

Fimea kehittää, arvioi ja informoi

JULKAISUSARJA 13/2016

PEMBROLITSUMABI
PD-L1-POSITIIVISEN
EI-PIENISOLUISEN
KEUHKOSYÖVÄN HOIDOSSA

Arviointikooste

fimea

PEMBROLITSUMABI PD-L1- POSITIIVISEN EI-PIENISOLUISEN KEUHKOSYÖVÄN HOIDOSSA

Fimea kehittää, arvioi ja informoi -julkaisusarja 13/2016

Julkaisuajankohta lokakuu 2016

© Lääkealan turvallisuus- ja kehittämiskeskus Fimea
2016

Julkaisija

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

Jakelutiedot

www.fimea.fi/tietoa_fimeasta/julkaisut

ISBN 978-952-5624-70-0

ISSN-L 1799-7135

ISSN 1799-7135 (painettu)

ISSN 1799-7143 (verkkopainettu)

ARVIOINTIRYHMÄ

Ulla Härkönen

LL, TtM, MPH, tutkijalääkäri
Lääkehoitojen arviointi -prosessi,
Lääkealan turvallisuus- ja kehittämiskeskus Fimea
Ei arviointiin liittyviä sidonnaisuuksia.

Vesa Kiviniemi

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

Tuomas Oravilahti

FM, proviisori, lääketaloustieteilijä
Lääkehoitojen arviointi -prosessi,
Lääkealan turvallisuus- ja kehittämiskeskus Fimea
Ei arviointiin liittyviä sidonnaisuuksia.

SISÄLLYSLUETTELO

TIIVISTELMÄ	4
RESUMÉ	5
ABSTRACT	6
1 ARVIOINNIN TAVOITE	7
2 PEMBROLITSUMABIN HOIDOLLISET VAIKUTUKSET	8
2.1 Pembrolitsumbi-tutkimukset ja niiden keskeiset tulokset	8
2.2 Vertailu nivolumabi-hoitoon.....	9
2.3 Turvallisuus.....	10
3 KUSTANNUKSET	11
4 POHDINTA.....	13
4.1 Hoidon vaikutukset.....	13
4.2 Kustannukset ja annosteluun liittyvät näkökulmat.....	13
4.3 Epäsuoraan nivolumabi-vertailuun liittyvät epävarmuustekijät.....	13
4.4 KEYNOTE-010 -tulosten sovellettavuutta rajoittavat tekijät	13
4.5 Johtopäätökset.....	14
LÄHTEET	15

TIIVISTELMÄ

Härkönen U, Kiviniemi V, Oravilahti T. Pembrolitsumabi PD-L1-positiivisen ei-pienisoluisen keuhkosityövän hoidossa. Lääkealan turvallisuus- ja kehittämiskeskus Fimea. Fimea kehittää, arvioi ja informoi -julkaisusarja 13/2016. 16 s. ISBN 978-952-5624-70-0.

Tämän arvioinnin tavoitteena oli verrata pembrolitsumabia nivolumabiin PD-L1-positiivisen ei-pienisoluisen keuhkosityövän hoidossa. Arvioinnissa tarkasteltiin eroja hoitojen vaikutuksissa sekä kustannuksissa.

Pembrolitsumabin ja nivolumabin vertailua PD-L1-positiivisen ei-pienisoluisen keuhkosityövän hoidossa vaikeuttaa tutkimusasetelmien merkittävä erilaisuus. Siltä osin kuin vertailu on epäsuorasti mahdollista, ei ole näyttöä siitä, että nämä PD-1-vasta-aineet poikkeaisivat teholtaan tai turvallisuusprofiililtaan merkittävästi toisistaan. Näin ollen hoidon valinta voisi toistaiseksi perustua esimerkiksi todellisiin kustannuksiin ja hoidon toteuttamiseen liittyviin seikkoihin käyttö-aiheen mukaiset rajaukset huomioiden.

RESUMÉ

Härkönen U, Kiviniemi V, Oravilahti T. Pembrolizumab i behandling av PD-L1-positiv icke-småcellig lungcancer. Säkerhets- och utvecklingscentret för läkemedelsområdet Fimea. Publikationsserien Fimea utvecklar, utvärderar och informerar 13/2016. 16 s. ISBN 978-952-5624-70-0.

Målet med denna utvärdering är att jämföra pembrolizumab med nivolumab i behandling av PD-L1-positiv icke-småcellig lungcancer. Utvärderingen granskar skillnader i effekterna och kostnaderna mellan dessa behandlingar.

Jämförelsen av pembrolizumab och nivolumab i behandlingen av PD-L1-positiv icke-småcellig lungcancer försvåras emellertid av en betydande skillnad i forskningsuppställningen. Till den del en jämförelse indirekt är möjlig, finns det inga belägg för att dessa PD-1-antikroppar betydligt skulle avvika från varandra i fråga om effekt eller säkerhetsprofil. Valet av behandling kunde således tillsvidare grunda sig på t.ex. de faktiska kostnaderna och faktorer som ansluter sig till genomförandet av behandlingen med beaktande av begränsningarna avseende indikation.

ABSTRACT

Härkönen U, Kiviniemi V, Oravilahti T. Pembrolizumab in the treatment of PD-L1 positive non-small-cell lung cancer. Finnish Medicines Agency Fimea. Serial Publication Fimea Develops, Assesses and Informs 13/2016. 16 p. ISBN 978-952-5624-70-0.

The purpose of this assessment is to compare pembrolizumab with nivolumab in the treatment of PD-L1 positive non-small-cell lung cancer. The focus is in exploring differences in the therapeutic effects and costs of these two treatments.

The comparison between pembrolizumab and nivolumab in the treatment of PD-L1 positive non-small-cell lung cancer is challenging due to differences in clinical study designs. As far as indirect comparison is possible to conduct, there is no evidence that these two PD-1 antibodies have significantly different efficacy or safety profile. Therefore, the choice of treatment can be based for example on actual costs or administration of the treatment while taking into account the limitations of therapeutic indications.

1 ARVIOINNIN TAVOITE

Keuhkosityöpä on eniten kuolleisuutta aiheuttava syöpä Suomessa (Suomen Syöpärekisteri 2016). Keuhkosityövän diagnostiikka on kehittynyt huomattavasti viimeisen kymmenen vuoden aikana, ja nykyisin hoito pyritään kohdentamaan mahdollisimman tarkasti kasvaimen ominaisuuksien mukaan. Suurin osa (noin 85–90 %) kaikista keuhkosityöivistä on ei-pienisoluisia (non-small-cell lung cancer, NSCLC) (Reck ym. 2014).

Pembrolitsumabi on PD-1-vasta-aineiden ryhmään kuuluva monoklonaalinen vasta-aine, joka sai vuonna 2015 EU-alueella myyntiluvan edenneen melanooman hoitoon. Elokuussa 2016 käyttöaihe laajentui aikuisten potilaiden paikallisesti edenneen tai metastasoituneen ei-pienisoluisen keuhkosityövän hoitoon. Lisäksi keuhkosityövän hoidossa edellytyksenä on, että kasvain ilmentää PD-L1-ligandia ja potilaat ovat saaneet aiemmin ainakin yhtä solunsalpaajahoitoa. Hoidon aloituksen edellytyksenä on myös, että potilaat, joiden kasvaimessa on EGFR- tai ALK-positiivisia mutaatioita, ovat aiemmin saaneet tällaisiin mutaatioihin hyväksyttyä hoitoa. (Valmisteyhteenveto, pembrolitsumabi)

Tämän arvioinnin tarkoituksena on arvioida pembrolitsumabin hoidollisia ja taloudellisia vaikutuksia ei-pienisoluisen keuhkosityövän hoidossa, käyttöaiheen mukaisessa potilaspopulaatiossa (taulukko 1). Ei-pienisoluisen keuhkosityövän hoitoon on olemassa useita lääkkeellisiä hoitovaihtoehtoja. Tässä arvioinnissa keskitytään lähinnä vertailemaan pembrolitsumabia toiseen PD-1-vasta-aineeseen nivolumabiin. Fimea on aiemmin julkaissut arviointiraportin, joka käsitteli nivolumabin hoidollisia ja taloudellisia vaikutuksia ei-pienisoluisen keuhkosityövän hoidossa (Härkönen ym. 2016).

Taulukko 1. Arviointiaiheen määrittely ja rajaus.

Väestö	Aikuiset potilaat, joilla on paikallisesti edennyt tai metastasoinut ei-pienisoluisen keuhkosityöpä, ja kasvain ilmentää PD-L1-ligandia*. Lisäksi edellytyksenä on, että potilaat ovat saaneet aiemmin ainakin yhtä solunsalpaajahoitoa ja että potilaat, joiden kasvaimessa on EGFR- tai ALK-positiivisia mutaatioita, ovat aiemmin saaneet tällaisiin mutaatioihin hyväksyttyä hoitoa. Alaryhmät: - levyepiteeliperäinen syöpä - ei-levyepiteeliperäinen syöpä (adenokarsinooma)
Arvioitava lääkehoito	Pembrolitsumabi
Vertailuhoito	Nivolumabi
Lopputulokset	Kokonaiselossaoloaika (OS) Elossaoloaika ennen taudin etenemistä (PFS) 12 kuukauden elossaoloaika Objektiivisesti arvioitu hoitovaste (ORR) Hoidon hättävähaitteet Kustannukset

*Tässä arvioinnissa PD-L1-ilmentymisen rajana on 1 %. Toisin sanoen, sellaiset kasvaimet, joissa PD-L1-ilmentymisen tason on vähintään 1 %, määritellään PD-L1-positiivisiksi.

2 PEMBROLITSUMABIN HOIDOLLISET VAIKUTUKSET

2.1 Pembrolitsumabi-tutkimukset ja niiden keskeiset tulokset

Pembrolitsumabin vaikutuksia ja turvallisuutta kuvaavia tuloksia on julkaistu yhdestä faasin II/III satunnaistetusta tutkimuksesta (Herbst ym. 2016). Tämän KEYNOTE-010 -tutkimuksen aineisto koostui potilaista, jotka sairastivat edennyttä ei-pienisoluisia keuhkosityöpää. Suurin osa kasvaimista (70 %) oli ei-levyepiteeliperäisiä, 21 % oli levyepiteeliperäisiä ja 8 %:n histologia oli muu tai tuntematon. Kaikki kasvaimet olivat PD-L1-positiivisia¹. Potilaat olivat aiemmin saaneet platinapohjaista kemoterapiaa, ja mikäli kasvain oli EGFR- tai ALK-positiivinen, heitä oli hoidettu myös asianmukaisella tyrosiinkininaasi-inhibiittorilla. KEYNOTE-010 -tutkimuksen ensisijaiset tulosmuuttujat olivat kokonaiselossaoloaika (OS) sekä elossaoloaika ennen taudin etenemistä (PFS). Molempia mitattiin erikseen koko tutkimuspopulaatiossa (TPS \geq 1 %) sekä potilailla, joilla kasvaimen PD-L1-pitoisuus oli hyvin suuri (TPS \geq 50 %).

Potilaat satunnaistettiin saamaan kolmen viikon välein pembrolitsumabia 2 mg/kg (n = 345), pembrolitsumabia 10 mg/kg (n = 236) tai dosetakselia (n = 343). Hoidon keston mediaani oli molemmissa pembrolitsumabi-ryhmissä 3,5 kuukautta ja dosetakseli-ryhmässä 2,0 kuukautta. Pembrolitsumabi-ryhmän (2 mg/kg) potilaista 40 % ja dosetakseli-ryhmän potilaista 44 % sai jatkohoitona jotain antineoplastista hoitoa tutkimuslääkkeen jälkeen. Tavallisimpia jatkohoitoja pembrolitsumabi-ryhmässä (2 mg/kg) olivat dosetakseli (24 %), erlotinibi (8 %), gemsitabiini (5 %) ja pemetreksedi (5 %). Dosetakseli-ryhmän potilaat saivat useimmiten jatkohoitona erlotinibia (10 %), nivolumabia (9 %) tai gemsitabiinia (9 %).

Ei-pienisoluisen keuhkosityövän hoitoa kohdennettaessa on nykykäsityksen mukaan yhä tärkeämpää erottaa toisistaan taudin histologiset ja immunohistokemialliset alatyypit (Mali ym. 2013, Travis ym. 2015). KEYNOTE-010 -tutkimuksen tulokset on kuitenkin raportoitu pääasiassa siten, ettei tuloksia ole eroteltu taudin histologian mukaan käyttöaiheen mukaisella pembrolitsumabin annostellulla (2 mg/kg). Tässä arvioinnissa keskitytään tarkastelemaan vain käyttöaiheen mukaisesti annostellun pembrolitsumabi-hoidon (2 mg/kg) tuloksia verrattuna dosetakseli-hoitoon. KEYNOTE-010 -tutkimuksen keskeiset tulokset on esitetty taulukossa 2.

¹ tumour proportion score (TPS) \geq 1 % eli PD-L1-ilmentyminen (ekspressio) havaittiin vähintään yhdessä prosentissa kasvainsoluja.

Taulukko 2. 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 %. (EPAR 2016, Herbst ym. 2016).

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

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

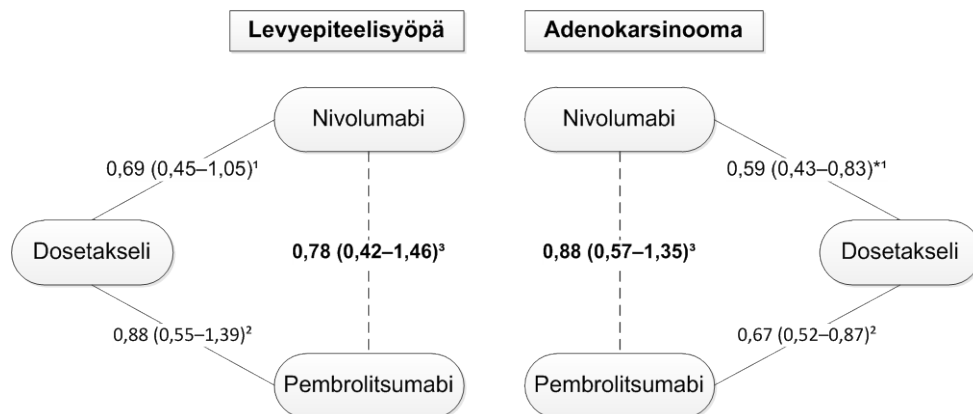
¹Hasardisuhde (HR): HR < 1 tarkoittaa, että pembrolitsumabin vaikutus on dosetakselin vaikutusta suotuisampi.

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

³Ei-levyepiteeliperäisellä syövällä tarkoitetaan tässä yhteydessä adenokarsinoomaa.

2.2 Vertailu nivolumabi-hoitoon

Pembrolitsumabin ja nivolumabin välisessä epäsuorassa vertailussa ei todettu eroa kokonaiselossaoloajassa levyepiteeliperäisen tai ei-levyepiteeliperäisen ei-pienisoluisen keuhkosyövän hoidossa potilailla, joiden kasvaimen PD-L1-ilmentymisen taso on vähintään 1 % (kuvio 1).



Kuvio 1. Pembrolitsumabin ja nivolumabin välinen epäsuora vertailu keuhkojen ei-pienisoluisen levyepiteelisyövän (vasemmalla) ja adenokarsinooman (oikealla) hoidossa. Kuviossa on esitetty kokonaiselossaoloajan hasardisuhteet (95 %:n luottamusvälit). *CheckMate 057 -tutkimuksessa 7 %:lla (n = 41) kokonaispopulaatiosta kasvaimen histologia oli muu kuin adenokarsinooma. ¹nivolumabi vs. dosetakseli; ²pembrolitsumabi vs. dosetakseli; ³nivolumabi vs. pembrolitsumabi.

Epäsuora vertailu tehtiin EUnetHTA-verkoston suosituksen mukaisesti Bucherin menetelmällä (Bucher ym. 1997, EUnetHTA 2015). Vertailu perustuu levyepiteeliperäisen syövän osalta CheckMate 017 -tutkimukseen (Brahmer ym. 2015) ja ei-levyepiteeliperäisen syövän osalta CheckMate 057 -tutkimukseen (Borghaei ym. 2015), joissa molemmissa nivolumabin vertailuhoitona oli dosetakseli. Pembrolitsumabin ja nivolumabin välisessä epäsuorassa vertailussa käytettiin lopputulosmuuttujana kokonaiselossaoloaika, joka oli ensisijainen tulosmuuttuja KEYNOTE-010-, CheckMate 017- ja CheckMate 057 -tutkimuksissa. Muiden muuttujien osalta epäsuoran vertailun tekeminen ei ollut mahdollista, koska tarvittavia tuloksia ei ollut käytössä pembrolitsumabista käyttöaiheen mukaisella annostuksella (2 mg/kg) taudin histologian mukaisissa alaryhmissä.

Levyepiteeliperäiseen syöpään liittyen epäsuora vertailu perustuu pembrolitsumabin osalta KEYNOTE-010 -tutkimuksen alaryhmäanalyysiin (n = 142), jossa kasvaimen histologia oli levyepiteelisyöpä, PD-L1-ilmentymisen taso vähintään 1 % ja pembrolitsumabin annos 2 mg/kg. Näitä kokonaiselossaoloajan tuloksia verrattiin nivolumabia koskevan CheckMate 017 -tutkimuksen alaryhmäanalyysiin (n = 119), jossa kasvaimen histologia oli levyepiteelisyöpä ja PD-L1-ilmentymisen taso vähintään 1 %. CheckMate 017 -tutkimuksessa kasvaimen PD-L1-ilmentymisen taso ei vaikuttanut OS-tulokseen. Tutkimuksen ITT-populaatiossa² kokonaiselossaoloajan hasardisuhde oli 0,59 (95 %:n LV 0,44–0,79) ja PD-L1-positiivisten³ kasvainten alaryhmässä 0,69 (95 %:n LV 0,45–1,05).

Ei-levyepiteeliperäisen syövän osalta epäsuora vertailu perustuu KEYNOTE-010 -tutkimuksen alaryhmäanalyysiin (n = 471), jossa kasvaimen histologia oli adenokarsinooma, PD-L1-ilmentymisen taso vähintään 1 % ja pembrolitsumabin annos 2 mg/kg. Kokonaiselossaoloajan tuloksia verrattiin CheckMate 057 -tutkimuksen alaryhmäanalyysiin (n = 246), jossa kasvaimen PD-L1-ilmentymisen taso oli vähintään 1 % ja suurin osa kasvaimista oli adenokarsinomia (tutkimuksen kokonaispopulaatiossa 7 % (n = 41) kasvaimista oli histologialtaan muita kuin adenokarsinomia). CheckMate 057 -tutkimuksessa kasvaimen PD-L1-ilmentymisen vaikutti kokonaiselossaoloaikaan, ja hoidon suotuisa vaikutus oli nähtävissä lähinnä vain PD-L1-positiivisilla kasvaimilla (Härkönen ym. 2016).

Tässä esitettyyn epäsuoraan vertailuun liittyy lukuisia epävarmuustekijöitä, joita on tarkemmin käsitelty pohdinnan yhteydessä (ks. kohta 4.3).

2.3 Turvallisuus

KEYNOTE-010 -tutkimuksessa pembrolitsumabi-hoitoon (2 mg/kg) liittyi vähemmän vakavia (asteen 3–5) haittavaikutuksia kuin dosetakseli-hoitoon (13 % vs. 35 %). Kuolemaan johtaneita haittoja oli pembrolitsumabi-ryhmässä (2 mg/kg) kolme⁴ ja dosetakseli-ryhmässä viisi⁵. Myös hoidon keskeyttäminen hoitoon liittyvien haittavaikutusten vuoksi oli harvinaisempaa pembrolitsumabi-ryhmässä (4 %) kuin dosetakseli-ryhmässä (10 %). Tavallisimpia pembrolitsumabi-hoitoon (2 mg/kg) liittyviä haittavaikutuksia olivat alentunut ruokahalu (14 %), uupumus (14 %), pahoinvointi (11 %), ihottuma (9 %) ja ripuli (7 %). Erityisen kiinnostuksen kohteena olivat mahdolliset immunologiset haitat, joista tavallisimpia pembrolitsumabi-ryhmän (2 mg/kg) potilailla olivat kilpirauhasen vajaatoiminta (8 %), pneumoniitti (5 %) ja kilpirauhasen liikatoiminta (4 %). (Herbst ym. 2016)

Myös CheckMate 017- ja CheckMate 057 -tutkimuksissa tavallisimmat nivolumabi-hoitoon liittyvät haittavaikutukset olivat samankaltaisia ja niiden yleisyys samaa suuruusluokkaa kuin pembrolitsumabin haittavaikutuksilla KEYNOTE-010 -tutkimuksessa. Nivolumabi-hoidon turvallisuusprofiilia on kuvattu tarkemmin aiemmassa arviointiraportissa (Härkönen ym. 2016).

Immunologisiin hoitoihin (pembrolitsumabi- ja nivolumabihoito) liittyy immuunivälitteisiä haittavaikutuksia, jotka voivat ilmentyä hoidon aikana tai kuukausien kuluttua hoidon päättymisen jälkeen. Pembrolitsumabin ja nivolumabin valmisteyhteenvetoissa on kuvattu toimintaohjeet tilanteisiin, joissa immuunivälitteisiä haittavaikutuksia ilmenee.

² hoitoaieanalyysin mukainen tutkimusväestö (ITT = intention to treat)

³ PD-L1-ilmentymisen taso vähintään 1 %

⁴ kaksi pneumoniittia ja yksi pneumonia

⁵ akuutti sydämen vajaatoiminta, kuivuminen (dehydraatio), kuumeinen neutropenia, interstitiaalinen keuhkosairaus ja hengitystieinfektio

3 KUSTANNUKSET

Tässä osiossa on lyhyesti vertailtu pembrolitsumabi- ja nivolumabi-hoidon kustannuksia. Perusanalyyseissä käytettiin seuraavia oletuksia:

- Potilaan paino on 73 kg (Härkönen ym. 2016)
- Yhden annostelukerran kustannukset ovat 307,36 euroa (Härkönen ym. 2016)
- Hoidon kokonaiskesto on keskimäärin kuusi kuukautta (vrt. Härkönen ym. 2016)
- Lääkkeiden hintoina käytetään verottomia tukkuhintoja, ja mahdollisia sairaaloille myönnettäviä alennuksia ei huomioida laskelmassa

Pembrolitsumabia on saatavilla yhdessä pakkauskoossa 50 mg, jonka veroton tukkuhinta on 1783,00 euroa. Nivolumabia on saatavilla kahta pakkauskokoa 40 mg ja 100 mg. Näiden pakkausten verottomat tukkuhinnat ovat 591,20 euroa ja 1478,00 euroa. Esimerkkipotilaan (73 kg) yhteen annostelukertaan tarvitaan kolme pakkausta pembrolitsumabia (2 mg/kg), ja annostelu tapahtuu kolmen viikon välein. Vastaavasti nivolumabi-hoidossa edullisin kombinaatio 73 kg painavalle potilaalle saavutetaan käyttämällä yksi 100 mg:n pakkaus ja kolme 40 mg:n pakkausta yhtä annostelukertaa kohti. Nivolumabia annostellaan 3 mg/kg kahden viikon välein. Taulukossa 3 on kuvattu hoidon kokonaiskustannukset pembrolitsumabi- ja nivolumabi-hoidossa. Laskelmassa ei huomioitu mahdollisia sairaalakohtaisia alennuksia lääkkeiden hinnoissa.

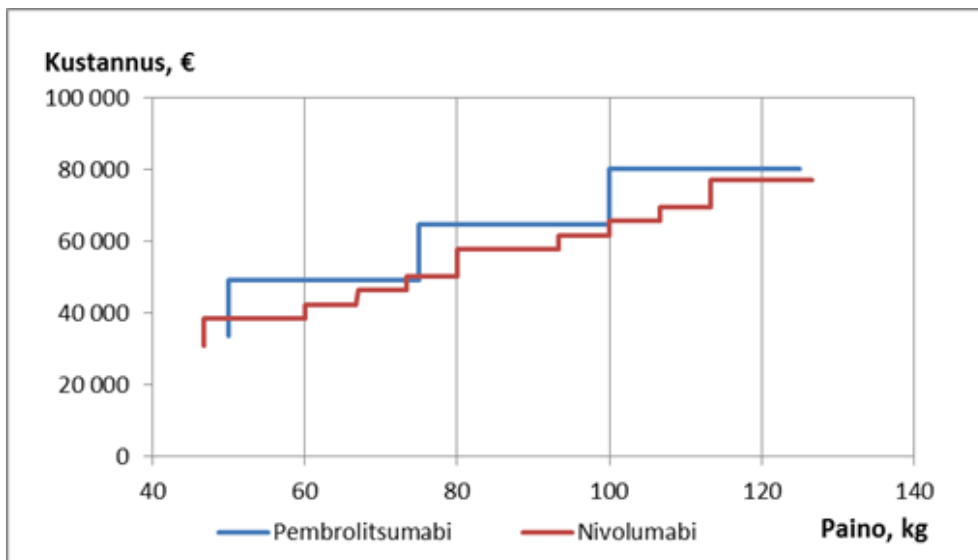
Taulukko 3. Pembrolitsumabi- ja nivolumabi-hoidon kokonaiskustannukset potilasta kohden, kun potilaan paino on 73 kg.

Lääke	hoidon kesto (kk)	Lääke-kustannukset (€)	Annostelu-kustannukset (€)	Kokonais-kustannukset (€)
Pembrolitsumabi	6	46 358	2 664	49 022
Nivolumabi	6	42 271	3 996	46 266

Perusanalyysin mukaiset potilaskohtaiset kokonaiskustannukset ovat suuruusluokaltaan hyvin samankaltaiset pembrolitsumabi- ja nivolumabi-hoidoissa. Nivolumabi-hoidossa tulee enemmän annostelukertoja ja yksi infuusio kestää pidempään. Toisaalta pembrolitsumabin lääkekustannukset ovat hieman nivolumabia suuremmat.

Kokonaisuudessaan sekä pembrolitsumabi- että nivolumabi-hoidon keskimääräisiin kustannuksiin vaikuttavat erityisesti hoidon kesto ja potilaan paino. Käytännössä hoidon keskimääräisessä kestossa ei oleteta olevan merkittäviä eroja pembrolitsumabi- ja nivolumabi-hoidon välillä.

Saatavilla olevien pakkauskojojen vuoksi pembrolitsumabi- ja nivolumabi-hoitojen kokonaiskustannusten erotukseen voi vaikuttaa merkittävästi potilaan paino. Kuviossa 2 on esitetty pembrolitsumabi- ja nivolumabi-hoidon kustannukset (lääke- ja annostelukustannukset) potilaan painon funktiona. Molemmilla lääkkeillä kuusi kuukautta kestävä hoidon kustannukset vaihtelevat noin 40 000 ja 80 000 euron välillä, potilaan painosta riippuen. Pembrolitsumabi-hoidon kustannukset ovat kuitenkin tietyillä potilaan painoilla nivolumabi-hoitoa suuremmat. Esimerkiksi 65 kg painavalla potilaalla kuuden kuukauden hoidon kustannukset ovat noin 7 000 euroa suuremmat ja 85 kg painavalla potilaalla kustannusten ero on noin 6 000 euroa, mikäli valmisteyhteenvetojen mukaisia annostuksia noudatetaan täsmällisesti ja ylijäävää osuutta ei voida hyödyntää muiden potilaiden hoidossa.



Kuvio 2. Pembrolitsumabi- ja nivolumabi-hoidon kustannukset (lääke- ja annostelu-kustannukset) potilaan painon funktiona. Hoidon kestoksi on oletettu kuusi kuukautta.

4 POHDINTA

4.1 Hoidon vaikutukset

Käyttöaiheen mukaisesti annosteltuna (2 mg/kg) 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 tulosuuttuja arvioitaessa immunologisten hoitojen tehoa. Immuunivasteen muuntajilla (kuten pembrolitsumabilla ja nivolumabilla) hoitovaste voi tulla esiin hitaasti, ja hoidon todellinen hyöty saattaa näkyä vasta 1–2 vuoden kuluttua hoidon aloituksesta lisääntyneenä elossaolevien potilaiden osuutena (Koivunen ym. 2016).

Elosaoloaikaa koskevia tuloksia tulkittaessa on huomioitava, että KEYNOTE-010 -tutkimuksessa 41 % potilaista sai tutkimuslääkkeen lisäksi jatkohoitona muuta systeemistä syöpähoitoa. Jatkohoitoa saaneiden potilaiden osuus oli samaa suuruusluokkaa myös nivolumabi-hoitoon liittyen (CheckMate 017- ja CheckMate 057 -tutkimuksissa noin 30–50 %).

Pembrolitsumabi- ja nivolumabi-hoidon haittavaikutukset ovat jokseenkin samanlaisia ja niiden yleisyys on samaa suuruusluokkaa.

4.2 Kustannukset ja annosteluun liittyvät näkökulmat

Kuuden kuukauden pembrolitsumabi-hoidon kustannukset (lääke- ja annostelukustannukset) ovat 73 kg -painoista potilasta kohden noin 49 000 euroa ja nivolumabi-hoidon kustannukset noin 46 000 euroa. Pembrolitsumabista on saatavilla vain yksi pakkausko ja nivolumabista kaksi eri pakkaukko. Tämä vaikuttaa lääkehävikin määrään, ja tietyillä potilaan painoilla pembrolitsumabi-hoidon kustannukset ovat nivolumabi-hoidon kustannuksia suuremmat.

Pembrolitsumabi annostellaan 30 minuutin infuusiona kolmen viikon välein ja nivolumabi 60 minuutin infuusiona kahden viikon välein. Näin ollen pembrolitsumabin lyhyempi annosteluaika ja pidempi annosteluväli voi olla potilaan näkökulmasta parempi.

4.3 Epäsuoraan nivolumabi-vertailuun liittyvät epävarmuustekijät

Pembrolitsumabin ja nivolumabin välisessä epäsuorassa vertailussa ei todettu eroa kokonaiselossaoloajassa potilailla, joiden kasvaimessa PD-L1-ilmentymisen tason on vähintään 1 %. Muiden muuttujien osalta epäsuoraa vertailua ei ollut mahdollista tehdä.

Epäsuoraan vertailuun liittyy useita epävarmuustekijöitä, jotka liittyvät erityisesti eroihin tutkimusväestöissä. Levyepiteeliperäisen syövän osalta CheckMate 017 -tutkimuksessa oli mukana vain toisen hoitoa saavia potilaita, mutta KEYNOTE-010 -tutkimuksessa myös myöhempien hoitolinjien potilaita. KEYNOTE-010 -tutkimuksessa ja te 057 -tutkimuksessa ei-levyepiteeliperäisen syövän määrittelyt poikkesivat toisistaan. KEYNOTE-010 -tutkimuksessa vanhimmat potilaat olivat 70-vuotiaita, mutta CheckMate 017- ja CheckMate 057 -tutkimuksissa oli mukana myös iäkkäämpiä potilaita. Myös erot tutkimusasetelmissa vaikeuttavat epäsuoran vertailun tulosten tulkintaa. Lisäksi epäsuoran vertailun tulokset perustuvat alaryhmäanalyysiin sekä KEYNOTE-010 -tutkimuksen että molempien CheckMate -tutkimusten osalta.

4.4 KEYNOTE-010 -tulosten sovellettavuutta rajoittavat tekijät

Ei-pienisoluisen keuhkosyövän hoitoa kohdennettaessa on nykykäsityksen mukaan yhä tärkeämpää erottaa toisistaan taudin histologiset ja immunohistokemialliset alatyypit (Mali ym. 2013, Travis ym. 2015). KEYNOTE-010 -tutkimuksessa oli mukana sekä levyepiteeliperäisiä että ei-levyepiteeliperäisiä kasvaimia, mutta tuloksia ei pääasiassa ole raportoitu histologisten alaryhmien mukaisesti. Joissakin alaryhmäanalyysissä tulokset on raportoitu taudin histologian mukaan, mutta tällöin pembrolitsumabi-annosryhmät 2 mg/kg ja 10 mg/kg on yhdistetty. Julkaistua tietoa on siis erittäin rajallisesti saatavilla pembrolitsumabin vaikutuksista ja

turvallisuudesta histologisissa alaryhmissä (levyepiteeliperäinen ja ei-levyepiteeliperäinen syöpä) valmisteyhteenvedon mukaisella hoitoannoksella (2 mg/kg).

KEYNOTE-010 -tutkimuksessa ei ollut mukana yli 70-vuotiaita potilaita eikä potilaita, joiden suorituskyky on alentunut (ECOG > 1). Tämä tulee huomioida hoitoon soveltuvien potilaiden valinnassa. Suomessa yli kolmannes (36 %) uusista keuhkosyövistä todetaan henkilöillä, jotka ovat 75-vuotiaita tai vanhempia (Suomen Syöpärekisteri 2016). Keuhkosyöpäpotilaiden suorituskyvystä ei ole tarkkaa tietoa, mutta todennäköisesti suorituskyky on hyvä vain pienellä osalla potilaista, jotka saavat toisen linjan hoitoa. Vastaavan kaltaisia rajoitteita liittyy myös CheckMate 017- ja CheckMate 057 -tutkimuksiin.

KEYNOTE-010 -tutkimuksessa oli mukana vain potilaita, joiden kasvaimessa PD-L1-ilmentymisen taso on vähintään 1 %. Käyttöaihe on myös rajattu tämän mukaisesti. PD-L1-markkerin testaaminen ei tietyvästi ole Suomessa vielä rutiininomainen käytäntö. Olisi syytä pohtia, miten PD-L1-markkerin testaaminen järjestetään Suomessa luotettavasti ja kustannustehokkaasti diagnostiikkaan liittyvänä käytäntönä.

4.5 Johtopäätökset

Tällä hetkellä pembrolitsumabin ja nivolumabin vertailua ei-pienisoluisen keuhkosyövän hoidossa vaikeuttaa tutkimusasetelmien merkittävä erilaisuus. Myös erot niiden virallisissa käyttöaiheissa selittyvät suurelta osin erilaisilla tutkimusasetelmilla ja kliinisten tutkimusohjelmien tavoitteiden erilaisuudella. Siltä osin kuin pembrolitsumabin ja nivolumabin vertailu on epäsuorasti mahdollista, ei ole näyttöä siitä, että nämä PD-1-vasta-aineet poikkeaisivat teholtaan tai turvallisuusprofiililtaan merkittävästi toisistaan. Näin ollen hoidon valinta voisi perustua esimerkiksi todellisiin kustannuksiin ja hoidon toteuttamiseen liittyviin seikkoihin käyttöaiheen mukaiset rajaukset huomioiden.

LÄHTEET

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

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

Bucher HC, Guyatt GH, Griffith LE, ym. The Results of Direct and Indirect Treatment Comparisons in Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials. *J Clin Epidemiol* 1997;50(6):683–91.

European Medicines Agency. Extension of indication variation assessment report, 15.8.2016. http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Assessment_Report_-_Variation/human/003820/WC500212039.pdf [siteerattu 1.9.2016]. Tekstiviite (EPAR 2016)

European network for Health Technology Assessment (EUnetHTA) 2015. Guideline. Comparators & Comparisons: Direct and indirect comparisons. Adapted version (2015) based on Comparators & Comparisons: Direct and indirect comparisons – February 2013. https://eunetha.fedimbo.belgium.be/sites/5026.fedimbo.belgium.be/files/Comparators%20%26%20Comparisons%20%20Direct%20and%20Indirect%20comparisons_Amended%20JA1%20Guideline_Final%20Nov%202015.pdf [siteerattu 5.9.2016]. Tekstiviite (EUnetHTA 2015)

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

Härkönen U, Kiviniemi V, Oravilahti T ym. Nivolumabi ei-pienisoluisen keuhkosyövän hoidossa. Lääkealan turvallisuus- ja kehittämiskeskus Fimea. Fimea kehittää, arvioi ja informoi -julkaisusarja 6/2016. 36 s, 2. korjattu painos. https://www.fimea.fi/documents/160140/1153780/KA1+6_2016.pdf/ad3ca5ad-be31-4440-9e6a-0abd2cc8cd65 [siteerattu 1.9.2016]

Koivunen J, Knuutila A, Mali P. Levinneen keuhkosyövän nykyaikainen lääkehoito – mitä totunnaisten solunsalpaajien lisäksi? *Duodecim* 2016;132:555-60.

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

Reck M, Popat S, Reinmuth N ym. Metastatic non-small-cell lung cancer (NSCLC): ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Annals of Oncology* 2014;25(Supplement 3): iii27–iii39.

Suomen Syöpärekisteri, päivitetty 5.3.2016. www.syoparekisteri.fi [siteerattu 21.4.2016]

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

Valmisteyhteenveto, nivolumabi (Opdivo®), 11.8.2016. http://www.ema.europa.eu/docs/fi_FI/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/003985/WC500189765.pdf [siteerattu 14.9.2016]

Valmisteyhteenveto, pembrolitsumabi (Keytruda®), 15.8.2016. http://www.ema.europa.eu/docs/fi_FI/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/003820/WC500190990.pdf [siteerattu 1.9.2016]



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

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