

Hyväksytty Palkon kokouksessa 17.6.2021

## Palveluvalikoimaneuvoston suositus

### **Durvalumabin, etoposidin ja platinayhdisteen yhdistelmähoito levinneen pienisoluisen keuhkosyövän ensilinjan hoidossa**

Durvalumabin, etoposidin ja platinayhdisteen yhdistelmähoito ei kuulu kansalliseen palveluvalikoimaan levinneen pienisoluisen keuhkosyövän ensilinjan hoidossa.

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

## Sisälllys

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.....	6
8	Johtopäätökset.....	7
9	Yhteenveto suosituksesta.....	8
10	Lisänäytön kerääminen ja suositusten vaikutusten seuranta.....	9
11	Suosituksen valmisteluun osallistuneet.....	9
12	Suosituksen hyväksymiseen osallistuneet.....	10
13	Suosituksen valmistelun vaiheet.....	10
14	Viitteet.....	11

## Lyhenteet

A + EK	Atetsolitsumabi + etoposidi + karboplatiini
D + EP	Durvalumabi + etoposidi + platinayhdiste (karboplatiini tai sisplatiini)
D + T + EP	Durvalumabi + tremelimumabi + etoposidi + platinayhdiste
EK	Etoposidi + karboplatiini
EMA	Euroopan lääkevirasto (European Medicines Agency)
ITT	Hoitoaiepopulaatio (Intention to treat population)
ORR	Kokonaisvasteosuus (overall response rate)
OS	Kokonaiselossaoloaika (overall survival)
PD-1	T-solun pinnalla oleva PD-1 reseptori
PD-L1	Kasvain- tai muun solun pinnalla oleva PD-L1-ligandi
PFS	Elossaoloaika ennen taudin etenemistä (progression-free survival)

## Palkon suosituksista

Terveydenhuollon palveluvalikoimaneuvosto Palkon tehtävänä on ohjata julkisesti rahoitettujen terveystalveluiden 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](#).

Suosituksset 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 durvalumabi yhdessä etoposidin ja platinayhdisteen kanssa levinnyttä pienisoluisia keuhkosyöpää sairastavien aikuispotilaiden ensilinjan hoidossa. Suositus perustuu Fimean helmikuussa 2021 julkaisemaan arviointiraporttiin (Oravilahti ym. 2021).

## 2 Terveysongelma

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

## 3 Arvioitava menetelmä

Durvalumabi 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 arvioinnissa selvitetään durvalumabin käyttöä yhdessä etoposidin ja joko karboplatiinin tai sispaltiinin kanssa aikuisten levinneen pienisoluisen keuhkosyövän ensilinjan hoidossa. Durvalumabi, etoposidi ja platinayhdiste annostellaan laskimoinfuusioina kolmen viikon välein (hoitosykli). Hoitosyklejä annetaan yhteensä neljä. Tämän jälkeen durvalumabi-infuusioita jatketaan neljän viikon välein taudin etenemiseen saakka tai kunnes ilmenee haittavaikutuksia, joita ei voida hyväksyä.

#### **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 CASPIAN-tutkimukseen, jossa on verrattu durvalumabin, etoposidin ja platinayhdisteen yhdistelmää samaan hoitoon ilman durvalumabia levinneen pienisoluisen keuhkosityövän ensimmäisen linjan hoitona.

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

Durvalumabi-yhdistelmähoidon myyntilupa arvioinnin kohteena olevassa käyttöaiheessa perustuu yhteen päätutkimukseen, CASPIAN (Paz-Ares ym. 2019, Goldman ym. 2020, Goldman ym. 2021, EMA. Assessment report (EPAR), Imfinzi). Kyseessä on satunnaistettu, sokkouttamaton faasin III tutkimus. Tutkimukseen otettiin mukaan aikuisia,

joilla oli todettu levinnyt (extensive-stage) pienisoluinen keuhkosyöpä ja jotka eivät olleet saaneet aiempaa systeemistä hoitoa levinneeseen tautiin. Potilaiden tuli olla hyväkuntoisia (WHO:n toimintakykyasteikolla 0 tai 1). Tutkimus oli kolmehaarainen, mutta durvalumabin saama myyntilupa ja Fimean arviointiraportti perustuvat vain kahteen niistä (durvalumabi + etoposidi + platinayhdiste vs. etoposidi + platinayhdiste).

Potilaat satunnaistettiin suhteessa 1:1:1 durvalumabi-etoposidi-platina-ryhmään (D + EP, n = 268), durvalumabi-tremelimumabi-etoposidi-platina-ryhmään (D + T + EP, n = 268) tai etoposidi-platina-ryhmään (EP, n = 269). Kahdessa interventoryhmässä (D + EP ja D + T + EP) potilaat saivat hoidon alkuvaiheessa solunsalpaajia kolmen viikon välein korkeintaan neljän syklin ajan ja vertailuryhmässä (EP) potilaat saivat solunsalpaajia korkeintaan kuuden syklin ajan. Lisäksi D + EP- ja D + T + EP-ryhmien potilaat saivat hoidon alkuvaiheessa neljä sykliä durvalumabia ja D + T + EP-ryhmän potilaat saivat lisäksi tremelimumabia. Alkuvaihetta seurasi ylläpitohoito, jolloin D + EP- ja D + T + EP-ryhmien potilaat saivat durvalumabia 28 päivän (4 viikon) välein. Hoitoa jatkettiin taudin etenemiseen saakka tai kunnes ilmaantui sietämättömiä haittavaikutuksia tai ilmeni muita lopettamisen perusteita. Hoidon jatkaminen taudin etenemisestä huolimatta oli kuitenkin mahdollista, mikäli hoidosta oli havaittavissa tutkijan arvion mukaan kliinistä hyötyä. Ryhmien vaihtoja tutkimuksen sisällä EP-ryhmästä immunoterapia + EP-ryhmiin ei sallittu. EP-ryhmän potilaille oli mahdollista antaa profylaktinen koko aivoston sädehoito.

CASPIAN-tutkimuksen ensisijainen lopputulosmuuttuja oli kokonaiselossaoloaika (OS). Se analysoitiin hoitoaiepopulaatiosta (ITT-populaatio). Toissijaisia lopputulosmuuttujia olivat mm. elossaoloaika ennen taudin etenemistä (PFS) tutkijan arvioimana tai kuolema mistä tahansa syystä niissä tapauksissa, joissa tauti ei edennyt, objektiivinen hoitovasteosuus tutkijan arvioimana (niiden potilaiden osuus, joilla oli täydellinen tai osittainen hoitovaste ainakin yhdessä seurannassa) ja turvallisuus.

Yhden vuoden elossaolo-osuudet olivat analyysiajankohtana (27.1.2020, seuranta-ajan mediaanin ollessa 25 kuukautta) D + EP-ryhmässä 53 % ja EP-ryhmässä 39 % ja kahden vuoden elossaolo-osuudet vastaavasti 22 % ja 14 %. Kokonaiselossaoloajan mediaani oli

D + EP-ryhmässä 2,7 kuukautta pidempi kuin EP-ryhmässä (13,0 vs. 10,3 kuukautta, riskisuhde 0,73; 95 %:n luottamusväli 0,59–0,91).

Analyysiajankohtaan mennessä D + EP-ryhmän potilaista 84 % ja EP-ryhmän potilaista 87 % oli kuollut tai heidän tautinsa oli edennyt. Mediaaniaika ennen taudin etenemistä tai kuolemaa oli D + EP-ryhmässä 0,3 kuukautta lyhempi kuin EP-ryhmässä (5,1 vs. 5,4 kuukautta, riskisuhde 0,78; 95 %:n luottamusväli 0,65–0,94), mutta vuoden kohdalla hieman pidempi kuin EP -ryhmän potilailla (18 % vs. 5 %) kun durvalumabi-ryhmän potilaat saivat durvalumabia ylläpitohoitoa ja EP-ryhmän potilaat eivät saaneet enää mitään tutkimuslääkettä.

Tutkijan arvioiman, varmistetun hoitovasteen (confirmed ORR) saavutti 68 % D + EP-ryhmän potilaista ja 58 % EP-ryhmän potilaista. Lähes kaikilla potilailla vaste oli osittainen. Niillä potilailla, jotka saavuttivat täydellisen tai osittaisen hoitovasteen, vasteen keston mediaani oli kummassakin ryhmässä 5,1 kuukautta.

CASPIAN-tutkimuksessa terveyteen liittyvää elämänlaatua mitattiin yleisellä EQ-5D-5L-mittarilla sekä kahdella sairausspesifisellä mittarilla, EORTC QLQ-C302 ja EORTC QLQ-LC133. Potilaiden raportoimien oireiden ja elämänlaadun suhteen D + EP ja EP-ryhmien välillä ei todettu merkittäviä eroja yskän, hengitysvaikeuksien, rintakipujen tai väsymyksen osalta. Ruokahalu ei vähentynyt D + EP-ryhmässä niin paljon kuin EP-ryhmässä.

CASPIAN-tutkimuksessa ennalta määritellyjä alaryhmiä olivat mm. ikä, sukupuoli, suorituskyky, tupakointi, aivo- tai keskushermostometastaasit ja taudin levinneisyysaste diagnoosihetkellä (III vai IV). Lisäksi tutkimuksesta on raportoitu elossaoloaikaan liittyviä tuloksia kasvaimen PD-L1-ilmentymän mukaan. Alaryhmäanalyyseissä ei tunnistettu hoidon tehoa ennustavia tekijöitä, eikä kasvaimen PD-L1-ilmentymästä julkaistujen tulosten perusteella ollut mahdollista tehdä johtopäätöksiä sen mahdollisesta vaikutuksesta D + EP-hoidon tehoon.

Suurin osa CASPIAN-tutkimukseen osallistuneista potilaista (98 % D + EP-ryhmässä ja 97 % EP-ryhmässä) koki vähintään yhden hoitoon liittyvän haittatapahtuman. Hoitoon liittyvät



asteen 3–4 haittatapahtumat (62 % vs. 62 %), vakavat haittatapahtumat (31 % vs. 36 %), kuolemat (5 % vs. 6 %) ja hoidon keskeyttäminen haittatapahtuman vuoksi (9 % vs. 9 %) olivat yhtä yleisiä D + EP- ja EP-ryhmissä. Yleisimpiä hoitoon liittyviä vaikeita tai henkeä uhkaavia (asteen 3–4) haittatapahtumia tutkimuksessa olivat neutropenia (24 % D + EP-ryhmässä vs. 33 % EP-ryhmässä) ja anemia (9 % D + EP-ryhmässä vs. 18 % EP-ryhmässä).

Tutkimuksessa erityisen mielenkiinnon kohteena olevia ns. AESI-haittatapahtumia (adverse event of special interest), kuten erilaisia immuunivälitteisiä tapahtumia ja infuusioreaktioita, ilmeni D + EP-ryhmässä enemmän kuin EP-ryhmässä (18 % vs. 1 %). Vaikeita tai henkeä uhkaavia (asteen 3–4) hoitoon liittyviä AESI-haittatapahtumia ilmeni 4 %:lla D + EP-ryhmän potilaista ja 0 %:lla EP-ryhmän potilaista.

Atetsolitsumabi-yhdistelmähoidolle (A + EK; atetsolitsumabi + etoposidi + karboplatiini) on myönnetty myyntilupa levinneen pienisoluisen keuhkosyövän ensilinjan hoitoon vuonna 2019. Myyntilupa perustuu pääasiassa IMpower133-tutkimukseen (Horn ym. 2018, Liu ym. 2021). Durvalumabi-yhdistelmähoitoa ei ole kliinisissä tutkimuksissa verrattu A + EK -hoitoon. 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 muun muassa arvion potilasmäärästä, mutta ei kustannusvaikuttavuusanalyysiä tai budjettivaikutusarviota. Tästä syystä Palkon suositusta varten ei ole käytössä Suomeen lokalisoidun kustannusvaikuttavuusanalyysin tuloksia.

Fimean kustannusarviossa D + EP -hoidon kustannuksia verrattiin EP (etoposidi + platinayhdiste) sekä A + EK -hoitojen kustannuksiin. Yhden potilaan D + EP -hoidon

kustannus on 83 500 euroa, EP-hoidon 5 900 euroa ja A + EK -hoidon 55 600 euroa. D + EP-hoidon lisäkustannus on siis noin 77 500 euroa/potilas pelkkään EP-hoitoon verrattuna ja 28 000 euroa/potilas A + EK -hoitoon verrattuna.

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

Fimean arvion mukaan ensilinjan PD-L1-estäjähoitoon soveltuvia levinnyttä pienisoluista keuhkosityöpää sairastavia potilaita on vuosittain 114 – 145 Suomessa. Jos D + EP -hoitoa käytettäisiin kaikille näille potilaille, kustannusten lisäys olisi listahinnoin noin 8,8–11,2 miljoonaa euroa EP-hoitoon verrattuna.

D + EP -hoitoon liittyviä pohjoismaisia suosituksia oli Fimean arvioreportin valmistumisen aikaan käytettävissä ainoastaan Ruotsin NT-rådetin antama suositus, jonka perusteella D + EP hoitoa ei oteta käyttöön Ruotsissa. Norjassa suositusprosessi oli kesken ja Tanskan osalta tietoa mahdollisesta suositusprosessista ei ollut saatavilla. Iso-Britanniassa NICE ei ole toistaiseksi antanut suositusta D+ EP -hoidoista ja Kanadassa asian käsittely on kesken.

## **7 Eettiset ja järjestämiseen liittyvät näkökohdat**

Levinnyt pienisoluinen keuhkosityöpä on vakava ja huonoennusteinen sairaus, johon ei tunneta parantavaa hoitoa. Pitkään käytössä olleilla platinapohjaisilla solunsalpaajahoidoilla on mahdollista vaikuttaa potilaiden ennusteeseen. D + EP-hoito on mahdollinen ensilinjan hoitovaihtoehto hyväkuntoisille levinnyttä pienisoluista keuhkosityöpää sairastaville potilaille. Hoitoon liittyy lisääntynyt riski immuunivälitteisille haittavaikutuksille. Durvalumabin lisäämisellä EP hoitoon ei ollut mitattavaa vaikutusta potilaiden terveyteen liittyvään elämänlaatuun.

## 8 Johtopäätökset

CASPIAN-tutkimuksessa durvalumabin, etoposidin ja platinayhdisteen yhdistelmähoitoa (D + EP) saaneilla potilailla elossaoloajan mediaani oli 2,7 kuukautta pidempi kuin potilailla, jotka saivat pelkästään etoposidia ja platinayhdistettä. Myös estimoitu elossaoloaika ennen taudin etenemistä oli hieman pidempi D + EP -ryhmän potilailla vuoden kohdalla. OS- ja PFS-hyödyt tulevat esille vasta ylläpitohoidon aikana, noin kuuden kuukauden kuluttua hoidon aloituksesta. Durvalumabi saattaa siis tuoda lisähyötyä erityisesti sellaisille potilaille, jotka etenevät ylläpitovaiheeseen. Toistaiseksi ei kuitenkaan ole tunnistettu selkeitä hoidon tehoa ennustavia tekijöitä. Toisin sanoen, hoitoa aloitettaessa ei tiedetä, millaiset potilaat hyötyvät hoidosta eniten ja kenellä hoito jatkuu vielä alkuvaiheen jälkeen.

Suomalaiseen potilasväestöön suhteutettuna on vaikeaa tehdä johtopäätöksiä siitä, ovatko D + EP -hoidon vaikutukset kliinisesti merkittäviä. Suomen Syöpärekisterin mukaan 28 % pienisoluisen keuhkosyövän diagnoosin saaneista on elossa yhden vuoden ja 10 % kahden vuoden kuluttua diagnoosista. CASPIAN-tutkimuksessa sekä D + EP - että EP -ryhmän elossaolo-osuudet olivat huomattavasti näitä lukuja suuremmat: Yhden vuoden elossaolo-osuudet olivat D + EP -ryhmässä 53 % ja EP -ryhmässä 39 %. Kahden vuoden elossaolo-osuudet olivat vastaavasti 22 % ja 14 %. Todennäköinen syy näille eroille tutkimusväestön ja suomalaisten potilaiden välillä on, että tutkimuspotilaat olivat nuoria ja hyväkuntoisia (WHO 0–1) verrattuna suomalaisiin keuhkosyöpäpotilaisiin.

Potilaiden raportoimien oireiden ja elämänlaadun suhteen D + EP ja EP-ryhmien välillä ei todettu merkittäviä eroja. Ryhmien välillä ei ollut merkittäviä eroja myöskään siinä, kuinka moni koki vähintään yhden hoitoon liittyvän haittatapahtuman tai kuinka moni keskeytti hoidon haittatapahtuman vuoksi. Sen sijaan hoitoon liittyviä erityisen mielenkiinnon kohteena olevia haittatapahtumia (esimerkiksi erilaisia immuunivälitteisiä tapahtumia ja infuusioreaktioita) ilmeni D + EP-ryhmässä enemmän kuin EP-ryhmässä (18 % vs. 1 %).

Fimean arviointiryhmän tekemässä epäsuorassa vertailussa ei todettu eroja elossaoloajan (OS) tai taudin etenemisen (PFS) suhteen atetsolitsumabi- ja durvalumabi yhdistelmähoitojen välillä. Epäsuoraan vertailuun liittyy kuitenkin epävarmuustekijöitä.

Keskeisin epävarmuustekijä on, että IMpower133-tutkimus oli kaksoissokkoutettu, mutta CASPIAN-tutkimus ei. Tällä ei ole vaikutusta elossaolotuloksiin, mutta erilainen sokkoutusasetelma voi vaikuttaa PFS-tulosten luotettavuuteen ja vertailukelpoisuuteen tutkimusten välillä. Tutkimuspopulaatioissa oli lisäksi joitakin pieniä eroja esimerkiksi potilaiden iän, sukupuolijakauman, tupakointistatuksen ja aiempien hoitojen sekä taudin levinneisyyden suhteen. Tuoreissa meta-analyyseissa 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.

D + EP -hoidon lääke- ja annostelukustannukset noin seitsemän kuukauden (28,9 viikon) hoitoajalta ovat noin 83 500 euroa. D + EP -hoidon potilaskohtainen lisäkustannus nyt käytössä olevaan EP -hoitoon verrattuna on noin 78 000 euroa. Durvalumabin lisääminen EP -yhdistelmään lisäisi siten hoidon kustannuksia merkittävästi. Keskeinen hoidon kustannuksiin vaikuttava epävarmuustekijä on hoidon kesto. Valmisteyhteenvedon mukaan D + EP -hoidossa durvalumabi-ylläpitohoito lopetetaan viimeistään taudin edetessä, mutta CASPIAN- tutkimuksessa ylläpitohoitoa oli mahdollista jatkaa myös taudin etenemisen jälkeen. Hoidon kesto ja siten kustannus riippuisivat käytännössä siitä, minkälaiseksi hoitokäytäntö muodostuisi.

Ensilinjan PD-L1-estäjähoitoon soveltuvia levinnyttä pienisoluisia keuhkosityöpää sairastavia potilaita arvioidaan olevan Suomessa vuosittain 114 - 145. Jos D + EP -hoitoa käytettäisiin kaikille näille potilaille, budjettivaikutus EP -hoitoon verrattuna olisi 8,8 - 11,2 miljoona euroa. Durvalumabin yhdistämisellä EP -hoitoon on arvioitu olevan hyvin samankaltainen vaikutus kuin atetsolitsumabin yhdistämisellä EK -hoitoon. Tukkuhinnoin laskettuna yhdistelmähoito durvalumabilla tulisi merkittävästi atetsolitsumabin kanssa toteutettua yhdistelmähoitoakin kalliimmaksi. Tukkuhinnoista annettavat alennukset tai muut hinnoittelumallit voivat kuitenkin muuttaa tilannetta.

## 9 Yhteenveto suosituksesta

Durvalumabin, etoposidin ja platinayhdisteen yhdistelmähoito ei kuulu kansalliseen palveluvalikoimaan levinneen pienisoluisen keuhkosyövän ensilinjan hoidossa.

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

## 10 Lisänäytön kerääminen ja suositusten vaikutusten seuranta

D + EP -hoidon vaikutuksista on toistaiseksi tutkittu vain hyväkuntoisilla potilailla (WHO 0–1). Tällä hetkellä ei ole meneillään tutkimuksia, joista voitaisiin lähivuosina odottaa merkittävää uutta tietoa durvalumabin vaikutuksista levinneen pienisoluisen keuhkosyövän ensilinjan hoidossa.

## 11 Suosituksen valmisteluun osallistuneet

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

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

Jäsenet: Ylilääkäri, 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);

Arviointiylilääkäri Niina Koivuviita (Varsinais-Suomen sairaanhoitopiiri);

Yliproviisori Jaana Martikainen (Lääkkeiden hintalautakunta /STM);

Arviointiylilääkäri Anna-Kaisa Parkkila (Pirkanmaan sairaanhoitopiiri);

Lääketaloustieteilijä Piia Rannanheimo (Fimea)

Asiantuntija: Ylilääkäri 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, ylilääkäri, Keski-Suomen keskussairaala, Ismo Linnosmaa, professori, Itä-Suomen yliopisto, Jarmo J. Koski, johtajaylilääkäri, Etelä-Savon sosiaali- ja terveydenhuollon kuntayhtymä ESSOTE, Riitta Aejmelaeus, 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, hallintoyliääkäri, Helsingin ja Uudenmaan sairaanhoitopiiri, Nina Lindfors, opetus- ja tutkimuslinjajohtaja, Helsingin ja Uudenmaan sairaanhoitopiiri.

## 13 Suosituksen valmistelun vaiheet

Helmikuu 2021 Fimean arviointiraportin julkaisu

19.4.2021 suositusluonnoksen 1. käsittely lääkejaostossa

5.5.2021 Palko hyväksyi suositusluonnoksen vietäväksi kommentoitavaksi otakantaa.fi-palveluun

6.5-2.6.21 suositusluonnos kommentoitava otakantaa.fi palvelussa

11.6.2021 Lääkejaoston käsittely

17.6. 2021 Palko hyväksyi suosituksen

## 14 Viitteet

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

EMA. Valmisteyhteenvedo, durvalumabi (Imfinzi). Last updated 30.09.2020. [IMFINZI, INN-durvalumab \(europa.eu\)](#)

EMA. Assessment report (EPAR), Imfinzi. International non-proprietary name: durvalumab. EMA/CHMP/210563/2020. Last updated 30.9.2020. [Imfinzi | 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 \(nih.gov\)](#)

Goldman JW, Garassino MC, Chen Y, Özgüroğlu M, Dvorkin M, Trukhin D, et al. [Patient-reported outcomes with first-line durvalumab plus platinum-etoposide versus platinum-etoposide in extensive-stage small-cell lung cancer \(CASPIAN\): a randomized, controlled, open-label, phase III study - PubMed \(nih.gov\)](#)

Goldman JW, Dvorkin M, Chen Y, Reinmuth N, Hotta K, Trukhin D, et al. [Durvalumab, with or without tremelimumab, plus platinum-etoposide versus platinum-etoposide alone in first-line treatment of extensive-stage small-cell lung cancer \(CASPIAN\): updated results from a randomised, controlled, open-label, phase 3 trial - 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 \(nih.gov\)](#)

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 \(nih.gov\)](#)

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

Oravilahti T, Härkönen U, Kotajärvi J, Ruotsalainen J. Durvalumabin, etoposidin ja platinayhdisteen yhdistelmähoito levinneen pienisoluisen keuhkosyövän ensilinjan hoidossa. Lääkealan turvallisuus- ja kehittämiskeskus Fimea. Fimea kehittää, arvioi ja informoi -julkaisusarja 4/2021. 44 s. ISBN 978-952-7299-18-0. [cb03027c-e4b5-9cdb-30b3-eb677e50696e \(fimea.fi\)](#)

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 \(nih.gov\)](#)

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 \(nih.gov\)](#)