

Fimea kehittää,  
arvioi ja informoi

JULKAISUSARJA 6/2017

PEMBROLITSUMABI PD-L1-  
POSITIIVISEN EI-  
PIENISOLUISEN KEUHKOSYÖ-  
VÄN ENSILINJAN HOIDOSSA

Uusien sairaalalääkkeiden nopea arviointi

fimea

# PEMBROLITSUMABI PD-L1- POSITIIVISEN EI-PIENISOLUISEN KEUHKOSYÖVÄN ENSILINJAN HOIDOSSA

Fimea kehittää, arvioi ja informoi -julkaisusarja 6/2017

Julkaisuajankohta lokakuu 2017

© Lääkealan turvallisuus- ja kehittämiskeskus Fimea  
2016

## Julkaisija

Lääkealan turvallisuus- ja kehittämiskeskus Fimea

Postiosoite: PL 55, 00034 FIMEA

Puh. vaihde: 029 522 3341

[www.fimea.fi](http://www.fimea.fi)

## Jakelutiedot

[www.fimea.fi/laaketieto/julkaisut](http://www.fimea.fi/laaketieto/julkaisut)

ISBN 978-952-5624-78-6

ISSN-L 1799-7135

ISSN 1799-7135 (painettu)

ISSN 1799-7143 (verkkojulkaisu)

## ARVIOINTIRYHMÄ

### Ulla Härkönen

LL, TtM, terveydenhuollon erikoislääkäri  
tutkijalääkäri

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.*

### Anne Lipponen

FM, korkeakouluharjoittelija

Lääkehoitojen arviointi -prosessi,

Lääkealan turvallisuus- ja kehittämiskeskus Fimea

*Ei arviointiin liittyviä sidonnaisuuksia.*

### Tuomas Oravilahti

FM, prov., ON, lääketaloustieteilijä

Lääkehoitojen arviointi -prosessi,

Lääkealan turvallisuus- ja kehittämiskeskus Fimea

*Ei arviointiin liittyviä sidonnaisuuksia.*

## KLIININEN ASIAANTUNTIJA

### Olli Tenhunen

LT, ylilääkäri

Lääkevalmisteiden arviointi -prosessi

Lääkealan turvallisuus- ja kehittämiskeskus Fimea

*Ei arviointiin liittyviä sidonnaisuuksia.*

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

# SISÄLLYSLUETTELO

TIIVISTELMÄ .....	4
RESUMÉ .....	5
ABSTRACT .....	6
LYHENTEET .....	7
1 JOHDANTO .....	8
2 ARVIOITAVA LÄÄKEHOITO JA HOITOVAIHTOEHDOT .....	9
2.1 Pembrolitsumabi ja sen käyttöaiheet .....	9
2.2 PD-L1-positiivisen sekä EGFR- ja ALK- negatiivisen ei-pienisoluisen keuhkosyövän hoitovaihtoehdot ensimmäisessä hoitolinjassa .....	9
3 KLIININEN VAIKUTTAVUUS JA TURVALLISUUS .....	12
3.1 Pembrolitsumabin vaikutuksia koskevat tutkimukset .....	12
3.2 Meneillään olevat tutkimukset .....	14
3.3 Pembrolitsumabi-hoidon vaikutus hoidon lopputuloksiin .....	14
3.4 Alaryhmäanalyysit .....	16
3.5 Pembrolitsumabi-hoidon turvallisuus .....	17
3.6 Lisätiedon kerääminen .....	20
3.7 Pohdinta .....	20
4 KUSTANNUKSET .....	22
4.1 Pembrolitsumabi-hoidon ja muiden hoitovaihtoehtojen lääke- ja annostelukustannukset .....	22
4.2 Fimean arvio budjettivaikutuksesta .....	23
4.3 Myyntiluvan haltijan arvio budjettivaikutuksesta .....	27
4.4 Pohdinta .....	29
LÄHTEET .....	31
LIITTEET .....	33
Liite 1: Kirjallisuushaku ja meneillään olevat tutkimukset .....	33
Liite 2: Kooste ulkomaisten arviointiyksiköiden tuottamista raporteista ja kannanotoista .....	35
Liite 3: Lääkekustannusten laskennassa käytetyt annokset* .....	37
Liite 4: Pembrolitsumabi-hoitoon soveltuvien potilaiden määrän arviointi .....	38

# TIIVISTELMÄ

---

**Härkönen U, Kiviniemi V, Oravilahti T. Pembrolitsumabi PD-L1-positiivisen ei-pienisoluisen keuhkosityövän ensilinjan hoidossa. Lääkealan turvallisuus- ja kehittämiskeskus Fimea. Fimea kehittää, arvioi ja informoi -julkaisusarja 6/2017. 39 s. ISBN 978-952-5624-78-6.**

Keuhkosityöpä on eniten kuolleisuutta aiheuttava syöpä Suomessa. Noin 85–90 % kaikista keuhkosityövistä on ei-pienisoluisia (non-small-cell lung cancer, NSCLC). Pembrolitsumabi on PD-1-vasta-aineiden ryhmään kuuluva syöpälääke, jota voidaan käyttää muun muassa metastasoituneen NSCLC:n ensilinjan hoitoon, kun kasvaimen PD-L1-ilmentymisen taso on vähintään 50 % eikä kasvaimessa ole EGFR- tai ALK-positiivisia mutaatioita. Tämä arviointi käsittelee pembrolitsumabin hoidollisia ja taloudellisia vaikutuksia kyseisessä käyttöaiheessa.

KEYNOTE-024-tutkimuksessa elossaoloajan mediaani ennen taudin etenemistä (PFS-mediaani) oli pembrolitsumabi-ryhmässä 4,3 kuukautta pidempi kuin platinapohjaista kemoterapiaa saaneilla potilailla (10,3 kk vs. 6,0 kk; hasardisuhde 0,50; 95 %:n LV 0,37–0,68). Vaikutus elossaoloaikaan ennen taudin etenemistä oli samaa suuruusluokkaa riippumatta siitä, oliko kasvaimen histologia levyepiteeliperäinen vai ei-levyepiteeliperäinen. Pembrolitsumabi-hoidon vaikutus kokonaiselossaoloaikaan (OS) oli suotuisa (hasardisuhde 0,63; 95 %:n LV 0,46–0,88), mutta OS-mediaania ei ole vielä saavutettu pembrolitsumabi-ryhmän potilailla. 12 kuukauden elossaolo-osuudet olivat pembrolitsumabi-ryhmässä 70 % ja kemoterapiaryhmässä 54 %. Elosaoloaikaa koskevat tulokset ovat vielä keskeneräisiä, ja lisäksi tulosten tulkintaa hankaloittaa merkittävä taudin etenemisen jälkeinen hoitojen vaihtuminen (crossover) sekä seuraavien hoitolinjojen vaikutus.

Täydellisen tai osittaisen hoitovasteen saavutti 45 % pembrolitsumabi-ryhmän potilaista ja 28 % kemoterapiaa saaneista potilaista (riskisuhde 1,61; 95 %:n LV 1,18–2,20). Suurin osa saavutetuista hoitovasteista oli osittaisia. Lisäksi yleistä terveydentilaa ja elämänlaatua kuvaavien EORTC-QLQ-C30-pisteiden muutos oli pembrolitsumabille suotuisa kemoterapiaan verrattuna, mutta ryhmien välillä havaitun eron (7,8 pistettä) kliininen merkitys ei ole tiedossa. Pembrolitsumabi-hoidon turvallisuusprofiili tässä käyttöaiheeseen laajennuksessa on samankaltainen kuin pembrolitsumabille aiemmin myönnettyissä käyttöaiheissa.

Kahden ensimmäisen hoitolinjan lääke- ja annostelukustannukset ovat noin 171 000 euroa potilasta kohden, mikäli ensilinjan pembrolitsumabi-hoidon kesto on 15,5 kuukautta. Mikäli pembrolitsumabi-hoitoa saa ensilinjan hoitona noin 130 uutta potilasta vuosittain käyttöaiheeseen mukaisesti, vuosittaiset (ensimmäisen ja toisen hoitolinjan) lääke- ja annostelukustannukset ovat arvion mukaan 22,2 miljoonaa euroa kolmannelta vuodesta eteenpäin pembrolitsumabin käyttöaiheeseen laajentumisen jälkeen. Mikäli sama potilasmäärä hoidettaisiin muilla käytettävissä olevilla hoitovaihtoehdoilla, lääke- ja annostelukustannukset olisivat arviolta 6,3 miljoonaa euroa. Budjettivaikutusarvion mukaan pembrolitsumabi-hoidon vuosittaiset lisäkustannukset voivat siis enimmillään olla 15,9 miljoonaa euroa. Potilasmäärä ja hoidon kesto ovat epävarmuustekijöitä, joilla on oleellinen vaikutus budjettivaikutusarvioon. Mikäli ensilinjan pembrolitsumabi-hoidon kesto olisi 15,5 kuukauden sijaan 6,8 tai 10,3 kuukautta, vuosittainen budjettivaikutus olisi yllä mainittua pienempi, enimmillään noin 3,1 tai 8,0 miljoonaa euroa.

Pembrolitsumabi-hoidon vaikutukset NSCLC:n ensilinjan hoidossa ovat suotuisat platinapohjaiseen kemoterapiaan verrattuna, mutta kustannukset ovat erittäin korkeat. Hoidon optimaalista kestoa ei tunneta. Monissa kansainvälisissä suosituksissa ensilinjan pembrolitsumabi-hoidon enimmäiskesto on rajattu kahteen vuoteen. Lisäksi hoidon käytön edellytyksenä julkisessa terveydenhuollossa on monissa maissa huomattava lääkkeen hinnanalennus, jotta hoitoa voidaan pitää kustannus-vaihtavana.

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

# RESUMÉ

---

## Härkönen U, Kiviniemi V, Oravilahti T. Pembrolizumab som första linjens behandling av PD-L1-positiv icke-småcellig lungcancer. Säkerhets- och utvecklingscentret för läkemedelsområdet Fimea. Publikationsserien Fimea utvecklar, utvärderar och informerar 6/2017. 39 s. ISBN 978-952-5624-78-6.

Lungcancer är den cancerform som orsakar den högsta dödligheten i Finland. Omkring 85–90 procent av alla lungcancerfall är icke-småcellig cancer (non-small-cell lung cancer, NSCLC). Pembrolizumab är ett cancerläkemedel som hör till gruppen PD-1-antikroppar. Det kan bland annat användas som första linjens behandling av metastaserad NSCLC hos vuxna vars tumörer uttrycker PD-L1 i  $\geq 50\%$  av tumörcellerna (TPS  $\geq 50\%$ ) och som inte är positiva för mutationer i EGFR eller ALK. Den här utvärderingen omfattar de behandlingsmässiga och ekonomiska effekterna vid ifrågasvarande indikation.

I studien KEYNOTE-024 var medianen för den progressionsfria överlevnaden (PFS) i pembrolizumabgruppen 4,3 månader längre än för patienter som fått platinabaserad kemoterapi (10,3 mån. vs. 6,0 mån.; hazardkvot 0,50; 95 % konfidensintervall (KI) 0,37–0,68). Inverkan på den progressionsfria överlevnaden var av samma storleksordning oberoende av om tumörens histologi var av skivepiteltyp eller av icke-skivepiteltyp. Effekten av behandling med pembrolizumab på totalöverlevnaden (OS) var gynnsam (hazardkvot 0,63; 95 % KI 0,46–0,88), men OS-medianen har ännu inte nåtts bland patienterna i pembrolizumabgruppen. Andelen 12 månaders överlevnad (survival rate) var 70 % i pembrolizumabgruppen och 54 % i kemoterapigruppen. Resultaten i fråga om överlevnad var fortfarande ofullständiga och dessutom försvåras tolkningen av resultaten av att behandlingarna byts ut efter sjukdomsprogressionen (crossover) samt av inverkan av påföljande behandlingslinjer.

Ett komplett eller partiellt behandlingssvar (objective response rate) uppnådde 45 % av patienterna i pembrolizumabgruppen och 28 % av dem som fick kemoterapi (riskkvot 1,61; 95 % KI 1,18–2,20). Största delen av behandlingssvaren var partiella. Dessutom var förändringen i EORTC-QLQ-C30-poäng, som beskriver det allmänna hälsotillståndet och livskvaliteten, gynnsam för pembrolizumab i jämförelse med kemoterapi. Den kliniska betydelsen av skillnaden i livskvalitet mellan grupperna (7,8 poäng) är inte känd. Säkerhetsprofilen för pembrolizumabbehandling i den här utvidgade indikationen var likvärdig med den i tidigare godkända indikationer.

Kostnaderna för läkemedel och dosering i första och andra linjens behandling av en patient är ca 171 000 euro ifall första linjens pembrolizumabbehandling varar i 15,5 månader. Ifall ca 130 nya patienter får pembrolizumab som första linjens behandling i enlighet med indikationen blir de årliga kostnaderna (första och andra behandlingslinjen) för läkemedel och dosering enligt uppskattning 22,2 miljoner euro från tredje året framåt efter att indikationen för pembrolizumab utvidgats. Om samma antal patienter behandlas med andra tillgängliga behandlingsalternativ uppskattas kostnaderna för läkemedel och dosering bli 6,3 miljoner euro. Enligt de uppskattade budgeteffekterna kan de årliga tilläggskostnaderna för en pembrolizumabbehandling uppgå till max. 15,9 miljoner euro. Antalet patienter och behandlingens varaktighet är osäkerhetsfaktorer som har en väsentlig inverkan på den uppskattade budgeteffekten. Ifall första linjens pembrolizumabbehandling varar i 6,8 eller 10,3 månader i stället för 15,5 är den årliga budgeteffekten mindre än den ovan nämnda, högst ca 3,1 eller 8,0 miljoner euro.

Effekterna av pembrolizumabbehandling som första linjens behandling av NSCLC är gynnsamma i jämförelse med platinabaserad kemoterapi, men kostnaderna är mycket höga. Behandlingens optimala varaktighet är inte känd. I många internationella rekommendationer har den maximala varaktigheten av en pembrolizumabbehandling begränsats till två år. Dessutom är en förutsättning för behandling i många länder en avsevärd sänkning av läkemedelspriset för att behandling ska kunna anses vara kostnadseffektiv.

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 läkemedels behandlingsmässiga och ekonomiska effekter. De resultat och aspekter som framförs i föreliggande utvärdering ersätter inte en utvärdering som hälso- och sjukvårdspersonal har gjort beträffande en enskild patients behandlingsbeslut i vilken patientens individuella situation, exempelvis övriga sjukdomar, tas mer exakt i beaktande.

# ABSTRACT

---

**Härkönen U, Kiviniemi V, Oravilahti T. Pembrolizumab in the first-line treatment of PD-L1 positive non-small-cell lung cancer. Finnish Medicines Agency Fimea. Serial Publication “Fimea Develops, Assesses and Informs” 6/2017. 39 p. ISBN 978-952-5624-78-6.**

Lung cancer is the leading cause of cancer death in Finland. About 85–90% of all lung cancers are non-small-cell lung cancers (NSCLC). Pembrolizumab is a PD-1 antibody that can be used as a first-line treatment for metastatic NSCLC in adults whose tumours express PD-L1 with a  $\geq 50$  % tumour proportion score with no EGFR or ALK positive tumour mutations. This assessment explores the therapeutic and economic effects of pembrolizumab for this indication.

In the KEYNOTE-024 study, the median progression-free survival (PFS) of patients in the pembrolizumab group was 4.3 months longer than that of patients who received platinum-based chemotherapy (10.3 months vs. 6.0 months; hazard ratio 0.50; 95 % CI 0.37–0.68). The impact on PFS was in the same order of magnitude irrespective of the histology (squamous or non-squamous cell tumour). The effect of pembrolizumab therapy on overall survival (OS) was beneficial (hazard ratio 0.63; 95 % CI 0.46–0.88), but the OS median has not yet been reached with patients in the pembrolizumab group. The 12-month survival rates in the pembrolizumab and chemotherapy groups were 70 % and 54 %, respectively. The OS results are still immature, and the results are partly confounded by a significant treatment crossover after disease progression and the effect of subsequent treatment lines.

Complete or partial response was achieved by 45 % of the patients in the pembrolizumab group and 28 % of the patients who received chemotherapy (hazard ratio 1.61; 95 % CI 1.18–2.20). The majority of the responses were partial. Furthermore, the change in the EORTC QLQ-C30 scores representing the global health status and quality of life was favourable to pembrolizumab compared to chemotherapy. The clinical relevance of the difference in EORTC QLQ-C30 scores between the groups (7.8 points) is not known. The safety profile of pembrolizumab treatment in this extension of the therapeutic indication is consistent to that previously reported.

The medicine and administration costs for one person in the first and second line treatment are approximately EUR 171,000 if the duration of the first line pembrolizumab treatment is 15.5 months. If approximately 130 patients receive pembrolizumab treatment annually in accordance with the therapeutic indication, the annual medicine and administration costs (of the first and second line of treatment) are estimated to total EUR 22.2 million from the third year onwards after the extension of the therapeutic indication of pembrolizumab. If the same number of patients were treated using the other available treatment options, the estimated medicine and administration costs would amount to EUR 6.3 million. Consequently, the annual incremental costs of pembrolizumab treatment could amount to a maximum of EUR 15.9 million. The number of patients and the duration of treatment are uncertainty factors that have an essential effect on the budget impact assessment. If the duration of first-line pembrolizumab treatment were 6,8 or 10,3 months instead of 15.5 months, the annual budget impact would be smaller than the above, at most approximately EUR 3,1 or 8,0 million.

The therapeutic effects of pembrolizumab therapy in the first-line treatment of NSCLC are beneficial compared to platinum-based chemotherapy, but the costs are extremely high. The optimal duration of the treatment is not known. In many international recommendations, the maximum duration of first-line pembrolizumab treatment has been limited to two years. Furthermore, in many countries, a prerequisite for funding the treatment is a considerable reduction in the price of the medicine in order for the treatment to be regarded as cost-effective.

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.

# LYHENTEET

---

ALK	Anaplastinen lymfoomakinaasi (anaplastic lymphoma kinase)
ECOG	Suorituskykyä/toimintakykyä kuvaava luokitus (Eastern Cooperative Oncology Group). 6-portaisella asteikolla 0 tarkoittaa normaalia suorituskykyä/toimintakykyä ja 5 tarkoittaa kuolemaa.
EGFR	Epidermaalisen kasvutekijän reseptorin (EGFR) aktivoiva mutaatio (epidermal growth factor receptor)
ICER	Inkrementaalinen kustannus-vaikuttavuussuhde (incremental cost-effectiveness ratio)
LV	Luottamusväli
NSCLC	Ei-pienisolainen keuhkosyöpä
ORR	Objektiivisesti arvioitu hoitovaste (objective response rate)
OS	Kokonaiselossaoloaika (overall survival)
PFS	Elossaoloaika ennen taudin etenemistä (progression-free survival)
PS	Suorituskyky/toimintakyky (performance status), ks. ECOG
PD-L1	(Kasvainsolun pinnalla oleva) PD-1-ligandi (programmed death ligand 1)
TPS	Kasvaimen PD-L1-ilmentymisen taso (tumour proportion score). Esimerkiksi TPS $\geq$ 50 % tarkoittaa, että vähintään puolet kasvainsoluista ilmentävät PD-1-ligandia.

# 1 JOHDANTO

Keuhkosyöpä on eniten kuolleisuutta aiheuttava syöpä Suomessa (Suomen Syöpärekisteri 2016). Keuhkosyövän diagnostiikka on kehittynyt huomattavasti viimeisen kymmenen vuoden aikana, ja hoito pyritään kohdentamaan mahdollisimman tarkasti kasvaimen ominaisuuksien mukaan. Suurin osa (noin 85–90 %) kaikista keuhkosyövistä on ei-pienisoluisia (non-small-cell lung cancer, NSCLC) (Novello ym. 2016).

Pembrolitsumabi on PD-1-vasta-aineiden ryhmään kuuluva lääkeaine, joka sai vuonna 2015 EU-alueella myyntiluvan edenneen melanooman hoitoon. Vuonna 2016 käyttöaihe laajentui PD-L1-positiivisen ei-pienisoluisen keuhkosyövän hoitoon toisessa tai myöhäisemmässä hoitolinjassa. Fimea on aiemmin arvioinut pembrolitsumabin hoidollisia ja taloudellisia vaikutuksia näissä käyttöaiheissa (Härkönen ym. 2015 ja 2016c). Tammikuussa 2017 pembrolitsumabin käyttöaihe laajentui edelleen PD-L1-positiivisen ei-pienisoluisen keuhkosyövän ensilinjan hoitoon. Käyttöaiheen edellytyksenä on, että PD-L1-ligandin ilmentymisen taso kasvaimessa on vähintään 50 % eikä kasvaimessa ole EGFR- tai ALK-positiivisia mutaatioita.

Tämän arvioinnin tarkoituksena on arvioida pembrolitsumabin hoidollisia ja taloudellisia vaikutuksia sen uusimman käyttöaiheen mukaisesti, PD-L1-positiivisen ei-pienisoluisen keuhkosyövän ensilinjan hoidossa. Arviointiaiheen määrittely ja rajaus on esitetty tarkemmin *taulukossa 1*.

**Taulukko 1.** Arviointiaiheen määrittely ja rajaus.

<b>Väestö</b>	Aikuiset potilaat, jotka sairastavat metastasoitua ei-pienisoluista keuhkosyöpää. Kasvaimen tulee ilmentää PD-L1-ligandia (TPS $\geq$ 50 %) eikä kasvaimessa saa olla EGFR- tai ALK-positiivisia mutaatioita.  Alaryhmät: – kasvaimen histologia (levyepiteeliperäinen vs. ei-levyepiteeliperäinen syöpä)
<b>Arvioitava lääkehoito</b>	Pembrolitsumabi
<b>Vertailuhoito</b>	– Platinapohjainen kemoterapia  – Nab-paklitakseli + karboplatiini (potilaille, joilla on suuri neurotoksisuuden riski, yliherkkyys paklitakselille tai vasta-aihe paklitakseli-hoidon esilääkkeille)  – Bevasitumabi yhdessä platinapohjaisen kemoterapian kanssa (ei-levyepiteeliperäisen syövän hoito)  – pemetreksedi yhdessä sisplatiinin kanssa (ja sen jälkeen pemetreksedimonoterapia ylläpitohoitona), ei-levyepiteeliperäisen syövän hoitoon.
<b>Lopputulokset</b>	Kokonaiselossaoloaika (OS) Elossaoloaika ennen taudin etenemistä (PFS) Objektiivinen hoitovaste (ORR) Hoitovasteen kesto Elämänlaatu Haittavaikutukset Kustannukset

TPS: kasvaimen PD-L1-ilmentymisen taso (tumour proportion score); EGFR: Epidermaalisen kasvutekijän reseptorin (EGFR) aktivoiva mutaatio; ALK: anaplastinen lymfoomakinaasi



# 2 ARVIOITAVA LÄÄKEHOITO JA HOITOVAIHTOEHDOT

## 2.1 Pembrolitsumabi ja sen käyttöaiheet

Pembrolitsumabi 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.

Pembrolitsumabia voidaan käyttää aikuispotilaille monoterapiana

- edenneen (leikkaukseen soveltumattoman tai metastasoineen) melanooman hoitoon
- paikallisesti edenneen tai metastasoineen ei-pienisoluisen keuhkosityövän hoitoon. Hoidon edellytyksenä on, että potilaat ovat aiemmin saaneet ainakin yhtä solunsalpaajahoitoa, ja että PD-L1-ligandin ilmentymisen taso kasvaimessa on vähintään 1 % (TPS  $\geq$  1 %). Edellytyksenä on myös, että potilaat, joiden kasvaimessa on EGFR- tai ALK-positiivisia mutaatioita, ovat aiemmin saaneet täsmähoitoa.
- metastasoineen ei-pienisoluisen keuhkosityövän ensilinjan hoitoon. Hoidon edellytyksenä on, että PD-L1-ligandin ilmentymisen taso kasvaimessa on vähintään 50 % (TPS  $\geq$  50 %) eikä kasvaimessa ole EGFR- tai ALK-positiivisia mutaatioita.
- relapsoituneen tai refraktorisen klassisen Hodgkinin lymfooman hoitoon. Hoidon edellytyksenä on, että autologinen kantasolujen siirto ja hoito brentuksimabivedotiinilla ovat epäonnistuneet tai potilas ei sovellu autologiseen kantasolujen siirtoon ja brentuksimabivedotiinihoito on epäonnistunut.
- paikallisesti edenneen tai metastasoineen uroteelikarsinooman hoitoon. Hoidon edellytyksenä on, että potilaat ovat aiemmin saaneet platinapohjaista solunsalpaajahoitoa tai he eivät sovellu saamaan sisplatiinia sisältävää solunsalpaajahoitoa. (Valmisteyhteenveto, pembrolitsumabi)

Aikuisten kerta-annos ei-pienisoluisen keuhkosityövän ensilinjan hoidossa on 200 mg. Pembrolitsumabi annostellaan laskimonsisäisenä 30 minuuttia kestävässä infuusiona kolmen viikon välein. Pembrolitsumabi-hoitoa jatketaan taudin etenemiseen saakka tai kunnes ilmaantuu haittavaikutuksia, joita ei voida hyväksyä. Havaittaessa ensimmäisiä viitteitä taudin etenemisestä, suositellaan hoidon jatkamista, kunnes taudin eteneminen on varmistunut. Jatkamisen edellytyksenä kuitenkin on potilaan vakaa kliininen tila. (Valmisteyhteenveto, pembrolitsumabi)

## 2.2 PD-L1-positiivisen sekä EGFR- ja ALK-negatiivisen ei-pienisoluisen keuhkosityövän hoitovaihtoehdot ensimmäisessä hoitolinjassa

Ei-pienisoluisessa keuhkosityövässä on tunnistettu erityisesti kaksi keskeistä alaryhmää, jotka ohjaavat hoidon valintaa: histologialtaan levyepiteeliperäinen syöpä ja ei-levyepiteeliperäinen syöpä. Lisäksi joihinkin ei-levyepiteeliperäisen ja erityisesti adenokarsinooman alaryhmiin, kuten kasvaimiin joissa on EGFR-mutaatio tai ALK-uudelleenjärjestymä, on olemassa kohdennettuja lääkkeitä (Mali 2013, Travis ym. 2015). Näitä hoitovaihtoehtoja ei kuitenkaan käsitellä tässä yhteydessä, koska ne eivät ole relevantteja ensilinjan vertailuhoidoissa EGFR- ja ALK-negatiivisten kasvainten hoitoon tarkoitettulle pembrolitsumabille.

Tässä luvussa kuvataan lyhyesti amerikkalaista, eurooppalaista ja suomalaista ei-pienisoluisen keuhkosityövän hoitosuosituksista niiltä osin kuin ne käsittelevät metastasoineen taudin ensilinjan hoitoa ja erityisesti pembrolitsumabin käyttöä ensilinjan hoidossa.

### 2.2.1 Amerikkalainen hoitosuositus

Amerikkalaisen onkologijärjestön (American Society of Clinical Oncology, ASCO) hoitosuositus on päivitetty elokuussa 2017 (Hanna ym. 2017). Siinä suositellaan pembrolitsumabia (monoterapiana) ensilinjan hoitovaihtoehdoksi levyepiteeliperäisessä ja ei-levyepiteeliperäisessä ei-pienisoluisessa keuhkosityövässä seuraavin edellytyksin:

- potilaan suorituskyky on hyvä (PS 0–1, harkinnan mukaan PS 2), eikä pembrolitsumabi-hoidolle ole vasta-aiheita
- kasvaimessa ei ole EGFR-, ALK- tai ROS1-positiivisia mutaatioita
- kasvaimen PD-L1-ilmentymisen taso on vähintään 50 %

Ensilinjan hoitoon ei suositella muita checkpoint-inhibiittoreita monoterapiana eikä yhdistelmähoitoina. Mikäli kasvaimen PD-L1-ilmentymisen taso on matala (< 50 %), suositellaan sekä levyepiteeliperäisten että ei-levyepiteeliperäisten kasvainten hoidoksi yhdistelmähoitoa solunsalpaajilla (tutkimusnäyttö platinapohjaisesta hoidosta on vahvempaa kuin ei-platinapohjaisesta hoidosta). Suosituksen mukaan myös joitakin muita hoitovaihtoehtoja (esim. bevasitsumabi-pohjaista yhdistelmähoitoa) voidaan käyttää tietyin edellytyksin. Mikäli potilaan suorituskyky on alentunut (PS 2), suositellaan kemoterapiaa monoterapiana tai yhdistelmähoitona tai palliativista hoitoa.

### 2.2.2 Eurooppalainen hoitosuositus

Eurooppalaisen onkologijärjestön (European Society for Medical Oncology, ESMO) hoitosuositus on viimeksi päivitetty elokuussa 2016, jolloin pembrolitsumabilla ei vielä ollut Euroopassa myyntilupaa ei-pienisoluisen keuhkosityövän ensilinjan hoitoon (Novello ym. 2016). Suosituksen mukaan systeemistä hoitoa tulisi tarjota kaikille metastasoinutta tautia (levinneisyysaste IV) sairastaville potilaille, joiden suorituskyky on hyvä tai melko hyvä (ECOG 0–2). Mikäli suorituskyky on huonompi (ECOG 3–4), suositellaan vain tukihoidoa (best supportive care).

Keskeisiä hoitovaihtoehtoja ensilinjan systeemiseksi hoidoksi ovat:

- **Platinayhdisteen ja toisen solunsalpaajan yhdistelmä** (jatkossa ”platinapohjainen kemoterapia”) on ensisijainen hoitovaihtoehto kasvaimille, joissa ei ole EGFR- tai ALK-positiivisia mutaatioita. Yhdistelmähoidon kestoksi suositellaan neljä hoitosykliä, jonka jälkeen jatketaan ylläpitohoitoa vähemmän toksisena monoterapiana. Mikäli potilas ei sovellu ylläpito-monoterapiaan, voidaan platinapohjaista kemoterapiaa antaa 4–6 sykliä. (Novello ym. 2016)
  - Platinayhdisteen ja toisen solunsalpaajan (gemsitabiini, vinorelbiini, taksaanit) yhdistelmää suositellaan edennyttä levyepiteeliperäistä syöpää sairastaville, joilla ei ole merkittäviä liitännäissairauksia ja suorituskyky on hyvä (PS 0–2).
  - **Nab-paklitakseli**<sup>1</sup> yhdessä karboplatiinin kanssa on hoitovaihtoehto potilaille, joilla on suuri neurotoksisuuden riski, yliherkkyys paklitakselille tai vasta-aihe paklitakseli-hoidon esilääkkeille.
  - **Pemetreksediä** yhdessä sisplatiinin kanssa (ja sen jälkeen pemetreksedi-monoterapiaa ylläpitohoitona) voidaan käyttää ei-levyepiteeliperäisen syövän hoitoon.
- **Bevasitsumabia** yhdessä platinapohjaisen kemoterapian kanssa kuuden syklin ajan (ja sen jälkeen bevasitsumabi-monoterapiana kunnes tauti etenee tai ilmaantuu sietämätöntä toksisuutta) voidaan harkita käytettäväksi potilaille, joilla on ei-levyepiteeliperäinen syöpä ja hyvä suorituskyky (ECOG 0–1).

Pembrolitsumabi mainitaan eurooppalaisessa hoitosuosituksessa toisen linjan hoitovaihtoehtona, mutta toistaiseksi ei vielä ensilinjan hoitovaihtoehtona (Novello ym. 2016). Suosituksessa ei myöskään ole nimetty erillisiä ensilinjan hoitovaihtoehtoja kasvaimen PD-L1-statuksen mukaan. Syksyllä 2017 ESMO on kuitenkin julkaissut päivitetyn taskuoppaan ei-pienisoluisen keuhkosityövän hoidosta (ESMO 2017). Tässä oppaassa pembrolitsumabia suositellaan tietyin edellytyksin ensilinjan hoitovaihtoehdoksi sekä levyepiteeliperäisen että ei-levyepiteeliperäisen syövän hoitoon.

<sup>1</sup> paklitakseli albumiiniin sidottuna nanopartikkelivalmisteena

### 2.2.3 Suomalainen käypä hoito -suositus ja arvioinnin vertailuhoitojen raja

Suomalainen keuhkosityövän käypä hoito -suositus on päivitetty maaliskuussa 2017. Suosituksen mukaan hyväkuntoisen (ECOG/WHO 0–1) potilaan ensilinjan hoito on platinayhdisteen ja toisen solunsalpaajan yhdistelmä. Pemetreksediä voidaan käyttää ei-levyepiteeliperäisen syövän hoitoon. Iäkkäille potilaille sekä potilaille joiden suorituskyky on alentunut (ECOG/WHO 2) suositellaan ensisijaisesti yksittäistä solunsalpaajaa.

Suosituksessa todetaan pembrolitsumabin pidentäneen kokonaiselossaoloaika (OS) sekä elossaoloaika ennen taudin etenemistä (PFS) platinayhdistelmähoitoon verrattuna, kun PD-L1-ilmentymisen taso kasvaimessa on vähintään 50 % (TPS  $\geq$  50 %). Vastaavaa hyötyä ei saavutettu toisella PD-1-vasta-aineella, nivolumabilla. Nivolumabi-tutkimuksessa kasvaimen PD-L1-ilmentymisen taso oli kuitenkin alhaisempi, TPS  $\geq$  1 %. Suomalainen käypä hoito -suositus jää toistaiseksi odottamaan lisää tutkimustietoa PD-1-vasta-aineiden asemasta ensilinjan hoidossa. (Käypä hoito -suositus 2017)

Käypä hoito -suosituksen mukaan bevasitsumabin kliininen hyöty ei-levyepiteeliperäisen ei-pienisoluisen keuhkosityövän hoidossa on epäselvä ja sen käyttöön liittyy rajoituksia verenvuotoriskin vuoksi. Näistä syistä sekä korkeista kustannuksista johtuen bevasitsumabin käyttö keuhkosityövän hoidossa on ollut Suomessa vähäistä (Käypä hoito -suositus 2017). Lisäksi käypä hoito -suosituksessa (2017) ei mainita nab-paklitakselia yhtenä hoitovaihtoehtona, ja myös kliinisen asiantuntijan mukaan sen käyttö on Suomessa ollut vähäistä.

Näistä syistä johtuen bevasitsumabia ja nab-paklitakselia ei otettu mukaan pembrolitsumabin vertailuhoidoiksi tässä arvioinnissa (vrt. *taulukko 1*). Keskeisiä vertailuhaittoja ovat siis platinapohjainen kemoterapia sekä ei-pienisoluisille kasvaimille pemetreksediä sisältävä hoito.

# 3 KLIININEN VAIKUTTAVUUS JA TURVALLISUUS

## 3.1 Pembrolitsumabin vaikutuksia koskevat tutkimukset

Kirjallisuushaun<sup>2</sup> (liite 1) avulla tunnistettiin yksi satunnaistettu faasin III tutkimus, jossa tarkastellaan pembrolitsumabin vaikutuksia PD-L1-positiivisen ei-pienisoluisen keuhkosyövän ensilinjan hoidossa. Lisäksi arvioinnissa hyödynnettiin soveltuvin osin ulkomaisten arviointi-tyksiköiden tuottamia raportteja ja kannanottoja (liite 2).

### KEYNOTE-024-tutkimus

Pembrolitsumabin myyntiluvan laajennus metastasoineen PD-L1-positiivisen ei-pienisoluisen keuhkosyövän ensilinjan hoitoon perustuu pääasiassa KEYNOTE-024-tutkimukseen (Reck ym. 2016). Kyseessä on satunnaistettu, sokkouttamaton faasin III tutkimus, jossa oli mukana 305 aikuispotilasta. Potilailla tuli olla histologisesti tai sytologisesti varmennettu levinneisyysasteen IV ei-pienisoluisen keuhkosyöpä ilman EGFR- tai ALK-positiivisia mutaatioita. Kasvaimen PD-L1-ilmentymisen taso tuli olla vähintään 50 %, ja potilaiden elinajan odote vähintään 3 kuukautta. Lisäksi potilailta edellytettiin hyvää suorituskykyä (ECOG 0–1). Potilaat eivät olleet saaneet aiempaa systeemistä hoitoa metastasoineeseen tautiin.

Poissulkukriteerit olivat muun muassa hoitamattomat aivometastaasit, aktiivinen autoimmuunisairaus, aktiivinen interstittiaalinen keuhkosairaus tai aiempi glukokortikoidihoitoa vaatinut keuhkotulehdus (pneumoniitti). Systeeminen glukokortikoidihoito (pois lukien lisämunuaisen tai aivolisäkkeen vajaatoiminnan korvaushoito) tai muu immunosuppressiivinen hoito olivat myös kiellettyjä.

Potilaiden ominaisuudet sekä keskeiset mittaustulokset alkutilanteessa on esitetty taulukossa 2. Potilaat satunnaistettiin saamaan

- pembrolitsumabia 200 mg laskimonsisäisesti kolmen viikon välein yhteensä 35 syklin eli noin kahden vuoden ajan (n = 154) tai
- tutkijan valitsemaa platinapohjaista kemoterapiaa 4–6 syklin ajan (n = 151). Tässä hoitoryhmässä (jatkossa "kemoterapiaryhmä") vaihtoehtoina oli viisi erilaista lääkeaineyhdistelmää, joihin potilaat jakautuivat olla olevan listauksen mukaisesti. Pemetreksediä sisältävät hoidot sallittiin vain potilaille, joiden kasvain oli histologialtaan ei-levyepiteeliperäinen. Näille potilaille pemetreksediä käytettiin myös ylläpito-  
hoitona yhdistelmähoiton päättymisen jälkeen.
  - karboplatiini + pemetreksedi (n = 67)
  - sisplatiini + pemetreksedi (n = 36)
  - karboplatiini + gemsitabiini (n = 20)
  - sisplatiini + gemsitabiini (n = 11)
  - karboplatiini + paklitakseli (n = 17)

Hoitoa jatkettiin taudin etenemiseen saakka tai kunnes ilmaantui sietämättömiä haittavaikutuksia tai potilas tai tutkija päätti keskeyttää hoidon. Kummassakin hoitoryhmässä hoidon jatkaminen taudin etenemisen jälkeen oli mahdollista, mikäli potilaan vointi oli kliinisesti stabiili ja tutkijan arvion mukaan potilas hyötyi hoidosta. Hoidon enimmäiskesto oli yllä mainittujen syklien lukumäärä (4–35). Kemoterapiaryhmän potilaille sallittiin siirtyminen pembrolitsumabi-hoitoon, mikäli heidän tautinsa eteni ja turvallisuuskriteerit täyttyivät.

<sup>2</sup> Alkuperäinen haku tehtiin Pubmed- ja Scopus-tietokantoihin maaliskuussa 2017. Haku toistettiin 21.9.2017 eikä tuolloin löytynyt uusia, kirjallisuushaun kriteerit (ks. liite 1) täyttäviä tutkimuksia. Myöskään merkittäviä päivityksiä aiemmin tunnistetun KEYNOTE-024-tutkimuksen tuloksiin ei löytynyt. Maaliskuun jälkeen on lähinnä julkaistu tuloksia faasin I KEYNOTE-001-tutkimuksesta.

**Taulukko 2.** Potilaiden ominaisuudet KEYNOTE-024-tutkimuksessa sekä keskeiset mit-taustulokset alkutilanteessa (EPAR 2017, Reck ym. 2016).

	Pembrolitsumabi-ryhmä (n = 154)	Kemoterapiaryhmä (n = 151)
Mediaani-ikä, vuotta (vaihteluväli)	65 (33–90)	66 (38–85)
Ikä < 65v, n (%)	77 (50)	64 (42)
Ikä ≥ 65v, n (%)	77 (50)	87 (58)
Miehiä, n (%)	92 (60)	95 (63)
ECOG-suorituskyky, n (%)		
0	54 (35)	53 (35)
1	99 (64)	98 (65)
Tupakointistatus, n (%)		
Tupakoi nykyisin	34 (22)	31 (21)
Lopettanut	115 (75)	101 (67)
Ei koskaan tupakoinut	5 (3)	19 (13)
Kasvaimen histologia, n (%)		
Levyepiteeliperäinen	29 (19)	27 (18)
Ei-levyepiteeliperäinen	125 (81)	124 (82)
Aivometastaasit, n (%)	18 (12)	10 (7)

Toiseen välianalyysiin mennessä (9.5.2016) hoidon keston mediaani oli pembrolitsumabi-ryhmän potilailla 7,0 kuukautta (vaihteluväli 1 päivä – 18,7 kuukautta) ja kemoterapiaryhmän potilailla 3,5 kuukautta (1 päivä – 16,8 kuukautta). 48 % pembrolitsumabi-ryhmän ja 10 % kemoterapiaryhmän potilaista sai edelleen tutkimuslääkettä. Kemoterapiaryhmän potilaista 44 % (n = 66) oli siirtynyt saamaan pembrolitsumabi-hoitoa taudin etenemisen jälkeen ja heistä 58 % (n = 38) sai edelleen pembrolitsumabia.

Tässä arviointiraportissa esitetään KEYNOTE-024-tutkimuksen tulokset toisesta ennalta-määritellystä välianalyysistä (data cutoff date 9.5.2016). Kyseisessä analyysissä havaittiin pembrolitsumabille suotuisat kokonaiselossaoloajan tulokset, joiden perusteella tutkimus keskeytettiin ja pembrolitsumabi-hoito mahdollistettiin myös kemoterapiaryhmän potilaille. KEYNOTE-024-tutkimuksen ensisijainen tulosmuuttuja oli elossaoloaika ennen taudin ete-nemistä (progression-free survival, PFS).

Potilaiden saamia jatkohoitoja ja niiden kestoa on kuvattu tarkemmin *taulukossa 3*. Taulukon tiedot ovat toisen välianalyysin jälkeisestä ajankohdasta (data cutoff 5.1.2017, Brahmer ym. 2017), jolloin toisen linjan hoitoa oli saanut lähes kolmannes pembrolitsumabi-ryhmän poti-laista (31 %, n = 48) ja lähes kaksi kolmasosaa kemoterapiaryhmän potilaista (64 %, n = 97).

**Taulukko 3.** KEYNOTE-024-tutkimuksessa toteutuneet toisen linjan hoidot (data cutoff date 5.1.2017, Brahmer ym. 2017)

	n (%)	Hoidon kesto, kk (mediaani)
<b>2. LINJAN HOITO, PEMBROLITSUMABI-RYHMÄ (n = 48)</b>		
<b>Platinapohjainen hoito</b>	42 (87,5)	3,6
karboplatiini + pemetreksedi <sup>1</sup>	17 (35,4)	-
karboplatiini + paklitakseli <sup>2</sup>	9 (18,8)	-
karboplatiini + gemsitabiini	8 (16,7)	-
sisplatiini + pemetreksedi	5 (10,4)	-
sisplatiini + gemsitabiini	2 (4,2)	-
platina + pemetreksedi	1 (2,1)	-
<b>Muu hoito<sup>3</sup></b>	6 (12,5)	2,8
<b>2. LINJAN HOITO, KEMOTERPIARYHMÄ (n = 97)</b>		
<b>Pembrolitsumabi</b> (crossover tutkimuksen puitteissa)	79 (81,4)	4,2
<b>PD-1-vasta-ainehoito</b> (muu kuin tutkimuksen puitteissa tapahtunut ryhmänvaihto, "outside of crossover")	12 (12,4)	3,0
Nivolumabi	9 (9,3)	-
Pembrolitsumabi	3 (3,1)	-
<b>Muu hoito<sup>4</sup></b>	6 (6,2)	1,9

<sup>1</sup>Yksi potilas sai triplettihoitoa, jossa oli mukana myös bevasitsumabi

<sup>2</sup>Kolme potilasta sai triplettihoitoa, jossa oli mukana myös bevasitsumabi

<sup>3</sup>Yksi potilas sai pemetreksedin ja bevasitsumabin yhdistelmähoitoa, muut potilaat eri valmisteita monoterapiana

<sup>4</sup>Kaksi potilasta sai karboplatiinipohjaista yhdistelmähoitoa, muut potilaat eri valmisteita monoterapiana

### 3.2 Meneillään olevat tutkimukset

Kirjallisuushaku meneillään olevien tutkimusten tunnistamiseksi on kuvattu *liitteessä 1*. Haussa tunnistettiin viisi meneillään olevaa faasin III tutkimusta, jotka käsittelevät pembrolitsumabin vaikutuksia keuhkosityövän ensilinjan hoidossa. Yksi näistä tutkimuksista liittyy pienisoluisen keuhkosityövän hoitoon ja muissa tutkimuksissa käsitellään ei-pienisoluisen keuhkosityövän hoitoa. Hoidon kohdepopulaatio vaihtelee eri tutkimuksissa myös sen mukaan, hoidetaanko levyepiteeliperäistä vai ei-levyepiteeliperäistä syöpää. Kaikissa tutkimuksissa pembrolitsumabin annostelu on sama (200 mg laskimonsisäisesti), mutta monoterapian ohella pembrolitsumabin vaikutuksia tutkitaan myös erilaisina kombinaatioina muiden lääkkeiden kanssa. Tarkemmat tiedot tutkimuspopulaatioista ja tutkimushaaroista on esitetty taulukkona *liitteessä 1*.

Keuhkosityövän lisäksi pembrolitsumabin vaikutuksia tutkitaan myös monien muiden sairauksien hoidossa. Näitä tutkimuksia Fimea on kartoittanut jo aiemmin (Härkönen ym. 2016a).

### 3.3 Pembrolitsumabi-hoidon vaikutus hoidon lopputuloksiin

Ei-pienisoluisen keuhkosityövän hoitoa kohdennettaessa on nykykäsitteiden mukaan yhä tärkeämpää erottaa toisistaan taudin histologiset ja immunohistokemialliset alatyypit (Mali ym. 2013, Travis ym. 2015). KEYNOTE-024 -tutkimuksen tulokset on kuitenkin raportoitu pääasiassa siten, ettei tuloksia ole eroteltu taudin histologian mukaan (levyepiteeliperäinen vs. ei-levyepiteeliperäinen syöpä). Ainoastaan alaryhmäanalyysien yhteydessä (alaluku 3.4) tulokset pyritään raportoimaan taudin histologian mukaan. KEYNOTE-024-tutkimuksen keuhkosityövistä 82 % oli histologialtaan ei-levyepiteeliperäisiä.

KEYNOTE-024-tutkimuksen keskeiset tulokset on koottu *taulukkoon 4*. Tuloksia käsitellään tarkemmin alaluvuissa 3.3.1–3.3.4.

**Taulukko 4.** KEYNOTE-024-tutkimuksen toisen välianalyysin (9.5.2016) keskeiset tulokset (EPAR 2017, Reck ym. 2016).

	Pembrolitsumabi (n = 154)	Kemoterapia (n = 151)	HR tai RR (95 %:n LV)
OS-mediaani, kk	N/A	N/A	HR 0,60 (0,41–0,89)
6 kk elossaolo-osuus, % (95 %:n LV)	80,2 (72,9–85,7)	72,4 (64,5–78,9)	-
12 kk elossaolo-osuus, %	69,9	54,2	-
PFS-mediaani, kk (95 %:n LV)	10,3 (6,7–N/A)	6,0 (4,2–6,2)	HR 0,50 (0,37–0,68)
6 kk PFS-osuus, % (95 %:n LV)	62,1 (53,8–69,4)	50,3 (41,9–58,2)	-
12 kk PFS-osuus, %	47	15	-
ORR, % (95 %:n LV)	44,8 (36,8–53,0)	27,8 (20,8–35,7)	RR 1,61 (1,18–2,20)
Hoitovasteen keston mediaani, kk	N/A	6,3	-
Hoitovasteen kesto			
≥ 2 kk, n (%)	68 (100,0)	42 (100,0)	-
≥ 4 kk, n (%)	59 (93,6)	33 (89,3)	-
≥ 6 kk, n (%)	43 (88,0)	16 (59,4)	-
≥ 9 kk, n (%)	15 (81,9)	4 (36,2)	-

OS: kokonaiselossaoloaika; PFS: elossaoloaika ennen taudin etenemistä; PFS-osuus: niiden potilaiden osuus, jotka ovat elossa ja joiden tauti ei ole edennyt; ORR: objektiivisesti arvioitu hoitovaste (täydellisen tai osittaisen hoitovasteen saavuttaneiden potilaiden osuus); LV: luottamusväli; N/A: tulosta ei ole vielä saavutettu; HR: hasardisuhde (HR < 1 tarkoittaa, että pembrolitsumabin vaikutus on kemoterapian vaikutusta suotuisampi); RR: riskisuhde (RR > 1 tarkoittaa, että pembrolitsumabin vaikutus on kemoterapian vaikutusta suotuisampi). RR on laskettu Fimean toimesta.

### 3.3.1 Kokonaiselossaoloaika (OS) ja elossaolo-osuudet

Elossaolo-osuus oli 6 kuukauden kohdalla pembrolitsumabi-ryhmän potilailla 80 % ja kemoterapiaa saaneilla potilailla 72 %. Elossaolo-osuudet 12 kuukauden kohdalla olivat vastavasti 70 % ja 54 % (EPAR 2017). (Taulukko 4)

Kokonaiselossaoloajan mediaania ei ollut toiseen välianalyysiin mennessä (9.5.2016) saavutettu KEYNOTE-024-tutkimuksen kummassakaan hoitoryhmässä. Kuolleisuuden hasardisuhde oli 0,60 (95 %:n LV 0,41–0,89). (Reck ym. 2016) (Taulukko 4)

KEYNOTE-024-tutkimuksen lisäanalyysiin (5.1.2017) mennessä 41 % pembrolitsumabi-ryhmän (n = 63) ja 56 % kemoterapiaryhmän potilaista (n = 84) oli kuollut. Kokonaiselossaoloajan mediaani kemoterapiaa saaneilla potilailla oli 14,5 kuukautta (95 %:n LV 9,8–19,6), mutta pembrolitsumabi-ryhmässä mediaania ei ollut vielä saavutettu (hasardisuhde 0,63; 95 %:n LV 0,46–0,88). (Brahmer ym. 2017) Näiden lisäanalyysin tulosten tulkinnassa on kuitenkin huomioitava, että toisen välianalyysin ajankohdasta (9.5.2016) eteenpäin ryhmänvaihto on ollut KEYNOTE-024-tutkimuksessa sallittua eli kemoterapiaryhmän potilailla on ollut mahdollisuus siirtyä pembrolitsumabi-hoitoon. Myös ennen toista välianalyysiä siirtymien pembrolitsumabi-hoitoon oli sallittu kemoterapiaryhmän potilaille, mikäli heidän tautinsa eteni ja turvallisuuskriteerit täyttyivät.

Tulosten tulkintaa hankaloittaa merkittävä crossover-ilmiö sekä seuraavien hoitolinjojen vaikutus. Lisäanalyysiin (5.1.2017) mennessä 64 % (n = 97) kemoterapiaryhmän potilaista oli saanut toisen linjan hoitoa, ja näistä hoidoista lähes kaikki (94 %, n = 91) olivat PD-1-vastaineita<sup>3</sup> (Brahmer ym. 2017).

### 3.3.2 Elossaoloaika ennen taudin etenemistä (PFS)

KEYNOTE-024-tutkimuksessa elossaoloajan mediaani ennen taudin etenemistä (PFS-mediaani) oli pembrolitsumabi-ryhmän potilailla 10,3 kuukautta ja kemoterapiaa saaneilla potilailla 6,0 kuukautta (hasardisuhde 0,50; 95 %:n LV 0,37–0,68). (Taulukko 4)

Kuuden kuukauden kohdalla niiden potilaiden osuus, jotka olivat elossa ja joiden tauti ei ollut edennyt, oli pembrolitsumabi-ryhmässä 62 % ja kemoterapiaryhmässä 50 %. Vastaavat osuudet 12 kuukauden kohdalla olivat 47 % ja 15 % (EPAR 2017). (Taulukko 4)

<sup>3</sup> 82 potilasta sai pembrolitsumabia ja 9 potilasta nivolumabia (Brahmer ym. 2017)

### 3.3.3 Hoitovaste (ORR)

Objektiivisesti arvioidun täydellisen tai osittaisen hoitovasteen saavutti 45 % pembrolitsumabi-ryhmän potilaista ja 28 % kemoterapiaa saaneista potilaista (riskisuhde 1,61; 95 %:n LV 1,18–2,20). Suurin osa saavutetuista hoitovasteista oli osittaisia. Täydellisen hoitovasteen saavutti pembrolitsumabi-ryhmässä kuusi potilasta (3,9 %) ja kemoterapiaryhmässä vain yksi potilas (0,7 %) (EPAR 2017). Mediaaniaika hoitovasteen saavuttamiselle oli molemmissa ryhmissä 2,2 kuukautta. Hoitovasteen keston mediaania ei ole saavutettu pembrolitsumabi-ryhmässä, mutta kemoterapiaryhmän potilailla se oli 6,3 kuukautta. (Taulukko 4)

Objektiivista hoitovastetta arvioitiin KEYNOTE-024-tutkimuksessa RECIST v1.1 -kriteeristön mukaisesti.

### 3.3.4 Potilaiden raportoimat lopputulokset

KEYNOTE-024-tutkimuksessa potilaiden raportoimia lopputuloksia mitattiin EORTC-QLQ-C30-elämänlaatumittarilla<sup>4</sup>, ja tulokset raportoitiin keskimääräisenä pisteiden muutoksena alkutilanteen ja viikon 15 välillä. EORTC-QLQ-C30-mittarissa vastaukset pisteytetään asteikolla 0–100, ja suurempi pistemäärä kuvastaa parempaa vastetta. (EPAR 2017)

Toiseen välianalyysiin mennessä (9.5.2016) alkutilanteen mittausarvot olivat käytettävissä 282 potilaalta ja viikon 15 mittausarvot 201 potilaalta. Pembrolitsumabi-ryhmän potilailla yleinen terveydentila/elämänlaatu<sup>5</sup> oli parantunut 6,9 pistettä ja kemoterapiaryhmän potilailla huonontunut 0,9 pistettä (taulukko 5). Ryhmien välinen ero pisteiden muutoksessa oli 7,8 pistettä (95 %:n LV 2,85–12,79). (EPAR 2017)

**Taulukko 5.** Yleisen terveydentilan ja elämänlaadun EORTC QLQ-C30-pisteet KEYNOTE-024-tutkimuksessa (EPAR 2017)

	Pembrolitsumabi		Kemoterapia	
	n		n	
Alkutilanne, pisteiden keskiarvo (keskihajonta)	145*	62,24 (22,27)	137*	59,85 (22,31)
Viikko 15, pisteiden keskiarvo (keskihajonta)	109*	70,95 (21,23)	92*	63,68 (20,55)
Pisteiden muutos, LS mean (95 %:n LV)	150**	6,94 (3,29–10,58)	147**	-0,88 (-4,78–3,02)
Ryhmien välinen ero pisteiden muutoksessa, LS mean (95 %:n LV)		7,82 (2,85–12,79)		

\*Niiden potilaiden lukumäärä, joilla ei puuttuvaa tietoa kyseisessä aikapisteessä

\*\*Analyysissä mukana olleiden potilaiden lukumäärä

Tutkimuksessa selvitettiin komposiittimuuttujana erityisesti seuraavien oireiden huononemiseen kuluvaan aikaan (time to deterioration, TTD): yskä (LC13-Q1), rintakipu (LC13-Q10) ja hengenahdistus (LC13-Q3-5). TTD-analysissä arvioitiin, kuinka kauan kului aikaa siihen etä ainakin yksi kolmesta oireesta pahentui vähintään 10 pisteen verran alkutilanteeseen verrattuna. TTD-analyysin perusteella on viitteitä siitä, että pembrolitsumabi-hoito voi hidastaa yskän, rintakivun ja hengenahdistuksen pahenemista kemoterapiaan verrattuna (EPAR 2017, myyntiluvan haltijan toimittama materiaali).

## 3.4 Alaryhmäanalyysit

### Kasvaimen histologia (levyepiteeliperäinen vs. ei-levyepiteeliperäinen)

Pembrolitsumabin vaikutus elossaoloaikaan ennen taudin etenemistä (PFS) vaikuttaisi olevan samaa suuruusluokkaa kasvaimen histologiasta riippumatta. KEYNOTE-024-tutkimuksessa ei-levyepiteeliperäisten kasvainten hoidossa PFS-mediaanin hasardisuhde oli 0,55 (95 %:n LV 0,39–0,76) ja levyepiteeliperäisten kasvainten hoidossa vastaavasti 0,35 (95 %:n LV 0,17–0,71). KEYNOTE-024-tutkimuksen kasvaimista 82 % (n = 249) oli histologialtaan ei-levyepiteeliperäisiä ja 18 % (n = 56) oli levyepiteeliperäisiä.

<sup>4</sup> EORTC = European Organization for Research and Treatment of Cancer; QLQ = Quality of Life Questionnaire

<sup>5</sup> EORTC QLQ-C30 Global health status / QoL



## Muut alaryhmät

Myöskään muissa alaryhmissä (esim. ikä < 65 vuotta vs. ≥ 65 vuotta tai suorituskyky ECOG 0 vs. ECOG 1) ei todettu merkittävää eroa pembrolitsumabin vaikutuksessa elossaoloaikaan ennen taudin etenemistä. Naisilla vaikutuksen suuruus oli hieman pienempi kuin miehillä, mutta tulosten perusteella ei voida päätellä, että vaikutus olisi merkittävästi erilainen. Naisilla PFS-mediaanin hasardisuhde oli 0,75 (95 %:n LV 0,46–1,21) ja miehillä 0,39 (95 %:n LV 0,26–0,58).

Pembrolitsumabi-hoidon hyödyt ovat toistaiseksi epäselvät potilailla, jotka eivät ole koskaan tupakoineet (PFS:n hasardisuhde 0,90; 95 %:n LV 0,11–7,59). Tämä johtunee ennen kaikkea kyseisten potilaiden vähäisestä määrästä (n = 24) KEYNOTE-024-tutkimuksessa. (Reck ym. 2016)

## 3.5 Pembrolitsumabi-hoidon turvallisuus

### 3.5.1 Kliinisissä tutkimuksissa raportoidut tiedot

KEYNOTE-024-tutkimuksessa pembrolitsumabi-ryhmän potilailla esiintyi hoitoon liittyviä haittavaikutuksia vähemmän (73 %) kuin kemoterapiaa saaneilla potilailla (90 %). Myös vakavia, haitta-asteen 3–5, hoitoon liittyviä haittavaikutuksia ilmeni vähemmän pembrolitsumabi-ryhmässä kuin kemoterapiaryhmässä (27 % vs. 53 %). Hoidon keskeyttäminen haittavaikutuksen vuoksi oli hieman yleisempää kemoterapiaryhmän potilailla (7 % vs. 11 %). (Taulukko 6)

Yleisimpiä hoitoon liittyviä haittavaikutuksia pembrolitsumabi-ryhmän potilailla olivat ripuli, kuume, uupumus, pahoinvointi ja alentunut ruokahalu. (Taulukko 6)

Immunologisia haittavaikutuksia esiintyi huomattavasti enemmän pembrolitsumabi-ryhmän potilailla (29 %) kuin kemoterapiaa saaneilla potilailla (5 %). Kaikkien immunologisten haittojen yhteyttä tutkimuslääkkeeseen ei kuitenkaan ole varmennettu. Yleisimpiä immunologisia haittoja pembrolitsumabi-ryhmän potilailla olivat kilpirauhasen vajaatoiminta (9 %), kilpirauhasen liikatoiminta (8 %) ja pneumoniitti eli keuhkotulehdus (6 %). Vakavista, haitta-asteen 3–5, immunologisista haittavaikutuksista yleisimpiä olivat pembrolitsumabi-ryhmän potilailla vaikeat ihoreaktiot (4 %), pneumoniitti (3 %) ja koliitti (1 %). Yhtään kuolemaan johtanutta immunologista haittaa ei raportoitu pembrolitsumabi- eikä kemoterapiaryhmässä (EPAR 2017). Hoitoon liittyvän immunologisen haittavaikutuksen vuoksi intervention keskeyttäneitä potilaita oli pembrolitsumabi-ryhmässä 6 (4 %), mutta kemoterapiaryhmässä ei yhtään (EPAR 2017). (Taulukko 6)

**Taulukko 6.** *Haittavaikutukset KEYNOTE-024-tutkimuksessa (Reck ym. 2016).*

	Pembrolitsumabi (n = 154)		Kemoterapia (n = 150)	
	%	%	%	%
<b>Hoitoon liittyvät haittavaikutukset</b>	<b>Haitta-aste 1–5</b>	<b>Haitta-aste 3–5</b>	<b>Haitta-aste 1–5</b>	<b>Haitta-aste 3–5</b>
Kaikki	73,4	26,6	90,0	53,3
Vakavat (serious)*	21,4	18,8	20,7	19,3
Hoidon keskeyttämiseen johtaneet	7,1	5,2	10,7	6,0
Kuolemaan johtaneet (haitta-aste 5)	0,6	0,6	2,0	2,0
<b>Yleisimmät hoitoon liittyvät haitta-vaikutukset, joita ilmeni vähintään 10 %:lla pembrolitsumabi- tai kemoterapiaryhmän potilaista</b>				
Pahoinvointi	9,7	0	43,3	2,0
Anemia	5,2	1,9	44,0	19,3
Uupumus	10,4	1,3	28,7	3,3
Alentunut ruokahalu	9,1	0	26,0	2,7
Ripuli	14,3	3,9	13,3	1,3
Neutropenia / alentunut neutrofiilipitoisuus	0,6	0	36,0	17,3
Oksentelu	2,6	0,6	20,0	0,7
Kuume	10,4	0	5,3	0
Ummetus	3,9	0	11,3	0
Suutulehdus (stomatiitti)	2,6	0	12,0	1,3
Suurentunut veren kreatiniinipitoisuus	1,9	0	10,0	0,7
Trombosytopenia / alentunut trombosyyttipitoisuus	0	0	23,3	11,3
Alentunut valkosolupitoisuus	0,6	0	10,7	2,0
Makuhäiriö (dysgeusia)	0,6	0	10,0	0
<b>Immunologiset haittavaikutukset (kaikki eivät välttämättä ole hoitoon liittyviä)</b>				
Kaikki	29,2	9,7	4,7	0,7
Kilpirauhasen vajaatoiminta	9,1	0	1,3	0
Kilpirauhasen liikatoiminta	7,8	0	1,3	0
Keuhkotulehdus (pneumoniitti)	5,8	2,6	0,7	0,7
Infuusioreaktio	4,5	0	1,3	0
Vaikea (severe) ihoreaktio	3,9	3,9	0	0
Kilpirauhastulehdus	2,6	0	0	0
Paksusuolitulehdus (koliitti)	1,9	1,3	0	0
Lihastulehdus	1,9	0	0	0
Aivolisäkkeen tulehdus	0,6	0,6	0	0
Munuaistulehdus	0,6	0,6	0	0
Haimatulehdus	0,6	0,6	0	0
Tyypin 1 diabetes	0,6	0,6	0	0

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

**\*Vakava haittavaikutus:** Lääkevalmisteen aiheuttama kuolemaan johtava, henkeä uhkaava, sairaalahoidon aloittamista tai jatkamista vaativa, pysyvään tai merkittävään toimintaesteisyyteen tai -kyvyttömyyteen johtava vaikutus tai synnynäinen anomalia tai epämuodostuma (Direktiivi 2001/83/EY).

Pembrolitsumabin siedettävyydessä ei ole todettu merkittäviä eroja ikäryhmien (<65v, 65–74v, 75–84v, 85+v) tai potilaan suorituskyvyn mukaisissa alaryhmissä (EPAR 2017). Pembrolitsumabin turvallisuutta ei-pienisoluisen keuhkosyövän ensilinjan hoidossa ei kuitenkaan ole tutkittu potilailla, joiden suorituskyky on alentunut (ECOG ≥ 2). Vaikutuksia ei ole tutkittu myöskään alle 18-vuotiailla eikä potilailla, joilla on vaikea munuaisten vajaatoiminta tai koh-

talainen tai vaikea maksan vajaatoiminta (Valmisteyhteenveto, pembrolitsumabi). Muita keskeisiä KEYNOTE-024-tutkimuksen poissulkukriteerejä on esitetty alaluvussa 3.1.

Sukupuolten välisessä vertailussa KEYNOTE-024-tutkimuksessa (EPAR 2017) havaittiin, että haittavaikutukset olivat yhtä yleisiä miehillä ja naisilla, mutta naiset keskeyttivät pembrolitsumabi-hoidon useammin kuin miehet

- haittavaikutusten vuoksi (naiset 15 % vs. miehet 5 %)
- hoitoon liittyvien haittavaikutusten vuoksi (13 % vs. 3 %)
- vakavien (serious) haittavaikutusten vuoksi (15 % vs. 4 %)
- hoitoon liittyvien vakavien (serious) haittavaikutusten vuoksi (13 % vs. 2 %)

Tutkimusväestön pientä kokoa arveltiin yhdeksi syyksi näille sukupuolten välisille eroille. Kokonaisuutena arvioiden, pembrolitsumabin käyttöaiheen laajennuksen yhteydessä ei nousut esiin uusia turvallisuuteen liittyviä huolenaiheita (safety concerns). Johtopäätöksenä Euroopan lääkeviraston (EMA) arviointiraportissa todetaan, että pembrolitsumabin turvallisuusprofiili vaikuttaa suotuisalta kemoterapiaan verrattuna ei-pienisoluisen keuhkosityövän ensilinjan hoidossa. Riskinhallintasuunnitelma on esitetty tarkemmin EMA:n arviointiraportissa. (EPAR 2017)

### 3.5.2 Rekisteritiedot

#### Kansainvälinen tietokanta (Adreports)

EU ylläpitää tietokantaa, jonne kootaan ilmoituksia lääkkeiden epäillyistä haittavaikutuksista ([www.adreports.eu](http://www.adreports.eu)). Tietokanta on tarkoitettu ensisijaisesti Euroopan lääkeviraston sidosryhmien käyttöön, eikä sinne koottujen haittailmoitusten yhteyttä lääkkeeseen ole varmennettu.

Pembrolitsumabi on saanut myyntiluvan Euroopassa heinäkuussa 2015, ja tietokantaan oli helmikuuhun 2017 mennessä ilmoitettu 1 805 tapausta, joissa epäiltiin ilmenneen pembrolitsumabin (Keytruda®) haittavaikutuksia. Näiden rekisteritietojen perusteella ei tiedetä, mihin pembrolitsumabin käyttöaiheeseen ilmoitetut haittaepäilyt liittyvät. Mahdollisen haittavaikutuksen saaneista henkilöistä 36 % oli 18–64-vuotiaita, 34 % oli 65–85-vuotiaita, 2 % oli yli 85-vuotiaita ja 27 % tapauksista ikä ei ollut tiedossa.

Erlaisia haittatapahtumia mainittiin yhteensä 3 779 kappaletta, eli yhdellä henkilöllä saattoi esiintyä enemmän kuin yksi haittatapahtuma. Kuolemaan johtaneita haittoja raportoitiin 866. *Taulukossa 7* on esitetty yleisimmin raportoidut haitat, joita ilmeni vähintään 100 henkilöllä, sekä kaikki haitat, joiden raportoitiin johtaneen kuolemaan.

**Taulukko 7.** Yleisimmät (vähintään 100 ilmoitusta) sekä kaikki kuolemaan johtaneet pembrolitumabi-hoidon haittavaikutukset Adrreports-tietokannan mukaan.

Haittavaikutus	Ilmoitukset yhteensä (n)	Kuolemaan johtaneet (n)
yleisoireet tai pistoskohdan reaktiot	775	470
kasvaimet (hyvänlaatuiset, pahanlaatuiset tai määrittämättömät)	563	224
vammat, myrkytykset ja toimenpiteeseen liittyvät reaktiot	467	9
hengitysteihin, rintakehään tai mediastiniin liittyvät haitat	212	35
maha-suolikanavan haitat	212	10
hermostoon liittyvät haitat	189	12
tutkimukseen liittyvät haitat (investigations)	145	3
ihon ja ihonalaiskudoksen haitat	137	5
infektiot	136	26
tuki- ja liikuntaelimestön haitat	132	5
aineenvaihduntaan ja ravitsemukseen liittyvät haitat	113	7
endokriiniset haitat	110	2
munuaisten ja virtsateiden haitat	93	9
maksaan ja sappeen liittyvät (hepatobiliaariset) haitat	76	13
veren ja imusuoniston haitat	75	6
sydämeen liittyvät haitat	63	13
psykkiset haitat	57	4
verisuoniin liittyvät haitat	49	8
kirurgiset ja lääketieteelliset toimenpiteet	47	1
immuunijärjestelmän haitat	38	4

### Fimean haittavaikutusrekisteri

Fimean ylläpitämään kansalliseen haittavaikutusrekisteriin on 22.3.2017 mennessä tullut 5 ilmoitusta, joissa epäiltiin ilmenneen pembrolitumabi-hoitoon liittyviä haittavaikutuksia. Haittailmoitusten yhteyttä lääkkeeseen ei kuitenkaan ole varmennettu. Kolmessa tapauksessa pembrolitumabia oli käytetty melanooman hoitoon, yhdessä keuhkojen adenokarsinooman hoitoon ja yhdessä tapauksessa käyttöaihe ei ole tiedossa. Kolmessa tapauksessa ilmoitetut haitat liittyivät malignin taudin etenemiseen, yksi ilmoitus koski kilpirauhasen vajaatoimintaa ja yksi interstitiaalista keuhkosairautta/pneumoniittia. Kaikki ilmoitetut haitat olivat vakavia, ja kahdessa tapauksessa potilaan ilmoitettiin kuolleen haittavaikutuksen vuoksi.

### 3.6 Lisätiedon kerääminen

Myyntiluvan haltijan mukaan keuhkosityövän hoitojen seurannassa olisi keskeistä kerätä tietoa mm. aiemmista hoidoista, tupakointihistoriasta, EGFR-/ALK-mutaatiostuksesta, taudin etenemistä ja sen määrittämiseen käytetyistä menetelmistä, hoitovasteesta ja potilaan kokemasta elämänlaadusta. Lisäksi pembrolitumabi-hoitoon liittyen tulisi kerätä tietoa hoidon haittavaikutuksista sekä PD-L1-ilmentymisen määrittämisestä (PD-L1-ilmentymisen taso, käytetty testi, testituloksen tulkinta). Fimean näkemyksen mukaan yksityiskohtainen tieto hoidon kestosta sekä hoidon jatkamiseen tai lopettamiseen liittyvistä kliinisistä tekijöistä olisi erittäin tarpeellista.

### 3.7 Pohdinta

Pembrolitumabilla on todettu platinapohjaiseen kemoterapiaan verrattuna ei-pienisoluisen PD-L1-positiivisen keuhkosityövän ensilinjan hoidossa suotuisia vaikutuksia muun muassa seuraavissa muuttujissa: elossaoloaika ennen taudin etenemistä (PFS), 12 kuukauden elossaolo-osuus ja objektiivinen hoitovaste. Lisäksi yleistä terveydentilaa/elämänlaatua kuvaavien EORTC-QLQ-C30-pisteiden muutos oli pembrolitumabille suotuisa kemoterapiaan verrattuna. Elämänlaadussa ryhmien välillä havaitun eron (7,8 pistettä) kliininen merkitys ei kuitenkaan ole tiedossa.

Pembrolitsumabi-hoidon vaikutus elossaoloaikaan ennen taudin etenemistä on samaa suuruusluokkaa riippumatta siitä, onko kasvaimen histologia levyepiteeliperäinen vai ei-levyepiteeliperäinen. Tulosten tulkintaa hankaloittaa kuitenkin merkittävä crossover-ilmiö ja seuraavien hoitolinjojen vaikutus. Lisäksi tulokset ovat vielä keskeneräiset, sillä kokonaiselossaoloajan mediaania ei ole saavutettu pembrolitsumabi-ryhmän potilailla.

Pembrolitsumabi-hoidon turvallisuusprofiili tässä käyttöaiheen laajennuksessa on samankaltainen kuin pembrolitsumabille aiemmin myönnettyissä käyttöaiheissa.

Toistaiseksi pembrolitsumabi on ainoa PD-1-/PD-L1-vasta-aine, jolla on osoitettu teho ei-pienisoluisen keuhkosyövän ensilinjan hoidossa satunnaistetussa kliinisessä kokeessa, ja jolla on tähän myönnetty käyttöaihe Euroopassa.

Käyttöaiheen mukaisesti pembrolitsumabi-hoidon edellytyksenä on muun muassa se, että kasvaimen on validoidulla testillä varmistettu ilmentävän PD-L1-ligandia (TPS  $\geq$  50 %). PD-L1-ilmentymän mittaamiseen ja mittaustulosten hyödyntämiseen liittyy kuitenkin useita epävarmuustekijöitä, eikä PD-L1-markkerin testaaminen tietyvästi ole Suomessa vielä rutiininomainen käytäntö. Lisäksi PD-L1-pitoisuutta ei voida rutiininomaisesti aina määrittää kaikista näytteistä diagnoosin yhteydessä esimerkiksi näyttemateriaalin riittämättömyyden vuoksi. Olisi syytä pohtia, miten PD-L1-markkerin testaaminen järjestetään Suomessa luotettavasti ja kustannustehokkaasti diagnostiikkaan liittyvänä käytäntönä. Tulevaisuudessa on mahdollisesti käytettävissä myös muita biomarkkereita, joiden avulla voidaan tunnistaa PD-1-vasta-ainehoidosta parhaiten hyötyvät potilaat (esim. Villaruz & Socinski 2016).

Pembrolitsumabi-hoidon optimaalista kestoja ei tunneta. Valmisteyhteenvedon ohjeessa ei ole määritelty hoidon ajallisen keston enimmäispituutta. Ohjeen mukaan hoitoa jatketaan taudin etenemiseen saakka tai kunnes ilmaantuu toksisia vaikutuksia, joita ei voida hyväksyä. KEYNOTE-024-tutkimuksessa hoidon enimmäiskesto oli rajattu 35 sykliin eli noin kahteen vuoteen. Myös monissa kansainvälisissä suosituksissa (Ruotsi, Englanti, Skotlanti, Kanada) on käytetty vastaavaa kahden vuoden aikarajaa (*liite 2*). Enimmäiskeston lisäksi hoidon käytön edellytyksenä julkisessa terveydenhuollossa on monissa maissa lääkkeen hinnaalennus, jotta hoitoa voidaan pitää kustannus-vaikuttavana (*liite 2*).

Hoidon vaikuttavuutta ei ole näissä kansainvälisissä suosituksissa kyseenalaistettu. Esimerkiksi saksalaisessa arvioinnissa todetaan, että pembrolitsumabi voi tuoda merkittävää kokonaiselossaoloajan lisähyötyä (hint of considerable added benefit) platinapohjaiseen kemoterapiaan verrattuna. Elosaoloaikaan liittyvien tulosten keskeneräisyys on kuitenkin merkittävä epävarmuustekijä, ja esimerkiksi Englannissa suositus tullaan päivittämään, kunhan KEYNOTE-024-tutkimuksen lopulliset tulokset ovat käytettävissä. (*Liite 2*)

# 4 KUSTANNUKSET

---

Kustannusten arviointi on tehty Fimeassa. Myyntiluvan haltija toimitti Fimean käyttöön budjettivaikutusmallin. Mallia on kuvattu alaluvussa 4.3, ja sen rinnalla esitetään Fimean omia laskelmia.

Fimean tekemässä budjettivaikutusanalyysissä huomioitiin hoidon lääke- ja annostelukustannukset kahden ensimmäisen hoitolinjan ajalta. Pembrolitsumabi-hoidon kustannuksia verrattiin muiden hoitovaihtoehtojen hoito-osuuksilla painotettuun keskimääräiseen kustannukseen. Budjettivaikutusanalyysin lähtökohtana oli oletus, että pembrolitsumabi-hoitoa saavien potilaiden määrä ja siten myös hoidon kustannukset vakiintuvat kolmannelta vuodesta eteenpäin sen jälkeen kun käyttöaihe on laajentunut ei-pienisoluisen keuhkosityövän ensilinjan hoitoon.

## 4.1 Pembrolitsumabi-hoidon ja muiden hoitovaihtoehtojen lääke- ja annostelukustannukset

Pembrolitsumabia on saatavilla kahdessa eri pakkauskoossa: 50 mg<sup>6</sup> ja 100 mg<sup>7</sup>. Milli-gramma-hinta verottoman tukkumyyntihinnan mukaisesti on molemmissa pakkauksissa sama, 35,66 euroa. Yhteen annostelukertaan ensilinjan hoidossa tarvitaan 200 mg pembrolitsumabia, joten lääkekustannukset ovat 7 132,00 euroa annostelukertaa kohden. Pembrolitsumabin annostelussa ei synny lääkehävikkiä ensilinjan hoidon yhteydessä. Toisen linjan hoitona pembrolitsumabi annostellaan potilaan painon mukaan, 2 mg/kg. 73 kg painavalle esimerkkipotilaalle yhteen annostelukertaan tarvitaan kolme 50 mg:n pakkausta, jolloin pembrolitsumabin lääkekustannukset ovat 5 349,01 euroa annostelukertaa kohden.

*Taulukossa 8* on esitetty pembrolitsumabin ja sen vertailuhoidojen lääkekustannukset yhden hoitokuukauden eli keskimäärin 30,4 päivän ajalta. Kustannukset on laskettu suun kautta annosteltavalle vinorelbiniin verottomin vähittäismyyntihinnoin ja muille lääkkeille verottomin tukkumyyntihinnoin halvimman pakkausvaihtoehdon tai pakkausten yhdistelmän mukaan. Oletuksena oli, että ylijäävää osuutta injektiopulloista ei voi hyödyntää. Myöskään mahdollisia hoidon aikaisia annosmuutoksia ei huomioitu. Kustannukset laskettiin potilaalle, jonka paino on 73 kg ja pinta-ala 1,82 m<sup>2</sup> (Härkönen ym. 2016b, TLV 2015). Eri hoitovaihtoehtojen annosteluohjeet on kuvattu *liitteessä 3*.

Yhden annostelukerran kustannuksen arvioitiin olevan 307,36 euroa. Samaa annostelukustannusta käytettiin Fimean aiemmissa arvioinneissa (Härkönen ym. 2016b, 2016c), ja se vastaa indeksikorjattua syöpätautien erikoissairaanhoidon avohoitokäynnin yksikkökustannusta.

<sup>6</sup> Kuiva-aine välikonsentr. inf. nestettä varten, liuos

<sup>7</sup> Inf. konsentr., liuosta varten, 25mg/ml, 4ml

**Taulukko 8.** Pembrolitsumabin ja sen hoitovaihtoehtojen kuukausittaiset lääke- ja annostelukustannukset. Annostelu on laskettu potilaalle, jonka paino on 73 kg ja ihon pinta-ala 1,82 m<sup>2</sup>.

Lääke tai lääkeyhdistelmä	Lääkekustannukset / kuukausi, €	Annostelukustannukset / kuukausi, €
Pembrolitsumabi	10 330	445
Sisplatiini + pemetreksedi <sup>1</sup>	3 935 <sup>2</sup> 3 916 <sup>3</sup>	445
Sisplatiini + gemsitabiini	140	890
Sisplatiini + paklitakseli	87	445
Sisplatiini + dosetakseli	105	445
Sisplatiini + vinorelbiini (25–30 mg/m <sup>2</sup> ) i.v.	237–289	890
Sisplatiini + vinorelbiini p.o.	1 378	445
Karboplatiini + pemetreksedi <sup>1</sup>	3 955 <sup>2</sup> 3 916 <sup>3</sup>	445
Karboplatiini + gemsitabiini	160	890
Karboplatiini + paklitakseli	107	445
Karboplatiini + dosetakseli	125	445
Karboplatiini + vinorelbiini (25–30 mg/m <sup>2</sup> ) i.v.	256–309	890
Karboplatiini + vinorelbiini p.o.	1 397	445

i.v.: annostelu laskimonsisäisesti; p.o.: annostelu suun kautta

<sup>1</sup>Vain ei-levyepiteeliperäisen syövän hoitoon

<sup>2</sup>Keskimääräinen kuukausihinta ensimmäisten 4–6 syklin ajalta (syklin pituus 21 vrk)

<sup>3</sup>Jatkohoito (pemetreksedi-monoterapia)

Suurin osa vertailuhoidoista on pembrolitsumabiin verrattuna huomattavan edullisia. Pemetreksediä sisältävän hoidon kuukausikustannukset ovat kuitenkin useita tuhansia euroja. Siitä syystä tarkemmassa kustannusvertailussa käytettiin vain kahta erilaista vertailuhoidoa, jotka nimettiin *pemetreksediä sisältäväksi hoidoksi* ja *muuksi platinapohjaiseksi kemoterapiaksi*. Budjettivaikutusarvioinnissa nämä edelleen yhdistettiin hoito-osuuksilla painotetuksi treatment mix -vertailuhoidoksi (ks. alaluku 4.2.1).

*Pemetreksediä sisältävällä hoidolla* tarkoitetaan pemetreksedin ja sisplatiinin tai pemetreksedin ja karboplatiinin yhdistelmähoitoa 4 syklin ajan, jonka jälkeen hoito jatkuu pemetreksedi-monoterapiana. *Muulla platinapohjaisella kemoterapialla* tarkoitetaan muita taulukossa 8 esitettyjä vertailuhoidoja (poislukien pemetreksediä sisältävät hoitovaihtoehdot).

## 4.2 Fimean arvio budjettivaikutuksesta

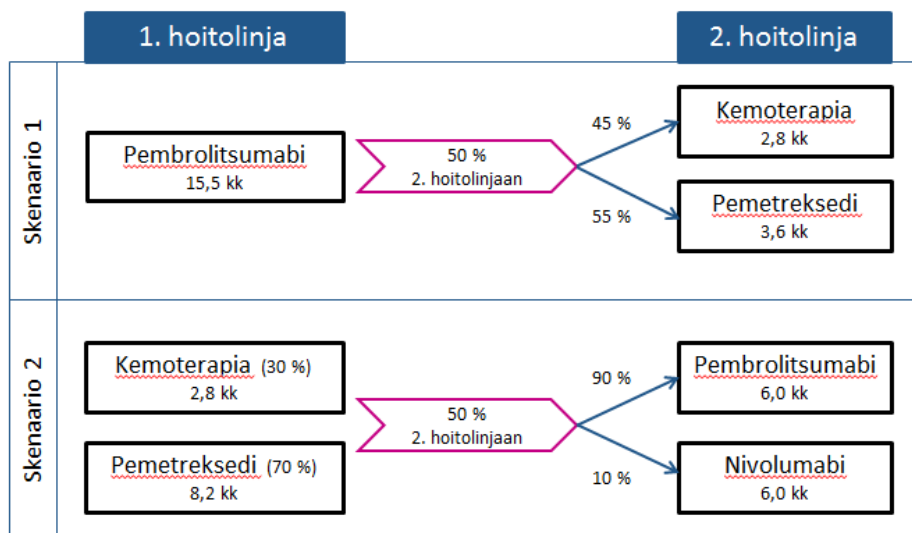
### 4.2.1 Fimean budjettivaikutusmallin kuvaus

Fimean budjettivaikutusmallin rakenne on esitetty *kuviossa 1*. Mallissa verrattiin pembrolitsumabi-hoidon kustannuksia muiden hoitovaihtoehtojen keskimääräiseen kustannukseen (ns. treatment mix). Tämä treatment mix koostui pemetreksediä sisältävästä hoidosta tai muusta platinapohjaisesta kemoterapiasta (ks. alaluku 4.1). Pemetreksedi soveltuu vain ei-levyepiteeliperäisten kasvainten hoitoon.

Budjettivaikutusmallissa verrattiin toisiinsa kahden erilaisen hoitoskenaarion kustannuksia:

- 1) Kaikki ensilinjan hoitoon soveltuvat potilaat saavat ensilinjan hoitona pembrolitsumabia. Joka toinen (50 %) ensilinjan hoitoa saaneista potilaista saa myös toisen linjan hoitoa (Härkönen ym. 2016b). Vastaavasti oletettiin, että puolelle potilaista (50 %) ei muodostu lainkaan lääke- tai annostelukustannuksia toisessa hoitolinjassa, koska heidän hoitonsa on päättynyt tai he ovat esimerkiksi siirtyneet palliatiiviseen hoitoon. Toisen linjan hoitona potilaiden oletettiin saavan pemetreksediä sisältävää hoitoa (55 %) tai muuta platinapohjaista kemoterapiaa (45 %), KEYNOTE-024-tutkimuksen jatkohoitolinjoja (Brahmer ym. 2017) mukailten. (*Kuvio 1*)
- 2) Kaikki ensilinjan hoitoon soveltuvat potilaat saavat ensilinjan hoitona pemetreksediä sisältävää hoitoa (70 % potilaista, ei-levyepiteeliperäiset kasvaimet) tai muuta platinapohjaista kemoterapiaa (30 %). Joka toinen (50 %) ensilinjan hoitoa saaneista potilaista saa myös toisen linjan hoitoa (Härkönen ym. 2016b), ja vastaavasti oletettiin, että puolelle potilaista (50 %) ei muodostu lainkaan lääke- tai annostelukus-

tannuksia toisessa hoitolinjassa. Toisen linjan hoitona potilaiden oletettiin saavan pembrolitsumabia (90 %) tai nivolumabia (10 %). Nämä hoitojen jakaumat mukailevat karkeasti KEYNOTE-024-tutkimuksessa toteutuneita ensimmäisen ja toisen hoitolinjan vaihtoehtoja (Brahmer ym. 2017, Reck ym. 2016). (Kuvio 1)



**Kuvio 1.** Budjettivaikutusmallissa käytetyt hoitovaihtoehdot, niiden kestot ja hoito-osuudet. Mallissa verrataan toisiinsa kahden skenaarion kustannuksia. Ensimmäisessä skenaariossa kaikkien ensilinjan hoitoon soveltuvien potilaiden oletetaan saavan pembrolitsumabia ja toisessa skenaariossa vastaavasti platinapohjaista kemoterapiaa (pemetreksediä sisältävä hoito tai muu platinapohjainen kemoterapia).

Aikahorisontti budjettivaikutusmallissa on kolme vuotta. Fimean arvion mukaan hoitoa saavien potilaiden määrä sekä kustannukset vakiintuvat kolmannelta vuodelta eteenpäin, joten tässä esitetty budjettivaikutusarvio perustuu kolmannen vuoden laskelmiin pembrolitsumabin käyttöaiheen laajenemisen jälkeen.

#### Hoidon kesto, ensimmäinen hoitolinja

- KEYNOTE-024-tutkimuksessa pembrolitsumabi-ryhmän potilailla elossaoloajan mediaani ennen taudin etenemistä oli 10,3 kuukautta (ks. taulukko 4). Hoidon keskimääräisen keston arvioitiin olevan 50 % mediaania pidempi eli noin 15,5 kuukautta.
- Pemetreksediä sisältävän hoidon kestoksi arvioitiin 8,2 kuukautta. Se oli pemetreksedi-hoidon keskimääräinen kesto PARAMOUNT-tutkimuksessa (Paz-Ares ym. 2013), jossa potilaat saivat 4 sykliä pemetreksedi-sisplatiini-induktiohoitoa ja keskimäärin 7,9 sykliä pemetreksedi-monoterapiaa ylläpitohoitona (syklin pituus 21 vuorokautta).
- Muun platinapohjaisen kemoterapian kestoksi arvioitiin 4 hoitosykliä eli noin 2,8 kuukautta. Käypä hoito -suosituksen (2017) mukaan neljää platinapohjaista solunsalpaajakuuria pidetään riittävänä, eivätkä useammat kuurit pidennä elossaoloaika.
- Treatment mix -hoitovaihtoehdon kestonä käytettiin hoito-osuuksilla painotettua keskiarvoa pemetreksediä sisältävän hoidon ja muun platinapohjaisen kemoterapian kestonä.

#### Hoidon kesto, toinen hoitolinja

- Pembrolitsumabia ensilinjan hoitona saaneet potilaat: Toisen linjan hoidon kestoksi arvioitiin 3,6 kuukautta niillä potilailla (55 %), jotka saivat toisen linjan hoitona pemetreksediä sisältävää hoitoa ja 2,8 kuukautta niillä (45 %), jotka saivat muuta platinapohjaista kemoterapiaa. Laskelmassa käytettiin toisen hoitolinjan kestonä näiden vaihtoehtojen hoito-osuuksilla painotettua kestonä (3,2 kuukautta).



- Treatment mix-ryhmän potilaat (pemetreksediä sisältävä tai muu platinapohjainen kemoterapia ensilinjan hoitona): Toisen linjan hoidon kestoksi arvioitiin 6,0 kuukautta. Se on samaa suuruusluokkaa kuin toisen linjan nivolumabi-hoidon kesto Fimean aiemmassa arvioinnissa (Härkönen ym. 2016b).

### Hoidon kustannukset

Laskelmassa huomioitiin lääke- ja annostelukustannukset, mutta ei mahdollisia sairaalakoh-  
taisia alennuksia lääkkeiden hinnoissa eikä mahdollisia markkinaosuuksien muutoksia  
(esim. muut ensilinjan hoitoon tulevat uudet ”kilpailevat” lääkevalmisteet).

Eri hoitovaihtoehtojen kuukausittaiset lääke- ja annostelukustannukset potilasta kohden on  
listattu alla. Laskelmassa käytettiin näiden hoitovaihtoehtojen hoito-osuuksilla (ks. *kuvio 1*)  
painotettuja keskiarvoja.

- Pembrolitsumabi: Ensilinjan hoidossa 10 775 euroa/potilas/kk (200 mg:n annos po-  
tilaan painosta riippumatta). Toisen linjan hoidossa 8 193 euroa/potilas/kk (annos-  
telu 2 mg/kg)
- Nivolumabi: 7 732 euroa/potilas/kk
- Pemetreksediä sisältävä hoito (pemetreksedi-monoterapia): 4 361 euroa/potilas/kk
- Muu platinapohjainen kemoterapia: 1 050 euroa/potilas/kk (keskiarvo *taulukossa 8*  
esitettyjen vertailuhoitojen kuukausikustannuksista, pois lukien pemetreksediä si-  
sältävät hoidot)

### Potilasmäärä

Fimean arvion mukaan Suomessa on vuosittain noin 130 potilasta, jotka soveltuisivat saa-  
maan pembrolitsumabi-hoitoa ei-pienisoluisen PD-L1-positiivisen keuhkosityövän ensimmäi-  
sessä hoitolinjassa. Budjettivaikutusmallissa käytetty potilasmäärä perustuu keuhkosityövän  
ilmaantuvuuslukuun vuosilta 2010–2014, ja uusien potilaiden määrän oletetaan lähivuosina  
olevan samaa suuruusluokkaa. Potilasmäärän arvioinnissa käytettyjä periaatteita on kuvattu  
tarkemmin *liitteessä 4*, jossa on myös esitetty arvio potilasmäärästä erityisvastuualueittain.

### 4.2.2 Fimean tulokset

#### Keskimääräiset potilaskohtaiset lääke- ja annostelukustannukset

Pembrolitsumabi-hoidon potilaskohtaiset lääke- ja annostelukustannukset ei-pienisoluisen  
keuhkosityövän ensilinjan hoidossa ovat noin 166 000 euroa, mikäli hoito kestää 15,5 kuu-  
kautta (*taulukko 9*). Kustannukset ovat noin 131 000 euroa suuremmat kuin pemetreksediä  
sisältävän hoidon (kesto 8,2 kk) kustannukset ja noin 164 000 euroa suuremmat kuin muun  
platinapohjaisen kemoterapian (kesto 2,8 kk) kustannukset.

Kun laskelmassa huomioidaan myös toisen hoitolinjan lääke- ja annostelukustannukset,  
pembrolitsumabia ensilinjan hoitona saaneilla potilaskohtaiset kustannukset ovat noin  
171 000 euroa (*taulukko 9*). Lisäkustannukset muihin hoitovaihtoehtoihin verrattuna ovat täl-  
löin hieman pienemmät (ensilinjan pemetreksediä sisältävään vaihtoehtoon verrattuna noin  
111 000 euroa ja muu platinapohjainen kemoterapia -vaihtoehtoon verrattuna noin 144 000  
euroa), koska toisen hoitolinjan kustannukset korostuvat vertailuryhmien potilailla.

**Taulukko 9.** Arvio Pembrolitsumabi-hoidon ja vertailuhoitojen keskimääräisistä potilas-kohtaisista kustannuksista<sup>1</sup>. Laskelmassa on huomioitu lääke- ja annostelukustannukset kahden ensimmäisen hoitolinjan ajalta.

	Pembrolitsumabi	Pemetreksediä sisältävä hoito <sup>2</sup>	Muu platinapohjainen kemoterapia
Hoidon kesto 1L	15,5 kk	8,2 kk	2,8 kk
Hoidon kesto 2L	3,2 kk	6,0 kk	6,0 kk
Hoidon kesto yhteensä (1L + 2L)	18,7 kk	14,2 kk	8,8 kk
Kustannukset 1L	166 478 €	35 827 €	2 900 €
Kustannukset 2L <sup>3</sup>	4 864 €	24 442 €	24 442 €
Keskimääräiset kustannukset / kk (1L + 2L) <sup>3</sup>	9 169 €	4 240 €	3 121 €
Kustannukset yhteensä (1L + 2L) <sup>3</sup>	171 343 €	60 269 €	27 342 €
Pembrolitsumabi-hoidon lisäkustannukset <sup>3</sup>	-	111 074 €	144 001 €

1L: ensimmäinen hoitolinja; 2L: toinen hoitolinja

<sup>1</sup>Kustannukset on laskettu potilaalle, jonka paino on 73 kg ja ihon pinta-ala 1,82 m<sup>2</sup>.

<sup>2</sup>Vain ei-levyepiteeliperäisen syövän hoitoon

<sup>3</sup>Oletuksena oli, että joka toinen (50 %) ensilinjan hoitoa saaneista potilaista saa myös toisen linjan hoitoa (Härkönen ym. 2016b). Vastaavasti oletettiin, että puolelle potilaista (50 %) ei muodostu lainkaan lääke- tai annostelukustannuksia toisessa hoitolinjassa. Taulukossa esitetään näihin oletuksiin perustuva keskimääräinen potilaskohtainen kustannus tai lisäkustannus.

## Budjettivaikutukset

Mikäli pembrolitsumabi-hoitoa saa ensilinjan hoitona noin 130 uutta potilasta vuosittain käyttöaiheen mukaisesti, vuosittaiset lääke- ja annostelukustannukset ovat arvion mukaan 22,2 miljoonaa euroa kolmannelta vuodesta eteenpäin pembrolitsumabin käyttöaiheen laajentamisen jälkeen. Mikäli sama potilasmäärä hoidettaisiin treatment mix -vaihtoehdon mukaisesti, lääke- ja annostelukustannukset olisivat arviolta 6,3 miljoonaa euroa. Perusanalyysin mukaan pembrolitsumabi-hoidon lisäkustannukset voivat siis enimmillään olla 15,9 miljoonaa euroa. (Taulukko 10)

## Budjettivaikutuksen arviointiin liittyvät epävarmuustekijät

Hoidon kesto ja potilasmäärä ovat keskeisiä budjettivaikutuksen arviointiin liittyviä epävarmuustekijöitä. Yksisuuntaisissa herkkyysanalyysissä ensilinjan pembrolitsumabi-hoidon kesto lyhennettiin siten, että se vastasi hoidon keston keskiarvoa (6,8 kuukautta) tai PFS-mediaania (10,3 kuukautta) KEYNOTE-024-tutkimuksen pembrolitsumabi-ryhmän potilailla (EPAR 2017). Lisäksi hoidon aloittavien uusien potilaiden määrää lisättiin tai vähennettiin 20 %.

Herkkyysanalyysien tulokset on esitetty taulukossa 10. Jos ensilinjan pembrolitsumabi-hoidon kesto olisi 6,8 kuukautta (ja muut parametrit säilyisivät perusanalyysin mukaisena), pembrolitsumabi-hoidon vuosittaiset lisäkustannukset voisivat enimmillään olla 3,1 miljoonaa euroa. Mikäli ensilinjan pembrolitsumabi-hoidon kesto olisi 10,3 kuukautta, lisäkustannukset olisivat vastaavasti enintään 8,0 miljoonaa euroa.

Jos hoidon aloittavia uusia potilaita olisi vuosittain 20 % enemmän (n = 158) kuin perusanalyysissä, pembrolitsumabi-hoidon vuosittaiset lisäkustannukset voisivat enimmillään olla 19,2 miljoonaa euroa. Jos hoidon aloittavia uusia potilaita olisi 20 % vähemmän (n = 106), lisäkustannukset olisivat vastaavasti enintään 12,7 miljoonaa euroa. (Taulukko 10)

**Taulukko 10.** Fimean arvio budjettivaikutuksesta kolmantena vuonna pembrolitsumabin käyttöaiheen laajenemisen jälkeen. Perusanalyysin sekä herkkyysanalyysien tulokset hoidon keston ja potilasmäärän vaihtelun mukaan. Laskelmassa on huomioitu lääke- ja annostelukustannukset.

	Pembrolitsumabi <sup>1</sup> (milj. €)	Treatment mix <sup>2</sup> (milj. €)	Pembrolitsumabin <sup>1</sup> lisäkustannukset (milj. €)
<b>Perusanalyysi</b> (132 uutta potilasta vuosittain, ensilinjan pembrolitsumabi-hoidon kesto 15,5 kk)	22,2	6,3	15,9
<b>Ensilinjan pembrolitsumabi-hoidon kesto 6,8 kk</b>	9,5	6,3	3,1
<b>Ensilinjan pembrolitsumabi-hoidon kesto 10,3 kk</b>	14,3	6,3	8,0
<b>Vuosittainen uusien potilaiden määrä +20 %<sup>3</sup> (n = 158)</b>	26,8	7,6	19,2
<b>Vuosittainen uusien potilaiden määrä -20 %<sup>3</sup> (n = 106)</b>	17,8	5,1	12,7

<sup>1</sup>Pembrolitsumabi 1. linjan hoitona ja pemetreksediä sisältävän hoito tai muun platinapohjainen kemoterapia 2. linjan hoitona (vrt. kuvio 1).

<sup>2</sup>Treatment mix 1. linjan hoitona ja pembrolitsumabi tai nivolumabi 2. linjan hoitona. Treatment mix:llä tarkoitetaan pemetreksediä sisältävän hoidon tai muun platinapohjaisen kemoterapian keskimääräisiä kustannuksia (vrt. kuvio 1).

<sup>3</sup>Ensilinjan pembrolitsumabi-hoidon kesto on sama kuin perusanalyysissä, 15,5 kuukautta.

### 4.3 Myyntiluvan haltijan arvio budjettivaikutuksesta

#### 4.3.1 Myyntiluvan haltijan toimittama budjettivaikutusmalli

Myyntiluvan haltija toimitti Fimean käyttöön budjettivaikutusmallin. Mallin tavoitteena oli arvioida maksajan näkökulmasta edenneen ei-pienisoluisen keuhkosityövän lääkehoitoon liittyviä kustannuksia. Mallissa arvioidaan lisäkustannuksia, jotka syntyvät pembrolitsumabin käyttöaiheen laajentuessa toisen linjan hoidosta myös ensilinjan hoitoon. Arviossa on mukana useita erilaisia vertailuhoitoja ensilinjan hoidossa, ylläpito-hoidossa sekä toisen linjan hoidossa. Mallissa käytetyt parametrit perustuvat kirjallisuuslähteisiin ja suurelta osin myös kliinisen asiantuntijan arvioon.

Mallissa huomioidaan lääke- ja annostelukustannukset, hoidon seurannan kustannukset (monitoring costs) sekä haittavaikutusten hoitoon liittyvät kustannukset. Kustannuksia tarkastellaan kolmen vuoden aikajaksolta käyttöaiheen laajenemisen jälkeen.

#### 4.3.2 Myyntiluvan haltijan toimittamat tulokset

Myyntiluvan haltijan toimittamat keskeiset tulokset on esitetty taulukossa 11. Pembrolitsumabi-hoidon käytön on arvioitu yleistyvän ja markkinaosuuden kasvavan ensimmäisen kolmen vuoden aikana, mikä johtuu muun muassa PD-L1-testien käytön yleistymisestä. Pembrolitsumabi-hoidon budjettivaikutukseksi (lisäkustannuksiksi) on arvioitu ensimmäisenä vuonna 1,0 miljoonaa euroa ja kolmantena vuonna 5,4 miljoonaa euroa.

**Taulukko 11.** Potilasmäärät ja budjettivaikutus. Myyntiluvan haltijan toimittamat tulokset.

	Lähtötaso	Vuosi 1	Vuosi 2	Vuosi 3
<b>Populaation koko</b>	5 532 857	5 553 882	5 574 987	5 596 172
<b>Uusia NSCLC-tapauksia</b>	2 220	2 228	2 237	2 245
<b>1L pembrolitsumabia saavat potilaat</b>	0	13	52	94
<b>2L PD-1-vasta-ainehoittoa saavat potilaat</b>	6	21	23	24
<b>Budjettivaikutus yhteensä</b>	-	993 154 €	3 039 676 €	5 355 504 €
<b>Budjettivaikutus uutta NSCLC-tapausta kohden</b>	-	446 €	1 359 €	2 386 €
<b>Budjettivaikutus PD-1-vasta-ainehoittoa saanutta PD-L1-positiivista potilasta kohden*</b>	-	28 985 €	40 634 €	45 257 €

NSCLC: ei-pienisoluisen keuhkosityöpä; 1L: ensimmäinen hoitolinja; 2L: toinen hoitolinja

\*Laskelmassa on huomioitu ensimmäisen ja toisen hoitolinjan potilaat (kaikki anti-PD-1-valmisteet, pembrolitsumabi-hoidon kriteerit)

### 4.3.3 Fimean kommentit

#### Lääkekustannukset ja muut kustannukset

Myyntiluvan haltijan mallissa lääkekustannukset laskettiin tukkuhinnoin kuten myös Fimean omilla laskelmissa. Myyntiluvan haltijan ja Fimean esittämissä lääkkeiden hinnoissa on pai-koitellen pieniä eroja, eikä myyntiluvan haltijan mallissa ole aina käytetty vertailuvalmisteelle halvinta mahdollista hintaa: esimerkiksi pemetreksedi 500 mg -pakkauksen osalta ei ole huomioitu edullisempaa rinnakkaistuontivalmistetta. Mahdollinen lääkehävikki on sisällytetty osaksi lääkekuluja sekä myyntiluvan haltijan että Fimean laskelmissa.

Annostelukustannukset on laskettu myyntiluvan haltijan mallissa siten, että laskimonsisäisen annostelukerran ensimmäisen tunnin hoitokustannus on 230,83 euroa, seuraavien tuntien 76,94 euroa/tunti ja seuraavan infuusion kustannus on 153,89 euroa/infuusio. Tämä lasken-tatapa kasvattaa erityisesti yhdistelmähoitojen<sup>8</sup> annostelukustannuksia verrattuna Fimean laskelmissa käytettyyn 307,36 euron kustannukseen, joka oli kaikille hoitovaihtoehtoille sa-ma riippumatta infusoitavien lääkkeiden määrästä.

Myyntiluvan haltijan mallissa huomioitiin myös hoidon seurannan kustannukset sekä vakavi-en, vähintään asteen 3, haittavaikutusten hoidon kustannukset. Fimean laskelmassa näitä kustannuksia ei huomioitu. Haittavaikutusten hoidon sekä mahdollisen tukilääkityksen (esim. deksametasoni, foolihappo, B12-vitamiini) kustannukset oletettiin pembrolitsumabi-hoidon lääkekustannuksiin verrattuna vähäisiksi. Hoidon seurantaan liittyvien kustannusten (esim. laboratoriotutkimukset) ajateltiin sisältyvän annostelukustannusten kanssa samaan polikli-nikkäkäynnin kustannukseen.

#### Vertailuhoidot

Myyntiluvan haltijan budjettivaikutusmalli on rakennettu USA:n lääkearkkinoille. Mallissa käytetyt vertailuhoidot eroavat jonkin verran suomalaisesta hoitokäytännöstä ja Fimean tun-nistamista vertailuhoidoista (taulukko 8). Taulukossa 8 mainituista hoitovaihtoehtoista myyntiluvan haltijan malliin eivät ensilinjan hoidossa sisälly sisplatiini yhdistettynä paklitak-seliini, dosetakseliini tai laskimonsisäisesti annosteltuun vinorelbiiniin eikä karboplatiini yhdis-tettynä dosetakseliini tai vinorelbiiniin (p.o./i.v.). Mallissa on kuitenkin mukana gemitabiini-, pemetreksedi- ja vinorelbiini(p.o.)-monoterapiat, joita Fimean laskelmassa ei huomioitu. Li-säksi myyntiluvan haltijan mallissa on huomioitu enemmän vaihtoehtoja ylläpitohoidoksi (pemetreksedi-, erlotinibi- ja vinorelbiini(p.o.)-monoterapiat) sekä toisen ja kolmannen hoito-linjan vaihtoehtoja.

Fimean budjettivaikutusmallissa pembrolitsumabin kustannuksia verrattiin muiden hoitovaih-toehtojes hoito-osuuksilla painotettuun keskimääräiseen kustannukseen (ks. tarkemmin ala-luku 4.2).

#### Hoidon kesto

Myyntiluvan haltijan toimittamassa mallissa pembrolitsumabi-hoidon kesto oli ensilinjan hoi-dossa 10 sykliä eli noin 6,9 kuukautta perustuen KEYNOTE-024-tutkimuksen kliiniseen tut-kimusraporttiin (Clinical Study Report). Kyseinen raportti ei ollut Fimean arviointiryhmän käy-tettävissä. Vertailuhoitojes kestot perustuvat kliinisissä tutkimuksissa raportoituihin annosten mediaanimääriin. Toisessa hoitolinjassa pembrolitsumabi-hoidon kesto oli 7 sykliä eli noin 4,8 kuukautta (KEYNOTE-010-tutkimuksen mukaisesti), ja nivolumabi-hoidon kesto oletettiin yhtä pitkäksi.

Myyntiluvan haltijan arvio hoidon kestosta perustuu tutkimukseen, joka on vielä keskeneräi-nen ja hoito jatkuu suurella osalla (48 %) pembrolitsumabi-ryhmän potilaista. Siksi Fimea ar-vioi pembrolitsumabi-hoidon keskimääräisen keston (hoidon keston keskiarvon) huomatta-vasti pidemmäksi, ensimmäisessä hoitolinjassa noin 15,5 kuukauden pituiseksi ja toisen lin-jan hoidossa noin 6,0 kuukauden pituiseksi (ks. alaluku 4.2, kuvio 1 ja taulukko 9). Herk-kyysanalyysissä kustannuksia laskettiin myös lyhyemmän ensilinjan hoidon keston mukaan (6,8 kuukautta tai 10,3 kuukautta, ks. taulukko 10).

<sup>8</sup> kaikki muut taulukossa 8 esitetyt vertailuhoidot paitsi suun kautta annosteltavaa vinorelbiinia sisältävät hoitovaihtoeh-dot

## Potilaan paino ja ihon pinta-ala

Myyntiluvan haltijan budjettivaikutusmallissa lääkekustannukset on laskettu potilaalle, jonka paino on 81,36 kg ja ihon pinta-ala 2,05 m<sup>2</sup> (FINRISKI 2012). Potilaan koko ei vaikuta pembrolitsumabin annosteluun ensilinjan hoidossa, mutta useimmat vertailuhoidot annostellaan ihon pinta-alan perusteella. Fimean näkemyksen mukaan ihon pinta-ala voi olla keskimääräistä väestöä pienempi henkilöillä, jotka sairastavat metastasoinutta keuhkosyöpää. Fimean omassa laskelmassa käytettiin samoja mittasuhteita (73 kg, 1,82 m<sup>2</sup>) kuin aiemmassa keuhkosyövän hoitoon liittyvässä arvioinnissa (Härkönen ym. 2016b).

## Potilasmäärä

Myyntiluvan haltijan arvion mukaan ensilinjan pembrolitsumabi-hoitoa saa Suomessa ensimmäisenä vuonna 13 potilasta, toisena vuonna 52 potilasta ja kolmantena vuonna 94 potilasta (*taulukko 11*). Pembrolitsumabi-hoidon käytön on arvioitu yleistyvän ja markkinaosuuden kasvavan ensimmäisen kolmen vuoden aikana, mikä johtuu muun muassa PD-L1-testien käytön yleistymisestä.

Fimean arvion mukaan vuosittainen potilasmäärä (kolmannelta vuodelta eteenpäin) on todennäköisesti suurempi, noin 130. Potilasmäärän arviointiin liittyy kuitenkin merkittävää epävarmuutta. Fimean käyttämiä menetelmiä potilasmäärän arvioimiseksi on kuvattu *liitteessä 4*.

## 4.4 Pohdinta

Kahden ensimmäisen hoitolinjan lääke- ja annostelukustannukset ovat yhteensä noin 171 000 euroa potilasta kohden, mikäli ensilinjan pembrolitsumabi-hoidon kesto on 15,5 kuukautta. Mikäli ensilinjan pembrolitsumabi-hoidon kesto olisi lyhyempi, 6,8 tai 10,3 kuukautta, kahden ensimmäisen hoitolinjan potilaskohtaiset lääke- ja annostelukustannukset olisivat vastaavasti 78 000 tai 116 000 euroa.

KEYNOTE-024-tutkimuksessa pembrolitsumabia annettiin ensilinjan hoitona enintään 35 syklin eli noin 2 vuoden ajan. Tällä hoidon kestolla pembrolitsumabin potilaskohtaiset lääke- ja annostelukustannukset olisivat pelkästään ensilinjan hoidossa noin 259 000 euroa.

Fimean budjettivaikutusanalyysi perustui oletukseen, että noin 130 potilasta saa Suomessa vuosittain ensilinjan hoitoa metastasoineeseen ei-pienisoluiiseen PD-L1-positiiviseen (TPS  $\geq$  50 %) ja EGFR- sekä ALK-negatiiviseen keuhkosyöpään. Mikäli kaikki nämä potilaat saisivat ensilinjan hoitona pembrolitsumabia ja toisen linjan hoitona platinapohjaista kemoterapiaa, vuosittaiset lääke- ja annostelukustannukset olisivat noin 22,2 miljoonaa euroa. Se on noin 15,9 miljoonaa euroa enemmän verrattuna tilanteeseen, jossa pembrolitsumabia ei käytetä ensilinjan hoitona vaan vastaava määrä potilaita saa ensilinjan hoitona platinapohjaista kemoterapiaa ja toisen linjan hoitona pembrolitsumabia tai nivolumabia. Budjettivaikutusanalyysissä huomioitiin vain lääke- ja annostelukustannukset. Mahdollisia sairaalakohtaisia alennuksia lääkkeiden hinnoissa ei huomioitu.

Fimean arvio budjettivaikutuksesta (*taulukko 10*) on oleellisesti myyntiluvan haltijan esittämää arviota (*taulukko 11*) suurempi. Arvioiden ero johtuu pääosin siitä, että Fimean perusanalyysissä vuotuinen potilasmäärä arvioitiin suuremmaksi (132 vs. 94) ja pembrolitsumabi-hoidon kesto pidemmäksi sekä ensimmäisessä että toisessa hoitolinjassa. Arviointimenetelmissä oli myös muita, merkitykseltään vähäisempiä, eroja (ks. alaluku 4.3.3).

Potilasmäärä ja hoidon kesto ovat keskeisiä budjettivaikutuksen arviointiin liittyviä epävarmuustekijöitä. Arvio vuosittaisesta potilasmäärästä (noin 130) perustuu keuhkosyövän ilmaantuvuustietoihin ja muun muassa oletukseen, että 50 % pembrolitsumabin käyttöaiheen mukaiseen potilasjoukkoon kuuluvista henkilöistä saa pembrolitsumabia ensilinjan hoitona (*liite 4*). Lisäksi oletettiin, että joka toinen (50 %) ensilinjan hoitoa saaneista potilaista saa myös toisen linjan hoitoa, mutta puolelle potilaista (50 %) ei muodostu lainkaan lääke- tai annostelukustannuksia toisessa hoitolinjassa. Nämä osuudet voivat todellisuudessa olla arvioitua pienempiä tai suurempia. Lisäksi arvioinnissa ei ole huomioitu eri lääkkeiden markkinaosuuksia. Lähivuosina markkinoille voi tulla myös muita uusia hoitovaihtoehtoja, jotka kilpailevat markkinaosuuksista pembrolitsumabin kanssa.

Monissa kansainvälisissä suosituksissa (Ruotsi, Englanti, Skotlanti, Kanada) ensilinjan pembrolitsumabi-hoidon enimmäiskestoksi on rajattu 2 vuotta. Lisäksi hoidon käytön edellytyksenä julkisessa terveydenhuollossa on monissa maissa lääkkeen hinnanalennus, jotta hoitoa voidaan pitää kustannus-vaikuttavana. Esimerkiksi Ruotsissa tehdyn selvityksen pe-

rusteella voidaan arvioida, että esimerkiksi ICER 300 000 kruunua/QALY (noin 33 000 €/QALY) edellyttäisi noin 45–50 %:n alennusta pembrolitsumabin hintaan. Kyseissä arvioissa verrattiin pembrolitsumabia platinapohjaiseen kemoterapiaan ja oletuksena oli, että pembrolitsumabi-hoidon kesto on enintään 24 kuukautta. (*Liite 2*)

# LÄHTEET

---

Besltningsforum for nye metoder 24.4.2017, sak 28-2017 (Pembrolizumab (Keytruda®) til førstelinjebehandling av lokalavansert eller metastatisk ikke-småcellet lungekreft hos voksne med PD-L1 uttrykk på minst 50 % uten EGFR- eller ALK-positiv mutasjoner i tumor). <https://nyemetoder.no/Sider/M%c3%b8ter-i-Besltningsforum-for-nye-metoder.aspx> [siteerattu 16.5.2017].

Borghaei H, Paz-Ares L, Horn L ym. Nivolumab versus Docetaxel in Advanced Nonsquamous Non-Small-Cell Lung Cancer. *N Engl J Med* 2015; 373(17):1627-39.

Borodulin K, Levälähti E, Saarikoski L ym. Kansallinen FINRISKI 2012 -terveystutkimus - Osa 2: Tutkimuksen taulukoliite. Terveystien ja hyvinvoinnin laitos, Raportti 2013/22, osa II. Juvenes Print – Suomen Yliopistopaino Oy, Tampere 2014. ISBN 978-952-302-054-2 (verkkajulkaisu), ISSN 1798-0089 (verkkajulkaisu). <https://www.julkari.fi/handle/10024/114942> [siteerattu 19.5.2017]. Tekstiviite (FINRISKI 2012)

Brahmer J, Reckamp KL, Baas P ym. Nivolumab versus Docetaxel in Advanced Squamous-Cell Non-Small-Cell Lung Cancer. *N Engl J Med* 2015; 373(2):123-35.

Brahmer JR, Rodríguez-Abreu D, Robinson AG ym. Progression after the next line of therapy (PFS2) and updated OS among patients with advanced NSCLC and PD-L1 TPS  $\geq$  50 % enrolled in KEYNOTE-024. Presented at ASCO Annual Meeting 2017.

Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health (CADTH). Keytruda for Advanced Non-Small Cell Lung Carcinoma (First Line). Final recommendation, August 23, 2017. <https://www.cadth.ca/keytruda-advanced-non-small-cell-lung-carcinoma-first-line-details> [siteerattu 25.9.2017]

European Medicines Agency (EMA), Committee for Medicinal Products for Human Use (CHMP). Keytruda (pembrolizumab): EPAR – Public assessment report, variation. Procedure No. EMEA/H/C/003820/II/0011. First published 2.3.2017. [http://www.ema.europa.eu/docs/en\\_GB/document\\_library/EPAR\\_-\\_Assessment\\_Report\\_-\\_Variation/human/003820/WC500222359.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Assessment_Report_-_Variation/human/003820/WC500222359.pdf) [siteerattu 13.3.2017]. Tekstiviite (EPAR 2017)

European Society for Medical Oncology (ESMO). Esmo pocket guidelines lung & chest tumours 2017. ESONC00075 08/2017.

Garon EB, Rizvi NA, Hui R ym. Pembrolizumab for the treatment of non-small-cell lung cancer. *N Engl J Med*. 2015 May 21;372(21):2018-28.

Hanna N, Johnson D, Temin S ym. Systemic Therapy for Stage IV Non-Small-Cell Lung Cancer: American Society of Clinical Oncology Clinical Practice Guideline Update. *J Clin Oncol*. 2017 Aug 14. doi: 10.1200/JCO.2017.74.6065. [Epub ahead of print]

Herbst RS, Baas P, Kim DW ym. Pembrolizumab versus docetaxel for previously treated, PD-L1-positive, advanced non-small-cell lung cancer (KEYNOTE-010): a randomised controlled trial. *Lancet*. 2016 Apr 9;387(10027):1540-50.

Härkönen U, Kiviniemi V, Kuusiranta K, Laine J, Oravilähti 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. <http://www.fimea.fi/documents/160140/1153780/PD-1-vastaaineet+edenneen+melanooman+hoidossa/23127462-de16-4d5b-9b69-11b8df7da1b1> [siteerattu 20.3.2017]

Härkönen U, Kiviniemi V, Laine J, Oravilähti T, Rannanheimo P. PD-1- ja PDL1-vastaaineet. Uudet mahdolliset käyttöaiheet ja käyttöönnoton kustannukset lähivuosina. Lääkealan turvallisuus- ja kehittämiskeskus Fimea. Fimea kehittää, arvioi ja informoi -julkaisusarja 4/2016. 27 s. ISBN 978-952-5624-61-8. [http://www.fimea.fi/documents/160140/1153780/KAI+4\\_2016.pdf/21e353b2-2c31-4cd1-8a1d-ae78783ec8f4](http://www.fimea.fi/documents/160140/1153780/KAI+4_2016.pdf/21e353b2-2c31-4cd1-8a1d-ae78783ec8f4) [siteerattu 27.3.2017]. Tekstiviite (Härkönen ym. 2016a)

Härkönen U, Kiviniemi V, Oravilähti T, Rannanheimo P. Nivolumabi ei-pienisoluisen keuhkosityövän hoidossa. Lääkealan turvallisuus- ja kehittämiskeskus Fimea. Fimea kehittää, arvioi ja informoi -julkaisusarja 6/2016. 36 s. ISBN 978-952-5624-63-2. [http://www.fimea.fi/documents/160140/1153780/KAI+6\\_2016.pdf/ad3ca5ad-be31-4440-9e6a-0abd2cc8cd65](http://www.fimea.fi/documents/160140/1153780/KAI+6_2016.pdf/ad3ca5ad-be31-4440-9e6a-0abd2cc8cd65) [siteerattu 27.3.2017]. Tekstiviite (Härkönen ym. 2016b)

Härkönen U, Kiviniemi V, Oravilähti T. Pembrolizumabi PD-L1-positiivisen ei-pienisoluisen keuhkosityövän hoidossa. Lääkealan turvallisuus- ja kehittämis-keskus Fimea. Fimea kehittää, arvioi ja informoi -julkaisusarja 13/2016. 16 s. ISBN 978-952-5624-70-0. <http://www.fimea.fi/documents/160140/1153780/KAI+13+2016+Pembrolizumabi+PD-L1-positiivisen+ei-pienisoluisen+keuhkosityov%C3%B6v%C3%A4n+hoidossa/14ef03db-b15c-4fe5-9e3e-c0c93c86e052> [siteerattu 20.3.2017]. Tekstiviite (Härkönen ym. 2016c)

Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG). Pembrolizumab in non-small cell lung cancer: hint of considerable added benefit. Press release 15.5.2017. <https://www.iqwig.de/en/press/press-releases/press-releases/pembrolizumab-in-non-small-cell-lung-cancer-hint-of-considerable-added-benefit.7855.html> [siteerattu 11.7.2017]. Tekstiviite (IQWiG 2017a)

Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG). [A17-06] Pembrolizumab (non-small cell lung cancer) - Benefit assessment according to §35a Social Code Book V. <https://www.iqwig.de/en/projects->

[results/projects/drug-assessment/a17-06-pembrolizumab-non-small-cell-lung-cancer-benefit-assessment-according-to-35a-social-code-book-v.7830.html](https://www.cancer.gov/research/projects/drug-assessment/a17-06-pembrolizumab-non-small-cell-lung-cancer-benefit-assessment-according-to-35a-social-code-book-v.7830.html) [siteerattu 11.7.2017]. Tekstiviite (IQWiG 2017b)

Knuutila A. Keuhkosityöpien jaottelu. Kirjassa Kaarteenaho R, Brander P, Halme M ym. Keuhkosairaudet. Diagnostiikka ja hoito. Verkkokirja, julkaistu 2013, päivitetty 1.3.2014.

[http://www.oppiportti.fi/dtk/oppi/koti?p\\_artikkeli=inf04595&p\\_selaus=87065](http://www.oppiportti.fi/dtk/oppi/koti?p_artikkeli=inf04595&p_selaus=87065) [siteerattu 13.4.2016]

Käypä hoito -suositus, keuhkosityöpä. Päivitetty 21.3.2017.

<http://www.kaypahoito.fi/web/kh/suosituksset/suositus?id=hoi06050> [siteerattu 5.5.2017]

Langer CJ, Gadgeel SM, Borghaei H ym. Carboplatin and pemetrexed with or without pembrolizumab for advanced, non-squamous non-small-cell lung cancer: a randomised, phase 2 cohort of the open-label KEYNOTE-021 study. *Lancet Oncol.* 2016 Nov;17(11):1497-1508.

Lappi-Blanco E, Mäkinen JM, Jartti A ym. Keuhkosityöpien tarkentuva diagnostiikka. *Duodecim* 2012;128:2225-35.

Mali P. Keuhkosityövän patologia ja molekyylibiologia. Kirjassa Joensuu H, Roberts PJ, Kellokumpu-Lehtinen P-L ym. (toim.) Syöpätaudit. Kustannus Oy Duodecim 2013, s. 370-3.

Mok T, Wu YL, Sadowski S ym. 195TiP: Pembrolizumab (MK-3475) versus platinum-based chemotherapy for PD-L1+ NSCLC in a phase 3, randomized, open-label study: KEYNOTE-042. *J Thorac Oncol.* 2016 Apr;11(4 Suppl):S142.

National Institute for Health and Care Excellence (NICE). Technology appraisal guidance [TA447]: Pembrolizumab for untreated PDL1-positive metastatic non-small-cell lung cancer. Published 28 June 2017.

<https://www.nice.org.uk/guidance/ta447> [siteerattu 7.7.2017]. Tekstiviite (NICE 2017a)

National Institute for Health and Care Excellence (NICE). Cancer Drugs Fund – Draft Managed Access Agreement / Data collection Arrangement. Pembrolizumab for untreated PD-L1-positive metastatic non-small-cell lung cancer [ID990]. Date of agreement 30 May 2017, published 28 June 2017.

<https://www.nice.org.uk/guidance/ta447/resources/managed-access-agreement-pdf-4489806637> [siteerattu 7.7.2017]. Tekstiviite (NICE 2017b)

Novello S, Barlesi F, Califano R ym. Metastatic non-small-cell lung cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Annals of Oncology* 2016;27 (Supplement 5): v1–v27

NT-rådets yttrande till landstingen gällande pembrolizumab (Keytruda) för behandling av icke-småcellig lungcancer i första linjen. 1.4.2017. [http://www.janusinfo.se/Documents/Nationellt\\_inforande\\_av\\_nya\\_lakemedel/Pembrolizumab\\_\(Keytruda\)-forsta-linjen-NSCLC-170401.pdf](http://www.janusinfo.se/Documents/Nationellt_inforande_av_nya_lakemedel/Pembrolizumab_(Keytruda)-forsta-linjen-NSCLC-170401.pdf) [siteerattu 16.4.2017]. Tekstiviite (NT-rådet 2017)

Paz-Ares LG, de Marinis F, Dediu M ym. PARAMOUNT: Final Overall Survival Results of the Phase III Study of Maintenance Pemetrexed Versus Placebo Immediately After Induction Treatment With Pemetrexed Plus Cisplatin for Advanced Nonsquamous Non–Small-Cell Lung Cancer. *J Clin Oncol.* 2013 Aug 10;31(23):2895-902.

Reck M, Rodríguez-Abreu D, Robinson AG ym. Pembrolizumab versus Chemotherapy for PD-L1-Positive Non-Small-Cell Lung Cancer. *N Engl J Med.* 2016 Nov 10;375(19):1823-1833.

Scottish Medicines Consortium (SMC). pembrolizumab 50mg powder for concentrate for solution for infusion and 25mg/mL concentrate for solution for infusion (Keytruda®). SMC No. (1239/17), 9 June 2017.

[https://www.scottishmedicines.org.uk/SMC\\_Advice/Advice/1239\\_17\\_pembrolizumab\\_Keytruda/pembrolizumab\\_Keytruda](https://www.scottishmedicines.org.uk/SMC_Advice/Advice/1239_17_pembrolizumab_Keytruda/pembrolizumab_Keytruda) [siteerattu 11.7.2017]. Tekstiviite (SMC 2017)

Statens legemiddelverk 09.03.2017. Hurtig metodevurdering. Pembrolizumab (Keytruda) til førstelinjebehandling av metastatisk ikke-småcellet lungekreft med tumor som uttrykker PD-L1 med  $\geq 50\%$ .

<https://nyemetoder.no/Documents/Rapporter/Pembrolizumab%20-HTA.pdf> [siteerattu 16.5.2017]

Suomen syöpärekisteri, päivitetty 5.3.2016. [www.syoparekisteri.fi](http://www.syoparekisteri.fi) [siteerattu 18.5.2017]

Tandvårds- och Läkemedelsförmånsverket. Underlag för beslut i landstingen. Opdivo (nivolumab). Datum för expediering av underlag: 2015-12-17.

[http://www.tlv.se/Upload/Halsoekonomiska\\_bedomningar/Kunskapsunderlag\\_opdivo\\_lungcancer.pdf](http://www.tlv.se/Upload/Halsoekonomiska_bedomningar/Kunskapsunderlag_opdivo_lungcancer.pdf) [siteerattu 12.4.2016]. Tekstiviite (TLV 2015)

Tandvårds- och läkemedelsförmånsverket. Underlag för beslut i landstingen. Keytruda (pembrolizumab), 6.3.2017.

[https://www.tlv.se/Upload/Halsoekonomiska\\_bedomningar/Kunskapsunderlag\\_keytruda\\_forsta\\_linjen\\_icke\\_smacellig\\_lungcancer.pdf](https://www.tlv.se/Upload/Halsoekonomiska_bedomningar/Kunskapsunderlag_keytruda_forsta_linjen_icke_smacellig_lungcancer.pdf) [siteerattu 16.5.2017]. Tekstiviite (TLV 2017)

Travis WD, Brambilla E, Nicholson AG ym. The 2015 World Health Organization Classification of Lung Tumors: Impact of Genetic, Clinical and Radiologic Advances Since the 2004 Classification. *J Thorac Oncol.* 2015 Sep;10(9):1243-60.

Valmisteyhteenveto, pembrolizumabi (Keytruda®), 3.2.2017.

[http://www.ema.europa.eu/docs/fin\\_FI/document\\_library/EPAR\\_-\\_Product\\_Information/human/003820/WC500190990.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/fin_FI/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/003820/WC500190990.pdf) [siteerattu 13.3.2017]

Villaruz LC, Socinski MA. The clinical utility of PD-L1 testing in selecting non-small cell lung cancer patients for PD1/PD-L1-directed therapy. *Clin Pharmacol Ther.* 2016 Sep;100(3):212-4



## Liite 1: Kirjallisuushaku ja meneillään olevat tutkimukset

Kirjallisuushaun tavoitteena oli

1. tunnistaa ne satunnaistetut kontrolloidut faasin III tutkimukset, jossa pembrolitsumabin vaikutuksia on tutkittu ei-pienisoluisen keuhkosityövän hoidossa. Katsaukseen otettiin mukaan ne tutkimukset, joissa kaikki alla olevat kriteerit toteutuivat:
  - a. tutkimus käsittelee arvioitavan käyttöaiheen mukaista pembrolitsumabihoitoa
    - i. metastasoineen ei-pienisoluisen keuhkosityövän ensilinjan hoito aikuispotilailla
    - ii. kasvain ilmentää PD-L1-ligandia (TPS  $\geq$  50 %) eikä kasvaimessa ole EGFR- tai ALK-positiivisia mutaatioita
  - b. tutkimuksessa pembrolitsumabin annostelu on valmisteyhteenvedon mukainen (200 mg laskimonsisäisesti kolmen viikon välein),
  - c. tutkimuksen tuloksia on jo julkaistu,
2. kartoittaa meneillään olevia tutkimuksia, joiden tuloksia ei vielä ole julkaistu, mutta jotka mahdollisesti lähivuosina tuovat merkittävää lisätietoa pembrolitsumabihoitoon liittyen keuhkosityövän hoidossa.

### Tutkimukset, joihin Fimean arviointi perustuu

PubMed<sup>9</sup>- ja Scopus<sup>10</sup>-tietokannoista tunnistettiin yhteensä yksi hakukriteerit täyttävä tutkimus, KEYNOTE-024 (Reck ym. 2016). Tämä tutkimus on kuvattu tarkemmin alaluvussa 3.1.

### Meneillään olevat tutkimukset

Clinical Trials<sup>11</sup>-tietokannasta haettiin meneillään olevia faasin III tai IV interventiotutkimuksia pembrolitsumabin vaikutuksista keuhkosityövän hoidossa. KEYNOTE-024-tutkimuksen (NCT02142738) lisäksi tunnistettiin toisen linjan hoitoa tarkasteleva KEYNOTE-010-tutkimus (NCT01905657), josta on jo julkaistu tuloksia sekä keskeneräinen toisen toisen hoitolinjan KEYNOTE-033-tutkimus (NCT02864394). Yksi tutkimus (NCT02991482) hylättiin, koska se käsittelee pleuran mesoteliooman hoitoa eikä potilaiden rekrytointi ollut vielä käynnistynyt. Lähempään tarkasteluun (alla oleva taulukko) valikoitui 5 faasin III tutkimusta, joissa tarkastellaan pembrolitsumabin vaikutuksia keuhkosityövän ensilinjan hoidossa.

Alkuperäisessä haussa (24.3.2017) ei tunnistettu yhtään faasin IV tutkimusta. Haku uusittiin 21.9.2017, jolloin aiemmin tunnistettujen faasin III tutkimusten (9 kpl) lisäksi tunnistettiin yksi faasin IV tutkimus (NCT03134456). Tämä yksihaarainen tutkimus käsittelee toisen linjan hoitoa, ja hakuajankohdan (21.9.2017) tietojen perusteella jäi epäselväksi, onko tutkimus vielä käynnistynyt (arvioitu aloitusajankohta 1.9.2017, tiedot päivitetty viimeksi 16.8.2017 ja tutkimuksen status "not yet recruiting").

<sup>9</sup> PubMed-haku 10.3.2017: "pembrolizumab"[All Fields] AND "lung cancer"[All Fields] AND Clinical Trial[ptyp]. Hakutulos: 3 viitettä. Kirjallisuushaussa ei huomioitu kongressiesityksiä tai -abstrakteja.

<sup>10</sup> Scopus-haku 30.3.2017: TITLE-ABS-KEY ( pembrolizumab AND "non-small-cell" AND "PD-L1-positive" AND "lung cancer" ) AND ( LIMIT-TO ( DOCTYPE , "ar" ) ). Hakutulos: 8 viitettä. Kirjallisuushaussa ei huomioitu kongressiesityksiä tai -abstrakteja.

<sup>11</sup> Clinical Trials -haku 24.3.2017: "pembrolizumab | Interventional Studies | lung cancer | Phase 3, 4". Hakutulos: 9 tutkimusta.

**Taulukko.** Meneillään olevat faasin III tutkimukset pembrolitsumabin vaikutuksista keuhkosityövän ensilinjan hoidossa.

Tutkimus	Populaatio tai käyttöaihe	Tutkimushaarat	n	Ensisijainen tulosmuuttuja	Aineiston keuruu päättyy ensisijaisen tulosmuuttujan osalta
<b>NCT02220894</b> KEYNOTE-042	Edenneen / metastasoineen PD-L1-positiivisen (TPS $\geq$ 1 %)* NSCLC:n ensilinjan hoito	<ul style="list-style-type: none"> <li>Pembrolitsumabi 200mg iv</li> <li>Platinapohjainen kemoterapia (+ pemetreksedylläpitohoito ei-levyepiteeliperäisille kasvaimille)</li> </ul>	1240	OS	6/2018
<b>NCT03066778</b> KEYNOTE-604	Laajalle levinneen (extensive stage) SCLC:n ensilinjan hoito	<ul style="list-style-type: none"> <li>Pembrolitsumabi 200mg iv + EP</li> <li>Lume + EP</li> </ul>	430	PFS, OS	1/2019
<b>NCT02775435</b> KEYNOTE-407	Metastasoanut (stage IV) levyepiteeliperäinen NSCLC, ensilinjan hoito	<ul style="list-style-type: none"> <li>Pembrolitsumabi 200mg iv + paklitakseli TAI nab-paklitakseli + karboplatiini</li> <li>Lume + paklitakseli TAI nab-paklitakseli + karboplatiini</li> </ul>	560	PFS, OS	3/2018
<b>NCT02504372</b> KEYNOTE-091	NSCLC (stage Ib/II-IIIa), leikkaushoidon jälkeen. Osa potilaista on saanut myös adjuvanttihoiton (enintään 4 sykliä).	<ul style="list-style-type: none"> <li>Pembrolitsumabi 200mg iv, hoidon kesto 1 vuosi</li> <li>Lume, hoidon kesto 1 vuosi</li> </ul>	1380	DFS	8/2021
<b>NCT02578680</b> KEYNOTE-189	Edennytti/metastasoanut (stage IV) ei-levyepiteeliperäinen NSCLC, ensilinjan hoito	<ul style="list-style-type: none"> <li>Pembrolitsumabi 200mg iv + pemetreksedi + sispaltiini TAI karboplatiini.</li> <li>Lume + pemetreksedi + sispaltiini TAI karboplatiini</li> </ul>	570	PFS	9/2017

**NSCLC:** ei-pienisoluihin keuhkosityöpä; **SCLC:** pienisoluihin keuhkosityöpä; **TPS:** (tumour proportion score); **iv:** laskimonisäinen annostelumuoto; **PFS:** elossaoloaika ennen taudin etenemistä; **OS:** kokonaiselossaoloaika; **DFS:** tautivapaa elossaoloaika (disease free survival); **EP:** etoposidi + platina (sisplatiini tai karboplatiini)

\*Lähde: Mok ym. 2016

## Liite 2: Kooste ulkomaisten arviointiyksiköiden tuottamista raporteista ja kannanotoista

Julkishallinnon rahoittamien toimijoiden tuottamia hoidollisen ja/tai taloudellisen arvon arvioita haettiin Englannin ja Walesin (NICE), Kanadan (CADTH), Norjan (NoMA), Ruotsin (TLV/NT-rådet), Saksan (IQWiG) ja Skotlannin (SMC) arviointiyksiköiden julkaisuista. 23.8.2017 mennessä kaikki kyseiset arviointiyksiköt ovat julkaisseet arviointiraportin tai kannanoton pembrolitsumabista ei-pienisoluisen PD-L1-positiivisen keuhkosityövän ensilinjan hoidossa. Alla on kuvattu lyhyesti arviointien tuloksia ja pembrolitsumabin käyttöön liittyviä linjauksia.

### Ruotsi

Ruotsissa pembrolitsumabin käyttöä arvioitiin ei-pienisoluisen keuhkosityövän ensilinjan hoidossa sen käyttöaiheen mukaisesti (metastasoitunut EGFR- ja ALK-negatiivinen kasvain, TPS  $\geq$  50 %). Listahinnalla arvioituna pembrolitsumabin inkrementaalinen kustannusvaikuttavuussuhde (ICER) platinapohjaiseen kemoterapiaan verrattuna oli 750 000 kruunua/QALY (noin 81 000 €/QALY), mikäli pembrolitsumabi-hoidon kesto rajoitettiin enimmillään 24 kuukauteen. Jos hoitoa jatkettiin taudin etenemiseen saakka, ICER oli 1,07 miljoonaa kruunua/QALY (noin 116 000 €/QALY). (NT-rådet 2017)

Tukholman maakäräjät totesi, että pembrolitsumabi-hoidolla saavutettavan laatuainotetun elinvuoden (QALY) hinta on merkittävästi yllä mainittua alhaisempi, kun laskelmassa käytetään luottamuksellista sopimushintaa. Lisäksi hoidon keston rajaaminen 24 kuukauteen parantaa myös kustannus-vaikuttavuutta. Näin ollen Tukholman maakäräjät suosittelee pembrolitsumabin käyttöä ei-pienisoluisen keuhkosityövän ensilinjan hoidossa. (NT-rådet 2017)

TLV:n analyysissä arvioitiin pembrolitsumabin hinnanalennuksen vaikutuksia inkrementaaliseen kustannus-vaikuttavuussuhteeseen (ICER). Esimerkiksi ICER 300 000 kruunua/QALY (noin 33 000 €/QALY) edellyttäisi noin 45–50 %:n alennusta pembrolitsumabin hintaan (TLV 2017, arvioitu kuvion 7 perusteella). Tämä laskelma perustui oletukseen, että pembrolitsumabi-hoidon kesto on enintään 24 kuukautta.

### Norja

Norjalaisen arvioinnin mukaan pembrolitsumabi-hoidolla saavutetun laatuainotetun lisäelinvuoden hinta on listahinnalla (maksimal apotekets utsalgspris) arvioituna 949 940 NOK/QALY (noin 107 000 €/QALY) platinapohjaiseen kemoterapiaan verrattuna. Tällä hinnalla pembrolitsumabia ei suositella ei-pienisoluisen PD-L1-positiivisen keuhkosityövän ensilinjan hoitoon. Luottamuksellisella sopimushinnalla pembrolitsumabi kuitenkin täyttää priorisointikriteerit (sairauden vakavuus, kliinisesti relevantti hyöty, kustannus-vaikuttavuus), ja sen käyttöä ensilinjan hoidossa voidaan suositella. (Beslutningsforum for nye metoder 2017, Statens legemiddelverk 2017)

Norjassa arvioidaan olevan vuosittain noin 400–500 potilasta, jotka voisivat saada pembrolitsumabia ei-pienisoluisen keuhkosityövän ensilinjan hoitona (Statens legemiddelverk 2017).

Pembrolitsumabin käyttöönoton budjettivaikutus listahinnalla arvioituna on noin 550 miljoonaa kruunua (noin 11,3 M€) viidentenä vuonna käyttöönoton jälkeen. Myös sopimushinta huomioiden budjettivaikutusta on luonnehdittu suureksi. Huomiota tulisi kiinnittää siihen, millaiset ovat pembrolitsumabin käyttöönoton kokonaisvaikutukset erikoissairaanhoidon näkökulmasta. (Beslutningsforum for nye metoder 2017, Statens legemiddelverk 2017)

### Saksa

Saksalaisen arvioinnin (IQWiG 2017a) mukaan pembrolitsumabi voi tuoda merkittävää lisähyötyä (hint of considerable added benefit) erityisesti kokonaiselossaoloaikaan, kun vertailuhoitona on platinapohjainen kemoterapia. Pembrolitsumabi-hoitoa arvioitiin PD-L1-positiivisen ei-pienisoluisen keuhkosityövän ensilinjan hoidossa (TPS  $\geq$  50 %, ALK- ja EGFR-negatiivinen kasvain). Pembrolitsumabi-hoitoa saaneilla potilailla immuunivälitteiset haittavaikutukset olivat yleisempiä kuin vertailuryhmän potilailla, mutta pembrolitsumabi-hoitoon liittyi vähemmän vakavia haittavaikutuksia. Arvioinnissa ei käsitelty hoidon kustannuksia. Varsinainen arviointiraportti on toistaiseksi saatavilla vain saksankielisenä (IQWiG 2017b).

## Englanti ja Wales

Englannin ja Walesin alueella (NICE 2017a) pembrolitsumabia suositellaan metastasoineen PD-L1-positiivisen ei-pienisoluisen keuhkosyövän ensilinjan hoitovaihtoehdoksi aikuispotilaille seuraavin ehdoin:

- kasvaimen PD-L1-ilmentymisen taso on vähintään 50 % eikä kasvaimessa ole EGFR- tai ALK-positiivisia mutaatioita
- pembrolitsumabi-hoito lopetetaan, kun sen on jatkunut keskeytyksettä kahden vuoden ajan eikä tauti ole edennyt (hoidon kesto on enintään 24 kuukautta)
- Hallitun käyttöönotton (managed access agreement, NICE 2017b) sopimusehtoja tulee noudattaa, ja hoito rahoitetaan syöpärahas-ton (Cancer Drugs Fund) kautta.

Mikäli pembrolitsumabi-hoidon enimmäiskesto rajataan kahteen vuoteen, inkrementaalinen kustannus-vaikuttavuussuhde (ICER) on 46 083–61 577 £/QALY (noin 55 000–74 000 €/QALY) standardihoitoon verrattuna. ICER-arvioon liittyy merkittävää epävarmuutta, koska KEYNOTE-024-tutkimuksen kokonaiselossaoloaika kuvaavat tulokset ovat vielä kesken-eräiset.

Suositus päivitetään, kun KEYNOTE-024-tutkimuksen lopulliset tulokset ovat käytettävissä (todennäköisesti joulukuussa 2017).

Englannissa arvioidaan olevan 1 447 potilasta vuonna 2017 (ja 1 453 potilasta vuonna 2018), jotka soveltuisivat saamaan pembrolitsumabia sen käyttöaiheen mukaisesti ei-pienisoluisen keuhkosyövän ensilinjan hoidossa (NICE 2017b).

## Skotlanti

Skotlannissa pembrolitsumabia suositellaan PD-L1-positiivisen ei-pienisoluisen keuhkosyövän ensilinjan hoitovaihtoehdoksi käyttöaiheen mukaisesti (TPS  $\geq$  50 %, ALK- ja EGFR-negatiivinen kasvain). Käytön edellytyksenä on kuitenkin hoidon keston rajoittaminen enintään kahteen vuoteen. Lisäksi edellytetään hinnanalennusta (Patient Access Scheme, PAS), joka parantaa pembrolitsumabi-hoidon kustannus-vaikuttavuutta. (SMC 2017)

Alennetulla hinnalla pembrolitsumabin inkrementaalinen kustannus-vaikuttavuussuhde oli SMC:n perusanalyysissä 41 213 £/QALY (noin 49 000 €/QALY) standardihoitoon eli platinapohjaiseen kemoterapiaan verrattuna. Perusanalyysissä hoidon enimmäiskesto oli rajattu kahteen vuoteen (35 sykliin). Mikäli hoidon enimmäiskesto olisi kolme vuotta (52 sykliä), ICER olisi 51 925 £/QALY (noin 62 000 €/QALY). Mikäli hoito jatkuisi taudin etenemiseen saakka ilman aikarajaa, ICER:n arvioitiin olevan 84 868 £/QALY (noin 101 000 €/QALY).

Skotlannissa arvioidaan olevan pembrolitsumabi-hoitoon soveltuvia potilaita ensimmäisenä vuonna 156 ja viidentenä vuonna 159 (SMC 2017).

## Kanada

Kanadassa (CADTH 2017) pembrolitsumabia suositellaan ei-pienisoluisen keuhkosyövän ensilinjan hoitoon käyttöaiheen mukaisesti (TPS  $\geq$  50 %, ALK- ja EGFR-negatiivinen kasvain). Lisäksi levinneisyysasteen IIIB tautia sairastaville potilaille hoidon kriteerinä on, etteivät he sovellu mahdollisesti parantavaan samanaikaiseen (concurrent) kemosädehoitoon. Kaikilta potilailta edellytetään hyvää suorituskykyä. Hoidon enimmäiskesto on kaksi vuotta (35 sykliä).

Hoidon korvattavuuden edellytyksenä on, että pembrolitsumabi-hoidon kustannus-vaikuttavuus saadaan hinnanalennuksen (pricing arrangements and/or cost structures) avulla hyväksyttävälle tasolle.

Valmisteyhteenvedon kiinteästä annosteluohjeesta (200 mg) poiketen Kanadassa suositellaan potilaan painoon perustuvaa annostelua, 2 mg/kg. Kuitenkin niin, että kerta-annos olisi korkeintaan 200 mg. Toistaiseksi ei ole tutkimusnäyttöä siitä, että 200 mg kiinteä annos olisi vaikutuksiltaan painoon perustuvaa annostelua (2 mg/kg) parempi tai huonompi. Potilaan painoon perustuva annostelu alentaa lääkekustannuksia ainakin niiden potilaiden hoidossa, jotka painavat korkeintaan 75 kg. Markkinoille toivotaan myös pienempiä pakkauksia.

### Liite 3: Lääkekustannusten laskennassa käytetyt annokset\*

Lääke	Annostelu
<b>Pembrolitsumabi ensilinjan hoidossa</b>	200 mg kolmen viikon välein (valmisteyhteenveto)
<b>Pembrolitsumabi toisen linjan hoidossa</b>	2 mg/kg kolmen viikon välein (valmisteyhteenveto)
<b>Sisplatiini</b>	75 mg/m <sup>2</sup> , syklin 1. päivänä (KEYNOTE-024 tutkimuksessa käytetty annos)
<b>Karboplatiini</b>	300 mg/m <sup>2</sup> , syklin 1. päivänä (kliininen asiantuntija )
<b>Pemetreksedi</b>	500 mg/m <sup>2</sup> syklin 1. päivänä (valmisteyhteenveto). Ensimmäiset 4 – 6 sykliä yhdessä sisplatiinin tai karboplatiinin kanssa, jonka jälkeen hoito jatkuu pemetreksedi-monoterapiana. Pemetreksedi on tarkoitettu vain ei-levyepiteeliperäisen ei-pienisoluisen keuhkosyövän hoitoon.
<b>Gemsitabiini</b>	1 250 mg/m <sup>2</sup> , päivinä 1 ja 8 (valmisteyhteenveto)
<b>Paklitakseli</b>	200 mg/m <sup>2</sup> syklin 1. päivänä (KEYNOTE-024 tutkimuksessa käytetty annos)
<b>Dosetakseli</b>	75 mg/m <sup>2</sup> syklin 1. päivänä (valmisteyhteenveto)
<b>Vinorelbiini i.v.</b>	25–30 mg/m <sup>2</sup> päivinä 1 ja 5 tai 1 ja 8 (valmisteyhteenveto)
<b>Vinorelbiini p.o.</b>	80 mg/m <sup>2</sup> syklin päivinä 1 ja 8 (kliininen asiantuntija)
<b>Nivolumabi</b>	3 mg/kg kahden viikon välein (valmisteyhteenveto)

i.v.: annostelu laskimonsisäisesti; p.o.: annostelu suun kautta

\*Nivolumabi-hoidossa syklin pituus on 14 vuorokautta ja kaikissa muissa hoitovaihtoehdoissa 21 vuorokautta. Annokset on laskettu potilaalle, jonka paino on 73 kg ja ihon pinta-ala 1,82 m<sup>2</sup> (Härkönen ym. 2016b, TLV 2015).

## Liite 4: Pembrolitsumabi-hoitoon soveltuvien potilaiden määrän arviointi

Pembrolitsumabi-hoitoon soveltuvien potilaiden määrää arvioitiin samankaltaisin periaattein kuin Fimean aiemmassa nivolumabi-arvioinnissa (Härkönen ym. 2016b). Tällä menetelmällä laskettu arvio potilasmäärästä erityisvastuualueittain on esitetty alla olevassa taulukossa.

- Keuhkosityövän keskimääräinen vuosittainen ilmaantuvuus vuosina 2010–2014 oli Suomessa 2 543 (Suomen Syöpärekisteri 2016).
- 85–90 % keuhkosityövistä on histologialtaan ei-pienisoluisia (Novello ym. 2016). Laskelman yksinkertaistamiseksi käytettiin ei-pienisoluisen syövän osuutena 87,5 %.
- 30–40 % ei-pienisoluisista keuhkosityövistä on levyepiteeliperäisiä (Brahmer ym. 2015, Knuutila 2014). Tämän perusteella oletettiin, että 60–70 % ei-pienisoluisista keuhkosityövistä on ei-levyepiteeliperäisiä. Laskelman yksinkertaistamiseksi käytettiin levyepiteeliperäisen syövän osuutena 35 % ja ei-levyepiteeliperäisen syövän osuutena 65 %. Edelleen arvioitiin, että 93 % ei-levyepiteeliperäisistä ei-pienisoluisista keuhkosityövistä on adenokarsinomia (Borghaei ym. 2015). Näistä adenokarsinoomista 10–30 %:ssa on EGFR-positiivinen mutaatio (Lappi-Blanco ym. 2012) ja 3–8 %:ssa ALK-positiivinen mutaatio (Lappi-Blanco ym. 2012). Laskelman yksinkertaistamiseksi käytettiin EGFR-positiivisten osuutena 20 % ja ALK-positiivisten osuutena 5,5 %. Populaatiosta vähennettiin EGFR- ja ALK-mutaatioposiivisten kasvainten osuus, koska kyseiset kasvaimet jäävät arvioinnin kohteena olevan pembrolitsumabin käyttöaiheen ulkopuolelle.
- Noin 50 % diagnoosin saaneista potilaista saa ensimmäisen linjan systeemistä onkologista hoitoa (ks. Härkönen ym. 2016b).
- Niiden kasvainten osuus, joissa PD-L1-pitoisuus oli vähintään 50 %, oli KEYNOTE 010-tutkimuksen aineistossa 28,5 % (Herbst ym. 2015), KEYNOTE 001-tutkimuksessa 23,2 % (Garon ym. 2015), KEYNOTE 024-tutkimuksessa 30,2 % (Reck ym. 2016) ja KEYNOTE-021-tutkimuksessa 30,1 % (Langer ym. 2016). Laskelmassa käytettiin näiden osuuksien keskiarvoa, eli PD-L1-positiivisten (TPS  $\geq$  50 %) kasvainten osuudeksi arvioitiin 28,0 %.
- Fimean arvion mukaan 50 % ensilinjan hoitoa saavista potilaista, joiden kasvain on PD-L1-positiivinen (TPS  $\geq$  50 %), voisi soveltua saamaan pembrolitsumabi-hoitoa. Hoitoa saavien potilaiden osuus voi todellisuudessa kuitenkin olla huomattavasti arvioitua pienempi tai suurempi. Tähän osuuteen vaikuttavat esimerkiksi lääkkeiden markkinaosuudet sekä lähivuosina mahdollisesti markkinoille tulevat muut uudet ei-pienisoluisen keuhkosityövän ensilinjan hoitoon tarkoitetut lääkkeet.

**Taulukko.** Arvio ensilinjan pembrolitsumabi-hoitoa saavien potilaiden määrästä erityisvastuualueittain.

Erityisvastuualue	Uudet tapaukset	Ei-pienisoluisen syöpä	EGFR-wt, ALK-wt	1. linjan hoitoa saa	PD-L1-positiivisia (TPS $\geq$ 50 %)	Pembrolitsumabi-hoitoa saavat
	100 %	87,5 %		50 %	28 %	50 %
HYKS	863	755	639	319	89	45
KYS	383	335	283	142	40	20
OYS	366	320	271	135	38	19
TAYS	471	412	349	174	49	24
TYKS	460	403	340	170	48	24
<b>Koko maa</b>	<b>2543</b>	<b>2225</b>	<b>1882</b>	<b>941</b>	<b>263</b>	<b>132</b>

**EGFR-wt:** EGFR-mutaationegatiivinen kasvain (EGFR wild type); **ALK-wt:** ALK-mutaationegatiivinen kasvain (ALK wild type)



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

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