



Hyväksytty Palkon kokouksessa 13.3.2019

Palveluvalikoimaneuvoston perustelumuistio

ATETSOLITSUMABI, NIVOLUMABI JA PEMBROLITSUMABI EI-PIENISOLUISEN KEUHKOSYÖVÄN HOIDOSSA



Hyväksytty Palkon kokouksessa 13.3.2019

Sisällys

1.	Taustaa, perusteet suosituksen laatimiseen	1
2.	Kysymyksenasettelu; terveysongelma ja interventio	1
3.	Aihetta koskevat selvitykset ja suositukset	2
3.1.	Fimean arviointiraportit	2
3.2.	Kotimaiset hoitosuositukset ja selvitykset	3
3.3.	Ulkomaiset hoitosuositukset ja selvitykset	4
4.	Intervention sisällöstä	6
5.	Terveysongelman ja intervention käytön yleisyys	7
6.	Intervention vaikuttavuus	7
7.	Intervention turvallisuus	13
8.	Intervention kustannukset	15
9.	Eettinen tarkastelu	17
10.	Poikkeaminen palveluvalikoimasta	18
11.	Lisänäytön kerääminen ja suositusten vaikutusten seuranta	18
12.	Johtopäätökset	18
13.	Palkon suositus	22
Liite 1.	Suosituksen valmistelu ja sen vaiheet	24
Liite 2.	Lähteet	26



STM038:00/2017

1. Taustaa, perusteet suosituksen laatimiseen

Tämä perustelumuistio käsittelee atetsolitsumabia, nivolumabia ja pembrolitsumabia monoterapiana ei-pienisoluisen keuhkosityövän ensimmäisen tai toisen linjan hoidossa. Näistä lääkehoidoista, kyseisissä käyttöaiheissa, ei ole annettu aiempaa Terveystieteiden tutkimuskeskuksen palveluvalikoman suositusta.

Palkon suositus perustuu neljään Fimean tuottamaan arviointiraporttiin tai -koosteeseen, jotka on julkaistu vuosina 2016–2017. Lisäksi on osin huomioitu tutkimustietoa, joka on julkaistu Fimean arviointiraporttien valmistumisen jälkeen.

Yksi Fimean tehtävistä on tuottaa ja koota lääkehoitojen hoidollisen ja taloudellisen arvon arviointeja ja koordinoita tätä koskevaa yhteistyötä (Laki Lääkealan turvallisuus- ja kehittämiskeskuksesta 593/2009). Terveystieteiden tutkimuskeskuksen palveluvalikoman tehtävänä on antaa suosituksia siitä, mitkä palvelut kuuluvat terveydenhuollon palveluvalikoimaan (Terveystieteidenhuoltolaki 1202/2013).

2. Kysymyksenasettelu; terveysongelma ja interventio

Terveysongelma

Tämä suositus koskee ei-pienisoluisen keuhkosityövän hoitoa. Suurin osa (noin 85–90 %) kaikista keuhkosityövistä on ei-pienisoluisia. Ei-pienisoluiset kasvaimet jaetaan edelleen histologisiin alaryhmiin sen mukaan, onko kyseessä levyepiteeliperäinen kasvain (levyepiteelisyöpä) vai ei-levyepiteeliperäinen kasvain (useimmiten adenokarsinoma).

Keuhkosityöpä on eniten kuolleisuutta aiheuttava syöpä Suomessa. Vuonna 2015 keuhkojen tai henkitorven syöpätapauksia (ICD-10-diagnoosikoodit C33–C34) todettiin 2 626 henkilöllä, ja näihin sairauksiin liittyviä kuolemia oli 2 235. Ikävakioitu suhteellinen elossaololuku viiden vuoden kuluttua diagnoosista on miehillä 11 % ja naisilla 16 %.

Interventio

Atetsolitsumabilla, nivolumabilla ja pembrolitsumabilla on käyttöaihe ei-pienisoluisen keuhkosityövän toisen (tai myöhemmän) linjan hoitoon. Käyttöaiheiden rajauksissa on jonkin verran eroja, jotka on kuvattu alla. Pembrolitsumabi on toistaiseksi näistä kolmesta PD-1/PD-L1-estäjästä ainoa, jolla on käyttöaihe myös ei-pienisoluisen keuhkosityövän ensilinjan hoitoon.



STM038:00/2017

- Atetsolitsumabi on tarkoitettu monoterapiana paikallisesti edennyttä tai metastasoitunutta ei-pienisoluisia keuhkosityöpää sairastavien aikuispotilaiden hoitoon aiemman solunsalpaajahoidon jälkeen. Jos kasvaimessa on EGFR-geenin aktivoiva mutaatio tai ALK-positiivinen mutaatio, potilaalle on pitänyt antaa myös kohdennettua hoitoa ennen atetsolitsumabi-hoidon antamista.
- Nivolumabi monoterapiana on tarkoitettu paikallisesti edenneen tai etäpesäkkeisen ei-pienisoluisen keuhkosityövän hoitoon solunsalpaajahoidon jälkeen aikuisille.
- Pembrolitsumabi monoterapiana on tarkoitettu paikallisesti edenneen tai metastasoituneen ei-pienisoluisen keuhkosityövän hoitoon aikuisille, joiden kasvaimet ilmentävät PD-L1-ligandia, joiden kasvaimen TPS (tumour proportion score) on ≥ 1 % ja jotka ovat saaneet aiemmin ainakin yhtä solunsalpaajahoidoa. Pembrolitsumabi-hoidon aloittamisen edellytyksenä on myös, että potilaat, joiden kasvaimessa on EGFR- tai ALK-positiivisia mutaatioita, ovat aiemmin saaneet täsmähoitoa.
- Pembrolitsumabi monoterapiana on tarkoitettu metastasoituneen ei-pienisoluisen keuhkosityövän ensilinjan hoitoon aikuisille, joiden kasvaimet ilmentävät PD-L1-ligandia, joiden kasvaimen TPS on ≥ 50 % ja joiden kasvaimessa ei ole EGFR- tai ALK-positiivisia mutaatioita.

Suositus ei koske pembrolitsumabin, pemetreksedin ja platinasolunsalpaajan yhdistelmähoitoa keuhkosityövän ensilinjan hoidossa.

3. Aihetta koskevat selvitykset ja suositukset

3.1. Fimean arviointiraportit

Palkon suositus pohjautuu neljään Fimean tuottamaan arviointiraporttiin tai -koosteeseen:

Ensilinjan hoito (monoterapia)

- Pembrolitsumabi PD-L1-positiivisen ei-pienisoluisen keuhkosityövän ensilinjan hoidossa (Härkönen ym. 2017a)

Toisen (tai myöhemmän) linjan hoito

- Atetsolitsumabi ei-pienisoluisen keuhkosityövän toisen linjan hoidossa (Härkönen ym. 2017b)
- Nivolumabi ei-pienisoluisen keuhkosityövän hoidossa (Härkönen ym. 2016a)

STM038:00/2017

- Pembrolitsumabi PD-L1-positiivisen ei-pienisoluisen keuhkosityövän hoidossa (Härkönen ym. 2016b)

3.2. Kotimaiset hoitosuosituksot ja selvitykset

Ensilinjan hoito

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. Lisäksi Käypä hoito -suosituksessa esitetään useita erilaisia hoitovaihtoehtoja, joiden käyttöä ohjaa kasvaimen histologia tai muut ominaisuudet kuten EGFR-mutaatiostatus tai ALK-translokaatiostatus. Näitä hoitovaihtoehtoja ei ole referoitu tarkemmin Fimean arviointiraportissa.

Käypä hoito -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 %). Käypä hoito -suositus ei ota suoraan kantaa siihen, pitäisikö pembrolitsumabia käyttää hoitovaihtoehtona ensilinjan hoidossa vai ei. Suosituksessa todetaan, että ”menossa olevat tutkimukset selkiyttävät PD-1 lääkkeiden asemaa ensilinjan hoidossa.”

Suomen keuhkosityöpäryhmän lokakuussa 2018 päivittämän kannanoton mukaan pembrolitsumabi monoterapiana on ensijainen hoito niille Stage IV tai residivoinutta ei-pienisoluista keuhkosityöpää sairastaville potilaille, joiden yleistila on hyvä (ECOG 0-1), immunoterapia ei ole vasta-aiheista ja tuumorin PD-L1 $\geq$ 50 %. Solunsalpaajahoitoa suositellaan ensisijaisena ensilinjan hoitomuotona niille ECOG 0-1 yleistilan potilaille, joiden tuumorin PD-L1 < 50 tai ei ole tiedossa. Heikomman yleistilan potilaille (ECOG 2) ensisijaiseksi hoitomuodoksi suositellaan yksittäistä solunsalpaajaa.

Toisen linjan hoito

Käypä hoito-suosituksessa esitetään useita erilaisia hoitovaihtoehtoja ei-pienisoluisen keuhkosityövän toisen linjan hoitoon. Monet näistä vaihtoehtoista ovat sellaisia, että niiden käyttöä ohjaa kasvaimen histologia tai muut ominaisuudet kuten EGFR-mutaatiostatus tai ALK-translokaatiostatus.

Käypä hoito -suosituksen valmistuessa (21.3.2017) atetsolitsumabilla ei ollut vielä käyttöaihetta ei-pienisoluisen keuhkosityövän toisen linjan hoitoon. Nivolumabin ja pembrolitsumabin käytöstä todetaan: ”PD-1-



STM038:00/2017

lääkkeet nivolumabi ja pembrolitsumabi pidentävät potilaiden elossaoloaika sekä vähentävät hoidon haittoja verrattuna dosetakseliini. Vain osa potilaista hyötyy PD-1-lääkkeistä ja nämä lisäävät hoidon kustannuksia, joten potilasvalintaa suositellaan käytettäväksi. Hoidosta hyötyvien osuus on suurempi, mikäli kasvain ilmentää PD-L1-tekijää, joka on myös pembrolitsumabin käytön kriteeri, potilaalla on merkittävä tupakointihistoria ja kasvaimessa ei ole todettavissa EGFR- tai ALK-geenimuutosta. Immunologisten hoitojen vasta-aiheet on otettava huomioon potilasvalinnassa.”

Suomen keuhkosityöpäryhmä linjaa ei-pienisoluisen keuhkosityövän toisen linjan hoidosta, että mikäli potilas on saanut ensilinjassa immunoterapiaa sisältäviä hoitoa, niin ainoa hoitomuoto toisessa linjassa on solunsalpaaja. Mikäli potilas sen sijaan on saanut ensilinjan hoitona platinayhdistelmää ja hänen yleistilansa arvioidaan hyväksi (ECOG 0-1), tulee immunoterapiaa hoitona harkita ja vaihtoehtoisina lääkkeinä mainitaan atetsolitsumabi, nivolumabi tai pembrolitsumabi ja myös yksittäiset solunsalpaajat. Suosituksen mukaisesti hyödyn todennäköisyys immunoterapioille kasvaa yhdessä PD-L1 ilmentymän kanssa ja ainakin korkean ilmentymän potilaille ($\geq 50\%$) tulisi immunoterapiaa harkitan ensisijaisena hoitomuotona. Immunoterapian yleistä käyttöä PD-L1 negatiivissa tapauksissa ei suositella.

3.3. Ulkomaiset hoitosuositukset ja selvitykset

Fimean arviointiraporteissa on referoitu soveltuvin osin Eurooppalaisen onkologijärjestön (ESMO) hoitosuositusta (Novello ym. 2016) ja Amerikkalaisen onkologijärjestön (ASCO) hoitosuositusta (Hanna ym. 2017).

Muiden maiden HTA-arviointeja ja korvattavuuspäätöksiä oli Fimean arviointiraporttien julkaisuajankohtana saatavilla vain rajallisesti. Tässä referoidaan lyhyesti ensilinjan pembrolitsumabi-monoterapiaan liittyviä suosituksia, 23.8.2017 tilanteen mukaisesti (Härkönen ym. 2017a) sekä kyseisten maiden sen jälkeen ilmestuneitä arviointeja ja suosituksia. Toisen linjan PD-1/PD-L1-hoitoon liittyvien suositusten osalta esitetään linkit alkuperäisiin lähteisiin (tilanne 5.-6.7.2018).

Ensilinjan hoito (monoterapia)

Ruotsi (TLV/NT-rådet): pembrolitsumabia voidaan käyttää ei-pienisoluisen keuhkosityövän ensilinjan hoidossa, käyttöaiheen mukaisin rajauksin. Käytön edellytyksenä on luottamuksellisesti sovittu hinnan alennus; myös hoidon keston rajaaminen 24 kuukauteen parantaa hoidon kustannus-vaikuttavuutta.



STM038:00/2017

Norja (NoMA/ Beslutningsforum for nye metoder): Luottamuksellisella sopimushinnalla pembrolitsumabi täyttää priorisointikriteerit (sairauden vakavuus, kliinisesti relevantti hyöty, kustannus-vaikuttavuus), ja sen käyttöä ensilinjan hoidossa voidaan suositella.

Saksa (IQWiG): Pembrolitsumabi voi tuoda lisähyötyä (hint of considerable added benefit) erityisesti kokonaiselossaoloaikaan, kun vertailuhoitona on platinapohjainen kemoterapia. Pembrolitsumabi-hoitoa saaneilla potilailla immuunivälitteiset haittavaikutukset olivat yleisempiä kuin vertailuryhmän potilailla, mutta pembrolitsumabi-hoitoon liittyi vähemmän vakavia haittavaikutuksia. Arvioinnissa ei käsitelty hoidon kustannuksia.

Englanti ja Wales (NICE): Pembrolitsumabia suositellaan hoitovaihtoehdoksi käyttöaiheen mukaisille potilaille. Hoidon edellytyksenä on, että hoidon kesto rajataan enintään 24 kuukauteen. Lisäksi edellytetään hallitun käyttöönnoton (managed access agreement) sopimusehtojen noudattamista, ja että hoito rahoitetaan syöpärahaston (Cancer Drugs Fund) kautta. Arviointiin liittyy merkittävää epävarmuutta, koska KEYNOTE-024-tutkimuksen kokonaiselossaoloaika kuvaavat tulokset ovat vielä keskeneräiset. NICE:n suositus päivitetään, kun KEYNOTE-024-tutkimuksen lopulliset tulokset ovat käytettävissä.

Skotlanti (SMC): Pembrolitsumabia suositellaan PD-L1-positiivisen ei-pienisoluisen keuhkosyövän ensilinjan hoitovaihtoehdoksi käyttöaiheen mukaisesti. Käytön edellytyksenä on hoidon keston rajoittaminen enintään kahteen vuoteen. Lisäksi edellytetään hinnanalennusta (Patient Access Scheme, PAS), joka parantaa pembrolitsumabi-hoidon kustannus-vaikuttavuutta.

Kanada (CADTH): Pembrolitsumabia suositellaan ei-pienisoluisen keuhkosyövän ensilinjan hoitoon käyttöaiheen mukaisesti. Lisäksi levinneisyysasteen IIIB tautia sairastaville potilaille hoidon kriteerinä on, etteivät he sovellu mahdollisesti parantavaan samanaikaiseen (concurrent) kemosädehoitoon. Kaikilta potilailta edellytetään hyvää suorituskkyä. Hoidon enimmäiskesto on kaksi vuotta (35 sykliä). Hoidon korvattavuuden edellytyksenä on, että pembrolitsumabi-hoidon kustannusvaikuttavuus saadaan hinnan alennuksen 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.

STM038:00/2017

Toisen linjan hoito

Taulukko 1. Linkkejä muiden maiden arviointiraportteihin ja suosituksiin, jotka koskevat atetsolitsumabin, nivolumabin tai pembrolitsumabin käyttöä ei-pienisoluisen keuhkosyövän toisen linjan hoidossa. Linkit on koottu 5.-6.7.2018.

	Atetsolitsumabi	Nivolumabi	Pembrolitsumabi
Ruotsi	Yhteinen suositus kaikista kolmesta valmisteesta (20.2.2018): http://www.janusinfo.se/Documents/Nationellt_inforande_av_nya_lakemedel/Keytruda-Opdivo-Tecentrig-NSCLC-andra-linjen-180220.pdf		
Norja	https://nyemetoder.no/metoder/atezolizumab-indikasjon-i	https://nyemetoder.no/metoder/nivolumab-opdivo-indikasjon-vii	https://nyemetoder.no/metoder/pembrolizumab-keytruda-indikasjon-i
Tanska	?	?	Arviointi meneillään http://www.medicinraadet.dk/igangvaerende-vurderinger/ansoegninger-under-behandling/pembrolizumab-keytruda-1
Englanti ja Wales	https://www.nice.org.uk/guidance/ta520	Levyepiteeliperäinen syöpä: https://www.nice.org.uk/guidance/ta483 Ei-levyepiteeliperäinen syöpä: https://www.nice.org.uk/guidance/ta484	https://www.nice.org.uk/guidance/ta428
Skotlanti	https://www.scottishmedicines.org.uk/medicines-advice/atezolizumab-tecentrig-for-nsclc-fullsubmission-133618/	Levyepiteeliperäinen syöpä: https://www.scottishmedicines.org.uk/medicines-advice/nivolumab-opdivo-fullsubmission-114416/ Ei-levyepiteeliperäinen syöpä: https://www.scottishmedicines.org.uk/medicines-advice/nivolumab-opdivo-for-non-squamous-nsclc-fullsubmission-118016/	https://www.scottishmedicines.org.uk/medicines-advice/pembrolizumab-keytruda-fullsubmission-120417/
Kanada	https://www.cadth.ca/tecentrig-non-small-cell-lung-cancer-details	https://www.cadth.ca/opdivo-non-small-cell-lung-cancer-details	https://www.cadth.ca/keytruda-non-small-cell-lung-cancer-second-line-or-beyond-details

4. Intervention sisällöstä

Atetsolitsumabi, nivolumabi ja pembrolitsumabi ovat monoklonaalisia PD-1- tai PD-L1 estäjiä, joiden vaikutus perustuu syöpäsoluihin kohdistuvan immuunivasteen voimistamiseen. Kun immuunivaste vahvistuu, elimistön oma puolustusmekanismi voi tuhota syöpäsoluja. Näitä immunologisia hoitoja on tutkimuksissa yleensä jatkettu niin kauan kuin niistä arvioitiin saatavan kliinistä hyötyä tai kunnes potilaille ilmaantui kohtuuttomia haittavaikutuksia.

Atetsolitsumabi on PD-L1¹estäjä. Se on kehitetty tunnistamaan monien syöpäsolujen pinnalta löytyvä proteiini PD-L1 ja kiinnittymään siihen. Nivolumabi ja pembrolitsumabi ovat PD-1²-estäjiä. Ne sitoutuvat tiettyjen immuunijärjestelmän solujen, T-solujen, PD-1-reseptoreihin.

Fimean arviointiraportin tutkimuksessa atetsolitsumabin kerta-annos oli 1200 mg, ja annostelu laskimonsisäisesti kolmen viikon välein.

¹ PD-L1 = Programmed death-ligand 1

² PD-1 = programmed death-1 protein



STM038:00/2017

Nivolumabin hoitoannos arvioiduissa töissä oli 3 mg/kg laskimonsisäisesti 60 minuutin infuusiona 2 viikon välein. Pembrolitsumabin ensilinjan hoidon työssä käytettiin 200 mg kertaannosta. Toisen linjan työssä annos määriteltiin potilaan painon mukaan (2 mg/kg). Pembrolitsumabi annosteltiin laskimonsisäisenä 30 minuuttia kestäväenä infuusiona kolmen viikon välein.

Fimean arviointiraportit perustuvat taulukossa 2 esitettyihin tutkimuksiin: ensilinjan hoidossa pembrolitsumabia on verrattu platinapohjaiseen kemoterapiaan. Toisen (tai myöhemmän linjan) hoidossa atetsolitsumabia, nivolumabia ja pembrolitsumabia on verrattu dosetakseliin. Lisäksi Fimean arvioinneissa on mahdollisuuksien mukaan pyritty tekemään epäsuoraa vertailua atetsolitsumabin, nivolumabin ja pembrolitsumabin välillä. Kattavin vertailu toisen linjan hoidon osalta löytyy Fimean atetsolitsumabi-arvioinnista (Härkönen ym. 2017, alaluku 3.5).

5. Terveysongelman ja intervention käytön yleisyys

Ensilinjan hoito

Fimean arvion mukaan Suomessa todetaan vuosittain noin 130 sellaista ei-pienisoluisia keuhkosityöpää sairastavaa potilasta, jotka vastaavat pembrolitsumabi-monoterapian käyttöaihetta ensilinjan hoidossa (PD-L1-positiivinen (TPS $\geq$ 50 %) ja EGFR- sekä ALK-negatiivinen syöpä). Potilasmääräarvioon liittyy useita epävarmuustekijöitä, joita on kuvattu tarkemmin Fimean arviointiraportissa (Härkönen ym. 2017a).

Toisen linjan hoito

Fimean arvion mukaan vuosittain noin 120 potilasta voisi soveltua saamaan PD-1- tai PD-L1-estäjää ei-pienisoluisen keuhkosityövän toisen linjan hoitona (Härkönen ym. 2017b). Potilasmäärä olisi arviolta puolta pienempi (noin 60), mikäli hoito rajataan vain PD-L1-positiivisiin kasvaimiin (TPS $\geq$ 1 %). Pembrolitsumabin käyttöaiheeseen (toisen linjan hoidossa) sisältyy tällainen rajausta kasvaimen PD-L1-pitoisuudesta, mutta atetsolitsumabin ja nivolumabin käyttöaiheissa ei ole vastaavaa rajausta.

6. Intervention vaikuttavuus

Fimean arviointiraporteissa arvioitu näyttö atetsolitsumabin, nivolumabin ja pembrolitsumabin vaikutuksista edenneen ei-pienisoluisen keuhkosityövän hoidossa perustuu pääasiassa taulukossa 2 lueteltuihin tutkimuksiin. Lisäksi on huomioitu uudempia tutkimuksia. KEYNOTE-010-tutkimus on faasin II/III tutkimus ja muut ovat faasin

STM038:00/2017

III tutkimuksia. Tutkimusten tärkeimmät tulokset on koottu taulukoihin 3-6.

Taulukko 2. Fimean arviointien yhteydessä tunnistetut keskeisimmät tutkimukset.

Tutkimus (julkaisu)	Vertailtavat hoitovaihtoehdot (tutkimushaarat)	Kasvaimen tai populaation rajuus / erityispiirteet	Ensisijainen tulos-muuttuja
ENSIMMÄISEN LINJAN HOITO			
KEYNOTE-024 (Reck ym. 2016)	- Pembrolitsumabi - Platinapohjainen kemoterapia	PD-L1-ilmentyminen $\geq 50\%$ Ei EGFR- tai ALK-positiivisia kasvaimia	PFS
TOISEN TAI MYÖHEMMÄN LINJAN HOITO			
OAK (Rittmeyer ym. 2017)	- Atetsolitsumabi - Dosetakseli	Ei rajoituksia kasvaimen levyepiteelihistologian tai PD-L1-ilmentymisen suhteen	OS
CheckMate 017 (Brahmer ym. 2015)	- Nivolumabi - Dosetakseli	Levyepiteeliperäinen kasvain	OS
CheckMate 057 (Borghaei ym. 2015)	- Nivolumabi - Dosetakseli	Ei-levyepiteeliperäinen kasvain	OS
KEYNOTE-010 (Herbst ym. 2016)	- Pembrolitsumabi 2 mg/kg - Pembrolitsumabi 10 mg/kg* - Dosetakseli	PD-L1-ilmentyminen $\geq 1\%$	OS, PFS

OS = kokonaiselossaoloaika; PFS = elossaoloaika ennen taudin etenemistä.

*Tämä annostelu ei vastaa pembrolitsumabin käyttöaihetta. Siksi Fimean arviointi perustui vain dosetakselin ja pembrolitsumabi 2mg/kg –ryhmän väliseen vertailuun

Ensilinjan hoito

Pembrolitsumabilla yksittäisenä lääkeaineena on todettu platinapohjaiseen kemoterapiaan verrattuna ei-pienisoluisen PD-L1-positiivisen (TPS $\geq 50\%$) 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 pembrolitsumabilla suotuisa kemoterapiaan verrattuna. Elämänlaadussa ryhmien välillä havaitun eron (7,8 pistettä) kliininen merkitys ei kuitenkaan ole tiedossa. (Härkönen ym. 2017a)

Taulukko 3. PEMROLITSUMABI-monoterapia ensilinjan hoitona:
KEYNOTE-024-tutkimuksen toisen välianalyysin (9.5.2016) keskeiset tulokset.

	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.

Fimean arvioinnin jälkeen KEYNOTE-024 tutkimuksesta on julkaistu päivitetty tulokset reilun kahden vuoden keskimääräisen seurannan jälkeen (Reck ym. 2019). Tulosten mukaan ensilinjassa pembrolitsumabia saaneiden potilaiden mediaani elossaoloaika oli 30 kuukautta ja platinapohjaista hoitoa saaneilla keskimääräinen elossaoloaika jäi 14,2 kuukauteen. Ero on tilastollisesti merkitsevä (HR 0.63; 95 % CI 0.47-0.86). Tulosten tulkintaan vaikuttavat merkittävä crossover-ilmiö ja myöhemmät hoitolinjat. Pembrolitsumabi-hoidon enimmäiskesto oli tässä tutkimuksessa rajattu kahteen vuoteen (35 sykliä).

Toisen (tai myöhemmän) linjan hoito

Atetsolitsumabi

Atetsolitsumabilla on todettu dosetakseliin verrattuna suotuisia vaikutuksia kokonaiselossaoloaikaan ja hoitovasteen keston. Myös turvallisuusprofiili on suotuisa dosetakseliin verrattuna. Objektiivisen hoitovasteen saavuttamisessa ja elossaoloajassa ennen taudin etenemistä (PFS) ei kuitenkaan ollut eroa atetsolitsumabin ja dosetakselin välillä. Tulokset ovat samansuuntaisia sekä faasin III OAK-tutkimuksessa että faasin II POPLAR-tutkimuksessa. Tulosten tulkintaa hankaloittaa jossain

STM038:00/2017

määrin se, että OAK-tutkimuksessa lähes puolet potilaista (48 % atetsolitsumabi- ja 45 % dosetakseli-ryhmästä) on saanut jatkohoitona vähintään yhtä lääkettä.

Alaryhmäanalyysien tulokset viittaavat siihen, että atetsolitsumabin vaikutus kokonaiselossaoloaikaan on dosetakselia suotuisampi kasvaimen histologiasta (levyepiteeliperäinen vs. ei-levyepiteeliperäinen) ja PD-L1-ilmentymisen tasosta riippumatta. Alaryhmäanalyysien perusteella on kuitenkin havaittavissa trendiä siitä, että vaikutus voi olla suurempi erityisesti ei-levyepiteeli-peräisten kasvainten hoidossa silloin, kun kasvaimen PD-L1-ilmentymisen taso on korkea. Samansuuntainen trendi näkyy myös nivolumabilla (Härkönen ym. 2016b).

Taulukko 4. ATETSOLITSUMABI toisen linjan hoitona:
OAK-tutkimuksen ensimmäisen välianalyysin (7.7.2016) keskeiset tulokset.

	Atetsolitsumabi (n = 425)	Dosetakseli (n = 425)	HR tai RR (95 %-n LV)
OS-mediaani, ITT-populaatio kk (95 %-n LV)	13,8 (11,8–15,7)	9,6 (8,6–11,2)	HR 0,73 (0,62–0,87)
OS-mediaani, PD-L1-positiiviset kasvaimet (TC1/2/3 tai IC1/2/3), kk (95 %-n LV)	n = 241 15,7 (12,6–18,0)	n = 222 10,3 (8,8–12,0)	HR 0,74 (0,58–0,93)
12 kk:n elossaolo-osuus*, n (%)	218 (55 %)	151 (41 %)	RR 1,44 (1,23–1,69)
18 kk:n elossaolo-osuus*, n (%)	157 (40 %)	98 (27 %)	RR 1,60 (1,29–1,98)
PFS-mediaani, kk (95 %-n LV)	2,8 (2,6–3,0)	4,0 (3,3–4,2)	HR 0,95 (0,82–1,10)
Objektiivinen hoitovaste, n (%)	58 (14 %)	57 (13 %)	RR 1,02 (0,72–1,43)
Hoitovasteen kesto**, mediaani, kk (95 %-n LV)	16,3 (10,0–NE)	6,2 (4,9–7,6)	HR 0,34 (0,21–0,55)

*Elosaolo-osuudet perustuvat Kaplan-Meierin estimaatteihin (Valmisteyhteenveto-atetsolitsumabi).

**Hoitovasteen kesto mitattiin niiltä potilailta, jotka saavuttivat täydellisen tai osittaisen hoitovasteen (atetsolitsumabi-ryhmässä 58 ja dosetakseli-ryhmässä 57 potilasta). Hoitovasteen kestolla tarkoitettiin aikaa hoitovasteen saavuttamisesta kuolemaan tai taudin etenemiseen.

OS: kokonaiselossaoloaika; PFS: elossaoloaika ennen taudin etenemistä; LV: luottamusväli; NE: tieto ei ole käytettävissä tai tulosta ei ole vielä saavutettu; HR: hasardisuhde (HR < 1 tarkoittaa, että atetsolitsumabin vaikutus on dosetakselin vaikutusta suotuisampi); RR: riskisuhde (RR > 1 tarkoittaa, että atetsolitsumabin vaikutus on dosetakselin vaikutusta suotuisampi). RR:t on laskettu Fimean toimesta.

Fimean arviointiraportin jälkeen julkaistujen OAK-tutkimuksen päivitettyjen tulosten mukaan suurempi osa atetsolitsumabi-hoitoa saaneista potilaista oli elossa kahden vuoden kuluttua tutkimukseen osallistumisesta (28 % vs. 18 %, von Pawel ym. 2019). Näillä atetsolitsumabi-hoidosta pitkäaikaisesti hyötynneillä potilailla oli korostuneesti korkean PD-L1 ekspression kasvaimia, mutta joukossa oli myös potilaita, joiden kasvaimet luokiteltiin PD-L1 negatiivisiksi. POPLAR-tutkimuksessa atetsolitsumabi-haarassa saavutettu elinajan paraneminen oli yhdistettävissä PD-L1-ilmentymään ja elinajan etua ei saavutettu potilailla, joiden kasvainsolujen PD-L1 ilmentymisen taso oli negatiivinen (Fehrenbacher ym. 2016).



STM038:00/2017

Nivolumabi

Nivolumabilla on osoitettu dosetakseliin verrattuna kokonaiselossaoloaika pidentävä vaikutus sekä levyepiteeliperäisen (CheckMate 017) että ei-levyepiteeliperäisen (CheckMate 057) ei-pienisoluisen keuhkosityövän hoidossa. Molemmissa näissä tutkimuksissa nivolumabin haittaprofiili arvioitiin suotuisaksi dosetakseliin verrattuna. Sen sijaan nivolumabin vaikutus elossaoloaikaan ennen taudin etenemistä (PFS) osoittautui vaatimattomaksi ja CheckMate 057 -tutkimuksessa PFS-mediaani oli nivolumabiryhmän potilailla jopa lyhyempi kuin dosetakseliryhmässä.

CheckMate 057- tutkimuksen alaryhmäanalyysien mukaan nivolumabin vaikutus kokonaiselossaoloaikaan osoittautui suotuisaksi kaikilla tutkimuksessa etukäteen määritellyillä PD-L1-ilmentymisen intensiteetin eri tasoilla ($\geq 1\%$, $\geq 5\%$ ja $\geq 10\%$). Kokonaiselossaoloajassa ei sen sijaan havaittu merkitsevää eroa hoitohaarojen välillä kasvaimiltaan PD-L1 negatiivisilla potilailla. Tältä osin tulokset eroavat CheckMate 017- tutkimuksen tuloksista, joiden mukaan nivolumabia saaneiden potilaiden elossaoloetu ei ollut riippuvainen kasvainten PD-L1 ilmentymisestä.

STM038:00/2017

Taulukko 5. NIVOLUMABI toisen linjan hoitona:

Yhteenveto CheckMate 017- ja CheckMate 057 -tutkimusten keskeisistä tuloksista. Näissä tutkimuksissa nivolumabin annosteluna 3 mg/kg kahden viikon välein.

	Levyepiteeliperäinen NSCLC		Ei-levyepiteeliperäinen NSCLC	
	CheckMate 017 -tutkimus ¹ (2. linja)		CheckMate 057 -tutkimus ² (2. tai 3. linja)	
	Nivolumabi (n = 135)	Dosetakseli (n = 137)	Nivolumabi (n = 292)	Dosetakseli (n = 290)
OS-mediaani (kk)	9,2	6,0	12,2	9,4
HR (95 %:n LV)	0,59 (0,44–0,79)		0,72 (0,60–0,88)	
PFS-mediaani (kk)	3,5	2,8	2,3	4,2
HR (95 %:n LV)	0,62 (0,47–0,81)		0,92 (0,77–1,11)	
12 kk elossaolo-osuus	42 %	24 %	51 %	39 %
RR (95 %:n LV)	0,57 (0,40–0,82)		0,76 (0,64–0,92)	
24 kk elossaolo-osuus	23 %	8 %	29 %	16 %
RR (95 %:n LV)	0,37 (0,19–0,72)		0,56 (0,40–0,78)	
ORR	20 %	9 %	19 %	12 %
RR (95 %:n LV)	0,45 (0,24–0,85)		0,63 (0,43–0,93)	
Hoitovasteen keston mediaani (kk)	N/A	8,4	17,2	5,6
Vakavat haittavaikutukset ³	6,9 %	55,0 %	10,5 %	53,7 %
Hoidon keskeyttäminen haittavaikutusten vuoksi	3,1 %	10,1 %	4,9 %	14,9 %

¹tulokset ensimmäisestä välianalyysistä (interim analysis), ja 24 kuukauden elossaolo-osuudet myyntiluvan haltijan tiedotteesta (BMS 18.5.2016).

²Muut tulokset ensimmäisestä välianalyysistä (18.3.2015), mutta OS-tulokset lisäseurannan jälkeen (2.7.2015) ja 24 kk:n elossaolo-osuudet myyntiluvan haltijan tiedotteesta (BMS 18.5.2016).

³Hoitoon liittyvät vakavat haittavaikutukset, haitta-aste 3-4 (1=lievä, 2=kohtalainen, 3=vaikea, 4=henkeä uhkaava, 5=kuoleman aiheuttava haittavaikutus).

NSCLC: ei-pienisoluihin keuhkosyöpä; PFS: elossaoloaika ennen taudin etenemistä; OS: kokonaiselossaoloaika; HR: hasardisuhde; LV: luottamusväli; RR: objektiivisesti arvioitu hoitovaste (täydellisen tai osittaisen hoitovasteen saavuttaneiden potilaiden osuus); kk: kuukautta; N/A: tieto ei saatavilla, koska mediaania ei ole saavutettu

Pembrolitsumabi

Pembrolitsumabin on osoitettu pidentävän kokonaiselossaoloajan (OS) mediaania 1,9 kuukaudella dosetakseliin verrattuna.

Vaikutuksessa elossaoloaikaan ennen taudin etenemistä (PFS) ei ollut eroa dosetakseliin verrattuna. PFS ei kuitenkaan ole optimaalinen tulosmuuttaja arvioitaessa immunologisten hoitojen tehoa, joissa hoitovaste ja hoidon todellinen hyöty saattavat näkyä vasta 1–2 vuoden kuluttua hoidon aloituksesta lisääntyneenä elossaolevien potilaiden osuutena.

Elosaoloaikaa koskevia tuloksia tulkittaessa on huomioitava, että KEYNOTE-010 -tutkimuksessa 41 % potilaista sai tutkimuslääkkeen lisäksi jatkohoitona muuta systeemistä

STM038:00/2017

syöpähoitoa. Myös tässä tutkimuksessa pembrolitsumabin enimmäiskesto oli rajattu kahteen vuoteen (35 sykliä). Tutkimuksen päivitetty tulokset on julkaistu ESMO-kongressissa vuonna 2018.

Taulukko 6. PEMBROLITSUMABI toisen linjan hoitona:

KEYNOTE-010 -tutkimuksen keskeiset tulokset pembrolitsumabin käyttöaiheen mukaisella annostelulla (2 mg/kg), taudin histologian mukaisissa alaryhmissä. Tulokset on raportoitu potilasjoukosta, jossa kasvaimen PD-L1-ilmentymisen taso on vähintään 1 %.

		Pembrolitsumabi 2 mg/kg	Dosetakseli	HR tai RR (95 %:n LV)
Levyepiteeliperäinen ja ei-levyepiteeliperäinen ³ NSCLC, yhdistetyt tulokset (n = 678)	OS-mediaani (kk)	10,4	8,5	0,71 ¹ (0,58–0,88)
	PFS-mediaani (kk)	3,9	4,0	0,88 ¹ (0,74–1,05)
	12 kk:n elossaolo-osuus	43 %	35 %	1,25 ² (1,03–1,51)
	ORR	18 %	9 %	1,93 ² (1,30–2,88)
Levyepiteeliperäinen NSCLC (n = 142)	OS	-	-	0,88 ¹ (0,55–1,39)
Ei-levyepiteeliperäinen ³ NSCLC (n = 481)	OS	-	-	0,67 ¹ (0,52–0,87)

OS: kokonaiselossaoloaika; PFS: elossaoloaika ennen taudin etenemistä; ORR: objektiivisesti arvioitu hoitovaste (hoitovasteen saavuttaneiden potilaiden osuus); NSCLC: ei-pienisoluisen keuhkosyöpä; LV: luottamusväli; -: tieto ei saatavilla.

¹Hasardisuhde (HR): HR < 1 tarkoittaa, että pembrolitsumabin vaikutus on dosetakselin vaikutusta suotuisampi.

²Riskisuhde (RR): RR > 1 tarkoittaa, että pembrolitsumabin vaikutus on dosetakselin vaikutusta suotuisampi.

³Ei-levyepiteeliperäisellä syövällä tarkoitetaan tässä yhteydessä adenokarsinoomaa.

Atetsolitsumabin, nivolumabin ja pembrolitsumabin välinen epäsuora vertailu toisen (tai myöhemmän) linjan hoidossa

Fimean tekemässä epäsuorassa vertailussa ei todettu eroja atetsolitsumabin, nivolumabin ja pembrolitsumabin vaikutuksissa kokonaiselossaoloaikaan PD-L1-positiivisen (TPS ≥ 1 %, TC1/2/3 tai IC1/2/3) ei-pienisoluisen keuhkosyövän toisen tai myöhemmän linjan hoidossa. Eroja ei myöskään todettu vahvasti PD-L1-positiivisten (TPS ≥ 50 %, TC3 tai IC3) kasvainten osalta atetsolitsumabin ja pembrolitsumabin välisessä vertailussa, kun vertailtavia muuttujia olivat kokonaiselossaoloaika, elossaoloaika ennen taudin etenemistä sekä hoitovasteen saavuttaminen. Epäsuoraan vertailuun liittyy kuitenkin merkittäviä rajoitteita, joita kuvattu tarkemmin Fimean arviointiraportissa (Härkönen ym. 2017b).

7. Intervention turvallisuus

Atetsolitsumabi: Haittavaikutukset olivat yhtä yleisiä OAK-tutkimuksen molemmissa ryhmissä (atetsolitsumabi-ryhmässä 94 % ja dosetakseli-ryhmässä 96 %). Hoitoon liittyviä haittavaikutuksia (64 % vs. 86 %) sekä hoitoon liittyviä vakavia haittavaikutuksia (10 % vs. 18 %) ilmeni kuitenkin vähemmän atetsolitsumabi-ryhmän potilailla kuin

STM038:00/2017

dosetakselia saaneilla potilailla. Myös hoidon keskeyttäminen haittavaikutuksen vuoksi oli harvinaisempaa atetsolitsumabi-ryhmän potilailla (8 % vs. 19 %).

Nivolumabi: Haittavaikutusten ilmenemisessä ei ollut merkittäviä eroja CheckMate 017- ja CheckMate 057 -tutkimusten välillä. Molemmissa tutkimuksissa vakavia haitta-asteen 3–4 haittavaikutuksia ilmeni huomattavasti vähemmän nivolumabia saaneilla potilailla (7–10 %) kuin dosetakselia saaneilla potilailla (54–55 %). Hoidon keskeyttäminen haittavaikutusten vuoksi oli yleisempää dosetakseliryhmässä (10–15 %) kuin nivolumabiryhmässä (3–5 %). Vakavista haittavaikutuksista erityisesti neutropenia ja kuumeinen neutropenia olivat harvinaisempia nivolumabi-ryhmässä kuin dosetakseli-ryhmässä.

CheckMate 057-tutkimuksessa ei-levyepiteeliperäistä NSCLC:aa sairastavista ja nivolumabia saaneista potilaista kuoli ensimmäisen kolmen hoitokuukauden aikana useampi kuin dosetakselia saaneista (20 % vs. 15 %). Varhaiseen kuolemaan liittyvät tekijät olivat huonempi ennuste ja/tai aggressiivisempi sairaus yhdistettynä kasvaimen matalaan (esim. < 50 %) PD-L1:n ilmentymiseen tai sen puuttumiseen (Valmisteyhteenvedo).

Pembrolitsumabi (toisen linjan hoito): KEYNOTE-010 -tutkimuksessa pembrolitsumabi-hoitoon (2 mg/kg) liittyi vähemmän vakavia (asteen 3–5) haittavaikutuksia kuin dosetakseli-hoitoon (13 % vs. 35 %). Myös hoidon keskeyttäminen hoitoon liittyvien haittavaikutusten vuoksi oli harvinaisempaa pembrolitsumabi-ryhmässä (4 %) kuin dosetakseli-ryhmässä (10 %).

Pembrolitsumabi (ensilinjan monoterapiana): 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 %). Immunologisia haittavaikutuksia esiintyi huomattavasti enemmän pembrolitsumabi-ryhmän potilailla (29 %) kuin kemoterapiaa saaneilla potilailla (5 %).

Atetsolitsumabin, nivolumabin ja pembrolitsumabin turvallisuusprofiilien yhteenvedo toisen linjan hoidon osalta

Atetsolitsumabin, nivolumabin ja pembrolitsumabin turvallisuusprofiilit on kuvattu tarkemmin esim. valmisteyhteenvedoissa. Kaikkien kolmen lääkkeen turvallisuusprofiilit ovat suotuisat dosetakseliin verrattuna,



STM038:00/2017

mutta tilastollista vertailua valmisteiden turvallisuusprofiilien välillä (toisen hoitolinjan osalta) ei ole mahdollista tehdä. Vertailtavien valmisteiden välillä ei kuitenkaan näyttäisi olevan suuria eroja haittavaikutusten ilmaantuvuudessa.

PD-1/PD-L1-estäjillä toteutettuun hoitoon liittyy erityisesti immuniteettiin liittyviä haittavaikutuksia, jotka voivat ilmaantua hoidon aikana tai kuukausien kuluttua hoidon päättymisen jälkeen. Osa haittavaikutuksista on vakavia. Tällaisten haittavaikutusten tunnistamiseen ja hoitoon tulee kiinnittää erityistä huomiota.

8. Intervention kustannukset

Ensilinjan hoito (monoterapia)

Pembrolitsumabi on toistaiseksi ainoa PD-1/PD-L1-estäjä, jolla on käyttöaihe ei-pienisoluisen keuhkosityövän ensilinjan hoitoon. Pembrolitsumabia annostellaan nykyään kiinteällä annostuksella 3 viikon välein, jolloin yhden lääkeannoksen kustannukset ovat 8 710 euroa (Taulukko 7.). Yhden annostelukerran kustannusten arvioitiin olevan 307 euroa. Samaa annostelukustannusta on käytetty myös Fimean aiemmissa arvioinneissa (Härkönen ym. 2016b, 2016c), ja se vastaa indeksikorjattua syöpätautien erikoissairaanhoidon avohoitokäynnin yksikkökustannusta.

Vuoden kestoisen pembrolitsumabihoidon lääke- ja annostelukustannukset ovat arviolta 162 000 euroa (Taulukko 7.). Fimean kustannusanalyysi perustui oletukseen, että Suomessa noin 130 potilasta saa vuosittain ensilinjan hoitoa metastasoineeseen ei-pienisoluisen PD-L1-positiiviseen (TPS $\geq$ 50 %) ja EGFR- sekä ALK-negatiiviseen keuhkosityöpään. Mikäli kaikki nämä potilaat saisivat ensilinjan hoitona vuoden kestoisesti pembrolitsumabia olisivat vuosittaiset lääke- ja annostelukustannukset noin 21 miljoonaa euroa.

Käytännössä kustannukset muodostuvat sen perusteella, miten potilaat jakautuvat eri ensilinjan hoitovaihtoehtojen kesken, mikä on hoitojen todellinen kesto ja mikä osuus potilaista saa vielä myöhemmin toisen linjan hoitoja. Yllä esitetty 21 miljoonan euron kustannus on siis teoreettinen yläraja, ja todellisuudessa kustannukset ovat todennäköisesti merkittävästi pienemmät. Osalla potilaista hoidon kesto jää lyhyemmäksi taudin etenemisen tai haittavaikutusten vuoksi.



STM038:00/2017

Taulukko 7. Atetsolitsumabin, nivolumabin ja pembrolitsumanin lääke- ja annostelukustannukset, jos hoito kestää yhden vuoden. Lääkkeiden hinnat ovat valmisteiden verottomia tukkumyyntihintoja.

Lääkeaine	Annostelu	Lääkkeen hinta/sykli (€)	Annostelu	Syklejä/vuosi	Hinta/vuosi (€); Lääke + annostelu
Atetsolitsumabi	1200 mg 3 vk välein	6 306	307	18	119 029
Nivolumabi	240 mg 2 vk välein	4 332	307	26	120 625
Pembrolitsumabi	200 mg 3 vk välein	8710	307	18	162 306

Toisen (tai myöhemmän) linjan hoito

Atetsolitsumabi-, nivolumabi- ja pembrolitsumabihoitoon ja annosteluun liittyviä kustannustietoja on koottu taulukkoon 7. Atetsolitsumabin annostus on kiinteä 1 200 mg 3 viikon välein ja yhden hoitokerran lääkekustannukset ovat 6 306 euroa. Nykyään myös nivolumabia annostellaan kiinteästi 240 mg kahden viikon välein. Yhden hoitokerran lääkekustannukset ovat 4 332 euroa. Taulukossa on myös lääkekohtainen arvio vuoden kestoisten hoitojen lääkevalmisteiden ja annostelun kustannuksista.

Jos hoitoa saisi Suomessa vuosittain Fimean arvion mukaiset 120 potilasta, ja hoito heillä kaikilla kestäisi 12 kuukautta, PD-1- tai PD-L1-estäjien vuosittaiset lääke- ja annostelukustannukset tässä käyttöaiheessa olisivat yhteensä noin 14,3 – 19,5 miljoonaa euroa lääkevalmisteesta riippuen.

Mikäli PD-1- ja PD-L1-estäjien käyttö rajataan myös muiden kuin pembrolitsumabin osalta vain PD-L1-positiivisiin kasvaimiin (TPS $\geq$ 1 %, TC³1/2/3 tai IC⁴1/2/3), hoitoon soveltuvia potilaita olisi Fimean arvion mukaan vuosittain noin 60. Tällöin PD-1- ja PD-L1-estäjien vuosittaiset lääke- ja annostelukustannukset olisivat valmisteesta riippuen noin 7,1 – 9,7 miljoonaa euroa, mikäli hoito kestäisi kaikilla potilailla 12 kuukautta.

Yllä esitetyt kustannusarviot vuoden kestoisista hoidoista ovat teoreettisia ylärajoja, ja todelliset kustannukset näillä potilasmäärillä (120 tai 60 vuosittain) ovat todennäköisesti pienemmät. Merkittävällä osalla potilaista hoidon kesto jää vuotta lyhyemmäksi. Lisäksi on syytä huomioda, että tässä laskelmassa ei esitetä lainkaan budjettivaikutusta eli PD-1/PD-L1-estäjien lisäkustannusta muihin hoitovaihtoehtoihin

³ IC = kasvaimen infiltroiva immuunisolu (tumour-infiltrating immune cell)

⁴ TC = kasvainsolu (tumour cell)

STM038:00/2017

verrattuna. Budjettivaikutuslaskelmia on esitetty Fimean arviointiraporteissa.

Fimean arvioinneissa ei tehty kustannusvaikuttavuusanalyysyjä. Ensilinjan pembrolitsumabihoiton osalta Fimean raportissa (Härkönen ym. 2017a, Liite 2) on referoitu muissa maissa tehtyjä kustannusvaikuttavuuslaskelmia. Toisen linjan osalta ks. tämän muistion kohta 3.3.

9. Eettinen tarkastelu

Eettisessä tarkastelussa on hyödynnetty mm. potilastapaamisessa 9.10.2018 käytyä keskustelua.

Oikeudenmukaisuus

Yleensä yhteiskunnassa rajalliset voimavarat pyritään jakamaan oikeudenmukaisesti terveydenhuoltopalveluja tarvitsevien kesken. Tärkeää on, että yhtäläisessä tarpeessa olevilla on yhtäläinen mahdollisuus käyttää palveluita ja saada perustellusti hoitoja. Tästä seuraa, että hoitoon käytettävät kustannukset voivat ja saavat vaihdella potilasryhmien välillä.

PD-1/PD-L1-estäjät ovat hinnaltaan hyvin kalliita lääkkeitä, joilla on jo useita käyttöaiheita eri syöpäsairauksissa. Suomessa vuosittain todettavien, pidemmälle edennyttä ei-pienisoluisia keuhkosyöpää sairastavien potilaiden määrä on kohtalaisen suuri ja arvioitavista immunologisista lääkehoidoista yhteiskunnalle aiheutuvat kustannukset ovat merkittävät.

Eettisesti on perusteltua rajata näiden lääkkeiden käyttöä niille potilaille, jotka käytettävissä olevan tieteellisen näytön mukaan riittävällä varmuudella hyötyvät annetuista hoidoista.

Potilastapaamisessa tuli esiin, että potilaan näkökulmasta lääkkeen vaikuttavuus ja haittojen vähäisyys on verorahoilla rahoitettavan lääkkeen hintaa tärkeämpi tekijä. Toisaalta on oikeudenmukaista suunnata yhteisten varojen käyttöä vaikuttaviin ja turvallisiin lääkkeisiin ja hoitoihin. Potilas ei halua kyseenalaistaa lääkärin valintaa, vaan haluaa luottaa lääkärin asiantuntemukseen lääkkeen turvallisuudesta sekä siitä, että uutta lääkettä ei anneta turhaan. Tällöin potilaan näkökulmasta nähtiin, että lääkärin tulee huolehtia oikeudenmukaisuuden toteutumisesta terveydenhuollon varojen kohdentamisessa päättäessään uuden lääkkeen aloittamisesta. Pidettiin tärkeänä, että hyödynnetään etukäteen lääkkeen tehoa ja vaikutuksia arvioivia menetelmiä.



STM038:00/2017

Hyvän tekeminen ja vahingon välttäminen

Potilaan näkökulmasta erityisen hankalaa on epätietoisuus siitä, miten hänen hoitonsa etenee. Uusilta keuhkosyöpälääkkeiltä potilaat toivovat vaikuttavuutta tilanteissa, joissa muut lääkkeet on todettu potilaalla toimimattomiksi, sekä vanhoja lääkkeitä vähemmän haittavaikutuksia. Potilaan näkökulmasta on tärkeää, että PD-L1 – lääkkeiden turvallisuutta ja vaikuttavuutta on tutkittu riittävästi ennen käyttöönottoa. Potilaan näkökulmasta toivotaan, ettei lääkitystä lopeteta liian aikaisin, vaan jatketaan niin kauan, kuin on toivoa ja lääke auttaa oireisiin, eikä aiheuta pahoja haittavaikutuksia. Toimintakyvyn säilyminen on olennainen hoidon tavoite.

10. Poikkeaminen palveluvalikoimasta

Terveystieteiden lain 7 a §:n 3 momentin mukaan potilasta voidaan tutkia ja hoitaa palveluvalikoimaan kuulumattomalla lääketieteellisellä tai hammaslääketieteellisellä tutkimus- ja hoitomenetelmällä, jos se on potilaan henkeä tai terveyttä vakavasti uhkaavan sairauden tai vamman takia lääketieteellisesti välttämätöntä potilaan terveydentila ja sairauden ennakoitavissa oleva kehitys huomioon ottaen.

Vaikka päätös palveluvalikoimasta poikkeamisesta tehdään kunkin potilaan kohdalla yksilöllisen arvion perusteella, on etenkin uuden menetelmän kohdalla huomioitava, että yksittäisellä lääkäriä ei käytännössä voi olla käytettävissään muunlaista tutkimustietoa kuin myyntilupaviranomaisilla ja terveydenhuollon menetelmiä arvioivilla tahoilla. Tästä seuraa, että kynnys poiketa palveluvalikoimasta muodostuu väistämättä korkeaksi ja että päätökset tulee perustella huolellisesti ja perustaa lääketieteelliseen tietoon.

11. Lisänäytön kerääminen ja suositusten vaikutusten seuranta

Fimean arviointiraporteissa kuvataan meneillään olevia tutkimuksia atezolizumabista, nivolumabista ja pembrolizumabista keuhkosyövän hoidossa. Kliinisten tutkimusten ohella on tärkeää kerätä lisätietoa näiden lääkkeiden käytöstä ja kustannuksista tosielämässä.

12. Johtopäätökset

PALKO on 26.5.2016 hyväksymässään väliraportissa katsonut, että palveluvalikoiman määrittelyssä tulee perustustilain ja



STM038:00/2017

terveydenhuoltolain (TervHL 7a § ja TervHL 78a §) asettamien reunaehtojen puitteissa noudattaa seuraavia periaatteita:

Terveysongelman merkittävyys

Terveysongelman on oltava riittävän merkittävä, jotta sitä on perusteltua hoitaa lääketieteen keinoin julkisin varoin. Merkityksen arvioinnissa sovelletaan lääketieteellisen tiedon lisäksi yhteiskunnallisia arvoja.

Palko katsoo, että ei-pienisolainen keuhkosityöpä on vakava ja pääsääntöisesti huonoennusteinen sairaus, jonka hoitaminen julkisin varoin on perusteltua.

Lääketieteellinen perusteltavuus

Palveluvalikoimaan kuuluvan toiminnan on terveydenhuoltolain 7a §:n 1 momentin mukaan oltava lääketieteellisesti tai hammaslääketieteellisesti perusteltua. Perusteltavuutta arvioidaan suhteuttamalla toisiinsa vaikuttavuus, turvallisuus ja terveysongelman vakavuus.

Vaikuttavuutta ja turvallisuutta arvioidaan suhteessa hoidettavan terveysongelman vakavuuteen tutkimustiedon ja muun näytön perusteella. Toiminnalla on oltava näytön perusteella riittävä vaikuttavuus ja siihen liittyvien riskien suuruuden on oltava hyväksyttävää.

Ensilinjan hoito

Palkon näkemyksen mukaan pembrolitsumabi-hoidon vaikutukset ei-pienisoluisen keuhkosityövän ensilinjan hoidossa ovat suotuisat platinapohjaiseen kemoterapiaan verrattuna, mutta kustannukset erittäin korkeat. Hoidon vaikuttavuutta ei myöskään ole kyseenalaistettu kartoitetuissa muiden maiden suosituksissa, mutta elossaoloaikaan liittyvien tulosten keskeneräisyyttä on pidetty merkittävänä hoitopäätöksiin vaikuttavana epävarmuustekijänä.

Tutkimustulosten mukaan pembrolitsumabia ensilinjassa saaneiden potilaiden mediaani elossaoloaika reilun kahden vuoden keskimääräisessä seurannassa oli 30 kuukautta, kun se platinapohjaista hoitoa saaneilla jäi 14,2 kuukauteen. Lisäksi pembrolitsumabia saaneilla elossaoloaika ennen taudin etenemistä (PFS) on todettu pidemmäksi, objektiivinen hoitovaste paremmaksi ja yleinen terveydentila ja elämänlaatu paremmaksi. Haittavaikutuksia oli immunologisia vaikutuksia lukuunottamatta pembrolitsumabia saaneilla vähemmän. Tutkimukseen hyväksytyjen potilaiden yleistilan tuli olla hyvä (ECOG 0-1). Potilaiden kasvainten PD-L1-ilmentymän tuli olla vähintään 50 % ja EGFR- tai ALK-muutoksia ei hyväksytty.

STM038:00/2017

Palko katsoo, että pembrolitsumabin käyttö ensilinjan hoitona ei-pienisoluista keuhkosyöpää sairastavilla potilailla on kohdassa 12 todetut rajoitukset huomioiden lääketieteellisesti perusteltua.

Toisen tai myöhemmän linjan hoito

Atetsolitsumabilla, nivolumabilla ja pembrolitsumabilla tehtyjen toisen ja myöhemmän linjan tutkimusten tulokset ovat vaatimattomampia. Keskimääräinen elinajan pidentyminen oli näissä tutkimuksissa vain muutamia kuukausia dosetakseli-hoitoon verrattuna.

Fimean tekemän PD-1/PD-L1-estäjien epäsuoran vertailun mukaan toisen tai myöhemmän linjan hoidoissa ei arvioitujen lääkeaineiden välillä todettu eroja vaikutuksissa kokonaiselossaoloaikaan potilailla, joilla oli PD-L1-positiivinen kasvain.

PD-L1-ilmentymisen suhteen tutkimustulosten tulkinta ei ole yksiselitteistä. Kokonaisuudessaan PD-1/PD-L1-estäjillä toteutettujen hoitojen hyödyn todennäköisyys kasvaa yhdessä PD-L1 ilmentymän kanssa. Useimmissa tutkimuksissa mahdollisuus hyötyä näistä hoidoista on vähäinen tai ei poikkea tavanomaisesta sytostaattihoidosta, jos kasvainnäytteissä ei ole laisinkaan PD-L1 värjäytyvyyttä.

Keskimääräisen muutaman kuukauden elinajan edun kliininen merkittävyys arvioitaessa tulee huomioida tutkimuksiin mukaan otettujen potilaiden hyvä yleistila ja hoitotulosteen paremmuus kasvaimen PD-L1-ilmentymisen suhteen positiivisilla potilailla. Lisäksi näistä ja muista tutkimuksista koostetun tiedon perusteella immunologiset hoidot eivät ole solunsalpaajia parempi hoitomuoto EGFR-mutaatiopositiivista keuhkosyöpää sairastaville ja immunologisia hoitoja ei suositella käytettäväksi näillä potilailla (Lee ym. 2017, Hanna ym. 2017).

Nyt arvioiduissa PD-1/PD-L1-estäjien tehoa ja turvallisuutta käsittelevissä tutkimuksissa potilaita pääsääntöisesti hoidettiin taudin etenemiseen saakka tai siihen asti, että ilmeni hoidon keskeytymiseen johtaneita oireita tai haittoja. KEYNOTE-024 ja KEYNOTE-010 tutkimuksissa oli lisäksi määritelty, että hoitojen kesto pembrolitsumabilla sai olla enintään kaksi vuotta (35 hoitosykliä). Hoitojen mediaanikesto KEYNOTE-024-tutkimuksessa oli 7,9 kuukautta (Reck ym. 2019) ja KEYNOTE-010-tutkimuksessa 3,5 kuukautta (Herbst ym. 2018). Suurimmalla osalla potilaista tauti eteni tai hoito keskeytyi muista syistä alle vuodessa. Vain pieni osa potilaista jatkoi hoitoa kahden vuoden enimmäiskeston saakka.



STM038:00/2017

Yhteenvedona Palko katsoo, että atetsolitsumabin, nivolumabin ja pembrolitsumabin käyttö toisen linjan hoitona ei-pienisoluisista keuhkosityöpää sairastavilla potilailla on kohdassa 12 todetut rajoitukset huomioden lääketieteellisesti perusteltua.

Eettisyys ja taloudellisuus kokonaisuutena

Palveluvalikoiman määrittelemisessä on terveydenhuoltolain 78a §:n 1 momentin mukaan otettava huomioon eettiset ja terveydenhuollon organisointiin liittyvät näkökohdat. Julkisesti rahoitetussa terveydenhuollossa käytettäviä lääkkeitä koskevassa päätöksenteossa tulee käyttää samoja periaatteita kuin muidenkin terveydenhuollon menetelmien kohdalla. Käytettävissä olevat voimavarat pyritään jakamaan oikeudenmukaisesti terveydenhuoltopalveluja tarvitsevien kesken. Erityisesti kalliiden uusien menetelmien käyttöönottoa arvioidaan myös yhteiskunnan ja terveydenhuoltojärjestelmän käytettävissä olevien taloudellisten voimavarojen kannalta.

PD-1/PD-L1-estäjähoitojen optimaalista kestoja ei tunneta, eikä valmisteyhteenvedon ohjeissa ole määritelty hoitojen ajallisen keston enimmäispituuksia. Monissa kansainvälisissä suosituksissa (Ruotsi, Englanti, Skotlanti, Kanada) hoitojen enimmäiskesto on rajattu kahteen vuoteen. Enimmäiskeston lisäksi pembrolitsumabin ensilinjan hoidon edellytyksenä julkisessa terveydenhuollossa on monissa maissa lääkkeen hinnanalennus, jotta hoitoa voidaan pitää kustannusvaikuttavana.

Toisen linjan ei-pienisoluisen keuhkosityövän hoidossa atetsolitsumabin, nivolumabin ja pembrolitsumabin kustannukset ovat samaa suuruusluokkaa, eikä epäsuoran vertailun perusteella ole viitteitä siitä, että näiden lääkkeiden välillä olisi eroja vaikutuksissa elossaoloaikaan. Näin ollen hoidon valinta voi käytännössä perustua edullisimmin saatavilla olevaan vaihtoehtoon, huomioden mahdolliset hinnanalennukset.

Palko katsoo, että terveydenhuoltojärjestelmän käytettävissä olevien taloudellisten voimavarojen kannalta ja lääketieteelliseen näyttöön pohjautuen on perusteltua rajata PD-1/PD-L1-estäjien käyttö potilasryhmiin, joilla niiden vaikuttavuudesta on riittävä näyttö ja lisäksi käyttää mahdollisuuksien mukaan hoidoissa hankinta- ja annostelukustannuksiltaan edullisinta PD-1/PD-L1-estäjää.



STM038:00/2017

13. Palkon suositus

Ensilinjan hoito

Pembrolitsumabin käyttö monoterapiana metastasoineen ei-pienisoluisen keuhkosityövän ensilinjan hoidossa on perusteltua rajata potilasryhmään, jossa hoidon vaikuttavuudesta on riittävä varmuus.

Muistiossa todetun perusteella Palko toteaa johtopäätöksensä, että pembrolitsumabi kuuluu kansalliseen palveluvalikoimaan edenneen tai metastasoineen ei-pienisoluisen keuhkosityövän ensilinjan hoidossa kun

- Potilaan yleistila on hyvä (ECOG 0-1)
- Kasvaimesta on todettu voimakas PD-L1-positiivisuus (TPS $\geq$ 50 %)
- Kasvain on EGFR- ja ALK-negatiivinen
- Potilaalla ei ole todettu vakavasti immunitteettia heikentäviä sairauksia tai käytössä säännöllistä immunosuppressiivista lääkitystä.

Suosituksen ehtona on lääkkeen hinnanalennus.

Hoidon vaikuttavuutta suhteessa haittoihin tulee arvioida tiiviisti hoidon aikana. Hoidon jatkamisessa edellytetään myös hyvän yleistilan säilymistä. Syövän edetessä hoito on perusteltua lopettaa. Hyötyä saavilla potilailla hoidon yhtäjaksoinen kesto voi olla enintään kaksi vuotta.

Toisen (tai myöhemmän) linjan hoito

Palko linjaa arvioidun tutkimustiedon perusteella, että atetsolitsumabi, nivolumabi ja pembrolitsumabi kuuluvat kansalliseen palveluvalikoimaan vaihtoehtoisina hoitomahdollisuuksina edenneen tai metastasoineen ei-pienisoluisen keuhkosityövän toisen (tai myöhemmän) linjan hoidossa kun

- Potilasta ei ole aiemmin hoidettu PD-1/PD-L1-estäjillä
- Potilaan yleistila on hyvä (ECOG 0-1)
- Potilaan kasvain on PD-L1-positiivinen (TPS $\geq$ 1 %)
- Potilaan kasvain on EGFR- ja ALK-negatiivinen
- Potilaalla ei ole todettu vakavasti immunitteettia heikentäviä sairauksia tai käytössä säännöllistä immunosuppressiivista lääkitystä.

Suosituksen ehtona on lääkkeen hinnanalennus.

Hoidon vaikuttavuutta suhteessa haittoihin tulee arvioida tiiviisti hoidon aikana. Hoidon jatkamisessa edellytetään myös hyvän yleistilan säilymistä. Syövän edetessä hoito on perusteltua lopettaa.



STM038:00/2017

Palkon näkemyksen mukaan hoito voidaan toteuttaa sillä lääkkeellä, joka kulloinkin on hankinta- ja annostelukustannukset huomioiden kustannuksiltaan edullisin.

STM038:00/2017

Liite 1. Suosituksen valmistelu ja sen vaiheet

Suosituksen valmisteluun osallistuneet

Puheenjohtaja: Miia Turpeinen, arviointiylilääkäri, Pohjois-Pohjanmaan sairaanhoitopiiri

Jäsenet:

- professori Risto Huupponen, Turun yliopisto
- ylilääkäri Annikka Kalliokoski, STM/Lääkkeiden hintalautakunta (14.1.2019 saakka)
- dosentti Heikki Lukkarinen, Varsinais-Suomen sairaanhoitopiiri
- professori Marja Blom, Helsingin yliopisto
- johtava ylilääkäri Ilona Autti-Rämö, Kela
- lääketaloustieteilijä Piia Rannanheimo, Fimea
- johtajaylilääkäri Vesa Kataja, Keski-Suomen sairaanhoitopiiri
- ylilääkäri Asko Järvinen, Helsingin ja Uudenmaan sairaanhoitopiiri
- arviointiylilääkäri Anna-Kaisa Parkkila, Pirkanmaan sairaanhoitopiiri
- toimialuejohtaja Sirkku Jyrkkiö, Varsinais-Suomen sairaanhoitopiiri (5.2.2019 alkaen)

Jaoston sihteereinä valmistelun aikana ovat toimineet pääsihteeri Ilona Autti-Rämö, erityisasiantuntija Reima Palonen ja sivutoiminen sihteeri Katariina Klintrup. Jaoston tehtävänä on valmistella erityisesti sairaalalääkkeitä koskevia suosituksia.

Suosituksen valmistelun vaiheet

- 2016-17 Fimean arvioinnit julkaistu
- kevät 2018 Päätökset suositusten valmistelun aloittamisesta
- 9.10.2018 Potilastapaaminen
- Joulukuu 2018 Suositusluonnosten hyväksyminen Palkon lääkejaostossa
- 18.12.2018 Suositusluonnosten hyväksyminen Palkon kokouksessa
- 31.12.2018-17.1.2019 Kommentoitavana otakantaa.fi-sivustolla
- 21.1.2019 ja 18.2.2019 Lääkejaoston käsitteli suositusluonnoksia
- 13.3.2019 Suositusten lopullinen hyväksyntä
- Huhtikuu 2019 Suositusten julkaisu

Suositusten kommentointi

Suositusluonnokset ovat olleet kommentoitavana Otakantaa-palvelussa 31.12.2018-17.1.2019. Palvelun kautta annettiin kolme kommenttia, joista kaksi itsenä potilaaksi, asiakkaaksi tai omaiseksi ilmoittavalta taholta ja yksi potilaita tai asiakkaita edustavalta järjestöltä.



STM038:00/2017

Kommentit keskittyivät seuraaviin seikkoihin:

- EGFR- ja ALK-positiivisia ei ole perusteltua sulkea kategorisesti hoitojen ulkopuolelle
- Yhtäjaksoisen hoidon rajaaminen yhteen vuoteen ei ole perusteltua
- Aiempi hoito PD-1/PD-L1 -estäjillä ei saa vaikuttaa hoidon saamiseen
- Kustannusvaikuttavuutta arvioitaessa olisi arvioitava myös epäsuorat vaikutukset.

Palko toteaa, että kommentit liittyvät osin mahdollisuuksiin poiketa palveluvalikoimasta yksittäisen potilaan kohdalla. Tältä osin Palko viittaa kohdassa 10 todettuun. Hoidon yhtäjaksoista kestoja koskeva ehto on muutettu tutkimusasetelman mukaiseen kahteen vuoteen ensilinjan hoidon osalta ja poistettu toisen linjan osalta. Lääkkeiden käyttöä koskevat rajoitukset liittyvät osin myyntiluvassa oleviin käyttöaiheen rajauksiin, osin tutkimustietoon. Kustannusvaikuttavuuden arvioinnissa käytettävien tietojen piiriä rajaa se, että välillisistä vaikutuksista ei välttämättä ole tietoa saatavissa.

Muistioon on lisätty tietoja Fimean arviointiraporttien julkaisemisen jälkeen ilmestyneistä tutkimustuloksista.

STM038:00/2017

Liite 2. Lähteet

Fehrenbacher L, Spira A, Ballinger M, Kowanetz M, Vansteenkiste J, Mazieres J, Park K, Smith D, Artal-Cortes A, Lewanski C, Braiteh F, Waterkamp D, He P, Zou W, Chen DS, Yi J, Sandler A, Rittmayer A, POPLAR Study Group. Atezolizumab versus docetaxel for patients with previously treated non-small-cell lung cancer (POPLAR): a multicentre, open-label, phase 2 randomised controlled trial. *Lancet* 2016 Apr 30;387(10030):1837-46. doi.org/10.1016/S0140-6736(16)00587-0.

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.

Herbst RS, Beas P, Kim DW, Felip E, Perez-Gracia JL, Han JY, Molina J, Kim JH, Arvis CD, Ahn MJ, Majem M, Fidler MJ, de Castro G Jr, Garrido M, Lubiniecki GM, Shentu Y, Im E, Dolled-Filhart M, Garon EB. Pembrolizumab versus docetaxel for previously treated, PD-L1-positive, advanced non-small-cell lung cancer (KEYNOTE-010): a randomized controlled trial. *Lancet.* 2016 Apr 9;387(10027): 1540-50. doi: 10.1016/S0140-6736(15)01281-7.

Härkönen U, Kiviniemi V, Oravilahti 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 [siteerattu 5.7.2018]. Tekstiviite (Härkönen ym. 2016a)

Härkönen U, Kiviniemi V, Oravilahti T. Pembrolitsumabi 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+Pembrolitsumabi+PD-L1-positiivisen+ei-pienisoluisen+keuhkosy%C3%B6v%C3%A4n+hoidossa/14ef03db-b15c-4fe5-9e3e-c0c93c86e052> [siteerattu 6.7.2018]. Tekstiviite (Härkönen ym. 2016b)

Härkönen U, Kiviniemi V, Oravilahti T. Pembrolitsumabi PD-L1-positiivisen eipienisoluisen keuhkosityövän ensilinjan hoidossa. Lääkealan turvallisuus- ja kehittämiskeskus Fimea. Fimea kehittää, arvioi ja informoi -julkaisusarja 6/2017. 39 s. ISBN 978-952-5624-78-6.
<http://www.fimea.fi/documents/160140/1454401/Fimea+KAI+6+2017+Pembrolitsumabi+PD-L1-positiivisen+ei-pienisoluisen+keuhkosy%C3%B6v%C3%A4n+ensilinjan+hoidossa.pdf/c87bcb17-afcd-bad5-8e87-f23b107c0020> [siteerattu 5.7.2018]. Tekstiviite (Härkönen ym. 2017a)

Härkönen U, Heiskanen J, Kiviniemi V. Atetsolitsumabi ei-pienisoluisen keuhkosityövän toisen linjan hoidossa. Lääkealan turvallisuus- ja kehittämis-keskus Fimea. Fimea kehittää, arvioi ja informoi -julkaisusarja 7/2017. 38 s. ISBN 978-952-5624-79-3.

STM038:00/2017

<http://www.fimea.fi/documents/160140/5743446/Atetsolitsumabi+ei-pienisoluisen+keuhkosy%C3%B6v%C3%A4n+toisen+linjan+hoidossa/99797ef6-d8c8-6dc6-410f-bc18e7bc7f2a> [siteerattu 5.7.2018]. Tekstiviite (Härkönen ym. 2017b)

Käypä hoito -suositus, keuhkosyöpä. Päivitetty 21.3.2017.

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

Lee CK, Man J, Lord S, Links M, GebSKI V, Mok T, Yang JC-H. Checkpoint Inhibitor in Metastatic EGFR-Mutated Non-Small-Cell Lung Cancer – A Meta-Analysis. J Thorac Oncol. 2017 Feb; 12(2): 403-407. doi.org/10. 1016/j.jtho.2016.10.007.

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

Reck M, Rodriguez-Abreu D, Robinson AG, Hui R, Csomai T, Fulop A, Gottfried M, Peled N, Tafreshi A, Cuffe S, O'Brien M, Rao S, Hotta K, Vandormael K, Riccio A, Yang J, Pietanza MC, Brahmer JR. Updated Analysis of KEYNOTE-024: Pembrolizumab Versus Platinum-Based Chemotherapy for Advanced Non-Small-Cell Lung Cancer With PD-L1 Tumor Proportion Score of 50 % or Greater. J Clin Oncol. 2019 Jan 8;JCO11800149. doi: 10. 1200/JCO. 18.00149.

von Pawel J, Bordon R, Satouchi M, Fehrenbacher L, Cobo M, Han JY, Hida T, Moro-Sibilot D, Conkling P, Gandara DR, Rittmeyer A, Gandhi M, Yu W, Matheny C, Patel H, Sandler A, Ballinger M, Kowanetz M, Park K. Long-term survival in patients with advanced non-small-cell lung cancer treated with atezolizumab versus docetaxel: Results from the randomised phase III OAK study. Eur J Cancer 2019 Jan;107:123-132. doi: 10.1016/j.ejca.2018.11.020.