,8–5,7 miljoonan euron vuotuisen budjettivaikutuksen. Budjettivaikutusarvion vaihtelu johtuu hoitojen arvioidusta kestosta, potilasmäärästä sekä PD-1-vasta-aineiden keskinäisistä markkinaosuuksista.

Tämänhetkisen tiedon perusteella PD-1-vasta-ainehoitosten vaikuttavuus ja turvallisuus ovat suotuisia ipilimumabihoitoon verrattuna. Myös kustannukset ovat ipilimumabihoitoon verrattuna kohtuulliset, mikäli hoito ei kestä arviotua pidempään.

Lääkealan turvallisuus- ja kehittämiskeskus Fimean tehtäviin kuuluu lääkkeiden hoidollisen ja taloudellisen arvon arviointien tuottaminen ja kokoaminen. Tähän tehtävään liittyen Fimea tuottaa nopeita arviointoja 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, Kuusiranta K, Laine J, Oravilahti T. PD-1-antikroppar i behandlingen av framskridet melanom. Säkerhets- och utvecklingscentret för läkemedelsområdet Fimea. Publikationsserien Fimea utvecklar, utvärderar och informerar 5/2015. 27 s. ISBN 978-952-5624-54-0.

Nivolumab och pembrolizumab är nya PD-1-antikroppar som används vid behandlingen av indikationerna utbrett eller framskridet melanom som inte kan opereras. Bägge läkemedlen har i randomiserade fas III-studier jämförts med ipilimumab, men studierna har ännu inte till alla delar slutförts. Nivolumab har även jämförts med dakarbazinbehandling och kemoterapi. I denna utvärdering jämförs nivolumab och pembrolizumab i huvudsak med ipilimumab samt i tillämpliga delar med dakarbazin.

Jämfört med ipilimumab var medianen för progressionsfri överlevnad (progression-free survival, PFS) för patienter som behandlats med nivolumab 4,0 månader längre (6,9 mån vs. 2,9 mån; riskkvot 0,57; 99,5 % konfidensintervall 0,43–0,76) och för patienter som behandlats med pembrolizumab 1,3 månader längre (4,1 mån vs. 2,8 mån; riskkvot 0,58; 95 % konfidensintervall 0,47–0,72). Även objektiv responsfrekvens (objective response rate, ORR) uppnåddes betydligt oftare hos patienter som behandlats med PD-1-antikroppar än hos dem som behandlats med ipilimumab. I en jämförelse mellan nivolumab och ipilimumab var ORR 43,7 % i nivolumab gruppen och 19,0 % i ipilimumab gruppen. I en jämförelse mellan pembrolizumab och ipilimumab var ORR 32,9 % i pembrolizumab gruppen och 11,9 % i ipilimumab gruppen. Enligt en indirekt jämförelse finns det inte statistiskt signifikanta skillnader mellan nivolumab och pembrolizumab på hur ORR uppnås samt på PFS. I de pågående studierna har ettårsöverlevnaden hos patienter som behandlats med PD-1-antikroppar varit lovande, men det är tillsvidare inte möjligt att till alla delar dra några slutliga slutsatser eller att jämföra behandlingarna med varandra.

Både nivolumab och pembrolizumab har en gynnsammare biverkningsprofil än ipilimumab. PD-1-antikroppar ger betydligt färre allvarliga biverkningar än ipilimumab, dakarbazin och annan kemoterapi.

De uppskattade totalkostnaderna för behandling med nivolumab är cirka 58 000–96 000 euro, med pembrolizumab 45 000 euro och med ipilimumab 77 000–83 000 euro per patient. Uppskattningarna innehåller läkemedels- och doseringskostnaderna samt kostnaderna för behandlingen av biverkningar. Skillnaderna i totalkostnaderna mellan behandlingen med nivolumab respektive pembrolizumab kan till stor del förklaras med skillnaderna i behandlingarnas uppskattade längd. Priset på en behandlingsmånad med pembrolizumab respektive nivolumab är i samma storleksklass.

Enligt Fimeas bedömning finns det årligen cirka 40–60 patienter i Finland som skulle kunna behandlas med PD-1-antikroppar och som har en vildtyp (BRAF-negativ) melanom. Antalet patienter är större, om PD-1-antikroppar i betydande grad också börjar användas hos patienter som har melanom med en BRAF-mutation. Enligt Fimeas bedömning kan behandlingar med PD-1-antikroppar beroende på beräkningssättet antingen medföra kostnadsbesparingar eller ha en budgetkonsekvens på 1,8–5,7 miljoner euro per år. Variationen i den uppskattade budgetkonsekvensen beror på behandlingarnas uppskattade längd, patientmängden samt PD-1-antikroppars marknadsandelar.

Enligt nuvarande information är PD-1-antikroppars effektivitet och säkerhet gynnsamma i jämförelse med behandlingar med ipilimumab. Även kostnaderna kan vara skäliga jämfört med ipilimumab, såvida behandlingen inte räcker längre än uppskattat.

Till Säkerhets- och utvecklingscentret för läkemedelsområdet Fimeas uppgifter hör att producera och sammanställa utvärderingar av det terapeutiska och ekonomiska värdet av läkemedel. I anslutning till denna uppgift producerar Fimea snabba utvärderingar av nya läkemedel som används i sjukhusmiljö.

Syftet med utvärderingen är att samla och producera information om läkemedlens 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, Kuusiranta K, Laine J, Oravilahti T. PD-1 antibodies in the treatment of advanced melanoma. Finnish Medicines Agency Fimea. Serial Publication Fimea Develops, Assesses and Informs 5/2015. 27 p. ISBN 978-952-5624-54-0.

Nivolumab and pembrolizumab are new PD-1 antibodies indicated for the treatment of metastatic or unresectable melanoma. Both treatments have been compared to ipilimumab in a randomised phase III trial, but the results remain inconclusive in some respects. Nivolumab has also been compared to dacarbazine therapy and chemotherapy. In this assessment, nivolumab and pembrolizumab are primarily compared to ipilimumab and, as applicable, to dacarbazine.

Compared to ipilimumab, the median of progression-free survival (PFS) in the case of patients receiving nivolumab was 4.0 months longer (6.9 months vs. 2.9 months; hazard ratio 0.57; 99.5% confidence interval 0.43–0.76) and for patients treated with pembrolizumab 1.3 months longer (4.1 months vs. 2.8 months; hazard ratio 0.58; 95% confidence interval 0.47–0.72). Similarly, objective response rates (ORR) were clearly higher in the case of PD-1 antibody therapies than in that of ipilimumab therapy. A comparison between nivolumab and ipilimumab indicated that the ORR was 43.7% in patients treated with nivolumab and 19.0% in patients treated with ipilimumab. A comparison of pembrolizumab and ipilimumab indicated that the ORR was 32.9% in patients treated with pembrolizumab and 11.9% in patients treated with ipilimumab. An indirect comparison shows that nivolumab and pembrolizumab do not statistically differ in terms of ORR and PFS. One-year survival rates of patients treated with PD-1 antibodies appear promising, but research is still ongoing; the evidence is therefore inconclusive and comparison between the different therapies is not possible.

Compared to ipilimumab, both nivolumab and pembrolizumab have favourable safety profiles in terms of adverse events. Severe (grade 3–4) adverse events are less common with PD-1 antibodies than with ipilimumab, dacarbazine and other chemotherapy.

The estimated total costs per patient amount to approximately EUR 58,000–96,000 with nivolumab, EUR 45,000 with pembrolizumab and EUR 77,000–83,000 with ipilimumab. These estimates include the administration and drug costs, and the costs of treating the adverse events of therapy. The estimated duration of the different therapies largely explains the differences in the overall costs of nivolumab and pembrolizumab. The monthly cost of both pembrolizumab and nivolumab therapies is approximately the same.

Fimea estimates that the number of patients who have melanoma without a BRAF mutation and are eligible for PD-1 antibody therapy is approximately 40–60 per year in Finland. The number is higher if PD-1 antibody therapy is largely made available to patients who have melanoma with a BRAF mutation. Fimea estimates that PD-1 antibody treatment can generate cost savings or, conversely, result in an annual budget impact of EUR 1.8–5.7 million, depending on the calculation method used. The variation in the estimated budget impact can be attributed to the estimated duration of treatment, the number of patients and the market shares of PD-1 antibodies.

Based on data currently available, the effectiveness and safety of PD-1 antibody therapy are favourable compared to ipilimumab therapy. Similarly, the costs are reasonable compared to ipilimumab treatment, provided the treatment does not exceed the estimated duration.

The duties of the Finnish Medicines Agency Fimea include assessing the therapeutic and economic value of pharmacotherapies. These activities include producing 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

Nivolumabi ja pembrolitsumabi ovat uusia PD-1-vasta-aineita, joiden käyttöaihe on levinneen tai leikkaushoitoon soveltumattoman edenneen melanooman hoito. Tässä arvioinnissa nivolumabia ja pembrolitsumabia verrataan pääasiallisesti ipilimumabiin ja soveltuvin osin toisiinsa sekä dakarbatsiiniin. Arviointiaiheen määrittely ja rajaus on esitetty **taulukossa 1**.

Taulukko 1. Arviointiaiheen määrittely ja rajaus.

Väestö	Aikuiset potilaat, jotka sairastavat levinnyttä tai leikkaushoitoon soveltumattomaa melanoomaa
Arvioitava lääkehoito	Nivolumabi Pembrolitsumabi
Vertailuhoito	Ipilimumabi (Dakarbatsiini)
Lopputulokset	Kokonaiselossaoloaika Elossaoloaika ennen taudin etenemistä Objektiivinen hoitovaste Elämänlaatu Haittavaikutukset Kustannukset
Aikahorisontti	Ei rajoituksia
Hoitoympäristö	Sairaala tai sairaalaa vastaavat olosuhteet

Tämä arviointi on kolmas pilotti, jolla testataan kehitteillä olevaa sairaalalääkkeiden nopean arvioinnin prosessia. Pilotin tarkoituksena on testata prosessia tilanteessa, jossa arvioitavat lääkehoidot ovat vasta Euroopassa myyntiluvan saaneita lääkkeitä ja arviointi aloitetaan pian Euroopan lääkeviraston lääkevalmistekomitean myyntilupaa puoltavan kannanoton jälkeen. Yleensä tai pääsääntöisesti sairaalalääkkeiden nopeassa arvioinnissa tullaan keskittymään yhteen lääkeaineeseen kerrallaan. Tässä arvioinnissa käsitellään kuitenkin kahta lääkeainetta samanaikaisesti. Syynä tälle on, että molemmat ovat PD-1-vasta-aineita ja niiden hoidon kohderyhmä on pääsääntöisesti sama. Lisäksi nivolumabi ja pembrolitsumabi ovat saaneet myyntiluvan jokseenkin samana ajankohtana.

Arvioitavat lääkehoidot ja vertailuhoidot ovat suonensisäisesti annosteltavia valmisteita, joiden pääasiallinen käyttöympäristö on sairaala. Edennyttä leikkaushoitoon soveltumattomaa tai levinnyttä melanoomaa voidaan hoitaa myös tabletti- tai injektio- muotoisilla vemurafenibillä tai dabrafenibillä niillä potilailla, joiden kasvaimessa on BRAF-mutaatio (B-Raf proto-oncogene, serine/threonine kinase). Vemurafenibiä ja dabrafenibiä ei sisällytetty tähän sairaalassa käytettäviin lääkkeisiin, koska niiden käyttöaihe on rajatumpi ja fokusoiduampi ja niitä käytetään avohoidossa.

2 ARVIOITAVAN LÄÄKEHOIDON JA HOITOVAIHTOEHTOJEN KUVAUS

2.1 Mikä arvioitava lääke on ja mihin sitä käytetään?

Nivolumabi ja pembrolitsumabi ovat monoklonaalisia vasta-aineita, jotka sitoutuvat PD-1- eli programmed death-1 -reseptoreihin. PD-1-reseptorin esto johtaa immuunijärjestelmän aktivoitumiseen. Nivolumabi oli ensimmäinen EU-alueella hyväksytty PD-1-vasta-aine, ja se sai myyntiluvan 19.6.2015. Pembrolitsumabi sai myyntiluvan pian tämän jälkeen, 17.7.2015.

Sekä nivolumabin että pembrolitsumabin käyttöaiheena on edenneen melanooman hoito monoterapiana, kun melanooma on metastasoitunut tai ei sovellu leikattavaksi. Nivolumabilta on melanooman lisäksi käyttöaihe edenneen ei-pienisoluisen keuhkosyövän hoidossa.

Nivolumabin suositeltu hoitoannos on 3 mg painokiloa kohden laskimonsisäisesti 60 minuutin infuusiona 2 viikon välein. Nivolumabihoitoa jatketaan niin kauan kuin siitä todetaan olevan kliinistä hyötyä tai kunnes potilas ei enää siedä sitä. Pembrolitsumabin suositeltu hoitoannos on 2 mg painokiloa kohden laskimonsisäisesti 30 minuutin infuusiona 3 viikon välein. Pembrolitsumabihoitoa jatketaan taudin etenemiseen saakka tai kunnes ilmaantuu toksisia vaikutuksia, joita ei voida hyväksyä. (Nivolumabin ja pembrolitsumabin valmisteyhteenvetot.)

2.2 Mitä hoitovaihtoehtoja arvioitavalle lääkkeelle on jo käytössä?

Käypä hoito -suosituksen (2012) mukaan dakarbatsiini on levinneessä melanoomassa vaikiintunut hoito Suomessa. Dakarbatsiini voidaan yhdistää muihin solunsalpaajiin tai immunomodulaattoreihin. Lisäksi Käypä hoito -suositus mainitsee temotsolomidin ja BRAF-estäjät.

Kansainvälisten hoitosuositusten mukaan levinnyttä melanoomaa sairastavien potilaiden kasvaimesta selvitetään BRAF-mutaatiostatus ennen hoidon valintaa (Fong ja Tanabe 2014). Mikäli kasvaimessa on BRAF-mutaatio, hoitona on ensisijaisesti BRAF-estäjä vemurafenibi tai dabrafenibi. Mikäli kasvaimesta ei tätä mutaatiota löydetä, hoitona on pääasiassa ipilimumabi, joka voidaan yhdistää dakarbatsiiniin.

2.3 Miten arvioitava lääke eroaa nykykäytössä olevista hoitovaihtoehtoista?

Nivolumabi ja pembrolitsumabi ovat PD-1-vasta-aineita, kun taas ipilimumabi on CTLA-4-estäjä. PD-1 ja CTLA-4 ovat samaan CD28-proteiiniperheeseen kuuluvia reseptoreja, jotka estävät T-solujen aktivoitumista. Kummankin reseptorityypin esto johtaa T-solujen aktivaation lisääntymiseen. Dakarbatsiini on solunsalpaaja, joka estää DNA- ja erityisesti RNA- ja proteiinisynteesiä.

2.4 Pohdinta

Melanooman hoitoon on viime vuosina tullut ipilimumabin lisäksi useita uusia hoitovaihtoehtoja. PD-1-vasta-aineiden lisäksi BRAF-mutaatiopositiivisten melanoomien hoitoon ovat tulleet uutena vaihtoehtona BRAF-estäjät vemurafenibi ja dabrafenibi.

Tällä hetkellä tutkitaan erityisesti näiden lääkkeiden käyttöä yhdistelminä. Ainakin ipilimumabin ja nivolumabin yhdistelmäkäytöstä on meneillään faasin III tutkimus, jonka lopullisia tuloksia ei ole vielä julkaistu.

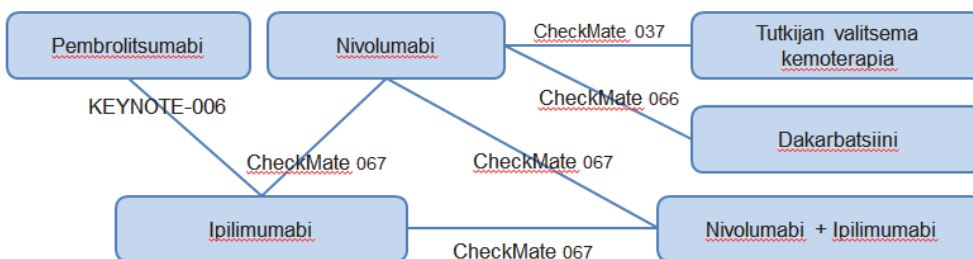
Eurooppalaisen onkologiyhdistyksen (ESMO) mukaan edenneen melanooman (levinneisyysaste IV) hoitovaihtoehtoja ovat PD-1-vasta-aineet ja ipilimumabi. Lisäksi BRAF-mutaatiopositiivisen melanooman hoitoon voidaan käyttää BRAF-estäjiä. Suositus ensilinjan hoidosta on toistaiseksi vielä pohdinnan alla. (Dummer ym. 2015)

BRAF-mutaatiopositiivisen melanooman hoidosta PD-1-vasta-aineilla BRAF-estäjiin verrattuna ei ole saatavilla tutkimustietoa. Tällä hetkellä kansainvälisten hoitosuositusten konsensus näyttää kuitenkin suosittävän edenneen BRAF-mutaatiopositiivisen melanooman hoitoon ensisijaisesti BRAF-estäjiä. PD-1-vasta-aineiden käyttöaihetta ei kuitenkaan ole rajattu kasvaimen BRAF-mutaatiostatuksen mukaan.

3 KLIININEN VAIKUTTAVUUS

3.1 Missä tutkimuksissa arvioitavan lääkkeen vaikutuksia on arvioitu?

Nivolumabia ja pembrolitsumabia koskevia satunnaistettuja faasin III alkuperäistutkimuksia haettiin PubMed- ja Ovid Medline -tietokannoista hakulausekkeilla [nivolumab AND melanoma AND "phase 3" AND "randomized controlled trial"] sekä [pembrolizumab AND melanoma AND "phase 3" AND "randomized controlled trial"]. Haku suoritettiin 28.7.2015, ja molemmista tietokannoista saatiin tulokseksi samat neljä julkaisua neljästä eri tutkimuksesta. Tutkimuksista kolme (CheckMate 037, CheckMate 066 ja CheckMate 067) liittyi nivolumabiin ja yksi (KEYNOTE-006) pembrolitsumabiin. Näitä tutkimuksia on kuvattu lyhyesti alaluissa 3.1.1 ja 3.1.2. Lisäksi **kuvio 1** havainnollistaa tutkimuksia ja niissä esiintyviä lääkeaineita.



Kuvio 1. Arvioinnissa mukana olevat satunnaistetut faasin III alkuperäistutkimukset ja vertailtavat lääkehoidot

Kaikki edellä mainitut tutkimukset ovat vielä keskeneräisiä, eikä yhdessäkään ole saavutettu esimerkiksi kokonaiselossaoloajan mediaania nivolumabia tai pembrolitsumabia saavilla potilailla. Tutkimusten suunnittelun, mitoituksen, päätarkoituksen sekä välianalyysien vuoksi tutkimusten tilastollisia tuloksia on ilmoitettu osittain eri tavoin käyttäen esimerkiksi normaalia poikkeavia luottamusvälejä.

Julkishallinnon rahoittamien toimijoiden tuottamia hoidollisen ja taloudellisen arvon arviointeja haettiin 7.9.2015 Ison-Britannian (NICE), Itävallan (LBI), Kanadan (CADTH), Ruotsin (TLV), Saksan (IQWiG) ja Skotlannin (SMC) arviointiyksiköiden julkaisuista. Nivolumabin arviointi on suunnitteilla tai meneillään Isossa-Britanniassa ja Kanadassa. TLV on julkaissut 1.9.2015 arvioinnin, joka käsittelee nivolumabin käyttöä edenneen melanooman ensilinjan ja toisen linjan hoidossa. LBI:n (2015) raportti käsittelee nivolumabi-monoterapian käyttöä edenneen melanooman ensilinjan hoidossa. Tämä raportti on julkaistu maaliskuussa 2015 ennen CheckMate 067 -tutkimuksen tulosten julkaisemista, joten se perustuu vain nivolumabin ja dakarbatsiinin väliseen vertailuun eikä mukana ole taloudellista arviointia. Valmiita pembrolitsumabin arviointeja ei löytynyt, mutta sellaisia on suunnitteilla tai meneillään Isossa-Britanniassa, Kanadassa, Ruotsissa ja Skotlannissa.

Tässä arvioinnissa klinisen vaikuttavuuden arviointi perustui pääosin satunnaistettuihin faasin III tutkimuksiin ja valmisteyhteenvetoihin.

3.1.1 Nivolumabia koskevat tutkimukset

Satunnaistetussa ja kaksoissokkoutetussa CheckMate 067 -monikeskustutkimuksessa verrattiin toisiinsa nivolumabi- ja ipilimumabi-monoterapiaa sekä nivolumabin ja ipilimumabin yhdistelmähoitoa (Larkin ym. 2015). Mukana oli 945 potilasta, joilla oli leikkaushoitoon soveltumaton melanooma (levinneisyysaste III–IV). 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 kasvaimessa oli BRAF-mutaatio. Potilaat satunnaistettiin suhteessa 1:1:1 saamaan nivolumabi-monoterapiaa (n = 316), ipilimumabi-monoterapiaa (n = 315) tai nivolumabin ja ipilimumabin yhdistelmähoitoa (n = 314). Hoitoa jatkettiin taudin etenemiseen saakka tai kunnes ilmaantui sietämättömiä haittavaikutuksia tai potilas halusi keskeyttää hoidon. Hoidon jatka-

minen taudin etenemisen jälkeen oli mahdollista, mikäli potilas oli kliinisesti hyötynyt hoidosta eikä se aiheuttanut oleellisia haittavaikutuksia. Koska nivolumabille on Euroopassa myönnetty käyttöaihe melanooman hoitoon toistaiseksi vain monoterapiana, keskityttiin tässä arvioinnissa tarkastelemaan pääasiallisesti vain hoitoryhmiä, jotka saivat nivolumabia tai ipilimumabia monoterapiana. CheckMate 067 -tutkimusasetelmaa ei lähtökohtaisesti suunniteltu nivolumabin ja ipilimumabin yhdistelmähoidon ja nivolumabi-monoterapian välistä vertailua varten.

Satunnaistetussa ja kaksoissokkoutetussa CheckMate 066 -monikeskustutkimuksessa nivolumabia verrattiin dakarbatsiiniin (Robert ym. 2015a). Mukana oli 418 potilasta, joilla oli leikkaushoitoon soveltumaton melanooma (levinneisyysaste III–IV). He eivät olleet saaneet aiempaa hoitoa edenneeseen tautiin, mutta osa potilaista oli kuitenkin saanut adjuvanttihoitoa. Kaikilla potilailla oli villityypin (wild type) melanooma, eli kasvaimessa ei ollut BRAF-mutaatiota. Lähes kaikki potilaat olivat oireettomia tai vähäoireisia (ECOG 0–1), ja mukana oli neljä potilasta (1 %), joiden suorituskyky oli ECOG 2. Potilaiden mediaani-ikä oli 65 vuotta (vaihteluväli 18–87 vuotta), ja 59 % heistä oli miehiä. Potilaat satunnaistettiin suhteessa 1:1 saamaan nivolumabia (n = 210) tai dakarbatsiinia (n = 208). Hoitoa jatkettiin taudin etenemiseen saakka tai kunnes ilmaantui sietämättömiä haittavaikutuksia. Hoidon jatkaminen taudin etenemisen jälkeen oli mahdollista, mikäli potilas oli kliinisesti hyötynyt hoidosta eikä se aiheuttanut oleellisia haittavaikutuksia. Kokonaisuudessaan havaittiin merkittävä ero hoitoryhmien välillä, minkä vuoksi sokkouttaminen purettiin ja dakarbatsiiniiryhmän potilaille annettiin mahdollisuus nivolumabihoitoon. Tulokset on raportoitu ryhmänvaihtoa ja sokkouttamisen purkua edeltävästä tilanteesta.

Satunnaistetussa ja sokkouttamattomassa CheckMate 037 -monikeskustutkimuksessa nivolumabia verrattiin tutkijan valitsemaan kemoterapiaan (Weber ym. 2015). Mukana oli 405 potilasta, joilla oli leikkaushoitoon soveltumaton melanooma (levinneisyysaste IIIc tai IV). Kaikki potilaat olivat saaneet vähintään yhden edeltävän systeemisen hoidon: villityypin melanoomaa sairastavilla potilailla tauti oli edennyt anti-CTLA-4-hoidon (esim. ipilimumabi) jälkeen, ja BRAF-mutaatiopositiivisen kasvaimen omaavia potilaita oli aiemmin hoidettu anti-CTLA-4-hoidon lisäksi myös BRAF-estäjällä. Aiempia anti-PD-1-, anti-PD-L1- tai anti-PD-L2-hoitoja ei sallittu. Kaikki potilaat olivat oireettomia tai vähäoireisia (ECOG 0–1). Potilaista 64 % oli miehiä, ja 22 %:lla potilaista kasvaimessa oli BRAF-mutaatio. Potilaat satunnaistettiin suhteessa 2:1 saamaan nivolumabia (n = 272) tai tutkijan valitsemaa kemoterapiaa (n = 133), jossa vaihtoehtoina olivat dakarbatsiini tai karboplatiinin ja paklitakselin yhdistelmä. Hoitoa jatkettiin taudin etenemiseen saakka tai kunnes ilmaantui sietämättömiä haittavaikutuksia. Nivolumabiannoksen pienentämistä ei sallittu, mutta tarvittaessa annosteluväliä voitiin haittavaikutusten vuoksi pidentää. Nivolumabihoitoon jatkaminen taudin etenemisen jälkeen oli mahdollista, mikäli potilas oli kliinisesti hyötynyt hoidosta eikä se aiheuttanut oleellisia haittavaikutuksia.

3.1.2 Pembrolitsumabia koskeva tutkimus

Satunnaistetussa ja sokkouttamattomassa KEYNOTE-006-monikeskustutkimuksessa verrattiin toisiinsa ipilimumabia sekä 2 tai 3 viikon välein annosteltua pembrolitsumabia (Robert ym. 2015b). Mukana oli 834 potilasta, joilla oli leikkaushoitoon soveltumaton melanooma (levinneisyysaste III–IV). He olivat saaneet korkeintaan yhden edeltävän systeemisen hoidon edenneeseen tautiin, mutta poissulkukriteerinä oli aiempi CTLA-4-, PD-1- tai PD-L1-kohdennettu hoito. Potilaista 60 % oli miehiä, ja mediaani-ikä oli eri hoitoryhmissä oli 61–63 vuotta (vaihteluväli 18–89 vuotta). Suurin osa potilaista (66 %) sai ensimmäisen linjan hoitoa, ja 34 %:lla kyseessä oli toisen linjan hoito. Kaikki olivat oireettomia tai vähäoireisia (ECOG 0–1), ja reilulla kolmanneksella (36 %) potilaista kasvaimessa oli BRAF-mutaatio.

Potilaat satunnaistettiin suhteessa 1:1:1 saamaan pembrolitsumabia 2 viikon välein (n = 279), pembrolitsumabia 3 viikon välein (n = 277) tai ipilimumabia 3 viikon välein (n = 278). Ipilimumabia annosteltiin yhteensä neljän hoitosyklin ajan. Pembrolitsumabihoitoa jatkettiin taudin etenemiseen saakka tai kunnes ilmaantui sietämättömiä haittavaikutuksia tai hoito keskeytettiin tutkijan tai potilaan päätöksestä. Pisimmillään pembrolitsumabihoitoon kesto oli rajattu 24 kuukauteen. Valmisteyhteenvedon mukaan pembrolitsumabia suositellaan annosteltavaksi 3 viikon välein, joten tässä arvioinnissa keskitytään tarkastelemaan kolmen viikon välein annostellun pembrolitsumabin tehoa, turvallisuutta ja kustannuksia ipilimumabiin verrattuna (ellei toisin mainita). Lisäksi tuloksia tulkittaessa on huomioitava, että KEYNOTE-006-tutkimuksessa pembrolitsumabia annosteltiin 10 mg painokiloa kohden. Tämä annostelu poikkeaa valmisteyhteenvedon mukaisesta ohjeesta (2 mg/kg).

3.2 Mitä tutkimuksia arvioitavan lääkkeen vaikutuksista on vielä meneillään tai julkaisematta?

Meneillään olevia faasin III tutkimuksia haettiin Clinical Trials -tietokannasta 28.7.2015 hakulausekkeilla ”nivolumab AND melanoma | Open Studies | Interventional Studies | Phase 3” sekä ”pembrolizumab AND melanoma | Open Studies | Interventional Studies | Phase 3”.

Nivolumabiin liittyviä tutkimuksia löytyi neljä (NCT02339571, NCT02224781, NCT02388906, NCT02460068). Niissä nivolumabia monoterapiana tai erilaisina yhdistelminä melanooman hoidossa verrataan seuraaviin lääkeaineisiin tai niiden yhdistelmiin: ipilimumabi, sargramostiimi, dabrafenibi, trametinibi ja fotemustiini. Pembrolitsumabiin liittyviä tutkimuksia löytyi kolme (NCT02506153, NCT02362594, NCT02263508). Niissä pembrolitsumabia monoterapiana tai erilaisina yhdistelminä melanooman hoidossa verrataan seuraaviin lääkeaineisiin tai niiden yhdistelmiin: interferoni alfa-2b, lume ja talimogene laherparepvec. Keskeisenä trendinä meneillään olevissa tutkimuksissa näyttää olevan nivolumabin tai pembrolitsumabin yhdistäminen muihin lääkehoitoihin.

Melanooman lisäksi nivolumabin käyttöä tutkitaan myös monien muiden sairauksien hoidossa. Faasin III tutkimuksia on meneillään muun muassa seuraaviin sairauksiin liittyen: keuhkosityöpä (NCT02041533, NCT02477826, NCT02066636, NCT02481830), pään ja kaulan levyepiteelisyöpä (NCT02105636), mahasyöpä (NCT02267343), munuaissyöpä (NCT02231749) ja glioblastooma (NCT02017717). Euroopan lääkevirasto on myöntänyt kesällä 2015 nivolumabille käyttöaiheen melanooman lisäksi myös ei-pienisoluisen keuhkosityövän hoitoon.

Pembrolitsumabin käyttöä tutkitaan melanooman ohella faasin III tutkimuksissa muun muassa seuraaviin sairauksiin liittyen: keuhkosityöpä (NCT02504372, NCT02220894, NCT02142738), pään ja kaulan levyepiteelisyöpä (NCT02358031, NCT02252042), mahasyöpä tai ruokatorvi-mahalaukkurajan adenokarsinooma (NCT02494583, NCT02370498) ja virtsatien syöpä (NCT02256436).

3.3 Mikä on arvioitavan lääkkeen vaikutus kokonaiselossaoloaikaan sen hoitovaihtoehtoihin verrattuna?

3.3.1 Nivolumabi

Nivolumabihoitoa saavilla potilailla ei toistaiseksi ole saavutettu kokonaiselossaoloajan mediaania tutkimuksissa CheckMate 037, CheckMate 066 ja CheckMate 067.

CheckMate 066 -tutkimuksessa elossaololuvut (overall survival rate) yhden vuoden kohdalla olivat nivolumabiryhmässä 72,9 % ja dakarbatsiiniryhmässä 42,1 %. Kuolleisuuden hasardisuhde oli siis 0,42 (99,79 % LV 0,25–0,73). Yhden vuoden elossaolo-osuuksia ei ole toistaiseksi raportoitu tutkimuksista CheckMate 037 ja CheckMate 067.

3.3.2 Pembrolitsumabi

KEYNOTE-006-tutkimuksessa mikään hoitoryhmä ei toistaiseksi ole saavuttanut kokonaiselossaoloajan mediaania. Kun 289 potilasta oli kuollut ja kaikkia potilaita oli seurattu vähintään 12 kuukauden ajan, arvioitiin yhden vuoden elossaolo-osuus (one-year survival) hoitoryhmittäin. Osuus oli 68,4 % potilailla, jotka saivat pembrolitsumabia 3 viikon välein, ja 58,2 % ipilimumabiryhmän potilailla (hasardisuhde 0,69; 95 % LV 0,52–0,90). Koska elossaolo-osuus oli myös 2 viikon välein annosteltavalla pembrolitsumabilla parempi kuin ipilimumabilla, pembrolitsumabihoito mahdollistettiin myös niille ipilimumabiryhmän potilaille, joiden tauti oli edennyt. Lopullinen kokonaiselossaoloaika koskeva analyysi julkaistaan, kun vähintään 435 potilasta on kuollut tai kaikkia potilaita on seurattu vähintään 21 kuukautta.

3.4 Mikä on arvioitavan lääkkeen vaikutus tautitapahtumien ilmaantumiseen ja hoitovasteeseen hoitovaihtoehtoihin verrattuna?

3.4.1 Nivolumabi

CheckMate 067 -tutkimuksessa elossaoloajan mediaani ennen taudin etenemistä (progression-free survival, PFS) oli nivolumabiryhmän potilailla 4,0 kuukautta pidempi kuin ipilimumabiryhmän potilailla (6,9 kk vs. 2,9 kk; hasardisuhde 0,57; 99,5 % LV 0,43–0,76). Check-

Mate 066 -tutkimuksessa elossaoloajan mediaani ennen taudin etenemistä oli nivolumabiryhmän potilailla 2,9 kuukautta pidempi kuin dakarbatsiiniryhmän potilailla (5,1 kk vs. 2,2 kk; hasardisuhde 0,43, 95 % LV 0,34–0,56). CheckMate 037 -tutkimuksessa elossaoloajan mediaani ennen taudin etenemistä oli nivolumabiryhmän potilailla 0,5 kuukautta pidempi kuin tutkijan valitsemaa kemoterapiaa saaneilla potilailla (4,7 kk vs. 4,2 kk; hasardisuhde 0,82; 99,99 % LV 0,32–2,05). CheckMate 037 -tulokset perustuvat ensimmäiseen välianalyysiin, jossa oli mukana vain 182 potilasta. Tutkimusten keskeiset tulokset on koottu **taulukkoon 2**.

CheckMate 067 -tutkimuksessa objektiivisesti arvioidun täydellisen hoitovasteen (objective response rate, ORR) saavutti 8,9 % nivolumabiryhmän potilaista ja 2,2 % ipilimumabiryhmän potilaista. Osittaisen hoitovasteen saavuttaneita oli vastaavasti 34,8 % ja 16,8 %. Hoitovasteen keston mediaania ei toistaiseksi ole saavutettu yhdessäkään CheckMate 067 -tutkimuksen hoitoryhmässä.

CheckMate 066 -tutkimuksessa objektiivisesti arvioidun täydellisen hoitovasteen saavutti 7,6 % nivolumabiryhmän potilaista ja 1,0 % dakarbatsiiniryhmän potilaista. Osittaisen hoitovasteen saavuttaneita oli vastaavasti 32,4 % ja 13,0 %. Nivolumabiryhmässä hoitovasteen keston mediaania ei ole vielä saavutettu, mutta dakarbatsiiniryhmässä se oli 6,0 kuukautta.

CheckMate 037 -tutkimuksesta on toistaiseksi raportoitu vain ensimmäisen välianalyysin tulokset. Tämä analyysi on tehty tilanteessa, jolloin ensimmäiset nivolumabihoitoa saaneet 120 potilasta olivat olleet seurannassa vähintään 24 viikkoa. Analyysissä oli mukana 122 potilasta nivolumabiryhmästä ja 60 potilasta kemoterapiaryhmästä (intention to treat populaation). Nivolumabiryhmän potilaista objektiivisesti arvioidun hoitovasteen saavutti 31,1 % ja tutkijan valitsemaa kemoterapiaa saaneista potilaista 8,3 %. Nivolumabiryhmässä hoitovasteen keston mediaania ei vielä ole saavutettu, mutta kemoterapiaryhmässä se oli 3,5 kuukautta.

Taulukko 2. Yhteenveto keskeisistä tutkimustuloksista (Larkin ym. 2015, Robert ym. 2015a, Robert ym. 2015b, Weber ym. 2015).

	CheckMate 067 (1. linja)		CheckMate 066 (1. linja)		CheckMate 037 ¹ (2. linja tai myöhempi)		KEYNOTE-006 (1. ja 2. linja)	
	Nivolumabi	Ipilimumabi	Nivolumabi	Dakarbatsiini	Nivolumabi	Kemoterapia	Pembrolitsumabi ²	Ipilimumabi
PFS-mediaani (kk)	6,9	2,9	5,1	2,2	4,7	4,2	4,1	2,8
HR (LV)	0,57 (99,5 % LV 0,43–0,76)		0,43 (95 % LV 0,34–0,56)		0,82 (99,99 % LV 0,32–2,05)		0,58 (95 % LV 0,47–0,72)	
OS-mediaani (kk)	-	-	-	10,8	-	-	-	-
12 kk elossaolo-osuus	-	-	72,9 %	42,1 %	-	-	68,4 %	58,2 %
HR (LV)			0,42 (99,79 % LV 0,25–0,73)				0,69 (95 % LV 0,52–0,90)	
ORR	43,7 %	19,0 %	40,0 %	13,9 %	31,1 %	8,3 %	32,9 %	11,9 %
Hoitovasteen keston mediaani (kk)	-	-	-	6,0	-	3,5	-	-

¹ Ensimmäisen välianalyysin tulokset, mukana vain 182 potilasta

² Annostelu 3 viikon välein

PFS: elossaoloaika ennen taudin etenemistä; OS: kokonaiselossaoloaika; -: tieto ei saatavilla; HR: hasardisuhde; LV: luottamusväli; ORR: objektiivisesti arvioitu hoitovaste (täydellisen tai osittaisen hoitovasteen saavuttaneiden potilaiden osuus); kk: kuukautta

3.4.2 Pembrolitsumabi

Kokonaiselossaoloaika lukuun ottamatta KEYNOTE-006-tutkimuksen tulokset on julkaistu vain ensimmäisestä välianalyysistä. Tämä analyysi on tehty 3.9.2014 tilanteessa, jolloin kaikkia potilaita oli seurattu vähintään 6 kuukautta ja ainakin 260 potilasta (31 %) oli joko kuollut tai heidän tautinsa oli edennyt.

Elossaoloajan mediaani ennen taudin etenemistä oli pembrolitsumabiryhmän potilailla 1,3 kuukautta pidempi kuin ipilimumabiryhmän potilailla (4,1 kk vs. 2,8 kk; hasardisuhde 0,58; 95 % LV 0,47–0,72).

Täydellisen hoitovasteen saavutti 6,1 % pembrolitsumabiryhmän potilaista ja 1,4 % ipilimumabiryhmän potilaista. Osittaisen hoitovasteen saavuttaneita oli vastaavasti 26,7 % ja 10,4 %. Hoitovasteen keston mediaania ei toistaiseksi ole saavutettu kummassakaan hoitoryhmässä. KEYNOTE-006-tutkimuksen keskeiset tulokset on koottu **taulukkoon 2**.

3.4.3 Nivolumabin ja pembrolitsumabin välinen epäsuora vertailu

Nivolumabin ja pembrolitsumabin välinen epäsuora vertailu oli mahdollinen CheckMate 067- ja KEYNOTE-006-tutkimusten välillä, sillä molemmissa vertailuhoitona oli ipilimumabi (**kuvio 1**). Vertailu tehtiin EUnetHTA-verkoston suositusten mukaisesti Bucherin menetelmää noudattaen (Bucher ym. 1997, EUnetHTA 2013).

CheckMate 067- ja KEYNOTE-006-tutkimukset olivat lähes yhteneväiset tutkimusmenetelmien ja -väestön osalta. Potilaiden iässä, sukupuolijakaumassa, suorituskyvyssä tai taudin levinneisyysasteessa ei ollut suuria eroja tutkimusten välillä. Pieniä eroja havaittiin lähinnä aivometastaasien ja kasvaimen BRAF-mutaation esiintyvyydessä. Keskeinen ero tutkimuspopulaatioiden välillä oli kasvaimen PD-L1-statuksessa: valtaosalla KEYNOTE-006-tutkimuksen potilaista kasvain oli PD-L1-positiivinen (80 %), mutta CheckMate 067 -tutkimuksessa PD-L1-positiivisia kasvaimia oli vain neljännes (24 %). CheckMate 067 -tutkimuksessa kaikki potilaat saivat ensimmäisen linjan hoitoa, mutta KEYNOTE-006-tutkimuksessa oli ensilinjan (66 %) lisäksi myös toisen hoitolinjan potilaita (34 %).

Objektiivinen hoitovaste ja elossaoloaika ennen taudin etenemistä olivat muuttujia, joiden osalta epäsuora vertailu oli mahdollinen. Kun nivolumabia verrattiin pembrolitsumabiin ensilinjan hoitoa saavilla potilailla, taudin etenemistä edeltävän elossaoloajan hasardisuhteeksi saatiin 1,14 (95 % LV 0,81–1,60). Vastaavasti hasardisuhde oli 0,98 (95 % LV 0,74–1,31), kun KEYNOTE-006-tutkimuksesta otettiin mukaan myös toisen linjan hoitoa saaneet potilaat. Epäsuorien vertailujen perusteella nivolumabin ja pembrolitsumabin vaikutuksissa elossaoloaikaan ennen taudin etenemistä ei ole tilastollisesti merkitseviä eroja.

Objektiivista hoitovastetta arvioitiin molemmissa tutkimuksissa RECIST 1.1 -kriteerien perusteella. Kun objektiivisen hoitovasteen osalta nivolumabia verrattiin pembrolitsumabiin, hasardisuhteeksi saatiin 0,83 (95 % LV 0,53–1,29). Epäsuoran vertailun perusteella hoitovaihtoehtojen välillä ei siis ole tilastollisesti merkitsevää eroa vaikutuksissa objektiiviseen hoitovasteeseen. On huomioitava, että objektiivisen hoitovasteen osalta KEYNOTE-006-tutkimuksen tuloksissa oli mukana sekä ensimmäisen että toisen hoitolinjan potilaita, mutta CheckMate 067 -tutkimuksessa kaikki potilaat saivat ensimmäisen linjan hoitoa.

3.5 Mikä on arvioitavan lääkkeen vaikutus potilaiden raportoimiin lopputuloksiin hoitovaihtoehtoihin verrattuna?

Nivolumabiin liittyviä elämänlaatutuloksia faasin III tutkimuksista on raportoitu vain meeting-abstraktina CheckMate 066 -tutkimukseen liittyen (Long ym. 2014). Pembrolitsumabin osalta elämänlaatuun liittyviä tutkimustuloksia faasin III tutkimuksista ei toistaiseksi ole julkaistu.

3.6 Mikä on arvioitavan lääkkeen vaikutus korvikelopputuloksiin hoitovaihtoehtoihin verrattuna?

Nivolumabin tai pembrolitsumabin vaikutusta korvikelopputuloksiin ei tiettävästi ole tutkittu.

3.7 Onko hoidon vaikutus erilainen eri potilasryhmissä?

3.7.1 Nivolumabi

CheckMate 067 -tutkimuksessa ennalta määritellyjä alaryhmiä olivat kasvaimen PD-L1-status (positiivinen vs. negatiivinen), kasvaimen BRAF-mutaatiostatus (positiivinen vs. negatiivinen) ja etäpesäkestatus (M0/M1a/M1B vs. M1c). Kaikissa näissä alaryhmissä elossaoloaika ennen taudin etenemistä oli nivolumabihoitoa (tai nivolumabin ja ipilimumabin yhdistelmähoitoa) saaneilla potilailla pidempi kuin ipilimumabihoitoa saaneilla. CheckMate 067 -tutkimuksessa kaikki potilaat olivat hyväkuntoisia (ECOG 0–1) ensimmäisen hoitolinjan potilaita, eikä tuloksia raportoitu muiden alaryhmien, kuten esimerkiksi iän mukaan.

CheckMate 066 -tutkimuksessa tehtiin useampia ennalta määriteltyjä alaryhmäanalyyseja, ja nivolumabia saaneilla potilailla kokonaiselossaoloaika oli johdonmukaisesti pidempi kuin dakarbatsiinilla hoidetuilla.

CheckMate 037 -tutkimuksessa ennalta määriteltyjä alaryhmiä olivat kasvaimen PD-L1-status, kasvaimen BRAF-mutaatiostatus ja hyöty aiemmasta ipilimumabihoidosta. Näyttäisi siltä, että kaikissa alaryhmissä nivolumabiryhmän potilaat saavuttivat objektiivisesti arvioidun hoitovasteen useammin kuin tutkijan valitsemaa kemoterapiaa saaneet potilaat. Alaryhmäanalyyseissä potilaiden kokonaismäärä oli kuitenkin pieni (n = 167), joten alaryhmien koko jäi vaatimattomaksi ja luottamusvälit olivat leveät.

3.7.2 Pembrolitsumabi

PD-L1-status

Pembrolitsumabin tuoma hyöty elossaoloaikaan ennen taudin etenemistä on lähes yhtä suuri PD-L1-positiivisen (n = 446) ja PD-L1-negatiivisen tuumorin omaavilla potilailla (n = 101) ipilimumabiin verrattuna. Lisähyöty kokonaiselossaoloaikaan on PD-L1-negatiivisen tuumorin omaavilla potilailla mahdollisesti hieman vähäisempi kuin PD-L1-positiivisen tuumorin omaavilla potilailla: kokonaiselossaoloajan hasardisuhde verrattaessa pembrolitsumabihoitoa ipilimumabihoitoon oli PD-L1-positiivisten ryhmässä 0,58 (95 % LV 0,42–0,79) ja PD-L1-negatiivisten ryhmässä 1,02 (95 % LV 0,56–1,85). PD-L1-negatiivisten ryhmässä kuolemia oli lukumääräisesti vähän (n = 47), eikä kokonaiskuolleisuuden mediaania ollut vielä tavoitettu kummassakaan alaryhmässä. Tarvitaan pidempää seuranta-aikaa ja lisätutkimuksia suuremmalla otoksella, jotta voidaan selvittää, hyötyvätkö PD-L1-negatiivisen tuumorin omaavat potilaat pembrolitsumabihoidosta.

Muut alaryhmät

PD-L1-statuksen lisäksi ennalta määriteltyjä alaryhmäanalyyseja tehtiin KEYNOTE-006-tutkimuksessa muun muassa iän, sukupuolen, potilaan toimintakyvyn (ECOG 0 ja 1), edeltävien hoitolinjojen määrän (0 ja 1) ja BRAF-mutaatiostatuksen mukaan. Käytettävissä olevien tietojen mukaan (Robert ym. 2015b) kokonaiselossaoloaika ja elossaoloaika ennen taudin etenemistä olivat pembrolitsumabihoitoa saaneilla potilailla kaikissa alaryhmissä pidemmät kuin ipilimumabihoitoa saaneilla.

3.8 Pohdinta

Tutkimusnäyttö nivolumabin ja pembrolitsumabin vaikuttavuudesta pohjautuu tällä hetkellä lähinnä taudin etenemistä edeltävään elossaoloaikaan ja objektiivisesti arvioituun hoitovasteeseen. Erityisesti kokonaiselossaoloaikaan liittyvien tulosten osalta tutkimukset ovat vielä keskeneräisiä. KEYNOTE-006-tutkimuksen toisen välianalyysin perusteella pembrolitsumabihoito mahdollistettiin niille ipilimumabiryhmän potilaille, joiden tauti oli edennyt. Myös CheckMate 066 -tutkimuksessa kokonaiselossaoloaika todettiin merkittävästi pidemmäksi nivolumabiryhmässä, joten sokkoutus purettiin ja vaihto dakarbatsiinihoidosta nivolumabihoitoon sallittiin.

Käytettävissä olevien tulosten perusteella näyttää siltä, että nivolumabin ja pembrolitsumabin vaikutukset ovat suotuisat vertailuhoitoihin nähden. Pembrolitsumabin osalta faasin III tutkimusnäyttö perustuu toistaiseksi vain yhteen tutkimukseen, jossa vertailuhoitona on ipilimumabi. Nivolumabia on faasin III tutkimuksissa verrattu ipilimumabin lisäksi myös dakarbatsiiniin ja kemoterapiaan.

Epäsuoran vertailun mukaan nivolumabilla ja pembrolitsumabilla ei ole tilastollisesti merkitseviä eroja vaikutuksissa objektiivisen hoitovasteen saavuttamiseen tai elossaoloaikaan ennen taudin etenemistä. Vertailu kokonaiselossaoloajan suhteen ei ollut mahdollista, koska tutkimukset ovat vielä keskeneräisiä.

Alaryhmäanalyyseiden perusteella näyttää siltä, että johdonmukaisesti lähes kaikissa alaryhmissä potilaat mahdollisesti hyötyvät nivolumabi- ja pembrolitsumabihoidosta vertailuhoitoihin nähden. Analysit perustuvat erityisesti kokonaiselossaoloajan osalta alustaviin tuloksiin, ja ryhmien koko on paikoitellen hyvin vaatimaton. Lisätietoa vaikuttavuudesta tarvitaan erityisesti kasvaimen PD-L1-statukseseen liittyen. Myös kirjallisuuden perusteella on epäselvää, millainen on PD-L1-statuksen rooli biomarkerina hoitovasteen ennustamisessa (Mahoney ym. 2015).

Pembrolitsumabin osalta tässä esitetyt hoidon vaikuttavuuden tulokset perustuvat ainoastaan KEYNOTE-006-tutkimukseen. Kyseisessä tutkimuksessa pembrolitsumabia annosteltiin 10 mg painokiloa kohden, mutta valmisteyhteenvedon mukainen annostelusuositus on 2 mg painokiloa kohden 3 viikon välein. Faasin II KEYNOTE-002-tutkimuksen perusteella hoidon vaikuttavuudessa ei näyttäisi olevan suurta eroa pembrolitsumabin eri hoitoannosten välillä. KEYNOTE-002-tutkimuksessa pembrolitsumabia annosteltiin 3 viikon välein 2 mg tai 10 mg painokiloa kohden toisen tai myöhemmän linjan hoitona (Ribas ym. 2015). Molemmissa hoitoryhmissä elossaoloajan mediaani ennen taudin etenemistä oli 2,9 kuukautta. Objektiiivisen hoitovasteen saavutti 21 % potilaista, joiden pembrolitsumabiannos oli 2 mg/kg ja 25 % potilaista, joiden pembrolitsumabiannos oli 10 mg/kg.

Valmisteyhteenvedon mukaan nivolumabihoidon kestoa ei ole tarkkaan määritely, vaan hoitoa suositellaan jatkettavan niin kauan kuin siitä on potilaalle kliinistä hyötyä tai kunnes ilmaantuu sietämättömiä haittavaikutuksia. Epäselvää on, millä kriteereillä kliininen hyöty määritellään. Pembrolitsumabihoito lopetetaan valmisteyhteenvedon mukaan silloin, kun tauti etenee tai ilmenee sietämättömä toksisuutta. Nivolumabihoidossa hoidon lopettamisessa vastaavaa rajoitetta ei ole, vaan hoidon jatkaminen on mahdollista myös taudin etenemisen jälkeen. Valmisteyhteenvedon annosteluohjeiden puitteissa nivolumabihoidon kesto on hankalammoin arvioitavissa tai ennakoitavissa kuin pembrolitsumabihoidon kesto.

4 TURVALLISUUS

4.1 Millaisia haittavaikutuksia arvioitavan lääkkeen käyttö voi aiheuttaa potilaalle?

4.1.1 Nivolumabi

Tutkimuksissa CheckMate 037, CheckMate 066 ja CheckMate 067 tavallisimpia haittavaikutuksia nivolumabihoitoa saaneilla potilailla olivat uupumus (20–34 %), ihottuma (15–26 %), kutina (16–19 %), ripuli (11–19 %) ja pahoinvointi (9–13 %).

Vakavista haittavaikutuksista (haitta-aste 3–4) yleisimpiä olivat ripuli (1–2 %), uupumus (1 %), lipaasiarvon nousu (1 %), ALAT- tai ASAT-arvon nousu (1 %), uupumus (1 %) ja anemia (1 %).

Mahdollisesti immuunijärjestelmään liittyviä haittavaikutuksia olivat ripulin ja transaminaasiarvojen nousin lisäksi muun muassa kilpirauhasen vajaatoiminta (4–9 %) ja liikatoiminta (3–4 %), paksusuolitulehdus (1 %), keuhkotulehdus (1–2 %) ja munuaisten vajaatoiminta (1 %). Erilaisia iho-oireita ilmeni 29–42 %:lla potilaista, ja myös niiden katsottiin olevan mahdollisesti immuunijärjestelmään liittyviä haittavaikutuksia.

4.1.2 Pembrolitsumabi

KEYNOTE-006-tutkimuksessa tavallisimpia haittavaikutuksia pembrolitsumabihoitoa saaneilla potilailla olivat uupumus (19 %), ripuli (14 %), kutina (14 %) ja ihottuma (13 %). Nämä haittavaikutukset olivat useimmiten luonteeltaan lieviä.

Vakavista haittavaikutuksista (haitta-aste 3–4) ainoastaan paksusuolitulehdusta (3 %) ja maksatulehdusta (2 %) esiintyi useammalla kuin 1 %:lla potilaista.

Paksusuoli- ja maksatulehduksen lisäksi muita autoimmuuni- tai immuunijärjestelmään liittyviä haittavaikutuksia olivat kilpirauhasen vajaatoiminta (9 %) ja liikatoiminta (3 %), keuhkotulehdus (2 %) ja silmän suonikalvoston tulehdus (1 %).

4.2 Ovatko tietyt potilasryhmät muita alttiimpia arvioitavan lääkkeen haittavaikutuksille?

Nivolumabi- ja pembrolitsumabihoitoon liittyy immuunivälitteisiä haittavaikutuksia, jotka voivat ilmaantua hoidon aikana tai kuukausien kuluttua hoidon päättymisen jälkeen. Arvioitavien lääkkeiden tehoa tai turvallisuutta ei tiettävästi ole tutkittu potilailla, joilla on aktiivinen systeeminen autoimmunisairaus tai jotka ovat saaneet systeemistä immunosuppressiivista hoitoa ennen nivolumabi- tai pembrolitsumabihoitoa aloittamista. (Nivolumabin ja pembrolitsumabin valmisteyhteenvetot.)

Tietoa arvioitavien lääkkeiden tehosta ja turvallisuudesta on saatavilla vain rajallisesti muun muassa niiden potilaiden osalta, joilla on aktiivinen aivometastaasi, silmän melanooma, alentunut toimintakyky (ECOG \geq 2), vaikea munuaisten vajaatoiminta, kohtalainen tai vaikea maksan vajaatoiminta, HIV-, hepatiitti B- tai hepatiitti C -infektio, aktiivinen infektio tai aiemmin sairastettu pneumoniitti. Nivolumabin ja pembrolitsumabin turvallisuutta ja tehoa ei ole tutkittu alle 18-vuotiaiden hoidossa. (Nivolumabin ja pembrolitsumabin valmisteyhteenvetot.)

Opdivo®-valmiste, jossa vaikuttavana aineena on nivolumabi, sisältää 0,1 mmol (eli 2,5 mg) natriumia 1 ml:aa kohden. Tämä on otettava huomioon hoidettaessa potilaita, jotka noudattavat vähänatriumista ruokavaliota. (Nivolumabin valmisteyhteenveto.)

4.3 Millainen on arvioitavan lääkkeen turvallisuus hoitovaihtoehtoihin verrattuna?

Taulukossa 3 on kuvattu hoitoon liittyviä haittavaikutuksia eri tutkimuksissa. Kaikissa tarkastelun kohteena olevissa tutkimuksissa nivolumabi- ja pembrolitsumabihoitoihin liittyi haittatapahtumia saman verran tai vähemmän kuin vertailuhoitoihin. Vakavia haittavaikutuksia ja haittavaikutusten vuoksi tapahtuneita hoidon keskeytyksiä nivolumabi- tai pembrolitsumabihoitoa saaneilla potilailla ilmeni selvästi vähemmän kuin vertailuryhmissä.

Taulukko 3. *Hoitoon liittyvien haittavaikutusten esiintyminen ja hoidon keskeytyminen haittavaikutusten vuoksi eri tutkimuksissa (Larkin ym. 2015, Robert ym. 2015a, Robert ym. 2015b, Weber ym. 2015).*

Tutkimus	Tutkimushaara	Haittavaikutukset, aste 1–5 (% potilaista)	Vakavat haittavaikutukset, aste 3–4 (% potilaista)	Hoidon keskeytyminen haittavaikutusten vuoksi (% potilaista)
CheckMate 067 (1. linja)	<ul style="list-style-type: none">Nivolumabi (n = 313)Ipilimumabi (n = 311)	82,1 86,2	16,3 27,3	7,7 14,8
CheckMate 066 (1. linja)	<ul style="list-style-type: none">Nivolumabi (n = 206)Dakarbatsiini (n = 205)	74,3 75,6	11,7 17,6	6,8 11,7
CheckMate 037 (2. linja tai myöhempi)	<ul style="list-style-type: none">Nivolumabi (n = 268)Kemoterapia (n = 102)	67,5 79,4	9,0 31,4	2,6 6,9
KEYNOTE-006 (1. ja 2. linja)	<ul style="list-style-type: none">Pembrolitsumabi¹ (n = 277)Ipilimumabi (n = 256)	72,9 73,0	10,1 ² 19,9 ²	6,9 9,4

¹ Annostelu 3 viikon välein

² Luvussa ovat mukana vaikeusasteiden 3–5 haittavaikutukset. KEYNOTE-006-tutkimuksen raportoinnissa (Robert ym. 2015b) vaikeusasteiden 3, 4, ja 5 haittavaikutuksia ei eroteltu toisistaan.

Haittavaikutusten vaikeusaste: 1 = lievä, 2 = kohtalainen, 3 = vaikea, 4 = henkeä uhkaava, 5 = kuoleman aiheuttava haittavaikutus.

4.4 Onko arvioitavalla lääkkeellä todettu haitallisia yhteisvaikutuksia?

Systemiset kortikosteroidit ja muut immunosuppressiiviset lääkkeet saattavat vaikuttaa nivolumabin ja pembrolitsumabin farmakodynamiikkaan. Tällaisten valmisteiden käyttöä suositellaan vältettävän ennen nivolumabi- tai pembrolitsumabihoitojen aloittamista. Mikäli hoidon aikana ilmaantuu immuunivälitteisiä haittavaikutuksia, voidaan niiden hoitoon kuitenkin käyttää systeemisiä immunosuppressiivisiä lääkkeitä. (Nivolumabin ja pembrolitsumabin valmisteyhteenvedot.)

Monoklonaaliset vasta-aineet eivät metaboloitu sytokromi P450 -entsyymien eivätkä muiden lääkeaineita metaboloivien entsyymien vaikutuksesta. Siksi ei ole odotettavissa, että muiden samaan aikaan käytettyjen lääkevalmisteiden näitä entsyymejä estävät tai indusoivat vaikutukset muuttaisivat nivolumabin tai pembrolitsumabin farmakokinetiikkaa. Farmakokineettisiä yhteisvaikutuksia ei kuitenkaan suoranaisesti ole tutkittu. (Nivolumabin ja pembrolitsumabin valmisteyhteenvedot.)

4.5 Pohdinta

Nivolumabi- ja pembrolitsumabihoitoihin liittyy vakavia haittavaikutuksia sekä haittavaikutusten vuoksi tapahtuneita hoidon keskeytyksiä oleellisesti vähemmän kuin vertailuhoitoihin. PD-1-vasta-aineiden käyttöön liittyy kuitenkin immuunivälitteisiä haittavaikutuksia, jotka voivat olla vakavia ja ilmaantua jopa kuukausien kuluttua hoidon päättymisestä. Tällaisten haittavaikutusten varalta potilaita tulisi seurata huolellisesti myös hoidon päättymisen jälkeen.

KEYNOTE-006-tutkimuksessa pembrolitsumabia annosteltiin 10 mg painokiloa kohden, mutta valmisteyhteenvedon mukainen annostelusuositus on 2 mg painokiloa kohden 3 viikon välein. Esimerkiksi faasin II KEYNOTE-002-tutkimuksessa pembrolitsumabia annosteltiin 3 viikon välein 2 mg tai 10 mg painokiloa kohden toisen tai myöhemmän linjan hoitona (Ribas ym. 2015). Kyseisessä tutkimuksessa vakavia haittavaikutuksia (11 % vs. 14 %) ja haittavaikutusten vuoksi tapahtuneita hoidon keskeytyksiä (3 % vs. 7 %) esiintyi jonkin verran vähemmän potilailla, joiden pembrolitsumabiannos oli pienempi (2 mg/kg).

Vaikka nivolumabille ja pembrolitsumabille on melanooman hoidossa toistaiseksi myönnetty myyntilupa vain monoterapiana, niiden yhdistelmähoitoa monien muiden lääkkeiden kanssa tutkitaan (ks. alaluku 3.2). Esimerkiksi CheckMate 067 -tutkimuksesta on julkaistu ensimmäisiä faasin III tuloksia nivolumabin ja ipilimumabin yhdistelmähoidosta (Larkin ym. 2015). Yhdistelmähoito näyttäisi merkittävästi lisäävän haittavaikutuksia: vakavan hoitoon liittyvän haittatapahtuman (haitta-aste 3–4) koki 55 % yhdistelmähoitoa saaneista potilaista, kun vastaava määrä ipilimumabi-monoterapiaa saaneilla potilailla oli 27 % ja nivolumabi-monoterapiaryhmässä 16 %. Yhdistelmähoitoa saaneilla potilailla haittavaikutukset olivat yleisin syy hoidon keskeyttämiselle, kun taas nivolumabi- tai ipilimumabi-monoterapiaa saaneet potilaat keskeyttivät hoidon useimmiten taudin etenemisen vuoksi. Mikäli tulevaisuudessa harkitaan PD-1-vasta-aineiden yhdistämistä muihin hoitoihin, tulee yhdistelmähoiton vaikuttavuus ja turvallisuus puntaroida huolellisesti.

5 KUSTANNUKSET

Kustannusten arviointia varten nivolumabin ja pembrolitsumabin myyntiluvan haltijat tai niiden edustajat toimittivat Fimealle aineistoa, jota on hyödynnetty kustannuksiin liittyvän selvityksen laatimisessa. Aineistoihin sisältyi selvitys, jossa oli kuvattu kustannusten arviointiin käytetyt menetelmät sekä tulokset. Lisäksi aineistoon sisältyi laskennoissa käytetyt tietotekniset sovellukset sekä muuta valmisteisiin liittyvää tietoa.

Tässä osa-alueessa esitetään lyhyesti myyntiluvan haltijoiden tai niiden edustajien toimittamissa analyyseissä käytetyt menetelmät ja tulokset. Fimean menetelmiin ja tuloksiin liittyvät kommentit sekä mahdollisten lisäanalyysien tulokset esitetään kunkin osuuden jälkeen. Osa-alueessa tarkastellaan ja vertaillaan nivolumabin, pembrolitsumabin ja ipilimumabin kustannuksia eri näkökulmista. Dakarbatsiinihoidon kustannuksia ei tässä yhteydessä käsitellä erikseen. Todettakoon kuitenkin lyhyesti, että lääkekustannusten näkökulmasta dakarbatsiinihoidon kustannukset ovat vain murto-osa uudempien hoitovaihtoehtojen kustannuksista.

5.1 Mikä on arvioitavan lääkkeen ja sen hoitovaihtoehtojen hinta?

5.1.1 Nivolumabin myyntiluvan haltijan toimittamat tulokset

Myyntiluvan haltija esitti milligrammahintoihin perustuvan laskelman hoidon kustannuksista potilaalle, jonka keskimääräinen paino on 77,95 kg (FINRISKI 2012). Laskelmassa lääkehävikkiä ei oletettu syntyvän. Yhteen hoitokertaan tarvitaan nivolumabia 233,85 mg. Yhden hoitokerran hinnaksi tulee tukkuhintaan perustuen nivolumabihoidossa 3 456 euroa ja hoidon kuukausihinnaksi 7 509 euroa. Lääkkeiden hinnat on esitelty **taulukossa 4**.

Taulukko 4. Myyntiluvan haltijan analyysissä käytetyt lääkkeiden hintatiedot ja kuukausittaiset lääkekustannukset potilasta kohti.

Hoito	Myyntipakkaus (mg/pakkaus)	Tukkuhinta (€/pakkaus)	Kuukausihinta ¹ (€/kk)
Nivolumabi	40	591,20	7 509
	100	1 478,00	
Ipilimumabi	50	4 352,28	29 485
	200	17 409,11	

¹Perustuu milligrammahintaan. Oletuksena on, että lääkkeestä yli jäävä osuus voidaan hyödyntää toisen potilaan hoidossa.

5.1.2 Pembrolitsumabin myyntiluvan haltijan edustajan toimittamat tulokset

Myyntiluvan haltijan edustajan toimittamassa analyysissä kustannukset on esitetty potilaalle, jonka paino on 74,5 kg. Tällä oletuksella yhteen kerta-annokseen tarvitaan pembrolitsumabia 149 mg eli kolme 50 mg:n pakkausta. Yhden hoitokerran lääkekustannukset ovat näillä oletuksilla 5 349 euroa, ja hoidon kuukausikustannukseksi tulee 7 748 euroa (ks. **taulukko 5**).

Taulukko 5. Myyntiluvan haltijan edustajan analyysissä käytetyt lääkkeiden hintatiedot ja kuukausittaiset lääkekustannukset potilasta kohti.

Hoito	Myyntipakkaus (mg/pakkaus)	Tukkuhinta (€/pakkaus)	Kuukausihinta ¹ (€/kk)
Pembrolitsumabi	50	1783,00	7 748
Ipilimumabi	50	4352,28	31 519
	200	17409,11	

¹Fimea on laskenut valmisteiden kuukausihinnat niiden lukujen perusteella, jotka pembrolitsumabin myyntiluvan haltijan edustaja on toimittanut.

5.1.3 Fimean kommentit

Nivolumabi

Esitetyissä luvuissa ei ole huomioitu mahdollisia sairaalalle annettavia alennuksia. Myyntiluvan haltijan arvio kustannuksista (**taulukko 4**) ei huomioi lääkehävikin vaikutusta lääkekustannuksiin, eli oletuksena on, että pakkauksesta yli jäävä lääkemäärä voidaan hyödyntää toisen potilaan hoidossa. Mikäli lääkehukkaa oletetaan syntyvän, 77,95 kg painavalla potilaalla yhteen hoitokertaan tarvitaan kaksi 100 mg:n ja yksi 40 mg:n pakkausta nivolumabia, jolloin hoitokerran hinta on 3 547 euroa. Vastaavasti ipilimumabihoidossa yhdellä hoitokerralla tarvitaan yksi 200 mg:n ja yksi 50 mg:n pakkaus, jolloin hoitokerran hinta on 21 761 euroa. Näin ollen nivolumabihoidon kuukausihinta on 7 707 euroa ja ipilimumabihoidon kuukausihinta 31 521 euroa. Arvio potilaan painosta vastaa 25–74-vuotiaiden suomalaisten miesten ja naisten painon keskiarvoa (FINRISKI 2012).

Pembrolitsumabi

Mahdollisia sairaalalle annettavia alennuksia ei ole huomioitu esitetyissä luvuissa. Valmisteen annostelu perustuu potilaan painoon, joka vaikuttaa lääkehävikin määrään oleellisesti. Analyysissa kustannukset on esitetty FINRISKI 2012 -tutkimuksen yleisimmän luokan keskikohdan 74,5 kg mukaisesti, jolloin yhteen hoitokertaan tarvitaan kolme 50 mg:n myyntipakkausta. Tässä tilanteessa lääkehävikin määrä on 1 mg. Vaihtoehtoisesti esimerkiksi 76-kiloisen potilaan hoitoon tarvitaan neljä 50 mg:n myyntipakkausta, jolloin lääkehävikkiä syntyy 48 mg, ja hoitokerran hinta on 7 132 euroa ja kuukausihinta 10 330 euroa.

5.2 Millainen on arvioitavan lääkehoidon kokonaiskustannus potilasta kohti hoitovaihtoehtoihin verrattuna?

5.2.1 Nivolumabin myyntiluvan haltijan toimittamat tulokset

Nivolumabilla yhden hoitosyklin kesto on 2 viikkoa. Yrityksen toimittaman arvion mukaan nivolumabihoidon keston mediaani CheckMate 066 -tutkimuksessa oli 6,5 kuukautta ja arvioitu pisin todennäköinen hoitoaika 10,8 kuukautta. Ipilimumabihoidossa yhden hoitosyklin kesto on 3 viikkoa. Myyntiluvan haltijan laskelmien mukaan ipilimumabihoito sisältää keskimäärin 3,4 hoitosykliä (keskimääräinen hoitoaika 2,4 kk). Hoitokerran hintaa laskettaessa oletettiin, että yli jäävä osuus lääkkeestä voidaan hyödyntää toisen potilaan hoidossa.

Myyntiluvan haltijan toimittaman analyysin mukaan nivolumabihoidon potilaskohtaiset kokonaiskustannukset arvioitun hoidon keston mukaan ovat 56 471 – 93 712 euroa ja ipilimumabihoidon 73 971 euroa (**taulukko 6**).

Taulukossa 6 mainitut lääkevalmisteet annostellaan infuusiona sairaalalolosuhteissa. Annostelukustannuksissa on huomioitu lääkkeiden antoon liittyvät hoitosyklien mukaiset käynnit sairaalassa ja lääkkeen annosteluun kuuluva aika. Nivolumabihoidossa yhden kertainfuusion kustannukseksi arvioitiin 530 euroa (infuusion kesto 60 minuuttia) ja ipilimumabihoidossa 795 euroa (infuusion kesto 90 minuuttia).

Hoitojen haittavaikutusten kustannukset on arvioitu siten, että haittavaikutusten hoitamisesta koituvat yksikkökustannustiedot on suhteutettu haittavaikutusten arvioituihin ilmaantumisosuuksiin eri hoitovaihtoehtoissa.

Taulukko 6. Myyntiluvan haltijan toimittamaan arvioon perustuvat laskelmat hoidon potilaskohtaisista kokonaiskustannuksista.

Hoito	Arvioitu hoidon kesto (kk) ¹	Lääkekustannukset ^{1,2} (€)	Annostelukustannukset (€) ¹	Haittavaikutusten hoidon kustannukset (€)	Yhteensä (€) ¹
Nivolumabi	6,5–10,8	48 810–81 100	7 485–12 436	176	56 471–93 712
Ipilimumabi	2,4	70 764	2 764	443	73 971

¹ Laskelmat perustuvat myyntiluvan haltijan arvioon kuukausittaisista milligrammahintaan perustuvista kustannuksista ja arvioitusta hoitoajasta. Oletuksena on, että lääkkeestä yli jäävä osuus voidaan hyödyntää toisen potilaan hoidossa.

² Oletus: potilaan paino 77,95 kg (FINRISKI 2012)

5.2.2 Pembrolitsumabin myyntiluvan haltijan edustajan toimittamat tulokset

Myyntiluvan haltijan edustajan toimittamassa analyysissä kokonaiskustannusten laskennassa huomioitiin lääkekustannukset, annostelukustannukset sekä haittavaikutusten hoitoon liittyvät kustannukset. Lääke- ja annostelukustannusten yksikköhinnat perustuivat suomalaisiin tilastoihin. Haittavaikutusten hoitamisen kustannukset perustuivat ruotsalaiseen aineistoon.

Pembrolitsumabihoitoa jatketaan taudin etenemiseen saakka tai kunnes ilmaantuu toksisia vaikutuksia, joita ei voida hyväksyä. Analyysissä pembrolitsumabihoiton kestoksi arvioitiin 4,1 kuukautta (seitsemän hoitokertaa) ja ipilimumabihoiton kestoksi 2,8 kuukautta.

Analyysin mukaan potilaskohtaiset kokonaiskustannukset ovat ipilimumabilla 80 744 euroa ja pembrolitsumabilla 39 906 euroa (**taulukko 7**). Kokonaiskustannuksien erotus on noin 40 000 euroa potilasta kohden.

Taulukko 7. *Myyntiluvan haltijan edustajan toimittamaan arvioon perustuvat laskelmat hoidon potilaskohtaisista kokonaiskustannuksista.*

Hoito	Arvioitu hoidon kesto (kk) ¹	Lääkekustannukset (€) ^{1,2}	Annostelukustannukset (€) ¹	Haittavaikutusten hoidon kustannukset (€) ¹	Yhteensä (€) ¹
Pembrolitsumabi	4,1	37 443	2 145	318	39 906
Ipilimumabi	2,8	78 341	1 471	931	80 744

¹ Laskelmat perustuvat myyntiluvan haltijan edustajan arvioon kuukausittaisista kustannuksista ja arvioidusta hoitoajasta.

² Oletus: potilaan paino 74,5 kg

5.2.3 Fimean arvio hoidon kokonaiskustannuksista potilasta kohden

Fimean arvio hoidon kokonaiskustannuksista eroaa joiltakin osin edellä esitetyistä myyntiluvan haltijoiden tai niiden edustajien toimittamista tuloksista. Nivolumabin osalta erot liittyvät lääkehävikin käsittelyyn ja pembrolitsumabin osalta arvioon potilaan keskipainosta.

Fimean lääkekustannuksiin liittyvissä laskelmissa on oletettu potilaan painoksi 77,95 kg (FINRISKI 2012), ja lääkehävikin minimoimiseksi on huomioitu tarvittavaan annokseen nähden edullisin pakkaukoko. Arvioidut hoidon kestot perustuvat myyntiluvan haltijoiden tai niiden edustajien arvioihin kuten myös laskelmat annostelu- ja haittavaikutusten hoidon kustannuksista. Arvio on esitetty **taulukossa 8**.

Taulukko 8. *Fimean arvio hoidon kokonaiskustannuksista potilasta kohden, hävikkiin nähden edullisin pakkaukoko huomioiden.*

Hoito	Arvioitu hoidon kesto (kk) ¹	Lääkekustannukset ² (€)	Annostelukustannukset (€) ¹	Haittavaikutusten hoidon kustannukset (€) ¹	Yhteensä (€)
Nivolumabi	6,5–10,8	49 956–83 005	7 485–12 436	176	57 617–95 617
Pembrolitsumabi	4,1	42 353	2 145	318	44 816
Ipilimumabi	2,4–2,8	73 989–78 341	2 081–2 764	443–1 506	76 513–82 611

¹ Laskelmat perustuvat yritysten tuottamiin arvioihin hoidon kestosta, annostelukustannuksista ja haittavaikutusten hoidon kustannuksista.

² Oletus: potilaan paino 77,95 kg.

Kokonaiskustannusten erot nivolumabi- ja pembrolitsumabihoiton välillä selittyvät suurelta osin eroilla hoidon kestossa. Nivolumabin osalta Fimealla oli käytettävissä arvio, jonka mukaan hoidon kesto on todennäköisesti 6,5 – 10,8 kuukautta. Pembrolitsumabin osalta arvio hoidon kestosta perustui KEYNOTE-006 tutkimuksen mukaiseen elossaoloaikaan ennen taudin etenemistä. Arviointiryhmän tiedossa ei ole muuta arviota pembrolitsumabihoiton kestosta valmisteyhteenvedon mukaisella annostelutiheydellä. Yhden hoitokuukauden hinta sekä pembrolitsumabi että nivolumabihoitossa on suuruusluokaltaan samankaltainen. Nivolumabi- ja pembrolitsumabihoiton arvioituun keston voi liittyä vaihtelua, jota ei toistaiseksi tunneta tarkemmin tutkimusten keskeneräisyyden vuoksi. Hoidon keston ja potilaan painon sekä saatavilla olevien pakkaukokojen vaikutuksia lääkekustannuksiin eri valmisteilla on tarkasteltu alaluvussa 5.3.3.

5.3 Mitä epävarmuustekijöitä arvioihin liittyy?

5.3.1 Nivolumabin myyntiluvan haltijan toimittamat tulokset

Nivolumabin myyntiluvan haltijan toimittamassa aineistossa ei esitetty erikseen varsinaisia kokonaiskustannusten arviointiin liittyviä herkkyysanalyysien tuloksia. Materiaalissa tarkasteltiin yleisesti erilaisia hoitovasteeseen, hoidon kestoon ja elossaoloaikaan liittyviä epävarmuustekijöitä.

Myyntiluvan haltijan mukaan merkittävimmät epävarmuustekijät liittyvät siihen, että nivolumabin osalta faasin III tutkimustieto ei vielä kaikilta osin ole valmistunut. Erityisesti arvio hoitoajasta tulee tarkentumaan tuoreempien tutkimustulosten valmistumisen myötä. Niiltä osin kuin suoraa tutkimustietoa ei ole saatavilla, tulokset perustuvat osin systemaattisista katsauksista saatuun tietoon, mallinnukseen tai eri tutkimuksista yhdistettyyn tietoon. Ennusteet hoitovasteesta ja oletetusta taudin etenemis- tai kokonaiselossaoloajasta perustuvat osin varhaisempien vaiheiden tutkimustuloksiin ja eri tutkimuksista yhdistettyihin tuloksiin. Tutkimusten populaatiot kuitenkin eroavat toisistaan, ja näin ollen ne eivät ole täysin vertailukelpoisia keskenään.

5.3.2 Pembrolitsumabin myyntiluvan haltijan edustajan toimittamat tulokset

Myyntiluvan haltijan analyysissa kustannuksiin liittyviä epävarmuustekijöitä oli tarkasteltu herkkyysanalyysien avulla (**taulukko 9**). Ipilimumabille tehdyssä herkkyysanalyysissä (a) toistettiin aiempi analyysi, minkä lisäksi lääkehukka jätettiin huomiotta. Ipilimumabille suoritettussa toisessa herkkyysanalyysissä (b) laskettiin valmisteyhteenvetdon mukaisesti kustannukset neljälle annostelukerralle.

Pembrolitsumabin herkkyysanalyysissä (c) tarkasteltiin kuuden hoitoannoksen kustannuksia huomioimatta lääkehävikkiä. Toisessa pembrolitsumabille tehdyssä herkkyysanalyysissä (d) laskettiin kahdeksan annostelukerran mukaiset kustannukset, mikä vastaa kahdessa eri KEYNOTE-tutkimuksessa havaittua elossaoloajan mediaania ennen taudin etenemistä (5,5 kk).

Taulukko 9. *Myyntiluvan haltijan edustajan toimittama arvio hoidon kokonaiskustannuksista potilasta kohden herkkyysanalyysien perusteella.*

Hoito	Lääkekustannukset (€)	Annostelukustannukset (€)	Haittavaikutusten hoidon kustannukset (€)	Yhteensä (€)
Ipilimumabi (a)	70 037	1 471	931	72 440
Ipilimumabi (b)	87 046	1 635	931	89 612
Pembrolitsumabi (c)	31 880	1 839	318	34 037
Pembrolitsumabi (d)	42 792	2 452	318	45 562

(a) 3,6 annostelukertaa, lääkehukkaa ei huomioitu, (b) 4 annostelukertaa, (c) 6 annostelukertaa, lääkehukkaa ei huomioitu, (d) 8 annostelukertaa

5.3.3 Fimean kommentit

Keskeisimmät arvioihin liittyvät epävarmuustekijät ovat hoidon kesto ja potilaan paino. Hoidon hinta on suoraan riippuvainen hoidon kestosta. Lisäksi potilaan paino vaikuttaa saatavilla olevien pakkauskokojen vuoksi oleellisesti hoitojen hintaan, mikäli huomioidaan lääkehukka eli tilanne, jossa ylijäävää lääkemäärää ei voida hyödyntää muiden potilaiden hoidossa.

Hoidon kesto

Tutkimusten keskeneräisyys vaikeuttaa hoitovaihtoehtojen keskinäistä kustannusvertailua. Arvioitu hoidon kesto vaikuttaa keskeisesti lääkekustannuksiin ja tätä kautta myös kokonaiskustannusten muodostumiseen. Arvioitavan hoidon kustannuksiin liittyviä epävarmuustekijöitä tarkasteltiin herkkyysanalyysien avulla vaihtelemalla hoidon kestoa ja potilaan painoa sekä tarkastelemalla hävikkiä.

Taulukossa 10 on vertailtu hoidon keston vaikutusta lääkekustannuksiin. Hoidon kustannukset on laskettu milligrammahintaan perustuen, jolloin oletuksena on, että lääkehävikkiä ei synny ja injektioipullostaa ylijäävä osuus voidaan hyödyntää jonkun toisen potilaan hoidossa.

Taulukko 10. Hoidon lääkekustannukset potilasta kohden hoidon keston mukaan, ilman lääkehävikkiä (kustannukset laskettu milligrammahintaan perustuen).

	1 kk:n hoito ¹ (€)	3 kk:n hoito ¹ (€)	6 kk:n hoito ¹ (€)	9 kk:n hoito ¹ (€)	12 kk:n hoito (€) ¹
Nivolumabi	7 509	22 527	45 054	67 581	90 108
Pembrolitsumabi	8 051	24 152	48 303	72 455	96 606
Ipilimumabi	29 483	82 552 ²	-	-	-

¹ Oletus: potilaan paino 77,95 kg (FINRISKI 2012)

² Ipilimumabihoidon kesto 4 sykliä (2,8 kk)

Paino

Herkkyysanalyysillä tarkasteltiin painon vaikutusta nivolumabin ja pembrolitsumabin lääkekustannuksiin, kun annostelussa otetaan huomioon hävikkiin nähden edullisin pakkauskoko (taulukko 11).

Taulukko 11. Potilaan painon vaikutus hoidon lääkekustannuksiin hoidon keston mukaan, hävikkiin nähden edullisin pakkauskoko huomioiden.

Painon vaikutus hoidon lääkekustannuksiin			
Potilaan paino (kg)	1 kk:n hoito (€)	6 kk:n hoito (€)	12 kk:n hoito (€)
Nivolumabi			
34–47	4 483	26 900	53 799
47–60	5 764	34 585	69 171
61–67	6 405	38 428	76 856
68–73	7 045	42 271	84 542
74–80	7 686	46 114	92 227
81–93	8 967	53 799	107 599
80–100	9 607	57 642	115 284
101–113	10 888	65 328	130 655
Pembrolitsumabi			
26–50	2 583	15 498	30 996
51–75	5 165	30 990	61 980
76–100	7 747	46 482	92 964
101–125	10 330	61 980	123 960

5.4 Yhteenveto ja budjettivaikutukset

Fimean arvion mukaan nivolumabihoidon kustannukset ovat noin 58 000–96 000 euroa potilasta kohden. Arvio perustuu oletukseen siitä, että hoitoaika on 6,5–10,8 kuukautta, potilaan keskimääräinen paino on noin 78 kg ja lääkehukka huomioidaan.

Vastaavasti pembrolitsumabihoidon kustannukset potilasta kohden ovat noin 45 000 euroa potilasta kohden, mikäli keskimääräinen hoitoaika on 4,1 kuukautta ja potilaan keskimääräinen paino on noin 78 kg. Pembrolitsumabihoidon kustannukset pienenevät lääkekustannusten osalta neljänneksen, mikäli potilaan paino on alle 75 kg.

Ipilimumabihoidon kokonaiskustannukset ovat noin 77 000–83 000 euroa potilasta kohden, mikäli potilaan paino on noin 78 kg ja hoito kestää 3,4–3,6 sykliä, kun osa hoidoista keskeytyy ennen täyttä neljän syklin pituista hoitojaksoa.

Lääkekustannusten osuus kaikissa edellä mainituissa hoitovaihtoehdoissa on suuri, ja ne muodostavat merkittävimmän osan kokonaiskustannuksista. Merkittävää epävarmuutta arviointiin aiheuttaa nivolumabin osalta hoidon arvioitu kesto. Pembrolitsumabihoidon osalta arvioon paikkansapitävyys edellyttää, että hoito lopetetaan indikaation mukaisesti eli silloin, kun tauti etenee. Lisäksi potilaan paino aiheuttaa vaihtelua lääkekustannuksiin erityisesti pembrolitsumabihoidossa, mikäli lääkehukkaa ei voida hyödyntää.

PD-1-vasta-ainehoitoon soveltuvien potilaiden tarkkaa lukumäärää ei tiedetä. Fimean arvion mukaan Suomessa voisi olla vuosittain noin 40–60 PD-1-vasta-ainehoitoon soveltuvaa potilasta, joiden melanoomakasvaimessa ei ole BRAF-mutaatiota. Arvio perustuu BRAF-estäjistä korvauksia saaneiden potilaiden lukumäärään vuonna 2014 (37 potilasta, Kelasto 2015). BRAF-estäjät dabrafenibi ja vemurafenibi saivat rajoitetun peruskorvattavuuden kesken vuoden 2014. Lisäksi arvio perustuu Ruotsin TLV:n raportissa esitettyyn lukuun (150 potilasta, TLV 2015), joka suhteutettiin vastaamaan Suomen pienempää väkilukua ja ihome-lanooman ilmaantuvuutta (noin 60 potilasta). Potilasmäärää arvioitaessa oletuksena oli kansainvälisten hoitosuosituksen linjaus, jonka mukaan BRAF-mutaation omaavaa edennyttä melanoomaa hoidetaan ensisijaisesti BRAF-estäjillä (ks. alaluku 2.2).

Nivolumabi- ja pembrolitsumabihoito voivat ipilimumabihoitoon verrattuna säästää kustannuksia, mikäli hoito lopetetaan, kun tauti etenee. Tällainen skenaario edellyttää, että ipilimumabihoito korvataan PD-1-vasta-ainehoidolla. Potilaskohtaisesti tarkasteltuna PD-1-vasta-ainehoitosten kustannukset voivat kuitenkin vaihdella suuresti.

Mikäli puolestaan oletetaan, että PD-1-vasta-aineet tulevat yhdeksi hoitolinjaksi kaikkien olemassa olevien hoitovaihtoehtojen lisäksi, niin listahinnoin arvio PD-1-vasta-aineiden käyttöönoton aiheuttamasta budjettivaikutuksesta (40–60 potilasta) on vuositasolla noin 1,8–5,7 miljoonaa euroa. Vaihteluväli johtuu hoitojen arvioidusta kestosta, potilasmäärästä sekä PD-1-vasta-aineiden keskinäisistä markkinaosuuksista. Mikäli hoitoja käytetään myös potilaille, joiden kasvaimessa on BRAF-mutaatio, tai hoitojen kesto osoittautuu arvioitua merkittävästi pidemmäksi, budjettivaikutukset ovat suuremmat.

Kokonaisuutena PD-1-vasta-ainehoidot ovat muiden uusien edenneen melanooman hoitoon tarkoitettujen valmisteiden tapaan erittäin kalliita. Tämänhetkisen tiedon perusteella PD-1-vasta-ainehoitosten vaikuttavuus ja turvallisuus ovat kuitenkin suotuisia ipilimumabihoitoon verrattuna. Myös nivolumabi- ja pembrolitsumabihoidon kustannukset ovat ipilimumabihoitoon verrattuna kohtuulliset, mikäli hoito ei kestä arvioitua pidempään.

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)

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. *Ann Oncol*. 2015 Sep;26 Suppl 5:v126-v132.

European network for Health Technology Assessment (EUnetHTA) 2013. Guideline. Comparators & Comparisons. Direct and indirect comparisons [siteerattu 10.8.2015]. www.eunetha.eu/sites/5026.fedimbo.belgium.be/files/Direct%20and%20indirect%20comparisons.pdf

Fong ZV, Tanabe KK. Comparison of melanoma guidelines in the U.S.A., Canada, Europe, Australia and New Zealand: a critical appraisal and comprehensive review. *Br J Dermatol* 2014;170(1):20–30.

Kela. Tilastotietokanta Kelasto [siteerattu 7.9.2015]. www.kela.fi/kelasto. Tekstiviite: (Kelasto 2015)

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.

Long GV, Atkinson V, Ascierto PA, ym. Effect of nivolumab (NIVO) on quality of life (QoL) in patients (pts) with treatment-naïve advanced melanoma (MEL): Results of a phase III study (CheckMate 066). *J Clin Oncol* 2015;33 (suppl; abstr 9027).

Ludwig Boltzmann Institut (LBI) 2015. Horizon Scanning in Oncology. Nivolumab (Opdivo®) as single-agent first-line therapy for unresectable or metastatic melanoma. http://eprints.hta.lbg.ac.at/1051/1/DSD_HSO_Nr.50.pdf [siteerattu 28.7.2015]

Mahoney KM, Freeman GJ, McDermott DF. The Next Immune-Checkpoint Inhibitors: PD-1/PD-L1 Blockade in Melanoma. *Clin Ther* 2015;37(4):764–82.

Melanooma. Käypä hoito -suositus. Suomalaisen Lääkäriseuran Duodecimin ja Chirurgi Plastici Fenniaen asettama työryhmä. Helsinki: Suomalainen Lääkäriseura Duodecim 2012 [päivitetty 26.1.2012]. www.kaypahoito.fi/web/kh/suosituksset/suositus?id=hoi50038

Ribas A, Puzanov I, Dummer R, ym. Pembrolizumab versus investigator-choice chemotherapy for ipilimumab-refractory melanoma (KEYNOTE-002): a randomised, controlled, phase 2 trial. *Lancet Oncol* 2015;16(8):908–18.

Robert C, Long GV, Brady B, ym. Nivolumab in previously untreated melanoma without BRAF mutation. *N Engl J Med* 2015;372(4):320–30. Tekstiviite: (Robert ym. 2015a)

Robert C, Schachter J, Long GV ym. Pembrolizumab versus Ipilimumab in Advanced Melanoma. *N Engl J Med* 2015;372(26):2521–32. Tekstiviite: (Robert ym. 2015b)

Tandvårds- och Läkemedelsförmånsverket (TLV) 2015. Underlag för beslut i landstingen – Opdivo (nivolumab) [siteerattu 7.9.2015]. www.tlv.se/Upload/Halsoekonomiska_bedomningar/Kunskapsunderlag_opdivo.pdf

Valmisteyhteenveto, pembrolizumabi (Keytruda®) 30.7.2015 [siteerattu 31.7.2015]. www.ema.europa.eu/docs/fin/1/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/003820/WC500190990.pdf

Valmisteyhteenveto, nivolumabi (Opdivo®) 16.7.2015 [siteerattu 30.7.2015]. www.ema.europa.eu/docs/fin/1/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/003985/WC500189765.pdf

Weber JS, D'Angelo SP, Minor D ym. Nivolumab versus chemotherapy in patients with advanced melanoma who progressed after anti-CTLA-4 treatment (CheckMate 037): a randomised, controlled, open-label, phase 3 trial. *Lancet Oncol* 2015;16(4):375–84.



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

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