

Asia: Päivityspyyntö koskien palveluvalikoimaneuvoston suositusta (STM051:00/2020 VN/8329/2021) atetsolitsumabin, etoposidin ja karboplatiinin yhdistelmähoidosta levinneen pienisoluisen keuhkosityövän ensilinjan hoidossa

Palveluvalikoimaneuvosto (Palko) on 17.6.2021 kokouksessa hyväksynyt suosituksen, jonka mukaan atetsolitsumabin, etoposidin ja karboplatiinin yhdistelmähoito ei kuulu kansalliseen palveluvalikoimaan levinneen pienisoluisen keuhkosityövän ensilinjan hoidossa. Palveluvalikoimaneuvoston arvion mukaan yhdistelmähoidon vaikuttavuus oli vähäinen ja kustannukset korkeat suhteessa sen hoidolliseen arvoon.

Roche Oy pyytää tämän suosituksen päivitystä. Valmistesta on nyt saatavilla 5 vuoden seurannan elossaolotulokset (ja muita tutkimustuloksia) ja atetsolitsumabin hinta on laskenut merkittävästi (-35 %) Palkon aiemman suosituksen jälkeen. Suomi on myös tällä hetkellä ainoa Pohjoismaa, jossa valmistetta ei ole hyväksytty käyttöön tässä käyttöaiheessa. Atetsolitsumabille on myönnetty myyntilupa sen ensimmäiselle käyttöaiheelle Euroopassa jo vuonna 2017, joten valmistesta on kertynyt runsaasti käyttökokemusta niin Suomesta kuin muualta maailmasta. Näillä perustein ehdotamme atetsolitsumabin uudelleenarviointia levinneen pienisoluisen keuhkosityövän ensilinjan hoidossa. Tarkemmat perustelut esitetään alla.

1. Suosituksen arvioinnin kohderyhmä on sama: atetsolitsumabi yhdessä karboplatiinin ja etoposidin kanssa levinnyttä pienisoluista keuhkosityöpää (SCLC) sairastavien aikuispotilaiden ensilinjan hoidossa. Ehdotamme hoidon rajausta kuntoisuusluokan PS 0-1 (ECOG Performance Score (PS), <https://ecog-acrin.org/resources/ecog-performance-status/>) potilaille, vastaten valmisteiden myyntilupatutkimuksen populaatiota (IMpower133). Ehdotus on linjassa myös ESMOn (Dingemans ym. 2021) hoitosuosituksen kanssa.
2. Fimean arviointiraportissa (Härkönen ym. 2021) on kuvattu sairauden luonne, jonka mukaan pienisoluinen keuhkosityöpä on nopeasti etenevä keuhkosityövän alatyypä. Sen osuus kaikista keuhkosityöistä on noin 20 %. Pienisoluinen keuhkosityöpä lähettää varhain etäpesäkkeitä ja 60 %:lla potilaista tauti on levinnyt jo toteamisvaiheessa. Pienisoluinen keuhkosityöpä on siis vaikeahoitoinen sairaus, ja perinteisellä hoidolla potilaiden elossaolon mediaani on 6,2 kk Tanskassa vuonna 2020 julkaistun rekisteritutkimuksen mukaan ja viiden vuoden kohdalla elossa on enää 2 % potilaista (Green ym. 2020). Fimean raportin mukaan kaikissa pienisoluisen keuhkosityövän levinneisyysasteissa solunsalpaajahoido on keskeinen hoitomuoto (Härkönen ym. 2021).

3. Arvioitavana menetelmän kohteena on edelleen sairaalassa annettava atetsolitsumabi-infuusio 1200 mg kolmen viikon välein (tai 840 mg kahden viikon välein tai 1680 mg neljän viikon välein) ja nyt uutena, hiljattain myyntiluvan (1/2024) saanut ihonalainen Tecentriq 1875 mg -valmiste, joka myös annetaan sairaalassa kolmen viikon välein. Atetsolitsumabi, etoposidi (ET) ja karboplatiini (CP) annetaan kolmen viikon hoitosykleinä yhteensä neljä kertaa. Induktiohoidon jälkeen atetsolitsumabi-hoitoa (infuusio tai ihonalainen) jatketaan kolmen viikon välein. Ihonalaisen Tecentriq 1875 mg -valmisteen antoaika on huomattavasti lyhyempi kuin infusiona annettavalla valmisteella (7 min vs 20 min) säästäten näin terveydenhuollon resursseja ja tämä tulisi huomioida suosituksen päivityksessä.
4. Hoitosuosituksien osalta Palkon suosituksessa viitataan vuoden 2013 Euroopan onkologiajärjestön ESMO-suositukseen. Uusimmassa, vuonna 2021 päivitetystä suosituksesta suositellaan potilaille, joiden kuntoisuusluokitus on PS 0-1 edenneen (ns. extensive-stage, ES-SCLC) ensilinjan taudin hoitoon immuno-onkologisia valmisteita: karboplatiini-etoposidi-atetsolitsumabin yhdistelmää, ja ylläpitohoitoon atetsolitsumabia, tai platina-etoposidi-durvalumabin yhdistelmää, ja ylläpitohoitoon durvalumabia (Dingemans ym. 2021). Atetsolitsumabi on sisällytetty hoitosuosituksiin myös Ruotsissa ja Norjassa. Syksyllä 2024 valmiste on hyväksytty käyttöön myös Tanskassa. Suomessa kuitenkin edelleen käytetään perinteistä solunsalpaajahoidoa.
5. Vaikuttavuuden, turvallisuuden ja näytön osalta atetsolitsumabista on saatavissa merkittävää uutta tutkimusnäyttöä: ensimmäisen immuno-onkologisen hoidon, atetsolitsumabin 5 vuoden tehotulokset edenneen pienisoluisen keuhkosityövän hoidossa on julkaistu vuonna 2024. Keskeistä uuden tutkimusnäytön osalta on, että 5 vuoden elossaolon todennäköisyys atetsolitsumabi-hoidolla olleilla oli 12 % (Reck ym. 2024), kun rekisteritiedon mukaan se nykyhoidolla on 2 % (Green ym. 2020). Lisäksi on esitetty tuloksia kahdesta faasin III B-tutkimuksesta ja real world-tutkimuksesta, joihin on otettu mukaan myös heikomman (PS 2) suorituskykyluokan potilaita (Bria ym. 2024; Garcia-Campelo ym. 2023; Popat ym. 2023). Näiden lisäksi atetsolitsumabin, etoposidin ja karboplatiinin yhdistelmää on tutkittu SKYSCRAPER-02-tutkimuksen vertailuhaarassa, jossa tutkimushaarana oli edellä mainittu hoito lisättynä tiragolumabilla (Rudin ym. 2023). Aiemmin Palko oli todennut näytön sisältävän paljon epävarmuutta. Liitteessä 1 kuvattu uusi näyttö ja pitkäaikaistulokset vähentävät huomattavasti tehoon ja turvallisuuteen liittyvää epävarmuutta ja tämän vuoksi aiempi suositus tulisi päivittää.
6. Kustannusten ja budjettivaikutusten osalta arviointi perustui suosituksessa Fimean laskelmiin tukkuhinnalla vuodelta 2021. Atetsolitsumabin tukkuhinta on laskenut 35 % (uudet hinnat 1200 mg: 3360,37 €; 1875 mg: 3360,37 €; 840 mg: 2363,82 €). Tämä merkittävä tukkuhinnan lasku tulisi huomioida hoitokustannusten arvioinnissa.
7. Atetsolitsumabi on tällä hetkellä hyväksytty käyttöön suuressa osassa Euroopan maita (tarkemmat tiedot toimitetaan pyydettyäessä). Palkon aiemman suosituksen aikaan valmiste ei ollut vielä saanut positiivista käyttöönoston päätöstä muissa Pohjoismaissa. Tilanne on nyt merkittävästi muuttunut: atetsolitsumabi on hyväksytty käyttöön kaikissa Pohjoismaissa, paitsi Suomessa (ja Islannissa, josta odotetaan päätöstä). Norja hyväksyi valmisteen vuonna 2021, Ruotsi heinäkuussa 2021 ja uusimpana Tanska vuonna 2024. Tanskan lääkehoitoja

arvioiva neuvosto arvioi 5 vuoden elossaolodatan ja toteaa suosituksessaan, että atetsolitsumabin kustannukset ovat kohtuulliset suhteessa sen tehoon. Neuvosto suosittelee atetsolitsumabia kuntoisuusluokan 0-1 potilaille ja hoidon antamisen rajausta enintään kahteen vuoteen. (Medicinerådet 2024, atezolizumab, ES-SCLC.)

Fimean aiemman arvion mukaan ensilinjan PD-L1-estäjähoitoon soveltuvia levinnyttä pienisoluista keuhkosyöpää sairastavia potilaita olisi vuosittain 114-145 Suomessa (Härkönen ym. 2021). Nykytiedon valossa hyväkuntoisia (ECOG 0-1) kemokombinaatiohoidolle soveltuvia potilaita olisi Suomessa noin 70. Arvio perustuu Ruotsissa toteutuneeseen immunoterapioiden käyttöön suhteutettuna Suomen väkilukuun (tarkemmat tiedot toimitetaan pyydettyäessä). Näin ollen budjettivaikutus olisi aiemmin arvioitua merkittävästi pienempi huomioiden myös alemmat tukkuhinnat, sekä sairaaloiden käytössä olevat tarjoushinnat.

Myyntilupatutkimuksen päivitetyn analyysin (Liu ym. 2021) mukaan atetsolitsumabihoidon keston mediaani oli 4,7 kk ja 7,0 hoitosykliä. Yhden potilaan immunoterapiahoidon lääkekustannukset induktio- ja ylläpito hoidolla kolmen viikon (1200 mg IV/1875 mg SC) välein annettuna ovat näin nykyisellä tukkuhinnalla 23 523 euroa ja koko potilasryhmässä (70 potilasta) 1,7 milj. euroa. Tässä ei ole huomioitu sairaalatarjousintoja. Tämä on noin kolmasosa siitä, mitä Fimea on aiemmin arvioinut (atetsolitsumabin ja etoposidi+karboplatiini) budjettivaikutukseksi 5,6-7,2 milj. euroa pelkkään etoposidi + platinayhdisteen (karboplatiini tai sisplatiini) hoitoon verrattuna.

Pienisoluisen keuhkosityövän hoidon tehostamiselle on suuri tarve. Edellä esitetyin perusteluin suositus atetsolitsumabin, etoposidin ja karboplatiinin yhdistelmähoidosta levinneen pienisoluisen keuhkosityövän hoidossa tulisi päivittää, koska uuden tiedon valossa näkemyksemme mukaan atetsolitsumabin tulisi kuulua palveluvalikoimaan.

Ystävällisin terveisin.

Roche Oy

Lähteet

Bria ym. (2024), Atezolizumab Plus Carboplatin and Etoposide in Patients with Untreated Extensive-Stage Small-Cell Lung Cancer: Interim Results of the MAURIS Phase IIIb Trial, The Oncologist, 2024, 29, e690–e698

Dingemans (2021), Small-cell lung cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up, Annals of Oncology, Volume 32, Issue 7, 839 - 853

Garcia-Campelo ym. (2023) 1995P Long-term benefit of atezolizumab plus chemotherapy in extensive stage small cell lung cancer (ES-SCLC): Exploratory analysis from the IMfirst study. Annals of Oncology, Volume 34, S1064 - S1065

Green A, Olsen KE, Persson G, Bliddal M, Andersen KK, Hallerbäck T, et al. 1796P Treatment patterns and survival for small cell lung cancer patients: A nationwide Danish register study. Annals of Oncology. 2020;31:S1040.

Härkönen ym. (2021) Atetsolitsumabin, etoposidin ja karboplatiinin yhdistelmähoito levinneen pienisoluisen keuhkosyövän ensilinjan hoidossa. Lääkealan turvallisuus- ja kehittämiskeskus Fimea. Fimea kehittää, arvioi ja informoi julkaisusarja 3/2021. 52 s. ISBN 978-952-7299-17-3. Saatavissa: <https://palveluvalikoima.fi/documents/1237350/81498141/KAI320~1.pdf/a114df11-ec63-d468-e2de-70071bd01b65/KAI320~1.pdf?t=1624351952966>

Horn ym. (2018), First-Line Atezolizumab plus Chemotherapy in Extensive-Stage Small-Cell Lung Cancer, N Engl J Med. 2018 Dec 6;379(23):2220-2229

Liu ym. (2021) Updated Overall Survival and PD-L1 Subgroup Analysis of Patients With Extensive-Stage Small-Cell Lung Cancer Treated With Atezolizumab, Carboplatin, and Etoposide (IMpower133), J Clin Oncol. 2021 Feb 20;39(6):619-630

Medicinerådet (2024) Medicinerådets anbefaling vedr. atezolizumab i kombination med carboplatin og etoposid til behandling af småcellet lungekræft i udvidet sygdomsstadie (ES-SCLC) atezolizumab, ES-SCLC. Saatavissa: <https://medicinraadet-dk.b-cdn.net/media/b03jmyfu/medicinradets-anbefaling-vedr-atezolizumab-plus-carboplatin-og-etoposid-til-es-sclc-vers-2-0.pdf>

Paz-Ares (2022), Durvalumab, with or without tremelimumab, plus platinum-etoposide in first-line treatment of extensive-stage small-cell lung cancer: 3-year overall survival update from CASPIAN, ESMO Open. 2022 Apr;7(2):100408

Popat ym. (2023) 1999P IMreal Cohort 4: Third interim analysis of efficacy and safety in patients (pts) with extensive-stage small cell lung cancer (ES-SCLC) receiving atezolizumab plus carboplatin and etoposide (atezo + CE) as first-line (1L) therapy under real-world conditions (RWCs), Annals of Oncology, Volume 34, S1066 - S1067

Reck ym. (2022) Brief Report: Exploratory Analysis of Maintenance Therapy in Patients With Extensive-Stage SCLC Treated First Line With Atezolizumab Plus Carboplatin and Etoposide, Journal of Thoracic Oncology Vol. 17 No. 9: 1122–1129

Reck ym. (2024) Five-year survival in patients with extensive-stage small cell lung cancer treated with atezolizumab in the Phase III IMpower133 study and the Phase III IMbrella A extension study, Lung Cancer. 2024 Oct;196:107924

Rudin ym. (2023) SKYSCRAPER-02: Tiragolumab in Combination With Atezolizumab Plus Chemotherapy in Untreated Extensive-Stage Small-Cell Lung Cancer, J Clin Oncol 42:324-335

Wang ym. (2019), Current Diagnosis and Management of Small-Cell Lung Cancer, MayoClinProc. August2019;94(8):1599-1622