

Fimea kehittää,
arvioi ja informoi

JULKAISUSARJA 1/2018

NIVOLUMABI
UROTEELIKARSINOOMAN
HOIDOSSA

Uusien sairaalalääkkeiden
nopea arviointi

fimea

NIVOLUMABI UROTEELIKARSINOOMAN HOIDOSSA

Fimea kehittää, arvioi ja informoi -julkaisusarja 1/2018

© Lääkealan turvallisuus- ja kehittämiskeskus Fimea
2018

Julkaisija

Lääkealan turvallisuus- ja kehittämiskeskus Fimea
Postiosoite: PL 55, 00034 FIMEA
Puh. vaihde: 029 522 3341
www.fimea.fi

Jakelutiedot

www.fimea.fi/tietoa_fimeasta/julkaisut

ISBN 978-952-5624-80-9

ISSN-L 1799-7135

ISSN 1799-7135 (painettu)

ISSN 1799-7143 (verkkojulkaisu)

ARVIOINTIRYHMÄ

Antti Hyvärinen

MMT, VTM, lääketaloustieteilijä
Lääkehoitojen arviointi -prosessi
Lääkealan turvallisuus- ja kehittämiskeskus Fimea
Ei arviointiin liittyviä sidonnaisuuksia

Piia Rannanheimo

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

Ulla Härkönen

LL, TtM, terveydenhuollon erikoislääkäri
Lääkehoitojen arviointi -prosessi
Lääkealan turvallisuus- ja kehittämiskeskus Fimea
Ei arviointiin liittyviä sidonnaisuuksia

Vesa Kiviniemi

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

KLIININEN ASiantuntija

Tapio Utriainen

Syöpätautien erikoislääkäri, LT
HYKS Syöpäkeskus
Arviointiin liittyvät sidonnaisuudet: luentopalkkio (BMS)

Kliininen asiantuntija osallistuu arvioinnin suunnitteluun ja arviointiaiheen rajaukseen sekä kommentoi arviointiryhmän tuottamaa materiaalia, mutta ei osallistu arviointiraportin kirjoittamiseen. Arviointiryhmä huomioi kliinisen asiantuntijankommentit arvioinnissa tarpeelliseksi katsomaan laajuudessa. Arviointiraportin lopullisesta sisällöstä vastaa kokonaisuudessaan arviointiryhmä.

SISÄLLYSLUETTELO

TIIVISTELMÄ.....	4	3.3.3	Hoitovasteisuus (ORR)	16
RESUMÉ.....	5	3.3.4	Elämänlaatu	16
ABSTRACT.....	6	3.4	Alaryhmäanalyysit.....	17
1 JOHDANTO.....	7	3.5	Turvallisuus.....	18
2 NIVOLUMABI JA SEN HOITOVAIHTOEHDOT.....	9	3.6	Lisänäytön kerääminen.....	19
2.1 Nivolumabi ja sen käyttöaiheet	9	3.7	Pohdinta	19
2.2 Paikallisesti edenneen tai etäpesäkkeisen uroteelikarsinooman hoitovaihtoehdot	9	4	KUSTANNUKSET	21
3 KLIININEN VAIKUTTAVUUS JA TURVALLISUUS	11	4.1	Nivolumabin ja sen hoitovaihtoehtojen hinnat... 21	
3.1 Nivolumabin vaikutuksia koskevat tutkimukset .	11	4.2	Nivolumabi-hoidon kokonaiskustannukset sen hoitovaihtoehtoihin verrattuna.....	21
3.2 Meneillään olevat tutkimukset.....	12	4.2.1	Kustannusten arviointiin liittyvät epävarmuustekijät	23
3.3 Nivolumabi-hoidon vaikutus hoidon lopputuloksiin	13	4.3	Hoidon kohderyhmän koko	23
3.3.1 Kokonaiselossaoloaika	13	4.4	Budjettivaikutus.....	25
3.3.2 Elossaoloaika ennen taudin etenemistä	15	4.5	Pohdinta	25
		LÄHTEET		26
		LIITTEET.....		28

TIIVISTELMÄ

Hyvärinen A, Rannanheimo P, Härkönen U, Kiviniemi V. Nivolumabi uroteelikarsinooman hoidossa. Lääkealan turvallisuus- ja kehittämiskeskus Fimea. Fimea kehittää, arvioi ja informoi -julkaisusarja 1/2018. 34 s. ISBN 978-952-5624-80-9.

Nivolumabi on PD-1-estäjien ryhmään kuuluva syöpälääke. Sitä voidaan käyttää muiden käyttöaiheiden ohella paikallisesti edenneen leikkaukseen soveltumattoman tai etäpesäkkeisen uroteelikarsinooman hoidossa silloin, kun aikaisempi platinaa sisältänyt hoito ei ole tehonnut.

Näyttö nivolumabin tehosta ja turvallisuudesta tässä käyttöaiheessa perustuu yksihaaraiseen faasin II päätutkimukseen (CheckMate-275) sekä faasin I/II tutkimukseen (CheckMate-032). CheckMate-275 -tutkimukseen otettiin mukaan paikallisesti edennyttä tai etäpesäkkeistä uroteelikarsinoomaa sairastavia potilaita (n = 270), joiden tauti oli edennyt platinapohjaisen solunsalpaajahoidon aikana tai sen jälkeen. Potilaat saivat nivolumabia (3 mg/kg) joka toinen viikko. CheckMate-032 on avoin faasin I/II tutkimus, jossa oli mukana 78 potilaan uroteelikarsinoomakohortti. Kohortin kelpoisuusvaatimukset olivat vastaavat kuin CheckMate-275 -tutkimuksessa ja potilaat saivat nivolumabia (3 mg/kg) joka toinen viikko.

CheckMate-275-tutkimuksessa potilaiden elossaoloajan mediaani oli 8,6 kuukautta ja potilaista 20 % saavutti täydellisen tai osittaisen hoitovasteen. Vasteen arvioi sokkoutettu riippumaton keskitetty arvioijataho. Vastaavasti CheckMate-032 -tutkimuksessa potilaiden elossaoloajan mediaani oli 9,7 kuukautta ja tutkijalääkäriin arvioiman täydellisen tai osittaisen hoitovasteen saavutti 24 % potilaista. Edellä kuvatut tulokset koskevat kasvaimen PD-L1 -pitoisuuden mukaan valikoimatonta tutkimusväestöä. Tutkimusten perusteella ei ole riittävästi näyttöä, joka tukisi hoidon kohdentamista PD-L1 -pitoisuuden mukaan.

CheckMate-275 ja CheckMate-032-tutkimuksessa hoitoon liittyvän haittavaikutuksen koki 69 % potilaista, asteen 3–5 haitan 20 % potilaista, vakavan haitan 10 % potilaista, hoidon keskeytykseen johtaneen haitan 4 % potilaista ja kuolemaan johtaneen haitan 1 % potilaista.

Tutkimusten perusteella näyttää siltä, että pieni osa potilaista saa nivolumabi-hoidosta pitkäkestoisen vasteen, ja sen vuoksi heillä myös hoidon kesto on pidempi. On kuitenkin huomioitava, että nivolumabi-hoidon tehoa ei ole toistaiseksi osoitettu satunnaistetussa kontrollidussa kokeessa. CheckMate-275 ja CheckMate-032 -tutkimusten perusteella voidaan tehdä vain hyvin rajoitetusti päätelmiä nivolumabin tehosta suhteessa solunsalpaajahoidon.

Nivolumabi-hoito maksaa noin 38 000–100 000 euroa potilasta kohden, kun hoidon kesto on 4,6–12,0 kuukautta. Yhden potilaan nivolumabi-hoidon (4,6 kk) lisäkustannus vinfluniinihoitoon (2,2 kk, 3 hoitajaksoa) verrattuna on noin 36 000 euroa. Taksaani-hoitoon verrattuna nivolumabin lisäkustannus on vielä tätä suurempi. Arvioissa on huomioitu lääke- ja annostelukustannukset. Fimean arvioin mukaan vuosittain 50–70 potilasta voisi saada PD1/PD-L1-estäjää uroteelikarsinooman hoidossa sen jälkeen kun aiempi platinaa sisältävä hoito ei ole tehonnut.

Nivolumabi-hoidon lisäkustannukset ovat suuret sen hoidolliseen arvoon liittyvään epävarmuuteen nähden. Mikäli nivolumabia käytetään tässä käyttöaiheessa, olisi perusteltua, että käytön ehdoksi asetetaan merkittävä hinnanalennus.

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

RESUMÉ

Hyvärinen A, Rannanheimo P, Härkönen U, Kiviniemi V. Nivolumab vid behandling av urotelialcancer. Säkerhets- och utvecklingscentret för läkemedelsområdet Fimea. Publikationsserien Fimea utvecklar, utvärderar och in-formerar 1/2018. 34 s. ISBN 978-952-5624-80-9.

Nivolumab är ett cancerläkemedel som tillhör läkemedelsgruppen PD-1-hämmare. Utöver andra indikationer kan det användas för behandling av lokalt avancerat icke-resektabel eller metastaserande urotelcellscancer när tidigare platinumbaserad behandling inte har varit effektiv.

Bevisen på effekten och säkerheten av nivolumab i denna indikation baserar sig på en enarmad huvudstudie i fas II (CheckMate-275) samt en studie i fas I/II (CheckMate-032). I studien CheckMate-275 intogs patienter som hade lokalt avancerat eller metastaserat urotelcellscancer (n = 270) och vars sjukdom hade avancerat under eller efter platinabaserad cytostatikabehandling. Patienterna fick nivolumab (3 mg/kg) varannan vecka. CheckMate-032 är en öppen studie i fas I/II med en kohort bestående av 78 patienter med urotelcellscancer. Kraven på lämpliga deltagare i kohorten motsvarade kraven i studien CheckMate-275 och patienterna fick nivolumab (3 mg/kg) varannan vecka.

I prövningen CheckMate-275 var patienternas totala överlevnad, OS, 8,6 månader i median och objektiv responsfrekvens, ORR, var 20 %. Objektiv responsfrekvens bedömdes av oberoende blindade radiologer. I CheckMate-032 var medianen för överlevnadstid 9,7 månader och 24 % av patienterna fick enligt prövningsläkarens bedömning komplett eller partiell respons. De ovanstående resultaten gäller en prövningspopulation som inte har utsetts enligt av PD-L1 tumöruttryck. Baserat på prövningarna finns det inte tillräckligt med stöd för riktad behandling enligt av PD-L1 tumöruttryck.

I prövningarna CheckMate-275 och CheckMate-032 upplevde 69 % av patienterna en behandlingsrelaterad biverkning, 20 % av patienterna en biverkning av grad 3–5, 10 % av patienterna en allvarlig biverkning, 4 % av patienterna en biverkning till följd av avbruten behandling och 1 % av patienterna en dödlig biverkning.

Enligt prövningen verkar det som om en liten del av patienterna får ett långvarigt svar på behandlingen med nivolumab och därför är även behandlingstiden längre för dem. Det bör dock observeras att effekten av behandling med nivolumab hittills inte har visats i något randomiserat kontrollerat test. Enligt prövningarna CheckMate-275 och CheckMate-032 kan endast mycket begränsade slutsatser dras om effekten av nivolumab förhållande till cytostatikabehandling.

Nivolumabbehandling kostar 38 000–100 000 euro per patient när behandlingstiden är 4,6–12,0 månader. Den extra kostnaden för nivolumabbehandling av en patient (4,6 mån.) jämfört med vinfluninbehandling (2,2 mån., 3 behandlingscykler) är cirka 36 000 euro. Jämfört med taxanbehandling är den extra kostnaden för nivolumab ännu större än detta. I utvärderingarna har hänsyn tagits till läkemedels- och administreringskostnaderna. Enligt Fimeas utvärdering kunde årligen 50–70 patienter få en PD1/PD-L1-hämmare vid behandling av urotelcellscancer efter att tidigare platinumbaserad behandling inte har varit effektiv.

De extra kostnaderna för nivolumabbehandling är stora med tanke på osäkerheten gällande den relativa behandlingseffekten. Om nivolumab används för denna indikation vore ett motiverat villkor för användningen en avsevärd prisnedsättning.

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

ABSTRACT

Hyvärinen A, Rannanheimo P, Härkönen U, Kiviniemi V. Nivolumab in the treatment of urothelial carcinoma. Finnish Medicines Agency Fimea. Serial Publication Fimea Develops, Assesses and Informs 1/2018. 34 p. ISBN 978-952-5624-80-9.

Nivolumab is a PD-1 inhibitor that, in addition to its other therapeutic indications, can be used for the treatment of locally advanced unresectable or metastatic urothelial carcinoma, after failure of prior platinum- containing therapy.

For this indication, the evidence on the efficacy and safety of nivolumab is based on a single-arm phase II main study (CheckMate-275) and a phase I/II study (CheckMate-032). The CheckMate-275 study includes patients with locally advanced or metastatic urothelial carcinoma (n = 270), who have progressed or recurred following platinum-containing chemotherapy. The patients received nivolumab (3 mg/kg) every other week. CheckMate-032 is an open phase I/II study that included a cohort of 78 patients with urothelial carcinoma. The eligibility requirements of the cohort were the same as in the CheckMate-275 study, and the patients received nivolumab (3 mg/kg) every other week.

In the CheckMate-275 study, the median survival was 8.6 months, and 20% of the patients achieved a complete or partial response. The response was assessed by a blinded independent centralised assessment body. In the CheckMate-032 study, the median survival was 9.7 months, and a complete or partial response was achieved by 24% of the patients, as assessed by the research physician. The results above pertain to a study population that is non-selected according to the tumour cell PD-L1 expression. The studies do not offer enough evidence that would support targeting the treatment based on the PD-L1 expression.

In the CheckMate-275 and CheckMate-032 study, 69% of the patients experienced treatment related adverse events, 20% of the patients experienced a grade 3–5 adverse event, 10% of the patients experienced a serious adverse event, 4% of the patients experienced an adverse event that led to the discontinuation of the treatment, and 1% of the patients had an adverse event that led to their death.

Based on the studies, it seems that a small percentage of patients gets a long-term response from nivolumab treatment, and also the duration of their treatment is longer. However, it must be noted that the efficacy of nivolumab treatment has not been demonstrated so far in a randomised controlled trial. Only very limited conclusions can be drawn from the CheckMate-275 and CheckMate-032 studies about the efficacy of nivolumab compared to treatment with chemotherapy.

The cost of nivolumab treatment is around EUR 38,000–100,000 per patient when the duration of treatment is 4.6–12.0 months. The additional costs of the nivolumab treatment of one patient (4.6 months) as compared to the vinflunine treatment (2.2 months, 3 treatment cycles) are EUR 36,000. Compared to taxane therapy, the additional cost of nivolumab is even higher. The estimates take pharmaceutical and administration costs into account. Fimea estimates that annually 50–70 patients could get a PD1/PD-L1 inhibitor in the treatment of urothelial carcinoma after failure of prior platinum- containing therapy. The additional costs of nivolumab treatment are high compared to the uncertainty of its therapeutic value. If nivolumab were used for this therapeutic indication, it would be justified that a significant reduction in price be imposed as a precondition of its use.

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

1 JOHDANTO

Suurin osa, noin 90 %, virtsateiden pahanlaatuisista kasvaimista on uroteelikarsinomia. Uroteelikarsinoma on virtsateiden seinämää verhoavan sisäpinnan, välimuotoisen epiteelin, syöpä. Lähes kaikki uroteelikarsinomat (n. 95 %) sijaitsevat virtsarakossa. (Rintala ym. 2013a)

Virtsarakon syöpä on miesten neljänneksi yleisin syöpä Suomessa. Vuonna 2015 raportoitiin 1 270 uutta rakko- ja virtsatiesyöpä tapausta (miehet: 991, naiset: 279). Noin 62 % diagnosoituista potilaista oli yli 70-vuotiaita ja 46 % yli 75-vuotiaita. (Suomen syöpärekisteri 2017)

Suuri osa, noin 70–80 %, virtsarakon syövästä on diagnoosihetkellä pinnallisia (TNM-luokka: Tis, Ta, T1) (Rintala ym. 2013a). Arviolta noin 25 %:ssa tapauksista todetaan rakon lihaskerrokseen tai sen läpi ulottuva syöpä (T2–T4a), ja noin 5 %:lla potilaista on arvioitu olevan etäpesäkkeitä (N1–3 tai M1) taudin diagnoosihetkellä (Rintala ym. 2013b). Tarkkaa tietoa siitä, kuinka suurella osuudella potilaista löytyy jo taudin toteamishetkellä etäpesäkkeitä, ei kuitenkaan ole saatavilla¹.

Pinnallisen taudin ennuste on hyvä. Rakko- ja virtsateidensyöpien suhteellinen elossaolokuuden vuoden kuluttua syövän toteamisesta on miehillä 78 % ja naisilla 71 % (Suomen syöpärekisteri 2017). Etäpesäkkeisessä taudissa ennuste on kuitenkin yleensä huono: mediaani elossaoloaika on tutkimuksissa raportoitu vaihtelevan välillä 8–16 kuukautta ensilinjan hoitoa saaneilla potilailla ja 7–9 kuukautta toisen linjan hoitoa saaneilla potilailla. (von der Maase ym. 2000, De Santis ym. 2012, Bellmunt ym. 2012, Raggi ym. 2016)

Etäpesäkkeisen taudin hoidossa tavoitellaan mahdollisimman pitkää elinaikaa, hyvää elämänlaatua ja hoitovastetta mahdollisimman vähin haitoin. Nivolumabi monoterapiana on tarkoitettu paikallisesti edenneen leikkaukseen soveltumattoman tai etäpesäkkeisen uroteelikarsinoman hoitoon aikuisille, kun aikaisempi platinaa sisältänyt hoito ei ole tehonnut. Tämän arvioinnin tavoitteena on selvittää nivolumabi monoterapian hoidollisia ja taloudellisia vaikutuksia uroteelikarsinoman hoidossa (**taulukko 1**).

Nivolumabin lisäksi kahdella PD-1/PD-L1-estäjällä, atetsolitsumabilla ja pembrolitsumabilla on käyttöaihe paikallisesti edenneen tai etäpesäkkeisen uroteelikarsinoman hoitoon. Fimea arvioi myös nämä hoidot ja julkaisee tulokset erillisinä raporteina. Lisäksi Fimea tulee julkaisemaan lyhyen yhteenvedon, jossa kaikkien kolmen PD-1/PD-L1-estäjän tutkimusnäyttöä verrataan keskenään.

¹ Suomen syöpärekisterin tilastoissa rakko ja virtsatiesyövän levinneisyys on

- tuntematon 39 % tapauksista,
- paikallinen 48 % tapauksista,
- ei paikallinen, vain alueelliset imusolmukemetastaasit 2 % tapauksista,
- metastasoinut tai tunkeutuu viereisiin kudoksiin 3 % tapauksista,
- ei paikallinen, ei tietoa laajuudesta 3 % tapauksista,
- paikallisesti kehittynyt kasvain, kasvain tunkeutuu viereisiin kudoksiin 2 % tapauksista
- ei paikallinen, myös kaukaiset imusolmukemetastaasit 2 % tapauksista. (Suomen syöpärekisteri 2017)

Taulukko 1. *Arviointiaiheen määrittely ja rajaus.*

Väestö	Paikallisesti edenneen leikkaukseen soveltumattoman tai etäpesäkkeisen uroteelikarsinooman hoitoon aikuispotilaille, joille aikaisempi platinaa sisältänyt hoito ei ole tehonnut.
Arvioitava lääkehoito	Nivolumabi monoterapia
Vertailuhoito	<ul style="list-style-type: none">– Vinfluniini– Taksaani (dosetakseli tai paklitakseli)
Lopputulokset	Kokonaiselossaoloaika (OS) Elossaoloaika ennen taudin etenemistä (PFS) Objektiivinen hoitovaste (objective response rate) Hoitovasteen kesto Elämänlaatu Hoidon haittavaikutukset Kustannukset

2 NIVOLUMABI JA SEN HOITOVAIHTOEHDOT

2.1 Nivolumabi ja sen käyttöaiheet

Nivolumabi on monoklonaalinen vasta-aine, joka sitoutuu T-solujen PD-1- eli programmed death-1 -reseptoreihin. PD-1-reseptorin esto lisää T-solujen aktiivisuutta, jotta elimistön oma puolustusmekanismi voisi tuhota syöpäsoluja. (Valmisteyhteenveto, nivolumabi; EMA 2017).

Tämä arviointi käsittelee nivolumabi-monoterapiaa aikuisten paikallisesti edenneen leikkaukseen soveltumattoman tai etäpesäkkeisen uroteelikarsinooman hoidossa silloin, kun aikaisempi platinaa sisältänyt hoito ei ole tehonnut.

Nivolumabi sai EU-alueella myyntiluvan vuonna 2015. Paikallisesti edenneen leikkaukseen soveltumattoman tai etäpesäkkeisen uroteelikarsinooman lisäksi nivolumabia voidaan käyttää monoterapiana aikuispotilaille

- edenneen melanooman hoitoon
- paikallisesti edenneen tai metastasoineen ei-pienisoluisen keuhkosityövän hoitoon
- autologisen kantasolusiirron (HSCT) jälkeen relapsoituneen klassisen Hodgkinin lymfooman hoitoon
- pään ja niskan alueen levyepiteelisyövän hoitoon (SCCHN)
- edenneen munuaissyövän hoitoon

Nivolumabin kerta-annos uroteelikarsinooman hoidossa on 3 mg/kg. Nivolumabi annostellaan sairaalaolosuhteissa laskimonsisäisenä infuusiona kahden viikon välein. Hoitoa jatketaan niin kauan kuin siitä todetaan olevan kliinistä hyötyä tai kunnes potilas ei enää siedä sitä. (Valmisteyhteenveto, nivolumabi).

2.2 Paikallisesti edenneen tai etäpesäkkeisen uroteelikarsinooman hoitovaihtoehdot

Suomessa ei ole laadittu kansallista hoitosuositusta uroteelikarsinooman hoitoon. Kliinisen asiantuntijan mukaan Suomen hoitokäytännöt mukailevat Euroopan urologiyhdistyksen (EAU, European Association of Urology) suositusta (Witjes ym. 2017).

Etäpesäkkeinen tauti

Etäpesäkkeisen uroteelikarsinooman ensilinjan hoitona käytetään sisplatiinia sisältävää solunsalpaajahoitoa. EAU:n suosituksen mukaan sisplatiini-hoito on vasta-aiheinen, jos potilaalla on

- heikentynyt toimintakyky (WHO/ECOG > 1)
- munuaisten vajaatoiminta (glomerulussuodosnopeus (GFR) < 60 ml/min)
- kuulon alenema (vaikeusaste ≥ 2),
- perifeerinen neuropatia tai
- sydämen vajaatoiminta (NYHA III)

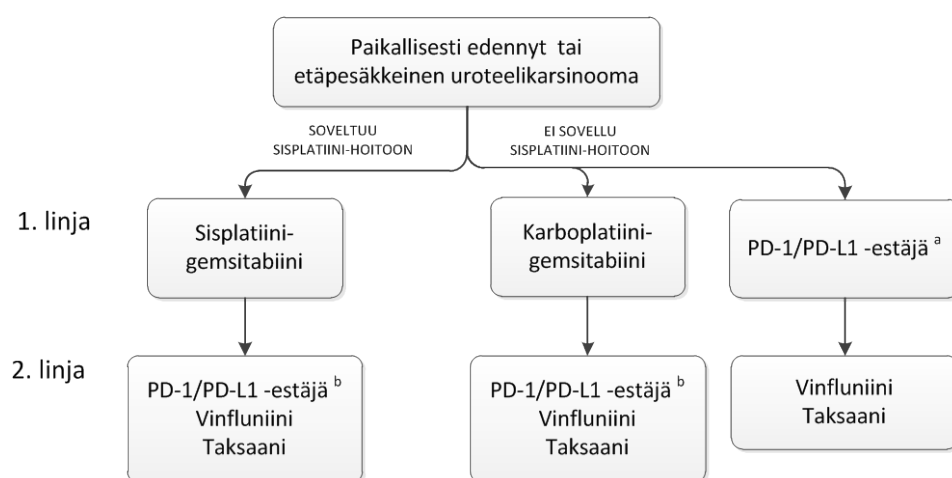
Yli 50 % potilaista ei sovellu sisplatiinia sisältävään solunsalpaajahoitoon. (Witjes ym. 2016)

Potilaille, jotka eivät sovellu sisplatiini-hoitoon, käytetään karboplatiinia yhdistelmähoitona gemsitabiinin kanssa (1. linjan hoito). Potilaille, joiden tauti etenee platinaa sisältäneen hoidon jälkeen, voidaan käyttää vinfluniinia (≥ 2 . linjan hoito). Kliinisen asiantuntijan mukaan pieni osa potilaista voi saada 2. linjan hoitona myös taksaania (paklitakselia tai dosetakselia).

Nivolumabin lisäksi kahdella muulla PD-1/PD-L1 -estäjällä, pembrolitsumabilla ja atetsolitsumabilla, on käyttöaihe paikallisesti edenneen tai metastasoineen uroteelikarsinoman hoitoon:

- **Atetsolitsumabi:** monoterapiana paikallisesti edennyttä tai etäpesäkkeistä uroteelikarsinoomaa sairastavien aikuispotilaiden hoitoon aiemman platinaa sisältäneen solunsalpaajahoidon jälkeen tai jos sisplatiinin ei katsota sopivan potilaalle. (Valmisteyhteenveto, atetsolitsumabi)
- **Pembrolitsumabi:** monoterapiana on tarkoitettu aikuisten paikallisesti edenneen leikkaukseen soveltumattoman tai etäpesäkkeisen uroteelikarsinoman hoitoon silloin, kun aikaisempi platinaa sisältänyt hoito ei ole tehonnut tai jos sisplatiinin ei katsota sopivan potilaalle. (Valmisteyhteenveto, pembrolitsumabi)

Yhteenveto etäpesäkkeisen uroteelikarsinoman lääkehoitovaihtoehdoista on **kuviossa 1**. Osa potilaista ei sovellu solunsalpaajahoidon tai käyttämään PD-1/PD-L1-estäjiä. Nämä potilaat ohjataan palliatiiviseen hoitoon.



Kuvio 1. Etäpesäkkeisen uroteelikarsinoman hoitovaihtoehdot. Euroopan komissio on myöntänyt myyntiluvan PD-1/PD-L1-estäjille uroteelikarsinoman hoitoon vuonna 2017.

^a atetsolitsumabi tai pembrolitsumabi; ^b atetsolitsumabi, nivolumabi tai pembrolitsumabi.

Ei-etäpesäkkeinen paikallisesti lihakseen tunkeutunut rakkosyöpä

Ei etäpesäkkeisen (N0, M0) paikallisesti lihakseen tunkeutuneen rakkosyövän ensisijainen hoito on virtsarakon poisto eli kystektomia, jota edeltävästi potilas saa sytostaattihoidon eli neoadjuvanttihoitoa. PD-1/PD-L1-estäjiä voidaan harkita, mikäli tauti etenee neoadjuvanttihoitoa aikana tai nopeasti sen jälkeen (Witjes ym. 2017, kliininen asiantuntija).

3 KLIININEN VAIKUTTAVUUS JA TURVALLISUUS

3.1 Nivolumabin vaikutuksia koskevat tutkimukset

Nivolumabin myyntiluvan laajennus uroteelikarsinooman toisen linjan hoitoon perustuu yhteen faasin II päätutkimukseen (CheckMate-275) sekä faasin I/II tutkimukseen (CheckMate-032) (taulukko 2). Jälkimmäisessä tutkittiin nivolumabia useiden eri syöpätyyppien hoidossa ja paikallisesti levinnyt tai etäpesäkkeinen uroteelikarsinooma oli yksi näistä. (EMA 2017).

Kirjallisuushaun avulla selvitettiin, onko nivolumabin tehoa ja turvallisuutta uroteelikarsinooman hoidossa selvitetty muissa faasin II tai III tutkimuksissa. Kirjallisuushaun yksityiskohdat on raportoitu liitteessä 1. Haussa ei tunnistettu CheckMate-032 ja CheckMate-275 -tutkimusten lisäksi muita faasin II tai III -tutkimuksia, joiden tuloksia on julkaistu. Sen sijaan kirjallisuushaussa tunnistettiin kaksi meneillään olevaa faasin III -tutkimusta, jossa nivolumabia sisältävää hoitoa tutkitaan uroteelikarsinooman hoidossa (luku 3.2).

Taulukko 2. Kirjallisuushaussa tunnistetut tutkimukset

	CheckMate-275	CheckMate-032
Tutkimusasetelma	Faasin II, yksiahaarainen monikeskustutkimus	Faasin I/ II, yksiahaarainen, monikeskustutkimus
Tutkimushaarat	– Nivolumabi (3 mg/kg joka toinen viikko) (n = 270)	– Nivolumabi-monoterapia(3 mg/kg joka toinen viikko) (n=78) – Nivolumabi (1 mg/kg) + ipilimumabi (1 mg/kg) 3 viikon välein 4 hoitojaksoa, minkä jälkeen nivolumabi (3 mg/kg) joka toinen viikko ^a – Nivolumabi (1 mg/kg) + ipilimumabi (3 mg/kg) 3 viikon välein 4 hoitojaksoa, minkä jälkeen nivolumabi (3 mg/kg) joka toinen viikko ^a
Tutkimuksen sisäänotto-kriteerit	– Histologisesti todettu paikallisesti edennyt ja leikkaukseen soveltumaton tai etäpesäkkeinen UK – Etäpesäkkeinen tauti edennyt tai uusiutunut platinaa sisältäneen hoidon jälkeen tai sen aikana – Mitattavissa oleva kasvain (CT tai MRI) – Ikä ≥ 18 – ECOG toimintakykyluokka: 0 tai 1	– Useita levinneitä tai etäpesäkkeisiä syöpätyyppejä, joissa kiinteä kasvain – UK-kohortti: leikkaukseen soveltumaton paikallisesti levinnyt tai etäpesäkkeinen UK, joka on edennyt tai uusiutunut platinapohjaisen solunsalpaajahoidon jälkeen.
Tutkimuksen poissulkukriteerit	– Autoimmuunisairaus tai immunosuppressiota edellyttävä sairaus – Keskushermostoon edennyt tauti – aiempi T-soluvasteen muuntamiseen tähdännyt immunoterapia	– Autoimmuunisairaus tai immunosuppressiota edellyttävä sairaus – Aktiivinen aivometastaasi – aiempi T-soluvasteen muuntamiseen tähdännyt immunoterapia
Ensisijainen lopputulosmuuttuja	– ORR (BIRC, RECIST 1.1) kaikki potilaat, – PD-L1 tason mukaiset alaryhmät	ORR hoitavan lääkärin arvioimana
Minimiseurausaika	6 kk (DBL 30.5.2016) 8,3 kk (DBL 2.9.2016)	9 kk (DBL 24.3.2016)
Julkaisut	Sharma ym. 2016 NCT02387996	Sharma ym. 2017 NCT01928394

BIRC = sokkoutettu riippumaton keskitetty arviointitaho (Blinded Independent Review Committee); **ORR** = objektiivinen hoitovaste; **UK** = uroteelikarsinooma (munuaisaltaassa, virtsajohtimessa, virtsarakossa tai virtsaputkessa); **RECIST 1.1** = Response Evaluation Criteria in Solid Tumors, version 1.1. **DBL** = Database lock

^a Kohortteja, jotka saivat sekä nivolumabia että ipilimumabia, ei ole huomioitu tässä arvioinnissa.

CheckMate-275

CheckMate-275 on faasin II yksihaarainen monikeskustutkimus paikallisesti edennyttä (cT4b) tai etäpesäkkeistä (N1–3 tai M1) uroteelikarsinoomaa sairastavilla potilailla, joiden tauti oli edennyt platinapohjaisen solunsalpaajahoidon aikana tai sen jälkeen. CheckMate-275 -tutkimukseen osallistuneiden potilaiden ominaispiirteet on kuvattu **liitteessä 2**.

Potilaat saivat nivolumabia laskimoinfuusiona 3 mg/kg joka toinen viikko, kunnes ilmaantui toksisia vaikutuksia, joita ei voitu hyväksyä, tai tauti eteni. Hoitoa voitiin jatkaa taudin etene-
misenkin jälkeen, jos potilaan kliininen tila oli vakaa ja tutkijalääkäri katsoi, että hoidosta oli
kliinistä hyötyä.

Tutkimuksen ensisijainen lopputulosmuuttuja oli hoitovasteosuus (ORR). Hoitovaste määri-
tettiin RECIST 1.1 kriteereiden mukaisesti riippumattomien arvioitsijoiden toimesta. Tutki-
muksen toissijaisia lopputulosmuuttujia olivat kokonaiselossaoloaika (OS), elossaoloaika
ennen taudin etenemistä (PFS) sekä hoitovasteosuus (ORR) tutkijan määrittämänä. Kas-
vaimen tila arvioitiin 8 viikon kuluttua ensimmäisen annoksen antamisesta, sen jälkeen 8 vii-
kon välein ensimmäisen 48 viikon ajan ja sitten 12 viikon välein. (EMA 2017).

Lopputulokset raportoitiin erikseen koko tutkimusväestölle sekä potilaille, joiden kasvain oli
PD-L1-positiivinen ($\geq 1\%$) tai vahvasti PD-L1-positiivinen ($\geq 5\%$). PD-L1 pitoisuuden raja-
arvot valittiin ennakkoon. PD-L1-pitoisuudet kuvaavat värjäytyvien solujen osuutta kasvain-
solujen kokonaismäärästä näytteessä, kun kudospäyte analysoidaan PD-L1 IHC 28-8
pharmDx menetelmällä. (EMA 2017).

Otoskoko kohortille, jonka kasvaimen PD-L1 -ilmentymisen taso on $\geq 5\%$, määriteltiin 10 %
hoitovasteen (ORR) perusteella. Se on historiallisessa aineistossa (Ortmann ja Mazhar,
2013) raportoitu hoitovaste solunsalpaajahoidon (taksaani, pemetreksedi, vinfluniini) monote-
rapiana saaneilla potilailla.

Tutkimuksesta on raportoitu tuloksia 30.5.2016 analyysistä sekä 2.9.2016 analyysistä. Täs-
sä raportissa käsitellään 2.9.2016 tuloksia, ellei erikseen muuta mainita. Päivitetyt tulokset
ovat linjassa edeltävän analyysin tulosten kanssa. Taulukoitu yhteenveto CheckMate-275
tutkimuksesta esitetään **liitteessä 3**.

CheckMate-032

CheckMate-032 on faasin 1/2 monikeskustutkimus, jossa tutkittiin nivolumabin tehoa yksin
tai yhdistelmähoitona ipilimumabin kanssa kuuden eri edenneen tai metastoituneen syöpä-
tyypin hoidossa. Uroteelikarsinoomakohortti (n = 206) käsitti platinapohjaiseen solunsalpa-
ajahoidon jälkeen edennyttä syöpää sairastavia potilaita. Kohortin potilaat satunnaistettiin
ryhmiin, joita hoidettiin joko pelkällä nivolumabilla tai nivolumabin ja ipilimumabin yhdistel-
mällä. Ipilimumabi on nivolumabin tapaan tarkistuspisteen estäjä (checkpoint inhibitor), mut-
ta PD-1-proteiinin sijaan sillä tähdätään CTLA4-proteiiniin. Nivolumabin myyntiluvan laajen-
nushakemuksessa uroteelikarsinoomaan huomioitiin pelkkää nivolumabia saaneen hoito-
haaran tulokset (n = 78). Näiden potilaiden ominaispiirteet on kuvattu **liitteessä 2**.

CheckMate-032 tutkimuksen ensisijainen lopputulos oli ORR RECIST v1.1 kriteerein arvioi-
tuna. Toisin kuin CheckMate-275 tutkimuksessa, arvioinnin suoritti CheckMate-032 tutki-
muksessa hoitava lääkäri itse. Minimiseuranta-aika tutkimuksessa oli noin 9 kuukautta
(24.3.2016).

3.2 Meneillään olevat tutkimukset

Kirjallisuushaun (**liite 4**) ja myyntiluvan haltijan toimittamien tietojen perusteella meneillään
on kaksi faasin III (CheckMate-274 ja CheckMate-901) ja neljä faasin II tutkimusta. Meneil-
lään olevat tutkimukset on kuvattu lyhyesti **liitteessä 4**.

CheckMate-274 on satunnaistettu, sokkoutettu, monikeskustutkimus, jossa nivolumabi adju-
vanttihoiton tehoa verrataan lumeeseen suuren riskin invasiivisen uroteelikarsinooman hoi-
dossa.

CheckMate-901 on faasin III avoin tutkimus, jossa etäpesäkkeistä tai leikkaukseen soveltu-
matonta uroteelikarsinoomaa sairastavat potilaat, jotka eivät ole saaneet aiempaa solunsal-
paajahoidon, on satunnaistettu saamaan

- nivolumabia ja ipilimumabia sisältävää yhdistelmähoitoa
- solunsalpaajahoitoa (gemsitabiini + sispaltiini tai gemsitabiini + karpoblatiini)
- nivolumabia yhdessä gemsitabiinin ja sispaltiinin kanssa
- solunsalpaajahoitoa (gemsitabiini + sispaltiini)

3.3 Nivolumabi-hoidon vaikutus hoidon lopputuloksiin

Yhteenveto CheckMate-275 ja CheckMate-032 -tutkimusten tuloksista on raportoitu **luvuis-
sa 3.3.1–3.5.**

3.3.1 Kokonaiselossaoloaika

CheckMate-275 -tutkimuksessa elossaoloajan mediaani oli 8,6 kuukautta ja CheckMate-032-tutkimuksessa 9,7 kuukautta.

Tutkimuslääkkeen lopetuksen jälkeen annettavat jatkohoidot (kolmannen ja myöhemmän linjan hoidot) voivat vaikuttaa elossaoloaikaan. CheckMate-275 -tutkimuksen päivitetyn analyysin ajankohtana (2.9.2016) 54 potilasta (20 %) oli saanut jatkohoitoa. Osa potilaista hoidettiin sädehoidolla (25 potilasta) ja osa leikkaushoidolla. Lääkehoitoa sai 28 potilasta. Yleisin annettu lääkehoito oli gemsitabiini

CheckMate-032 -tutkimuksessa sallittiin potilaiden vaihtaa nivolumabi-hoitohaarasta nivolumabin ja ipilimumabin yhdistelmähoitoon, ja 18 potilasta sai tällaista yhdistelmähoitoa. Mikäli nämä potilaat suljetaan pois analyysistä, oli elossaoloajan mediaani muiden osalta 7,9 kuukautta (95 % LV 5,3–16,2).

CheckMate-032-tutkimuksen potilaista 23 (29,5 %) sai jatkohoitoa nivolumabin jälkeen. Osaa potilaista hoidettiin sädehoidolla (9 potilasta) ja osaa leikkaushoidolla (5 potilasta). Lääkehoitoa sai 14 potilasta. Yleisin annettu hoito oli gemsitabiini.

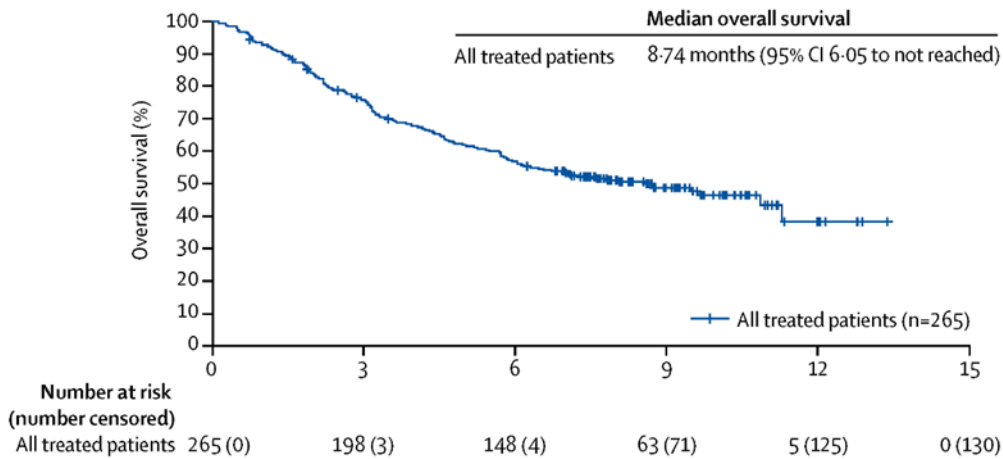
Taulukko 3. *Potilaiden elossaoloaika. Tulokset PD-L1 -pitoisuuden mukaan valikoimattomassa väestössä (koko tutkimusväestö) sekä PD-L1 -positiivisilla (≥ 1 %) ja vahvasti PD-L1 -positiivisilla (≥ 5 %) potilailla.*

	CheckMate-032	CheckMate-275
Koko tutkimusväestö	n=78	n = 270
OS mediaani, kk (95 % LV)	9,72 (7,26–16,15)	8,57 (6,05–11,27)
Elossaolo-osuus, 6 kk (95 % LV)	69,2 (57,7–78,2)	56,6 (50,5–62,3)
Elossaolo-osuus, 12 kk (95 % LV)	45,6 (34,2–56,3)	41,0 (34,8–47,1)
PD-L1 -ilentyminen ≥ 1 %	n = 25	n = 124
OS mediaani, kk (95 % LV)	16,2 (7,59-NA)	11,63 (9,10–NA)
Elossaolo-osuus, 6 kk (95 % LV)	-	65,2 (56,1–72,8)
Elossaolo-osuus, 12 kk (95 % LV)	-	49,2 (39,6–58,1)
PD-L1 -ilentyminen ≥ 5 %	n = 14	n= 83
OS mediaani, kk (95 % LV)	-	12,94 (9,63-NA)
Elossaolo-osuus, 6 kk (95 % LV)	-	68,7 (57,5–77,5)
Elossaolo-osuus, 12 kk (95 % LV)	-	50,3 (38,3- 61,1)

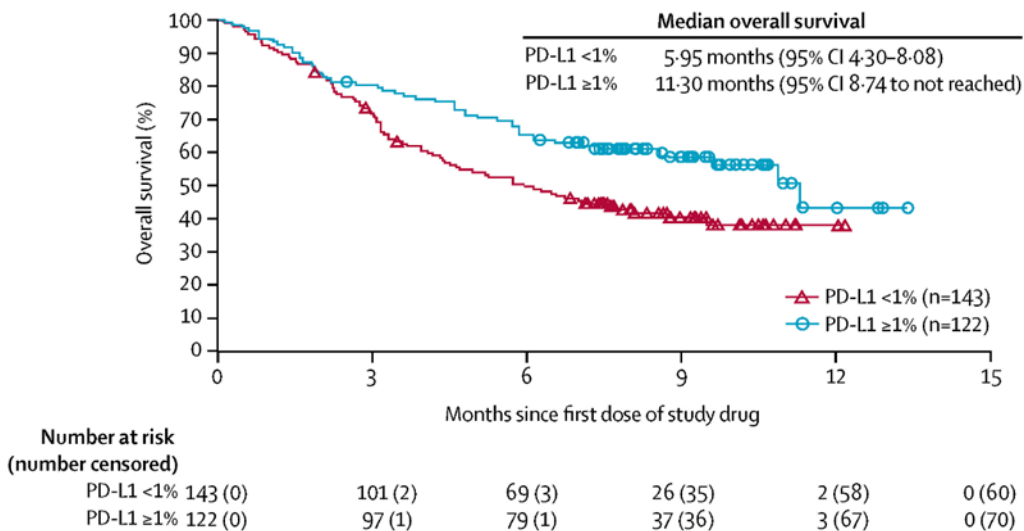
LV = luottamusväli; OS = elossaoloaika.

Lähde: EPAR, EMA 2017

Kuvioissa 2 ja 3 on raportoitu elossaolokäyrät CheckMate-275 tutkimuksesta. **Kuviosta 3** nähdään, että PD-L1-positiivisten ($\geq 1\%$) ja PD-L1-negatiivisten ($< 1\%$) ryhmien elossaolokäyrät erkanevat jo ennen kolmen kuukauden seuranta. Näin elossaoloajan mediaani (30.5.2016 analyysissä) on PD-L1-positiivisten kasvainten ryhmässä huomattavasti pidempi (11,3 kk) verrattuna PD-L1-negatiiviseen ryhmään (5,95 kk).



Kuvio 2. Potilaiden kokonaiselossaoloaika (OS, overall survival) CheckMate-275 -tutkimuksessa - kaikki hoidetut potilaat (analyysi 30.5.2016) (Sharma 2017).



Kuvio 3. Potilaiden kokonaiselossaoloaika (OS, overall survival) CheckMate-275 -tutkimuksessa. Kasvaimen PD-L1 -pitoisuuden ($<1\%$ ja $\geq 1\%$) mukaiset alaryhmät (analyysi 30.5.2016) (Sharma 2017).

3.3.2 Eloassaoloaika ennen taudin etenemistä

Taudin etenemisellä tarkoitetaan, että mitattavien pesäkkeiden pisimpien halkaisijoiden summa on suurentunut 20 % tai enemmän verrattuna pienimpään mitattuun summaan tai on ilmaantunut yksikin uusi pesäke (Eisenhauer ym. 2009). PFS määritellään ajaksi ensimmäisestä nivolumabi-annoksesta dokumentoituun taudin etenemiseen tai kuolemaan mistä tahansa syystä.

CheckMate-275 -tutkimuksessa PFS-mediaani oli 2,0 kuukautta ja CheckMate-032 -tutkimuksessa 2,8 kuukautta (**taulukko 4** ja **kuvio 4**). Huomattavaa on, että CheckMate-032 -tutkimuksessa taudin etenemisen arvioi hoitava lääkäri.

Taulukko 4. Potilaiden elossaoloaika ennen taudin etenemistä (PFS). ITT-analyysin tulokset PD-L1 -ilmentymisen mukaan valikoimattomassa väestössä (koko tutkimusväestö) sekä PD-L1 -positiivisilla ($\geq 1\%$) ja vahvasti PD-L1 -positiivisilla ($\geq 5\%$) kasvaimilla.

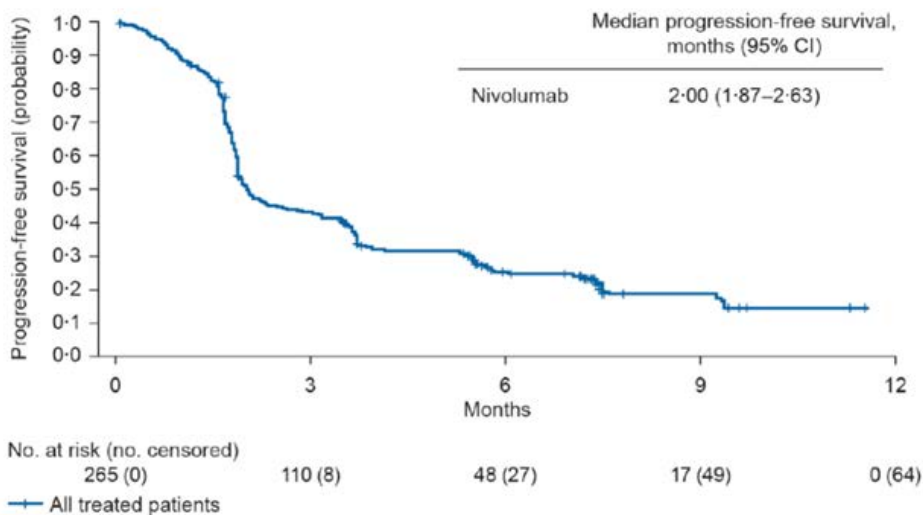
	CheckMate-032 ^a	CheckMate-275 ^b
Koko tutkimusväestö	n = 78	n = 270
PFS-mediaani, kk (95 % LV)	2,78 (1,45–5,85)	2,00 (1,87–2,63)
PD-L1 -ilmentyminen $\geq 1\%$	n = 25	n = 124
PFS mediaani, kk (95 % LV)	5,45 (1,41–11,17)	3,55 (1,94–3,71)
PD-L1 -ilmentyminen $\geq 5\%$	-	n = 83
PFS-mediaani, kk (95 % LV)	-	3,71 (1,91–5,55)

^a taudin etenemisen arvioi hoitava lääkäri.

^b taudin etenemisen arvioi sokkoutettu riippumaton keskitetty arviointitaho (Blinded Independent Central review, BIRC).

PFS = Progression Free Survival; **LV** = luottamusväli

Lähde: EPAR, EMA 2017



Kuvio 4. Potilaiden elossaoloaika ennen taudin etenemistä (PFS) CheckMate-275 -tutkimuksessa (Sharma 2017).

3.3.3 Hoitovasteisuus (ORR)

CheckMate-275 -tutkimuksen perusteella 20,0 % nivolumabi-hoitoa saaneista potilaista saavuttaa hoitovasteen (ORR). Vastaavasti CheckMate-032 tutkimuksen perusteella 24,4 % potilaista sai hoitavan lääkärin arvioimana hoitovasteen.

CheckMate 275 -tutkimuksen perusteella näyttää siltä, että suurempi osuus potilaista saavuttaa hoitovasteen, mikäli kasvain on vahvasti PD-L1 -positiivinen ($\geq 5\%$) verrattuna potilaisiin, joiden kasvain on PD-L1 -negatiivinen ($< 1\%$). PD-L1 -negatiivisista potilaista hoitovasteen saavutti 15,8 % (95 % LV 10,3–22,7). PD-L1 tason mukaisten alaryhmäanalyysien tuloksia tulkittaessa on kuitenkin huomattava, että PD-L1:tä ilmentävien ($\geq 1\%$) kasvainten potilasryhmällä oli lähtötilanteessa keskimäärin vähemmän riskitekijöitä verrattuna PD-L1 negatiivisiin ($< 1\%$) potilaisiin.

CheckMate-275 -tutkimuksessa suurella osalla vasteen saavuttaneista potilaista (34/54) vaste jatkuu edelleen (katkaisu-ajankohta 2.9.2016, minimiseuranta-aika 8,3 kk). PD-L1 ilmentävien ($\geq 1\%$) kasvainten ryhmässä hoitovaste jatkui 68 %:lla (21/31) vasteen saavuttaneista vielä päivitetyn analyysin hetkellä (2.9.2016).

Taulukko 5. Potilaiden hoitovasteet CheckMate-032 ja CheckMate-275 -tutkimuksissa. ITT-analyysin tulokset koko tutkimusväestössä sekä PD-L1 -positiivisilla ($\geq 1\%$) ja vahvasti PD-L1 -positiivisilla ($\geq 5\%$) potilailla.

	CheckMate-032 ^a	CheckMate-275 ^b
Koko tutkimusväestö	n = 78	n = 270
Hoitovaste (ORR), % (95 % LV)	24,4 (15,3–35,4)	20,0 (15,4–25,3)
Vasteen keston mediaani, kk (95 % LV)	9,4 (5,7–12,5)	10,35 (7,52, NA)
PD-L1 -ilmentyminen $\geq 1\%$	n = 25	n = 124
Hoitovaste (ORR), % (95 % LV)	24,0 (9,4–45,1)	25,0 (17,7–33,6)
Vasteen keston mediaani, kk (95 % LV)	12,48 (9,92, NA)	NA (7,52, NA)
PD-L1 -ilmentyminen $\geq 5\%$	n = 14	n = 83
Hoitovaste (ORR), % (95 % LV)	28,6 (8,4–58,1)	30,1 (20,5–41,2)
Vasteen keston mediaani, kk (95 % LV)	12,48 (9,92, NA)	NA

DBL = Database Lock; **IQR** = InterQuartile Range: väli jolle 50 % keskimmäistä havaintoa(Q2-Q3) sopii. 95 % luottamusvälien laskenta perustuen Clopper & Pearson menetelmään. **LV** = luottamusväli. **NA** = ei arvioitu.

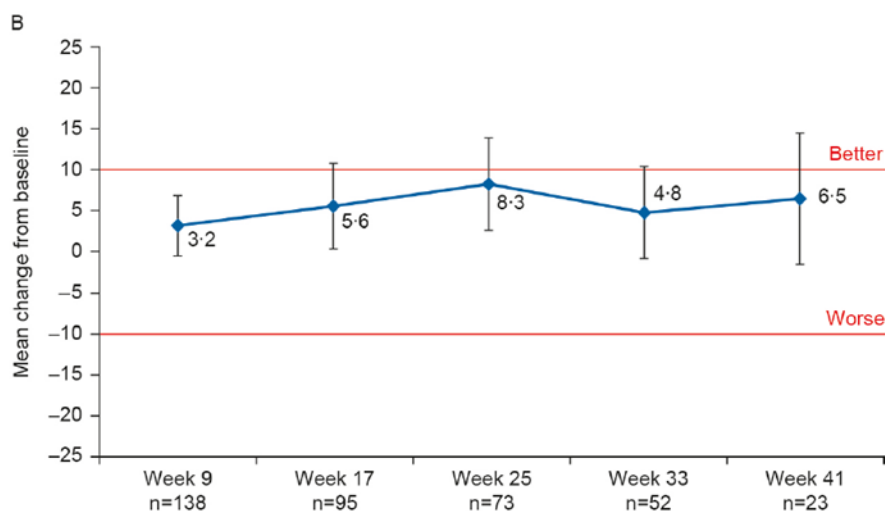
^a hoitava lääkäri arvioi.

^b sokkoutettu riippumaton keskitetty arviointitaho (Blinded Independent Central review, BIRC) arvioi.

3.3.4 Elämänlaatu

Sairauspesifistä elämänlaatua mitattiin CheckMate-075 -tutkimuksessa European Organisation for Research and Treatment of Cancer (EORTC) QLQ-C30 kyselyllä (Aaronson ym. 1993). Tulokset skaalattiin välille 0-100 ja kliinisesti merkittävänä erona voidaan pitää 10 pistettä (Osoba ym. 1998). Lisäksi CheckMate-075 -tutkimuksessa käytettiin EQ-5D-mittaria, joka on geneerinen elämänlaadun mittari. Nämäkin pisteet muunnettiin 0-100 skaalalle, jossa suurempi arvo vastaa parempaa tulosta. Kliinisesti merkittäväksi eroksi katsotaan tällä mittarilla 7 pisteen ero (Pickard ym. 2007). Ensimmäinen arviointi tehtiin ennen ensimmäistä nivolumabi-annosta ja sen jälkeen joka neljännellä hoitokerralla aina viikkoon 48 saakka. Tämän jälkeen arviointeja jatkettiin joka kuudennella hoitokerralla. Tuloksia raportoidaan viikkoon 41 saakka, havaintomäärän käydessä pieneksi tämän jälkeen.

Sekä EORTC QLQ-C30 että EQ-5D mittareilla tulokset paranevat niiden potilaiden osalta, joilta elämänlaatua on ollut mahdollista mitata. Keskiarvotulosten tulkinnassa on huomattava, että vastaajien määrä vähenee ajan suhteen ja oletettavasti potilaat joiden elämänlaatu on heikoin jäävät ensimmäisinä pois seurannasta. Elämänlaadussa tapahtuneita muutoksia tarkasteltaessa, EORTC QLQ-C30-tulosten perusteella potilaiden elämänlaadussa ei tapahtunut kliinisesti merkittävää muutosta seurannan aikana alkutilanteeseen verrattuna (**kuvio 5**). Tulokset viittaavat siihen, ettei elämänlaatu ole ainakaan heikentynyt seurannan aikana. (Sharma 2017, Necchi ym. 2017).



EORTC=European Organisation for Research and Treatment of Cancer.

Kuvio 5. EORTC QLQ-C30 tulokset muutokset perustasoon verrattuna. (Sharma 2017).

3.4 Alaryhmäanalyysit

Alaryhmäanalyysien tuloksia CheckMate-275 -tutkimuksesta on raportoitu **taulukossa 6**. Tulosten perusteella nähdään, että hoitovasteen saaneiden potilaiden osuus on erilainen taudin ennustekijöiden mukaisissa alaryhmissä. Koska CheckMate-275 ja CheckMate-032 -tutkimuksissa, ei ole vertailevaa tutkimushaaraa, ei tutkimuksen perusteella voida tehdä johdopäätöksiä nivolumabi-hoidon tehoon vaikuttavista tekijöistä erilaisissa alaryhmissä.

Taulukko 6. Hoitovasteisuus alaryhmissä (CheckMate-275 tutkimus. Bellmunt riskitekijöiden mukaan muodostetuissa alaryhmissä 2.9.2016 tulos ja muissa alaryhmissä 30.5.2016 analyysin tulos)

	CheckMate-275		
	N	ORR %	(95 % LV)
Maksametastaasi lähtötilanteessa	74	10,8	(4,8–20,2)
Vain imusolmuke metastaaseja	42	40,5	(25,6–56,7)
Viskeraalinen tauti	223	15,7	(11,2–21,1)
ECOG-toimintakykyluokka			
0	141	23,7	(16,1–30,5)
1	123	16,6	(10,2–24,0)
Bellmunt riskitekijöitä^a			
0	96	26,8	(18,3–36,8)
1	109	18,0	(11,4–26,4)
2	45	14,9	(6,2–28,3)
3	15	6,7	(0,2–31,9)

ORR = objektiivinen hoitovaste.

^a Näitä riskitekijöitä ovat ECOG-toimintakykyluokka >0, hemoglobiini < 10g/dl (100 g/l) sekä maksametastaasit.

CheckMate-275 aineistolla tutkittiin myös uroteelikarsinoomapotilaiden alaryhmiä geneettisten markkereiden ilmentymisen mukaan. Tämä tutkimus on kuitenkin luonteeltaan enemminkin hypoteeseja generoivaa, kuin varsinaisen kliiniseen päätöksentekoon ohjeita antavaa.

3.5 Turvallisuus

CheckMate-275 tutkimus ei muuttanut aiemmin muodostunutta käsitystä nivolumabi-hoidon turvallisuudesta. Hoitoon liittyviä haittavaikutuksia koki 64 % potilaista yleisimmän haitan ollessa uupumus eri asteissaan (16,7 %). Asteen 3–4 haittoja ilmeni 18 %:lla potilaista ja yleisimmät vakavammat haitat olivat uupumus tai ripuli. Myös anemia, ihottuma sekä voimattomuus aiheuttivat haitta-asteen 3 tai 4 haittatapahtumia (**taulukko 7**).

Hoitoon liittyviä kuolemia raportoitiin kolme CheckMate-275 tutkimuksessa ja yksi CheckMate-032 tutkimuksessa. CheckMate-032 tutkimuksessa tapahtui lisäksi yksi lääkkeeseen liittyvä kuolema database lock ajankohdan jälkeen. Kuolinsyyt olivat pneumoniittiin, hengitykseen tai kardiovaskulaaritoimintaan liittyviä. Edellisten lisäksi yksi kuolema CheckMate-275 tutkimuksessa määriteltiin jälkepäin lääkkeestä johtuvaksi, koska katsottiin lääkkeen aiheuttaneen alkuperäisen kuolemaan johtaneet komplikaatiot aiheuttaneen sairauden. (EPAR, EMA 2017)

Taulukko 7. Nivolumabi-hoitoon liittyneet haittavaikutukset (%)

	CheckMate-275	CheckMate-032 + CheckMate-275
Haittavaikutus (drug emergent adverse event), % potilaista		
Vähintään yksi haitta (aste 1–5)	98,9	99,1
Vähintään yksi haitta (aste 3–5)	62,2	62,6
Vähintään yksi vakava haitta (SAE) ^a	54,4	52,6
Hoidon keskeytykseen johtanut haitta	20,7	17,8
Hoidon keskeytykseen johtanut vakava haitta	18,9	16,1
Kuolemaan johtanut haitta	11,5	10,9
Lääkitykseen liittyvä haittavaikutus (drug related adverse event), % potilaista		
Vähintään yksi haitta (aste 1–5)	64,4	68,7
Vähintään yksi haitta (aste 3–5) ^a	18,9	20,1
Vähintään yksi vakava haitta ^a	9,3	9,5
Hoidon keskeytykseen johtanut haitta	4,8	4,3
Hoidon keskeytykseen johtanut vakava haitta	3,7	3,5
Kuolemaan johtanut haitta	1,1	1,1
Asteen 1-5 haittavaikutus (drug related adverse event), % potilaista (ilmaantuvuus ≥ 5 %)		
Uupumus	16,7	21,0
Pahoinvointi	7,0	8,3
Ripuli	8,9	8,9
Kutina	9,3	13,8
Ihottuma	5,9	6,0
Kilpirauhasen vajaatoiminta	7,8	7,2

Haittavaikutusten vaikeusaste: 1 = lievä, 2 = kohtalainen, 3 = vaikea, 4 = henkeä uhkaava, 5 = kuoleman aiheuttava haittavaikutus. ^aVakava haittavaikutus: lääkevalmisteen aiheuttama kuolemaan johtava, henkeä uhkaava, sairaalahoitoon aloittamista tai jatkamista vaativa, pysyvään tai merkittävään toimintaesteisyyteen tai -kyvyttömyyteen johtava vaikutus tai synnynnäinen anomalia tai epämuodostuma (Direktiivi 2001/83/EY).

3.6 Lisänäytön kerääminen

Myyntiluvan haltijan näkemyksen mukaan lääkehoitojen käyttöönoton yhteydessä tulisi luoda laaturekisteri, josta ilmenisivät tiedot kaikista saman mekanismin lääkkeistä. Rekisterin avulla voitaisiin selvittää hoidon kohdentumista sekä sitä, saavutetaanko kliinisten kokeiden tulokset myös lääkkeen arkikäytössä. Lisäksi myyntiluvan haltija toivoo saavansa kyseisen rekisterin tietoja omaan käyttöönsä ainakin edustamansa valmisteen osalta.

Fimean näkemyksen mukaan kerättyjä seurantatietoja voidaan hyödyntää moneen tarkoitukseen, esimerkiksi:

- päätösten tai suositusten toimeenpanon monitorointi
- hoidon kohdentumisen, toteutumisen, lopputulosten ja kustannusten seuranta, päätöksen mahdollinen uudelleen arviointi
- hallitun käyttöönoton sopimuksiin mahdollisesti liittyvien tiedontuottamisvelvoitteiden täyttäminen

Tällä hetkellä mikään taho ei järjestelmällisesti kerää lisänäyttöä uusien sairaalalääkkeiden käytöstä. Toistaiseksi ei myöskään ole linjattu, mikä taho lisänäytön keräämiseen voisi velvoittaa tai miten kerättyä lisänäyttöä rutiininomaisesti hyödynnettäisiin esimerkiksi päätösten ja suositusten uudelleen arvioinnissa.

3.7 Pohdinta

Nivolumabi-hoidon tehoa ja vaikutuksia ei ole toistaiseksi osoitettu satunnaistetussa kontrolloidussa kokeessa. CheckMate-275 on yksihaarainen tutkimus, jonka perusteella voidaan tehdä vain hyvin rajoitetusti päätelmiä nivolumabin tehosta suhteessa solunsalpaajahoitoon. Aiemmistä tutkimuksista saadut tulokset paikallisesti levinneen tai metastoituneen uroteelikarsinoman hoidossa ovat vaihdelleet ja olleet suuresti riippuvaisia tutkimuksiin valittujen potilaiden ominaisuuksista (EPAR, EMA 2017). Osin tästä syystä CheckMate-275 tutkimuksen ensisijaiseksi lopputulosmuuttujaksi on valittu hoitovasteisuus (ORR) kokonaisuololoajan sijaan (Sharma 2017). Lääkkeen hoidollista arvoa arvioitaessa kasvainten koon muutosta tärkeimpiä hoidon tuloksen mittareita ovat kuitenkin hoidon vaikutus elossaoloaikaan, elämänlaatuun ja haittoihin.

Nivolumabin tehokkuusnäytön kannalta keskeisessä CheckMate-275 tutkimuksessa oletetaan vertailuhoidolla saavutettavaksi hoitovasteosuudeksi 10 %. Tutkimuksen kliinisestä protokollasta ilmenee arvion perustuvan Future of Oncology aikakauskirjassa 2013 julkaistuun artikkeliin (Ortmann & Mazhar 2013). Sovelletun 10 % sijaan kirjallisuus tarjoaa tietyissä tapauksissa korkeampia vaihtoehtoisia vertailulukuja.

Raggi ym. (2016) arvioivat solunsalpaajahoidon tehoa etäpesäkkeisen uroteelikarsinoman 2. linjan hoitona meta-analyysin keinoin. Yhdistetyksi hoitovasteosuudeksi monoterapioissa saatiin 14,3 % ja yhdistelmähoidoissa 31,9 %. Vinfluniini myyntilupa levinneen tai metastoittaisen uroteelikarsinoman hoidossa perustuu pääosin yhteen faasin III –tutkimukseen ja kahteen faasin II –tutkimukseen. Faasin III -tutkimuksessa elossaoloajan mediaani oli 2,3 kuukautta pidempi vinfluniinia ja parasta tukihoidoa saaneessa ryhmässä verrattuna tukihoidon saaneeseen ryhmään (6,9 kk vs, 4,6 kk, hasardisuhde (95 % LV) = 0,88 (0,69–1,12), hoitovasteen (ORR) sai 8,6 % vinfluniinia ja 0 % tukihoidoa saaneista potilaista (Bellmunt ym. 2009). Faasin II –tutkimuksissa hoitovasteen sai 18,0 % ja 14,6 % vinfluniinia saaneista potilaista (Culine ym. 2006, Vaughn ym. 2009). Holmsten ym. (2016) arvioivat vinfluniinihoidon vaikutuksia levinneen tai metastoituneen uroteelikarsinoman 2. linjan hoitona pohjoismaisessa väestössä (n = 100). Mediaani elossaoloaika tutkimuksessa oli 6,3 kuukautta ja hoitovasteen sai 23 % tutkituista potilaista. Tarkasteltaessa lähtötiedoiltaan hyväkuntoisia (ECOG 0-1) potilaita mediaani elossaoloaika oli 7,0 kuukautta ja hoitovasteen sai 29 % tutkituista potilaista. Toisaalta pembrolitsumabi- ja atetsolitsumabihoitoa käsittelevissä satunnaistetuissa tutkimuksissa solunsalpaajahoidoita (vinfluniini tai taksaani) paikallisesti edenneen tai etäpesäkkeisen uroteelikarsinoman 2. linjan hoitona saaneilla hoitovasteosuudet olivat 11–13 %, mikä ei juuri poikkea 10 %:n hoitovasteosuudesta (Powless ym. 2017, Bellmunt ym. 2017).

CheckMate 275 -tutkimuksen perusteella näyttää siltä, että suurempi osuus potilaista saavuttaa hoitovasteen, mikäli kasvain on vahvasti PD-L1 -positiivinen. Näistä viitteistä huolimatta tulokset eivät mahdollista päätelmää, että vaste olisi yksiselitteisesti erilainen PD-L1

pitoisuudesta riippuen. Lisäksi PD-L1 määrittelyn käyttökelpoisuus hoidon kohdentamisessa on rajallinen, koska eri lääkeaineiden yhteydessä käytettävien erilaisten analyysimenetelmien välillä voi olla eroa herkkyudessa PD-L1 pitoisuutta määritettäessä, joskin pääsääntöisesti saadut tulokset on havaittu samansuuntaisiksi (Hirsch ym. 2017). Lisäksi PD-L1 pitoisuus määräytyy lukuisten ulkoisten ja sisäisten tekijöiden tuloksena, saattaa se vaihdella ajan suhteen, eikä kudoksen ottohetki välttämättä kuvaa tulevaa tilannetta (Diggs ja Hsueh, 2017).

4 KUSTANNUKSET

Kustannusten arviointi perustuu Fimean arvioon hoidettavien potilaiden lukumäärästä, hoidon kestosta ja sen kustannuksista. Fimean lähestymistapa potilaskohtaisten kustannusten arviointiin on kuvattu lyhyesti kappaleessa 4.2. Hoidon kohderyhmän koon arviointi puolestaan kuvataan kappaleessa 4.3. Edellisten tekijöiden tulona määräytyvä budjettivaikutus kuvataan kappaleessa 4.4.

4.1 Nivolumabin ja sen hoitovaihtoehtojen hinnat

Vertailtavien lääkehoitojen verottomat tukkumyyntihinnat on esitetty **taulukossa 8**. Lääkekustannukset on laskettu potilaalle, jonka paino on 76,7 kg ja ihon pinta-ala 1,9 m². Se vastaa keskipainoa, jota oli käytetty Ruotsissa tehdyssä uroteelikarsinooman hoitoa käsittelevässä kustannusvaikuttavuusanalysissä (TLV 2017)².

Annokset eri lääkkeille ovat:

- nivolumabi: 3 mg/kg (230 mg/potilas) kahden viikon välein
- vinfluniini: 320 mg/m² (608 mg/potilas) kolmen viikon välein
- dosetakseli: 75 mg/m² (143 mg/potilas) kolmen viikon välein ja
- paklitakseli: 175 mg/m² (333 mg/potilas) kolmen viikon välein

Lääkekustannukset on laskettu olettaen, että ylijäävää osuutta lääkeainetta ei voida hyödyntää. Se tarkoittaa, että esimerkkipotilaalle yhteen annostelukertaan tarvitaan kaksi 100 mg:n ja yksi 40 mg:n pulloa nivolumabia. Vastaavasti vinfluniinia tarvitaan kaksi 250 mg:n ja kolme 50 mg:n pakkausta.. Taksaanien kustannus on laskettu tarkalleen tarvittavan annoksen mukaan lääkeaineen hinnan ollessa marginaalinen vinfluniiniin ja nivolumabiin verrattuna. Potilaskohtaiset kustannukset on raportoitu taulukossa 8.

Taulukko 8. *Lääkkeiden hinnat ja potilaskohtaiset lääkekustannukset. Lääkekustannukset perustuvat verottomiin tukkumyyntihintoihin ja ne on laskettu potilaalle, jonka paino on 76,7 kg ja ihon pinta-ala 1,9 m².*

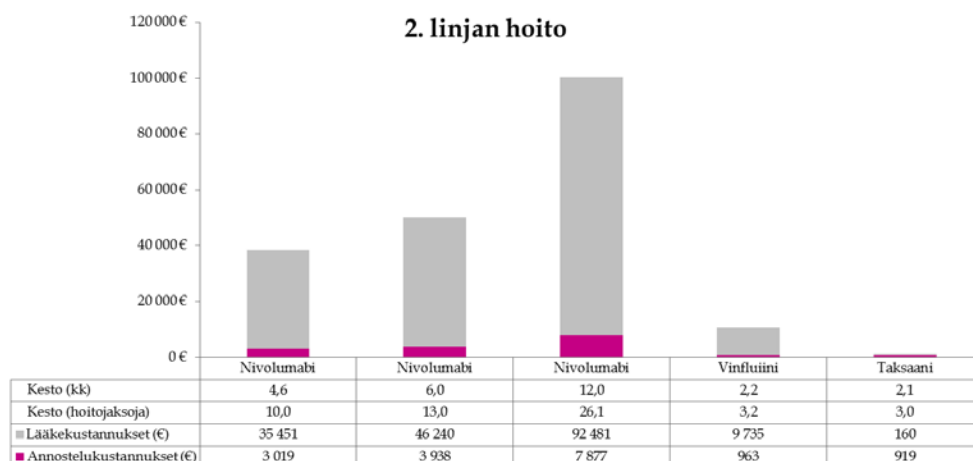
Hoito	mg / pakkaus	Hinta (€pakkaus)	Lääkekustannus (€hoitajakso)	Lääkekustannukset (€kk)
nivolumabi	40 mg	591,20	3 547	7 706
	100 mg	1478,00		
vinfluniini	50 mg	235,00	3 055	4 425
	250 mg	1175,00		
taksaani • dosetakseli	160 mg	59,00	53	76
taksaani • paklitakseli	300 mg	25,32	28	41

4.2 Nivolumabi-hoidon kokonaiskustannukset sen hoitovaihtoehtoihin verrattuna

Vertailtavien hoitojen lääke- ja annostelukustannukset on esitetty **kuviossa 6**. Mahdollisia alennuksia, annosmuutoksia tai haittavaikutusten hoidon kustannuksia ei ole huomioitu. Kustannukset on laskettu aloitettujen hoitajaksojen perusteella lääkkeen tukkumyyntihinnoin.

² Rakko- ja virtsatiesyöpien vallitsevuuden sukupuolijakaumalla painotettu suomalaisten miesten ja naisten keskipaino on 81,9 kg (Suomen Syöpärekisteri 2016, Finriski 2012). Tämän perusteella ihon pinta-ala arvio on 2,0 m².

Nivolumabi-hoito maksaa noin 38 000–100 000 €/potilas, kun hoidon kesto on 4,6–12,0 kuukautta. Nivolumabin lisäkustannus (4,6 kk hoito) on 36 000 euroa vinfluniini-hoitoon (kesto 2,2 kk) ja 39 000 € taksaani-hoitoon (kesto 2,1 kk) verrattuna.



Kuvio 6. Eri pituisten hoito-ohjelmien lääke- ja annostelukustannukset. Paikallisesti edenneen tai etäpesäkkeisen uroteelikarsinooman hoito potilaille, jotka ovat saaneet platinaa sisältävän hoidon (≥2. linja)

Hoidon kesto

Hoidon kokonaiskustannukset riippuvat oleellisesti hoidon pituudesta. Myyntiluvan haltijan mukaan kustannuksia laskettaessa tulisi hoidon kestonä käyttää 4,6 kuukautta. Se on keskiarvo etenemisvapaalle elinajanodotteelle (PFS) CheckMate-275 tutkimuksessa. Kyseinen aika vastaa 10 nivolumabi hoitojaksoa, kun hoitoa annetaan kahden viikon välein. **Kuviossa 6** esitetään tulokset myös 12 kuukauden hoitoajalla laskettuna, mikä vastaa 26,1 hoitojaksoa.

Vinfluniini- ja taksaani-hoidon kestot perustuvat tutkimuksissa raportoituihin hoidon keston mediaaneihin (Bellmunt ym. 2009, Petrylak ym. 2016, Vaughn ym. 2002).

Annostelukustannukset

Infusioiden annostelukustannuksena käytettiin syöpätautien avohoitokäynnin yksikkökustannusta vuodelta 2011 (Kapiainen ym. 2014), joka indeksikorjauksen avulla (SVT 2017) muunnettiin vastaamaan vuoden 2017 hintatasoa. Tällöin yhden annostelukerran kustannukseksi saatiin 302 euroa. Kaikille hoidoille on käytetty samaa annostelukustannusta.

Nivolumabi annostellaan laskimonsisäisenä 60 minuuttia kestäväenä infuusiona kahden viikon välein. (Valmisteyhteenveto, nivolumabi).

Vinfluniini annetaan 20 minuutin laskimonsisäisenä infuusiona kolmen viikon välein (Valmisteyhteenveto, vinfluniini)

Taksaanit (dosetakseli tai paklitakseli) annostellaan laskimonsisäisenä 30–60 minuutin infuusiona kolmen viikon välein.

Haittavaikutusten hoidon kustannukset

Haittavaikutusten hoidon kustannuksia ei huomioitu tässä analyysissä, koska ne ovat vähäiset suhteessa immuno-onkologisten hoitojen kokonaiskustannuksiin³. On kuitenkin syytä to-

³ Vakavasta haitasta seuraavat hoitokustannukset voivat olla huomattavat. Koska pieni osuus potilaista kokee vakavan haitan, vaikutus keskimääräisiin kokonaiskustannuksiin on kuitenkin pieni. (esimerkiksi asteen 3–5 immuunivälitteistä keuhkotulehdusta esiintyi alle 1 % nivolumabia monoterapiana saaneista potilaista (Valmisteyhteenveto, nivolumabi)).

deta, että nivolumabi-hoidon haittaprofiili vaikuttaa suotuisalta solunsalpaajahoitoon verrattuna. Sen takia haittojen hoidon kustannusten oletetaan olevan pienemmät nivolumabia saaneilla potilailla kuin solunsalpaajahoidossa.

4.2.1 Kustannusten arviointiin liittyvät epävarmuustekijät

Hoidon keston lisäksi nivolumabi-hoidon kustannuksiin voivat vaikuttaa muun muassa sairaaloille mahdollisesti myönnettävät alennukset. Näiden vaikutusta nivolumabi-hoidon potilaskohtaisiin kustannuksiin on havainnollistettu **kuviossa 7**. Fimean tiedossa ei ole mahdollisten alennusten suuruutta.

Alennus	0 %	25 089	50 179	75 268	100 358	133 810
	10 %	22 777	45 555	68 332	91 109	121 479
	20 %	20 465	40 931	61 396	81 861	109 149
	30 %	18 153	36 307	54 460	72 613	96 818
	40 %	15 841	31 683	47 524	63 365	84 487
	50 %	13 529	27 059	40 588	54 117	72 156
	60 %	11 217	22 435	33 652	44 869	59 825
		3	6	9	12	16
		Kesto (kk)				

Kuvio 7. Nivolumabi-hoidon keston ja mahdollisten lääkehinnan alennusten vaikutus kustannuksiin €/potilas). Laskelmissa on huomioitu lääke- ja annostelukustannukset.

Potilaan painon vaikutusta nivolumabi-hoidon kustannuksiin on esitetty **taulukossa 9**.

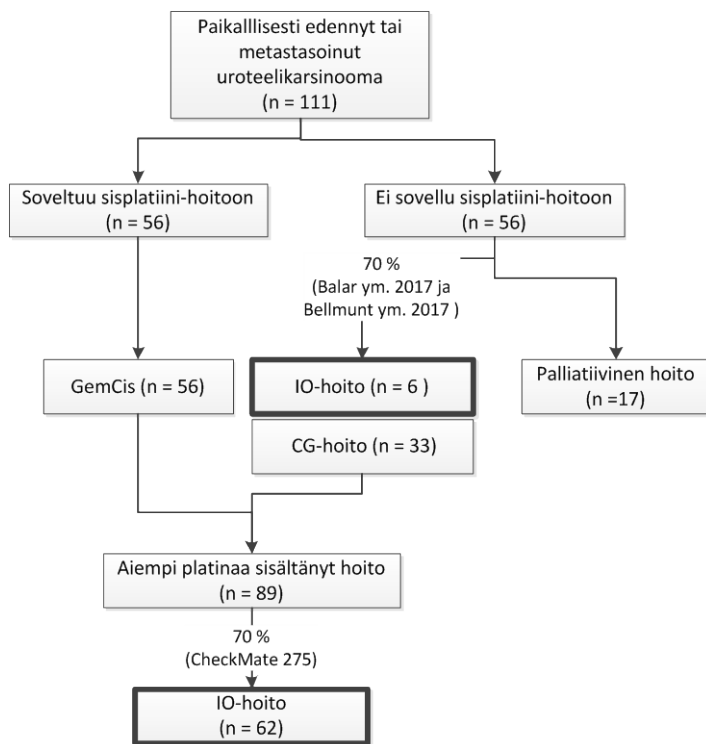
Taulukko 9. Potilaan painon vaikutus nivolumabi-hoidon lääkekustannuksiin (€/potilas).

Paino (kg)	Nivolumabin kulutus (mg/annostelukerta)	Nivolumabi-hoidon kustannus ((€/hoitajakso)	Nivolumabi-hoidon kustannus (€/6 kk) ^a
50	4 x 40mg	2 365 €	30 827 €
55 - 60	100mg + 2 x 40mg	2 660 €	34 680 €
65	2 x 100 mg	2 956 €	38 534 €
70	1 x 100 mg + 3 x 40 mg	3 252 €	42 387 €
75 - 80	2 x 100 mg + 40 mg	3 547 €	46 240 €
85	1 x 100 mg + 4 x 40 mg	3 843 €	50 094 €
90	2 x 100 mg + 2 x 40 mg	4 138 €	53 947 €
95–100	3 x 100 mg	4 434 €	57 801 €

^a Hoitajaksojen määrä = (6 x 30,4 vrk) / 14 vrk.

4.3 Hoidon kohderyhmän koko

Hoidon kohderyhmän koon ennustamiseen liittyy merkittävää epävarmuutta. Myyntiluvan haltija on arvioinut, että immuno-onkologisia (IO) hoitoja voisi metastasoineen uroteelikarsinoman toisen linjan hoidossa saada 15–18 potilasta vuodessa. Arvio perustuu asiantuntija-arvioon. Fimean näkemyksen mukaan immuno-onkologista hoitoa saavien potilaiden lukumäärä voisi olla 50 - 70 potilasta vuodessa. Fimean lähestymistapa toisen tai myöhemmän linjan hoitoa saavien potilaiden lukumäärän arviointiin on esitetty **kuviossa 8**.



Kuvio 8. Fimean lähestymistapa hoidettavien potilaiden lukumäärän arviointiin. CG = karboplatiinia ja gemsitabiinia sisältävä hoito; GemCis = gemsitabiinia ja sislplatiinia sisältävä hoito. IO-hoito = immuno-onkologinen hoito.

Fimean arvio paikallisesti edennyt tai etäpesäkkeistä uroteelikarsinoomaa sairastavien potilaiden lukumäärästä (n = 111) perustuu seuraaviin tietoihin:

- Rakko- ja virtsateiden syövän ilmaantuvuus oli 1 270 tapausta vuonna 2015 (Suomen syöpärekisteri 2017).
- Uusista tapauksista noin 5 % on etäpesäkkeisiä diagnoosihetkellä (n = 64) (Rintala ym. 2013b).
- noin 25 % tunkeutuu lihakseen (n = 318) toteamishetkellä (Rintala ym. 2013b).. Lihakseen tunkeutuvan rakkosyövän ensisijainen hoito on kystektomia, joka tehdään suurimmalle osalle potilaista. Tälle populaatiolle harkitaan immuno-onkologista hoitoa, jos tauti etenee. Potilailla, joille on tehty kystektomia, taudin on raportoitu etenevän noin 15 % potilaista toimenpidettä seuraavan vuoden aikana (n = 47) (Stein ym. 2001).
- Arvioinnissa on huomioitu etäpesäkkeiset (n = 64) ja kystektomian jälkeen edenneet (n = 47) tapaukset.

Ensilinjassa 50 % potilaista ei sovellu sislplatiini-hoitoon (Witjes ym. 2016). Näistä potilaista 30 % oletetaan saavan palliatiivisen hoidon. Oletus perustuu Keynote-045 ja IMvigor 210 -tutkimuksessa hoidettujen ja seulottujen potilaiden suhteeseen. Keynote052 tutkimuksessa paikallisesti edennyt tai etäpesäkkeistä uroteelikarsinoomaa sairastavat potilaat, jotka eivät soveltuneet saamaan sislplatiinia sisältävää solunsalpaajahoitoa saivat pembrolitsumabia (Balar ym. 2017a) Vastaavasti IMvigor 210 -tutkimuksessa potilaat, jotka eivät soveltuneet sislplatiinia sisältävään hoitoon saivat atetsolitsumabia (Balar ym. 2017b).

Fimean arviossa oletetaan, että vain pieni osa (n. 10 %) potilaista, jotka eivät sovellu sislplatiini-hoitoon saa ensilinjassa IO-hoidon. Oletus perustuu asiantuntija-arvioon. Lisäksi arvioidaan, että kaikkien platinaa sisältänyttä hoitoa (GemCis tai CG-hoito) saaneiden potilaiden tauti etenee tai uusiutuu hoidon jälkeen. Näistä potilaista 70 % oletetaan soveltuvan saamaan IO-hoitoa. IO-hoitoon soveltuvien potilaiden osuus on laskettu CheckMate 275-tutkimuksessa hoidettujen ja seulottujen potilaiden perusteella (270/386).

Lisäksi arviossa on oletettu, että 2. linjan immuno-onkologiset hoidot korvaavat täysin vinfluniiniin ja taksaanien käyttöä.

4.4 Budjettivaikutus

Fimean arvio nivolumabi-hoidon budjettivaikutuksesta perustuu oletukseen, että vuosittain 50–70 paikallisesti edennyt tai etäpesäkkeistä uroteelikarsinoomaa sairastavaa potilasta saa nivolumabi-hoidon.

Mikäli 50–70 potilasta vuodessa saisi nivolumabi-hoitoa (kesto 4,6 kk) vinfluniini-hoidon sijaan, tästä aiheutuisi vuositasolla noin 1,38–1,94 miljoonan euron lisäkustannus (lisäkustannus 36 000 €/potilas vinfluniini-hoitoon verrattuna). Taksaani-hoitoon verrattuna lisäkustannus on jonkin verran suurempi (45 000 €/potilas). Vinfluniini-hoidon kestoksi on oletettu 2,2 kuukautta (3,2 hoitojaksoa) ja taksaani-hoidon kestoksi 2,1 kuukautta (3,0 hoitojaksoa).

Paikallisesti edenneen tai etäpesäkkeisen uroteelikarsinooman hoitoon on myönnetty myyntilupa nivolumabin lisäksi kahdelle PD-1/PD-L1-estäjälle atezolitsumabille ja pembrolitsumabille. Nämä kilpailevat nivolumabin kanssa markkinaosuudesta.

4.5 Pohdinta

Nivolumabi-hoito maksaa noin 38 000–100 000 euroa potilasta kohden, kun hoidon kesto on 4,6–12,0 kuukautta. Toisen linjan hoidossa budjettivaikutus on 1,38–1,94 miljoonaa euroa vuodessa (50–70 potilasta, hoidon kesto 4,6 kk). Tämä summa kuvaa kaikkien uroteelikarsinoomapotilaiden 2. linjan immuno-onkologistenhoitojen budjettivaikutusta ja käytännössä kokonaissumma jakautuu nivolumabin ja muiden IO-hoitojen kesken.

Tässä arvioinnissa raportoitujen hoidon kustannusten ja budjettivaikutusten hyödynnettävyyttä rajoittaa se, että analyysit on tehty valmisteiden listahinnoin eikä Fimean tiedossa ole mahdollisia sairaaloille myönnettäviä alennuksia tai ehdotettuja sopimuksia. Nivolumabi on jo käytössä muissa käyttöaiheissa, ja on todennäköistä että sairaalat ostavat sitä listahintaa alemmalla hinnalla. Listahinnoin arvioituna nivolumabi-hoidon lisäkustannukset ovat kuitenkin suuret verrattuna epävarmuuteen, joka liittyy sen hoidolliseen arvoon tässä käyttöaiheissa. Mikäli nivolumabia käytetään etäpesäkkeisen uroteelikarsinooman hoidossa, olisi perusteltua että käytön ehdoksi asetetaan merkittävä hinnanalennus.

Monissa maissa on käytössä erilaisia sopimusmenettelyjä, joilla pyritään parantamaan uusien kalliiden lääkkeiden saatavuutta (Ferrario ja Kanavos 2013). Usein sopimukset perustuvat hinnan alennukseen, mutta niissä voi olla myös hoidon lopputuloksiin perustuvia komponentteja. Sopimus voi perustua esimerkiksi palautusmenettelyyn, käyttökattoon tai yksinkertaiseen alennusmenettelyyn. Fimean tiedossa ei ole, onko myyntiluvan haltija ehdottanut sairaaloille hallitun käyttöön oton sopimusta. Asian havainnollistamiseksi seuraavaksi on kuvattu mahdollisia esimerkkejä siitä, mitä erilaiset sopimukset voisivat käytännössä tarkoittaa. On kuitenkin syytä korostaa, ettei sopimusmenettelyjen ensisijainen tarkoitus ole edistää sellaisten hoitojen käyttöönottoa, joiden hoidollisen arvon odotetaan olevan vähäinen.

- **Yksinkertainen alennusmenettely:** Yksinkertaiset taloudelliset sopimukset ovat usein tarkoituksenmukainen sopimusmenettely. Niiden hallinnointi ja toteuttaminen on yksinkertaista, eikä se vaadi ylimääräistä työtä hoito- tai apteekkihenkilökunnalta. Riittävän alennuksen arviointi on kuitenkin vaikeaa ilman kustannusvaikuttavuusanalyysiä ja näkemystä maksuhalukkuuden kynnysarvosta.

Tutkimuksissa ei ole osoitettu, että nivolumabi-hoito on teholtaan parempi kuin esimerkiksi vinfluniini-hoitoa. Sen takia voisi olla perusteltua, että nivolumabi-hoidon kustannus (per kuukausi) ei ole suurempi kuin vinfluniini-hoidon kustannus. Toisin sanoen, käytön ehtona voisi olla noin 40–50 % hinnan alennus. Alennus tulisi olla tätä suurempi, mikäli sairaala hankkii vinfluniinia alennettuun hintaan.

- **Palautusmenettely:** Maksu palautetaan niiden potilaiden osalta, jotka eivät saavuta sovittua tavoitetta. Tässä tapauksessa hoidon tavoitteeksi voisi määrittellä esimerkiksi, että potilas on saavuttanut täydellisen tai osittaisen vasteen tai tauti on stabiili tietyn ajan kuluttua hoidon aloituksesta. CheckMate 032-tutkimuksessa näitä potilaita oli hiukan yli 40 %. Palautusmenettelyn osalta tulee kuitenkin huomioida, että vasteen saaneilla potilailla hoidon kesto voi olla huomattavasti pidempi kuin tutkimuksissa raportoitu hoidon keston mediaani tai keskiarvo. Lisäksi tulee sopia ainakin siitä, onko potilaiden, jotka eivät saavuta sovittua tavoitetta määrättyssä ajassa, mahdollista jatkaa hoitoa.

Aaronson NK, Ahmedzai S, Bergman B, ym. The European Organization for Research and Treatment of Cancer QLQ-C30: a quality-of-life instrument for use in international clinical trials in oncology. *J Natl. Cancer Inst.* 1993;85(5):365–76.

Balar AV, Castellano D, O'Donnell PH, ym. First-line pembrolizumab in cisplatin-ineligible patients with locally advanced and unresectable or metastatic urothelial cancer (KEYNOTE-052): a multicentre, single-arm, phase 2 study. *Lancet Oncol* 2017;18(11):1483–92.

Balar AV, Galsky MD, Rosenberg JE, ym. Atezolizumab as first-line treatment in cisplatin-ineligible patients with locally advanced and metastatic urothelial carcinoma: a single-arm, multicentre, phase 2 trial. *Lancet* 2017b;389:67–76.

Bellmunt J, Théodore C, Demkov T, ym. Phase III trial of vinflunine plus best supportive care compared with best supportive care alone after a platinum-containing regimen in patients with advanced transitional cell carcinoma of the urothelial tract. *J Clin Oncol* 2009;27(27):4454–61.

Bellmunt J, von der Maase H, Mead GM, ym. Randomized phase III study comparing paclitaxel/cisplatin/gemcitabine and gemcitabine/cisplatin in patients with locally advanced or metastatic urothelial cancer without prior systemic therapy: EORTC Intergroup Study 30987. *J Clin Oncol* 2012;30(10):1107–13.

Bellmunt J, de Wit R, Vaughn DJ, ym. Pembrolizumab as Second-Line Therapy for Advanced Urothelial Carcinoma. *N Engl J Med* 2017;376:1015–26.

Culine S, Theodore C, De Santis M ym. A phase 2 study of vinflunine in bladder cancer patients progressing after first-line platinum-containing regimen. *Br J. Cancer* 2006; 94(10):1395–1401.

De Santis M, Bellmunt J, Mead G, ym. Randomized phase II/III trial assessing gemcitabine/carboplatin and methotrexate/carboplatin/vinblastine in patients with advanced urothelial cancer who are unfit for cisplatin-based chemotherapy: EORTC study 30986. *J Clin Oncol.* 2012 Jan 10;30(2):191–9.

Diggs L P, Hsueh E C. Utility of PD-L1 immunohistochemistry assays for predicting PD-1/PD-L1 inhibitor response. *Biomarker Research* 2017; 5:12.

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

European Medicines Agency (EMA). Opdivo-H-C-3985-II-0019: EPAR - Assessment Report - Variation. http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Assessment_Report_-_Variation/human/003985/WC500231654.pdf. Julkaistu 20.7.2017.

Ferrario A ja Kanavos P. Managed entry agreements for pharmaceuticals: the European experience. EMINet, Brussels, Belgium 2013. <http://eprints.lse.ac.uk/50513/>

Kapiainen S, Väisänen A, Haula T. Terveysten- ja sosiaalihuollon yksikkökustannukset Suomessa vuonna 2011. Raportti 3/2014. Helsinki: Terveysten ja hyvinvoinnin laitos 2014. https://www.julkari.fi/bitstream/handle/10024/114683/THL_RAPO3_2014_web.pdf?sequence=1

Hirsch F R, McElhinny A, Stanforth D, ym. PD-L1 Immunohistochemistry Assays for Lung Cancer: Results from Phase 1 of the Blueprint PD-L1 IHC Assay Comparison Project. *J Thorac Oncol* 2017;12(2): 208–222.

Holmsten K, Dohn L H ym. Vinflunine treatment in patients with metastatic urothelial cancer: A Nordic retrospective multicenter analysis. *Oncol Lett.* 2016;12(2) :1293–1300.

Necchi A, Grimm M, Retz M, ym. Health-related quality of life as a marker of treatment benefit with nivolumab in platinum-refractory patients with metastatic or unresectable urothelial carcinoma from CheckMate 275. *Journal of clinical oncology. Conference: 2017 annual meeting of the American Society of Clinical Oncology, ASCO. United States* 2017;35(15 Supplement 1) .

Ortmann CA, Mazhar D. Second-line systemic therapy for metastatic urothelial carcinoma of the bladder. *Future Oncol.* 2013;9(11):1637–51.

Osoba D, Rodrigues G, Myles J, Zee B, Pater J. Interpreting the significance of changes in health-related quality-of-life scores. *J Clin Oncol* 1998;16:139–44.

Petrylak DP, Tagawa ST, Kohli M, ym. Docetaxel As Monotherapy or Combined With Ramucirumab or Icrucumab in Second-Line Treatment for Locally Advanced or Metastatic Urothelial Carcinoma: An Open-Label, Three-Arm, Randomized Controlled Phase II Trial. *J Clin Oncol.* 2016;34(13):1500-9.

Pickard AS, Neary MP, Cella D. Estimation of minimally important differences in EQ-5D utility and VAS scores in cancer. *Health Qual Life Outcomes* 2007;5:70.

Powles T, Durán I, van der Heijden MS, ym. Atezolizumab versus chemotherapy in patients with platinum-treated locally advanced or metastatic urothelial carcinoma (IMvigor211): a multicentre, open-label, phase 3 randomised controlled trial. *Lancet*. 2017 Dec 18. pii: S0140-6736(17)33297-X. doi: 10.1016/S0140-6736(17)33297-X. [Epub ahead of print]

Raggi D, Miceli R. Second-line single-agent versus doublet chemotherapy as salvage therapy for metastatic urothelial cancer: a systematic review and meta-analysis. *Annals of Oncology* 2016;27:49–61.

Rintala E, Bono P, Joensuu H. Virtsarakon syövän patologia ja luokitus. Kirjassa: Joensuu H, Roberts P, Kellokumpu-Lehtinen P, ym. *Syöpätaudit*. Helsinki: Kustannus Oy Duodecim 2013a, s. 545–6.

Rintala E, Bono P, Joensuu H. Virtsarakon syövän epidemiologia ja etiologia. Kirjassa: Joensuu H, Roberts P, Kellokumpu-Lehtinen P, ym. *Syöpätaudit*. Helsinki: Kustannus Oy Duodecim 2013b, s. 544–5.

Sharma P, Callahan MK, Bono P, ym. Nivolumab monotherapy in recurrent metastatic urothelial carcinoma (CheckMate 032): a multicentre, open-label, two-stage, multi-arm, phase 1/2 trial. *The Lancet Oncology* 2016;17:1590–8.

Sharma P, Retz M, Siefker-Radtke A, ym. Nivolumab in metastatic urothelial carcinoma after platinum therapy (CheckMate 275): a multicentre, single-arm, phase 2 trial. *The Lancet Oncology* 2017;18: 312–22.

Stein JP, Lieskovsky G, Cote R, ym. Radical cystectomy in the treatment of invasive bladder cancer: long-term results in 1,054 patients. *J Clin Oncol*. 2001;19(3):666–75.

Suomen syöpärekisteri. <https://syoparekisteri.fi/tilastot/tautilastot/>. Haettu 9.11.2017.

Tandvårds- och läkemedelsförmånsverket (TLV). Opdivo (nivolumab). https://www.tlv.se/Upload/Beslut_2017/bes170905_halsoekonomisk_bedomning_opdivo_urotelial_cancer.pdf

Valmisteyhteenveto, atezolisumabi (Tecentriq®) http://www.ema.europa.eu/docs/fi_FI/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/004143/WC500235778.pdf

Valmisteyhteenveto, nivolumabi (Opdivo®) [päivitetty 11.12.2017] http://www.ema.europa.eu/docs/fi_FI/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/003985/WC500189765.pdf

Valmisteyhteenveto, pembrolitsumabi (Keytruda®) [päivitetty 12.10.2017] http://www.ema.europa.eu/docs/fi_FI/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/003820/WC500190990.pdf

Valmisteyhteenveto, vinfluniini (Javlor®) [päivitetty 30.7.2014]. http://www.ema.europa.eu/docs/fi_FI/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/000983/WC500039604.pdf

Vaughn DJ, Broome CM, Hussain M, Gutheil JC, Markowitz AB. Phase II trial of weekly paclitaxel in patients with previously treated advanced urothelial cancer. *J Clin Oncol*. 2002;20(4):937–40.

Vaughn DJ, Srinivas S, Stadler WM ym. Vinflunine in platinum-pretreated patients with locally advanced or metastatic urothelial carcinoma: results of a large phase 2 study. *Cancer* 2009;15: 4110–4117.

Witjes AJ, Lebret T, Comperat EM, ym. Updated 2016 EAU Guidelines on Muscle-invasive and Metastatic Bladder Cancer. *Eur Urol* 2017;71(3):462–475.

von der Maase H, Hansen SW, Roberts JT, ym. Gemcitabine and cisplatin versus methotrexate, vinblastine, doxorubicin, and cisplatin in advanced or metastatic bladder cancer: results of a large, randomized, multinational, multicenter, phase III study. *J Clin Oncol*. 2000;18(17):3068–77.

LIITTEET

LIITE 1. Kirjallisuushaku

Kirjallisuushaun tavoite: tunnistaa tutkimukset, joissa nivolumabi monoterapian tehoa tai turvallisuutta on tutkittu uroteelikarsinooman hoidossa.

Mukaanottokriteerit:

- 1) Nivolumabi monoterapia
- 2) Mikä tahansa vertailuhoito. Myös yksihaaraiset tutkimukset otetaan mukaan katsukseen.
- 3) Paikallisesti edenneen tai etäpesäkkeisen uroteelikarsinooman hoito
- 4) Tutkimuksen lopputuloksena kokonaiselinaika (OS), elinaika ennen taudin etene- mistä (PFS), vasteosuus, haitat tai elämänlaatu
- 5) faasin II tai III tutkimus

Poissulkukriteerit:

- 1) Nivolumabi sisältävä yhdistelmähoito
- 2) Faasin I -tutkimus

Tietokannat: Haku tehtiin 6.9.2017 PubMed, Scopus ja Cochrane Central Register of Controlled Trials -tietokannoista.

Hakulausekkeet:

PubMed: All Fields(metastat* OR relaps* OR recurren*) AND (((cancer OR carcinoma) AND (urotheli* OR "Urinary Tract Epithelium")) OR "bladder cancer" OR "Transitional Cell") AND ("Phase 2" OR "Phase II" OR "Phase 3" OR "Phase III") AND (nivolumab OR Opdivo OR OR BMS-936558 OR MDX-1106 OR ONO-4538)

Scopus: (TITLE-ABS-KEY ((metastat* OR relaps* OR recurren*) AND (cancer OR carcinoma) AND (urotheli* OR "Urinary Tract Epithelium" OR "bladder cancer")) AND TITLE-ABS-KEY (("Phase 2" OR "Phase II" OR "Phase 3" OR "Phase III") AND "clinical trials")) AND TITLE-ABS-KEY (nivolumab OR Opdivo OR OR BMS-936558 OR MDX-1106 OR ONO-4538)) AND (LIMIT-TO (SUBJAREA,"MEDI"))

Cochrane Central Register of Controlled Trials: All Fields(metastat* OR relaps* OR recurren*) AND (((cancer OR carcinoma) AND (urotheli* OR "Urinary Tract Epithelium")) OR "bladder cancer" OR "Transitional Cell") AND ("Phase 2" OR "Phase II" OR "Phase 3" OR "Phase III") AND (nivolumab OR Opdivo OR OR BMS-936558 OR MDX-1106 OR ONO-4538)) (limited to Controlled Trials)

Kirjallisuushaun tulokset (yleisluontoiset artikkelit karsittu listasta)

Tutkimusten valinta: kaksi itsenäistä arvioijaa (PR ja AH) kävi läpi tietokantahakujen tulokset ja tunnisti arvioinnissa huomioitavat tutkimukset. Erimielisyydet ratkaistiin keskustelun konsensusena.

Viite	Päätös (kommentti)
Apolo AB, Mortazavi A, Stein M, Pal SK, Davarpanah N, Parnes HL, et al. A phase I study of cabozantinib plus nivolumab (CaboNivo) in patients (pts) refractory metastatic urothelial carcinoma (mUC) and other genitourinary (GU) tumors. Annals of oncology. Conference: 41st european society for medical oncology congress, ESMO 2016. Denmark. Conference start: 20161007. Conference end: 20161011 2016;27(no pagination)	Hylätty: faasi I tutkimus
Galsky MD, Retz M, Siefker-Radtke AO, Baron A, Necchi A, Bedke J, et al. PR Efficacy and safety of nivolumab monotherapy in patients with metastatic urothelial cancer (mUC) who have received prior treatment: results from the phase II CheckMate 275 study. Annals of oncology. Conference: 41st european society for medical oncology congress, ESMO 2016. Denmark. Conference start: 20161007. Conference end: 20161011 2016;27(no pagination)	Hyväksytty
Harb WA, Rosen LS, Wang D, Fakih M, Mahadevan D, Clemens W, et al. A phase I study of enadenotucirev (EnAd), an oncolytic Ad11/Ad3 chimeric group B adenovirus, in combination with nivolumab in tumors of epithelial origin. Journal of clinical oncology. Conference: 2017 annual meeting of the american society of clinical oncology, ASCO. United states 2017;35(15 Supplement 1) (no pagination)	Hylätty: faasi I tutkimus
Jaeger D, Sharma P, Bono P, Kim J, Spiliopoulou P, Calvo E, et al. Nivolumab monotherapy in metastatic urothelial cancer (mUC): efficacy (by PD-L1 expression) and safety results from the CheckMate 032 study. Oncology research and treatment. Conference: jahrestagung der deutschen, osterreichischen und schweizerischen gesellschaften fur hamatologie und medizinische onkologie 2016. Germany. Conference start: 20161014. Conference end: 20161018 2016;39:269	Hyväksytty
Necchi A, Grimm M, Retz M, Arija JA, Bracarda S, Bedke J, et al. Health-related quality of life as a marker of treatment benefit with nivolumab in platinum-refractory patients with metastatic or unresectable urothelial carcinoma from CheckMate 275. Journal of clinical oncology. Conference: 2017 annual meeting of the American Society of Clinical Oncology, ASCO. United States 2017;35(15 Supplement 1) (no pagination)	Hyväksytty
Retz M, Tauber R, Horn T. The role of immuno-oncology in the treatment of urothelial cancer. Aktuelle Urol. 2017 Aug;48(4):329-335	Hylätty: ei käsittele nivolumabi monoterapiaa
Rexer H, Ohlmann CH, Gschwend J, AUO. First line therapy for locally advanced or metastatic urothelial cancer : A randomized double blind phase III multicenter study on adjuvant nivolumab therapy versus placebo in patients with invasive high-risk urothelial cancer (CheckMate 274)-AB 58/17 of the AUO. Urologe A. 2017 Aug 4.	Hylätty: meneillään oleva tutkimus
Rosenberg JE, Bono P, Kim J, Spiliopoulou P, Calvo E, Pillai R, et al. Nivolumab monotherapy in metastatic urothelial cancer (mUC): updated efficacy by subgroups and safety results from the CheckMate 032 study. Annals of oncology. Conference: 41st european society for medical oncology congress, ESMO 2016. Denmark. Conference start: 20161007. Conference end: 20161011 2016;27(no pagination)	Hyväksytty
Sharma P, Callahan MK, Bono P, Kim J, Spiliopoulou P, Calvo E, et al. Nivolumab monotherapy in recurrent metastatic urothelial carcinoma (CheckMate 032): a multi-centre, open-label, two-stage, multi-arm, phase 1/2 trial. Lancet Oncol. 2016 Nov;17(11):1590-1598	Hyväksytty
Sharma P, Retz M, Siefker-Radtke A, Baron A, Necchi A, Bedke J, et al. Nivolumab in metastatic urothelial carcinoma after platinum therapy (CheckMate 275): a multi-centre, single-arm, phase 2 trial. Lancet Oncol. 2017 Mar;18(3):312-322	Hyväksytty

LIITE 2. Yhteenveto tutkimuspopulaation ominaispiirteistä CheckMate-032 ja CheckMate-275 tutkimuksissa

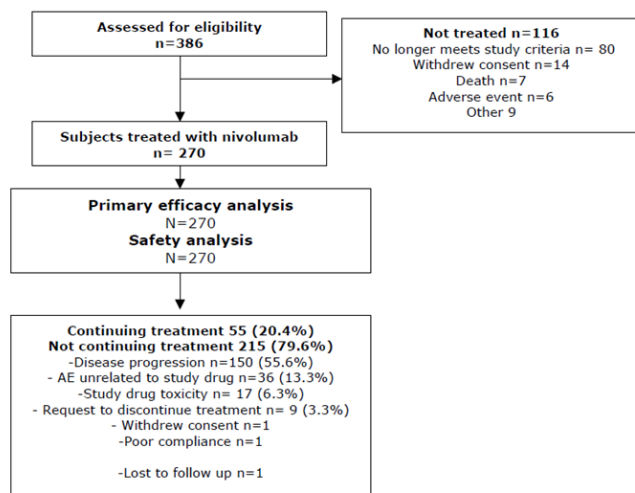
	CheckMate-032	CheckMate-275 Hoitoa saanut populaatio ^a
N	78	270
Ikä, vuotta mediaani (vaihteluväli)	66 (31–85)	66 (38–90)
Ikä ≥ 65 vuotta, mutta < 75, n (%)	31 (40)	110 (41)
Ikä ≥ 75 vuotta n (%)	10 (13)	38 (14)
Miehiä, n (%)	54 (69)	211 (78)
ECOG luokka, n (%)		
0	42 (54)	145 (54)
≥1	36 (46)	125 ^b (46)
Tupakoija (nykyinen tai entinen), n (%)	48 (62)	194 (72)
Metastaasit lähtötilanteessa:		
Viskeraalinen tauti, n (%)	61 (78)	227 (84)
Maksametastaasi, n (%)	20 (26)	75 (28)
Vain imusolmuke, n (%)	13 (17)	43 (16)
Hemoglobiini <100 g/l, n (%)	11 (14)	48 (18)
Riskitekijöiden^c lukumäärä, n (%)		
0	27 (35)	98 (36)
1	39 (50)	111 (41)
2	8 (10)	46 (17)
3	4 (5)	15 (6)
Kreatiinipuhdistuma, n (%)		
< 60 ml/ min	25 (32)	107 (40)
≥ 60 ml/ min	53 (68)	162 (60)
Aiemmat hoidot, n (%)		
platina adjuvantti tai neoadjuvanttiasettel-massa	-	92 (34)
platina edenneessä tai metastoituneessa taudissa	-	177 (66)
vain sisplatiinipohjainen hoito edenneessä tai metastoituneessa taudissa	-	105 (39)
vain karboplatiinipohjainen hoito edenneessä tai metastoituneessa taudissa	-	71 (26)
PD-L1-ilmentymisen taso, n (%^d)		
≥ 1 %	25 (37)	124 (46)
≥ 5 %	14 (21)	83 (31)

^a Vähintään yksi annos nivolumabia; ^b Yhdellä potilaalla ECOG-luokka oli 3; ^c Riskitekijöitä ovat: ECOG > 0, hemoglobiini < 100 g/l, maksametastaasi; ^d % -osuus niistä potilaista, joilta PD-L1 taso saatiin määritettyä: CheckMate-032 n = 71 ja CheckMate-275 kaikki 270 potilasta

LIITE 3. CHECKMATE-275 (NCT02387996, CA209-275) (lähde: EPAR, EMA 2017)

A Phase 2 Single Arm Clinical Trial of Nivolumab (BMS-936558) in Subjects with Metastatic or Unresectable Urothelial Cancer Who Have Progressed or Recurred Following Treatment with a Platinum Agent			
Study identifier	BMS-936558		
Design	Single arm trial		
	Duration of main phase:	On going	
	Duration of extension phase:	not applicable	
Hypothesis	The primary objective was to estimate ORR per BIRC		
Treatment groups	Nivolumab	3 mg/kgQ2W	
Primary end-point	1.	ORR	ORR based on BIRC assessment in subjects with tumor expressing PD-L1 (membranous staining in $\geq 5\%$ and $\geq 1\%$ tumor cells) and in overall treated subjects
	2.	PFS by BIRC	Time from first dosing date to the date of the first documented tumor progression, based on BIRC assessments (per RECIST 1.1), or death due to any cause.
	3.	OS	Time from first dosing date to the date of death. A subject who has not died will be censored at last known date alive
Database lock	02-Sep-2016		
Results and Analysis			
Analysis description	Primary analysis		
Analysis population and time point description	All subjects who received at least one dose of nivolumab.		
Descriptive statistics and estimate variability	Treatment group	Nivolumab	
	Number of subjects	270	
	ORR by BIRC (%) CI 95%	20.0 15.4-25.3	
	DOR by BIRC (median) CI 95%	10.35 7.52-N.A	
	PFS by BIRC (median) CI 95%	2.00 months 1.87-2.63	
	OS (median) CI 95%	8.57 months 6.05-11.27	

Participant flow



LIITE 4. Meneillään olevien tutkimusten tunnistaminen

Liitteessä 1 kuvatus kirjallisuushaun lisäksi, tehtiin haku ClinicalTrials- ja EU Clinical Trial Register -tietokantoihin (14.9.2017). Haun tavoitteena oli tunnistaa meneillään olevat faasin II ja III -tutkimukset, joissa pembrolitsumabia sisältävän hoidon tehoa tai turvallisuutta tutkitaan uroteelikarsinooman hoidossa.

ClinicalTrials-tietokannassa käytettiin hakusanoja: (nivolumab OR Opdivo OR BMS-936558 OR MDX-1106 OR ONO-4538) AND ((cancer OR carcinoma) AND (urotheli* OR bladder OR transitional)). Vastaavasti EudraCT-tietokannassa käytettiin hakusanoja: nivolumab OR Opdivo OR BMS-936558 OR MDX-1106 OR ONO-4538.

Kaksi arvioijaa (PR ja AH) kävi itsenäisesti läpi tietokantahakujen tulokset. Tietokantahakujen tuloksena tunnistettiin kaksi faasin III ja neljä faasin II.

Study	Phase	Population	Treatment Arms	N	Primary End Point	Est. Primary Completion
NCT03036098 CheckMate901	3	Metastatic or inoperable urothelial cancer	<ul style="list-style-type: none"> ARM A: nivolumab and ipilimumab ARM B: gemcitabine / cisplatin or gemcitabine / carboplatin ARM C: nivolumab plus gemcitabine-cisplatin ARM D: gemcitabine-cisplatin 	897	<ul style="list-style-type: none"> Progression free survival (PFS) Overall survival (OS) 	April 26, 2020
NCT02632409 CheckMate 274	3	Participants who have undergone radical surgery for invasive urothelial cancer	<ul style="list-style-type: none"> Nivolumab Placebo 	640	Disease free survival (DFS)	April 30, 2020
NCT02553642	2	Locally advanced/unresectable or metastatic urothelial carcinoma	<ul style="list-style-type: none"> Nivolumab Nivolumab plus Ipilimumab 	70	response rate	September 2018
NCT03294304	2	MIBC Undergoing Cystectomy	<ul style="list-style-type: none"> nivolumab when given in combination with cisplatin and gemcitabine as neoadjuvant treatment in patients with muscle-invasive bladder cancer (MIBC) prior to standard of care radical cystectomy 	41	Pathologic Response Rate (PaR) at time of radical cystectomy	November 1, 2019
NCT02845323	2	Cisplatin-Ineligible mUC of the Bladder post cystectomy	Neoadjuvant <ul style="list-style-type: none"> Nivolumab in combination with Urelumab Nivolumab monotherapy 	44	Immune response to treatment with Nivolumab and Urelumab compared to Nivolumab monotherapy measured by tumor infiltrating CD8+ T cell density at cystectomy	September 2018

2L = second line; CR = complete response; CT = chemotherapy; Est = estimated; DFS = disease-free survival; MIBC = muscle-invasive bladder cancer; mUC = metastatic urothelial cancer; ORR = objective response rate; OS = overall survival; PFS = progression-free survival; QW = once weekly; Q3W = every 3 weeks; (ir)RECIST v1.1 = (immune related) Response Evaluation Criteria in Solid Tumors, version 1.1; RT = radiotherapy. UC = urothelial cancer



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

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