

Hyväksytty 17.6.2021 Palkon kokouksessa

## Palveluvalikoimaneuvoston suositus

### **Atetsolitsumabin, etoposidin ja karboplatiinin yhdistelmähoito levinneen pienisoluisen keuhkosityövän ensilinjan hoidossa**

Atetsolitsumabin, etoposidin ja karboplatiinin yhdistelmähoito ei kuulu kansalliseen palveluvalikoimaan levinneen pienisoluisen keuhkosityövän ensilinjan hoidossa.

Palveluvalikoimaneuvoston arvion mukaan yhdistelmähoidon vaikuttavuus on vähäinen ja kustannukset korkeat suhteessa sen hoidolliseen arvoon.

## Sisällys

1	Suosituksen kohde, rajaukset ja tietopohja .....	1
2	Terveysongelma.....	1
3	Arvioitava menetelmä.....	1
4	Nykyinen tutkimus- ja hoitokäytäntö sekä menetelmä, johon verrataan .....	2
5	Vaikuttavuus, turvallisuus ja näytön arviointi .....	2
6	Menetelmän kustannukset, kustannusvaikuttavuus ja budjettivaikutukset .....	5
7	Eettiset ja järjestämiseen liittyvät näkökohdat .....	7
8	Johtopäätökset.....	7
9	Yhteenveto suosituksesta .....	9
10	Lisänäytön kerääminen ja suositusten vaikutusten seuranta .....	9
11	Suosituksen valmisteluun osallistuneet.....	9
12	Suosituksen hyväksymiseen osallistuneet .....	10
13	Suosituksen valmistelun vaiheet.....	11
14	Viitteet.....	11

## Lyhenteet

A + EK	Atetsolitsumabi + etoposidi + karboplatiini
D + EP	Durvalumabi + etoposidi + platinayhdiste (karboplatiini tai sislplatiini)
ECOG	Syöpäpotilaiden suorituskykyä kuvaava mittari (Eastern Cooperative Oncology Group)
EK	Etoposidi + karboplatiini
EMA	Euroopan lääkevirasto (European Medicines Agency)
L + EK	Lume + etoposidi + karboplatiini
LV	Luottamusväli
ORR	Kokonaisvasteosuus (overall response rate)
OS	Kokonaiselossaoloaika (overall survival)
PD-L1	Programmed cell death ligand 1 reseptori
PFS	Elossaoloaika ennen taudin etenemistä (progression-free survival)
QALY	Laatupainotetut elinvuodet (quality adjusted life years)

## Palkon suosituksista

Terveydenhuollon palveluvalikoimaneuvosto Palkon tehtävänä on ohjata julkisesti rahoitettujen terveyspalveluiden järjestämistä antamalla suosituksia siitä, kuuluuko arvioitu terveydenhuollon menetelmä terveydenhuollon palveluvalikoimaan tietyn terveysongelman tutkimuksessa, hoidossa tai kuntoutuksessa.

Palkon suositus koostuu tästä varsinaisesta suosituksesta ja tiivistelmästä. Suositus julkaistaan taustamateriaaleineen Palkon [kotisivuilla](#) suomeksi. Tiivistelmä julkaistaan myös [ruotsiksi](#) ja [englanniksi](#).

Suosituksot perustuvat parhaaseen hyväksymishetkellä käytettävissä olleeseen lääketieteelliseen ja muuhun tietoon. Suositus on voimassa toistaiseksi, ellei voimassaoloaikaa ole rajoitettu.

Terveydenhuollon palveluvalikoiman määrittely sekä Palkon toiminta perustuu [terveydenhuoltolain \(1203/2014\) 7a](#) ja [78a](#) §:ään sekä [terveydenhuollon palveluvalikoimaneuvostosta annettuun valtioneuvoston asetukseen \(63/2014\)](#) muutoksineen ([718/2017](#) ja [995/2019](#)).

[Palkon hyväksymä käsikirja](#) sisältää tarkemman kuvauksen käsittelyprosessista ja palveluvalikoiman määrittelyn periaatteista.

Palkon suositus ei ole kannanotto siihen, miten yksittäistä potilasta tulisi tutkia, hoitaa tai kuntouttaa, vaan siitä päätetään [potilaslain](#) mukaisesti hyödyt ja haitat yksittäistapauksessa punniten. Harkittaessa käytettäväksi menetelmää, joka on rajattu palveluvalikoiman ulkopuolelle, tulee huomioida [terveydenhuoltolain 7a §:n 3 momentin](#) säännös poikkeamisen lääketieteellisistä edellytyksistä. Poikettaessa palveluvalikoimasta korostuu velvollisuus perustella ja kirjata ratkaisun perusteet.

[Sairausvakuutuslain](#) mukaan palveluvalikoiman ulkopuolelle rajatusta hoidosta ei voi saada sairausvakuutuskorvausta.

## 1 Suosituksen kohde, rajaukset ja tietopohja

Suosituksen kohteena on atetsolitsumabi yhdessä karboplatiinin ja etoposidin kanssa levinnyttä pienisoluisia keuhkosyöpää sairastavien aikuispotilaiden ensilinjan hoidossa. Suositus perustuu Fimean helmikuussa 2021 julkaisemaan arviointiraporttiin (Härkönen ym. 2021).

## 2 Terveysongelma

Pienisoluisen keuhkosyöpä on nopeasti etenevä keuhkosyövän alatyyppejä. Sen osuus kaikista keuhkosyövistä on noin 20 %. Syöpärekisterin tietojen mukaan Suomessa todetaan vuosittain noin 370 uutta tautitapausta. Pienisoluisen keuhkosyöpä lähettää varhain etäpesäkkeitä ja 60 %:lla potilaista tauti on levinnyt jo toteamisvaiheeseen. Suomen Syöpärekisterin mukaan vuosina 2014 – 2018 diagnosoiduilla potilailla elossaoloajan mediaani oli 4,5 kuukautta.

## 3 Arvioitava menetelmä

Atetsolitsumabi on vaikutusmekanismiltaan PD-L1 -vasta-aine. PD-L1 voi ilmentyä kasvainsoluissa ja kasvaimen liittyvissä immuunisoluissa. PD-L1 ilmentymisen seurauksena elimistön immuunijärjestelmä ei pysty havaitsemaan ja eliminoimaan kasvainsoluja normaaliin tapaan. PD-L1:n salpaaminen vasta-aineella vahvistaa kasvaimen kasvua ehkäiseviä immuunivasteita.

Tässä suosituksessa arvioidaan atetsolitsumabin käyttöä yhdessä etoposidin ja karboplatiinin kanssa aikuisten levinneen pienisoluisen keuhkosyövän ensilinjan hoidossa. Atetsolitsumabi, etoposidi ja karboplatiini annetaan laskimoinfuusioina kolmen viikon hoitosykliä yhteensä neljä kertaa. Tämän jälkeen atetsolitsumabi-infuusioita jatketaan kolmen viikon välein.

#### **4 Nykyinen tutkimus- ja hoitokäytäntö sekä menetelmä, johon verrataan**

Keuhkosityövän Käypä hoito -suosituksen mukaan solunsalpaajahoito on keskeinen hoito kaikissa pienisoluisen keuhkosityövän levinneisyysasteissa. Yleisimmät käytetyt solunsalpaajayhdistelmät ovat etoposidi yhdistettynä joko sisplatiiniin tai karboplatiiniin ja vinkristiini-doksorubisiini-syklofosfamidi (VAC). Karboplatiinia käytetään erityisesti levinneen taudin hoidossa.

Euroopan onkologiajärjestön ESMO:n vuonna 2013 julkaisemassa hoitosuosituksessa suositellaan etoposidin ja karboplatiinin yhdistelmää levinneen taudin ensilinjan hoitona. Etoposidin ja sisplatiinin yhdistelmää suositellaan paikallisen taudin hoidossa sekä nuorille potilaille. Solunsalpaajahoidon pituudeksi suositellaan 4-6 sykliä.

Yhdysvaltalaisen NCCN:n (National Comprehensive Cancer Network) hoitosuosituksen (versio 3.2021) mukaan levinneen pienisoluisen keuhkosityövän ensilinjan hoidoksi suositellaan neljä sykliä karboplatiinia ja etoposidia yhdistettynä atetsolitsumabiin tai durvalumabiin, jonka jälkeen atetsolitsumabi tai durvalumabi jää ylläpitoheidoksi. Vaihtoehtoisesti suositellaan neljä sykliä sisplatiinia yhdistettynä etoposidiin ja durvalumabiin, durvalumabin jäädessä ylläpitoheidoksi. Toissijaisesti suositellaan etoposidin ja platinayhdisteen yhdistelmää ilman PD-L1 vasta-ainehoittoa, ja joissain tilanteissa platinayhdistettä irinotekaanin kanssa.

Annettu suositus perustuu IMpower133 -tutkimukseen, jossa on verrattu atetsolitsumabin, etoposidin ja karboplatiinin yhdistelmää samaan hoitoon ilman atetsolitsumabia levinneen pienisoluisen keuhkosityövän ensimmäisen linjan hoitona.

#### **5 Vaikuttavuus, turvallisuus ja näytön arviointi**

Atetsolitsumabi-yhdistelmähoidon myyntilupa arvioinnin kohteena olevassa käyttöaiheessa perustuu yhteen päätutkimukseen, IMpower133. Kyseessä on satunnaistettu, kaksoissokkoutettu ja lumekontrolloitu faasin I/III monikeskustutkimus. Faasin I osuuteen liittyen hoidon turvallisuutta arvioitiin ensimmäisen kerran siinä vaiheessa, kun kumpaankin hoitohaaraan oli rekrytoitu vähintään 12 potilasta ja heille oli annettu

vähintään kaksi hoitosykliä. Fimean arvioinnissa ja tässä suosituksessa on tarkasteltu pääasiassa faasin III tuloksia (Horn ym. 2018, Mansfield ym. 2020, Liu ym. 2021).

IMpower133 -tutkimukseen otettiin mukaan levinnyttä (extensive-stage) pienisoluista keuhkosityöpää sairastavia aikuisia, jotka eivät olleet aiemmin saaneet systeemistä syövän lääkehoitoa levinneeseen tautiin. Levinneellä taudilla tarkoitettiin pienisoluista keuhkosityöpää, joka ei soveltunut leikkaushoitoon, eikä täyttänyt rajoittuneen taudin kriteereitä. Potilaiden tuli olla yli 18-vuotiaita ja hyväkuntoisia (ECOG 0–1). Tutkimukseen osallistuneiden potilaiden mediaani-ikä oli 64 vuotta.

Potilaat satunnaistettiin tutkimuksessa A + EK -ryhmään (atetsolitsumabi + etoposidi + karboplatiini, n = 201) tai L + EK -ryhmään (lume + etoposidi + karboplatiini, n = 202). Kummassakin ryhmässä potilaat saivat karboplatiinia ja etoposidia kolmen viikon välein yhteensä neljän syklin ajan. Lisäksi potilaat saivat kolmen viikon välein joko atetsolitsumabia tai lumetta. Hoitoa jatkettiin neljän syklin jälkeen ylläpitohoitona, jolloin potilaat saivat ainoastaan atetsolitsumabia tai lumetta sen mukaan, kumpaan ryhmään heidät oli satunnaistettu. Hoitoa jatkettiin taudin etenemiseen saakka tai kunnes ilmaantui sietämättömiä haittatapahtumia. Hoidon jatkaminen taudin etenemisestä huolimatta oli kuitenkin mahdollista, mikäli hoidosta oli havaittavissa tutkijan arvion mukaan kliinistä hyötyä, eikä potilaan suorituskyky ollut alentunut.

IMpower133 -tutkimuksen ensisijaisia lopputulosmuuttujia olivat kokonaiselossaoloaika (OS) ja elossaoloaika ennen taudin etenemistä (PFS) tutkijan arvioimana.

Ensimmäisen analyysin ajankohtaan mennessä, kun seuranta-ajan mediaani oli 13,9 kuukautta, 85 % A + EK -ryhmän ja 94 % L + EK -ryhmän potilaista oli kuollut tai heidän tautinsa oli edennyt. Mediaaniaika ennen taudin etenemistä tai kuolemaa oli A + EK -ryhmässä 0,9 kuukautta pidempi kuin L + EK -ryhmässä (5,2 kuukautta vs. 4,3 kuukautta, riskisuhde 0,77; 95 %:n LV 0,62–0,96). Päivitettyssä analyysissä PFS-mediaanit olivat samat kuin primaarianalyysissä, 5,2 kuukautta ja 4,3 kuukautta (riskisuhde 0,77; 95 %:n LV 0,63–0,95).

Päivitettyyn analyysiin mennessä, kun seuranta-ajan mediaani oli 22,9 kuukautta, (24.1.2019) 71 % A + EK -ryhmän ja 80 % L + EK -ryhmän potilaista oli kuollut. Yhden

vuoden estimoidut elossaolo-osuudet olivat vastaavasti 52 % ja 38 % ja kahden vuoden estimoidut elossaolo-osuudet 22 % ja 17 %. Kokonaiselessaoloajan mediaani oli A + EK -ryhmässä 2,0 kuukautta pidempi kuin L + EK -ryhmässä (12,3 kuukautta vs. 10,3 kuukautta, riskisuhde 0,70; 95 %:n luottamusväli LV 0,54–0,91).

Tutkijan arviomassa objektiivisen hoitovasteen (ORR) saavuttamisessa ei ollut eroja ryhmien välillä. Ensimmäisessä analyysissä varmistetun hoitovasteen saavutti 60 % A + EK -ryhmän potilaista ja 64 % L + EK -ryhmän potilaista. Hoitovasteosuudet olivat samat myös päivitetystä analyysistä. Suurimmalla osalla potilaista vaste oli osittainen ja päivitetyn analyysin mukaan hoitovasteen kesto oli hieman pidempi A + EK -ryhmässä.

Myyntiluvan haltija toimitti Fimean käyttöön kongressiesityksenä julkaistun lisäanalyysin tuloksia IMpower133-tutkimuksesta (Reck ym. 2021). Lisäanalyysi on raportoitu ensimmäisen analyysin ajankohdasta (seuranta-ajan mediaani 13,9 kuukautta) ja koski potilasjoukkoa, joka eteni ylläpitovaiheeseen atetsolitsumabilla (77 %) tai lumehoidolla (81 %). Potilailla, jotka aloittivat ylläpito-hoidon, kokonaiselessaoloajan mediaani oli A + EK -ryhmässä 15,7 kuukautta (95 %:n LV 12,3–17,6) ja L + EK-ryhmässä 11,3 kuukautta (95 %:n LV 10,1–12,2). Riskisuhde ryhmien välillä oli 0,67 (95 %:n LV 0,49–0,90).

IMpower133 -tutkimuksessa terveyteen liittyvää elämänlaatua mitattiin yleisellä EQ-5D-5L-mittarilla sekä kahdella sairausspesifisellä mittarilla, EORTC QLQ-C304 ja EORTC QLQ-LC135. Potilaiden raportoimia oireisiin ja elämänlaatuun liittyviä tuloksia on raportoitu visuaalisesti tieteellisessä julkaisussa (Mansfield ym. 2020). Tulosten mukaan oireissa tai elämänlaadussa ei todettu merkittäviä eroja A + EK- ja L + EK -ryhmien välillä.

IMpower133-tutkimuksessa ennalta määritellyistä alaryhmäanalyyseistä on toistaiseksi raportoitu ensimmäisen analyysin PFS-tulokset ja päivitetyn analyysin OS-tulokset. Näiden perusteella alaryhmäanalyyseissä ei tunnistettu hoidon tehoa ennustavia tekijöitä (EMA. Assessment report (EPAR), Tecentriq).

Suurin osa IMpower133-tutkimukseen osallistuneista potilaista (95 % A + EK -ryhmässä ja 92 % L + EK -ryhmässä) koki vähintään yhden hoitoon liittyvän haittatapahtuman. Hoitoon liittyviä vaikeita tai henkeä uhkaavia (3–4 asteen) haittatapahtumia (56 % vs. 56 %), vakavia SAE-haittatapahtumia (23 % vs. 19 %) ja kuolemia (1,5 % vs. 1,5 %) oli



kutakuinkin yhtä yleisesti kummassakin ryhmässä. Hoidon keskeyttäminen haittatapahtuman vuoksi oli kuitenkin yleisempää A + EK - kuin L + EK -ryhmässä (11 % vs. 3 %). Yleisimpiä hoitoon liittyviä asteen 3–4 haittatapahtumia A + EK -ryhmässä olivat neutropenia (22 %), alentunut neutrofiilien määrä (14 %), anemia (14 %) ja trombosytopenia (10 %). Tutkimuksessa erityisen mielenkiinnon kohteena olevia ns. AESI-haittatapahtumia (adverse event of special interest) ilmeni A + EK -ryhmässä enemmän kuin L + EK -ryhmässä (32 % vs. 18 %). Yleisimpiä AESI-haittatapahtumia olivat immuunivälitteinen ihottuma (19 % vs. 10 %), immuunivälitteinen kilpirauhasen vajaatoiminta (13 % vs. 0,5 %), immuunivälitteinen hepatiitti (7 % vs. 5 %), immuunivälitteinen kilpirauhasen liikatoiminta (6 % vs. 3 %) ja infuusioreaktiot (6 % vs. 5 %).

PD-L1 –vasta-aine durvalumabia sisältävälle yhdistelmähoidolle on myönnetty myyntilupa levinneen pienisoluisen keuhkosyövän ensilinjan hoitoon syyskuussa 2020. Durvalumabin myyntilupa perustuu pääasiassa CASPIAN-tutkimukseen (Paz-Ares ym. 2020). A + EK -hoitoa ei ole kliinisissä tutkimuksissa verrattu D + EP -hoitoon (durvalumabi + etoposidi + platinayhdiste). Fimean arviointiryhmä toteutti epäsuoran vertailun IMpower133- ja CASPIAN-tutkimusten välillä, jossa käytettiin päivitettyjen analyysien tuloksia molemmista tutkimuksista. Tämän epäsuoran vertailun mukaan kokonaiselossaoloajassa (OS) tai elossaoloajassa ennen taudin etenemistä (PFS) ei todettu eroja A + EK -hoidon ja D + EP -hoidon välillä.

## **6 Menetelmän kustannukset, kustannusvaikuttavuus ja budjettivaikutukset**

Kustannusten ja budjettivaikutuksen arvioiminen perustuu Fimean laskelmiin. Myyntiluvan haltija toimitti Fimealle pyynnöstä joitakin tietoja, mutta ei kustannusvaikuttavuusanalyysiä. Tästä syystä Palkon suositusta varten ei ole käytössä Suomeen lokalisoidun kustannusvaikuttavuusanalyysin tuloksia.

Fimean kustannusarviossa A + EK -hoidon kustannuksia verrattiin EP (etoposidi + platinayhdiste) sekä D + EP -hoitojen kustannuksiin. Yhden potilaan A + EK -hoidon kustannus on 55 600 euroa, EP-hoidon 5 900 euroa ja D + EP-hoidon 83 500 euroa. A + EK-hoidon lisäkustannus pelkkään EP-hoitoon verrattuna on siis noin 50 000

euroa/potilas. Vastaavasti A + EK -hoidon kustannukset ovat noin 28 000 euroa/potilas pienemmät kuin D + EP-hoidon.

Fimean kustannusarviossa on huomioitu lääke- ja annostelukustannukset. A + EK ja D + EP -hoitoja annetaan ensin neljä sykliä. Sen jälkeen ylläpitohoidon on oletettu jatkuvan 16,9 viikkoa molempien hoitojen osalta (atetsolitsumabi- tai durvalumabi-monoterapia). Oletus perustuu IMpower133- ja CASPIAN-tutkimusten tuloksiin. Muita terveydenhuollon suorita tai epäsuoria kustannuksia ei ole huomioitu. Lääkekustannusten laskennassa on käytetty tukkuhintoja.

Fimean arvion mukaan ensilinjan PD-L1-estäjähoitoon soveltuvia levinyttä pienisoluista keuhkosityöpää sairastavia potilaita on vuosittain 114–145 Suomessa. Jos A + EK -hoitoa käytettäisiin kaikille näille potilaille, kustannusten lisäys olisi listahinnoin noin 5,6–7,2 miljoonaa euroa EP-hoitoon verrattuna.

Kansainvälisten kustannusvaikuttavuusanalyysien perusteella atetsolitsumabia tulisi hankkia huomattavan suurella alennuksella, jotta sitä voitaisiin pitää kustannusvaikuttavana hoitovaihtoehtona. Esimerkiksi Kanadan (CADTH) arvion mukaan atetsolitsumabin hinnasta vaadittaisiin yli 90 %:n hinnanalennus, jotta A + EK-hoidon inkrementaalinen kustannusvaikuttavuussuhde (ICER) EP-hoitoon verrattuna laskisi alle 100 000 CAD/QALY (noin 66 000 euroa/QALY). Vastaavasti Ruotsin (TLV) arvion mukaan ICER julkisella hinnalla arvioituna oli noin 2,26 milj. SEK/QALY (215 000 euroa/QALY) ja sen arvioitiin laskevan noin 200 000 SEK/QALY (noin 19 000 euroa/QALY) jokaista 10 % hinnanalennusta kohden.

Atetsolitsumabi sai suosituksen kohteena olevan käyttöaiheen syyskuussa 2019. Tästä käyttöaiheesta on jo valmistunut useita muiden maiden HTA-yksiköiden tekemiä HTA-arviointeja. Iso-Britannian NICE arvioi hoidon kustannusvaikuttavaksi, kun käytössä oli hintasopimus atetsolitsumabille. Kanadan CADTH sen sijaan päätyi kielteiseen suositukseen huomioiden, että yhdistelmähoitoon kliininen hyöty on vähäinen karboplatiini-etoposidi -hoitoon verrattuna. Pohjoismaista omat suosituksensa ovat toistaiseksi antaneet Ruotsi ja Tanska, jotka ovat päätyneet olemaan suosittelematta atetsolitsumabin yhdistelmähoitoon käyttöä. Norjassa asian käsittely on kesken.

## 7 Eettiset ja järjestämiseen liittyvät näkökohdat

Levinnyt pienisolainen keuhkosityöpä on vakava ja huonoennusteinen sairaus, johon ei tunneta parantavaa hoitoa. Pitkään käytössä olleilla platinapohjaisilla solunsalpaajahoidoilla on mahdollista vaikuttaa potilaiden ennusteeseen. Tässä suosituksessa A + EK -hoitoa on arvioitu mahdollisena ensilinjan hoitovaihtoehtona hyväkuntoisille levinnyttä pienisoluista keuhkosityöpää sairastaville potilaille. Hoitoon liittyy lisääntynyt riski immuunivälitteisille haittavaikutuksille. Atetsolitsumabin lisäämisellä EK hoitoon ei ollut mitattavaa vaikutusta potilaiden terveyteen liittyvään elämänlaatuun.

## 8 Johtopäätökset

IMpower133-tutkimuksessa atetsolitsumabin, etoposidin ja karboplatiinin yhdistelmähoitoa (A + EK) saaneilla potilailla elossaoloajan mediaani oli kaksi kuukautta pidempi kuin potilailla, jotka saivat atetsolitsumabin sijaan lumetta. Myös elossaoloaika ennen taudin etenemistä oli hieman pidempi A + EK -ryhmän potilailla. Tutkimushaarojen välillä ei todettu eroja objektiivisten hoitovasteiden tai ylläpitovaiheeseen edenneiden potilaiden määrässä.

Ero elossaoloajan mediaaneissa tutkimushaarojen välillä tulee esille vasta ylläpitovaiheessa. Atetsolitsumabi saattaa siis tuoda lisähyötyä sellaisille potilaille, jotka etenevät ylläpitovaiheeseen. Toistaiseksi ei kuitenkaan ole tunnistettu selkeitä hoidon tehoa ennustavia tekijöitä. Hoitoa aloitettaessa ei siten tiedetä, millaiset potilaat hyötyvät hoidosta eniten ja kenellä hoito jatkuu vielä alkuvaiheen jälkeen.

Suomalaiseen potilasväestöön suhteutettuna on vaikeaa tehdä johtopäätöksiä siitä, ovatko A + EK -hoidon vaikutukset kliinisesti merkittäviä. Suomen Syöpärekisterin mukaan 28 % pienisoluisen keuhkosityövän diagnoosin saaneista on elossa yhden ja 10 % kahden vuoden kuluttua diagnoosista. IMpower133-tutkimuksessa sekä A + EK- että vertailuhaaran elossaolo-osuudet olivat huomattavasti näitä lukuja suuremmat: Yhden vuoden elossaolo-osuudet olivat A + EK -ryhmässä 52 % ja L + EK -ryhmässä 38 %. Kahden vuoden elossaolo-osuudet olivat vastaavasti 22 % ja 17 %. Todennäköinen syy

näille eroille on, että tutkimuspotilaat olivat nuoria (mediaani-ikä 64 vuotta) ja hyväkuntoisia (ECOG 0–1) verrattuna suomalaisiin keuhkosyöpäpotilaisiin.

Atetsolitsumabin solunsalpaajahoitoon lisäämisellä saavutettu mediaani kahden kuukauden elinajan etu ja tutkimukseen osallistuneiden potilaiden eroavaisuudet suomalaisista potilaista huomioiden palveluvalikoimaneuvosto arvioi A + EK -hoidon vaikuttavuuden vähäiseksi pienisoluisen keuhkosyövän ensilinjan hoidossa.

A + EK- hoidon turvallisuusprofiilissa ei noussut esiin huolenaiheita, joita ei olisi tunnistettu jo atetsolitsumabin aiempien käyttöaiheiden yhteydessä. Kuitenkin immuunivälitteisiä haittatapahtumia ja hoidon lopettamiseen johtaneita haittatapahtumia ilmeni A + EK -ryhmässä enemmän kuin L + EK -ryhmässä. A + EK- ja L + EK -ryhmien välillä ei todettu eroa hoitovasteessa eikä elämänlaadussa.

Fimean arviointiryhmän tekemän epäsuoran vertailun mukaan A + EK -hoidon ja D + EP -hoidon välillä ei todettu eroja kokonaisuolosuhteissa (OS) tai elossaoloajassa ennen taudin etenemistä (PFS). Epäsuoraan vertailuun liittyy kuitenkin useita epävarmuustekijöitä, joiden vuoksi tutkimusnäyttö ei ole yhtä vahvaa kuin suoraan vertailuun perustuvissa tutkimuksissa. Keskeisin epävarmuustekijä on, että IMpower133-tutkimus oli kaksoissokkoutettu, mutta CASPIAN-tutkimus ei. Tällä ei ole vaikutusta elossaolotuloksiin, mutta se voi vaikuttaa PFS-tulosten luotettavuuteen ja vertailukelpoisuuteen. Lisäksi on huomioitava, että PFS-tulosten vertailua ei ollut mahdollista tehdä sellaisten populaatioiden välillä, jotka olisivat saaneet platinayhdisteenä pelkästään karboplatiinia. Tutkimusjoukoissa oli lisäksi joitakin pieniä eroja esimerkiksi potilaiden iän, sukupuolijakauman, tupakointitilatuksen ja aiempien hoitojen sekä taudin levinneisyyden suhteen. Tuoreissa meta-analyseissa A + EK- ja D + EP -hoitoja on käsitelty samanvertaisina hoitoina (Facchinetti ym. 2020, Wang ym. 2020). Meta-analyysien mukaan erilaiset immuno-onkologiset hoidot yhdistettynä etoposidi-platinahoitoon voivat johtaa jossain määrin parempiin hoitotuloksiin kuin pelkkä etoposidi-platinahoito.

A + EK -hoidon lääke- ja annostelukustannukset 28,9 viikon eli noin 7 kuukauden hoitoajalta ovat noin 55 600 euroa. Hoidon lisäkustannus nyt käytössä olevaan EP-hoittoon verrattuna on merkittävä, noin 50 000 euroa. Keskeinen hoidon kustannuksiin vaikuttava

epävarmuustekijä on hoidon kesto. IMpower133-tutkimuksessa A + EK -hoitoa oli mahdollista jatkaa taudin etenemisen jälkeen ja käytännössä hoidon kesto sekä sen aiheuttama kustannus riippuisivat muodostuvasta kliinisestä hoitokäytännöstä.

Ensilinjan PD-L1-estäjähoitoon soveltuvia levinnyttä pienisoluisia keuhkosityöpää sairastavia potilaita arvioidaan olevan Suomessa vuosittain 114 - 145. Jos A + EK -hoitoa käytettäisiin kaikille näille potilaille, budjettivaikutus EP-hoitoon verrattuna olisi 5,6 - 7,2 miljoona euroa. Atetsolitsumabin korkeat kustannukset suhteessa melko vähäiseen kliiniseen hyötyyn on nostettu esille kansainvälisissä suosituksissa.

## 9 Yhteenveto suosituksesta

Atetsolitsumabin, etoposidin ja karboplatiinin yhdistelmähoito ei kuulu kansalliseen palveluvalikoimaan levinneen pienisoluisen keuhkosityövän ensilinjan hoidossa.

Palveluvalikoimaneuvoston arvion mukaan yhdistelmähoidon vaikuttavuus on vähäinen ja kustannukset korkeat suhteessa sen hoidolliseen arvoon.

## 10 Lisänäytön kerääminen ja suositusten vaikutusten seuranta

Toistaiseksi tutkimusnäyttö A + EK -hoidosta pienisoluisen keuhkosityövän hoidossa rajautuu hyväkuntoiseen (ECOG 0–1) ja varsin nuoreen potilasjoukkoon. Meneillään olevista tutkimuksista yksi (SPACE-tutkimus) on sellainen, jossa atetsolitsumabin, etoposidin ja karboplatiinin yhdistelmähoitoa tutkitaan ECOG 2 -suorituskyvyn potilailla. Lisäksi toiseen samaa lääkeyhdistelmää käsittelevään tutkimukseen (MAURIS-tutkimukseen) hyväksytään hyväkuntoisten potilaiden ohella myös ECOG 2 -suorituskyvyn potilaita. Ensimmäisiä tuloksia odotetaan julkaistavaksi MAURIS-tutkimuksesta alkuvuonna 2023 ja SPACE-tutkimuksesta alkuvuonna 2024.

## 11 Suosituksen valmisteluun osallistuneet

Suosituksen valmisteluun Palkon lääkejaostossa (toimikausi 14.8.2020–30.6.2023) ovat osallistuneet:

Puheenjohtaja: Professori, tutkimus- ja arviointiyliääkäri Miia Turpeinen (Pohjois-Pohjanmaan sairaanhoitopiiri)

Jäsenet: Yliääkäri, Tarja Heiskanen-Kosma (Kuopion yliopistollinen sairaala);  
Toimialuejohtaja, Sirkku Jyrkkiö (Varsinais-Suomen sairaanhoitopiiri);

Linjajohtaja, infektiotaudit, Asko Järvinen (HUS Helsingin yliopistollinen sairaala);  
Lääketieteellinen johtaja, Vesa Kataja (KaikuHealth);

Arviointiyliääkäri Niina Koivuviita (Varsinais-Suomen sairaanhoitopiiri);

Yliproviisori Jaana Martikainen (Lääkkeiden hintalautakunta /STM);

Arviointiyliääkäri Anna-Kaisa Parkkila (Pirkanmaan sairaanhoitopiiri);

Lääketaloustieteilijä Piia Rannanheimo (Fimea)

Asiantuntija: Yliääkäri Jyrki Vanakoski (Lääkkeiden hintalautakunta/STM)

Jaoston vastuusihteereinä ovat toimineet Palkon sihteeristön erityisasiantuntijat Sinikka Sihvo ja Reima Palonen, sekä sivutoimisesti vastaava asiantuntijalääkäri Katariina Klintrup (Kela).

Asko Järvinen ei osallistunut tämän suosituksen valmisteluun.

## 12 Suosituksen hyväksymiseen osallistuneet

Puheenjohtaja Sirkku Pikkujämsä, lääkintöneuvos, sosiaali- ja terveysministeriö, Mirva Lohiniva-Kerkelä, varapuheenjohtaja, apulaisprofessori, Lapin yliopisto, Katri Vehviläinen-Julkunen, professori, Itä-Suomen yliopisto, Teuvo Antikainen, yliääkäri, Keski-Suomen keskussairaala, Ismo Linnosmaa, professori, Itä-Suomen yliopisto, Jarmo J. Koski, johtajayliääkäri, Etelä-Savon sosiaali- ja terveydenhuollon kuntayhtymä ESSOTE, Riitta Aejmelaesus, budjettineuvos, valtiovarainministeriö, Marja Pöllänen, dosentti, Turun yliopisto, Tuula Kock, asiantuntijalääkäri, Suomen Kuntaliitto, Jussi Holmalahti, johtaja, Sosiaali- ja terveysalan lupa- ja valvontavirasto, Anu Maksimow, arviointiyliääkäri, Helsingin ja Uudenmaan sairaanhoitopiiri, Vesa Kiviniemi, arviointipäällikkö, Lääkealan

turvallisuus- ja kehittämiskeskus, Tapani Hämäläinen, varapuheenjohtaja, lääkintöneuvos, sosiaali- ja terveysministeriö, Heli Mattila, ylilääkäri, Terveyden ja hyvinvoinnin laitos, Juha Auvinen, professori, Oulun yliopisto, Duodecim, Heikki Lukkarinen, toimialuejohtaja, Varsinais-Suomen sairaanhoitopiiri, Teppo Heikkilä, hallintoylilääkäri, Helsingin ja Uudenmaan sairaanhoitopiiri, Nina Lindfors, opetus- ja tutkimuslinjajohtaja, Helsingin ja Uudenmaan sairaanhoitopiiri.

### 13 Suosituksen valmistelun vaiheet

Helmikuu 2021 Fimean arviointiraportin julkaisu

15.3.2021 suositusluonnoksen 1. käsittely lääkejaostossa

19.4.2021 suositusluonnoksen 2. käsittely lääkejaostossa

5.5.2021 Palko hyväksyi suositusluonnoksen vietäväksi otakantaa.fi-palveluun kommentoitavaksi

11.6.2021 Otakantaa kommenttien käsittely lääkejaostossa

17.6.2021 Palko hyväksyi suosituksen

### 14 Viitteet

Duodecim. Keuhkosityöpä. Käypä hoito -suositus. 2017. [Keuhkosityöpä - Duodecim \(terveysportti.fi\)](#)

EMA. Valmisteyhteenveto, atezolizumabi (Tecentriq). Last updated 13.7.2020. [Tecentriq, INN-atezolizumab \(europa.eu\)](#)

EMA. Assessment report (EPAR), Tecentriq. International non-proprietary name: atezolizumab. EMA/CHMP/557475/2019. First published 23.10.2019. [Tecentriq | European Medicines Agency \(europa.eu\)](#)

Facchinetti F, Di Maio M, Tiseo M. [Adding PD-1/PD-L1 Inhibitors to Chemotherapy for the First-Line Treatment of Extensive Stage Small Cell Lung Cancer \(SCLC\): A Meta-Analysis of Randomized Trials - PubMed \(nih.gov\)](#)

Früh M, De Ruyscher D, Popat S, Crinò L, Peters S, Felip E, et al. [Small-cell lung cancer \(SCLC\): ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up - PubMed \(nih.gov\)](#)

Horn L, Mansfield AS, Szczesna A, Havel L, Krzakowski M, Hochmair MJ, et al. [First-Line Atezolizumab plus Chemotherapy in Extensive-Stage Small-Cell Lung Cancer - PubMed \(nih.gov\)](#)

Härkönen U, Kotajärvi J, Oravilahti T. 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. [4c65bea5-2ba6-24ff-b6a1-7d5b97e47078 \(fimea.fi\)](#)

Liu SV, Reck M, Mansfield AS, Mok T, Scherpereel A, Reinmuth N, et al. [Updated Overall Survival and PD-L1 Subgroup Analysis of Patients With Extensive-Stage Small-Cell Lung Cancer Treated With Atezolizumab, Carboplatin, and Etoposide \(IMpower133\) - PubMed \(nih.gov\)](#)

Mansfield AS, Kaźarnowicz A, Karaseva N, Sánchez A, De Boer R, Andric Z, et al. [Safety and patient-reported outcomes of atezolizumab, carboplatin, and etoposide in extensive-stage small-cell lung cancer \(IMpower133\): a randomized phase I/III trial - PubMed \(nih.gov\)](#)

NCCN. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology (NCCN Guidelines). Small Cell Lung Cancer. Version 1.2021 - August 11, 2020. [Treatment by Cancer Type \(nccn.org\)](#)

Nishio M, Sugawara S, Atagi S, Akamatsu H, Sakai H, Okamoto I, et al. [Subgroup Analysis of Japanese Patients in a Phase III Study of Atezolizumab in Extensive-stage Small-cell Lung Cancer \(IMpower133\) - PubMed \(nih.gov\)](#)



Paz-Ares L, Dvorkin M, Chen Y, Reinmuth N, Hotta K, Trukhin D, et al. [Durvalumab plus platinum-etoposide versus platinum-etoposide in first-line treatment of extensive-stage small-cell lung cancer \(CASPIAN\): a randomised, controlled, open-label, phase 3 trial - PubMed \(nih.gov\)](#)

Reck M, Horn L, Mok TSK, Mansfield AS, De Boer Ri, Losonczy G, et al. IMpower133: exploratory analysis of maintenance therapy in patients with extensive-stage small cell lung cancer. World Conference on Lung Cancer; Singapore2021. [Maintenance With Atezolizumab Combo Is Favorable Compared With Placebo/Chemotherapy in ES-SCLC \(cancernetwork.com\)](#)

Wang BC, Xiao BY, Li PC, Kuang BH, Chen WB, Li PD, et al. [Efficacy and Safety of First-Line Immunotherapy in Combination with Chemotherapy for Patients with Extensive-Stage Small Cell Lung Cancer: A Systematic Review and Network Meta-Analysis - PubMed \(nih.gov\)](#)