

Perioperatiivisesti annettava pembrolitsumabi ei-pienisoluisen keuhkosityövän hoidossa

Tässä arviointilausunnossa tarkastellaan pembrolitsumabin hoidollisia ja taloudellisia vaikutuksia ei-pienisoluisen keuhkosityövän hoidossa aikuispotilailla, joilla on suuri taudin uusiutumisen riski. Pembrolitsumabia annetaan ensin yhdistelmähoitona platinapohjaisen solunsalpaajahoidon kanssa neoadjuvanttihoitona ja sen jälkeen valmisteen käyttöä jatketaan adjuvanttihoitona monoterapiana (1). Arviointi on osa pilottia Indikaation laajennukset osaksi arviointi-suositus-toimintaa. Arviointilausunnossa esitetään keskeiset kliinisten tutkimusten tulokset, kustannukset ja budjettivaikutukset sekä katsaus muiden maiden arviointeihin.

1 Ei-pienisoluinen keuhkosityöpä

Keuhkosityöpä jaotellaan kahteen alatyypin: pienisoluisen ja ei-pienisoluisen keuhkosityöpään (2). Näistä ei-pienisoluisen (NSCLC, non-small cell lung cancer) keuhkosityövän osuus on noin 75 % kaikista tapauksista. Ei-pienisoluinen keuhkosityöpä jaotellaan vielä pääosin levyepiteelikarsinomaan (noin 30–40 %), adenokarsinomaan (noin 50–60 %) ja suurisoluisen karsinomaan (noin 5 %). Syövät jaotellaan TNM-luokituksen perusteella levinneisyysasteisiin: o, I, II, III ja IV, joista o tarkoittaa pientä paikallista, ei levinnyttä syöpää ja IV laajalle levinnyttä syöpää tai syöpää, joka on lähettänyt etäpesäkkeitä. Ennen hoidon valintaa, adenokarsinoma sairastavilta potilailta testataan kohdemutaatiot ja -fuusiot, joista yleisimmät ovat EGFR-mutaatiot, ALK-, ROS1-, RET- ja NTRK-fuusiot (3). Levyepiteelikarsinoma sairastavilta testataan ainoastaan PD-L1-ilmentyminen, joka määrittää hoitovalinnan.

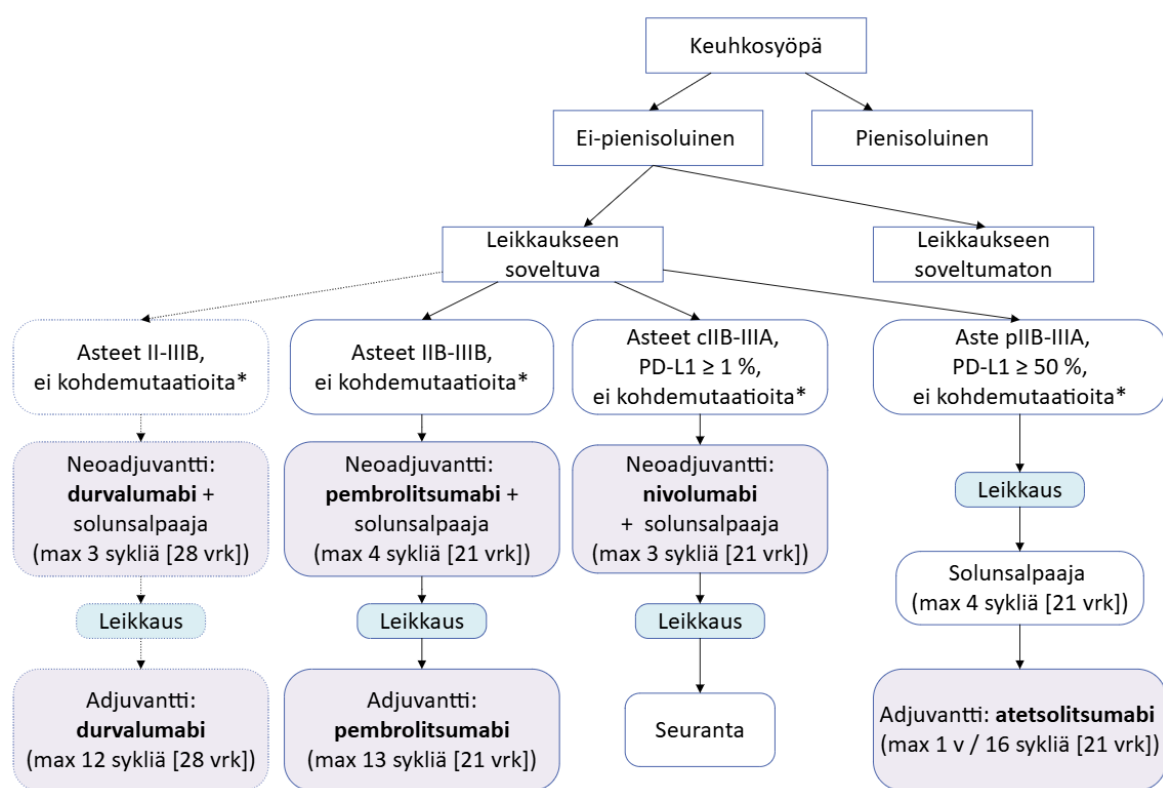
Suomen syöpärekisterin mukaan vuonna 2022 todettiin 2 950 uutta keuhko- ja henkitorvisyöpätapausta (ICD10: C33-C34) (4). Vuonna 2024 julkaistun keuhkosityöpäraportin mukaan Suomessa todetuista uusista keuhkosityöpätapauksista vuosilta 2018–2022 lähes kolmannes potilaista kuoli ensimmäisen kuuden kuukauden aikana, ja joka kymmenes hoidettiin leikkauksella (5). Leikkausjonoon ensimmäisen kuuden kuukauden aikana päätyneillä potilailla oli hyvä ennuste; yhden vuoden suhteellinen elossaololuku oli noin 90 %.

2 Hoitosuositukset ja vertailuhoidot

Kansallisen syöpäkeskus Ficanin ja Suomen keuhkosityöpäryhmä ry:n julkaisema keuhkosityövän kansallinen hoitosuositus on päivitetty lokakuussa 2024 ja se kattaa siihen mennessä Euroopassa myyntiluvan saaneet valmisteet. Hoitosuosituksen mukaan potilaille, joilla ei ole kohdemutaatiota (EGFR, ALK, ROS1, RET, NTRK), ja joilla on leikattavissa oleva tauti (ainakin aste IIIA) suositellaan solunsalpaajahoidon ja immunologisen lääkehoidon (nivolumabi) yhdistelmää neoadjuvanttihoitona (**kuvio 1**). Toisena vaihtoehtona on leikkaus ja adjuvanttihoitona annettava solunsalpaajahoido sekä osalle potilaista myös immunologinen

hoito (atetsolitsumabi enintään vuoden ajan). Lisäksi mainitaan, että jos potilas on saanut neoadjuvanttihoitona immunologista lääkettä, adjuvanttihoitoa ei suositella. (3)

Perioperatiivisesta hoidosta mainitaan hoitosuosituksessa, että suoraa vertailua immunologiseen neoadjuvanttihoitoon ei ole, mutta yleisesti vertaillen vaikuttaa siltä, että tulokset ovat tehon suhteen samankaltaisia, mutta adjuvanttihoitona jatkettu PD-1/PD-L1-hoito lisänee haittoja. Tästä syystä hoitosuositusryhmä ei suosittele perioperatiivista immunologista hoitoa ollenkaan. Pembrolitsumabilla on käyttöaihe myös adjuvanttihoitona leikkauksen jälkeen, mutta hoitosuosituksessa mainitaan, että tässä käyttöaiheessa verrattuna pelkkään solunsalpaajahoitoon pembrolitsumabi paransi hieman tapahtumavapaata elossaoloaikaa, mutta ei kokonaiselossaoloaikaa. Tästä syystä tuloksiin liittyy epävarmuutta, eikä pembrolitsumabin käytöstä tässä käyttöaiheessa ole tehty kansallista päätöstä. (3)



Kuvio 1. Kansalliseen hoitosuositukseen (3) perustuva leikkaukseen soveltuvien ei-pienisoluihin keuhkosityöpää sairastavien potilaiden kaavio (Fimean piirtämä). Kuvaan on lisätty tämän arvioinnin kohteena oleva perioperatiivinen pembrolitsumabi, jota hoitosuositusryhmä ei suosittele neoadjuvanttihoitoon verrattuna samankaltaisen tehon mutta lisääntyneiden haittojen takia, sekä perioperatiivinen durvalumabi, joka sai EMA:n ihmislääkekomitealta (CHMP) puoltavan kannanoton vasta helmikuussa 2025. *Ei kohdemutaatioita tarkoittaa seuraavia kohdemutaatioita ja -fuusioita: EGFR/ALK/ROS1/RET/NTRK.

Viime vuosien aikana pembrolitsumabin lisäksi myös muita perioperatiivisia immunologisia PD-1/PD-L1-hoitoja (ainakin tislelitsumabi, durvalumabi, nivolumabi, toripalimabi) on tutkittu leikkaukseen soveltuvilla NSCLC-potilailla (6–9). Durvalumabi sai Euroopan

ihmislääkekomitealta (CHMP) puoltavan kannanoton helmikuussa 2025 (10), mutta muilla valmisteilla ei ole tiettävästi vielä myyntilupaa Euroopassa tässä käyttöaiheessa.

Mikäli pembrolitsumabi perioperatiivisena hoitona otettaisiin käyttöön, se voisi vähentää tällä hetkellä käytössä olevan nivolumabin käyttöä neoadjuvanttihoitona ja toisaalta atetsolitsumabin käyttöä adjuvanttihoitona.

3 Pembrolitsumabi

Pembrolitsumabi on humanisoitu monoklonaalinen PD-1:n (programmed death-1) vasta-aine (1). Pembrolitsumabi tehostaa T-soluvasteita estämällä PD-1-reseptoria sitoutumasta PD-L1- ja PD-L2-ligandeihin, joita saattaa ilmentyä kasvaimissa. Pembrolitsumabilla on monia käyttöaiheita eri syöpien hoidossa monoterapiana ja yhdistelmähoitona muiden lääkeaineiden kanssa. Tämä arviointilausunto käsittelee pembrolitsumabia leikkaukseen soveltuvan ei-pienisoluisen keuhkosyövän hoidossa aikuispotilailla, joilla on suuri taudin uusiutumisen riski. Pembrolitsumabia annetaan ensin yhdistelmänä platinapohjaisen solunsalpaajahoidon kanssa neoadjuvanttihoitona, minkä jälkeen valmisteen käyttöä jatketaan adjuvanttihoitossa monoterapiana. Pembrolitsumabi on saanut myyntiluvan tälle käyttöaiheelle maaliskuussa 2024 (11).

Pembrolitsumabia annostellaan laskimoinfuusiona. Arvioinnin kohteena olevassa käyttöaiheessa potilaat saavat neoadjuvanttihoitona neljä 200 mg:n pembrolitsumabiannosta kolmen viikon välein tai kaksi 400 mg:n annosta kuuden viikon välein yhdistelmähoitona solunsalpaajan kanssa. Tämän jälkeen pembrolitsumabia monoterapiana annetaan adjuvanttihoitona 200 mg:n annoksina kolmen viikon välein 13 kertaa tai 400 mg:n annoksina kuuden viikon välein seitsemän kertaa. Neoadjuvantti- tai adjuvanttihoito lopetetaan, jos potilaan tauti etenee tai ilmaantuu toksisia vaikutuksia, joita ei voida hyväksyä. Potilaille, joilla taudin eteneminen sulkee pois parantavan leikkaushoidon tai joilla yhdistelmänä solunsalpaajahoidon kanssa annettuun pembrolitsumabi-adjuvanttihoitoon liittyy toksisia vaikutuksia, joita ei voida hyväksyä, ei pidä antaa adjuvanttihoitona pembrolitsumabia monoterapiana. (1)

4 Keskeinen tutkimusnäyttö

Tutkimusnäyttö pembrolitsumabin tehosta ja turvallisuudesta tässä käyttöaiheessa perustuu pääosin faasin III, satunnaistettuun, kaksoissokkoutettuun tutkimukseen KEYNOTE-671 (12–14).

4.1 KEYNOTE-671-tutkimus

KEYNOTE-671-tutkimukseen otettiin mukaan aiemmin hoitamattomia leikkaukseen soveltuvia ei-pienisoluista keuhkosyöpää sairastavia, joilla on suuri taudin uusiutumisen riski (levinneisyysaste II, IIIA tai IIIB (N2 AJCC:n 8. painoksen mukaan)). Potilaat satunnaistettiin pembrolitsumabi-haaraan (n = 397) tai lumehaaraan (n = 400). Satunnaistaminen stratifioitiin levinneisyysasteen (II vs. III), kasvaimen PD-L1-ilmentymisen (TPS $\geq$ 50 % tai $<$ 50 %), histologian (lieviteeliperäinen tai ei-levyteeliperäinen) ja maantieteellisen alueen (Itä-Aasia vs. ei Itä-Aasia) mukaan. (14)

Pembrolitsumabi-haarassa potilaat saivat 21 vuorokauden hoitosyklin aikana pembrolitsumabia neoadjuvanttihoitona 200 mg päivänä 1 yhdessä sisplatiinin (75 mg/m² päivänä 1) ja pemetreksedin (500 mg/m² päivänä 1) tai gemitabiinin (1 000 mg/m² päivinä 1 ja 8) kanssa enintään neljä hoitosykliä (hoitosykli 21 vrk). Tämän jälkeen potilaille tehtiin leikkaus, minkä jälkeen he saivat pembrolitsumabia monoterapiana annoksella 200 mg enintään 13 hoitosyklin ajan. Lumehaarassa potilaat saivat hoitoja samoilla annoksilla, mutta pembrolitsumabin sijaan he saivat lumetta. Hoitoa pembrolitsumabilla tai lumeella jatkettiin, kunnes hoito oli saatu päätöksen (17 hoitosykliä), taudin eteneminen sulki pois parantavan leikkaushoidon, tauti uusiutui adjuvanttivaiheessa, tauti eteni potilailla, jotka eivät saaneet leikkaushoitoa tai joille tehtiin epätäydellinen resektio, ja jotka epätäydellisen resektion jälkeen siirtyivät adjuvanttivaiheeseen, tai joille ilmaantui ei-hyväksyttävissä olevia toksisia vaikutuksia. (14)

Ensisijaiset lopputulosmuuttujat olivat kokonaiselossaoloaika (OS) ja tapahtumavapaa elossaoloaika (EFS, event-free survival) tutkijan arvioimana. Tapahtumavapaa elossaoloaika määriteltiin aikana satunnaistamisesta taudin etenemiseen, paikalliseen etenemiseen, leikkaukseen soveltumattomuuteen, taudin paikalliseen tai etäpesäkkeiden uusiutumiseen tai kuolemaan, mikä tahansa tapahtui ensimmäisenä. Toissijaisia lopputulosmuuttujia olivat riippumattoman patologisen toimikunnan arvioimana (BIPR) patologistesti todettujen täydellisten vasteiden osuus (pCR) ja patologistesti todettujen merkittävien vasteiden osuus (mPR). (14)

Tuloksia on saatavilla pääosin primäärianalyysiajankohdasta (tiedonkeruun katkaisu 29.6.2022), jossa seuranta-ajan mediaani oli 21,4 kuukautta (vaihteluväli 0,4–50,6 kuukautta), ja päivitetystä välianalyysistä (tiedonkeruun katkaisu 10.7.2023), jossa seuranta-ajan mediaani on 36,6 kuukautta (1,12,14). Päivitetystä välianalyysissä tutkimuksen oli päättänyt (saanut 13 sykliä pembrolitsumabia/lumetta) 191 (48 %) potilaista pembrolitsumabi-haarassa ja 174 (44 %) lumehaarassa (14). Tutkimuksessa oli edelleen mukana 276 potilasta (70 %) pembrolitsumabi-haarassa ja 247 (62 %) lumehaarassa.

Potilaiden ominaispiirteet

KEYNOTE-671-tutkimuksen potilaiden tärkeimmät ominaispiirteet on kuvattu **taulukossa 1**. Potilaista 43 %:lla oli levyepiteelisyöpä ja kahdella kolmasosaa PD-L1-ilmentyminen oli alle 50 %. Noin neljäsosalla taudin levinneisyysaste oli IIB ja noin puolella IIIA.

Taulukko 1. KEYNOTE-671-tutkimukseen osallistuneiden potilaiden tärkeimmät ominaispiirteet (14).

	Pembrolitsumabi (n = 397)	Lume (n = 400)
Sukupuoli, n (%)		
Mies	279 (70,3)	284 (71,0)
Ikä		
Keskiarvo, vuosia	62,7	63,6
Mediaani, vuosia (vaihteluväli)	63 (26–83)	64 (35–81)
< 65 vuotta, n (%)	221 (55,7)	214 (53,5)
≥ 65 vuotta, n (%)	176 (44,3)	186 (46,5)
Maantieteellinen alue, n (%)		
Itä-Aasia	123 (31,0)	121 (30,3)
Ei Itä-Aasia	274 (69,0)	279 (69,8)
PD-L1-ilmentyminen, n (%)		
TPS ≥ 50 %	123 (33,2)	134 (33,5)
TPS < 50 %	265 (66,8)	266 (66,5)
ECOG-toimintakykyluokka, n (%)		
0	253 (63,7)	246 (61,5)
1	144 (36,3)	154 (38,5)
Taudin histologia, n (%)		
Levyepiteeli	171 (43,1)	173 (43,3)
Ei levyepiteeli	226 (56,9)	227 (56,8)
EGFR-aktivoiva mutaatiostatus, n (%)		
Kyllä	14 (3,5)	19 (4,8)
Ei	111 (28,0)	127 (31,8)
Ei tietoa / tieto puuttuu	272 (68,5)	254 (63,5)
Taudin levinneisyys, n (%)		
IIA	22 (5,5)	19 (4,8)
IIB	96 (24,2)	102 (25,5)
IIIA	217 (54,7)	224 (56,0)
IIIB	62 (15,6)	55 (13,8)

4.2 Kliininen vaikuttavuus

Päätulosmuuttujien osalta (OS ja EFS) tuloksia raportoidaan pääosin KEYNOTE-671-tutkimuksen päivitetystä analyysistä (tiedonkeruun katkaisu 10.7.2023), jossa seuranta-ajan mediaani oli 36,6 kuukautta (**taulukko 2**). Toissijaisten tulosmuuttujien osalta (pCR ja mPR) tuloksia raportoidaan pääosin primäärianalyysiajankohdasta (tiedonkeruun katkaisu 29.6.2022), jossa seuranta-ajan mediaani oli 21,4 kuukautta.

Taulukko 2. Yhteenveto keskeisistä KEYNOTE-671-tutkimuksen tuloksista (1,12,14).

	Pembrolitsumabi (n = 397)	Lume (n = 400)	HR (95 %:n LV)
Tiedonkeruun katkaisu 10.7.2023			
Kokonaiselossaoloaika (OS)			
Kuolleiden määrä, n (%)	110 (28)	144 (36)	–
OS-mediaani, kuukautta (vaihteluväli)	Ei saavutettu (ei saavutettu - ei saavutettu)	52,4 (45,7–ei saavutettu)	0,72 (0,56–0,93)
30 kuukauden elossaolo-osuus, % (95 %:n LV)	74,1 (69,2–78,2)	68,4 (63,4–73,0)	–
48 kuukauden elossaolo-osuus, % (95 %:n LV)	67,1 (61,1–72,3)	51,5 (43,9–58,6)	–
Tapahtumavapaa elossaoloaika (EFS)			
EFS-tapahtumia, n (%)	174 (44)	248 (62)	–
PFS-mediaani, kuukautta (95 %:n LV)	47,2 (32,9–ei saavutettu)	18,3 (14,8–22,1)	0,59 (0,48–0,72)
30 kuukauden EFS-osuus, % (95 %:n LV)	57,0 (51,7–61,9)	37,8 (32,7–42,8)	–
48 kuukauden EFS-osuus, % (95 %:n LV)	48,4 (41,8–54,7)	26,2 (20,0–32,9)	–
Tiedonkeruun katkaisu 29.6.2022			
Patologisesti todettujen täydellisten vasteiden osuus (pCR)			
pCR-tapahtumia, n	72	16	–
pCR-osuus, % (95 %:n LV)	18,1 (14,5–22,3)	4,0 (2,3–6,4)	–
Patologisesti todettujen merkittävien vasteiden osuus (mPR)			
cPR-tapahtumia, n	120	44	–
cPR-osuus, % (95 %:n LV)	30,2 (25,7–35,0)	11,0 (8,1–14,5)	–

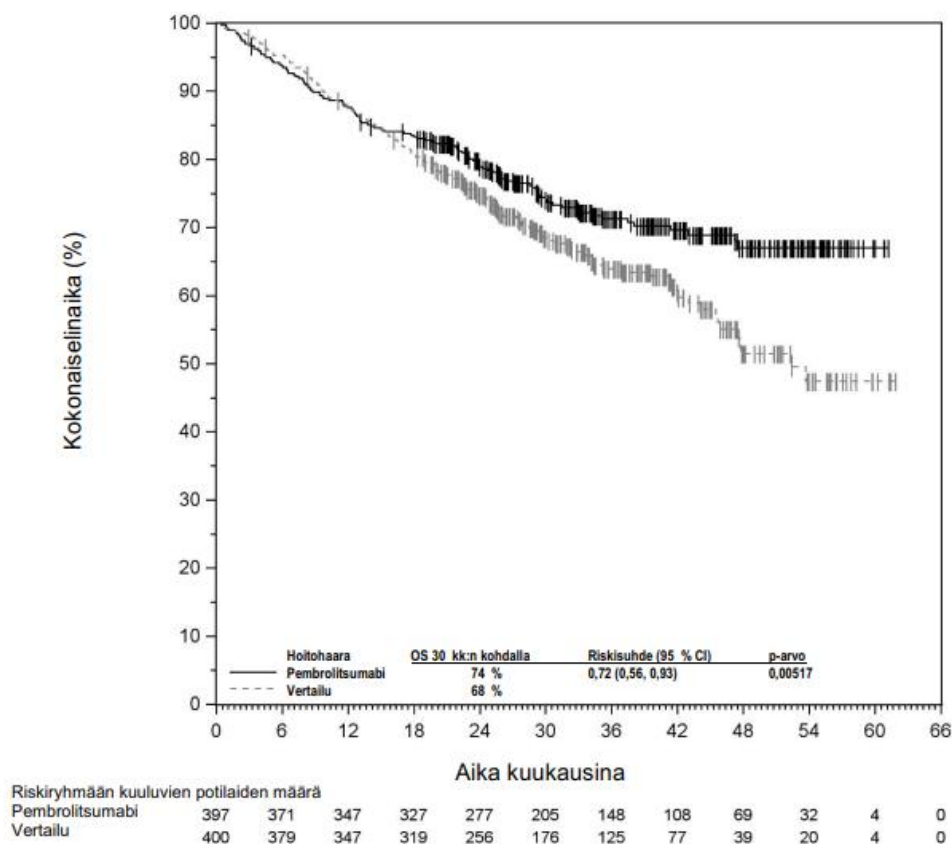
HR: Riskitiheyssuhde (Hazard ratio).

4.2.1 Kokonaiselossaoloaika (OS)

Tulokset kokonaiselossaoloajasta päivitetystä analyysistä (tiedonkeruun katkaisu 10.7.2023) on esitetty **kuviossa 2**. Päivityksessä analyysiajankohdassa oli kuollut 110 (28 %) potilasta pembrolitsumabi-haarassa ja 144 (36 %) potilasta lumehaarassa. Kokonaiselossaoloajan mediaania ei oltu saavutettu pembrolitsumabi-haarassa ja se oli 52,4 kuukautta lume-haarassa. Pembrolitsumabi-haaran ja lumehaaran erot alkavat näkyä adjuvanttihoitoon aikana viiveellä, noin 16 kuukauden kohdalla.

Lähes kaikkien alaryhmäanalyysien osalta tulokset olivat samankaltaisia ITT-populaation kanssa. Ryhmät, joissa tulokset olivat vielä epäselviä, eivätkä välttämättä samankaltaiset ITT-populaation kanssa olivat: ≥ 65-vuotiaat, ei-valkoihoiset, Itä-Aasia, potilaat, jotka eivät

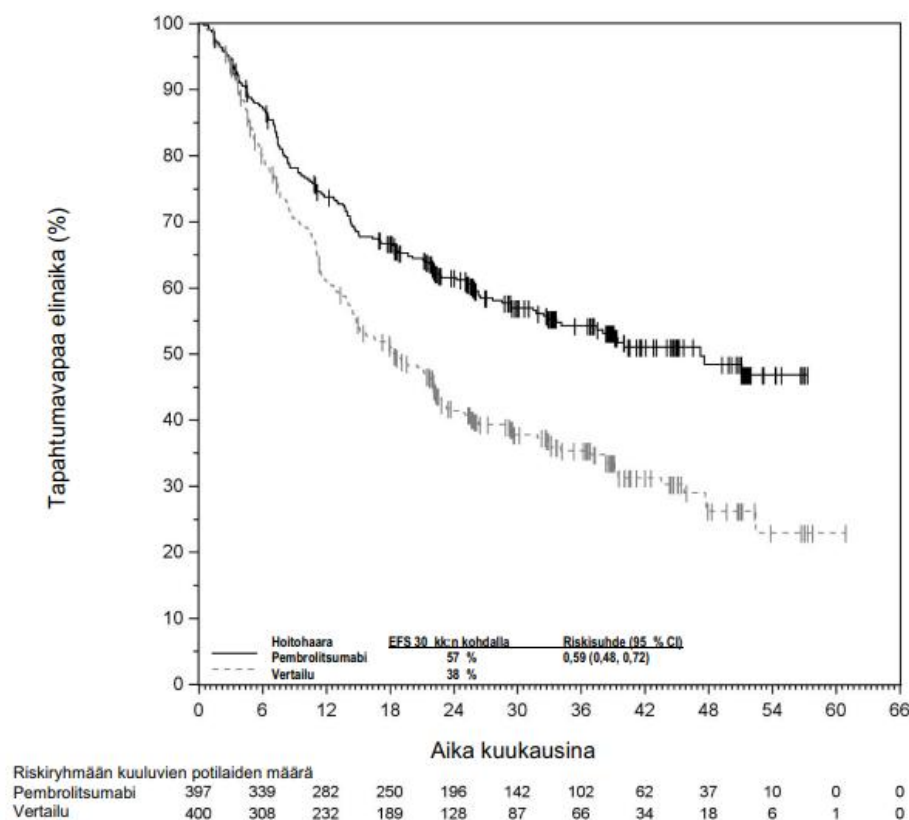
olleet koskaan tupakoineet sekä potilaat, joiden PD-L1-ilmentyminen oli TPS < 1 %. Tämä saattaa johtua siitä, että OS-tulokset eivät olleet vielä kypsiä päivitettyssä analyysissä (tiedonkeruun katkaisu 10.7.2023). (12)



Kuvio 2. KEYNOTE-671-tutkimuksen tulokset kokonaiselossaoloajasta esitettynä Kaplan-Meier-kuvaajina (tiedonkeruun katkaisuaikajankohdasta 10.7.2023) (1).

4.2.2 Tapahtumavapaa elossaoloaika (EFS)

Päivitettyssä analyysissä (tiedonkeruun katkaisu 10.7.2023) pembrolitsumabi-haarassa tapahtumavapaan elossaoloajan mediaani oli 47,2 kuukautta pembrolitsumabi-haarassa ja 18,3 kuukautta lumehaarassa (**kuvio 3**). Riskitiheyssuhde oli 0,59 (95 %:n LV: 0,48–0,72). Alaryhmäanalyysien tulokset vastasivat ITT-populaation tuloksia kaikissa ennalta määritellyissä ja eksploraatiivisissä analyyseissä.



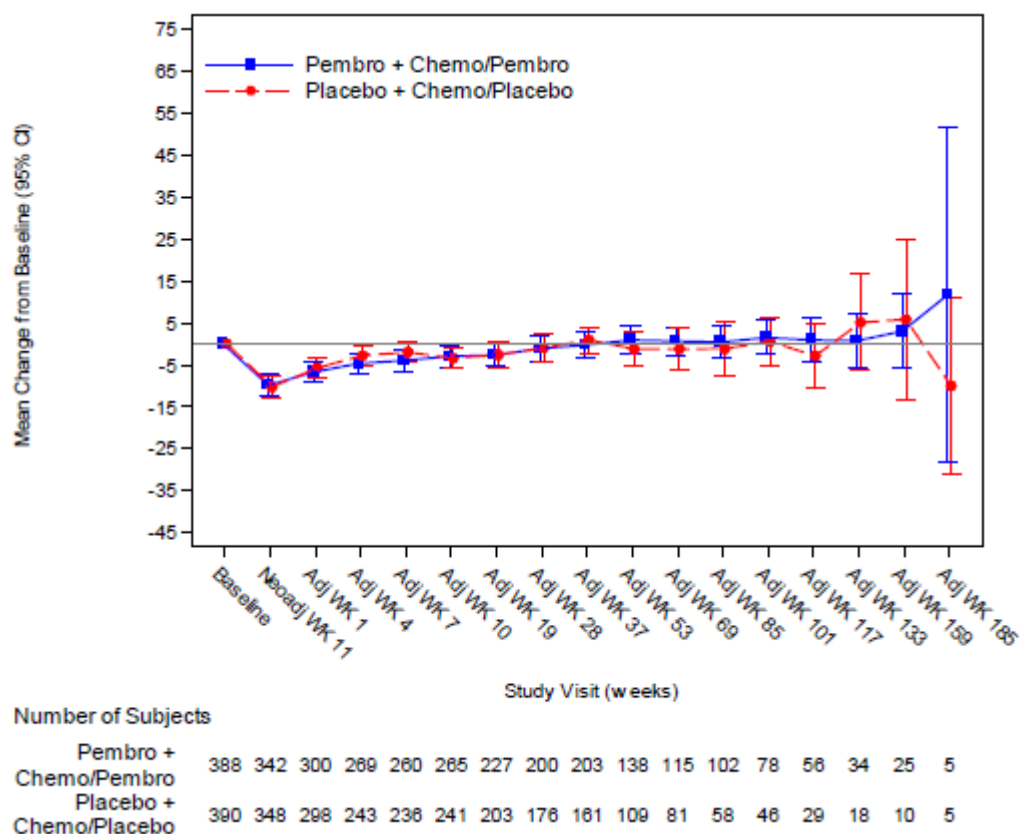
Kuvio 3. KEYNOTE-671-tutkimuksen tulokset tapahtumavapaasta elossaoloajasta (EFS) esitettynä Kaplan-Meier-kuvaajina (tiedonkeruun katkaisuaikajankohda 10.7.2023) (1).

4.2.3 Patologisesti todetut vasteosuudet (pCR ja mPR)

Patologisesti todetuista vasteista on saatavilla tietoa ainoastaan primäärianalyysiajankohdasta, jossa seuranta-ajan mediaani oli 21,4 kuukautta (tiedonkeruun katkaisu 29.7.2022). Patologisen täydellisen vasteen eli pCR:n osuudet olivat pembrolitsumabihaarassa 18,1 % (14,5–22,3) ja lumehaarassa 4,0 (2,3–6,4). Vastaavasti merkittävän patologisen vasteen eli mPR:n osuus oli pembrolitsumabihaarassa 30,2 % (95 %:n LV: 25,7–35,0) ja lumehaarassa 11,0 % (95 %:n LV: 8,1–14,5). (14)

4.2.4 Terveysten liittyvä elämänlaatu

EORTC QLQ-C30 Global Health Status/QoL -mittarin tulosten mukaan kummassakin hoitohaarassa terveyteen liittyvä elämänlaatu huononi neoadjuvanttivaiheessa, mutta parani adjuvanttivaiheessa ja pysyi samankaltaisena lähtötilanteeseen (baseline) nähden. Tuloksissa ei havaittu tilastollisesti merkitsevää eroa eri hoitohaarojen välillä (**kuvio 4**). (14)



Kuvio 4. EORTC QLQ-C30 Global Health Status/Quality of Life -mittarilla saatujen tulosten keskimääräinen muutos lähtötilanteeseen (baseline) verrattuna KEYNOTE-671-tutkimuksessa (tiedonkeruun katkaisu 29.7.2022) (14).

4.2.5 Hoidon kesto ja jatkohoidot

Hoidon keskimääräinen kesto pembrolitsumabi-haarassa oli 292 päivää ja lumehaarassa 272 päivää (tiedonkeruun katkaisu 29.7.2022) (14). Vastaavasti hoidon mediaaniaika oli 332 ja 315 päivää. Keskimääräisten syklien määrä oli pembrolitsumabihaarassa 11 ja lumehaarassa 10, kun taas mediaani syklien määrä oli 12 ja 10. Päivitettyssä analyysissä (tiedonkeruun katkaisu 10.7.2023) mediaani pembrolitsumabi- tai lumehoitojen annostelukertojen määrä oli pembrolitsumabihaarassa 15 ja lumehaarassa 12 (12).

Niistä potilaista, jotka saivat vähintään yhden annoksen neoadjuvantti-pembrolitsumabia, 74 % sai kaikki neljä neoadjuvantti-annosta, 82 %:lle tehtiin leikkaus, 73 % sai vähintään yhden annoksen adjuvantti-pembrolitsumabia ja 48 % sai kaikki annokset adjuvantti-pembrolitsumabia. Lumehaarassa osuudet olivat samankaltaisia. Jatkohoitoa sai pembrolitsumabi-haarassa 30 % potilaista, joista 8 % sai PD-1/PD-L1-inhibiittoria. Lumehaarassa jatkohoitoa sai 52 % potilaista, joista 29 % PD-1/PD-L1-inhibiittoria. (12)

4.3 Turvallisuus

Turvallisuustulokset primäärianalyysiajankohdasta on esitetty **taulukossa 3**. Päivitettyssä analyysiajankohdassa (tiedonkeruun katkaisu 10.7.2023) havaittiin joitakin uusia hoitoon liittyviä haittatapahtumia, mutta mitään merkittäviä uusia löydöksiä ei tehty. Pembrolitsumabi-

haarassa hoitoon liittyviä haittatapahtumia havaittiin yhteensä 97 %:lla; neoadjuvanttivaiheessa 95 %:lla ja adjuvanttivaiheessa 57 %:lla potilaista. Vastaavasti lumehaarassa hoitoon liittyviä haittatapahtumia havaittiin yhteensä 95 %:lla; neoadjuvanttivaiheessa 94 %:lla ja adjuvanttivaiheessa 34 %:lla potilaista. Yleisimmät hoitoon liittyvät haittatapahtumat olivat pahoinvointi (55 % pembrolitsumabi-haarassa vs. 51 % lumehaarassa), neutrofilien määrän väheneminen (43 % vs. 42 %), anemia (36 % vs. 34 %), valkosolujen määrän väheneminen (28 % vs. 25 %) ja uupumus (27 % vs. 24 %). (12)

Hoitoon liittyviä kuolemia todettiin pembrolitsumabi-haarassa neljällä potilaalla ja lumehaarassa kolmella potilaalla. Pembrolitsumabi-haarassa kuoleman syinä olivat eteisvärinä, immuunivälitteinen keuhkosairaus, keuhkokuume ja sydänpysähdys. Lumehaarassa kuoleman syinä olivat äkillinen sepelvaltimo-oireyhtymä, keuhkokuume ja keuhkoverenvuoto. (12)

Taulukko 3. Yhteenveto KEYNOTE-671-tutkimuksen aikana ilmenneistä haittatapahtumista primäärianalyysiajankohdasta (tiedonkeruun katkaisu 29.6.2022) (14).

	Pembrolitsumabi (n = 396) n (% potilaista)	Lume (n = 399) n (% potilaista)
Hoidon aikana ilmenneet haittatapahtumat (TEAE)		
Vähintään yksi haittatapahtuma	394 (100)	393 (99)
Vaikea, henkeä uhkaava tai kuoleman aiheuttava haittatapahtuma (aste 3–5)	256 (65)	212 (53)
Vakava haittatapahtuma (SAE)	160 (40)	130 (33)
Hoidon lopettamiseen johtanut haittatapahtuma	101 (26)	69 (17)
Kuolemaan johtanut haittatapahtuma	25 (6)	14 (4)
Hoitoon liittyvät haittatapahtumat (TRAE)		
Vähintään yksi haittatapahtuma	383 (97)	379 (95)
Vaikea, henkeä uhkaava tai kuoleman aiheuttava haittatapahtuma (aste 3–5)	178 (45)	149 (37)
Vakava haittatapahtuma (SAE)	70 (18)	57 (14)
Hoidon lopettamiseen johtanut haittatapahtuma	74 (19)	53 (13)
Kuolemaan johtanut haittatapahtuma	4 (1)	3 (1)

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

TEAE: Hoidon aikana ilmaantuva haittatapahtuma (treatment-emergent adverse event); **SAE:** Vakava haittatapahtuma (serious adverse event), haittatapahtuma, joka annoksesta riippumatta johtaa kuolemaan, aiheuttaa tutkimushenkilöille hengenvaaran, vaatii sairaalahoidon aloittamista tai jatkamista, aiheuttaa merkittävän tai pysyvän vamman tai haitan taikka synnynnäisen anomalian tai epämuodostuman (Direktiivi 2001/20/EY); **TRAE:** Hoitoon liittyvä haittatapahtuma (treatment-related adverse event)

5 Kustannukset

5.1 Potilaskohtaiset lääke- ja annostelukustannukset

Tässä kustannuslaskelmassa huomioidaan ainoastaan pembrolitsumabin ja vertailuhoitojen lääkekustannukset verottomin tukkuhinnoin laskettuna sekä annostelukustannukset. Laskelmassa ei ole huomioitu ennen immunologista lääkehoitoa tai sen kanssa yhdistelmänä käytettävien solunsalpaajahoitojen kustannuksia, sillä niiden kustannusten oletetaan olevan kaikissa vaihtoehtoisissa yhdistelmähoidoissa suurin piirtein samansuuruiset ja suurin osa hoitojen kokonaiskustannuksista muodostuu immunologisista hoidoista.

Lääkekustannuksissa on huomioitu halvin mahdollinen pakkaus ja lääkehävikki eli oletetaan, että mahdollisesti pakkauksista ylijäävää osuutta ei voida hyödyntää muilla potilailla. Kaikki hoidot annetaan laskimoinfuusiona. Annostelukustannuksena käytetään vuoden 2023 kustannustasolle indeksikorjattua yliopistosairaalan syöpätautien avohoitokäynnin yksikkökustannusta (412,51 €) (15). Laskelmassa huomioitujen lääkevalmisteiden pakkausten kustannukset on esitetty **taulukossa 4**. Hoitojen potilaskohtaiset lääke- ja annostelukustannukset yhtä hoitosykliä kohden on esitetty **taulukossa 5**.

Taulukko 4. Kustannuslaskelmassa käytettyjen lääkevalmisteiden kustannukset. Verottomat tukkumyyntihinnat on saatu Fimean tukkumyyntirekisteristä (haettu 10.3.2025).

Lääkeaine	Pakkaus	Veroton tukkumyyntihinta (€)
Pembrolitsumabi	Keytruda 25 mg/ml, 4 ml	3 566
Nivolumabi	Opdivo (Abacus Medicine) 10 mg/ml, 10 ml	1 042
Atetsolitsumabi	Tecentriq 1 200 mg, 20 ml	3 360
Durvalumabi	Imfinzi 50 mg/ml, 10 ml	2 313,94

Taulukko 5. Pembrolitsumabin sekä vertailuhoitojen potilaskohtaiset lääke- ja annostelukustannukset sykleittäin listahinnoin Fimean arvioimana.

Lääkehoito	Annos / sykli	Lääkekustannus / sykli (€)	Annostelukustannus / sykli (€)	Yhteensä / sykli (€)
Neoadjuvantti				
Pembrolitsumabi	200 mg / 21 vrk	7 132	413	7 545
Nivolumabi	360 mg / 21 vrk	4 168	413	4 581
Atetsolitsumabi ^a	–	–	–	–
Durvalumabi ^b	1 500 mg / 28 vrk	6 942	413	7 354
Adjuvantti				
Pembrolitsumabi	200 mg / 21 vrk	7 132	413	7 545
Nivolumabi ^c	–	–	–	–
Atetsolitsumabi	1 200 mg / 21 vrk	3 360	413	3 773
Durvalumabi ^b	1 500 mg / 28 vrk	6 942	413	7 354

^a Atetsolitsumabilla ei ole hyväksyttyä käyttöaihetta neoadjuvanttihoitona.

^b Durvalumabi sai Euroopan ihmislääkekomitealta (CHMP) puoltavan kannanoton helmikuussa 2025 (10). Annos perustuu AEGEAN-tutkimukseen (6).

^c Nivolumabilla ei ole hyväksyttyä käyttöaihetta adjuvanttihoitona.

Hoitojen kokonaiskustannukset on esitetty **taulukossa 6**. Kustannukset on laskettu erikseen neoadjuvantti- ja adjuvanttihoidolle sekä yhteensä perioperatiiviselle hoidolle.

Pembrolitsumabi-hoidon potilaskohtainen kokonaiskustannus perioperatiivisena hoitona on noin 130 000 €, josta noin 30 000 € tulee neoadjuvanttihoidosta ja noin 100 000 € adjuvanttihoidosta. Pembrolitsumabin kustannuksia perioperatiivisena hoitona voidaan suoraan verrata vain perioperatiivisen durvalumabin kustannuksiin ja näiden kustannukset ovatkin samansuuruiset. Pembrolitsumabin kustannukset ovat neoadjuvanttivaiheessa korkeammat kuin nivolumabilla, ja adjuvanttivaiheessa korkeammat kuin atetsolitsumabilla.

Epävarmuutta todellisiin kustannuksiin aiheuttaa hoidon todellinen kesto, joka voi olla tässä laskelmassa esitettyä lyhyempi taudin etenemisen, hoitovasteen hiipumisen tai ei-hyväksyttävien haittatapahtumien takia. Laskelmassa ei ole huomioitu mahdollisten jatkohoitojen kustannuksia.

Taulukko 6. Pembrolitsumabin ja vertailuhoidojen potilaskohtaiset lääke- ja annostelukustannukset listahinnoin Fimean arvioimana.

Lääkehoito	Neoadjuvanttivaihe		Adjuvanttivaihe		Perioperatiivinen
	Syklien määrä, kesto (vrk)	Kustannukset (€)	Syklien määrä, kesto (vrk)	Kustannukset (€)	Kustannukset (€)
Pembrolitsumabi	4 (84)	30 180	13 (273)	98 080	128 260
Nivolumabi ^a	3 (63)	13 740	–	–	–
Atetsolitsumabi ^b	–	–	16 (336)	60 370	–
Durvalumabi ^c	3 (84)	29 420	12 (336)	88 250	117 670

^a Nivolumabilla ei ole hyväksyttyä käyttöaihetta adjuvanttihoitona.

^b Atetsolitsumabilla ei ole hyväksyttyä käyttöaihetta neoadjuvanttihoitona.

^c Durvalumabi sai Euroopan ihmislääkekomitealta (CHMP) puoltavan kannanoton helmikuussa 2025 (10). Annos ja syklin pituus (28 vrk) perustuvat AEGEAN-tutkimukseen (6).

5.2 Potilasmääräarvio ja budjettivaikutus

Fimea arvioi soveltuvaa potilasmäärää rekisteritiedon ja kirjallisuuden pohjalta. Suomen Syöpärekisterin mukaan uusia primäärejä keuhko- ja henkitorvisyöpiä (ICD10-koodit C33–C34) raportoitiin ajalta 1.1.2018–30.6.2022 yhteensä 13 324 uutta tapausta, keskiarvoisesti noin 2 961 tapausta per vuosi (5). Kaikista raportoiduista potilaista 1 627 (12,2 %) sai leikkaushoitoa, keskimäärin noin 362 potilasta per vuosi. Kirjallisuuden perusteella noin 75 % keuhkosityövistä on ei-pienisoluisia keuhkosityöpää (2). Mikäli oletetaan, että noin puolella potilaista olisi suuri uusiutumiseriski, pembrolitsumabia voisi vuosittain saada tässä käyttöaiheessa noin 100–150 potilasta.

Pembrolitsumabin vuosittaiset kokonaiskustannukset **taulukoissa 5 ja 6** esitetyillä potilaskohtaisilla kustannuksilla olisivat siten 100–150 potilaalle noin 12,8–19,2 miljoonaa euroa. Mikäli perioperatiivinen pembrolitsumabi otettaisiin käyttöön, pembrolitsumabin voitaisiin odottaa korvaavan nykyhoitokäytännön mukaisia nivolumabia ja atetsolitsumabia. Pembrolitsumabin budjettivaikutus 100–150 potilaalle pelkästään neoadjuvanttihoitona annettavaan nivolumabiin verrattuna olisi noin 11,5–17,2 miljoonaa euroa kustannuksia lisäävä ja pelkästään adjuvanttina annettavaan atetsolitsumabiin verrattuna noin 6,8–10,2 miljoonaa euroa kustannuksia lisäävä (**taulukko 7**).

Budjettivaikutuksen keskeiset ajurit ovat potilasmäärä, hoidon kesto sekä lääkekustannukset, johon vaikuttaa sairaaloille myönnetty alennukset eri lääkevalmisteissa. Alennusprosenttien vaikutuksia vuosittaisiin kokonaiskustannuksiin on havainnollistettu **kuviossa 5**.

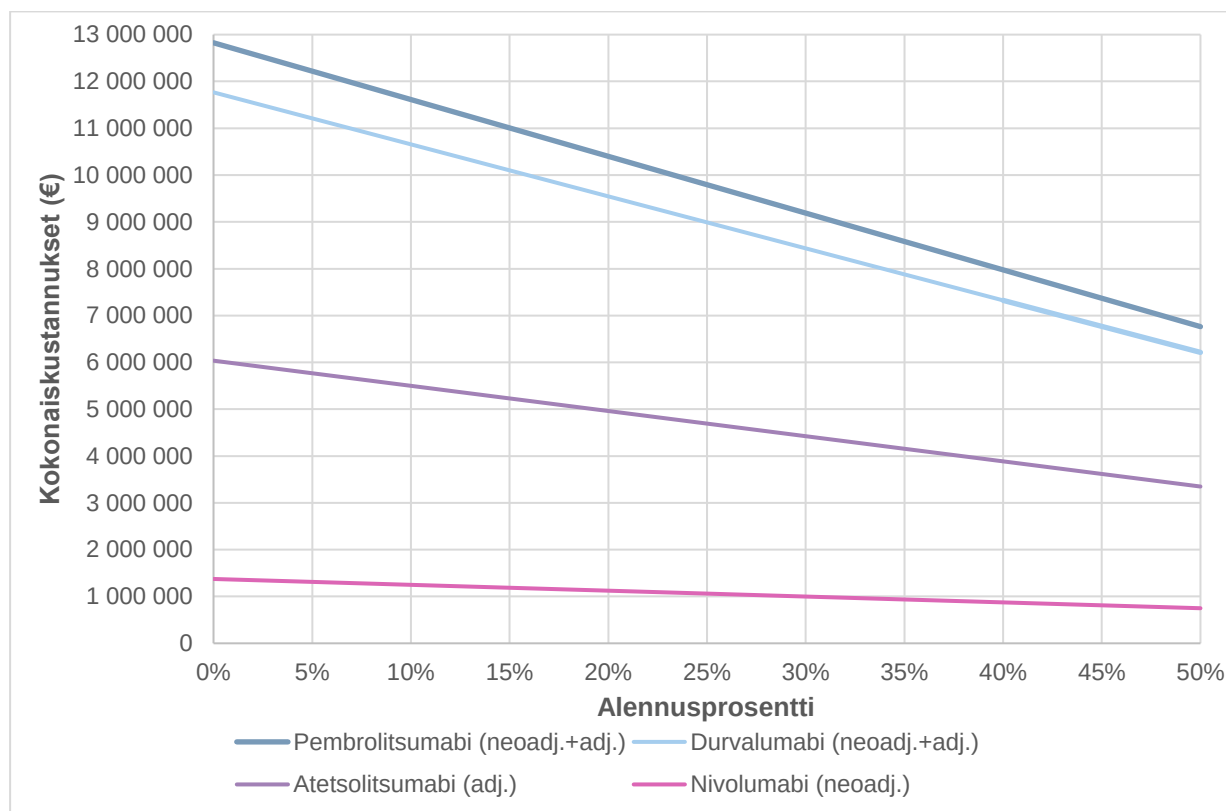
Taulukko 7. Pembrolitsumabin aiheuttama budjettivaikutus nykyhoitokäytännön mukaisiin vertailuhoitoihin nähden listahinnoin laskettuna.

Lääkehoito	Hoidon kokonaiskustannukset (€)	Budjettivaikutus (€), kun potilaita		
		1	100	150
Pembrolitsumabi	128 260	–	–	–
Nivolumabi ^a	13 740	-114 520	-11 452 000	-17 177 000
Atetsolitsumabi ^b	60 370	-67 890	-6 789 000	-10 184 000
Durvalumabi ^c	117 670	-10 590	-1 059 000	-1 588 000

^a Nivolumabin kustannukset laskettu pelkästään neoadjuvanttihoidosta.

^b Atetsolitsumabin kustannukset laskettu pelkästään adjuvanttihoidosta.

^c Durvalumabin kustannukset laskettu perioperatiivisesta hoidosta AEGEAN-tutkimukseen (6) perustuvalla annoksella (1 500 mg) ja syklin pituudella 28 vrk). Durvalumabi sai Euroopan ihmislääkekomitealta (CHMP) puoltavan kannanoton helmikuussa 2025 (10).



Kuvio 5. Listahinnoista laskettujen lääkevalmisteiden alennusprosenttien vaikutus lääkehoitojen kokonaiskustannuksiin hoidon maksimikeston mukaisesti potilasmäärän ollessa 100 potilasta.

6 Kustannusvaikuttavuus ja muiden maiden HTA-arvioinnit ja suositukset käyttöönnotosta

Yhteenveto muiden maiden arvioinneista on esitetty **taulukossa 8**. Suurimmassa osassa muita maita HTA-arviointi ja suositus käyttöönnotosta on tehty tai se on tekeillä. Espanjan ja Italian tilanteesta ei ole tietoa. Pembrolitsumabin käyttöönottoa suositellaan Kanadassa, Englannissa ja Walesissa sekä Ranskassa ehdollisesti hinnanalennuksella. Muutamassa maassa käyttöönottoa tarkasteltavaan käyttöaiheeseen ei suositella.

Pembrolitsumabin kustannusvaikuttavuutta kyseessä olevassa käyttöaiheessä on lisäksi tutkittu yhdysvaltalaisessa väestössä (16). Tutkimuksessa perioperatiivista pembrolitsumabia verrattiin neoadjuvantti+solunsalpaajaan käyttäen KEYNOTE-671-tutkimukseen ja kirjallisuuteen perustuvaa Markov-mallia. Kymmenen vuoden aikahorisontilla kokonaiskustannukset olivat pembrolitsumabilla 224 779 \$ ja vertailuhoidolla 110 026 \$ ja laatu-painotetut elinvuodet vastaavasti 4,19 ja 2,97. Inkrementaalinen kustannusvaikuttavuussuhde (ICER) oli siten 94 222 \$/QALY. Herkkyysanalyysin perusteella pembrolitsumabin hinta oli keskeinen kustannusvaikuttavuuteen vaikuttava tekijä. Julkaisussa esitellyt epävarmuustekijät ovat jokseenkin samankaltaiset myös Suomessa, joskin Yhdysvaltojen ja Suomen terveydenhuoltojärjestelmät eroavat jonkin verran.

Taulukko 8. Yhteenveto muiden maiden HTA-arvioinneista ja suosituksista.

Maa (arviointiviranomainen)	Arvioinnin tai suosituksen tilanne 12.3.2025.
Englanti ja Wales (NICE)	Arviointi valmistui marraskuussa 2024. Käyttöönottoa suositellaan, mikäli hinta on sama tai alhaisempi kuin arvioinnissa käytetty hinta.
Espanja (AEMPS)	Ei tietoa.
Irlanti (NCPE)	Nopea arviointi valmistui toukokuussa 2024. Täysimääräinen HTA-arviointi aiotaan tehdä, mutta aikataulusta ei ole tietoa.
Italia (AIFA)	Ei tietoa.
Kanada (CDA-AMC)	Alustava arviointi valmistunut maaliskuussa 2025. Käyttöönottoa suositellaan tietyin ehdoin.
Norja (Nye Metoder)	Arviointi aiotaan tehdä, mutta aikataulusta ei ole vielä tietoa.
Ranska (HAS)	Arviointi valmistui tammikuussa 2025. Käyttöönottoa suositellaan.
Ruotsi (TLV / NT-rådet)	Ei tietoa / arviointia ei ole tehty.
Saksa (IQWiG)	Arviointi valmistui lokakuussa 2024. Käyttöönottoa ei suositella.
Skotlanti (SMC)	Arviointi valmistui marraskuussa 2024. Käyttöönottoa ei suositella.
Tanska (Medicinnrådet)	Arviointi valmistui elokuussa 2024. Käyttöönottoa ei suositella.

7 Yhteenveto ja pohdinta

Perioperatiivisen pembrolitsumabin tehoa ja turvallisuutta ei-pienisoluista leikkaukseen soveltuvaa keuhkosityöpää sairastavilla potilailla on tutkittu KEYNOTE-671-tutkimuksessa, jossa pembrolitsumabia verrattiin lumeeseen. KEYNOTE-671-tutkimuksen OS-tuloksiin liittyvän Kaplan-Meier-käyrien perusteella hoitohaarojen käyrät näyttivät erkanevan vasta 16 kuukauden kohdalla, minkä jälkeen tulokset näyttäytyivät parempina pembrolitsumabi-haarassa verrattuna lumehaaraan eli pelkkään solunsalpaajahoitoon. Tapahtumavapaan elossaoloajan osalta tulokset näyttivät pembrolitsumabille suotuisemmilta jo kuuden kuukauden jälkeen, verrattuna lumehaaraan. Uusia turvallisuuteen liittyviä haittoja ei noussut esille tässä tutkimuksessa verrattuna aiempiin pembrolitsumabin turvallisuustuloksiin.

Vertailua adjuvanttihoitona ja perioperatiivisena hoitona käytettyjen immunologisten hoitojen tehosta ei tiettävästi ole tehty. Ficanin ja Suomen keuhkosityöpäyhdistyksen hoitosuosituksen mukaan perioperatiivisena hoitona käytetty immunologinen hoito lisää haittoja, mutta ei vaikuta olevan teholtaan merkittävästi parempi kuin pelkästään neoadjuvanttihoitona käytetty immunologinen hoito. Pembrolitsumabin lisäksi tällä hetkellä on käynnissä tutkimuksia muistakin perioperatiivisista PD-1/PD-L1-hoidoista leikkaukseen soveltuvaa ei-pienisoluista keuhkosityöpää sairastavilla, joten hoitovaihtoja tulee mahdollisesti olemaan tulevaisuudessa lisää. Pembrolitsumabilla on käyttöaihe myös adjuvanttihoitona leikkauksen jälkeen, mutta sen käytöstä ei ole tehty kansallista hoitosuositusta.

Kustannuslaskelmassa hoitojen kustannukset on laskettu pelkille immunologisille hoidoille. Immunologisten hoitojen kanssa yhdessä tai ennen immunologista hoitoa annettavien solunsalpaajahoitojen kustannuksia ei ole otettu huomioon, sillä niiden oletetaan olevan samansuuruisia riippumatta siitä, mitä immunologista hoitoa käytetään. Verottomin tukkuhinnoin laskettuna perioperatiivisen pembrolitsumabin potilaskohtainen vuosittainen lääke- ja annostelukustannus olisi noin 130 000 €. Tämä on noin 115 000 € enemmän kuin pelkkänä neoadjuvanttina annettavan nivolumabin ja noin 70 000 € enemmän kuin pelkkänä adjuvanttina annettavan atetsolitsumabin kustannukset. Perioperatiiviseen durvalumabiin verrattuna, pembrolitsumabin kustannukset ovat noin 10 000 € korkeammat. Lääkekustannukset muodostavat suurimman osan hoitojen kustannuksista.

Fimea arvioi vuosittaisen perioperatiivista pembrolitsumabi-hoitoa mahdollisesti saavien potilaiden määrän olevan noin 100–150 potilasta. Tällä potilasmäärällä pembrolitsumabista aiheutuisi pelkästään neoadjuvanttihoitona annettavaan nivolumabiin verrattuna noin 11,5–17,2 miljoonan euron lisäkustannus ja pelkästään adjuvanttina annettavaan atetsolitsumabiin verrattuna noin 6,8–10,2 miljoonan euron lisäkustannus listahinnoin laskettuna. Perioperatiivisen durvalumabin kustannukset sadalle potilaalle ovat noin miljoona euroa pienemmät kuin perioperatiivisen pembrolitsumabin. Budjettivaikutukseen liittyy epävarmuutta todellisen potilasmäärän, lääkehoitojen keston sekä sairaaloille annettavien lääkealennusten osalta.

Suurimmassa osassa muita maita HTA-arviointi ja suositus pembrolitsumabin käyttöön otosta perioperatiivisena hoitona on tehty tai se on tekeillä. Englannissa ja Walesissa käyttöä suositellaan, mikäli hinta on samanlainen tai alhaisempi, kuin mitä arvioinnissa oli käytetty. Myös Ranskassa ja Kanadassa käyttöä suositellaan. Osassa maista arviointi on vielä kesken ja osassa maista käyttöä ei suositella.

Lähteet

1. Keytruda (pembrolitsumabi). Valmisteyhteenvedo. EMEA/H/C/003820/II/0145. European Medicines Agency. 2024 [Viitattu 19.2.2025]. https://ec.europa.eu/health/documents/community-register/2024/20241021164247/anx_164247_fi.pdf
2. Knuuttila A. Keuhkosityövät. Päivitetty 29.6.2023. Lääkärin käsikirja. Duodecim Terveysportti. [Viitattu 25.2.2025]. <https://www.terveysportti.fi/apps/dtk/ltk/article/ykt00184>
3. Ahvonen J, Jekunen A, Knuuttila A, ym. Keuhkosityövän kansallinen hoitosuositus. Ficanin ja Suomen keuhkosityöpäryhmä ry:n tukema hoitosuositusryhmä. 10 2024;
4. Suomen Syöpärekisteri. Datan päiväys 02.10.2024, sovelluksen versio 2024-11-05-001. [Viitattu 25.2.2025]. <https://tilastot.syoparekisteri.fi/syovat>
5. Malila N, Pitkäniemi J, Hermiö E, ym. Keuhkosityöpäraportti. Tilastoraportti keuhkosityövän hoidon laadusta. Suomen Syöpäyhdistys. [Viitattu 21.2.2025]; https://syoparekisteri.fi/assets/files/2024/12/Keuhkosityopa_Suomessa.pdf
6. Heymach J V., Harpole D, Mitsudomi T, ym. Perioperative Durvalumab for Resectable Non–Small-Cell Lung Cancer. New England Journal of Medicine. 2 11 2023 [Viitattu 4.3.2025];389(18):1672–84. DOI:10.1056/NEJMOA2304875/SUPPL_FILE/NEJMOA2304875_DATA-SHARING.PDF
7. Lu S, Zhang W, Wu L, ym. Perioperative Toripalimab Plus Chemotherapy for Patients With Resectable Non–Small Cell Lung Cancer: The Neotorch Randomized Clinical Trial. JAMA. 16 1 2024 [Viitattu 4.3.2025];331(3):201–11. DOI:10.1001/JAMA.2023.24735
8. Cascone T, Awad MM, Spicer JD, ym. Perioperative Nivolumab in Resectable Lung Cancer. New England Journal of Medicine. 16 5 2024 [Viitattu 4.3.2025];390(19):1756–69. DOI:10.1056/NEJMOA2311926/SUPPL_FILE/NEJMOA2311926_DATA-SHARING.PDF
9. Yue D, Wang W, Liu H, ym. Perioperative tislelizumab plus neoadjuvant chemotherapy for patients with resectable non-small-cell lung cancer (RATIONALE-315): an interim analysis of a randomised clinical trial. Lancet Respir Med. 1 2 2024 [Viitattu 4.3.2025];13(2):119–29. DOI:10.1016/S2213-2600(24)00269-8
10. Committee for Medicinal Products for Human Use (CHMP). Summary of opinion: Imfinzi (durvalumab). EMA/CHMP/63977/2025. [Viitattu 4.3.2025]. https://www.ema.europa.eu/en/documents/smop/chmp-post-authorisation-summary-positive-opinion-imfinzi-ii-64_en.pdf
11. Komission täytäntöönpanopäätös ihmisille tarkoitetulle lääkkeelle "KEYTRUDA - pembrolitsumabi" päätöksellä C(2015)5144(final) myönnetyn myyntiluvan muuttamisesta. Annettu 25.3.2024. [Viitattu 19.2.2025]. https://ec.europa.eu/health/documents/community-register/2024/20240325162231/dec_162231_fi.pdf

12. Spicer JD, Garassino MC, Wakelee H, ym. Neoadjuvant pembrolizumab plus chemotherapy followed by adjuvant pembrolizumab compared with neoadjuvant chemotherapy alone in patients with early-stage non-small-cell lung cancer (KEYNOTE-671): a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial. *The Lancet*. 28 9 2024 [Viitattu 14.2.2025];404(10459):1240–52. DOI:10.1016/S0140-6736(24)01756-2
13. Wakelee H, Liberman M, Kato T, ym. Perioperative Pembrolizumab for Early-Stage Non–Small-Cell Lung Cancer. *New England Journal of Medicine*. 10 8 2023 [Viitattu 14.2.2025];389(6):491–503. DOI:10.1056/NEJMOA2302983/SUPPL_FILE/NEJMOA2302983_DATA-SHARING.PDF
14. Keytruda. Pembrolitsumabi. EPAR (European public assessment report). European Medicines Agency EMA. Julkaistu 13.5.2024. [Viitattu 19.2.2025]. https://www.ema.europa.eu/en/documents/variation-report/keytruda-emea-h-c-003820-ii-0134-epar-assessment-report-variation_en.pdf
15. Mäklin S, Kokko P. Terveysten- ja sosiaalihuollon yksikkökustannukset Suomessa vuonna 2017. 2021 [Viitattu 10.3.2025]. <https://urn.fi/URN:ISBN:978-952-343-493-6>
16. Tian W, Niu L, Wang Z, ym. Cost-effectiveness of neoadjuvant pembrolizumab plus chemotherapy with adjuvant pembrolizumab for early-stage non-small cell lung cancer in the United States. *Front Immunol*. 26 9 2023;14. DOI:10.3389/fimmu.2023.1268070