

10.11.2016

## **Pembrolitsumabi PD-L1-positiivisen ei-pienisoluisen keuhkosyövän hoidossa:**

### **Fimean vastaus myyntiluvan haltijan kommentteihin**

Fimea julkaisi lokakuussa 2016 arviointikoosteen, jossa käsiteltiin syöpälääke pembrolitsumabin vaikutuksia ja kustannuksia PD-L1-positiivisen ei-pienisoluisen keuhkosyövän hoidossa. Julkaisemisen jälkeen sidosryhmillä oli mahdollisuus kommentoida raporttia.

Pembrolitsumabin myyntiluvan haltijan edustaja (MSD Oy) kommentoi raporttia. Kommentit on julkaistu erillisessä liitteessä. Kiitämme saadusta palautteesta ja esitämme Fimean näkökulmat saamiimme kommentteihin alla.

#### Lähdetiedot

MSD Oy huomauttaa, että pembrolitsumabin myyntilupahakemus perustuu kahteen tutkimukseen: KEYNOTE-010 (faasi II/III) ja KEYNOTE-001 (faasi I). Fimean arviointiraportti perustuu kuitenkin vain KEYNOTE-010 -tutkimukseen. Tämä on tarkoituksellisesti tehty rajausta, ja keskitymme yleensä faasin III tutkimustuloksiin, mikäli sellaisia on saatavilla. Faasien I ja II tutkimustuloksia hyödynnämme harkinnan mukaan täydentävänä tietona erityisesti silloin, jos faasin III tutkimuksista ei ole vielä julkaistu tuloksia.

#### Tutkimusnäyttö ikäluokittain

Fimean arviointiraportissa esitettiin rajoittavana tekijänä se, ettei faasin III KEYNOTE-010 -tutkimuksessa ollut lainkaan mukana yli 70-vuotiaita potilaita. Kuitenkin Suomessa yli kolmannes uusista keuhkosyövistä todetaan henkilöillä, jotka ovat vähintään 75-vuotiaita.

MSD Oy esitti täydentäviä teho- ja turvallisuustuloksia KEYNOTE-010- ja KEYNOTE-001 -tutkimusten yhdistetystä analyysistä, jossa on mukana myös iäkkäämpiä potilaita. Haittavaikutusten osalta 75–84-vuotiaiden potilaiden tulokset (table 70, 71) ovat kuitenkin faasin I tutkimuksesta (KEYNOTE-001), ja valmisteyhteenvedon mukaisella annoksella (2 mg/kg) hoidettujen keuhkosyöpäpotilaiden määrä tässä ikäryhmässä oli vähäinen (n = 41). Lisäksi on huomioitava, että KEYNOTE-001 -tutkimuksessa pembrolitsumabia ei verrattu muihin lääkehoitoihin (KEYNOTE-010 -tutkimuksessa vertailuhoitona oli dosetakseli).

Vaikuttavuustuloksista (OS, PFS, ORR) MSD Oy esittää taulukon (table 38), josta ei kuitenkaan käy ilmi, mihin tutkimukseen nämä tulokset liittyvät ja kuinka paljon potilaita kussakin ikäryhmässä oli. Taulukossa esitetään hasardisuhteita pembrolitsumabin ja dosetakselin välisestä vertailusta. KEYNOTE-010-tutkimus perustuu kyseiseen vertailuasetelmaan, mutta tutkimuksessa ei ollut mukana yli 70-vuotiaita potilaita. KEYNOTE-001-tutkimuksessa puolestaan oli iäkkäämpiä potilaita, mutta pembrolitsumabia ei verrattu dosetakseliin.

#### PD-L1-markkerin testaaminen

MSD Oy toteaa kommentissaan, että useissa patologian laboratorioissa on jo tekniset valmiudet kasvaimen PD-L1-markkerin testaamiseen, ja kannustaa testin käyttöönottoon myös niissä laboratorioissa, joissa testiä ei vielä käytetä. Fimean näkemys poikkeaa tästä ehdotuksesta. Jo aiemman arvioinnin yhteydessä ([KAI 6/2016](#)) totesimme, että "PD-L1-ilmentymistason luotettava määrittäminen vaatii riittävän suuria näytemääriä ja rutiinia, joten valtakunnallinen keskittäminen parantaneet tulosten yhdenmukaisuutta määrittämissä tehtävissä". Lisäksi toteamme pembrolitsumabiin

liittyvässä arvioinnissa ([KAI 13/2016](#)), että "olisi syytä pohtia, miten PD-L1-markkerin testaaminen järjestetään Suomessa luotettavasti ja kustannustehokkaasti diagnostiikkaan liittyvänä käytäntönä". Olemme kuitenkin myyntiluvan haltijan kanssa samaa mieltä siitä, että immunomarkkerien testaaminen tulisi tehdä ajallisesti mahdollisimman lähellä onkologisen hoidon aloitusta, koska PD-L1-määrityksen tulos voi vaihdella riippuen mittauksen ajankohdasta ja näytteenottoaikasta.

#### Kustannukset:

Fimean arviointiraportissa on huomioitu lääkekustannukset ja annosteluun liittyvät kustannukset. MSD Oy toteaa, että yhteiskunnan näkökulmasta tarkasteltuna tulisi huomioida myös potilaalle ja työnantajalle aiheutuvat kustannukset. Fimea yhtyy tähän näkemykseen, mutta toteaa kuitenkin, että pembrolitsumabin ja nivolumabin välisessä vertailussa kyseisten kustannusten rooli on vaatimaton. 63 % uusista keuhkojen tai henkitorven syövästä todetaan henkilöillä, jotka ovat täyttäneet 65 vuotta ([Suomen Syöpärekisteri 2016](#)). Iän lisäksi myös syöpäsairaus sellaisenaan heikentää toisen linjan hoitoa saavien syöpäpotilaiden työkykyä, joten hoitopäiviin liittyvä työajan menetys keskimäärin yhtä keuhkosyöpäpotilasta kohden on työnantajan näkökulmasta vähäinen.

Pembrolitsumabia annostellaan kolmen viikon välein ja nivolumabia kahden viikon välein. Puolen vuoden hoitajakson aikana nivolumabihoitoon tarvitaan 4,3 annostelukäyntiä enemmän kuin pembrolitsumabihoitoon. Näiltä käynneiltä kertyy esimerkiksi matkakustannuksia, mutta niiden osuus on vähäinen suhteessa lääkekustannuksiin.