



Versio 18.12.2018

Palveluvalikoimaneuvoston perustelumuistio

ATETSOLITSUMABI, NIVOLUMABI JA PEMBROLITSUMABI EI-PIENISOLUISEN KEUHKOSYÖVÄN HOIDOSSA



Versio 18.12.2018

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	8
7.	Intervention turvallisuus.....	12
8.	Intervention kustannukset.....	14
9.	Eettinen tarkastelu	16
10.	Lisänäytön kerääminen ja suositusten vaikutusten seuranta	18
11.	Johtopäätökset	18
12.	Johtopäätös edellä todetun perusteella	21
Liite 1.	Suosituksen valmistelu ja sen vaiheet	23
Liite 2.	Lähteet	24

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 lääkeshoidoista, kyseisissä käyttöaiheissa, ei ole annettu aiempaa Terveydenhuollon palveluvalikomanuevoston suositusta.

Palkon suositus perustuu neljään Fimean tuottamaan arviointiraporttiin tai -koosteeseen, jotka on julkaistu vuosina 2016–2017. Tässä muistiossa ei ole huomioitu uusinta tutkimustietoa, joka mahdollisesti 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). Terveydenhuollon palveluvalikoimaneuvoston tehtävänä on antaa suosituksia siitä, mitkä palvelut kuuluvat terveydenhuollon palveluvalikoimaan (Terveydenhuoltolaki 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 adenokarsinooma).

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. Ikävakiointu 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 ja joiden 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 ja joiden 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 perustuu 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 hoitosuosituksset 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 elossaoloaikaa sekä vähentävät hoidon haittoja verrattuna dosetakseliin. 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.

Norja (NoMA/ Beslutningsforum for nye metoder): Luottamuksellisella sopimushinnalla pembrolitsumabi täyttää priorisointikriteerit



STM038:00/2017

(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 kokonaisuolosuhteisiin, kun vertailuhoitona on platinapohjainen kemoterapia. Pembrolitsumabihoitoa saaneilla potilailla immuunivälitteiset haittavaikutukset olivat yleisempiä kuin vertailuryhmän potilailla, mutta pembrolitsumabihoitoon 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 käyttöönoton (managed access agreement) sopimusehtojen noudattamista, ja että hoito rahoitetaan syöpärahan (Cancer Drugs Fund) kautta. Arviointiin liittyy merkittävää epävarmuutta, koska KEYNOTE-024-tutkimuksen kokonaisuolosuhteiden 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 keuhkosityövän ensilinjan hoitovaihtoehdoksi käyttöaiheen mukaisesti. Käytön edellytyksenä on hoidon keston rajoittaminen enintään kahteen vuoteen. Lisäksi edellytetään hinnanalennusta (Patient Access Scheme, PAS), joka parantaa pembrolitsumabihoiton kustannus-vaikuttavuutta.

Kanada (CADTH): Pembrolitsumabia suositellaan ei-pienisoluisen keuhkosityövän 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 suorituskykyä. Hoidon enimmäiskesto on kaksi vuotta (35 sykliä). Hoidon korvattavuuden edellytyksenä on, että pembrolitsumabihoiton 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.

Toisen (tai myöhemmän) 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-Tecentriq-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/igangvarende-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-tecentriq-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/tecentriq-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 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

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. Ikävakiointu suhteellinen elossaololuku viiden vuoden kuluttua diagnoosista on miehillä 11 % ja naisilla 16 %.

Ensilinjan hoito (monoterapia)

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

Näyttö atetsolitsumabin, nivolumabin ja pembrolitsumabin vaikutuksista edenneen ei-pienisoluisen keuhkosityövän hoidossa perustuu pääasiassa taulukossa 2 lueteltuihin tutkimuksiin. KEYNOTE-010-tutkimus on faasin II/III tutkimus ja muut ovat faasin III tutkimuksia. Tutkimusten tärkeimmät tulokset on koottu taulukoihin 3-6.

Taulukko 2. Arviointien yhteydessä tunnistetut keskeisimmät tutkimukset.

Tutkimus (julkaisu)	Vertailtavat hoitovaihtoehdot (tutkimushaarat)	Kasvaimen tai populaation rajaus / erityispiirteet	Ensisijainen tulosmuuttuja
ENSIMMÄISEN LINJAN HOITO			
KEYNOTE-024 (Reck ym. 2016)	<ul style="list-style-type: none"> Pembrolitsumabi Platinapohjainen kemoterapia 	PD-L1-ilmentyminen $\geq 50\%$ Ei EGFR- tai ALK-positiivisia kasvaimia	PFS
TOISEN TAI MYÖHEMMÄN LINJAN HOITO			
OAK (Rittmeyer ym. 2017)	<ul style="list-style-type: none"> Atetsolitsumabi Dosetakseli 	Ei rajoituksia kasvaimen levyepiteelihistologian tai PD-L1-ilmentymisen suhteen	OS
CheckMate 017 (Brahmer ym. 2015)	<ul style="list-style-type: none"> Nivolumabi Dosetakseli 	Levyepiteeliperäinen kasvain	OS
CheckMate 057 (Borghaei ym. 2015)	<ul style="list-style-type: none"> Nivolumabi Dosetakseli 	Ei-levyepiteeliperäinen kasvain	OS
KEYNOTE-010 (Herbst ym. 2016)	<ul style="list-style-type: none"> 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 (monoterapia)

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 pembrolitsumabille suotuisa kemoterapiaan verrattuna. Elämänlaadussa ryhmien välillä havaitun eron (7,8 pistettä) kliininen merkitys ei kuitenkaan ole tiedossa.

Tulosten tulkintaa hankaloittaa merkittävä crossover-ilmiö ja myöhempien hoitolinjojen vaikutus. Lisäksi kokonaiselossaoloaikaa kuvaavat tulokset ovat vielä keskeneräiset.

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)



STM038:00/2017

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.

Toisen (tai myöhemmän) linjan hoito

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

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-levyepiteeliperäisten 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)



STM038:00/2017

	n = 241	n = 222	
OS-mediaani, PD-L1-positiiviset kasvaimet (TC1/2/3 tai IC1/2/3), kk (95 %:n LV)	15,7 (12,6–18,0)	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)

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

**Hoitovasteen kestoä mitattiin niiltä potilailta, jotka saavuttivat täydellisen tai osittaisen hoitovasteen (atetsolitsumabiryhmässä 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.

Nivolumabilla on osoitettu dosetakseliin verrattuna kokonaiselossaoloaikaä pidentävä vaikutus sekä levyepiteeliperäisen että ei-levyepiteeliperäisen ei-pienisoluisen keuhkosityövän hoidossa. Lisäksi nivolumabin haittaprofiili on suotuisa dosetakseliin verrattuna. Nivolumabin vaikutus elossaoloaikaan ennen taudin etenemistä (PFS) on vaatimaton, ja CheckMate 057 -tutkimuksessa PFS-mediaani oli nivolumabiryhmän potilailla jopa lyhyempi kuin dosetakseliryhmässä.

Alaryhmäanalyysien perusteella erityistä huomiota tulisi kiinnittää kasvaimen PD-L1-ilmentymiseen ei-levyepiteeliperäisen NSCLC:n hoidossa. Nivolumabin vaikutus kokonaiselossaoloaikaan sekä elossaoloaikaan ennen taudin etenemistä on dosetakseliin verrattuna suotuisa vain silloin, kun kasvaimen PD-L1-ilmentymisen taso on vähintään 1 %. Vastaavaa yhteyttä ei havaittu levyepiteeliperäisen NSCLC:n hoidossa.

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 %

STM038:00/2017

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

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.

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

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)



STM038:00/2017

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-positivisen ($TPS \geq 1\%$, TC1/2/3 tai IC1/2/3) ei-pienisoluisen keuhkosyövän toisen tai myöhemmän linjan hoidossa. Eroja ei myöskään todettu vahvasti PD-L1-positiivisten ($TPS \geq 50\%$, 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).

Tutkimustulosten sovellettavuus

Tutkimustulosten sovellettavuuteen liittyy rajoitteita. Suomessa yli kolmannes (36 %) uusista keuhkojen tai henkitorven syövästä todetaan 75-vuotiailla tai sitä vanhemmilla henkilöillä. OAK- ja CheckMate 017-tutkimusten potilaista 11 % ja CheckMate 057-tutkimuksen potilaista vain 7 % kuului tähän ikäryhmään. KEYNOTE-010-tutkimuksessa ei ollut mukana lainkaan yli 69-vuotiaita potilaita. Lisäksi kaikissa vertailtavissa tutkimuksissa oli mukana vain potilaita, joiden suorituskyky oli hyvä (ECOG 0–1). Suomalaisten keuhkosyöpäpotilaiden suorituskyvystä ei ole tarkkaa tietoa, mutta on todennäköistä, että merkittävässä osalla suorituskyky on alentunut, ECOG-asteikolla ≥ 2 . Tällöin on mahdollista, että vaikutukset kokonaiselossaoloaikaan ovat pienempiä kuin tutkimuksissa havaitut vaikutukset hyväkuntoisilla (ECOG 0–1) potilailla. (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 dosetakselia saaneilla potilailla. Myös hoidon keskeyttäminen

STM038:00/2017

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.

Nivolumabin viivästynyt vaikutuksen alkaminen tulee huomioida erityisesti hoidettaessa ei-levyepiteeliperäistä ei-pienisoluista keuhkosityöpää potilailla, joilla on huono ennuste ja/tai aggressiivinen sairaus. 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 huonompi ennuste ja/tai aggressiivisempi sairaus yhdistettynä kasvaimen matalaan (esim. < 50 %) PD-L1:n ilmentymiseen tai sen puuttumiseen (Valmisteyhteenveto).

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 yhteenveto, toisen linjan hoidon osalta

STM038:00/2017

Atetsolitsumabin, nivolumabin ja pembrolitsumabin turvallisuusprofiilit on kuvattu tarkemmin esim. valmisteyhteenvedoissa. Kaikkien kolmen lääkkeen turvallisuusprofiilit ovat suotuisat dosetakseliin verrattuna, mutta tilastollista vertailua valmisteiden turvallisuusprofiilien välillä (toisen hoitolinjan osalta) ei ole mahdollista tehdä. Vertailtavien valmisteiden välillä ei kuitenkaan näyttäisi olevan suuria eroja haittavaikutusten ilmaantuvuudessa.

Systemaattisen katsauksen (Khunger ym. 2017) mukaan pneumoniittia on todettu ilmenneen enemmän PD-1-estäjiä (nivolumabi, pembrolitsumabi) saaneilla potilailla kuin PD-L1-estäjiä (atetsolitsumabi, avelumabi, durvalumabi) saaneilla potilailla.

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 7 132 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 134 000 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 17,4 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 17,4 miljoonan euron kustannus on siis teoreettinen yläraja, ja todellisuudessa kustannukset ovat todennäköisesti



STM038:00/2017

merkittävästi pienemmät. Osalla potilaista hoidon kesto jää lyhyemmäksi taudin etenemisen tai haittavaikutusten vuoksi.

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	5 178	307	18	98 737
Nivolumabi	480 mg 4 vk välein	7 094	307	13	96 223
Pembrolitsumabi	200 mg 3 vk välein	7 132	307	18	133 908

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 5 178 euroa. Nykyään myös nivolumabia annostellaan kiinteästi joko 240 mg kahden tai 480 mg neljän viikon välein. Taulukkoon on valittu 4 viikon välein tapahtuva annostelu, jolloin nivolumabin yhden hoitokerran lääkekustannukset ovat 7 094 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 11,5 – 16,1 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

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

⁴ TC = kasvainsolu (tumour cell)

STM038:00/2017

riippuen noin 5,8 – 8,0 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. Merkittäväällä osalla potilaista hoidon kesto jää vuotta lyhyemmäksi. Lisäksi on syytä huomioida, että tässä laskelmassa ei esitetä lainkaan budjettivaikutusta eli PD-1/PD-L1-estäjien lisäkustannusta muihin hoitovaihtoehtoihin verrattuna. Budjettivaikutuslaskelmia on esitetty Fimean arviointiraporteissa.

Fimean arvioinneissa ei tehty kustannusvaikuttavuusanalyysyjä. Ensilinjan pembrolitsumabihoidon 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 lääkeshoidoista 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. Nyt arvioituihin tutkimuksiin hyväksytyt potilaat ovat olleet yleistilaltaan hyväkuntoisia (ECOG 0-1). EGFR- ja ALK-positiivisten kasvainten määrä tutkimuksissa on ollut pieni. Näille potilaille on hoitona olemassa vaihtoehtoisia vahvaan tutkimusnäyttöön perustuvia täsmälääkkeitä.



STM038:00/2017

PD-1/PD-L1-estäjien käytön rajaaminen ei-pienisoluisen keuhkosyövän hoidossa on myös perusteltavissa sillä, että optimaalista hoidon kestoja näille lääkkeille ei tiedetä. Hoitojen keston rajaamisella voidaan myös mahdollisesti vähentää hoidoista aiheutuvien haittojen ilmaantumista.

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 hyödynnettäisiin etukäteen lääkkeen vaikuttamista arvioivia menetelmiä, jottei annettaisi turhaan lääkettä, joka ei hoidettavalle henkilölle vaikuta.

Hyvän tekeminen ja vahingon välttäminen

PD-1/PD-L1-estäjillä toteutettuun hoitoon liittyy riski vakaville immunologisille haitoille, joista osa ilmenee viivästyneesti hoitojen päättymisen jälkeen. Kaikki immunologisia hoitoja saaneet potilaat eivät hyödy annetuista hoidoista, mutta merkittävä osa potilaista saa hoidoista haittavaikutuksia ja osalla haittavaikutukset voivat olla vakavia sekä pitkäkestoisia.

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. Tämä on tärkeää siksikin, ettei turhaan altisteta lääkkeelle, jolla on myös haittavaikutuksia. Potilaan näkökulmasta toivotaan, ettei lääkitystä lopeteta liian aikaisin, vaan jatketaan niin kauan, kuin on toivoa tai lääke auttaa edes oireisiin eikä aiheuta pahoja haittavaikutuksia. Toimintakyvyn säilyminen on olennainen hoidon tavoite, joka vaihtelee henkilöittäin.



STM038:00/2017

10. Lisänäytön kerääminen ja suositusten vaikutusten seuranta

Fimean arviointiraporteissa kuvataan meneillään olevia tutkimuksia atetsolitsumabista, nivolumabista ja pembrolitsumabista keuhkosityövän hoidossa. Kliinisten tutkimusten ohella on tärkeää kerätä lisätietoa näiden lääkkeiden käytöstä ja kustannuksista tosielämässä.

11. Johtopäätökset

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

Paikallisesti edenneen ja metastasoineen ei-pienisoluisen keuhkosityövän diagnostiikka ja hoidot ovat kehittyneet huomattavasti viimeisen kymmenen vuoden aikana. Nykyään ei-pienisoluisen keuhkosityövän hoito pyritään kohdentamaan mahdollisimman tarkasti kasvaimen ominaisuuksien mukaan. Tällaisia hoidon valintaan vaikuttavia tekijöitä ovat esimerkiksi kasvaimen histologia ja tietyt molekylaariset muutokset (EGFR, ALK). Nyt arvioiduista PD-1/PD-L1-estäjistä pembrolitsumabi on toistaiseksi ainoa lääke, jolla on käyttöaihe ei-pienisoluisen keuhkosityövän ensilinjan hoidossa. Käyttöaihe monoterapiana on rajattu kasvaimiin, jotka ovat PD-L1-positiivisia (TPS \geq 50 %) ja EGFR- ja ALK-negatiivisia. Pembrolitsumabin käyttöaihe ei-pienisoluisen keuhkosityövän toisen linjan hoidossa rajautuu myös vain PD-L1-

STM038:00/2017

positiivisiin ($TSP \geq 1\%$) kasvaimiin. Atetsolitsumabilla ja nivolumabilla ei ole vastaavia käyttöaiheen rajoituksia.

Keuhkosityövän käypä hoito -suositus (2017) suhtautuu melko varauksellisesti PD-1-estäjien käyttöön ei-pienisoluisen keuhkosityövän ensilinjan hoidossa. Fimean arvioinnin mukaan pembrolitsumabi-hoidon vaikutukset ei-pienisoluisen keuhkosityövän ensilinjan hoidossa ovat suotuisat platinapohjaiseen kemoterapiaan verrattuna, mutta kustannukset erittäin korkeat. Hoidon vaikuttavuutta ei myöskään kyseenalaistettu kartoitetuissa muiden maiden suosituksissa, mutta elossaoloaikaan liittyvien tulosten keskeneräisyyttä on pidetty merkittävänä hoitopäätöksiin vaikuttavana epävarmuustekijänä. Suomen keuhkosityöpäryhmän 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 $\geq 50\%$.

Käypä hoito -suositus (2017) suhtautuu PD-1-estäjien käyttöön toisen linjan hoidossa yhtenä hoitovaihtoehtona ns. varovaisen positiivisesti eli tietyin rajoituksin. Suomen keuhkosityöpäryhmän mukaan immunoterapiaa tulee toisessa hoitolinjassa harkita niillä ECOG 0-1 potilailla, jotka ovat saaneet platinayhdistelmää ensilinjan hoitona.

Fimean tekemän PD-1/PD-L1-estäjien epäsuoran vertailun mukaan toisen tai myöhemmän linjan hoidoissa ei arvioitujen lääkeaineiden välillä todettu eroja vaikutuksissa kokonaiselossaoloaikaan PD-L1-positiivisissa ($TPS \geq 1\%$, TC1/2/3 tai IC1/2/3) tapauksissa. Eroja ei myöskään todettu vahvasti PD-L1-positiivisten ($TPS \geq 50\%$, TC3 tai IC3) kasvainten osalta atetsolitsumabin ja pembrolitsumabin välisessä vertailussa, kun muuttujia olivat kokonaiselossaoloaika, elossaoloaika ennen taudin etenemistä sekä hoitovasteen saavuttaminen.

Fimean lääkekohtaisessa arvioissa nivolumabin osalta kiinnitettiin huomiota ei-pienisoluisen ja ei-levyepiteeliperäisen keuhkosityövän toisen linjan hoidon tuloksissa siihen, että vaikutus kokonaiselossaoloaikaan (OS) ja elossaoloaikaan ennen taudin etenemistä (PFS) olivat suotuisat vain, kun kasvaimen PD-L1-ilmentymisen taso on vähintään 1% . Lisäksi nivolumabin vaikutuksen viivästyneellä alkamisella arvioitiin voivan olla vaikutusta hoidettaessa huonoennusteista ja/tai aggressiivista ei-levyepiteeliperäistä keuhkosityöpää sairastavia potilaita.

Atetsolitsumabin vaikutus kokonaiselossaoloaikaan arvioitiin dosetakselia suotuisammaksi kasvaimen histologiasta (levyepiteeliperäinen vs. ei-levyepiteeliperäinen) ja PD-L1-ilmentymisen tasosta riippumatta. Alaryhmäanalyysien perusteella on kuitenkin



STM038:00/2017

havaittavissa viitteitä, että vaikutus voi olla suurempi erityisesti ei-levyepiteeliperäisten kasvainten hoidossa silloin, kun kasvaimen PD-L1-ilmentymisen taso on korkea. Samansuuntainen trendi on nähtävissä myös nivolumabin tuloksissa, mutta vähäisempänä.

PD-1/PD-L1-estäjillä toteutettuun hoitoon liittyy riski vakaville immunologisille haitoille ja merkittävä osa potilaista saa hoidoista haittavaikutuksia. Osalla haittavaikutukset voivat olla vakavia sekä pitkäkestoisia.

Palko katsoo, että ei-pienisoluisen keuhkosityövän hoito PD-1/PD-L1-estäjillä on lääketieteellisesti perustelua kohdassa 12 esitetyin rajauksin.

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 kestoa 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. Eettiseltä kannalta on punnittava yksilön etua suhteessa yhteiseen hyvään, kun rajallisilla terveydenhuollon voimavaroilla pyritään saamaan aikaan mahdollisimman paljon terveyshyötyä oikeudenmukaisesti jakautuneena.

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, huomioiden mahdolliset hinnanalennukset.

STM038:00/2017

Palko katsoo, että terveydenhuoltojärjestelmän käytettävissä olevien taloudellisten voimavarojen kannalta on lääketieteelliseen näytöön pohjautuen perusteltua rajata PD-1/PD-L1-estäjien käytön enimmäiskesto ja käyttää hoidoissa hankinta- ja annostelukustannuksiltaan edullisinta PD-1/PD-L1-estäjää.

12. Johtopäätös edellä todetun perusteella

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.

Pembrolitsumabihoidon yhtäjaksoinen kesto voi olla enintään vuoden. Hoidon vaikuttavuus suhteessa haittoihin tulee arvioida 6 kk kohdalla hoidon aloituksesta.

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.



STM038:00/2017

Suosituksen ehtona on lääkkeen hinnanalennus.

Atetsolitsumabi-, nivolumabi- tai pembrolitsumabihoidon yhtäjaksoinen kesto voi olla enintään vuoden. Hoidon vaikuttavuus suhteessa haittoihin tulee arvioida 6 kuukauden kohdalla hoidon aloituksesta.

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
- 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 (4.10.2017 alkaen)
- arviointiylilääkäri Anna-Kaisa Parkkila, Pirkanmaan sairaanhoitopiiri (4.10.2017 alkaen)

Jaoston tehtävänä on valmistella erityisesti sairaalalääkkeitä koskevia suosituksia.

Suosituksen valmistelun vaiheet

- 2016-17 Fimean arvioinnit julkaistu
- kevät 2018 Päätös suosituksen valmistelun aloittamisesta
- 9.10.2018 Potilastapaaminen
- Joulukuu 2018 Suositusluonnoksen hyväksyminen Palkon lääkejaostossa
- 18.12.2018 Suositusluonnoksen hyväksyminen Palkon kokouksessa
- joulukuu 2018-tammikuu 2019 Kommentoitavana otakantaa.fi-sivustolla
- xxx 2019 Suosituksen lopullinen hyväksyntä

Suosituksen kommentointi

Suositusluonnos on ollut kommentoitavana Otakantaa-palvelussa joulukuu 2018-tammikuu 2019

STM038:00/2017

Liite 2. Lähteet

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

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.
<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, keuhkosityöpä. Päivitetty 21.3.2017.
<http://www.kaypahoito.fi/web/kh/suosituksset/suositus?id=hoi06050> [siteerattu 5.5.2017]

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