

Atetsolitsumabin, etoposidin ja karboplatiinin yhdistelmähoito levinneen pienisoluisen keuhkosyövän ensilinjan hoidossa

Uusien sairaalalääkkeiden arviointi

FIMEA KEHITTÄÄ
ARVIOI JA INFORMOI
3/2021

Atetsolitsumabin, etoposidin ja karboplatiinin yhdistelmähoito levinneen pienisoluisen keuhkosyövän ensilinjan hoidossa

Fimea kehittää, arvioi ja informoi
-julkaisusarja 3/2021

Julkaisuajankohta helmikuu/2021
Julkaisupaikka: Kuopio

© Lääkealan turvallisuus-
ja kehittämiskeskus
Fimea 2021

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
www.julkari.fi

ISBN 978-952-7299-17-3
ISSN-L 1799-7135
ISSN 1799-7143 (verkkojulkaisu)

Arviointiryhmä

Ulla Härkönen

LL, TtM, terveydenhuollon erikoislääkäri
Tutkijalääkäri
Lääkealan turvallisuus- ja kehittämiskeskus Fimea
Ei arviointiin liittyviä sidonnaisuuksia

Jarno Kotajärvi

Proviisori, TtM
Lääketaloustieteilijä
Lääkealan turvallisuus- ja kehittämiskeskus Fimea
Ei arviointiin liittyviä sidonnaisuuksia

Tuomas Oravilahti

Proviisori, FM, OTM
Lääketaloustieteilijä
Lääkealan turvallisuus- ja kehittämiskeskus
Fimea
Ei arviointiin liittyviä sidonnaisuuksia

Kliininen asiantuntija

Olli Tenhunen

LT, Yliääkäri
Lääkevalmisteiden arviointi -prosessi
Lääkealan turvallisuus- ja kehittämiskeskus
Fimea
Ei arviointiin liittyviä sidonnaisuuksia

Kliininen asiantuntija osallistuu arvioinnin suunnitteluun ja arviointiaiheen rajaukseen sekä kommentoi arviointiryhmän tuottamaa materiaalia, mutta ei osallistu arviointiraportin kirjoittamiseen. Arviointiryhmä huomioi kliinisen asiantuntijan kommentit arvioinnissa tarpeelliseksi katsomassaan laajuudessa. Arviointiraportin lopullisesta sisällöstä vastaa kokonaisuudessaan arviointiryhmä.

Lääkealan turvallisuus- ja kehittämiskeskus Fimean lakisääteisiin tehtäviin kuuluu lääkkeiden hoidollisen ja taloudellisen arvon arviointien tuottaminen ja kokoaminen. Arvioinnissa esitetyt tulokset ja näkökulmat eivät korvaa yksittäisen potilaan hoitopäätösten kohdalla terveydenhuollon ammattilaisen tekemää arviota, jossa otetaan tarkemmin huomioon potilaan yksilöllinen tilanne, esimerkiksi muut sairaudet.

Till Säkerhets- och utvecklingscentret för läkemedelsområdet Fimeas lagtima uppgifter hör att producera och sammanställa utvärderingar av det terapeutiska och ekonomiska värdet av läkemedel. De resultat och aspekter som framförs i föreliggande utvärdering ersätter inte en utvärdering som hälso- och sjukvårdspersonal har gjort beträffande en enskild patients behandlingsbeslut i vilken patientens individuella situation, exempelvis övriga sjukdomar, tas mer exakt i beaktande.

The legislative duties of the Finnish Medicines Agency Fimea include providing assessments of the therapeutic and economic value of pharmacotherapies. The results and perspectives presented in this assessment do not substitute the clinical decision made by a health care professional regarding an individual patient's treatment, in which more attention is given to the patient's individual situation, including comorbidities and prior medical history.

Sisällysluettelo

Tiivistelmä.....	5
Resumé	6
Abstract	7
Lyhenneluettelo.....	8
1. Johdanto.....	10
2. Arvioitava lääkehoito ja vertailuhoidot.....	11
2.1. Atetsolitsumabi levinneen pienisoluisen keuhkosyövän hoidossa	11
2.1.1. Atetsolitsumabi ja sen käyttöaiheet	11
2.1.2. Annostus.....	11
2.2. Hoitovaihtoehdot levinneen pienisoluisen keuhkosyövän hoidossa	11
3. Kliininen vaikuttavuus ja turvallisuus	13
3.1. IMpower133-tutkimuksen kuvaus	13
3.2. A + EK -hoidon vaikutus hoidon lopputuloksiin.....	15
3.2.1. Kokonaiselossaoloaika (OS)	16
3.2.2. Kokonaiselossaoloaika potilailla, jotka etenivät ylläpitohoitoon	17
3.2.3. Elossaoloaika ennen taudin etenemistä (PFS).....	18
3.2.4. Hoitovasteen saavuttaminen (ORR) ja vasteen kesto	19
3.2.5. Elämänlaatu.....	20
3.3. Alaryhmäanalyysit.....	20
3.4. Epäsuora vertailu D + EP -hoitoon	21
3.4.1. CASPIAN-tutkimuksen kuvaus.....	21
3.4.2. Epäsuoran vertailun tulokset.....	22
3.4.3. Epäsuoraan vertailuun liittyvät epävarmuustekijät.....	24
3.5. Turvallisuus.....	24
3.6. Meneillään olevat tutkimukset	27
3.7. Pohdinta.....	27
4. Kustannukset ja budjettivaikutus	30
4.1. Potilaskohtaiset kustannukset.....	30
4.2. Budjettivaikutukset	31
4.3. Kansainvälisiä taloudellisen arvon arviointeja	32
4.4. Pohdinta.....	33
5. Johtopäätökset	35
Lähteet	36
Liitteet	39

Tiivistelmä

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.

Avainsanat: Atetsolitsumabi, pienisoluisen keuhkosyöpä, SCLC

Atetsolitsumabi on PD-L1-vasta-aine, joka lisää immuunijärjestelmän kykyä hyökätä syöpäsoluja vastaan ja hidastaa sairauden etenemistä. Tässä arvioinnissa selvitettiin atetsolitsumabin hoidollisia ja taloudellisia vaikutuksia yhdessä etoposidin ja platinayhdisteen (karboplatiinin) kanssa (A + EK -hoito) levinneen pienisoluisen keuhkosyövän ensilinjan hoidossa. Tutkimusnäyttö tästä atetsolitsumabi-yhdistelmähoidon käyttöaiheesta perustuu pääasiassa kaksoissokkoutettuun faasin III IMpower133-tutkimukseen, jossa vertailuhoitona oli lumeen, etoposidin ja karboplatiinin yhdistelmä (L + EK).

Kokonaiselossaoloajan (OS) mediaani oli A + EK -ryhmässä 2,0 kuukautta pidempi kuin L + EK -ryhmässä (12,3 kuukautta vs. 10,3 kuukautta, hasardisuhde 0,70; 95 %:n luottamusväli 0,54–0,91). Mediaaniaika ennen taudin etenemistä tai kuolemaa (PFS) oli A + EK -ryhmässä 0,9 kuukautta pidempi kuin L + EK -ryhmässä (5,2 kk vs. 4,3 kk, HR 0,77; 95 %:n LV 0,63–0,95). Ryhmien väliset erot näyttävät muodostuvan atetsolitsumabi-ylläpito-hoidon aikana. Atetsolitsumabi saattaa siis tuoda lisähyötyä erityisesti sellaisille potilaille, jotka etenevät ylläpitovaiheeseen.

Epäsuorassa vertailussa ei todettu eroja OS- ja PFS-tuloksissa A + EK -hoidon ja D + EP -hoidon välillä (durvalumabi + etoposidi + platinayhdiste).

Hoitovasteen saavuttamisessa tai terveyteen liittyvässä elämänlaadussa ei ollut eroja ryhmien välillä. A + EK -hoidon turvallisuusprofiilissa ei noussut esiin uusia 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.

Suomen Syöpärekisterin mukaan, elossaoloajan mediaani oli 4,5 kuukautta potilailla, joilla diagnosoitiin pienisoluisen keuhkosyöpä vuosina 2014–2018. IMpower133-tutkimuksessa OS-mediaani oli huomattavasti pidempi kummassakin ryhmässä: A + EK -ryhmän potilailla 12,3 kuukautta ja L + EK -ryhmän potilailla 10,3 kuukautta. Todennäköisesti suomalaisessa potilasjoukossa ei ole mahdollista saavuttaa A + EK -hoidolla samaa suuruusluokkaa olevaa elossaolohyötyä kuin IMpower133-tutkimuksessa, koska tutkimuksen potilaat olivat nuoria ja hyväkuntoisia (ECOG 0–1) verrattuna suomalaisiin keuhkosyöpäpotilaisiin.

A + EK -hoidon potilaskohtaiset lääke- ja annostelukustannukset ovat noin 56 000 euroa, mikäli hoidon kesto on 29 viikkoa. Lisäkustannus pelkkään etoposidi-platinahoitoon (EP) verrattuna on noin 50 000 euroa. Durvalumabia sisältävään D + EP -hoitoon verrattuna potilaskohtaiset A + EK -hoidon kustannukset ovat 28 000 euroa pienemmät, tukkuhinnoin laskettuna. Fimean arvion mukaan, ensilinjan PD-L1-estäjähoitoon soveltuvia levinnyttä pienisoluisista keuhkosyöpää sairastavia potilaita on Suomessa vuosittain 114–145. Jos A + EK -hoitoa käytettäisiin kaikille näille potilaille, budjettivaikutus EP-hoitoon verrattuna olisi 5,7–7,2 miljoona euroa vuosittain. Atetsolitsumabin myyntiluvan haltija on ilmaissut kiinnostuksensa neuvotella hallitun käyttöönotton sopimuksesta.

Resumé

Härkönen U, Kotajärvi J, Oravilahti T. Kombinationsbehandling med atezolizumab, etoposid och karboplatin i första linjens behandling av avancerad småcellig lungcancer. Säkerhets- och utvecklingscentret för läkemedelsområdet Fimea. Publikationsserien Fimea utvecklar, utvärderar och informerar 3/2021. 52 s. ISBN 978-952-7299-17-3.

Nyckelord: Atezolizumab, småcellig lungcancer, SCLC

Atezolizumab är en PD-L1-antikropp som förbättrar immunsystemets förmåga att angripa cancerceller och bromsa sjukdomens framskridande. I denna utvärdering utreddes de terapeutiska och ekonomiska effekterna av atezolizumab tillsammans med etoposid och karboplatin (A + EK -behandling) i första linjens behandling av avancerad småcellig lungcancer. Forskningsbeviset på indikationen för denna atezolizumab-kombinationsbehandling grundar sig huvudsakligen på en dubbelblind fas III IMpower133-undersökning, där jämförelsebehandlingen var en kombination av placebo, etoposid och karboplatin (L + EK).

Medianen för total överlevnad (OS) var 2,0 månader längre i A + EK -gruppen än i L + EK -gruppen (12,3 månader vs. 10,3 månader, hazardkvot 0,70; 95 % konfidensintervall 0,54–0,91). Medianen för progressionsfri överlevnad (PFS) var 0,9 månader längre i A + EK -gruppen än i L + EK -gruppen (5,2 mån. vs. 4,3 mån., hazardkvot 0,77, 95 % KI 0,63–0,95). Skillnaderna mellan grupperna ser ut att uppstå under underhållsbehandlingen med atezolizumab. Atezolizumab kan alltså ge tilläggsfördel särskilt för patienter som fortsätter behandlingen till underhållsskedet.

I den indirekta jämförelsen konstaterades inga skillnader i OS- och PFS-resultaten mellan A + EK -behandlingen och D + EP -behandlingen (durvalumab + etoposid + platinakombination).

Det fanns inga skillnader i objektiva behandlingssvar (ORR) eller hälsorelaterad livskvalitet mellan grupperna. I A + EK -behandlingens säkerhetsprofil framkom inga nya orosmoment som inte skulle ha identifierats redan i samband med tidigare indikationer för atezolizumab. Dock förekom i A + EK-gruppen flera immunmedierade biverkningar och biverkningar som ledde till att behandlingen avslutades än i L + EK-gruppen.

Enligt Finlands cancerregister var medianen för överlevnadstiden 4,5 månader hos patienter som diagnosticerades med småcellig lungcancer åren 2014–2018. I IMpower133-undersökningen var OS-medianen längre i båda grupperna: För patienterna i A + EK-gruppen 12,3 månader och för patienterna i L + EK-gruppen 10,3 månader. Det är sannolikt inte möjligt att i finska patientgruppen uppnå en överlevnadsfördel av samma storleksordning med A + EK -behandling som i IMpower133-undersökningen, eftersom undersökningens patienter var unga och i god form (ECOG 0–1) jämfört med finska lungcancerpatienter.

Patientspecifika läkemedels- och doseringskostnaderna för A + EK -behandlingen är cirka 56 000 euro om behandlingen pågår i 29 veckor. Tilläggskostnaden jämfört med enbart etoposid-platinabehandling (EP) är cirka 50 000 euro. Jämfört med D + EP-behandlingen, som innehåller durvalumab, är patientspecifika kostnaderna för A + EK-behandlingen 28 000 euro mindre räknat i partiförsäljningspriser. Enligt Fimeas bedömning insjuknar 114–145 patienter i avancerad småcellig lungcancer som lämpar sig för första linjens PD-L1-hämmande behandling i Finland varje år. Om A + EK -behandlingen skulle användas åt alla dessa patienter skulle budgeteffekten jämfört med EP-behandlingen vara 5,7–7,2 miljoner euro per år. Innehavaren av försäljningstillståndet för atezolizumab har uttryckt sitt intresse för att förhandla om ett avtal om kontrollerad distribution.

Abstract

Härkönen U, Kotajärvi J, Oravilahti T. First-line treatment of extensive-stage small cell lung cancer with a combination of atezolizumab, etoposide and carboplatin. Finnish Medicines Agency Fimea. Serial Publication Fimea Develops, Assesses and Informs 3/2021. 52 s. ISBN 978-952-7299-17-3.

Keywords: atezolizumab, small cell lung cancer, SCLC

Atezolizumab is a PD-L1 antibody that enhances the ability of the immune system to attack cancer cells and slows down the progression of the disease. This assessment looks at the therapeutic and economic effect of atezolizumab combined with etoposide and a platinum compound (carboplatin) (A+EC treatment) in the first-line treatment of extensive-stage small cell lung cancer. Research evidence on this indication of atezolizumab combination treatment is mainly based on a double-blind phase III IMpower133 trial where the comparator treatment consisted of a combination of a placebo, etoposide and carboplatin (P+EC).

In the A+EC group, median overall survival (OS) was 2.0 months longer than in the P+EC group (12.3 months vs. 10.3 months; hazard ratio 0.70; 95% CI 0.54–0.91). Median progression-free survival (PFS), i.e. time to disease progression or death, was 0.9 months longer in the A+EC group compared to the P+EC group (5.2 months vs. 4.3 months; HR 0.77; 95% CI 0.63–0.95). The differences between the groups seem to occur during atezolizumab maintenance therapy. In other words, atezolizumab could offer additional benefit particularly to patients whose treatment continue to the maintenance phase.

In indirect comparison, no differences were observed in the OS and PFS results between the A+EC and the D+EP treatment (durvalumab + etoposide + platinum compound).

There were no differences between the groups in objective response rate or health-related quality of life. No new safety concerns were identified in the safety profile of the A+EC treatment in addition to those already identified in connection with the previous indications of atezolizumab. However, the number of immune-mediated adverse events and adverse events leading to treatment discontinuation was higher in the A+EC group than the P+EC group.

According to the Finnish Cancer Registry, median survival was 4.5 months for patients diagnosed with small cell lung cancer in 2014–2018. In the IMpower133 trial, median OS was longer in both groups: 12.3 months for patients in the A+EC group and 10.3 months for patients in the P+EC group. It is not probable that an OS benefit of the same magnitude would be reached with A+EC treatment in the Finnish patient population because the patients in the IMpower133 trial were young and had better performance score (ECOG 0–1) than Finnish lung cancer patients.

For A+EC treatment, drug and administration cost per patient amounts to approximately EUR 56,000 if the duration of the treatment is 29 weeks. The additional cost compared to etoposide + platinum (EP) alone is approximately EUR 50,000. Compared to the durvalumab treatment (D+EP), the cost of A+EC treatment per patient was EUR 28,000 lower, calculated based on wholesale prices. According to Fimea's estimate, there are approximately 114–145 Finnish patients with extensive-stage small cell lung cancer who are suitable for PD-L1 first-line inhibitor therapy per year. If A+EC treatment was used for all these patients, the budget impact would be EUR 5.7–7.2 million per year compared to EP treatment. The marketing authorisation holder of atezolizumab has indicated it is interested in negotiating a managed entry agreement.

Lyhenneluettelo

Lyhenne	Selitys
A + EK	Atetsolitsumabi + etoposidi + karboplatiini
bTMB	Kasvaimen mutaatiotaakka (Blood tumor mutational burden per megabase pair)
CADTH	Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health
D + EP	Durvalumabi + etoposidi + platinayhdiste (karboplatiini tai sisplatiini)
D + TEP	Durvalumabi + tremelimumabi + etoposidi + platinayhdiste (karboplatiini tai sisplatiini)
ECOG	Syöpäpotilaiden suorituskykyä kuvaava mittari (Eastern Cooperative Oncology Group)
EK	Etoposidi + karboplatiini
EMA	Euroopan lääkevirasto (European Medicines Agency)
EORTC QLQ-C30	Elämänlaatumittari (European Organization for the Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire Core 30)
EORTC QLQ-LC13	Elämänlaatumittari (European Organization for the Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire Lung Cancer Module)
EP	Etoposidi + platinayhdiste (karboplatiini tai sisplatiini)
EQ-5D-5L	Elämänlaatumittari (Euroqol 5-dimension 5-level)
ITT-populaatio	Hoitoaiepopulaatio (intention to treat population)
L + EK	Lume + etoposidi + karboplatiini
LV	Luottamusväli
NCCN	National Comprehensive Cancer Network
NICE	National Institute for Health and Care Excellence
ORR	Objektiivisesti arvioitu hoitovaste (objective response rate)
OS	Kokonaiselossaoloaika (overall survival)
PD-1	T-solun pinnalla oleva PD-1-reseptori (programmed death protein 1)
PD-L1	Kasvainsolun tai muun solun kuten esimerkiksi kasvaimen infiltroivan immuunisolun pinnalla oleva PD-1-ligandi (programmed death-ligand 1)
PFS	Elossaoloaika ennen taudin etenemistä (progression-free survival)
RECIST	Kriteeristö, jota käytetään kiinteiden kasvainten syövässä esimerkiksi taudin etenemisen ja hoitovasteen arviointiin (Response Evaluation Criteria in Solid Tumors).
SAE	Vakava haittatapahtuma (serious adverse event)

Lyhenne	Selitys
SEOM	Spanish Society of Medical Oncology
TLV	Tandvårds- och läkemedelsförmånsverket
TTD	Time to deterioration
VAC	Vinkristiini + doksorubisiini + syklofosfamidi
QALY	Laatupainotetut elinvuodet (quality adjusted life years)
VALG	Luokittelu, jota käytetään pienisoluisen keuhkosyövän levinneisyyden arviointiin (Veterans Administration Lung Study Group)

1. Johdanto

Arvioinnin kohteena oleva käyttöaihe: atetsolitsumabi yhdessä karboplatiinin ja etoposidin kanssa levinnyttä pienisoluista keuhkosyöpää (SCLC) sairastavien aikuispotilaiden ensilinjan hoidossa

Atetsolitsumabi on PD-L1-vasta-aine, joka lisää immuunijärjestelmän kykyä hyökätä syöpäsoluja vastaan ja hidastaa sairauden etenemistä. Tässä arvioinnissa selvitetään atetsolitsumabin hoidollisia ja taloudellisia vaikutuksia yhdessä etoposidin ja platinayhdisteen (karboplatiinin) kanssa levinneen pienisoluisen keuhkosyövän ensilinjan hoidossa (ks. **taulukko 1**). Atetsolitsumabilla on myös muita käyttöaihteita.

Syöpärekisterin tietojen mukaan Suomessa todettiin vuonna 2018 keuhko- tai henkitorvisyöpä 2 745 henkilöllä. Keuhkosyövän tärkein riskitekijä on tupakointi, josta arvioidaan johtuvan noin 90 % kaikista keuhkosyövistä. Myös altistuminen asbestille lisää keuhkosyövän riskiä erityisesti tupakointiin yhdistettynä. Pienisoluisen keuhkosyöpä on nopeasti etenevä keuhkosyövän alatyyppejä. Sen osuus kaikista keuhkosyövistä on noin 20 %. Syöpärekisterin tietojen mukaan Suomessa on vuosittain noin 370 uutta potilasta, joilla todetaan pienisoluisen keuhkosyöpä. Pienisoluisen keuhkosyöpä lähettää varhain etäpesäkkeitä ja 60 %:lla potilaista tauti on levinnyt jo toteamisvaiheeseen. (1, 2)

Kaikissa pienisoluisen keuhkosyövän levinneisyysasteissa solunsalpaajahoidon on keskeinen hoitomuoto. Levinneessä taudissa hoitovasteen saavuttaa 40–70 % potilaista. Keskimääräinen elinaika levinnyttä pienisoluista keuhkosyöpää sairastavilla on kuitenkin vain 7–11 kuukautta ja alle 5 % potilaista elää yli 2 vuotta. Ilman hoitoa pienisoluista keuhkosyöpää sairastavien keskimääräinen elinaika on 6–12 viikkoa. (1, 3)

Taulukko 1. Arviointiaiheen määrittely ja rajaus.

Väestö	Ensilinjan hoito aikuisilla potilailla, joilla on levinnyt pienisoluisen keuhkosyöpä
Arvioitava lääkehoito	<ul style="list-style-type: none">• Atetsolitsumabi + etoposidi + karboplatiini
Vertailuhoito	<ul style="list-style-type: none">• Etoposidi + platinayhdiste• Durvalumabi + etoposidi + platinayhdiste
Lopputulokset	<ul style="list-style-type: none">• Eloassaoloaika (OS)• Eloassaoloaika ennen taudin etenemistä (PFS)• Eloassaolo-osuus (12 kk, 18 kk, 24 kk)• Hoitovasteen saavuttaminen• Hoitovasteen kesto• Haittatapahtumat• Elämänlaatu• Kustannukset• Kustannusvaikuttavuus

2. Arvioitava lääkehoito ja vertailuhoidot

2.1. Atetsolitsumabi levinneen pienisoluisen keuhkosityövän hoidossa

2.1.1. Atetsolitsumabi ja sen käyttöaiheet

Atetsolitsumabi on humanisoitu monoklonaalinen vasta-aine, joka salpaa PD-L1:n vuorovaikutusta PD-1:n ja CD80:n (B7.1) kanssa. PD-L1:ä voi ilmentyä sekä kasvainsoluissa että kasvaimen liittyvissä immuunisoluissa, minkä seurauksena immuunijärjestelmä ei pysty havaitsemaan ja eliminoimaan kasvaimia. PD-L1:n vuorovaikutusten salpaaminen tehostaa kasvaimen kasvua ehkäiseviä immuunivasteita ja lisää T-soluaktivaatiota. (4)

Tässä arvioinnissa selvitetään atetsolitsumabin käyttöä yhdessä etoposidin ja karboplatiinin kanssa aikuisten levinneen pienisoluisen keuhkosityövän ensilinjan hoidossa.

Atetsolitsumabin aiemmat käyttöaiheet:

- paikallisesti edennyt tai metastasoitunut uroteelikarsinooma, 2. hoitolinja
- paikallisesti edennyt tai metastasoitunut ei-pienisoluisen keuhkosityöpä, 2. hoitolinja
- yhdessä bevasitumabin, paklitakselin ja karboplatiinin kanssa metastasoituneen ei-levyepiteeliperäisen ei-pienisoluisen keuhkosityövän hoitoon, 1. hoitolinja
- yhdessä nab-paklitakselin kanssa leikkaushoitoon soveltumattoman paikallisesti edenneen tai metastasoituneen kolmoisnegatiivisen rintasyövän hoitoon, 1. hoitolinja

2.1.2. Annostus

Atetsolitsumabi, etoposidi ja karboplatiini annetaan laskimoinfuusioina kolmen viikon hoitosyklinä, joita on yhteensä neljä. Tämän jälkeen atetsolitsumabi-infuusioita jatketaan kolmen viikon välein taudin etenemiseen saakka tai kunnes ilmenee toksisia vaikutuksia, joita ei voida hyväksyä. Kliinisen harkinnan mukaan atetsolitsumabi-hoitoa voidaan jatkaa taudin etenemisen jälkeenkin. (4)

- Atetsolitsumabi: 1200 mg hoitosyklin päivänä 1
- Etoposidi: 100 mg/m² hoitosyklin päivinä 1–3
- Karboplatiini: AUC 5 mg/ml minuutissa hoitosyklin päivänä 1

2.2. Hoitovaihtoehdot levinneen pienisoluisen keuhkosityövän hoidossa

Käypä hoito -suosituksen mukaan solunsalpaajahoido 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. Toisessa vaiheessa voidaan antaa samaa solunsalpaajayhdistelmää, jos vaste ensimmäisen solunsalpaajahoidon jälkeen on kestänyt kolme kuukautta tai kauemmin ennen relapsia. (1)

Euroopan onkologijärjestön ESMO:n vuonna 2013 julkaisemassa hoitosuosituksessa (5) suositellaan etoposidin ja karboplatiinin yhdistelmää levinneen pienisoluisen keuhkosityövän ensilinjan hoitona. Etoposidin ja sisplatiinin yhdistelmää suositellaan paikallisen taudin

hoidossa sekä nuorille potilaille. Kolmen kemoterapialääkkeen yhdistelmiä ei suositella lisääntyneiden haittojen vuoksi. Etoposidin ollessa vasta-aiheinen suositellaan irinotekaani-, sispaltiini-, gemitabiini-karboplatiini- tai topotekaani-sispaltiiniyhdistelmiä. Kemoterapiahoidon jatkamista pidempään kuin 4–6 sykliä ei suositella.

Yhdysvaltalaisen NCCN:n (National Comprehensive Cancer Network) vuoden 2020 hoitosuosituksen (6) mukaan levinnen taudin ensilinjan hoitona on etoposidi ja karboplatiini yhdistettynä durvalumabiin tai atetsolitsumabiin tai etoposidi ja sispaltiini yhdistettynä durvalumabiin siten että durvalumabi tai atetsolitsumabi jää ylläpitohoidoksi. Toissijaisesti suositellaan etoposidin ja platinayhdisteen yhdistelmää ja joissain tilanteissa platinayhdistettä irinotekaenin kanssa. Suosituksen mukaan neljä sykliä on suositeltava määrä, mutta joillekin potilaille voi sopia kuusi sykliä vasteen ja siedettävyyden perusteella arvioituna.

Tässä arvioinnissa atetsolitsumabin, etoposidin ja karboplatiinin yhdistelmää verrataan samaan hoitoon ilman atetsolitsumabia sekä durvalumabin, etoposidin ja platinayhdisteen yhdistelmään.

3. Kliininen vaikuttavuus ja turvallisuus

3.1. IMpower133-tutkimuksen kuvaus

Atetsolitsumabi-yhdistelmähoidon myyntilupa arvioinnin kohteena olevassa käyttöaiheessa perustuu yhteen päätutkimukseen, IMpower133 (7). Kirjallisuushaussa¹ tunnistettiin useampi tähän tutkimukseen liittyvä julkaisu (8-10), mutta ei muita hakukriteerit täyttäviä kliinisiä tutkimuksia. Kirjallisuushaun ajankohdan jälkeen IMpower133-tutkimuksesta on julkaistu myös päivitettyjä tuloksia (11).

Yhteenveto IMpower133-tutkimuksesta on **taulukossa 2**. Kyseessä on satunnaistettu, kaksoissokkoutettu ja lumekontrolloitu faasin I/III monikeskustutkimus. Faasin I osuudella tarkoitettiin sitä, että hoidon turvallisuutta arvioitiin ensimmäisen kerran siinä vaiheessa, kun kumpaankin hoitohaaraan oli rekrytoitu vähintään 12 potilasta ja he olivat saaneet vähintään kaksi hoitosykliä. Tässä arvioinnissa keskitytään tarkastelemaan pääasiassa faasin III tuloksia.

Potilaat

Tutkimukseen otettiin mukaan aikuisia, joilla oli levinnyt pienisoluinen keuhkosityöpä eivätkä he olleet saaneet aiempaa systeemistä hoitoa levinneeseen tautiin. Levinneellä taudilla tarkoitettiin pienisoluista keuhkosityöpää, joka ei sovellu leikkaushoitoon eikä täytä rajoittuneen² taudin kriteereitä. Keskushermostometastaasit sallittiin, mikäli ne oli hoidettu oireettomiksi. Potilaiden tuli olla hyväkuntoisia (ECOG³ 0–1). Keskeisiä poissulkukriteereitä olivat aiempi autoimmuunisairaus tai aiempi hoito CD137-agonistilla tai immuunivasteen vapauttajalla (immune-checkpoint blockade therapies). Sisäänotto- ja poissulkukriteerit on kuvattu tarkemmin **liitteessä 1**.

Potilaiden ominaispiirteet on koottu **liitteeseen 2**. Mediaani-ikä oli 64 vuotta ja 65 % oli miehiä. Entisiä tupakoitsijoita oli 60 % ja nykyisiä tupakoitsijoita 37 %. Suurimmalla osalla potilaista (93 %) tauti oli levinnyt jo diagnoosihetkellä (7). Etäpesäkkeet sijaitsivat useimmiten keuhkoissa (87 %), imusolmukkeissa (81 %), maksassa (37 %), keuhkopussissa (26 %) tai

¹ PubMed-haku 9.9.2020: ("atezolizumab" OR "MPDL3280A" OR "RG7446") AND ("SCLC" OR "ES-SCLC" OR "small cell lung cancer" OR ("lung cancer" AND "small cell" OR "small-cell")) NOT "non-small". Hakutuloksia 42, joista 39 hylättiin otsikon perusteella. Jäljelle jääneet kolme artikkelia (Horn ym. 2018, Mansfield ym. 2020, Nishio ym. 2019) liittyivät kaikki samaan tutkimukseen eli IMpower133-tutkimukseen.

² Rajoittuneella taudilla (limited small-cell lung cancer) tarkoitetaan VALG-luokittelun (Veterans Administration Lung Study Group) mukaan seuraavaa: 1) disease confined to one hemithorax, although local extensions may be present; 2) no extrathoracic metastases except for possible ipsilateral, supraclavicular nodes if they can be included in the same portal as the primary tumor; and primary tumor and regional nodes that can be adequately treated and totally encompassed in every portal. (Horn ym. 2018, Supplementary Appendix, Table S1)

³ ECOG = Eastern Cooperative Oncology Group. Kuusiportainen suorituskyvyn mittari, jossa 0 tarkoittaa normaalia suorituskykyä ja 5 tarkoittaa kuollutta.

luustossa (20 %). Aiempaa syöpäkirurgiaa oli saanut 14 % potilaista, sädehoitoa 13 % ja solunsalpaajahoitoa (rajoittuneeseen tautiin) 5 %.

Taulukko 2. Yhteenveto kliinisen vaikuttavuuden arviointiin mukaan otetuista tutkimuksista.

	IMpower133-tutkimus
Tutkimusasetelma	Faasin I/III satunnaistettu kaksoissokkoutettu monikeskustutkimus
Tunnisteet	GO30081, Clinical Trials: NCT02763579, EudraCT: 2015-004861-97
Potilaat	Aikuispotilaat, joilla on levinnyt pienisolainen keuhkosityöpä eivätkä he ole saaneet aiempaa systeemistä hoitoa levinneeseen tautiin. Keskushermostometastaasit sallittiin, mikäli ne olivat oireettomia.
Interventio	<ul style="list-style-type: none"> Induktiovaihe: atetsolitsumabi + karboplatiini + etoposidi, 21 päivän välein, yhteensä neljä sykliä. Ylläpitovaihe: atetsolitsumabi 21 päivän välein. (n = 201)
Vertailuhoidot	<ul style="list-style-type: none"> Induktiovaihe: lume + karboplatiini + etoposidi, 21 päivän välein, yhteensä neljä sykliä. Ylläpitovaihe: lume 21 päivän välein. (n = 202)
Ensisijainen lopputulosmuuttuja	<ul style="list-style-type: none"> Kokonaiselossaoloaika (OS) Elossaoloaika ennen taudin etenemistä (PFS)
Toissijaiset lopputulosmuuttujat	<ul style="list-style-type: none"> Objektiivinen hoitovasteosuus (ORR) tutkijan arvioimana Hoitovasteen kesto 6 kuukauden ja 12 kuukauden PFS-osuudet 1 ja 2 vuoden elossaolo-osuudet Aika voinnin huononemiseen (TTD, time to deterioration), potilaan raportoimat oireet ja elämänlaatu
Seuranta-ajan mediaani	<ul style="list-style-type: none"> Primaarianalyysi 24.4.2018: 13,9 kk. Päivitetty analyysi 24.1.2019: 22,9 kk.
Lähteet	<ul style="list-style-type: none"> Analyysi 24.4.2018: atetsolitsumabi-EPAR (7), Horn ym. 2018 (8), Mansfield ym. 2020 (9). Analyysi 24.1.2019: atetsolitsumabi-EPAR (7), Liu ym. 2021 (11).

Interventio ja vertailuhoito

Potilaat satunnaistettiin suhteessa 1:1 A + EK -ryhmään (atetsolitsumabi + etoposidi + karboplatiini, n = 201) tai L + EK -ryhmään (lume + etoposidi + karboplatiini, n = 202). Kummassakin ryhmässä potilaat saivat kolmen viikon välein ja yhteensä neljän syklin ajan

- karboplatiinia AUC 5 mg/ml/min, syklin ensimmäisenä päivänä ja
- etoposidia 100 mg/m², syklin päivinä 1–3.

Lisäksi potilaat saivat atetsolitsumabia 1 200 mg tai lumetta syklin ensimmäisenä päivänä. Kaikki lääkkeet annosteltiin laskimoon. Neljän syklin eli induktiovaiheen jälkeen seurasi ylläpitohoito, jolloin potilaat saivat ainoastaan atetsolitsumabia (1 200 mg) tai lumetta sen mukaan, kumpaan ryhmään heidät oli satunnaistettu. Myös ylläpito-hoidossa annosteluväli oli

21 päivää. Ylläpitohoidon aikana sallittiin profylaktinen pään alueen sädehoito. Rintakehän alueelle sallittiin palliatiivinen sädehoito, mutta ei kuratiiviseksi tarkoitettua sädehoitoa (7).

Tarvittaessa, esimerkiksi haittatapahtumien vuoksi, annosteluväliä oli lupa pidentää enintään 105 päivään. Atetsolitsumabi-annoksen pienentämistä ei sallittu, mutta karboplatiinin ja etoposidin osalta tämä oli mahdollista. Mikäli karboplatiinin tai etoposidin annosta pienennettiin, paluu täyteen annokseen ei ollut enää sallittua.

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. Lisäksi hoidon jatkamisen edellytyksenä oli potilaan suostumus ja se, ettei kasvain ollut edennyt anatomisesti kriittisille alueille (esim. leptomenigeaalinen tauti), joita ei voitu hoitaa tutkimusprotokollan sallimilla interventioilla.

Hoidon kesto ja jatkohoidot

Analyysiajankohtaan 24.4.2018 mennessä hoidon keston mediaani oli A + EK -ryhmässä 4,7 kuukautta ja L + EK -ryhmässä 4,1 kuukautta. Vastaavasti hoidon keston keskiarvot olivat 5,7 kuukautta ja 5,0 kuukautta. Toteutuneiden atetsolitsumabi-annosten keskiarvo oli A + EK -ryhmän potilailla 8,5. Hoito oli kestänyt yli 12 kuukautta 12 %:lla A + EK -ryhmän potilaista ja 6 %:lla L + EK -ryhmän potilaista (Horn ym. 2018 (8), Supplementary Appendix, Table S6). Hoito jatkui edelleen 11 %:lla A + EK -ryhmän ja 5 %:lla L + EK -ryhmän potilaista. (7, 8)

Analyysiajankohtaan 24.4.2018 mennessä 52 % A + EK -ryhmän potilaista ja 57 % L + EK -ryhmän potilaista oli saanut vähintään yhtä jatkohoitoa eli toisen linjan hoitoa. Kolmannen linjan hoitoa oli saanut vastaavasti 14 % ja 19 % potilaista ja neljännen linjan hoitoa 1 % ja 7 %. Toteutuneita jatkohoitoja olivat:

- kemoterapia, muu kuin antrasykliini: 40 % A + EK -ryhmän ja 44 % L + EK -ryhmän potilaista
- kemoterapia, antrasykliini: 15 % A + EK -ryhmän ja 23 % L + EK -ryhmän potilaista
- immunoterapia: 3 % A + EK -ryhmän ja 7 % L + EK -ryhmän potilaista
- muu hoito: 1 % A + EK -ryhmän ja 1 % L + EK -ryhmän potilaista
- kohdennettu hoito: 1 % A + EK -ryhmän ja 0,5 % L + EK -ryhmän potilaista. (7, 8)

Lopputulospuuttajat

IMpower133-tutkimuksen ensisijaisia lopputulospuuttajia olivat kokonaiselossaoloaika (OS) ja elossaoloaika ennen taudin etenemistä (PFS) tutkijan arvioimana. Molemmat analysoitiin hoitoaiepopulaatiosta (ITT-populaatio). Kokonaiselossaoloajalla tarkoitettiin aikaa satunnaistamisesta kuolemaan, kuolinsyystä riippumatta. PFS-muuttujalla tarkoitettiin aikaa satunnaistamisesta taudin etenemiseen tai kuolemaan. Taudin etenemistä arvioitiin RECIST v1.1-kriteerein (Response Evaluation Criteria in Solid Tumors).

Tärkeimmät toissijaiset lopputulospuuttajat olivat objektiivinen hoitovasteisuus tutkijan arvioimana sekä hoitovasteen kesto. Myös hoitovastetta arvioitiin RECIST v1.1-kriteerein.

3.2. A + EK -hoidon vaikutus hoidon lopputuloksiin

Tässä arvioinnissa raportoidaan tuloksia soveltuvin osin IMpower133-tutkimuksen kahdesta eri analyysiajankohdasta, 24.4.2018 ja 24.1.2019. Edellä mainittuna ajankohtana seuranta-ajan mediaani oli 13,9 kuukautta ja päivitetystä analyysissä 22,9 kuukautta.

3.2.1. Kokonaiselossaoloaika (OS)

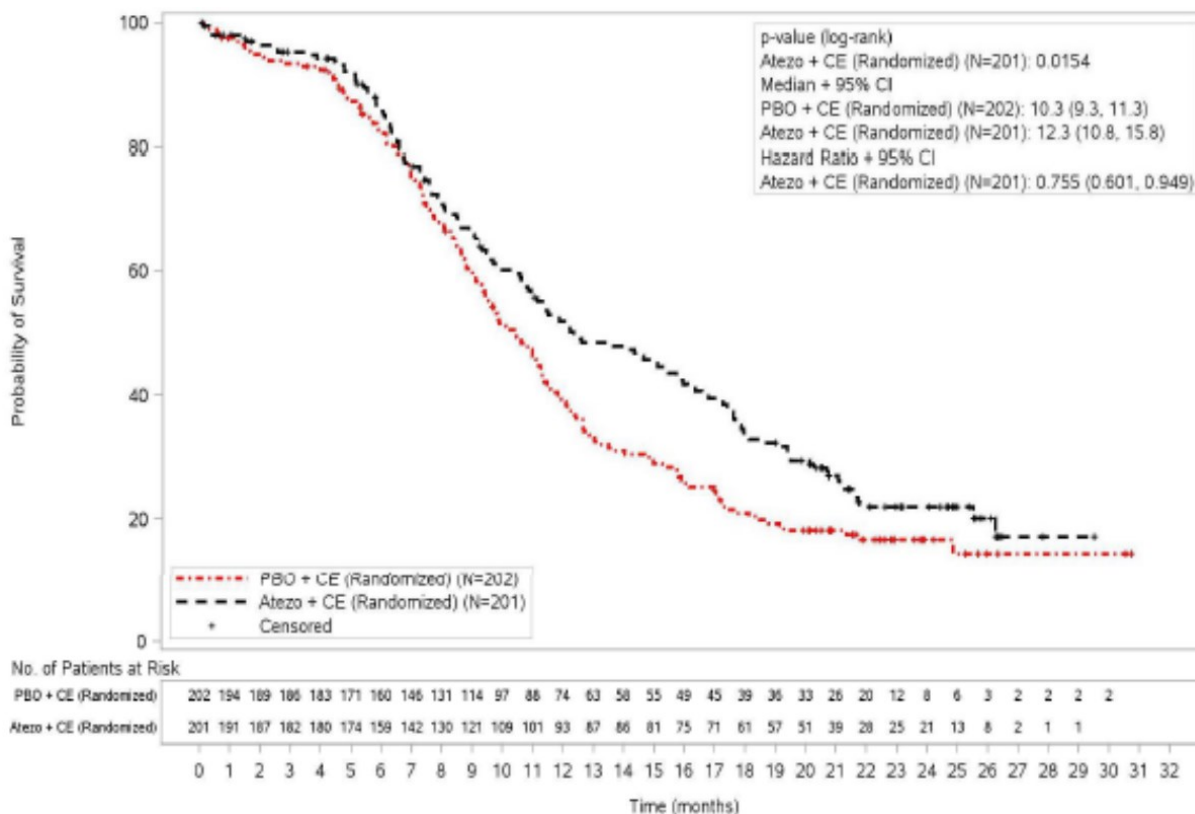
IMpower133-tutkimuksen päivitettyyn analyysiin (24.1.2019, **taulukko 3** ja **kuvio 1**) mennessä 71 % A + EK -ryhmän ja 80 % L + EK -ryhmän potilaista oli kuollut. Yhden vuoden estimoidut elossaolo-osuudet olivat vastaavasti 52 % ja 38 % ja kahden vuoden estimoidut elossaolo-osuudet 22 % ja 17 %. Kokonaiselossaoloajan mediaani oli A + EK -ryhmässä 2,0 kuukautta pidempi kuin L + EK -ryhmässä (12,3 kuukautta vs. 10,3 kuukautta, hasardisuhde 0,70; 95 %:n luottamusväli 0,54–0,91).

Kuviosta 1 nähdään, että ryhmien välille alkaa muodostua eroa vasta kuukaudesta 8 eteenpäin. Myyntiluvan haltija toimitti Fimean käyttöön elossaoloon liittyviä lisäanalyysin tuloksia potilaista, jotka saivat vähintään yhden annoksen ylläpitohoitoa eli atetsolitsumabi-monoterapiaa tai pelkkää lumetta. Nämä lisäanalyysin tulokset esitetään **luvussa 3.2.2**.

Taulukko 3. Elossaoloon liittyvät IMpower133-tutkimuksen tulokset, analyysiajankohta 24.1.2019 (päivitetty analyysi).

	A + EK -ryhmä (N = 201)	L + EK -ryhmä (N = 202)	Hasardisuhde (95 %:n LV)
Kuolleiden määrä, n (%)	142 (70,6)	160 (79,8)	
OS-mediaani, kuukautta	12,3	10,3	HR 0,76 (0,60–0,95)
12 kuukauden estimoitu elossaolo-osuus, (%)	51,9	39,0	–
18 kuukauden estimoitu elossaolo-osuus, (%)	34,0	21,0	–
24 kuukauden estimoitu elossaolo-osuus, (%)	22,0	16,8	–

A + EK: atetsolitsumabi + etoposidi + karboplatiini; **L + EK:** lume + etoposidi + karboplatiini.
Lähde: atetsolitsumabi-EPAR, Horn ym. 2018 (7, 8)



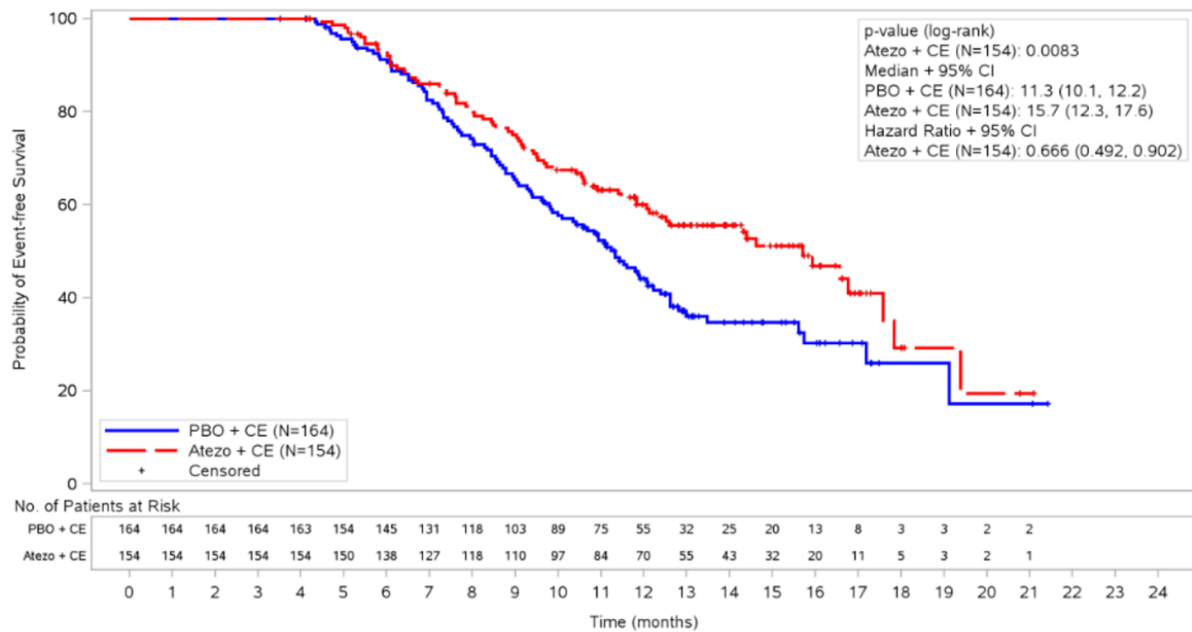
Kuvio 1. Kaplan-Meier-käyrät, kokonaiselossaoloaika. Päivitetty analyysi 24.1.2019. Lähde: atetsolitsumabi-EPAR (7)

3.2.2. Kokonaiselossaoloaika potilailla, jotka etenivät ylläpitohoitoon

Myyntiluvan haltija toimitti Fimean käyttöön lisäanalyysin tuloksia IMpower133-tutkimuksesta. Tulokset on julkaistu kongressiesityksenä (12) World Conference Lung Cancer (WLCL) -kongressissa tammikuussa 2021. Lisäanalyysi koskee potilasjoukkoa, joka eteni ylläpitovaiheeseen eli heidän hoitonsa jatkui protokollan mukaisesti induktiohoidon jälkeen. Tällaisia potilaita oli A + EK -ryhmässä 154 (77 %) ja L + EK -ryhmässä 164 (81 %). Myyntiluvan haltijan mukaan, ylläpitovaiheessa hoidettu potilasjoukko vastasi ominaisuuksiltaan ITT-populaatiota. Tulokset on raportoitu primaarianalyysin ajankohdasta 24.4.2018, jolloin seuranta-ajan mediaani oli 13,9 kuukautta. (13)

Potilailla, jotka aloittivat ylläpitohoidon, kokonaiselossaoloajan 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). Hasardisuhde oli 0,67 (95 %:n LV 0,49–0,90). Kaplan-Meier-käyrien välinen etäisyys on suurimmillaan kohdassa, jossa elossaolon todennäköisyys on noin 50 % (**kuvio 2**), ja tämä selittää OS-mediaanitulosten eroa ryhmien välillä. (13)

Kun ryhmien välistä eroa tarkasteltiin ainoastaan ylläpitovaiheen alusta mitattuna, elossaoloajan hasardisuhde oli 0,59 (95 %:n LV 0,43–0,81). (13)



Kuvio 2. Kaplan-Meier-käyrät, kokonaiselossaoloaika potilailla, jotka saivat vähintään yhden annoksen ylläpitohoitoa. Analyysiajankohta 24.4.2018. Lähde: Myyntiluvan haltijan toimittama tieto (13)

3.2.3. Elossaoloaika ennen taudin etenemistä (PFS)

Analyysiajankohtaan 24.4.2018 mennessä (**taulukko 4**) 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, hasardisuhde 0,77; 95 %:n LV 0,62–0,96).

Päivitetystä analyysistä (24.1.2019) PFS-mediaanit olivat samat kuin primaarianalyysissä, 5,2 kuukautta ja 4,3 kuukautta (hasardisuhde 0,77; 95 %:n LV 0,63–0,95) (11).

Taulukko 4. PFS-tulokset IMpower133-tutkimuksesta, analyysiajankohta 24.4.2018.

	A + EK -ryhmä (N = 201)	L + EK -ryhmä (N = 202)	Hasardisuhde (95 %:n LV)
PFS-tapahtumia ^a , n (%)	171 (85,1)	189 (93,6)	–
PFS-mediaani, kuukautta (95 %:n LV)	5,2 (4,4–5,6)	4,3 (4,2–4,5)	HR 0,77 (0,62–0,96)
6 kuukauden estimoitu PFS- osuus, (%)	30,9	22,4	–
12 kuukauden estimoitu PFS- osuus, (%)	12,6	5,4	–

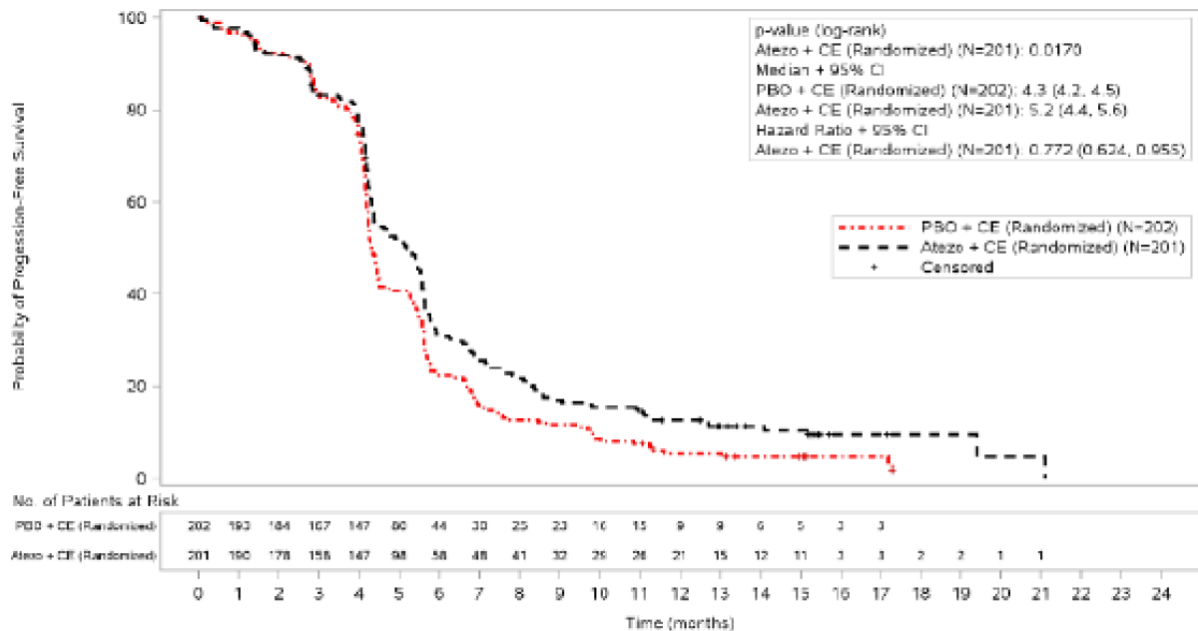
A + EK: atetsolitsumabi + etoposidi + karboplatiini; **L + EK:** lume + etoposidi + karboplatiini; **LV:** luottamusväli; **PFS:** elossoloaika ennen taudin etenemistä.

^aPFS-tapahtumalla tarkoitetaan taudin etenemistä tai kuolemaa.

Lähteet: atetsolitsumabi-EPAR, Horn ym. 2018 (7, 8)

PFS-tuloksia kuvaavista Kaplan-Meier-käyristä (**kuvio 3**) nähdään, että ensimmäisen neljän kuukauden ajan ryhmien välillä ei ole eroa. Ryhmien välinen pieni ero muodostuu vasta

tämän jälkeen eli aikana, jolloin A + EK -ryhmän potilaat saavat atetsolitsumabi-monoterapiaa ylläpitohoitona ja L + EK -ryhmän potilaat saavat pelkää lumetta.



Kuvio 3. Kaplan-Meier-käyrät, elossaoloaika ennen taudin etenemistä, analyysiajankohta 24.4.2018. Lähde: atetsolitsumabi-EPAR (7)

3.2.4. Hoitovasteen saavuttaminen (ORR) ja vasteen kesto

Tutkijan arviomassa hoitovasteen saavuttamisessa ei ollut eroja ryhmien välillä (**taulukko 7**) (8). Primaarianalyysissä (24.4.2018) varmistetun hoitovasteen (confirmed ORR) saavutti 60 % A + EK -ryhmän potilaista ja 64 % L + EK -ryhmän potilaista. Hoitovasteosuudet olivat sama myös päivitettyssä analyysissä 24.1.2019 (11). Suurimmalla osalla vaste oli osittainen. Vain viisi potilasta A + EK -ryhmässä (2,5 %) ja yksi potilas L + EK -ryhmässä (0,5 %) saavuttivat täydellisen vasteen. (8)

Päivitetyn analyysin mukaan hoitovasteen kesto oli hieman pidempi A + EK -ryhmässä. Niillä potilailla, jotka saavuttivat täydellisen tai osittaisen hoitovasteen, vasteen keston mediaani oli A + EK -ryhmässä 4,2 kuukautta ja L + EK -ryhmässä 3,9 kuukautta (hasardisuhde 0,67; 95 %:n LV 0,51–0,88). (11)

Taulukko 5. Hoitovasteen saavuttaminen IMpower133-tutkimuksessa, analyysiajankohta 24.4.2018.

	A + EK -ryhmä (N = 201)	L + EK -ryhmä (N = 202)	Vetosuhde eli OR (95 %-n LV)
Objektiivinen hoitovaste	121 (60,2)	130 (64,4)	0,84 (0,56–1,25)
• täydellinen vaste, n (%)	5 (2,5)	2 (1,0)	–
• osittainen vaste, n (%)	116 (57,7)	128 (63,4)	–
Vaste jatkuu edelleen, n/N (%)	18/121 (14,9)	7/130 (5,4)	–
Stabiili tauti, n (%)	42 (20,9)	43 (21,3)	–
Progressiivinen tauti, n (%)	22 (10,9)	14 (6,9)	–
Tieto puuttuu tai ei arvioitavissa, n (%)	16 (8,0)	15 (7,4)	–

A + EK: atetsolitsumabi + etoposidi + karboplatiini; **L + EK:** lume + etoposidi + karboplatiini.
Lähteet: atetsolitsumabi-EPAR (7), Horn ym. 2018 (8)

3.2.5. Elämänlaatu

IMpower133-tutkimuksessa terveyteen liittyvää elämänlaatua mitattiin geneerisellä EQ-5D-5L-mittarilla sekä kahdella sairausspesifisellä mittarilla, EORTC QLQ-C30⁴ ja EORTC QLQ-LC13⁵. Sairausspesifisiä mittareita käytettiin jokaisen hoitosyklin ensimmäisenä päivänä sekä kolmen ja kuuden kuukauden kuluttua hoidon lopettamisen jälkeen. Potilaat täyttivät kyselyn elektronisella laitteella. Alkutilanteessa 88 % potilaista täytti QLQ-C30-kyselyn ja 85 % QLQ-LC13-kyselyn. Viikolla 54 vain 8 % hoitoaiepopulaation potilaista jatkoi edelleen tutkimushoitoa ja vastasi kyselyihin. (9)

Potilaiden raportoimia oireisiin ja elämänlaatuun liittyviä tuloksia on raportoitu visuaalisesti tieteellisessä julkaisussa (9) (figure 1, figure 2). A + EK- ja L + EK -ryhmien välillä ei todettu merkittäviä eroja.

3.3. Alaryhmäanalyysit

IMpower133-tutkimuksessa ennalta määritellyjä alaryhmiä olivat ikä, sukupuoli, etninen tausta, suorituskyky, tupakointi, aivometastaasit, maksametastaasit, muut metastaasit ja kasvaimen mutaatiotaakka eli bTMB-biomarkkerin ilmentyminen. Näistä alaryhmistä on raportoitu PFS-tulokset (analyysiajankohta 24.4.2018) ja OS-tulokset (analyysiajankohta 24.1.2019). Alaryhmäanalyysissä ei tunnistettu hoidon vaikuttavuutta ennustavia tekijöitä (7). Alla esitetään kuitenkin joitain huomioita potilaan ikään ja kasvaimen PD-L1-ilmentymiseen liittyen. Lisäksi **luvussa 3.2.2** on raportoitu elossaolotuloksia niistä potilaista, jotka etenivät atetsolitsumabi-ylläpitohoitoon.

⁴ European Organization for the Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire Core 30

⁵ European Organization for the Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire Lung Cancer Module

Potilaan ikä

IMpower133-tutkimuksen potilaista 54 % oli alle 65-vuotiaita, 36 % oli 65–74-vuotiaita, 10 % oli 75–84-vuotiaita ja 0,5 % oli täyttänyt 85 vuotta. PFS-tulokset olivat kaikissa ikäryhmissä samankaltaiset, mutta kokonaiselossaoloaika oli jonkin verran pidempi vanhemmissa ikäryhmissä (**liitetaulukko 3A**). Tämän poikkeuksellisen löydöksen syy ei ole selvillä.

Kasvaimen PD-L1-ilmentyminen

Lisäanalyysinä on raportoitu kokonaiselossaoloaikaan liittyviä tuloksia kasvaimen PD-L1-ilmentymän mukaan. PD-L1-ilmentymää oli mahdollista arvioida vain 42 % näytteistä (75 potilaan näyte A + EK -ryhmästä ja 93 potilaan näyte L + EK -ryhmästä). Lisäksi osalla potilaista tähän immunohistokemialliseen värjäykseen käytetty kudospäilyte näyte oli yli 12 kuukautta vanha.

Niistä 168 kasvaimesta, joista PD-L1-ilmentyminen oli mahdollista tutkia, 55 % oli PD-L1-positiivisia ja 45 % oli PD-L1-negatiivisia. PD-L1-positiiviseksi luokiteltiin kasvaimet, joissa PD-L1:a ilmentävien kasvainsolujen tai kasvaimen hakeutuneiden imusolujen osuus oli vähintään 1 %.

Alaryhmäanalyysin tuloksena (ks. **liite 3**) todettiin, että A + EK -hoidon vaikutus kokonaiselossaoloaikaan oli L + EK -hoitoon verrattuna tilastollisesti merkitsevä vain PD-L1-negatiivisilla kasvaimilla. PD-L1-positiivisilla kasvaimilla kokonaiselossaolon hasardisuhde oli 0,90 (95 %:n LV 0,56–1,46) ja PD-L1-negatiivisilla 0,57 (0,34–0,94). EMA:n arviointiraportissa kuitenkin pohditaan, ettei tämän tuloksen perusteella ole mahdollista tehdä luotettavia johtopäätöksiä siitä, voiko PD-L1-ilmenemistä käyttää ennustavana biomarkerina: analyysi tehtiin retrospektiivisesti ja näytteitä oli käytettävissä vain pieneltä potilasjoukolta (42 % hoitoaiepopulaatiosta).

3.4. Epäsuora vertailu D + EP -hoitoon

A + EK -hoitoa ei ole kliinisissä tutkimuksissa verrattu D + EP -hoitoon (durvalumabi + etoposidi + platinayhdiste). Durvalumabia sisältävälle yhdistelmähoidolle on myönnetty myyntilupa levinneen pienisoluisen keuhkosityövän ensilinjan hoitoon syyskuussa 2020. Myyntilupa perustuu pääasiassa CASPIAN-tutkimukseen (14).

Fimean arviointiryhmä toteutti epäsuoran vertailun IMpower133- ja CASPIAN-tutkimusten välillä. Vertailu tehtiin Bucherin menetelmää (15) noudattaen.

3.4.1. CASPIAN-tutkimuksen kuvaus

CASPIAN on sokkouttamaton faasin III tutkimus, jossa potilailla oli levinnyt pienisoluisen keuhkosityöpä (levinneisyysaste IV tai T3–4) eivätkä he olleet saaneet aiempaa hoitoa tähän tautiin. Potilaat (N = 805) satunnaistettiin suhteessa 1:1:1 saamaan jotakin seuraavista hoitovaihtoehdoista:

- etoposidi 80–100 mg/m² + platinayhdiste (jatkossa EP)
- etoposidi 80–100 mg/m² + platinayhdiste + durvalumabi 1 500 mg (jatkossa D + EP)
- etoposidi 80–100 mg/m² + platinayhdiste + durvalumabi 1 500 mg + tremelimumabi 75 mg (jatkossa D + TEP)

Platinayhdisteellä tarkoitettiin karpoplatiinia (AUC 5-6 mg/ml/min) tai sisplatiinia (75–80 mg/m²). Etoposidia, platinayhdistettä ja tremelimumabia annosteltiin enintään neljän syklin ajan (syklin pituus 21 vuorokautta). Lisäksi EP-ryhmän potilaat saattoivat tutkijan harkinnan mukaan saada kaksi ylimääräistä sykliä etoposidi-platina-hoitoa sekä profylaktisen pään alueen sädehoidon. Durvalumabi-hoitoa jatkettiin monoterapiana taudin etenemiseen

saakka tai kunnes ilmaantui sietämättömiä haittavaikutuksia tai muut lopetuskriteerit täytyivät. Durvalumabi-hoidon jatkaminen taudin etenemisen jälkeen oli sallittua, mikäli hoidosta oli havaittu kliinistä hyötyä. Ylläpito-hoidossa durvalumabin annosteluväli oli neljä viikkoa.

Tässä yhteydessä keskitytään tarkastelemaan kahta ensin mainittua tutkimushaaraa eli D + EP -hoitoa verrattuna EP-hoitoon. Potilaiden keskeisimmät ominaispiirteet näissä tutkimushaaroissa on koottu **liitteeseen 2**.

IMpower133-tutkimukseen verrattuna CASPIAN-tutkimuksen potilaat olivat hieman nuorempia (yli 64-vuotiaiden osuus oli 40 % vs. 46 %) ja miesten osuus oli hieman suurempi (70 % vs. 65 %). Myös tupakointistatuksessa oli pieniä eroja, mutta potilaiden suorituskyky ja etninen tausta olivat tutkimuksissa samankaltaiset.

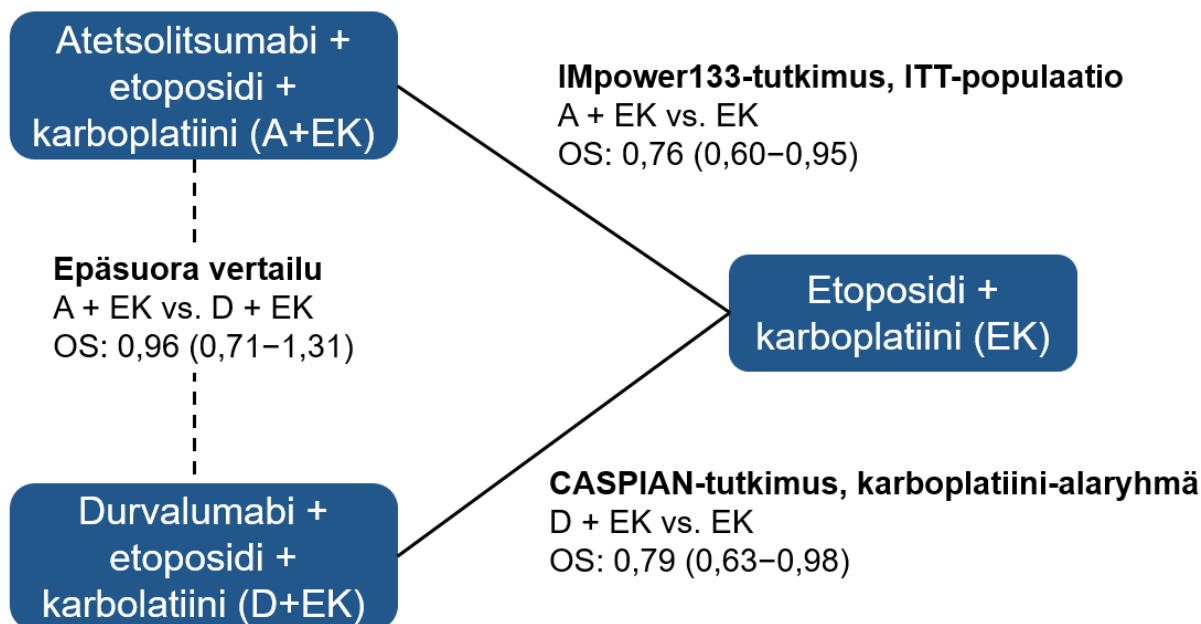
IMpower133- ja CASPIAN-tutkimuksissa käytettiin erilaisia luokitteluja taudin levinneisyyden arviointiin, ja siksi taudin vakavuusasteen yksiselitteinen vertailu ei ole mahdollista. CASPIAN-tutkimuksessa 10 %:lla oli levinneisyysasteen III tauti, ja aiempia syöpähoitoja (solunsalpaajat, sädehoito, leikkaushoitoa) saaneiden potilaiden osuus oli pienempi kuin IMpower133-tutkimuksessa (**liitetaulukko 2**). IMpower133-tutkimukseen hyväksyttiin mukaan potilaita, jotka olivat aiemmin saaneet kuratiivistavoitteista hoitoa pienisoluisen keuhkosityövän rajoittuneeseen tautimuotoon. Näin ollen on mahdollista, että nuorempi ikäprofiili huomioden, CASPIAN-tutkimuksen potilailla saattoi olla hieman lievempi tautimuoto ja/tai paremmat edellytykset taudista toipumiselle.

Fimean näkemyksen mukaan IMpower133- ja CASPIAN-tutkimukset ovat kuitenkin menetelmiltään ja väestöltään riittävän samankaltaisia, mikä mahdollistaa epäsuoran vertailun tekemisen.

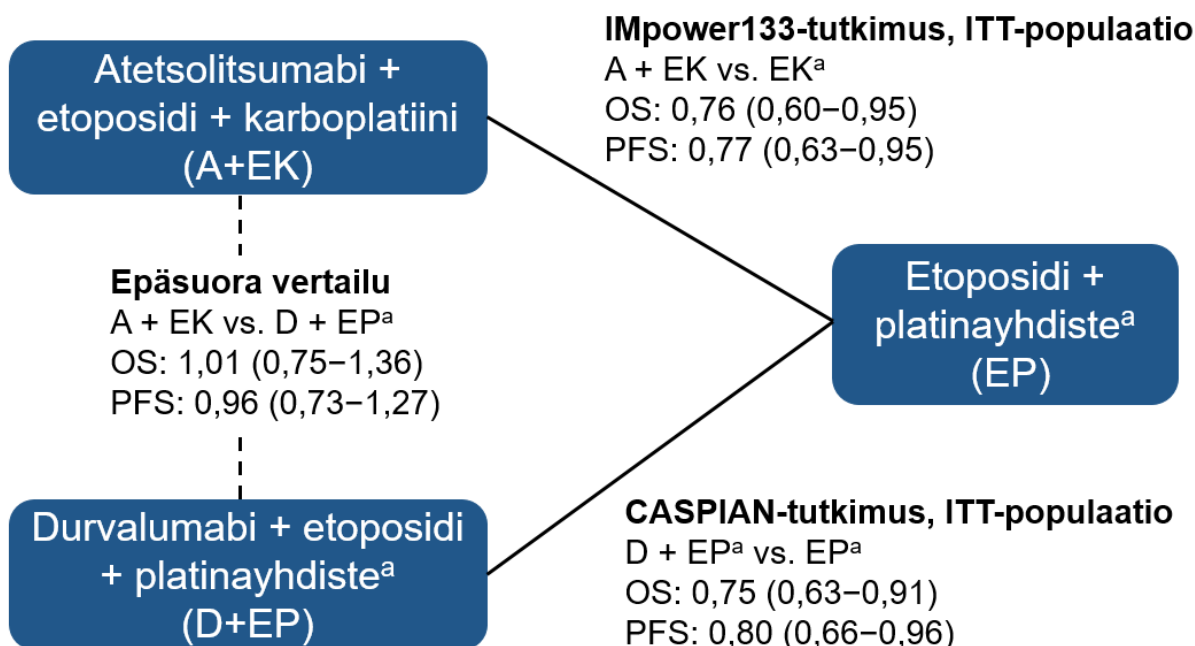
3.4.2. Epäsuoran vertailun tulokset

Kokonaiselossaoloajassa ei todettu eroja A + EK -hoidon ja D + EP -hoidon välillä (**kuviot 4 ja 5**). Epäsuorasta vertailusta tehtiin kaksi eri versiota: toisessa käytettiin molempien tutkimusten ITT-populaatioita (**kuvio 5**) ja toisessa vertailtiin niitä potilaita, jotka saivat platinayhdisteenä karboplatiinia (**kuvio 4**). Vertailuissa käytettiin päivitettyjen analyysien tuloksia kummastakin tutkimuksesta: IMpower133-tutkimuksessa analyysiajankohta oli 24.1.2019 ja CASPIAN-tutkimuksessa 27.1.2020.

Elossaoloajassa ennen taudin etenemistä (PFS) ei myöskään todettu eroja atetsolitsumabi-yhdistelmähoidon ja durvalumabi-yhdistelmähoidon välillä (**kuvio 5**). Vertailu tehtiin päivitettyjen analyysien tuloksista, samoista analyysiajankohdista kuin OS-tulosten vertailu. CASPIAN-tutkimuksesta ei ollut käytettävissä PFS-muuttujan tuloksia karboplatiini-alaryhmästä.



Kuvio 4. A + EK -hoidon ja D + EK -hoidon välinen epäsuora vertailu pienisoluisen keuhkosityövän ensilinjan hoidossa, platinayhdisteenä karboplatiini. Kuviossa on esitetty kokonaiselossaoloajan (OS) hasardisuhteet (95 %:n luottamusvälit) päivitetystä analyysistä. **ITT-populaatio:** hoitoaiepopulaatio; **OS:** kokonaiselossaoloaika.



Kuvio 5. A + EK -hoidon ja D + EP -hoidon välinen epäsuora vertailu pienisoluisen keuhkosityövän esilinjan hoidossa, platinayhdisteenä karboplatiini tai sispaltiini. Kuviossa on esitetty OS- ja PFS-muuttujien hasardisuhteet (95 %:n luottamusvälit) päivitetystä analyysistä. ^aIMpower133-tutkimuksessa kaikki potilaat saivat karboplatiinia, CASPIAN-tutkimuksessa 78 % sai karboplatiinia ja 25 % sai sispaltiinia. **ITT-populaatio:** hoitoaiepopulaatio; **OS:** kokonaiselossaoloaika; **PFS:** elossaoloaika ennen taudin etenemistä.

3.4.3. Epäsuoraan vertailuun liittyvät epävarmuustekijät

Epäsuoraan vertailuun liittyy 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 erilainen sokkoutusasetelma voi vaikuttaa PFS-tulosten luotettavuuteen ja vertailukelpoisuuteen tutkimusten välillä.

Lisäksi on huomioitava, että PFS-tulosten vertailua ei ollut mahdollista tehdä sellaisten populaatioiden välillä, jotka olisivat saaneet platinayhdisteenä pelkästään karboplatiinia. Vertailuun käytettiin CASPIAN-tutkimuksen ITT-populaatiota, jossa 78 % potilaista sai platinayhdisteenä karboplatiinia ja 25 % sai sisplatiinia (IMpower133-tutkimuksessa kaikki saivat karboplatiinia). OS-muuttujan osalta kuitenkin tiedetään, että karboplatiini- ja sisplatiini-alaryhmien tulokset olivat samankaltaiset sekä CASPIAN-tutkimuksen primaarianalyysissä (14) että päivitetyssä analyysissä (16).

Tutkimuspopulaatioissa oli joitakin pieniä eroja esimerkiksi potilaiden iän, sukupuolijakauman tupakointitilatuksen ja aiempien hoitojen sekä taudin levinneisyyden suhteen.

Tutkimusprotokollissa oli sokkouttamisen lisäksi muita pienempiä eroja, kuten CASPIAN-tutkimuksessa mahdollisuus jatkaa vertailuryhmässä etoposidi-platina-hoitoa kuuteen sykliin saakka (IMpower133-tutkimuksessa enimmäiskesto oli neljä sykliä). IMpower133-tutkimuksessa profylaktinen pään alueen sädehoito sallittiin kaikille potilaille, mutta CASPIAN-tutkimuksessa vain etoposidi-platinaryhmän potilaille.

3.5. Turvallisuus

Tässä arvioinnissa raportoidaan turvallisuustuloksia pääasiassa IMpower133-tutkimuksen primaarianalyysistä (24.4.2018). Päivitetyt analyysin turvallisuustuloksia on julkaistu tuoreessa artikkelissa (11), ja ne ovat pääpiirteissään samankaltaiset aiempien turvallisuustulosten kanssa.

IMpower133-tutkimuksen turvallisuusaineisto koostui 198 A + EK -ryhmän potilaasta ja 196 L + EK -ryhmän potilaasta, jotka olivat saaneet vähintään yhden annoksen mitä tahansa tutkimuksessa käytetyn yhdistelmähoiton komponenttia. Lisäksi Euroopan lääkeviraston (EMA) arvointiraportissa (7) esitetään turvallisuustuloksia eri tutkimusten yhdistetyistä aineistoista, joissa atetsolitsumabia on käytetty eri syöpien hoitoon monoterapiana (n = 3 178) tai yhdessä platinapohjaisen kemoterapian kanssa (n = 2 421).

Yhteenveto IMpower133-tutkimuksen turvallisuustuloksista on koottu **taulukkoon 6**. Suurin osa potilaista (95 % A + EK -ryhmässä ja 92 % L + EK -ryhmässä) koki vähintään yhden hoitoon liittyvän haittatapahtuman. Hoitoon liittyvät asteen 3–4 haittatapahtumat (56 % vs. 56 %), vakavat SAE⁶-haittatapahtumat (23 % vs. 19 %) ja kuolemat (1,5 % vs. 1,5 %) olivat kutakuinkin yhtä yleisiä A + EK- ja L + EK -ryhmissä. Hoidon keskeyttäminen haittatapahtuman vuoksi oli kuitenkin yleisempää A + EK- kuin L + EK -ryhmässä (11 % vs. 3 %).

Yleisimpiä hoitoon liittyviä lieviä tai kohtalaisia (asteen 1–2) haittatapahtumia A + EK -ryhmän potilaille olivat kaljuus (35 %), pahoinvointi (31 %), anemia (25%), uupumus (20 %),

⁶ **SAE**: Vakava haittatapahtuma (serious adverse event): Lääkevalmisteen aiheuttama kuolemaan johtava, henkeä uhkaava, sairaalahoidon aloittamista tai jatkamista vaativa, pysyvä tai merkittävään toimintaesteisyyteen tai -kyvyttömyyteen johtava vaikutus tai synnynnäinen anomalia tai epämuodostuma (Direktiivi 2001/83/EY).

alentunut ruokahalu (20 %), neutropenia (13 %) ja oksentelu (13 %) (**liite 3**). Näistä vain alentunutta ruokahalua ilmeni A + EK -ryhmässä selvästi enemmän kuin lumeryhmässä, eli ryhmien välinen ero oli vähintään 5 %. Yleisimpiä hoitoon liittyviä vaikeita tai henkeä uhkaavia (asteen 3–4) haittatapahtumia olivat neutropenia (22 %), alentunut neutrofiilien määrä (14 %), anemia (14 %) ja trombosytopenia (10 %) (**liite 3**). Näiden haittojen osalta ei ollut suuria eroja A + EK- ja L + EK -ryhmien välillä.

Yhteenvetona EMA:n arviointiraportissa todetaan, että atetsolitsumabin aiempiin käyttöaiheisiin suhteutettuna tämä käyttöaiheen laajennus ei nostanut esiin uusia turvallisuuteen liittyviä huolenaiheita. Riskinhallintasuunnitelmaa ei ollut tarpeen muuttaa tämän uuden turvallisuusdatan perusteella. (7)

Taulukko 6. Keskeiset turvallisuustulokset IMpower133-tutkimuksesta.

	A + EK -ryhmä (N = 198) n (% potilaista)	L + EK -ryhmä (N = 196) n (% potilaista)
Vähintään yksi haittatapahtuma	198 (100)	189 (96,4)
• Vaikea tai henkeä uhkaava haittatapahtuma (aste 3–4)	133 (67,2)	125 (63,8)
• Kuolemaan johtanut haittatapahtuma (aste 5)	4 (2,0)	11 (5,6)
Hoitoon liittyvä haittatapahtuma	188 (94,9)	181 (92,3)
• Hoitoon liittyvä asteen 3–4 haittatapahtuma	112 (56,6)	110 (56,1)
• Hoitoon liittyvä kuolemaan johtanut (asteen 5) haittatapahtuma	3 (1,5)	3 (1,5)
Vakava haittatapahtuma (SAE)	74 (37,4)	68 (34,7)
• Hoitoon liittyvä vakava haittatapahtuma (SAE)	45 (22,7)	37 (18,9)
Haittatapahtuma, joka johti minkä tahansa tutkimuslääkkeen lopettamiseen	22 (11,1)	6 (3,1)
• Haittatapahtuma, joka johti atetsolitsumabin tai lumeen lopettamiseen	21 (10,6)	5 (2,6)
• Haittatapahtuma, joka johti karboplatiinin lopettamiseen	5 (2,5)	1 (0,5)
• Haittatapahtuma, joka johti etoposidin lopettamiseen	8 (4,0)	2 (1,0)

Haittatapahtumien vaikeusaste: 1 = lievä, 2 = kohtalainen, 3 = vaikea, 4 = henkeä uhkaava, 5 = kuoleman aiheuttava haittatapahtuma.

A + EK: atetsolitsumabi + etoposidi + karboplatiini; **L + EK:** lume + etoposidi + karboplatiini;

SAE: Vakava haittatapahtuma (serious adverse event): Lääkevalmisteen aiheuttama kuolemaan johtava, henkeä uhkaava, sairaalahoidon aloittamista tai jatkamista vaativa, pysyvään tai merkittävään toimintaesteisyyteen tai -kyvyttömyyteen johtava vaikutus tai synnynnäinen anomalia tai epämuodostuma (Direktiivi 2001/83/EY).

Lähteet: atetsolitsumabi-EPAR (7); Horn ym. 2018 Supplementary Appendix, Table S7 (8), Analyysijankkohta 24.4.2018.

Erityisen mielenkiinnon kohteena olevat haittatapahtumat (AESI)

IMpower133-tutkimuksessa erityisen mielenkiinnon kohteena olevilla ns. AESI-haittatapahtumilla (adverse event of special interest) tarkoitettiin esimerkiksi erilaisia immuunivälitteisiä (immune-related) tapahtumia ja infuusioreaktioita. Hoitoon liittyvä AESI-haittatapahtumia ilmeni A + EK -ryhmässä enemmän kuin L + EK -ryhmässä (32 % vs. 18 %). Vaikeita tai henkeä uhkaavia (asteen 3–4) hoitoon liittyviä AESI-haittatapahtumia ilmeni 7 %:lla A + EK -ryhmän potilaista ja 3 %:lla L + EK -ryhmän potilaista.

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 %). Tarkempia tietoja AESI-haittatapahtumista on koottu **liitteeseen 4**.

3.6. Meneillään olevat tutkimukset

Clinical Trials -tietokannasta tunnistettiin 13 faasin II tai III tutkimusta, jotka käsittelevät atetsolitsumabia pienisoluisen keuhkosityövän hoidossa. Haku ja sen tulokset on kuvattu tarkemmin **liitteessä 5**.

Suurin osa tutkimuksista koskee levinnyttä pienisoluisia keuhkosityöpää, mutta mukana on myös muutama rajoittuneeseen (limited) tautiin liittyvä tutkimus. Atetsolitsumabia tutkitaan erilaisissa asetelmissä kuten ensimmäisen linjan hoitona, ylläpitohoitona ja toisen linjan hoitona. Valtaosa tutkimuksista käsittelee atetsolitsumabia erilaisina yhdistelminä sädehoidon ja/tai perinteisten solunsalpaajien kanssa, mutta yhdistelmissä on mukana myös geeniterapioita ja muita uusia lääkkeitä.

3.7. Pohdinta

Tutkimustulosten kliininen merkittävyys?

IMpower133-tutkimuksessa atetsolitsumabin, etoposidin ja karboplatiinin yhdistelmähoitoa (A + EK) saaneilla potilailla OS-mediaani oli 2,0 kuukautta pidempi kuin potilailla, jotka saivat atetsolitsumabin sijaan lumetta. Vastaavasti PFS-mediaani oli A + EK -ryhmässä 0,9 kuukautta pidempi kuin lumeryhmässä. Ryhmien väliset erot näyttävät muodostuvan atetsolitsumabi-ylläpitohoiton aikana, eli induktiohoidon ajan ryhmien OS- ja PFS-käyrät kulkevat rinnakkain (**kuviot 1 ja 2**). Lisäanalyysin mukaan potilailla, jotka etenevät atetsolitsumabi-ylläpitohoitoon, elossaolon lisähyöty on mahdollisesti hieman edellä mainittua suurempi. Toistaiseksi ei kuitenkaan ole tunnistettu selkeitä hoidon vaikuttavuutta ennustavia tekijöitä. Toisin sanoen, hoitoa aloitettaessa ei tiedetä, millaiset potilaat hyötyvät hoidosta eniten ja kenellä hoito jatkuu vielä induktiovaiheen jälkeen.

Esimerkiksi Ruotsissa, Tanskassa ja Kanadassa A + EK -hoitoa ei suositella pienisoluisen keuhkosityövän ensilinjan hoitoon, koska hinnanalennuksesta huolimatta hoidon kustannukset ovat korkeat kliiniseen lisähyötyyn nähden (17-20). A + EK -hoidon kliininen vaikuttavuus on siis arvioitu monin paikoin vähäiseksi EK-hoitoon verrattuna.

Toisaalta on julkaistu myös kansallisia hoitosuosituksia esimerkiksi Yhdysvalloista (NCCN⁷) ja Espanjasta (SEOM⁸), joissa levinneen pienisoluisen keuhkosityövän ensilinjan hoidoksi suositellaan atetsolitsumabin tai durvalumabin yhdistämistä etoposidi-platinahoitoon (6, 21). Espanjalaisessa suosituksessa (21) nämä hoitovaihtoehdot koskevat pääsääntöisesti hyväkuntoisia potilaita (ECOG 0–1). Näissä kansallisissa suosituksissa ei ole huomioitu hoidon kustannuksia tai kustannusvaikuttavuutta.

⁷ NCCN: National Comprehensive Cancer Network

⁸ SEOM: Spanish Society of Medical Oncology

Hoitovaste, elämänlaatu ja haittatapahtumat

A + EK- ja L + EK -ryhmien välillä ei todettu eroa hoitovasteen saavuttamisessa eikä elämänlaadussa. Niillä potilailla, jotka saavuttivat hoitovasteen, vasteen kesto oli A + EK -ryhmässä hieman pidempi.

A + EK- hoidon turvallisuusprofiilissa ei noussut esiin uusia 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.

Jatkohoitujen vaikutus elossaoloaikaan?

On mahdollista, että jatkohoidot voivat sotkea elossaolotulosten tulkintaa. IMpower133-tutkimuksen seuranta-ajan puitteissa yli puolet potilaista oli saanut vähintään yhtä jatkohoittoa eli toisen linjan hoitoa.

Kasvaimen PD-L1-ilmentyminen

IMpower133-tutkimuksen alaryhmäanalyysissä ei tunnistettu selkeitä hoidon vaikuttavuutta muovaavia tekijöitä. Tutkimuksen sisäänottokriteereissä ei ollut kasvaimen PD-L1-ilmentymiseen liittyviä rajoitteita, eikä PD-L1-ilmentymistä mitattu rutiininomaisesti kaikista kasvaimista. Vain 42 % oli sellaisia kasvaimia, joista PD-L1-ilmentyminen oli mahdollista tutkia. Tämän retrospektiivisen lisäanalyysin tuloksena todettiin hieman yllättäen, että vain PD-L1-negatiivisilla kasvaimilla (PD-L1-ilmentyminen < 1 %) A + EK -hoidon vaikutus kokonaiselossaoloaikaan oli tilastollisesti merkitsevä lumeryhmään verrattuna. Tämä näyttö ei kuitenkaan ole riittävän vankkaa, jotta sen perusteella voitaisiin tehdä johtopäätöksiä PD-L1-ilmentymästä biomarkkerina tässä atetsolitsumabin käyttöaiheessa.

Epäsuora vertailu D + EP -hoitoon

Epäsuorassa vertailussa ei todettu eroja OS- ja PFS-tuloksissa A + EK -hoidon ja D + EP -hoidon välillä. Epäsuoraan vertailuun liittyy kuitenkin epävarmuustekijöitä, joiden vuoksi tutkimusnäyttö ei ole yhtä vahvaa kuin suoraan vertailuun perustuvissa tutkimuksissa.

Tuoreissa meta-analyysissä (22-25) A + EK- ja D + EP -hoitoja on käsitelty samankaltaisina ja niitä on yhdistetty samaan ryhmään joko keskenään tai yhdessä muiden immuno-onkologisten yhdistelmähoitojen kanssa (nivolumabi-, pembrolitsumabi- ja ipilimumabi-pohjaiset hoidot). Meta-analyysit vahvistavat ajatusta, että immuno-onkologinen hoito yhdistettynä etoposidi-platinahoitoon voi johtaa jossain määrin parempiin hoitotuloksiin kuin pelkkä etoposidi-platinahoito. Näissä meta-analyysissä ei kuitenkaan ole verrattu A + EK- ja D + EP -hoitoja toisiinsa. Lisäksi on syytä huomioida, että meta-analyysissä oli mukana hoitovaihtoehtoja, joilla ei ole Euroopassa käyttöaihetta pienisoluisen keuhkosyövän ensilinjan hoitoon.

Tulosten soveltaminen suomalaiseen potilasjoukkoon

Suomalaiseen potilasväestöön suhteutettuna on vaikeaa tehdä johtopäätöksiä siitä, ovatko A + EK -hoidon vaikutukset kliinisesti merkittäviä. Suomen Syöpärekisterin mukaan, 28 % pienisoluisen keuhkosyövän diagnoosin saaneista on elossa yhden vuoden kuluttua diagnoosista ja 10 % on elossa kahden vuoden kuluttua (observed survival) (26). 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 %.

Suomen Syöpärekisterin mukaan, elossaoloajan mediaani oli 4,5 kuukautta potilailla, joilla diagnosoitiin pienisolainen keuhkosityöpä vuosina 2014–2018 (26). IMpower133-tutkimuksessa OS-mediaani oli huomattavasti pidempi kummassakin ryhmässä: A + EK -ryhmän potilailla 12,3 kuukautta ja L + EK -ryhmän potilailla 10,3 kuukautta.

Todennäköinen syy näille eroille tutkimusväestön ja suomalaisten potilaiden välillä on, että tutkimuspotilaat olivat nuoria ja hyväkuntoisia (ECOG 0–1) verrattuna suomalaisiin keuhkosityöpäpotilaisiin. Lisäksi suomalaissa aineistossa on potilaita taudin eri vaiheista, kun taas tutkimuspopulaatio rajautuu ensilinjan hoitoon.

IMpower133-tutkimuksen potilaista 46 % oli 65-vuotiaita tai vanhempia ja 10 % oli 75-vuotiaita tai vanhempia. Suomessa todetuista uusista keuhkosityöpätapauksista 77 % todetaan 65 vuotta täyttäneillä ja 36 % vähintään 75-vuotiailla henkilöillä (luvuissa on mukana kaikki keuhkosityövän muodot ja lisäksi myös henkitorven syövät) (27). Tutkimuspopulaatio oli siis huomattavasti nuorempaa kuin suomalainen potilasjoukko.

Suomalaisten keuhkosityöpäpotilaiden suorituskyvystä ei ole tarkkaa tietoa. Esimerkiksi hollantilaisessa aineistossa 63 %:lla potilaista, joilla todettiin levinnyt pienisolainen keuhkosityöpä vuosina 2008–2014, suorituskyky oli ECOG-asteikolla 0–1 (28). Alentunut suorituskyky (ECOG \geq 2) todettiin 32 %:lla ja tieto suorituskyvystä puuttui 5 %:lla potilaista. Eurooppalaisissa aineistoissa (28–30) ensilinjan hoidon tai palliatiivisen solunsalpaajahoidon aloittaneista potilaista 63–74 %:lla suorituskyky oli hyvä (ECOG 0–1).

Meneillään olevat tutkimukset ECOG 2 -potilailla

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. Molemmat tutkimukset ovat yksihaaraisia, ja ne ovat potilasmäärältään huomattavasti pienempiä kuin IMpower133-tutkimus. Ensimmäisiä tuloksia odotetaan julkaistavaksi MAURIS-tutkimuksesta alkuvuonna 2023 ja SPACE-tutkimuksesta alkuvuonna 2024 (**liitetaulukko 5**).

4. Kustannukset ja budjettivaikutus

Kustannusten ja budjettivaikutuksen arvioiminen perustuu Fimean laskelmiin. Myyntiluvan haltija toimitti pyynnöstä joitakin tietoja, mutta ei kustannusvaikuttavuuslaskelmaa.

Atetsolitsumabi-yhdistelmähoidon (A + EK) kustannuksia verrattiin etoposidin ja platinayhdisteen (EP) sekä durvalumabin, etoposidin ja platinayhdisteen yhdistelmähoidon (D + EP) kustannuksiin. Laskelmissa huomioitiin lääke- ja annostelukustannukset. Muita terveydenhuollon suoria tai epäsuoria kustannuksia ei huomioitu laskelmissa.

Lääkekustannusten laskennassa käytettiin tukkuhintoja eikä mahdollisia sairaalakohtaisia alennuksia tai hinnoittelumalleja huomioitu. Lisäksi on esitetty katsaus kansainvälisistä hoidollisen ja taloudellisen arvon arvioinneista.

4.1. Potilaskohtaiset kustannukset

Laskelma A + EK -hoidon ja vertailuhoitojen potilaskohtaisista kustannuksista on esitetty **Taulukossa 7**.

Annostelukustannukset

Etoposidin ja platinayhdisteen aiheuttamat kustannukset arvioitiin vuoden 2020 HUS palveluhinnaston (31) ”Hengityselinten syöpäsairaus, sytostaattihoito (lyhyt hoito)” perusteella. Tämä kustannus (330 €) koostuu pääosin infuusion annostelukustannuksesta, mutta sisältää myös muiden kuin kalliiden lääkkeiden kustannukset. Kullakin syklillä tämä kustannus syntyy kolmena päivänä, koska etoposidi annostellaan päivinä 1–3.

Atetsolitsumabi-yhdistelmähoidon kustannukset

Atetsolitsumabin kerta-annos on tässä yhdistelmähoidossa 1 200 mg. Atetsolitsumabia on saatavilla 1 200 mg pakkauksessa, joka riittää yhteen hoitokertaan. Sen tukkuhinta on 5 178 €.

A + EK -hoitoa annetaan induktiovaiheessa neljä sykliä. Induktiovaiheessa atetsolitsumabi oletettiin annosteltavan yhdessä sytostaattien kanssa, joten sille ei laskettu erillistä annostelukustannusta. Tältä ajalta sytostaattihoidon kustannus on 3 960 € ja atetsolitsumabin kustannus on 20 712 €, yhteensä 24 672 €.

IMpower133-tutkimuksessa atetsolitsumabi-hoidon keskimääräinen kesto oli 5,7 kuukautta eli 24,8 viikkoa. Durvalumabi-hoito kesti CASPIAN-tutkimuksessa keskimäärin 33,0 viikkoa. Hoitokäytäntö muodostuisi näiden lääkkeiden kohdalla todennäköisesti hyvin samanlaiseksi, joten hoidon keskimääräisen kokonaiskeston voidaan olettaa olevan lähellä mainituissa tutkimuksissa havaittujen hoidon kestojen keskiarvoa 28,9 viikkoa. Induktiovaiheen kesto on 12 viikkoa, joten ylläpitovaiheen kestoksi oletetaan tässä laskelmassa 16,9 viikkoa.

Ylläpito-hoidon aikana atetsolitsumabi-hoitoon on lisättävä annostelukustannus, joka oletettiin samaksi kuin yllä mainittu sytostaattihoidon kustannus, 330 € hoitokerralta. Atetsolitsumabia annostellaan ylläpito-hoidon aikana kolmen viikon välein, eli keskimäärin 5,6 kertaa. Ylläpito-hoidon keskimääräinen hinta on näin ollen 30 952 € potilasta kohti. Hoidon yhteenlaskettu hinta potilasta kohti on siten 55 624 €.

Durvalumabi-yhdistelmähoidon kustannukset

Durvalumabin, etoposidin ja karboplatiinin yhdistelmähoidon kustannukset laskettiin samoin periaattein kuin edellä on esitetty. Durvalumabin kerta-annos on 1 500 mg. Sitä on saatavilla

10 ml pakkauksena (50 mg/ml), joka maksaa 3 169,78 € (tukkuhinta). Yhteen annokseen (1 500 mg) kuuluu kolme 10 ml pakkausta, joten yhden annoksen hinta on 9 509,34 €.

Alkuvaiheen neljän syklin kokonaiskustannus on 41 997 €. Ylläpitovaiheessa durvalumabia annostellaan neljän viikon välein, eli keskimäärin 4,2 kertaa. Ylläpito-hoidon keskimääräinen kokonaiskustannus on siten 41 469 € ja D + EP -hoidon kustannus kokonaisuudessaan on listahinnoin 83 466 € potilasta kohti.

Etoposidi-platina-hoidon kustannukset

Fimean kliinisen asiantuntijan mukaan EP-hoidon kesto on yleensä 4–6 sykliä, hoitovasteesta riippuen. Hoidon oletettiin tässä laskelmassa kestävän aina kuuden syklin ajan. Oletus pienentää A + EK -hoidon aiheuttamaa lisäkustannusta EP-hoitoon verrattuna. Kun hoitokertoja on kolme joka syklistä ja hoitokerran hinta on edellä mainittu 330 €, EP-hoidon kustannus kuuden syklin ajalta on 5 940 € potilasta kohti.

Taulukko 7. Atetsolitsumabi- ja durvalumabi-yhdistelmien (A + EK ja D + EP) sekä etoposidi-platina-yhdistelmän (EP) potilaskohtaiset lääke- ja annostelukustannukset.

	A + EK (€)	EP (€)	D + EP (€)
Induktiohoito			
Immunoterapia	20 712 ^a		38 037 ^a
Sytostaattihoido ja annostelukustannukset	3 960 ^b	5 940 ^c	3 960 ^b
Yhteensä	24 672	5 940	41 997
Ylläpitohoito, kesto 16,9 vk			
Immunoterapia	29 097		40 077
Annostelukustannukset	1 854		1 391
Ylläpitohoito yhteensä	30 952		41 469
Hoitokustannukset yhteensä (induktio + ylläpitovaihe)	55 624	5 940	83 466
Lisäkustannus EP hoitoon verrattuna	49 684	-	77 526

Annoskohtaiset kustannukset: durvalumabi (1 500 mg): 9 509 €, atetsolitsumabi (1 200 mg): 5 178 €. EP-hoidon yhden annostelukerran kustannus (330 €) sisältää lääkkeiden ja annostelun kustannukset. ^a4 sykliä; ^b4 sykliä, 3 hoitokertaa/sykli; ^c6 sykliä, 3 hoitokertaa/sykli.

4.2. Budjettivaikutukset

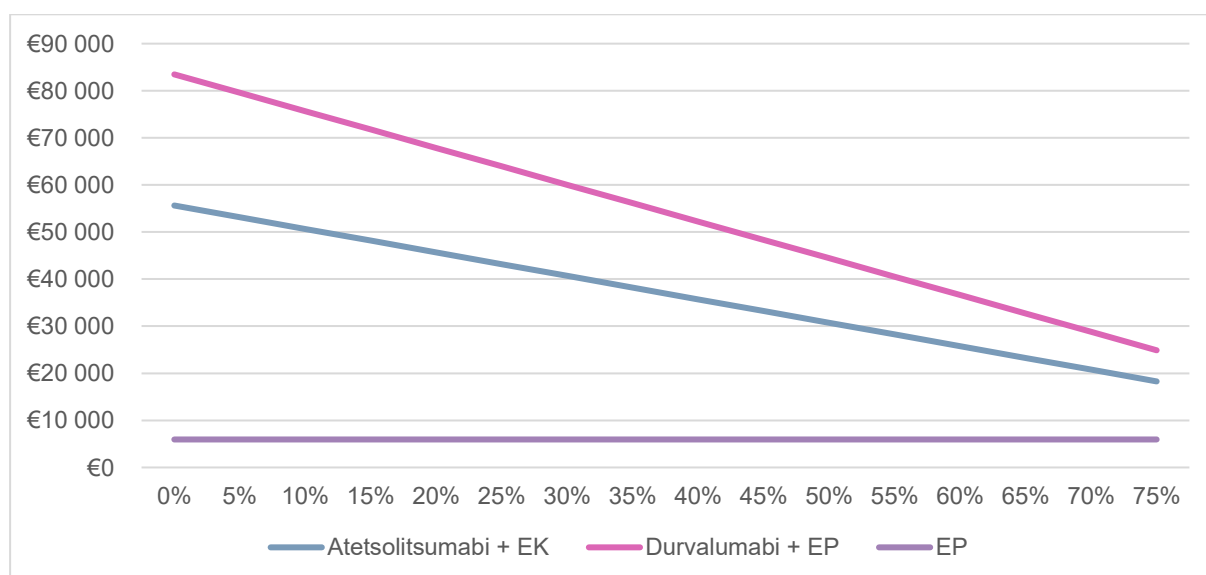
A + EK -yhdistelmähoitoon kustannusten erotus nyt käytössä olevaan EP-hoitoon verrattuna on noin 50 000 € edellä esitetyn laskentatavan mukaisesti (**Taulukko 7**). Verrattuna D + EP -hoitoon A + EK -hoidon potilaskohtainen kustannus olisi tukkumyyntihinnoin laskettuna noin 28 000 € edullisempi.

Ensilinjan PD-L1-estäjähoitoon soveltuvia levinnyttä pienisoluista keuhkosyöpää sairastavia potilaita arvioidaan olevan Suomessa vuosittain 114-145 (**Taulukko 8**). Jos A + EK -hoitoa käytettäisiin kaikille näille potilaille, kustannusten lisäys olisi listahinnoin noin 5,6–7,2 miljoonaa euroa EP-hoitoon verrattuna.

Vertailun vuoksi, D + EP -hoidon potilaskohtainen lisäkustannus nykyhoitoon verrattuna on noin 78 000 €. Budjettivaikutus nykyhoitoon verrattuna 114–145 potilaalle olisi listahinnoin noin 8,8–11,2 miljoonaa euroa. **Kuviossa 6** on esitetty A + EK- ja D + EP -hoitojen potilaskohtaiset kustannukset eri suuruisilla hinnan alennuksilla.

Taulukko 8. Arvio potilasmäärästä.

Selite (lähde)	Potilasmäärä
Pienisoluinen keuhkosityöpä, potilasmäärä vuodessa (26)	371
Levinnyt tauti, 60 % potilaista (2)	225
1. linjan hoitoa saavien osuus, 72–92 % (2, 28)	162–207
Etoposidi-platina-hoitoa saavien osuus 96 % 1. linjan hoitoa saavista (2, 28)	156–199
Hyväkuntoisten (ECOG 0-1) osuus etoposidi-platina-hoitoa 1. linjassa saavista: 73 % (28)	114–145



Kuvio 6. A + EK-, D + EP- ja EP-hoitojen potilaskohtaiset kustannukset atetsolitsumabin ja durvalumabin listahinnasta annettavien alennusprosenttien, kun hoidon kokonaiskestoksi oletetaan 28,9 viikkoa.

4.3. Kansainvälisiä taloudellisen arvon arviointeja

Atetsolitsumabi sai nyt arvioitavana olevan käyttöaiheensa syyskuussa 2019, ja tammikuuhun 2021 mennessä oli valmistunut useita muiden maiden HTA-yksiköiden tekemiä HTA-arviointeja. Pohjoismaista oman suosituksensa ovat antaneet Ruotsi ja Tanska. Norjassa suositusprosessi on kesken kyseisen käyttöaiheen osalta. Lisäksi tarkasteltiin Iso-Britannian ja Kanadan arviointeja, sillä ne vaikuttivat pohjautuvan hyvin samanlaiseen terveystaloudelliseen mallinnukseen kuin oli käytössä Ruotsissa ja Tanskassa.

Iso-Britannia (NICE)

NICE:n arvioinnissa käytetyssä mallissa oli kolme tilaa: 1) tila ennen taudin etenemistä, 2) edennyt tauti ja 3) kuolema. Malli oli tyypiltään ositettu elinaikamalli, jossa potilaiden

osuuksia tiloissa eri ajanhetkinä estimoitiin AUC-menetelmän avulla. Mallin parametrisointi perustui IMpower133-tutkimuksen tuloksiin, minkä lisäksi käytettiin yhdysvaltalaisen seurantatutkimuksen tietoja pitkän aikavälin eloonjäämisestä vertailuhoidossa. Sama tai hyvin samankaltainen yrityksen toimittama kustannusvaikuttavuusmalli oli arvioitavana myös Kanadassa CADTH:lla, Ruotsissa TLV:llä ja Tanskassa Medicinrådetilla.

NICE:n arvioinnissa atetsolitsumabin, etoposidin ja karboplatiinin yhdistelmä todettiin kustannusvaikuttavaksi, kun käytössä oli hintasopimus atetsolitsumabille. Hinnanalennuksen suuruus ei ole tiedossa. NICE:n arvion mukaan, mallinnuksen keskeisin epävarmuustekijä oli tiedon puute pitkän aikavälin kuolleisuudesta atetsolitsumabia saavilla potilailla. Hoitoa suositellaan vain hyväkuntoisille potilaille. (32)

Kanada (CADTH)

CADTH piti mallin keskeisinä epävarmuuden lähteinä kliinisten parametrien (OS ja PFS) lisäksi terveyteen liittyvän elämänlaadun parametrisointia. Arvioinnin johtopäätösten mukaan vaadittaisiin yli 90 %:n hinnanalennus, jotta atetsolitsimabi-yhdistelmän inkrementaalinen kustannus-utiliteettisuhde karboplatiini-etoposidi-yhdistelmään verrattuna laskisi alle 100 000 CAD/QALY (noin 66 000 €/QALY).

Atetsolitsumabi-etoposidi-karboplatiini-yhdistelmää ei suositella Kanadassa pienisoluisen keuhkosityövän ensilinjan hoitoon, koska hoidon kliininen hyöty on vähäinen karboplatiini-etoposidi-hoitoon verrattuna. Uudelleen arviointi edellyttäisi uutta tutkimusnäyttöä erityisesti pitkän aikavälin elossaolohyödyistä. (17)

Ruotsi (TLV, NT-rådet)

TLV piti arvioinnissaan keskeisenä epävarmuustekijänä terveyteen liittyvän elämänlaadun parametrien lisäksi kliinisten parametrien (OS ja PFS) ekstrapolaatiota ja erityisesti ekstrapolaation aloitusajankohtaa suhteessa todettuihin tapauksiin. Analyysissään TLV muutti myös hoidon keston ja hoidon tehon oletuksia. Inkrementaalinen kustannus-utiliteettisuhde julkisella hinnalla arvioituna oli noin 2,26 milj. SEK/QALY (215 000 €/QALY) ja sen arvioitiin laskevan noin 200 000 SEK/QALY (noin 19 000 €/QALY) jokaista 10 % hinnanalennusta kohden. Kansallisesti neuvotellusta alennuksesta huolimatta, kustannuksia ei pidetty kohtuullisina saavutettavaan hyötyyn nähden. Tähän vedoten NT-rådet on antanut suosituksen, jonka mukaan atetsolitsumabi-etoposidi-karboplatiini-yhdistelmää ei suositella Ruotsissa pienisoluisen keuhkosityövän ensilinjan hoitoon. (18, 19, 32)

Tanska (Medicinrådet)

Tanskassa Medicinrådet keskittyi inkrementaalisten kustannusten arviointiin. Julkisella hinnalla atetsolitsumabi-yhdistelmän terveydenhuollolle aiheuttama lisäkustannus potilasta kohden on arvioitu olevan noin 330 000 DKK (noin 44 000 €). Vastaavasti kuin Ruotsissa, salaisesta hintasopimuksesta huolimatta Medicinrådet on päättänyt olemaan suosittelematta valmisteen käyttöä, koska hoidon tarjoamaa hyötyä pidettiin vähäisenä eikä siitä syystä kliinisesti vaikuttavana. (20)

4.4. Pohdinta

Hoidon kesto on keskeinen kustannuksiin vaikuttava epävarmuustekijä. Valmisteyhteenvedon mukaan A + EK -hoitoa on mahdollista jatkaa taudin etenemisen jälkeen, mutta D + EP -hoidossa durvalumabi-ylläpitohoito lopetetaan viimeistään taudin edetessä. Kuitenkin sekä CASPIAN- että IMpower133-tutkimuksessa ylläpitohoitoa oli mahdollista jatkaa myös taudin etenemisen jälkeen. Hoidon kesto ja siten kustannus riippuisi käytännössä siitä, minkälaiseksi hoitokäytäntö muodostuisi.

Atetsolitsumabin lisääminen etoposidi-karboplatiini-yhdistelmään lisää hoidon kustannuksia merkittävästi. Tätä kustannusten lisäystä on verrattava hoidosta saataviin hyötyihin. Vastaava vertailu pätee atetsolitsumabin ja durvalumabin välillä. Durvalumabin yhdistämisellä etoposidi-karboplatiini-hoitoon on oletettavasti hyvin samantyyppinen hoidollinen vaikutus kuin atetsolitsumabin yhdistelmähoidolla. Kuitenkin tukkuhinnoin laskettuna atetsolitsumabi-yhdistelmähoito tulee durvalumabi-hoitoyhdistelmää edullisemmaksi. Atetsolitsumabin myyntiluvan haltija on ilmaissut kiinnostuksensa neuvotella hallitun käyttöönoton sopimuksesta ja esittänyt oman budjettivaikutuslaskelmansa tähän perustuen. Tämän laskelman sisältö on kuitenkin salassa pidettävä.

Kansainvälisissä suosituksissa on nostettu keskiöön atetsolitsumabin korkeat kustannukset suhteessa melko vähäiseen kliiniseen hyötyyn. Neuvotelluista alennuksesta huolimatta Tanskassa ja Ruotsissa on päädytty toistaiseksi olemaan suosittelematta atetsolitsumabi-yhdistelmähoitoa käyttöä. Kansainvälisiin arvioihin perustuen, valmisteen hinnasta tulisi neuvotella merkittävä alennus, jotta atetsolitsumabi-yhdistelmähoitoa voitaisiin pitää kustannusvaikuttavana.

5. Johtopäätökset

- IMpower133-tutkimuksessa atetsolitsumabin, etoposidin ja karboplatiinin yhdistelmähoitoa (A + EK) saaneilla potilailla OS-mediaani oli 2,0 kuukautta pidempi kuin potilailla, jotka saivat atetsolitsumabin sijaan lumetta. Myös elossaoloaika ennen taudin etenemistä oli hieman pidempi A + EK -ryhmän potilailla.
- OS- ja PFS-hyödyt tulevat esiin ylläpitohoidon aikana. Atetsolitsumabi saattaa siis tuoda lisähyötyä erityisesti sellaisille potilaille, jotka etenevät ylläpitovaiheeseen.
- Epäsuorassa vertailussa ei todettu eroja A + EK- ja D + EP -hoitojen välillä OS- ja PFS-tuloksissa.
- A + EK -hoidon vaikutuksia on toistaiseksi tutkittu vain hyväkuntoisilla potilailla (ECOG 0–1). Kahdessa meneillään olevassa tutkimuksessa on mukana myös ECOG 2 -suorituskyvyn potilaita, mutta tulokset näistä yksihaaraisista tutkimuksista valmistunevat aikaisintaan vuosina 2023–2024.
- Todennäköisesti suomalaisessa potilasjoukossa ei ole mahdollista saavuttaa A + EK -hoidolla samaa suuruusluokkaa olevaa elossaolohyötyä kuin IMpower133-tutkimuksessa, ellei hoitoa kohdenneta samoin kriteerein kuin tutkimuksessa.
- A + EK -hoidon lääke- ja annostelukustannukset 28,9 viikon hoitoajalta ovat noin 56 000 euroa. Tästä induktiovaiheen osuus on noin 25 000 euroa.
- A + EK -hoidon potilaskohtainen lisäkustannus nyt käytössä olevaan EP-hoitoon verrattuna olisi noin 50 000 euroa. Durvalumabia sisältävään D + EP -hoitoon verrattuna potilaskohtaiset A + EK -hoidon kustannukset ovat 28 000 euroa pienemmät, tukkuhinnoin laskettuna.
- Ensilinjan PD-L1-estäjähoitoon soveltuvia levinnyttä pienisoluista keuhkosyöpää sairastavia potilaita arvioidaan olevan Suomessa vuosittain 114–145. Jos A + EK -hoitoa käytettäisiin kaikille näille potilaille, budjettivaikutus EP-hoitoon verrattuna olisi 5,7–7,2 miljoona euroa.
- Esimerkiksi Ruotsissa ja Tanskassa A + EK -hoitoa ei ole toistaiseksi pidetty kustannusvaikuttavana hinnanalennuksista huolimatta. Kanadassa on katsottu tarvittavan yli 90 %:n hinnanalennus, jotta A + EK -hoitoa voitaisiin pitää kustannusvaikuttavana ICER-kynnysarvolla 100 000 CAD/QALY.
- Atetsolitsumabin myyntiluvan haltija on ilmaissut kiinnostuksensa neuvotella hallitun käyttöönoton sopimuksesta.

Lähteet

1. Duodecim. Keuhkosyöpä. Käypä hoito -suositus. 2017.
2. Lattuca-Truc M, Timsit JF, Levra MG, Ruckly S, Villa J, Dumas I, et al. Trends in response rate and survival in small-cell lung cancer patients between 1997 and 2017. *Lung Cancer*. 2019;131:122-7.
3. Cheng S, Evans WK, Stys-Norman D, Shepherd FA, Lung Cancer Disease Site Group of Cancer Care Ontario's Program in Evidence-based C. Chemotherapy for relapsed small cell lung cancer: a systematic review and practice guideline. *Journal of Thoracic Oncology*. 2007;2(4):348-54.
4. EMA. Valmisteyhteenvedo, atetsolitsumabi (Tecentriq). Last updated 13.7.2020. [Available from: https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/tecentriq-epar-product-information_fi.pdf.
5. 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. *Annals of oncology*. 2013;24(suppl_6):vi99-vi105.
6. NCCN. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology (NCCN Guidelines). Small Cell Lung Cancer. Version 1.2021 - August 11, 2020.
7. EMA. Assessment report (EPAR), Tecentriq. International non-proprietary name: atezolizumab. EMA/CHMP/557475/2019. First published 23.10.2019. [Available from: https://www.ema.europa.eu/en/documents/variation-report/tecentriq-h-c-004143-ii-0018-epar-assessment-report-variation_en.pdf.
8. Horn L, Mansfield AS, Szczerba A, Havel L, Krzakowski M, Hochmair MJ, et al. First-Line Atezolizumab plus Chemotherapy in Extensive-Stage Small-Cell Lung Cancer. *N Engl J Med*. 2018;379(23):2220-9.
9. 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. *Ann Oncol*. 2020;31(2):310-7.
10. 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). *Clin Lung Cancer*. 2019;20(6):469-76.e1.
11. 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). *J Clin Oncol*. 2021:Jco2001055.
12. Reck M, Horn L, Mok TSK, Mansfield AS, De Boer R, 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*.
13. RocheOy. Vastaus Fimean tietopyyntöön 1.10.2020.

14. 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. *Lancet*. 2019;394(10212):1929-39.
15. Bucher HC, Guyatt GH, Griffith LE, Walter SD. The results of direct and indirect treatment comparisons in meta-analysis of randomized controlled trials. *J Clin Epidemiol*. 1997;50(6):683-91.
16. 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. *Lancet Oncol*. 2021;22(1):51-65.
17. CADTH. Tecentriq for Small Cell Lung Cancer. January 30, 2020. [Available from: <https://cadth.ca/tecentriq-small-cell-lung-cancer-details>].
18. TLV. Underlag för beslut i landstingen. Tecentriq (atezolizumab). Utvärderad indikation. Tecentriq i kombination med karboplatin och etoposid är indicerat för första linjens behandling av vuxna patienter med utbredd småcellig lungcancer (ES-SCLC). Datum för expediering av underlag: 2019-12-11 [Available from: https://www.tlv.se/download/18.8664a0516f1aa30bdd67a1/1576744954102/bes191211_und_erlag_tecentriq.pdf].
19. NT-rådet. Tecentriq (atezolizumab) i kombination med karboplatin och etoposid vid utbredd småcellig lungcancer. NT-rådets yttrande till regionerna 2019-12-19 [Available from: <https://janusinfo.se/download/18.2e489e9216f1a8cad2a2480f/1576822155256/Tecentriq-vid-SCLC-191219.pdf>].
20. Medicinrådet. Atezolizumab (Tecentriq) i kombination med carboplatin og etoposid - Småcellet lungekræft. Offentliggjort den 17. juni 2020 [Available from: <https://medicinraadet.dk/anbefalinger-og-vejledninger/laegemidler-og-indikationsudvidelser/a-d/atezolizumab-tecentriq-i-komb-med-carboplatin-og-etoposid-smacellet-lungekraeft>].
21. Dómine M, Moran T, Isla D, Martí JL, Sullivan I, Provencio M, et al. SEOM clinical guidelines for the treatment of small-cell lung cancer (SCLC) (2019). *Clin Transl Oncol*. 2020;22(2):245-55.
22. Zhou T, Zhang Z, Luo F, Zhao Y, Hou X, Liu T, et al. Comparison of First-Line Treatments for Patients With Extensive-Stage Small Cell Lung Cancer: A Systematic Review and Network Meta-analysis. *JAMA Netw Open*. 2020;3(10):e2015748.
23. Zhang S, Li S, Cheng Y. Efficacy and safety of PD-1/PD-L1 inhibitor plus chemotherapy versus chemotherapy alone as first-line treatment for extensive-stage small cell lung cancer: A systematic review and meta-analysis. *Thorac Cancer*. 2020.
24. 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. *J Oncol*. 2020;2020:2368164.

25. 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. *Cancers (Basel)*. 2020;12(9).
26. Suomen Syöpärekisteri. Insidenssi-, prevalenssi- ja elossaolotiedot (v. 2014-2018) potilaista, joilla on pienisoluisen keuhkosyöpä. Suomen Syöpärekisterin vastaus Fimean tietopyyntöön.
27. Suomen Syöpärekisteri. Syöpätalastosovellus. 2020 [Available from: <https://syoparekisteri.fi/tilastot/tautilastot/>].
28. Cramer-van der Welle CM, Schramel F, van Leeuwen AS, Groen HJM, van de Garde EMW. Real-world treatment patterns and outcomes of patients with extensive disease small cell lung cancer. *Eur J Cancer Care (Engl)*. 2020;29(5):e13250.
29. Steffens CC, Elender C, Hutzschenreuter U, Dille S, Binninger A, Spring L, et al. Treatment and outcome of 432 patients with extensive-stage small cell lung cancer in first, second and third line - Results from the prospective German TLK cohort study. *Lung Cancer*. 2019;130:216-25.
30. Tendler S, Zhan Y, Pettersson A, Lewensohn R, Viktorsson K, Fang F, et al. Treatment patterns and survival outcomes for small-cell lung cancer patients - a Swedish single center cohort study. *Acta Oncol*. 2020;59(4):388-94.
31. HUS. Palveluhinnasto 2020. 2020.
32. NICE. Atezolizumab with carboplatin and etoposide for untreated extensive-stage small-cell lung cancer. Technology appraisal guidance [TA638]. Published date: 01 July 2020 [Available from: <https://www.nice.org.uk/guidance/ta638>].
33. EMA. Assessment report (EPAR), Imfinzi. International non-proprietary name: durvalumab. EMA/CHMP/210563/2020. Last updated 30.9.2020.

Liitteet

Liite 1. IMpower133-tutkimuksen sisäänotto- ja poissulkukriteerit. Lähde: atetsolitsumabi-EPAR (7)

Inclusion criteria:

- Signed Informed Consent Form.
- Male or female, 18 years of age or older.
- Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG) performance status of 0 or 1.
- Histologically or cytologically confirmed ES-SCLC per the Veterans Administration Lung Study Group (VALG) staging system.
- No prior systemic treatment for ES-SCLC.
- Patients who received prior chemoradiotherapy for limited-stage SCLC must have been treated with curative intent and experienced a treatment-free interval of at least 6 months since last chemotherapy, radiotherapy, or chemoradiotherapy cycle from diagnosis of extensive-stage SCLC.
- Patients with a history of treated asymptomatic central nervous system (CNS) metastases were eligible, provided they met all of the following criteria:
 - o Only supratentorial and cerebellar metastases allowed (i.e., no metastases to midbrain, pons, medulla or spinal cord)
 - o No ongoing requirement for corticosteroids as therapy for CNS disease
 - o No evidence of interim progression between the completion of CNS-directed therapy and randomization
 - o Patients with new asymptomatic CNS metastases detected at the screening scan had to receive radiation therapy and/or surgery for CNS metastases. Following treatment, these patients could be eligible without the need for an additional brain scan prior to randomization, if all other criteria were met.
- Measurable disease, as defined by RECIST v1.1. Previously irradiated lesions could only be considered as measurable disease if disease progression had been unequivocally documented at that site since radiation and the previously irradiated lesion was not the only site of disease.
- Adequate hematologic and end organ function.
- Patients had to submit a pre-treatment tumor tissue sample. Any available tumor tissue sample could be submitted. The tissue sample should have been submitted before or within 4 weeks after randomization; however, patients could be enrolled into the study before the pre-treatment tumor tissue sample was submitted.
- For women of childbearing potential: agreement to remain abstinent (refrain from heterosexual intercourse) or use contraceptive methods that result in a failure rate of <1% per year during the treatment period and for at least 5 months after the last dose of study treatment.
- For men: agreement to remain abstinent (refrain from heterosexual intercourse) or use contraceptive measures.

Exclusion criteria:

- Active or untreated CNS metastases as determined by computed tomography (CT) or MRI evaluation during screening and prior radiographic assessments.
- Spinal cord compression not definitively treated with surgery and/or radiation or previously diagnosed and treated spinal cord compression without evidence that disease had been clinically stable for ≥ 1 week prior to randomization.
- Leptomeningeal disease.

- Uncontrolled pleural effusion, pericardial effusion, or ascites requiring recurrent drainage procedures (once monthly or more frequently). Patients with indwelling catheters (e.g., PleurX®) were allowed regardless of drainage frequency.
- Uncontrolled or symptomatic hypercalcemia. Patients who were receiving denosumab prior to randomization had to be willing and eligible to discontinue its use and replace it with a bisphosphonate while in the study.
- Malignancies other than SCLC within 5 years prior to randomization, with the exception of those with a negligible risk of metastasis or death (e.g., expected 5-year OS > 90%) treated with expected curative outcome (such as adequately treated carcinoma in situ of the cervix, basal or squamous-cell skin cancer, localized prostate cancer treated surgically with curative intent, ductal carcinoma in situ treated surgically with curative intent).
- Women who were pregnant, lactating, or intending to become pregnant during the study.
- History of autoimmune disease, including but not limited to myasthenia gravis, myositis, autoimmune hepatitis, systemic lupus erythematosus, rheumatoid arthritis, inflammatory bowel disease, vascular thrombosis associated with antiphospholipid syndrome, Wegener's granulomatosis, Sjögren's syndrome, Guillain-Barré syndrome, multiple sclerosis, vasculitis, or glomerulonephritis.
 - o Patients with a history of autoimmune-related hypothyroidism on thyroid replacement hormone therapy were eligible.
 - o Patients with controlled Type I diabetes mellitus on an insulin regimen were eligible.
 - o Patients with eczema, psoriasis, lichen simplex chronicus, or vitiligo with dermatologic manifestations only (e.g., patients with psoriatic arthritis were excluded).
- History of idiopathic pulmonary fibrosis, organizing pneumonia (e.g., bronchiolitis obliterans), drug-induced pneumonitis, idiopathic pneumonitis, or evidence of active pneumonitis on screening chest CT scan. History of radiation pneumonitis in the radiation field (fibrosis) was permitted.
- Positive test result for human immunodeficiency virus (HIV). All patients were tested for HIV; patients who tested positive for HIV were excluded.
- Patients with active hepatitis B (chronic or acute; defined as having a positive hepatitis B surface antigen [HBsAg] test result at screening) or hepatitis C virus (HCV).
- Active tuberculosis.
- Severe infections at the time of randomization, including but not limited to hospitalization for complications of infection, bacteremia, or severe pneumonia.
- Significant cardiovascular disease, such as New York Heart Association cardiac disease (Class II or greater), myocardial infarction, or cerebrovascular accident within 3 months prior to randomization, unstable arrhythmias, or unstable angina. Patients with known coronary artery disease, congestive heart failure not meeting the above criteria, or left ventricular ejection fraction < 50% must have been on a stable medical regimen that was optimized in the opinion of the treating physician, in consultation with a cardiologist if appropriate.
- Major surgical procedure other than for diagnosis within 28 days prior to randomization or anticipation of need for a major surgical procedure during the course of the study.
- Prior allogeneic bone marrow transplantation or solid organ transplant.
- Any other diseases, metabolic dysfunction, physical examination finding, or clinical laboratory finding giving reasonable suspicion of a disease or condition that

contraindicated the use of an investigational drug or that could affect the interpretation of the results or render the patient at high risk for treatment complications.

- Patients with illnesses or conditions that interfered with their capacity to understand, follow, and/or comply with study procedures.
- Treatment with any other investigational agent with therapeutic intent within 28 days prior to randomization.
- Administration of a live, attenuated vaccine within 4 weeks before randomization or anticipation that such a live attenuated vaccine would be required during the study
Patients could not receive live, attenuated influenza vaccines within 4 weeks prior to randomization, during treatment, and for 5 months following the last dose of atezolizumab/placebo.
- Prior treatment with CD137 agonists or immune checkpoint blockade therapies, anti-PD-1, and anti-PD-L1 therapeutic antibodies.
- Treatment with systemic immunosuppressive medications (including, but not limited to corticosteroids, cyclophosphamide, azathioprine, methotrexate, thalidomide, and anti-tumor necrosis factor [anti-TNF] agents) within 1 week prior to randomization.
- History of severe allergic, anaphylactic, or other hypersensitivity reactions to chimeric or humanized antibodies or fusion proteins.
- Known hypersensitivity or allergy to biopharmaceuticals produced in Chinese hamster ovary cells or any component of the atezolizumab formulation.
- History of allergic reactions to carboplatin or etoposide.

Liite 2. Potilaiden ominaispiirteet IMpower133- ja CASPIAN-tutkimuksissa.

Ominaisuus	IMpower133-tutkimus		CASPIAN-tutkimus	
	A + EK -ryhmä (n = 201)	L + EK -ryhmä (n = 202)	D + EP-ryhmä (N = 268)	EP-ryhmä (N = 269)
Mediaani-ikä (vaihteluväli)	64 (28–90)	64 (26–87)	62 (58–68)	63 (57–68)
• < 65 v., n (%)	111 (55,2)	106 (52,5)	167 (62)	157 (58)
• ≥ 65 v., n (%)	90 (44,8)	96 (47,5)	101 (38)	112 (42)
Miehiä, n (%)	129 (64,2)	132 (65,3)	190 (71)	184 (68)
Etninen tausta, n (%)				
• valkoinen	163 (81,1)	159 (78,7)	229 (85)	221 (82)
• aasialainen	33 (16,4)	36 (17,8)	36 (13)	42 (16)
• muu tai tieto puuttuu	5 (2,5)	7 (3,5)	3 (1)	6 (2)
ECOG- tai WHO-suorituskyky ^a , n (%)				
• 0	73 (36,3)	67 (33,2)	99 (37)	90 (33)
• 1	128 (63,7)	135 (66,8)	169 (63)	179 (67)
Tupakointi, n (%)				
• ei koskaan tupakoinut	9 (4,5)	3 (1,5)	22 (8)	15 (6)
• tupakoi nykyisin	74 (36,8)	75 (37,1)	120 (45)	126 (47)
• lopettanut	118 (58,7)	124 (61,4)	126 (47)	128 (48)
Aivometastaaseja, n (%)	17 (8,5)	18 (8,9)	28 (10)	27 (10)
Maksametastaaseja, n (%)	77 (38,3)	72 (35,6)	108 (40)	104 (39)
Aiemmat syöpähoidot, n (%)				
• kemoterapia tai non-antrasykliini ^{b,c}	8 (4,0)	12 (5,9)	3 (1,1)	3 (1,1)
• sädehoito ^c	25 (12,4)	28 (13,9)	8 (3,0)	10 (3,7)
• leikkaushoito	33 (16,4)	25 (12,4)	–	–

bTMB: blood tumor mutational burden per megabase pair; **A + EK:** atetsolitsumabi + etoposidi + karboplatiini; **D + EP:** durvalumabi + etoposidi + platinayhdiste (karboplatiinin tai sisplatiini); **ECOG:** Eastern Cooperative Oncology Group; **EK:** etoposidi + karboplatiini; **EP:** etoposidi + platinayhdiste (karboplatiini tai sisplatiini); –: ei tietoa.

^aIMpower133-tutkimuksessa suorituskykyä mitattiin ECOG-mittarilla ja CASPIAN-tutkimuksessa WHO-mittarilla. Molemmissa on samanlainen 6-portainen luokittelu.

^b6 potilasta IMpower133-tutkimuksen A + EK -ryhmässä ja 7 L + EK -ryhmässä sai sisplatiinia, etoposidia ja sädehoitoa, 2 potilasta A + EK -ryhmässä ja 6 L + EK -ryhmässä sai karboplatiinia, etoposidia ja sädehoitoa.

^cCASPIAN-tutkimuksen osalta kyseessä voi olla myös muuhun kuin keuhkosityöpään annettu hoito. Taulukon lähteet: Horn ym. 2018, Paz-Ares ym. 2019, durvalumabi-EPAR (8, 14, 33)

Liite 3. Alaryhmäanalyysien tuloksia IMpower133-tutkimuksesta.

Liitetaulukko 3A. Alaryhmäanalyysin tulokset, kokonaiselossaoloaika ikäryhmittäin.

	A + EK -ryhmä (N = 201)			L + EK -ryhmä (N = 202)			HR (95 %:n LV)
	n	Kuol- leita	OS- mediaani, kk	n	Kuol- leita	OS- mediaani, kk	
Koko populaatio	201	142	12,3	202	160	10,3	0,76 (0,61–0,96)
< 65 v.	111	78	12,1	106	79	11,5	0,94 (0,68–1,28)
65–74 v.	71	53	12,3	74	61	9,7	0,69 (0,47–1,00)
75–84 v.	18	10	17,9	21	19	9,6	0,29 (0,13–0,66)
≥ 85 v.	1	1	5,4	1	1	0,5	< 0,01 (0,00–NE)

A + EK: atetsolitsumabi + etoposidi + karboplatiini; **HR:** hasardisuhde; **L + EK:** lume + etoposidi + karboplatiini; **OS:** kokonaiselossaoloaika

Lähde: atetsolitsumabi-EPAR (7)

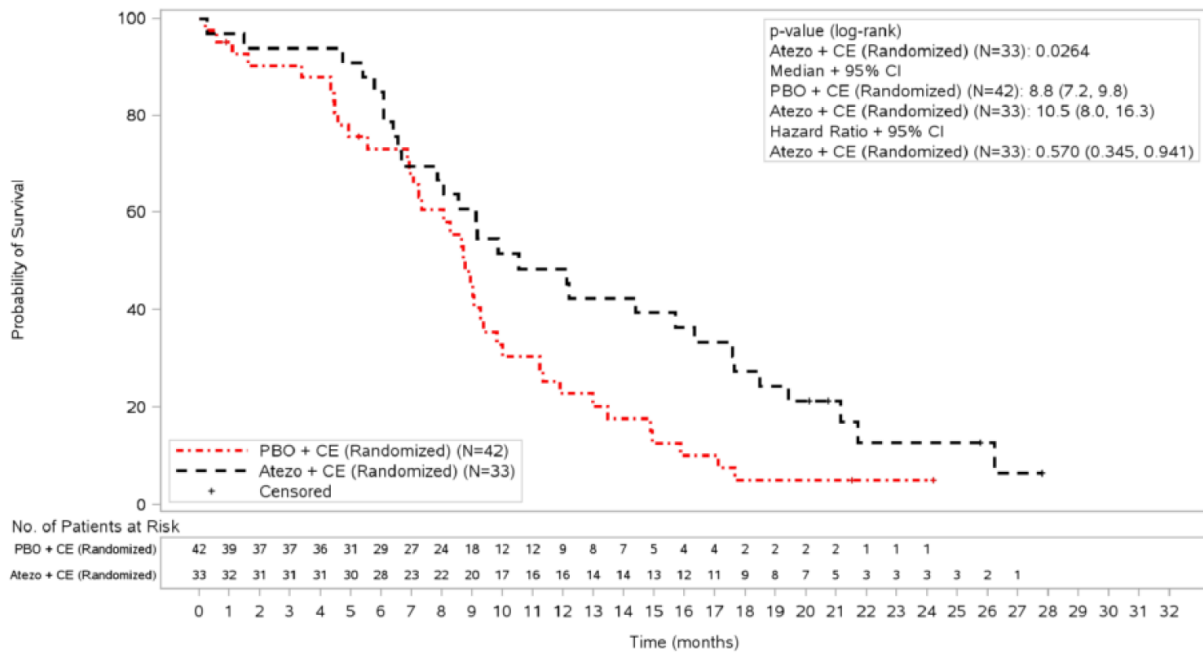
Liitetaulukko 3B. Alaryhmäanalyysin tulokset, kokonaiselossaoloaika kasvaimen PD-L1-ilmentymisen mukaan.

	A + EK -ryhmä (N = 201)			L + EK -ryhmä (N = 202)			HR (95 %:n LV)
	n	Kuol- leita	OS- mediaani, kk	n	Kuol- leita	OS- mediaani, kk	
Koko populaatio	201	142	12,3	202	160	10,3	0,76 (0,61–0,96)
BEP1- populaatio ^a (näyte ≤ 1 vuosi)	64	49	9,9	73	64	8,9	0,70 (0,48–1,02)
• PD-L1 < 1 %	28	25	10,2	37	34	8,3	0,51 (0,30–0,89)
• PD-L1 ≥ 1 %	36	24	9,7	36	30	10,6	0,87 (0,51–1,49)
BEP2- populaatio ^b	75	57	10,5	93	79	9,3	0,76 (0,54–1,08)
• PD-L1 < 1 %	33	29	10,5	42	38	8,8	0,57 (0,34–0,94)
• PD-L1 ≥ 1 %	42	28	10,6	51	41	11,1	0,90 (0,56–1,46)

A + EK: atetsolitsumabi + etoposidi + karboplatiini; **HR:** hasardisuhde; **L + EK:** lume + etoposidi + karboplatiini; **PD-L1:** programmed death-ligand 1; **OS:** kokonaiselossaoloaika
^a**BEP1:** biomarker evaluable population 1: näyte on otettu korkeintaan 1 vuosi ennen immunohistokemiallista värjäystä.

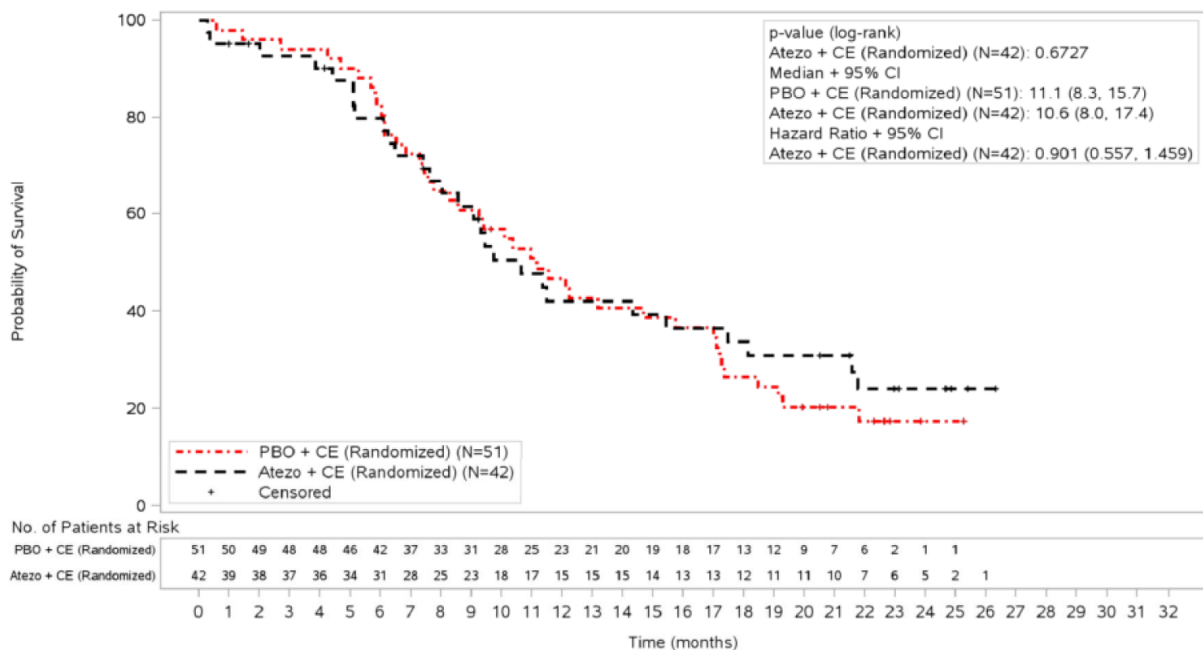
^b**BEP2:** biomarker evaluable population 2: potilaat, joilta oli käytettävissä näyte immunohistokemiallista värjäystä varten, riippumatta siitä milloin näyte on otettu.

Lähde: atetsolitsumabi-EPAR(7)



Any PD-L1 means all slides sectioned and stained for PD-L1.

Liitekuvio 3A. Kaplan-Meier-käyrät, kokonaiselossaoloaika PD-L1-negatiivisten kasvainten alaryhmässä, BEP2-populaatioissa. BEP2 tarkoittaa potilasjoukkoa, jolta oli käytettävissä näytteet immunohistokemiallista värjäystä varten, riippumatta siitä milloin näyte oli otettu. Lähde: atetsolitsumabi-EPAR (7)



Any PD-L1 means all slides sectioned and stained for PD-L1.

Liitekuvio 3B. Kaplan-Meier-käyrät, kokonaiselossaoloaika PD-L1-positiivisten kasvainten alaryhmässä, BEP2-populaatioissa. BEP2 tarkoittaa potilasjoukkoa, jolta oli käytettävissä näytteet immunohistokemiallista värjäystä varten, riippumatta siitä milloin näyte oli otettu. Lähde: atetsolitsumabi-EPAR (7)

Liite 4. IMpower133-tutkimuksen yleisimmät hoitoon liittyvät haittatapahtumat, joita ilmeni vähintään 10 %:lla atetsolitsumabi- tai lumeryhmän potilaista. Lisäksi taulukossa esitetään asteen 3–4 haittatapahtumat, joita ilmeni vähintään 1 %:lla atetsolitsumabi- tai lumeryhmän potilaista.

Haittatapahtuma	A + EK -ryhmä, N = 198 n (% potilaista)		L + EK -ryhmä, N = 196 n (% potilaista)	
	Haitta-aste 1–2	Haitta-aste 3–4	Haitta-aste 1–2	Haitta-aste 3–4
Hoitoon liittyvä haittatapahtuma ^a	73 (36,9)	112 (56,6)	68 (34,7)	110 (56,1)
Neutropenia	26 (13,1)	45 (22,7)	20 (10,2)	48 (24,5)
Anemia	49 (24,7)	28 (14,1)	41 (20,9)	24 (12,2)
Kaljuus	69 (34,8)	0	66 (33,7)	0
Pahoinvointi	62 (31,3)	1 (0,5)	58 (29,6)	1 (0,5)
Uupumus/väsymys (fatigue)	39 (19,7)	3 (1,5)	37 (18,9)	1 (0,5)
Alentunut neutrofiilien määrä	7 (3,5)	28 (14,1)	12 (6,1)	33 (16,8)
Alentunut ruokahalu	39 (19,7)	2 (1,0)	26 (13,3)	0
Trombosytopenia	12 (6,1)	20 (10,1)	14 (7,1)	15 (7,7)
Alentunut verihiutaleiden määrä	17 (8,6)	7 (3,5)	21 (10,7)	7 (3,6)
Oksentelu	25 (12,6)	2 (1,0)	19 (9,7)	3 (1,5)
Ummetus	19 (9,6)	1 (0,5)	25 (12,8)	0
Leukopenia	15 (7,6)	10 (5,1)	10 (5,1)	8 (4,1)
Alentunut valkosolujen määrä	10 (5,1)	6 (3,0)	16 (8,2)	9 (4,6)
Ripuli	15 (7,6)	4 (2,0)	18 (9,2)	1 (0,5)
Voimattomuus (asthenia)	14 (7,1)	3 (1,5)	12 (6,1)	2 (1,0)
Kuumeinen neutropenia	0	6 (3,0)	0	12 (6,1)
Infuusioon liittyvä reaktio	6 (3,0)	4 (2,0)	9 (4,6)	1 (0,5)
Hypomagnesemia	7 (3,5)	0	5 (2,6)	2 (1,0)
Perifeerinen neuropatia	4 (2,0)	2 (1,0)	4 (2,0)	0
Hypokalemia	2 (1,0)	0	4 (2,0)	2 (1,0)
Keuhkokuume	1 (0,5)	3 (1,5)	2 (1,0)	0
Keuhkotulehdus (pneumonitis)	2 (1,0)	1 (0,5)	2 (1,0)	2 (1,0)
Pansytopenia	1 (0,5)	1 (0,5)	1 (0,5)	3 (1,5)
Akuutti munuaisvaurio	2 (1,0)	2 (1,0)	1 (0,5)	0
Keuhkojen infektio (lung infection)	1 (0,5)	0	0	2 (1,0)

Haittatapahtumien vaikeusaste: 1 = lievä, 2 = kohtalainen, 3 = vaikea, 4 = henkeä uhkaava, 5 = kuoleman aiheuttava haittatapahtuma.

A + EK: atetsolitsumabi + etoposidi + karboplatiini; **L + EK:** lume + etoposidi + karboplatiini.

^aKuolemaan johtaneita (asteen 5) hoitoon liittyviä haittatapahtumia ilmeni kummassakin hoitoryhmässä kolmella potilaalla. A + EK -ryhmässä nämä tapahtumat olivat neutropenia (1), pneumonia (1) ja kuolema (1). Lumeryhmässä kuolemaan johtaneet tapahtumat olivat pneumonia (1), sydämen ja keuhkojen vajaatoiminta (1) ja septinen shokki (1).

Lähde: Horn ym. 2018 Supplementary Appendix, Table S8(8)

Liite 5. Erytisen mielenkiinnon kohteena olevat haittatapahtumat (AESI) IMpower133-tutkimuksessa.

	A + EK -ryhmä (N = 198) n (% potilaista)	L + EK -ryhmä (N = 196) n (% potilaista)
Vähintään yksi AESI-haittatapahtuma	79 (39,9)	48 (24,5)
Hoitoon liittyvä AESI-haittatapahtuma	64 (32,3)	36 (18,4)
Vaikea tai henkeä uhkaava (asteen 3–4) AESI-haittatapahtuma	16 (8,1)	5 (2,6)
Kuolemaan johtanut (asteen 5) AESI-haittatapahtuma	0	4 (2,0)
Vakava (SAE) AESI-haittatapahtuma	13 (6,6)	7 (3,6)
Vakava (SAE) hoitoon liittyvä AESI-haittatapahtuma	11 (5,6)	5 (2,6)
Hoidon lopettamiseen johtanut AESI-haittatapahtuma	8 (4,0)	2 (1,0)
Yleisimmät AESI-haittatapahtumat, joita ilmeni vähintään 2 %:lla A + EK- tai L + EK -ryhmien potilaista		
Immuunivälitteinen ihottuma	37 (18,7)	20 (10,2)
Immuunivälitteinen kilpirauhasen vajaatoiminta	25 (12,6)	1 (0,5)
Immuunivälitteinen hepatiitti (diagnoosi + laboratorioarvojen poikkeavuus)	14 (7,1)	9 (4,6)
Immuunivälitteinen hepatiitti (laboratorioarvojen poikkeavuus)	14 (7,1)	9 (4,6)
Immuunivälitteinen kilpirauhasen liikatoiminta	11 (5,6)	5 (2,6)
Infuusioon liittyvät reaktiot	11 (5,6)	10 (5,1)
Immuunivälitteinen keuhkotulehdus eli pneumoniitti	4 (2,0)	5 (2,6)

Haittatapahtumien vaikeusaste: 1 = lievä, 2 = kohtalainen, 3 = vaikea, 4 = henkeä uhkaava, 5 = kuoleman aiheuttava haittatapahtuma.

A + EK: atetsolitsumabi + etoposidi + karboplatiini; **L + EK:** lume + etoposidi + karboplatiini; **SAE:** Vakava haittatapahtuma (serious adverse event): Lääkevalmisteen aiheuttama kuolemaan johtava, henkeä uhkaava, sairaalahoidon aloittamista tai jatkamista vaativa, pysyvä tai merkittävään toimintaesteisyyteen tai -kyvyttömyyteen johtava vaikutus tai synnynnäinen anomalia tai epämuodostuma (Direktiivi 2001/83/EY).

Lähde: atetsolitsumabi-EPAR (7)

Liite 6. Meneillään olevat tutkimukset atetsolitsumabista pienisoluisen keuhkosyövän hoidossa.

Kirjallisuushaun tarkoituksena oli tunnistaa meneillään olevia faasin II–IV tutkimuksia, joista ei ole vielä julkaistu tuloksia, ja jotka käsittelevät atetsolitsumabi-hoitoa pienisoluisen keuhkosyövän hoidossa. Mukaan hyväksyttiin tutkimukset, joissa atetsolitsumabia käytettiin monoterapiana tai erilaisina yhdistelmähoitoina. Hoitolinjan tai taudin levinneisyyden suhteen ei asetettu rajoituksia. Edellytyksenä kuitenkin oli, että tutkimus on jo käynnistynyt eli potilaiden rekrytointi on meneillään tai se on jo päättynyt.

Haku tehtiin Clinical Trials -tietokantaan 2.9.2020. Hakutermit: atezolizumab | Interventional Studies | ("lung cancer" AND ("small cell" OR "small-cell")) OR "SCLC" | Phase 2, 3, 4. Tietokanta täydensi hakua automaattisesti myös synonyymeillä kuten esimerkiksi "Small cell lung cancer", "Small cell lung carcinoma" ja "Lung carcinoma".

Hakutuloksia löytyi 21, joista 8 hylättiin seuraavin perustein:

- Potilaiden rekrytointi ei ollut vielä käynnistynyt (3 tutkimusta)
- Tutkimus ei käsittele varsinaisesti atetsolitsumabi-hoitoa (2 tutkimusta)
- Tutkimus ei käsittele pienisoluisista keuhkosyöpää (1 tutkimus)
- Faasin I/II tutkimus, johon suunniteltiin rekrytoitavan 178 potilasta, mutta tutkimus on keskeytetty ja tulokset raportoitu vain yhdestä potilaasta (1 tutkimus)
- IMpower133-tutkimus, josta on julkaistu tuloksia ja joka on jo mukana tässä arvioinnissa (1 tutkimus)

Jäljelle jäi 13 tutkimusta, joita tarkastellaan lähemmin **liitetaulukossa 6**. Ne ovat faasin II tai III tutkimuksia. Mukana ei ollut yhtään faasin IV tutkimusta.

Liitetaulukko 6. Meneillään olevat tutkimukset atetsolitsumabista pienisoluisen keuhkosyövän hoidossa.

Tutkimuksen tunniste ja faasi	Populaatio	Tutkimushaarat	n	Ensi-sijainen tulosmuuttuja	Tiedonkeruu päättyy ensisij. tulosmuuttujan osalta
NCT04028050 (MAURIS) faasi IIIb	Ensilinjan hoito ES-SCLC-potilaille	• Atetsolitsumabi + karboplatiini + etoposidi	150	Haaitapahtumat	12/2022
NCT03041311 faasi II	Ensilinjan hoito ES-SCLC-potilaille	• Trilaciclib + atetsolitsumabi + karboplatiini + etoposidi • Lume + atetsolitsumabi + karboplatiini + etoposidi	105	OS, haaitapahtumat	7/2018 (12/2020) ^b
NCT04221529 (SPACE) faasi II	Ensilinjan hoito ES-SCLC-potilaille, joiden suorituskyky on alentunut (ECOG 2)	• Atetsolitsumabi + karboplatiini + etoposidi	70	OS	12/2023
NCT04256421 (SKYSCRAPE R-02) faasi III	Ensilinjan hoito ES-SCLC-potilaille	• Tiragolumabi + atetsolitsumabi + karboplatiini + etoposidi	400	PFS, OS	9/2023

Tutkimuksen tunniste ja faasi	Populaatio	Tutkimushaarat	n	Ensisijainen tulosmuuttuja	Tiedonkeruu päätty ensisij. tulosmuuttujan osalta
		<ul style="list-style-type: none"> Lume + atetsolitsumabi + karboplatiini + etoposidi 			
NCT04462276 (TREASURE) faasi II	ES-SCLC-potilaat, jotka ovat saaneet hoitovasteen neljän kemo-immunoterapia-syklin jälkeen (atetsolitsumabi + karboplatiini + etoposidi)	<ul style="list-style-type: none"> Rintakehän alueen sädehoito + atetsolitsumabi Atetsolitsumabi 	104	OS	7/2024
NCT04402788 (RAPTOR) faasi II/III	ES-SCLC-potilaat, jotka ovat saaneet osittaisen hoitovasteen tai tauti on stabiili 4–6 kemo-immunoterapia-syklin jälkeen (atetsolitsumabi + platinayhdiste + etoposidi)	<ul style="list-style-type: none"> Sädehoito + atetsolitsumabi Atetsolitsumabi 	324	PFS (faasi II), OS (faasi III)	4/2027
NCT04334941 faasi II	Ylläpitohoito potilaille, joilla on SLFN11-positiivinen ES-SCLC	<ul style="list-style-type: none"> Talatsoparibi + atetsolitsumabi 	94	PFS	11/2025
NCT03228667 faasi IIb	Potilaat, joiden syöpä on edennyt PD-1- tai PD-L1 ^a -estäjähoiton aikana tai sen jälkeen. Pienisoluisen keuhkosyövän lisäksi mukana on useita muitakin syöpiä.	Kohorttitutkimus, jossa potilaat jatkavat aiemmin saamaansa PD-1- tai PD-L1-estäjähoitoa. Sen lisäksi he saavat N-803-hoitoa (IL-15 superagonistia). Jos tauti etenee, potilaat saavat edellä mainittujen lisäksi myös PD-L1 t-haNK -soluterapiaa.	105	ORR	6/2021
NCT03262454 faasi II	Pienisoluisen keuhkosyöpä, tauti on edennyt platinapohjaisen kemoterapian aikana tai sen jälkeen. Ei aiempaa PD-1- tai PD-L1-estäjähoitoa.	<ul style="list-style-type: none"> Hypofraktioitu sädehoito + atetsolitsumabi 	35	ORR	12/2019 (7/2024) ^b
NCT03059667 faasi II	Toisen linjan hoito potilailla, joilla on levinnyt (extensive) tai rajoittunut (limited) pienisoluisen keuhkosyöpä. Ensilinjan hoitona	<ul style="list-style-type: none"> Atetsolitsumabi Topotekaani karboplatiini + etoposidi (re-induktio) 	70	Response rate	9/2018 (6/2020) ^b

Tutkimuksen tunniste ja faasi	Populaatio	Tutkimushaarat	n	Ensisijainen tulosmuuttuja	Tiedonkeruu päättyy ensisij. tulosmuuttujan osalta
	annettu ≥ 2 sykliä platinayhdistettä + etoposidia.				
NCT03544723 faasi II	Uusiutunut tai etäpesäkkeinen syöpä (kiinteä kasvain tai lymfooma)	<ul style="list-style-type: none"> • Ad-p53-geeniterapia + atetsolitsumabi, durvalumabi, nivolumabi tai pembrolitsumabi • Vertailuhoitona historiallinen aineisto 	40	ORR, haittatapahtumat	6/2022
NCT03540420 (ACHILES) faasi II	Potilaat, jotka ovat saaneet ensilinjan kemo-sädehoidon rajoittuneeseen (limited) pienisoluiseen keuhkosityöpään eikä tauti ole edennyt	<ul style="list-style-type: none"> • Atetsolitsumabi • Standardihoito (seuranta) 	212	2 vuoden elossaolo	12/2023
NCT03811002 faasi II/III	Rajoittunut (limited) pienisoluihin keuhkosityöpä	<ul style="list-style-type: none"> • Sädehoito + atetsolitsumabi + etoposidi + karbo- tai sisplatiini • Sädehoito + etoposidi + karbo- tai sisplatiini 	506	PFS (faasi II), OS (faasi III)	12/2026

^aPD-1- tai PD-L1-estäjällä tarkoitetaan tässä yhteydessä jotakin seuraavista: atetsolitsumabi, avelumabi, durvalumabi, nivolumabi, pembrolitsumabi.

^bTutkimuksen arvioitu päättymisajankohta. Joidenkin tutkimusten osalta ensisijaisen tulosmuuttujan tiedonkeruu on jo päättynyt, mutta tuloksia ei ole tiettävästi julkaistu. Näille tutkimuksille esitetään myös arvioitu ”study completion date”.

ECOG: Eastern Cooperative Oncology Group; **ES-SCLC:** levinnyt pienisoluihin keuhkosityöpä; **ORR:** objektiivinen hoitovasteosuus; **OS:** kokonaiselossaoloaika; **PFS:** elossaoloaika ennen taudin etenemistä; **SLFN11:** Schlafen family member 11 -biomarkkeri.

The logo for Fimea, the Finnish Medicines Agency. It features the word "fimea" in a lowercase, blue, sans-serif font. A small pink horizontal bar is positioned above the letter 'i'.

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

ISBN 978-952-7299-17-3