

Durvalumabin, etoposidin ja platinayhdisteen yhdistelmähoito levinneen pienisoluisen keuhkosyövän ensilinjan hoidossa

Uusien sairaalalääkkeiden arviointi

FIMEA KEHITTÄÄ
ARVIOI JA INFORMOI
4/2021

Durvalumabin, etoposidin ja platinayhdisteen yhdistelmähoito levinneen pienisoluisen keuhkosyövän ensilinjan hoidossa

Fimea kehittää, arvioi ja informoi -julkaisusarja 4/2021

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 978-952-7299-18-0
ISSN-L 1799-7135
ISSN 1799-7143 (verkkojulkaisu)

Arviointiryhmä

Tuomas Oravilahti

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

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

Jani Ruotsalainen

MSc, BSc
Tutkija
Lääkealan turvallisuus- ja kehittämiskeskus Fimea

Ei arviointiin liittyviä sidonnaisuuksia

Kliininen asiantuntija

Olli Tenhunen

LT, Ylilääkäri
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	8
1. Johdanto	11
2. Arvioitava lääkehoito ja vertailuhoidot	12
2.1. Durvalumabi levinneen pienisoluisen keuhkosyövän hoidossa.....	12
2.1.1. Durvalumabi ja sen käyttöaiheet	12
2.1.2. Annostus.....	12
2.2. Hoitovaihtoehdot levinneen pienisoluisen keuhkosyövän hoidossa	12
3. Kliininen vaikuttavuus ja turvallisuus	14
3.1. CASPIAN-tutkimuksen kuvaus.....	14
3.1.1. Potilaat.....	14
3.2. Durvalumabi-yhdistelmähoiton vaikutus hoidon lopputuloksiin	17
3.2.1. Kokonaiselossaoloaika (OS)	17
3.2.2. Elossaoloaika ennen taudin etenemistä (PFS).....	18
3.2.3. Hoitovasteen saavuttaminen (ORR) ja vasteen kesto	19
3.2.4. Elämänlaatu.....	20
3.3. Alaryhmäanalyysit.....	21
3.3.1. Kasvaimen PD-L1-ilmentyminen	21
3.4. Epäsuora vertailu atetsolitsumabi-yhdistelmähoitoon	21
3.4.1. IMpower133-tutkimuksen kuvaus	21
3.4.2. Epäsuoran vertailun tulokset.....	22
3.4.3. Epäsuoraan vertailuun liittyvät epävarmuustekijät.....	24
3.5. Turvallisuus.....	24
3.5.1. Erytisen mielenkiinnon kohteena olevat haittatapahtumat (AESI).....	25
3.6. Meneillään olevat tutkimukset	26
3.7. Pohdinta.....	26
3.7.1. OS- ja PFS-tulokset	26
4. Kustannukset ja budjettivaikutus	28
4.1. Potilaskohtaiset kustannukset	28
4.1.1. Annostelukustannukset.....	28
4.2. Budjettivaikutukset	29
4.3. Kansainvälisiä taloudellisen arvon arviointeja	30
4.4. Pohdinta.....	30
5. Johtopäätökset	32
Lähteet	33
Liitteet	35

Tiivistelmä

Oravilahti T, Härkönen U, Kotajärvi J, Ruotsalainen J. Durvalumabin, etoposidin ja platinayhdisteen yhdistelmähoito levinneen pienisoluisen keuhkosyövän ensilinjan hoidossa. Lääkealan turvallisuus- ja kehittämiskeskus Fimea. Fimea kehittää, arvioi ja informoi -julkaisusarja 4/2021. 44 s. ISBN 978-952-7299-18-0.

Avainsanat: Durvalumabi, pienisoluisen keuhkosyöpä, SCLC

Durvalumabi on PD-L1-vasta-aine, joka lisää immuunijärjestelmän kykyä hyökätä syöpäsoluja vastaan ja hidastaa sairauden etenemistä. Tässä arvioinnissa selvitettiin durvalumabin hoidollisia ja taloudellisia vaikutuksia yhdessä etoposidin ja platinayhdisteen (karboplatiini tai sisplatiini) kanssa (D + EP -hoito) levinneen pienisoluisen keuhkosyövän ensilinjan hoidossa. Tutkimusnäyttö tästä durvalumabi-yhdistelmähoidon käyttöaiheesta perustuu pääasiassa sokkouttamattomaan faasin III CASPIAN-tutkimukseen, jossa vertailuhoitona oli etoposidin ja platinayhdisteen yhdistelmä (EP).

Kokonaiselossaoloajan (OS) mediaani oli D + EP -ryhmässä 2,7 kuukautta pidempi kuin EP -ryhmässä (12,9 kuukautta vs. 10,5 kuukautta, hasardisuhde 0,75; 95 %:n luottamusväli 0,63–0,91). Myös elossaoloaika ennen taudin etenemistä (PFS) oli durvalumabia saaneilla hieman pidempi (HR 0,80; 95 %:n LV 0,67–0,96). Ryhmien väliset erot näyttävät muodostuvan durvalumabi-ylläpito-hoidon aikana. Durvalumabi saattaa siis tuoda lisähyötyä erityisesti sellaisille potilaille, jotka etenevät ylläpitovaiheeseen.

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

Varmistetun hoitovasteen saavuttaminen oli hieman yleisempää D + EP-ryhmän potilailla (68 %) verrattuna EP-ryhmään (58 %). Terveysten liittyvässä elämänlaadussa ei ollut eroja ryhmien välillä. Durvalumabin aiempiin käyttöaiheisiin suhteutettuna CASPIAN-tutkimus ei nostanut esiin uusia turvallisuuteen liittyviä huolenaiheita. Kuitenkin hoitoon liittyviä erityisen mielenkiinnon kohteena olevia haittatapahtumia (esimerkiksi immuunivälitteisiä tapahtumia ja infuusioreaktioita) ilmeni D + EP-ryhmässä enemmän kuin EP-ryhmässä.

Suomen Syöpärekisterin mukaan, elossaoloajan mediaani oli 4,5 kuukautta potilailla, joilla diagnosoitiin pienisoluisen keuhkosyöpä vuosina 2014–2018. CASPIAN-tutkimuksessa OS-mediaani oli huomattavasti pidempi kummassakin ryhmässä: D + EP -ryhmän potilailla 12,9 kuukautta ja EP-ryhmän potilailla 10,5 kuukautta. Todennäköisesti suomalaisessa potilasjoukossa ei ole mahdollista saavuttaa D + EP -hoidolla samaa suuruusluokkaa olevaa elossaolohyötyä kuin CASPIAN-tutkimuksessa, koska tutkimuksen potilaat olivat nuoria ja hyväkuntoisia (WHO 0–1) verrattuna suomalaisiin keuhkosyöpäpotilaisiin.

D + EP -hoidon potilaskohtaiset lääke- ja annostelukustannukset ovat noin 83 000 euroa, mikäli hoidon kesto on 29 viikkoa. Lisäkustannus pelkkään etoposidi-platinahoitoon (EP) verrattuna on noin 78 000 euroa. Atetsolitsumabia sisältävään A + EK -hoitoon verrattuna potilaskohtaiset D + EP -hoidon kustannukset ovat 28 000 euroa suuremmat, tukkuhinnoin laskettuna. Fimean arvion mukaan, ensilinjan PD-L1-estäjähoitoon soveltuvia levinnyttä pienisoluisista keuhkosyöpää sairastavia potilaita on Suomessa vuosittain 114–145. Jos D + EP -hoitoa käytettäisiin kaikille näille potilaille, budjettivaikutus EP-hoitoon verrattuna olisi 8,8–11,2 miljoona euroa vuosittain. Durvalumabin myyntiluvan haltija on ilmaissut kiinnostuksensa neuvotella hallitun käyttöönotton sopimuksesta.

Resumé

Oravilahti T, Härkönen U, Kotajärvi J, Ruotsalainen J. Kombinationsbehandling med durvalumab, etoposid och platinakombinationer i första linjens behandling av avancerad småcellig lungcancer. Säkerhets- och utvecklingscentret för läkemedelsområdet Fimea. Publikationsserien Fimea utvecklar, utvärderar och informerar 4/2021. 44 s. ISBN 978-952-7299-18-0.

Nyckelord: Durvalumab, småcellig lungcancer, SCLC

Durvalumab 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 durvalumab tillsammans med etoposid och platinakombination (karboplatin eller cisplatin) (D + EP-behandling) i första linjens behandling av avancerad småcellig lungcancer. Forskningsbeviset på indikationen för denna durvalumab-kombinationsbehandling grundar sig huvudsakligen på CASPIAN-undersökningens randomiserad öppen fas III, där jämförelsebehandlingen var en kombination av etoposid och platinakombination (EP).

Medianen för total överlevnad (OS) var 2,7 månader längre i D + EP-gruppen än i EP-gruppen (12,9 mån. vs. 10,5 mån., hazardkvot 0,75; 95 % konfidesintervall 0,63–0,91). Också medianen för progressionsfri överlevnad (PFS) var en aning längre hos de som fick durvalumab (HR 0,80; 95 % KI 0,67–0,96). Skillnaderna mellan grupperna ser ut att uppstå under underhållsbehandlingen med durvalumab. Durvalumab kan alltså ge ytterligare fördelar särskilt för sådana patienter som fortsätter behandlingen till underhållskedet.

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

Resultatet för objektivt behandlingssvar (ORR) var lite bättre i D + EP-gruppens patienter (68 %) jämfört med EP-gruppen (58 %). I fråga om hälsorelaterade livskvaliteten fanns det inga skillnader mellan grupperna. I relation till durvalumabets tidigare indikationer lyfte CASPIAN-undersökningen inte fram nya orosmoment i anslutning till säkerheten. Ändå yppades i D + EP-gruppen flera behandlingsrelaterade biverkningar som är av särskilt intresse (till exempel immunmedierade händelser och infusionsreaktioner) än i EP-gruppen.

Enligt Finlands cancerregister var medianen för överlevnadstiden 4,5 månader hos patienter som diagnosticerades med småcellig lungcancer åren 2014–2018. I CASPIAN-undersökningen var OS-medianen längre i båda grupperna: Hos D + EP-gruppens patienter 12,9 månader och hos EP-gruppens patienter 10,5 månader. Sannolikt är det inte möjligt att i finska patientgruppen uppnå en överlevnadsfördel av samma storleksordning med D + EP-behandling som i CASPIAN-undersökningen, eftersom undersökningens patienter var unga och i god form (WHO 0–1) jämfört med finska lungcancerpatienter.

Patientspecifika läkemedels- och doseringskostnaderna för D + EP-behandlingen är cirka 83 000 euro om behandlingen pågår i 29 veckor. Tilläggskostnaden jämfört med enbart etoposid-platinabehandling (EP) är cirka 78 000 euro. Jämfört med A + EK-behandlingen som innehåller atezolizumab är patientspecifika kostnaderna för D + EP-behandlingen 28 000 euro högre 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 D + EP-behandlingen skulle användas åt alla dessa patienter skulle budgeteffekten jämfört med EP-behandlingen vara 8,8–11,2 miljoner

euro per år. Innehavaren av försäljningstillståndet för durvalumab har uttryckt sitt intresse för att förhandla om ett avtal om kontrollerad distribution.

Abstract

Oravilahti T, Härkönen U, Kotajärvi J, Ruotsalainen J. First-line treatment of extensive-stage small cell lung cancer with a combination of durvalumab, etoposide and a platinum compound. Finnish Medicines Agency Fimea. Serial Publication Fimea Develops, Assesses and Informs 4/2021. 44 s. ISBN 978-952-7299-18-0.

Keywords: durvalumab, small cell lung cancer, SCLC

Durvalumab 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 durvalumab combined with etoposide and a platinum compound (carboplatin or cisplatin) (D+EP treatment) in the first-line treatment of extensive-stage small cell lung cancer. Research evidence on this indication of durvalumab combination treatment is mainly based on a randomized open label phase III CASPIAN trial where the comparator treatment consisted of a combination of etoposide and a platinum compound (EP).

In the D+EP group, median overall survival (OS) was 2.7 months longer than in the EP group (12.9 months vs. 10.5 months; hazard ratio (HR) 0.75; 95% CI 0.63–0.91). The median progression-free survival (PFS) was also slightly longer in patients who received durvalumab (HR 0.80; 95 % CI 0.67–0.96). The differences between the groups seem to occur during durvalumab maintenance therapy. In other words, durvalumab 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 D+EP and the A+EC treatment (atezolizumab + etoposide + carboplatin).

The proportion of patients with confirmed objective response rate was slightly higher among the patients in the D+EP group (68%) than in the EP group (58%). There were no differences in health-related quality of life between the groups. Compared to the previous indications of durvalumab, the CASPIAN trial did not identify new safety concerns. However, treatment-related adverse events of particular interest (e.g. immune-mediated events and infusion reactions) were more common in the D+EP group than the EP 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 CASPIAN trial, median OS was longer in both groups: 12.9 months for the patients in the D+EP group and 10.5 months for the patients in the EP group. It is not probable that an OS benefit of the same magnitude would be reached with D+EP treatment in the Finnish patient population because the patients in the CASPIAN trial were young and had better performance score (WHO 0–1) than Finnish lung cancer patients.

For D+EP treatment, drug and administration cost per patient amounts to approximately EUR 83,000 if the duration of the treatment is 29 weeks. The additional cost compared to etoposide + platinum (EP) alone is approximately EUR 78,000. Compared to the atezolizumab treatment (A+EC), the cost of D+EP treatment per patient was EUR 28,000 higher, 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 first-line PD-L1 inhibitor therapy per year. If D+EP treatment was used for all these patients, the budget impact would be EUR 8.8–11.2 million per year compared to EP treatment. The marketing authorisation holder of durvalumab has indicated it is interested in negotiating a managed entry agreement.

Lyhenne	Selitys
A + EK	Atetsolitsumabi + etoposidi + karboplatiini
AESI	Adverse events of special interest, erityisen mielenkiinnon kohteena olevat haittatapahtumat
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 + T + EP	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)
ESMO	European Society for Medical Oncology
ES-SCLC	Extensive stage small cell lung cancer, levinnyt pienisoluinen keuhkosyöpä
ITT-populaatio	Hoitoaiepopulaatio (intention to treat population)
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 syövissä esimerkiksi taudin etenemisen ja hoitovasteen arviointiin (Response Evaluation Criteria in Solid Tumors).

Lyhenne	Selitys
SAE	Vakava haattatapahtuma (serious adverse event)
SCLC	Small cell lung cancer, pienisolainen keuhkosityöpä
SAE	Vakava haattatapahtuma (serious adverse event)
VAC	Vinkristiini + doksorubisiini + syklofosfamidi

1. Johdanto

Arvioinnin kohteena oleva käyttöaihe: Arvioinnin kohteena oleva käyttöaihe:

Durvalumabi yhdistelmänä etoposidin ja joko karboplatiinin tai sisplatiinin kanssa on tarkoitettu ensilinjan hoitoon aikuisille, joilla on levinnyt pienisoluisen keuhkosityöpä.

Durvalumabi on PD-L1 vasta-aine, joka lisää immuunijärjestelmän kykyä hyökätä syöpäsoluja vastaan ja hidastaa sairauden etenemistä. Durvalumabi on jo aikaisemmin saanut myyntiluvan paikallisesti edenneen, leikkaukseen soveltumattoman ei-pienisoluisen keuhkosityövän hoitoon. Tässä arvioinnissa selvitetään durvalumabin hoidollisia ja taloudellisia vaikutuksia yhdessä etoposidin ja platinayhdisteen kanssa levinneen pienisoluisen keuhkosityövän ensilinjan hoidossa (ks. **taulukko 1**).

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

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

Taulukko 1. Arviointiaiheen määrittely ja rajaus.

Väestö	Ensilinjan hoito aikuisilla potilailla, joilla on levinnyt pienisoluisen keuhkosityöpä
Arvioitava lääkehoito	<ul style="list-style-type: none">• Durvalumabi + etoposidi + platinayhdiste
Vertailuhoito	<ul style="list-style-type: none">• Etoposidi + platinayhdiste• Atetsolitsumabi + etoposidi + karboplatiini
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. Durvalumabi levinneen pienisoluisen keuhkosityövän hoidossa

2.1.1. Durvalumabi ja sen käyttöaiheet

Durvalumabi on täysin humaanin 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 durvalumabin käyttöä yhdessä etoposidin ja platinayhdisteen kanssa aikuisten levinneen pienisoluisen keuhkosityövän hoidossa. Aiemmin durvalumabille on myönnetty myyntilupa paikallisesti edenneen ei-pienisoluisen keuhkosityövän hoitoon.

2.1.2. Annostus

Durvalumabi (1 500 mg), etoposidi ja platinayhdiste (syklin 1. päivä) annetaan laskimoinfuusioina kolmen viikon hoitosykleinä, joita on yhteensä neljä. Tämän jälkeen durvalumabi-infuusioita (1500 mg) jatketaan neljän viikon välein taudin etenemiseen saakka tai kunnes ilmenee toksisia vaikutuksia, joita ei voida hyväksyä.

- Durvalumabi: 1500 mg, päivänä 1
- Etoposidi: 80–100 mg/m² päivinä 1–3
- Karboplatiini: AUC 5–6 mg/ml minuutissa tai sisplatiini: 75–80 mg/m², päivänä 1

2.2. Hoitovaihtoehdot levinneen pienisoluisen keuhkosityövän hoidossa

Käypä hoito -suosituksen mukaan solunsalpaajahoito on keskeinen hoito kaikissa pienisoluisen keuhkosityövän levinneisyysasteissa. Yleisimmät käytetyt solunsalpaajayhdistelmät ovat etoposidi yhdistettynä joko sisplatiiniin tai karboplatiiniin ja vinkristiini-doksorubisiini-syklofosfamidi (VAC). Karboplatiinia käytetään erityisesti levinneen taudin hoidossa. Toisessa vaiheessa voidaan antaa samaa solunsalpaajayhdistelmää, jos vaste ensimmäisen solunsalpaajahoidon jälkeen on kestänyt kolme kuukautta tai kauemmin ennen relapsia.(1)

Euroopan onkologiajärjestön 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-, sisplatiini-, gemsitabiini-karboplatiini- tai topotekaani-sisplatiiniyhdistelmiä. Kemoterapiahoidon jatkamista pidempään kuin 4–6 sykliä ei suositella.

Yhdysvaltalaisen NCCN:n (National Comprehensive Cancer Network) vuoden 2020 hoitosuosituksen (6) mukaan levinneen taudin ensilinjan hoitona on etoposidi ja karboplatiini yhdistettynä durvalumabiin tai atetsolitsumabiin tai etoposidi ja sisplatiini yhdistettynä durvalumabiin siten että durvalumabi tai atetsolitsumabi jää ylläpitohoidoksi. Toissijaisesti suositellaan etoposidin ja platinayhdisteen yhdistelmää ja joissain tilanteissa platinayhdistettä

irinotekaanin kanssa. Suosituksen mukaan neljä sykliä on suositeltava määrä, mutta joillekin potilaille voi sopia kuusi sykliä vasteen ja siedettävyyden perusteella arvioituna.

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

3. Kliininen vaikuttavuus ja turvallisuus

3.1. CASPIAN-tutkimuksen kuvaus

Durvalumabi-yhdistelmähoidon myyntilupa arvioinnin kohteena olevassa käyttöaiheessa perustuu yhteen päätutkimukseen, CASPIAN (7, 8). Kirjallisuushaussa¹ tunnistettiin useampi tähän tutkimukseen liittyvä julkaisu (7, 9), mutta ei muita hakukriteerit täyttäviä kliinisiä tutkimuksia. Kirjallisuushaun ajankohdan jälkeen on julkaistu CASPIAN-tutkimuksen päivitetty tulokset (10).

Yhteenveto CASPIAN -tutkimuksesta on **taulukossa 2**. Kyseessä on satunnaistettu, sokkouttamaton faasin III tutkimus. Tutkimus on kolmehaarainen, mutta durvalumabin saama myyntilupa ja tämä arviointi perustuvat vain kahteen niistä (durvalumabi + etoposidi + platinayhdiste vs. etoposidi + platinayhdiste).

3.1.1. Potilaat

Tutkimukseen otettiin mukaan aikuisia, joilla oli levinnyt (stage IV tai T3–4) pienisolainen keuhkosityöpä eivätkä he olleet saaneet aiempaa systeemistä hoitoa levinneeseen tautiin. Potilaiden tuli olla hyväkuntoisia (WHO:n toimintakykyasteikolla 0 tai 1). Potilailla tuli olla mitattavissa oleva tauti RECIST (Response Evaluation Criteria in Solid Tumors) -asteikon version 1.1 mukaan ja vähintään 12 viikon elinajan odote tutkimuksen alusta lähtien. Potilaiden paino tuli olla vähintään 30 kg ja heidän tuli olla soveliaita ensilinjan platinapohjaiseen kemoterapiaan; heillä tuli olla myös riittävä elin- ja luuydintoiminta ja lisääntymisikäisillä naisilla tuli olla negatiivinen raskaustesti. Aivometastaasit sallittiin, mikäli ne olivat oireettomia tai hoidossa ja stabiileja ilman steroideja ja epilepsialääkkeitä kuukauden ajan ennen tutkimuksen alkua. Sisäänotto- ja poissulkukriteerit on kuvattu tarkemmin **liitteessä 1**.

Potilaiden ominaispiirteet on koottu **liitteeseen 2**. Mediaani-ikä D + EP-ryhmässä oli 62 vuotta ja EP-ryhmässä 63 vuotta. D + EP-ryhmän potilaista 71 % ja EP-ryhmän potilaista 68 % oli miehiä. Entisiä tupakoitsijoita oli D + EP-ryhmässä 47 % ja EP-ryhmässä 48 %. D + EP-ryhmän potilaista nykyisiä tupakoitsijoita oli 45 % ja EP-ryhmän potilaista 47 %. Suurimmalla osalla potilaista (90 % D + EP-ryhmässä ja 91 % EP-ryhmässä) taudin levinneisyysaste oli IV (stage IV). Etäpesäkkeitä oli aivoissa tai keskushermostossa 10 prosentilla kaikista potilaista ja maksassa 40 prosentilla D + EP-ryhmäläisistä ja 39 prosentilla EP-ryhmäläisistä.

¹ PubMed-haku 3.11.2020: ("durvalumab" OR "NCT03043872") AND ("SCLC" OR "ES-SCLC" OR "small cell lung cancer" OR ("lung cancer" AND "small cell" OR "small-cell")) NOT "non-small". Hakutuloksia 29, joista 27 hylättiin otsikon perusteella. Jäljelle jääneet kaksi artikkelia (Paz-Ares ym. 2019 ja Goldman ym. 2020) liittyivät samaan tutkimukseen eli CASPIAN-tutkimukseen.

Taulukko 2. Yhteenveto kliinisen vaikuttavuuden arviointiin mukaan otetuista tutkimuksista.

	CASPIAN-tutkimus
Tutkimusasetelma	Faasin III satunnaistettu sokkouttamaton monikeskustutkimus
Tunnisteet	D419QC00001, Clinical Trials: NCT03043872, EudraCT: 2016-001203-23
Potilaat	Aikuispotilaat (vähintään 18 vuotta, Japanissa vähintään 20 vuotta), joilla on levinnyt pienisolainen keuhkosyöpä eivätkä he ole saaneet aiempaa systeemistä hoitoa levinneeseen tautiin. Aivometastaasit sallittiin, mikäli ne olivat oireettomia.
Interventio 1 (D + EP)	<ul style="list-style-type: none"> Induktiovaihe: durvalumabi + etoposidi + karboplatiini tai sisplatiini, 21 päivän välein, yhteensä neljä sykliä. Ylläpitovaihe: durvalumabi 28 päivän välein. (n = 268)
Interventio 2 (D + T + EP)	<ul style="list-style-type: none"> Induktiovaihe: durvalumabi + tremelimumabi + etoposidi + karboplatiini tai sisplatiini, 21 päivän välein, yhteensä neljä sykliä. Ylläpitovaihe: durvalumabi 28 päivän välein. (n = 268)
Vertailuhoito (EP)	<ul style="list-style-type: none"> Etoposidi + karboplatiini tai cisplatiini, 21 päivän välein, yhteensä neljä sykliä. Lisäksi potilaiden oli mahdollista saada lääkärin harkinnan mukaan kaksi lisäsykliä sekä pään alueen profylaktinen sädehoito. (n = 269)
Ensisijainen lopputulosmuuttuja	<ul style="list-style-type: none"> Kokonaiselossaoloaika (OS)
Toissijaiset lopputulosmuuttajat	<ul style="list-style-type: none"> Elossoloaika ennen taudin etenemistä (PFS) tai kuolema mistä tahansa syystä niissä tapauksissa, joissa tauti ei edennyt Objektiivinen hoitovaste tutkijan arvioimana (niiden potilaiden osuus, joilla oli täydellinen tai osittainen hoitovaste ainakin yhdessä seurannassa) 18 kuukauden elossaolo-osuus 6 kuukauden ja 12 kuukauden PFS-osuudet Turvallisuus
Seuranta-ajan mediaani	<ul style="list-style-type: none"> Primaarianalyysi 11.3.2019: 10,6 kk Päivitetty analyysi 27.1.2020: 25,1 kk
Lähteet	<ul style="list-style-type: none"> Analyysi 11.3.2019: (7, 8) Analyysi 27.1.2020: (8, 10)

D + EP: durvalumabin, etoposidin ja platinan yhdistelmähoito; **D+T+EP:** durvalumabin, tremelimumabin, etoposidin ja platinan yhdistelmähoito; **EP:** etoposidin ja platinan yhdistelmähoito

Interventio ja vertailuhoito

Potilaat satunnaistettiin suhteessa 1:1:1 durvalumabi-etoposidi-platina-ryhmään (D + EP, n = 268), durvalumabi-tremelimumabi-etoposidi-platina-ryhmään (D+T+EP, n = 268) tai etoposidi-platina-ryhmään (EP, n = 269). Kahdessa interventiorryhmässä (D + EP ja D+T+EP) potilaat

saivat kemoterapiaa kolmen viikon välein korkeintaan neljän syklin ajan ja vertailuryhmässä (EP) potilaat saivat sitä korkeintaan kuuden syklin ajan. Kemoterapia sisälsi:

- etoposidia 80-100 mg/m², syklin päivinä 1–3, ja tutkijan valinnan mukaan joko
- karboplatiinia AUC 5-6 mg/ml/min tai sisplatiinia 75-80mg/m², syklin ensimmäisenä päivänä.

Lisäksi D + EP- ja D+T+EP-ryhmien potilaat saivat induktiohoidon aikana neljä sykliä durvalumabia 1 500 mg ja D+T+EP-ryhmän potilaat saivat myös tremelimumabia 75 mg. Kaikki lääkkeet annosteltiin laskimoon.

Neljän syklin eli induktiovaiheen jälkeen seurasi ylläpitohoito, jolloin D + EP- ja D+T+EP-ryhmien potilaat saivat durvalumabia (1 500 mg). Ylläpitoehdossa annosteluväli oli 28 päivää. EP-ryhmän potilaille sallittiin kemoterapian jälkeen profylaktinen pään alueen sädehoito tutkijan harkinnan mukaan.

Hoitoa jatkettiin taudin etenemiseen saakka tai kunnes ilmaantui sietämättömiä haittatapahtumia tai ilmeni muita lopettamisen perusteita. Hoidon jatkaminen taudin etenemisestä huolimatta oli kuitenkin mahdollista, mikäli hoidosta oli havaittavissa tutkijan arvion mukaan kliinistä hyötyä. Ryhmien vaihtoja tutkimuksen sisällä EP-ryhmästä immunoterapia + EP-ryhmiin ei sallittu.

Hoidon kesto ja jatkohoidot

Analyysiajankohtaan 11.3.2019 mennessä hoidon keston mediaani oli D + EP-ryhmässä 28 viikkoa ja EP-ryhmässä 18,7 viikkoa. Tässä arvioinnissa keskitytään ainoastaan näihin kahteen CASPIAN-tutkimuksen ryhmään. Niistä 531 potilaasta, jotka saivat vähintään yhden annoksen hoitoa, 416 (78%) sai karboplatiinia ja 132 (25 %) sai sisplatiinia. D + EP-ryhmässä saatujen durvalumabi-annosten mediaanimäärä oli 7 ja keskiarvo 8,8. Kuusikymmentäneljä (24 %) 265 hoidetusta potilaasta sai vähintään 12 annosta. D + EP-ryhmässä 230 potilasta (87 %) sai suunnitellun maksimiannoksen eli neljä sykliä platinaetoposidia. EP-ryhmässä 225 (85 %) 266 hoidetusta potilaasta sai vähintään neljä sykliä platinaetoposidia ja 151 potilasta (57 %) sai maksimimäärän eli kuusi sykliä.

Tutkimuksesta vetäytyi aikaisin (yli 10 viikkoa ennen analyysia) kaksi (1 %) 268 D + EP-ryhmän potilasta ja kahdeksan (3 %) 269 EP-ryhmän potilasta. Yhdeksän näistä 10 keskeyttäjästä veti takaisin tietoisensa suostumuksensa osallistua tutkimukseen. Akuutti munuaisvaurio oli tavallisin keskeyttämisen syy kummassakin ryhmässä (1,1 % vs, 1,5 %). Hoito jatkui edelleen 43:lla D + EP-ryhmän potilaalla mutta ei yhdelläkään EP-ryhmän potilaalla.

Analyysiajankohtaan 11.3.2019 mennessä 42 % D + EP-ryhmän potilaista ja 44 % EP-ryhmän potilaista oli saanut vähintään yhtä jatkohoitoa eli toisen linjan hoitoa. Lähes kaikki saivat kemoterapiaa ja pieni osuus sai lisäksi immunoterapiaa (2 % D + EP-ryhmässä ja 5 % EP-ryhmässä). Kahdeksan prosenttia EP-ryhmästä sai kemoterapian jälkeen profylaktista pään alueen sädehoitoa.

Lopputulospöytäkirjat

CASPIAN-tutkimuksen ensisijainen lopputulospöytäkirja oli kokonaiselossaoloaika (OS). Se analysoitiin hoitoaiepopulaatiosta (ITT-populaatio).

Tärkeimmät toissijaiset lopputulospöytäkirjat olivat elossaoloaika ennen taudin etenemistä (PFS) tutkijan arvioimana tai kuolema mistä tahansa syystä niissä tapauksissa, joissa tauti ei edennyt, objektiivinen hoitovasteosuus tutkijan arvioimana (niiden potilaiden osuus, joilla oli

täydellinen tai osittainen hoitovaste ainakin yhdessä seurannassa), 18 kuukauden elossaolo-osuus sekä kuuden kuukauden ja 12 kuukauden PFS-osuudet ja turvallisuus.

3.2. Durvalumabi-yhdistelmähoidon vaikutus hoidon lopputuloksiin

Tässä arvioinnissa raportoidaan tuloksia pääasiassa CASPIAN-tutkimuksen päivitetystä analyysistä, 27.1.2020, jolloin seuranta-ajan mediaani oli 25,1 kuukautta.

3.2.1. Kokonaiselossaoloaika (OS)

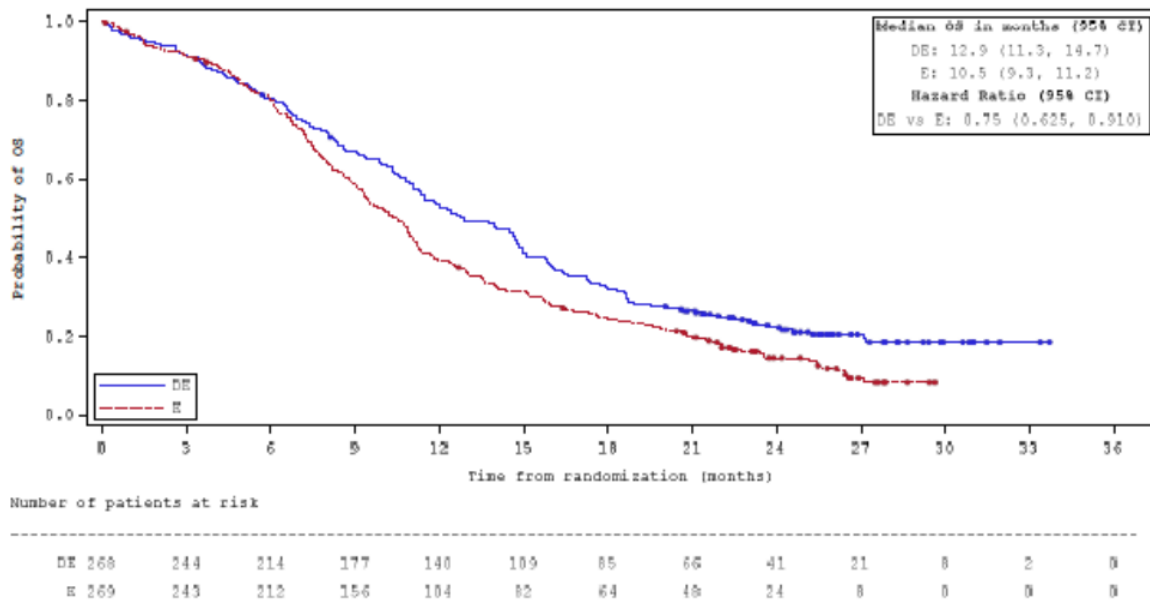
CASPIAN-tutkimuksen päivitettyyn analyysiin (27.1.2020, **taulukko 3** ja **kuvio 1**) mennessä 78 % D + EP-ryhmän ja 86 % EP-ryhmän potilaista oli kuollut. Yhden vuoden elossaolo-osuudet olivat vastaavasti 53 % ja 39 % ja kahden vuoden elossaolo-osuudet 22 % ja 14 %. Kokonaiselossaoloajan mediaani oli D + EP-ryhmässä 2,7 kuukautta pidempi kuin EP-ryhmässä (13,0 kk vs. 10,3 kk, hasardisuhde 0,73; 95 %:n luottamusväli 0,59–0,91).

Kuviosta 1 nähdään, että ryhmien välille alkaa muodostua eroa vasta reilun puolen vuoden hoidon jälkeen eli tilanteessa, jolloin D + EP -ryhmän potilaat saivat durvalumabi-ylläpitohoitoa ja EP-ryhmän potilaat eivät saaneet enää mitään tutkimuslääkettä.

Taulukko 3. Elossaoloon liittyvät CASPIAN-tutkimuksen tulokset, analyysiajankohta 27.1.2020.

	D + EP-ryhmä (N = 268)	EP-ryhmä (N = 269)	Hasardisuhde (95 %:n LV)
Kuolleiden määrä, n (%)	155 (57,8)	181 (67,3)	
OS-mediaani, kuukautta	12,9	10,5	HR 0,75 (0,625-0,910)
12 kuukauden estimoitu elossaolo-osuus, (%)	52,8	39,3	–
18 kuukauden estimoitu elossaolo-osuus, (%)	32,0	24,8	–
24 kuukauden estimoitu elossaolo-osuus, (%)	22,2	14,4	–

Lähde: (8)



Kuvio 1. Kaplan-Meier-käyrät, kokonaiselossaoloaika. Analyysi 27.1.2020. **DE:** durvalumabi + etoposidi-platina, **E:** etoposidi-platina. Lähde: (8)

3.2.2. Eloassaoloaika ennen taudin etenemistä (PFS)

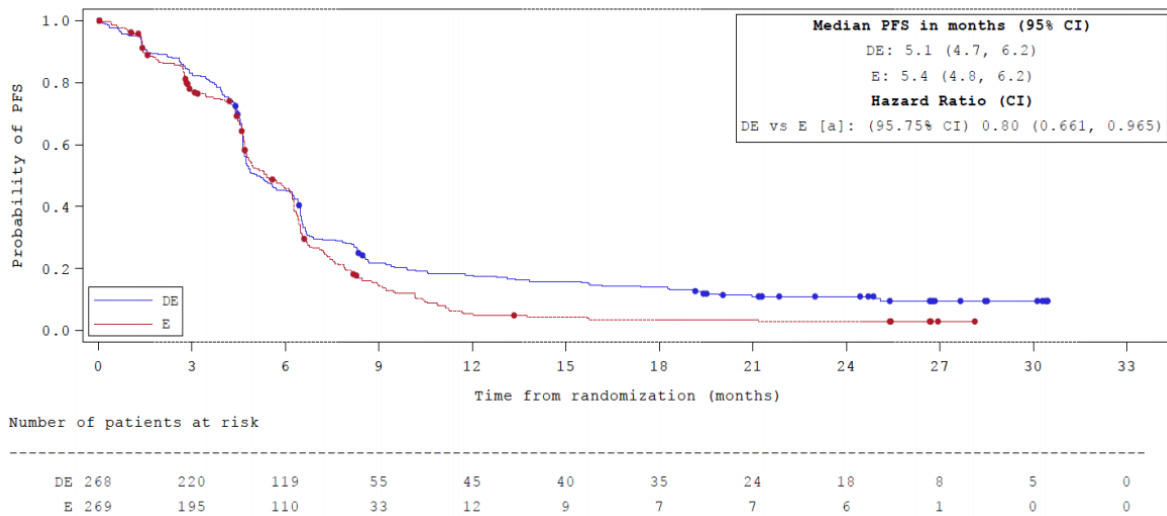
Analyysiajankohtaan 27.1.2020 mennessä (**taulukko 4**) 84 % D + EP-ryhmän ja 87 % EP-ryhmän potilaista oli kuollut tai heidän tautinsa oli edennyt. Mediaaniaika ennen taudin etenemistä tai kuolemaa oli D + EP-ryhmässä 0,3 kuukautta lyhempi kuin EP-ryhmässä (5,1 kuukautta vs. 5,4 kuukautta, hasardisuhde 0,78; 95 %:n luottamusväli 0,65–0,94). Kaplan-Meier-käyristä (**kuvio 2**) kuitenkin nähdään, että ensimmäisen seitsemän kuukauden ajan ryhmien välillä ei ole eroa. Ryhmien välinen pieni ero (D + EP-ryhmän eduksi) muodostuu vasta tämän jälkeen eli aikana, jolloin durvalumabi-ryhmän potilaat saavat durvalumabi-monoterapiaa ylläpitohoitona ja EP-ryhmän potilaat eivät saaneet enää mitään tutkimuslääkettä.

Taulukko 4. PFS-tulokset CASPIAN-tutkimuksesta, analyysiajankohta 27.1.2020.

	D + EP-ryhmä (N = 268)	EP-ryhmä (N = 269)	Hasardisuhde (95 %:n LV)
PFS-tapahtumia ^a , n (%)	234 (87,3)	236 (87,7)	–
PFS-mediaani, kuukautta (vaihteluväli)	5,1 (4,7–6,2)	5,4 (4,8–6,2)	HR 0,80 (0,665–0,959)
6 kuukauden estimoitu PFS- osuus, (%)	45,4 (39,3–51,3)	45,8 (39,5–51,9)	–
12 kuukauden estimoitu PFS- osuus, (%)	17,9 (13,5–22,8)	5,3 (2,9–8,8)	–

^aPFS-tapahtumalla tarkoitetaan taudin etenemistä tai kuolemaa.

Lähde: (8)



Kuvio 2. Kaplan-Meier-käyrät, elossaoloaika ennen taudin etenemistä, analyysiajankohta 27.1.2020. **DE:** durvalumabi + etoposidi-platina, **E:** etoposidi-platina. Lähde: (8)

3.2.3. Hoitovasteen saavuttaminen (ORR) ja vasteen kesto

Tutkijan arvioiman, varmistetun hoitovasteen (confirmed ORR) saavutti 68 % D + EP-ryhmän potilaista ja 58 % EP-ryhmän potilaista (**taulukko 5**) (8). Suurimmalla osalla vaste oli osittainen. Vain kuusi potilasta D + EP-ryhmässä (2 %) ja kaksi potilasta EP-ryhmässä (1 %) saavuttivat täydellisen vasteen.

Niillä potilailla, jotka saavuttivat täydellisen tai osittaisen hoitovasteen, vasteen keston mediaani oli D + EP-ryhmässä ja EP-ryhmässä kummassakin 5,1 kuukautta.

Analyysiajankohtana (11.3.2019) hoitovaste jatkui edelleen 15 kuukauden jälkeen 20 %:lla D + EP-ryhmän potilaista (n = 36/182) ja 2 %:lla EP-ryhmän potilaista (n = 3/155).

Taulukko 5. Hoitovasteen saavuttaminen ja hoitovasteen kesto CASPIAN-tutkimuksesta, analyysiajankohta 27.1.2020. Lähde: (10).

	D + EP-ryhmä (N = 268)	EP-ryhmä (N = 269)	Vetosuhde eli OR (95 %:n LV)
Objektiivinen hoitovaste	182 (68)	156 (58)	1,53 (1,08–2,18)
• täydellinen vaste, n (%)	7 (3)	2 (1)	–
• osittainen vaste, n (%)	175 (65)	154 (57)	–
Stabiili tauti, n (%)	20 (7)	42 (16)	–
Progressiivinen tauti, n (%)	32 (12)	31 (12)	–
Tieto puuttuu tai ei arvioitavissa, n (%)	3 (1)	7 (3)	–
vasteen keston mediaani, kuukautta (95 %:n LV) ^a	5,1 (4,9-5,3)	5,1 (4,8-5,3)	–
Vaste jatkuu edelleen, (%) ^a			
• 6 kuukautta	39	35	–
• 12 kuukautta	23	7	–
• 24 kuukautta	14	4	–

^aArvioitu Kaplan-Meier- menetelmällä. Lähteet: (8, 10)

3.2.4. Elämänlaatu

CASPIAN-tutkimuksessa terveyteen liittyvää elämänlaatua mitattiin geneerisellä EQ-5D-5L-mittarilla sekä kahdella sairausspesifisellä mittarilla, EORTC QLQ-C30² ja EORTC QLQ-LC13³. Sairausspesifisiä mittareita käytettiin hoidon aikana kahdeksan viikon välein sekä hoidon lopettamisen jälkeen 12 viikon välein varmistettuun taudin etenemiseen saakka. Potilaat täyttivät kyselyn elektronisella laitteella. Alkutilanteessa 94 % potilaista täytti QLQ-C30-kyselyn ja 94 % täytti QLQ-LC13-kyselyn. Viikolla 54 vain 8 % hoitoaiepopulaation potilaista jatkoi edelleen tutkimushoitoa ja vastasi kyselyihin.

Potilaiden raportoimien oireiden ja elämänlaadun suhteen D + EP ja EP-ryhmien välillä ei todettu merkittäviä eroja yskän, hengitysvaikeuksien, rintakipujen tai väsymyksen osalta. Ainoastaan ruokahalu ei vähentynyt D + EP-ryhmässä niin paljon kuin EP-ryhmässä, mutta koska tutkimuksessa ei käytetty sokkoutettua koeasetelmaa, tämän tuloksen luotettavuus ja kliininen merkittävyys jää hieman epäselväksi. (8)

² European Organization for the Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire Core 30

³ European Organization for the Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire Lung Cancer Module

3.3. Alaryhmäanalyysit

CASPIAN-tutkimuksessa ennalta määritellyjä alaryhmiä olivat ikä, sukupuoli, suorituskyky, tupakointi, aivo- tai keskushermostometastaasit, taudin levinneisyysaste diagnoosihetkellä (III vai IV), etninen tausta (aasialainen vai ei-aasialainen), ja osallistujien alkuperä (Aasia, Eurooppa vai Pohjois- ja Etelä-Amerikka). Näistä alaryhmistä on raportoitu PFS-tulokset ja OS-tulokset (kummankin analyysiajankohta 11.3.2019). Alaryhmäanalyysissä ei tunnistettu hoidon vaikuttavuutta ennustavia tekijöitä. (8)

3.3.1. Kasvaimen PD-L1-ilmentyminen

Lisäanalyysinä on raportoitu kokonaisedossaoloon liittyviä tuloksia kasvaimen PD-L1-ilmentymän mukaan. PD-L1-ilmentymää oli mahdollista arvioida vain 52 % näytteistä (151 potilaan näyte D + EP-ryhmästä ja 126 EP-ryhmästä). PD-L1-positiivisuus määriteltiin tutkimuksessa kahdella tavalla: niin, että PD-L1-ilmentyminen oli joko kasvainsolussa tai immuunisolussa vähintään 1 %.

PD-L1-positiivisia oli D + EP-ryhmässä kasvainsoluissa ilmentyneen PD-L1:n mukaan kuudella (4 %) ja immuunisolussa ilmentyneen PD-L1:n mukaan 35 (23 %) potilaalla. EP-ryhmässä PD-L1 ilmentyi kasvainsolussa kahdeksalla (6 %) ja immuunisolussa 27 (21 %) potilaalla.

Lisäanalyysin perusteella vaikuttaisi siltä, että D + EP-hoidon vaikutus elossaoloaikaan on tilastollisesti merkitsevä vain PD-L1-negatiivisten kasvainten hoidossa (**liitetaulukko 3**). Tämä löydös selittynee kuitenkin sillä, että PD-L1-positiivisia kasvaimia oli lukumääräisesti niin vähän, että tulosten luottamusvälit venyvät pitkiksi, eikä ryhmien välillä siksi ole tilastollisesti merkitsevää eroa. Näiden tulosten perusteella ei siis ole mahdollista tehdä johtopäätöksiä siitä, vaikuttaako kasvaimen PD-L1-ilmentyminen D + EP-hoidon tehoon.

3.4. Epäsuora vertailu atetsolitsumabi-yhdistelmähoitoon

Durvalumabi-yhdistelmähoitoa ei ole kliinisissä tutkimuksissa verrattu atetsolitsumabi-yhdistelmähoitoon (atetsolitsumabi + etoposidi + karboplatiini). Atetsolitsumabi-yhdistelmähoidolle on myönnetty myyntilupa levinneen pienisoluisen keuhkosyövän ensilinjan hoitoon vuonna 2019. Myyntilupa perustuu pääasiassa IMpower133-tutkimukseen (11, 12).

Fimean arviointiryhmä toteutti epäsuoran vertailun IMpower133- ja CASPIAN-tutkimusten välillä. Vertailu tehtiin Bucherin menetelmää (13) noudattaen.

3.4.1. IMpower133-tutkimuksen kuvaus

IMpower133 on satunnaistettu, kaksoissokkoutettu ja lumekontrolloitu faasin I/III monikeskustutkimus, jossa potilailla oli levinnyt pienisoluisen keuhkosyöpä eivätkä he olleet saaneet aiempaa systeemistä hoitoa levinneeseen tautiin. Levinneellä taudilla tarkoitettiin pienisoluista keuhkosyöpää, joka ei sovellu leikkaushoitoon eikä täytä rajoittuneen taudin kriteereitä. Keskushermostometastaasit sallittiin, mikäli ne oli hoidettu oireettomiksi. Potilaiden tuli olla hyväkuntoisia (ECOG 0–1). Keskeisiä poissulkukriteereitä olivat aiempi autoimmuunisairaus tai aiempi hoito CD137-agonistilla tai immuunivasteen vapauttajalla (immune-checkpoint blockade therapies). Potilaat (N = 403) satunnaistettiin suhteessa 1:1 saamaan jotakin seuraavista hoitovaihtoehdoista:

- atetsolitsumabi + etoposidi + karboplatiini
- lume + etoposidi + karboplatiini

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. Ylläpito-hoidon aikana sallittiin profylaktinen pään alueen sädehoito molempien ryhmien potilaille. Rintakehän alueelle sallittiin palliatiivinen sädehoito, mutta ei kuratiiviseksi tarkoitettua sädehoitoa. (14)

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.

Potilaiden keskeisimmät ominaispiirteet 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 tupakointitilauksessa oli pieniä eroja, mutta potilaiden suorituskyky ja etninen tausta olivat tutkimuksissa samankaltaiset.

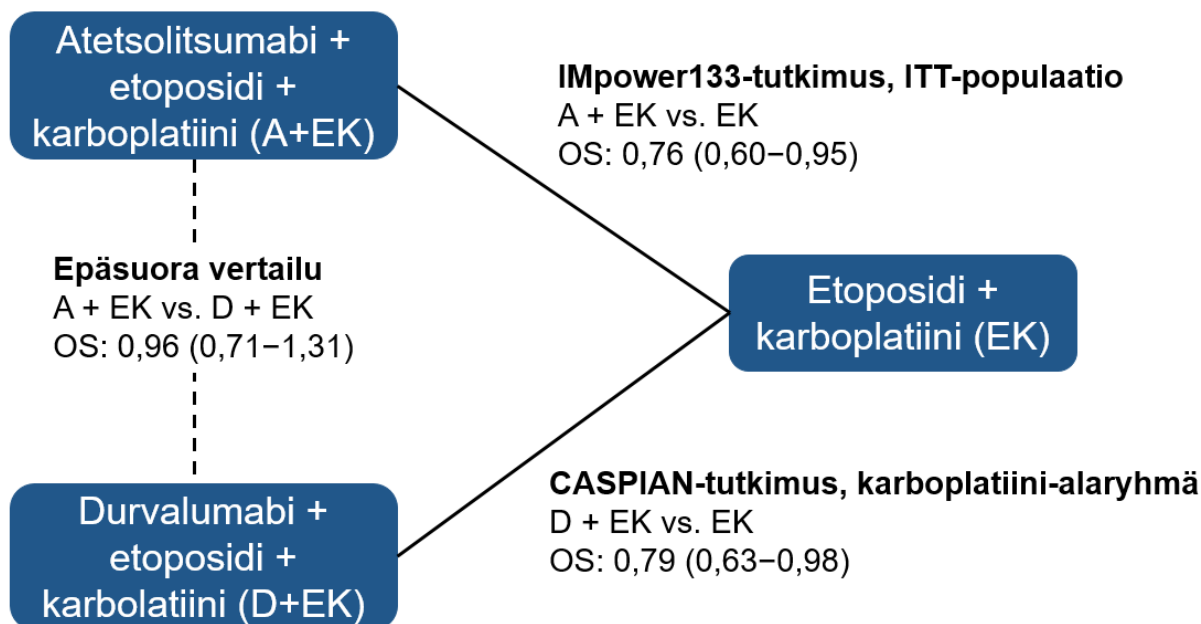
IMpower133- ja CASPIAN-tutkimuksissa käytettiin erilaisia luokitteluja taudin levinneisyyden arviointiin, ja siksi taudin vakavuusasteen yksiselitteinen vertailu ei ole mahdollista. CASPIAN-tutkimuksessa 10 %:lla oli levinneisyysasteen III tauti, ja aiempia syöpähoitoja (solunsalpaajat, sädehoito, leikkaushoitoa) 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 huomioiden, 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.

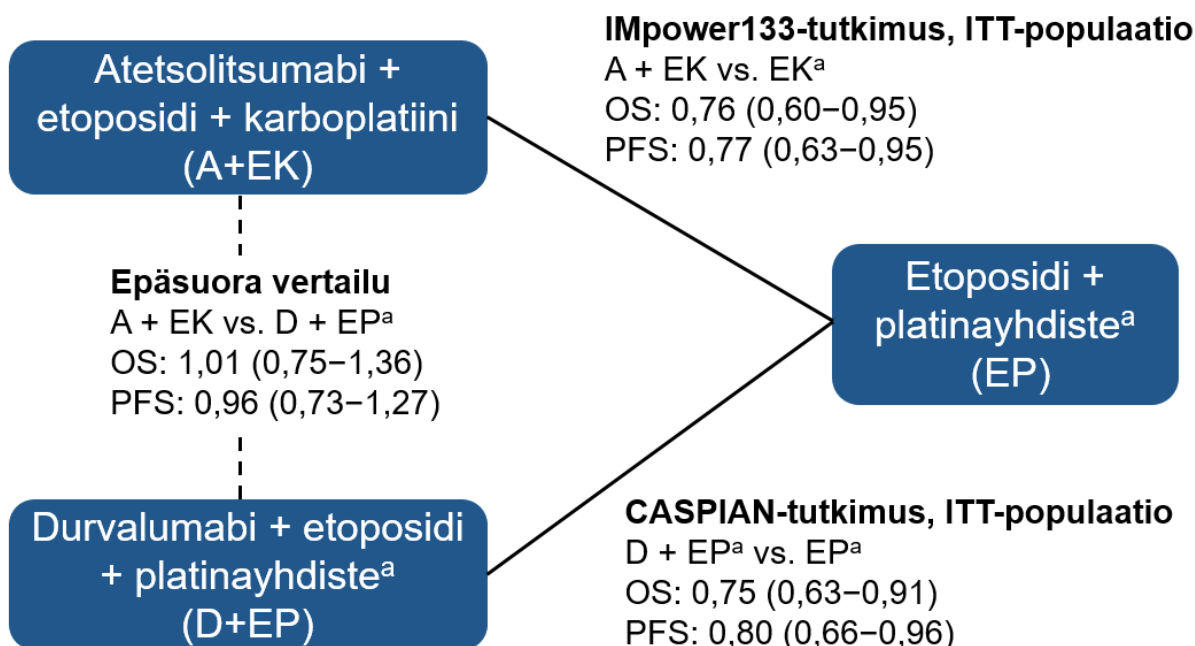
3.4.2. Epäsuoran vertailun tulokset

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-tutkimuksen analyysiajankohta 24.1.2019 ja CASPIAN-tutkimuksen analyysiajankohta 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 3. 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 4. A + EK -hoidon ja D + EP -hoidon välinen epäsuora vertailu pienisoluisen keuhkosityövän ensilinjan 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 (7) että päivitetystä analyysissä (10).

Tutkimuspopulaatioissa oli joitakin pieniä eroja esimerkiksi potilaiden iän, sukupuolijakauman tupakointitilastuksen 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

CASPIAN-tutkimuksen turvallisuusaineisto koostui 265 D + EP-ryhmän potilaasta ja 266 EP-ryhmän potilaasta, jotka olivat saaneet vähintään yhden annoksen tutkimuslääkettä. Tässä arvioinnissa raportoidaan turvallisuustuloksia pääasiassa CASPIAN-tutkimuksesta, primaarianalyysin ajankohdasta (11.3.2019). Päivitetyn analyysin (27.1.2020) turvallisuustuloksia on raportoitu tuoreessa artikkelissa (10), ja ne ovat pääpiirteissään samankaltaiset kuin primaarianalyysin tulokset. Lisäksi Euroopan lääkeviraston (EMA) arviointiraportissa (8) esitetään turvallisuustuloksia eri tutkimusten yhdistetyistä aineistoista, joissa durvalumabia on käytetty eri syöpien hoitoon monoterapiana (n = 3 006).

Yhteenveto CASPIAN-tutkimuksen turvallisuustuloksista on koottu **taulukkoon 6**. Suurin osa potilaista (98 % D + EP-ryhmässä ja 97 % EP-ryhmässä) koki vähintään yhden hoitoon liittyvän haittatapahtuman. Hoitoon liittyvät asteen 3–4 haittatapahtumat (62 % vs. 62 %), vakavat SAE⁴-haittatapahtumat (31 % vs. 36 %) ja kuolemat (5 % vs. 6 %) olivat kutakuinkin yhtä yleisiä D + EP- ja EP-ryhmissä. Hoidon keskeyttäminen haittatapahtuman vuoksi oli myös yhtä yleistä D + EP- ja EP-ryhmässä (9 % vs. 9 %).

Yleisimpiä hoitoon liittyviä lieviä tai kohtalaisia (asteen 1–2) haittatapahtumia olivat pahoinvointi (34 % D + EP-ryhmässä vs. 34 % EP-ryhmässä), kaljuuntuminen (31 % D + EP-ryhmässä vs. 34 % EP-ryhmässä), ummetus (17 % D + EP-ryhmässä vs. 19 % EP-ryhmässä), alentunut ruokahalu (18 % D + EP-ryhmässä vs. 17 % EP-ryhmässä), väsymys

⁴ **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).

(18 % D + EP-ryhmässä vs. 17 % EP-ryhmässä) ja oksentelu (15 % D + EP-ryhmässä vs. 17 % EP-ryhmässä) (liite 4).

Yleisimpiä hoitoon liittyviä vaikeita tai henkeä uhkaavia (asteen 3–4) haittatapahtumia olivat neutropenia (24 % D + EP-ryhmässä vs. 33 % EP-ryhmässä), anemia (9 % D + EP-ryhmässä vs. 18 % EP-ryhmässä), leukopenia (6 % D + EP-ryhmässä vs. 5 % EP-ryhmässä), alentunut neutrofiilien määrä (6 % D + EP-ryhmässä vs. 6 % EP-ryhmässä, ja trombosytopenia (6 % D + EP-ryhmässä vs. 9 % EP-ryhmässä) (liite 5).

Yhteenvetona EMA:n arviointiraportissa todetaan, että durvalumabin aiempiin käyttöaiheisiin suhteutettuna CASPIAN-tutkimus ei nostanut esiin uusia turvallisuuteen liittyviä huolenaiheita. Immunologisiin haittatapahtumiin tulee kuitenkin kiinnittää huomiota, ja yleensä ne ovat hallittavissa asianmukaisella hoidolla. (8)

Taulukko 6. Keskeiset turvallisuustulokset CASPIAN-tutkimuksesta.

	D + EP-ryhmä (N = 265) n (% potilaista)	EP-ryhmä (N = 266) n (% potilaista)
Vähintään yksi haittatapahtuma	260 (98,1)	258 (97,0)
• Vaikea tai henkeä uhkaava haittatapahtuma (aste 3–4)	163 (61,5)	166 (62,4)
• Kuolemaan johtanut haittatapahtuma (aste 5)	13 (4,9)	15 (5,6)
Hoitoon liittyvä haittatapahtuma	237 (89,4)	240 (90,2)
• Hoitoon liittyvä asteen 3–4 haittatapahtuma	121 (45,7)	138 (51,9)
• Hoitoon liittyvä kuolemaan johtanut (asteen 5) haittatapahtuma	5 (1,9)	2 (0,8)
Vakava haittatapahtuma (SAE)	82 (30,9)	96 (36,1)
• Hoitoon liittyvä vakava haittatapahtuma (SAE)	35 (13,2)	50 (18,8)
Haittatapahtuma, joka johti minkä tahansa tutkimuslääkkeen lopettamiseen	25 (9,4)	25 (9,4)

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

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: (8)

3.5.1. Erityisen mielenkiinnon kohteena olevat haittatapahtumat (AESI)

CASPIAN-tutkimuksessa erityisen mielenkiinnon kohteena olevilla ns. AESI-haittatapahtumilla (adverse event of special interest) tarkoitettiin esimerkiksi erilaisia immuunivälitteisiä (immune-related) tapahtumia ja infuusioreaktioita. Hoitoon liittyviä AESI-haittatapahtumia ilmeni D + EP-ryhmässä enemmän kuin EP-ryhmässä (18 % vs. 1 %).

Vaikeita tai henkeä uhkaavia (asteen 3–4) hoitoon liittyviä AESI-haittatapahtumia ilmeni 4 %:lla D + EP-ryhmän potilaista ja 0 %:lla EP-ryhmän potilaista.

3.6. Meneillään olevat tutkimukset

Clinical Trials -tietokannasta tunnistettiin 9 faasin II tai III tutkimusta jotka käsittelevät durvalumabia pienisoluisen keuhkosyövän hoidossa. Haku ja sen tulokset on kuvattu tarkemmin **liitteessä 6**.

Mukana ei ole yhtään monoterapiatutkimusta, vaan kaikissa tutkimuksissa durvalumabihoitoa annetaan yhdessä muiden lääkkeiden kanssa. Suurin osa tutkimuksista koskee toisen (tai myöhemmän) linjan hoitoa. Mukana on vain yksi selkeästi ensinlinjan hoitoon kohdentuva tutkimus (NCT03585998), mutta se käsittelee rajoittunutta pienisoluista keuhkosyöpää (limited stage SCLC). Lisäksi yhdessä tutkimuksessa durvalumabi-pohjaista yhdistelmähoitoa annetaan ylläpitohoitona/lisähoitona (consolidation) kemosädehoidon jälkeen potilaille, joiden tauti ei ole edennyt. Tämäkin tutkimus käsittelee rajoittunutta pienisoluista keuhkosyöpää.

Yhteenvetona voidaan todeta, että meneillään ei ole sellaisia tutkimuksia, joista voitaisiin lähivuosina odottaa merkittävää uutta tietoa durvalumabin vaikutuksista levinneen pienisoluisen keuhkosyövän ensinlinjan hoidossa.

3.7. Pohdinta

3.7.1. OS- ja PFS-tulokset

CASPIAN-tutkimuksessa durvalumabin, etoposidin ja platinayhdisteen yhdistelmähoitoa (D + EP) saaneilla potilailla kokonaiselossaoloajan (OS) mediaani oli 2,7 kuukautta pidempi kuin potilailla, jotka saivat etoposidia ja platinayhdistettä ilman durvalumabia. Myös elossaoloaika ennen taudin etenemistä (PFS) oli D + EP-ryhmässä hieman pidempi kuin EP-ryhmässä. Ryhmien väliset erot näyttäisivät muodostuvan durvalumabi-ylläpitoehdoin aikana, eli durvalumabi saattaa tuoda lisähyötyä erityisesti sellaisille potilaille, jotka etenevät durvalumabi-ylläpitohoitoon. 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.

Hoitovaste, elämänlaatu ja haittatapahtumat

Varmistetun hoitovasteen saavuttaminen oli yleisempää D + EP-ryhmän potilailla (68 %) verrattuna EP-ryhmään (58 %). Suurimmalla osalla vaste oli osittainen. Potilaiden raportoimien oireiden ja elämänlaadun suhteen D + EP ja EP-ryhmien välillä ei todettu merkittäviä eroja. Ryhmien välillä ei ollut merkittäviä eroja myöskään siinä, kuinka moni koki vähintään yhden hoitoon liittyvän haittatapahtuman tai kuinka moni keskeytti hoidon haittatapahtuman vuoksi. Sen sijaan hoitoon liittyviä erityisen mielenkiinnon kohteena olevia haittatapahtumia (esimerkiksi erilaisia immuunivälitteisiä tapahtumia ja infuusioreaktioita) ilmeni D + EP-ryhmässä enemmän kuin EP-ryhmässä (18 % vs. 1 %).

Jatkohoitojen vaikutus elossaoloaikaan

On mahdollista, että potilaiden saamat jatkohoidot voivat sotkea elossaolotulosten tulkintaa. CASPIAN-tutkimuksen päivitettyyn analyysiin 27.1.2020 mennessä lähes puolet potilaista (46 % kummassakin ryhmässä) oli saanut vähintään yhtä jatkohoitoa eli toisen linjan hoitoa (10).

Epäsuora vertailu A+EK -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-analyyseissä (15-18) 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-analyyseissä ei kuitenkaan ole verrattu A+K- ja D + EP -hoitoja toisiinsa. Lisäksi on syytä huomioida, että meta-analyyseissä oli mukana hoitovaihtoehtoja, joilla ei ole Euroopassa käyttöaihetta pienisoluisen keuhkosityövän ensilinjan hoitoon.

Tulosten soveltaminen suomalaiseen potilasjoukkoon

Suomalaiseen potilasväestöön suhteutettuna on vaikeaa tehdä johtopäätöksiä siitä, ovatko D + EP-hoidon vaikutukset kliinisesti merkittäviä. Suomen Syöpärekisterin mukaan, 28 % pienisoluisen keuhkosityövän diagnoosin saaneista on elossa yhden vuoden kuluttua diagnoosista ja 10 % on elossa kahden vuoden kuluttua (observed survival) (19). CASPIAN-tutkimuksessa sekä D + EP- että EP-ryhmän elossaolo-osuudet olivat huomattavasti näitä lukuja suuremmat: Yhden vuoden elossaolo-osuudet olivat D + EP -ryhmässä 53 % ja EP-ryhmässä 39 %. Kahden vuoden elossaolo-osuudet olivat vastaavasti 22 % ja 14 %.

Suomen Syöpärekisterin mukaan elossaoloajan mediaani oli 4,5 kuukautta potilailla, joilla diagnosoitiin pienisoluisen keuhkosityöpä vuosina 2014–2018 (19). CASPIAN-tutkimuksessa OS-mediaani oli huomattavasti pidempi kummassakin ryhmässä: D + EP -ryhmän potilailla 12,9 kuukautta ja EP -ryhmän potilailla 10,5 kuukautta.

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

CASPIAN-tutkimuksen potilaista 40 % oli 65-vuotiaita tai vanhempia ja 8 % 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) (20). Tutkimuspopulaatio oli siis huomattavasti nuorempaa kuin suomalainen potilasjoukko.

Suomalaisten keuhkosityöpäpotilaiden suorituskyvystä ei ole tarkkaa tietoa. Esimerkiksi hollantilaisessa aineistossa 63 %:lla potilaista, joilla todettiin levinnyt pienisoluisen keuhkosityöpä vuosina 2008–2014, suorituskyky oli ECOG-asteikolla 0–1 (20). Alentunut suorituskyky (ECOG \geq 2) todettiin 32 %:lla ja tieto suorituskyvystä puuttui 5 %:lla potilaista. Eurooppalaisissa aineistoissa (21-23) ensilinjan hoidon tai palliatiivisen solunsalpaajanhoidon aloittaneista potilaista 63–74 %:lla suorituskyky oli hyvä (ECOG 0–1).

Meneillään olevat tutkimukset

Meneillään ei ole sellaisia tutkimuksia, joista voitaisiin lähivuosina odottaa merkittävää uutta tietoa durvalumabin vaikutuksista levinneen pienisoluisen keuhkosityövän ensilinjan hoidossa.

4. Kustannukset ja budjettivaikutus

Kustannusten ja budjettivaikutuksen arviointi perustuu Fimean arviointiryhmän tekemiin laskelmiin. Myyntiluvan haltija toimitti pyynnöstä muun muassa arvion potilasmäärästä, mutta ei kustannusvaikuttavuus- eikä budjettivaikutuslaskelmaa.

Durvalumabi-yhdistelmähoidon (D + EP) kustannusta verrattiin etoposidin ja platinayhdisteen (EP) sekä atetsolitsumabin, etoposidin ja karboplatiinin yhdistelmähoidon (A + EK) kustannuksiin. Laskelmissa huomioitiin suorat lääke- ja annostelukustannukset. Muita terveydenhuollon suorita tai epäsuoria kustannuksia ei huomioitu laskelmissa. Lääkekustannusten laskennassa käytettiin tukkuhintoja eikä mahdollisia sairaalakohtaisia alennuksia tai hinnoittelumalleja huomioitu.

4.1. Potilaskohtaiset kustannukset

Laskelma D + EP-hoidon ja vertailuhoitojen potilaskohtaisista kustannuksista on esitetty **taulukossa 7**.

4.1.1. Annostelukustannukset

Etoposidin ja platinayhdisteen aiheuttamat kustannukset arvioitiin vuoden 2020 HUS-palveluhinnaston (24) ”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.

Durvalumabi-yhdistelmähoidon kustannukset

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) kuluu kolme 10 ml pakkausta, joten yhden annoksen hinta on 9 509,34 €.

D + EP -hoitoa annetaan induktiovaiheessa neljä sykliä. Durvalumabi oletettiin annosteltavan tässä vaiheessa yhdessä sytostaattien kanssa, joten sille ei laskettu erillistä annostelukustannusta. Tältä ajalta sytostaattihoidon kustannus on 3 960 € ja durvalumabin kustannus on 38 037 €, yhteensä 41 997 €.

Durvalumabi-hoito kesti CASPIAN-tutkimuksessa 33,0 viikkoa. A + EK -hoitoa käsittelevässä IMpower133-tutkimuksessa atetsolitsumabi-hoidon kesto oli 5,7 kuukautta eli 24,8 viikkoa. Hoitokäytäntö muodostuisi näiden lääkkeiden kohdalla todennäköisesti hyvin samanlaiseksi, joten hoidon keskimääräisen kokonaiskeston voidaan olettaa olevan lähellä 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 durvalumabi-hoitoon on lisättävä annostelukustannus, joka oletettiin samaksi kuin yllä mainittu sytostaattihoidon kustannus, 330 € hoitokerralta. Durvalumabia annostellaan ylläpito-vaiheessa neljän viikon välein, eli keskimäärin 4,2 annostelukertaa. Ylläpito-hoidon keskimääräinen hinta on näin ollen 41 469 € potilasta kohti. Hoidon yhteenlaskettu hinta potilasta kohti on siten 83 466 €.

Atetsolitsumabi-yhdistelmähoidon kustannukset

Atetsolitsumabin, etoposidin ja karboplatiinin yhdistelmähoidon kustannukset laskettiin samoin periaattein kuin edellä on esitetty. Atetsolitsumabia on saatavilla 1 200 mg

pakkauksessa, joka riittää yhteen hoitokertaan. Sen tukkuhinta on 5 178 €. Alkuvaiheen neljän syklin kokonaiskustannus on 24 672 €. Ylläpitovaiheessa atetsolitsumabia annostellaan kolmen viikon välein, joten annostelukertoja on ylläpitovaiheessa keskimäärin 5,6. Ylläpito-hoidon keskimääräinen kokonaiskustannus on siten 30 952 € ja A+EK yhdistelmähoidon kokonaiskustannus on 55 624 € 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 D + EP -hoidon aiheuttamaa lisäkustannusta EP-hoitoon verrattuna. Kun hoitokertoja on kolme joka syklissä ja hoitokerran hinta on edellä mainittu 330 €, EP-hoidon kustannus kuuden syklin ajalta on 5 940 € potilasta kohti.

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

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

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

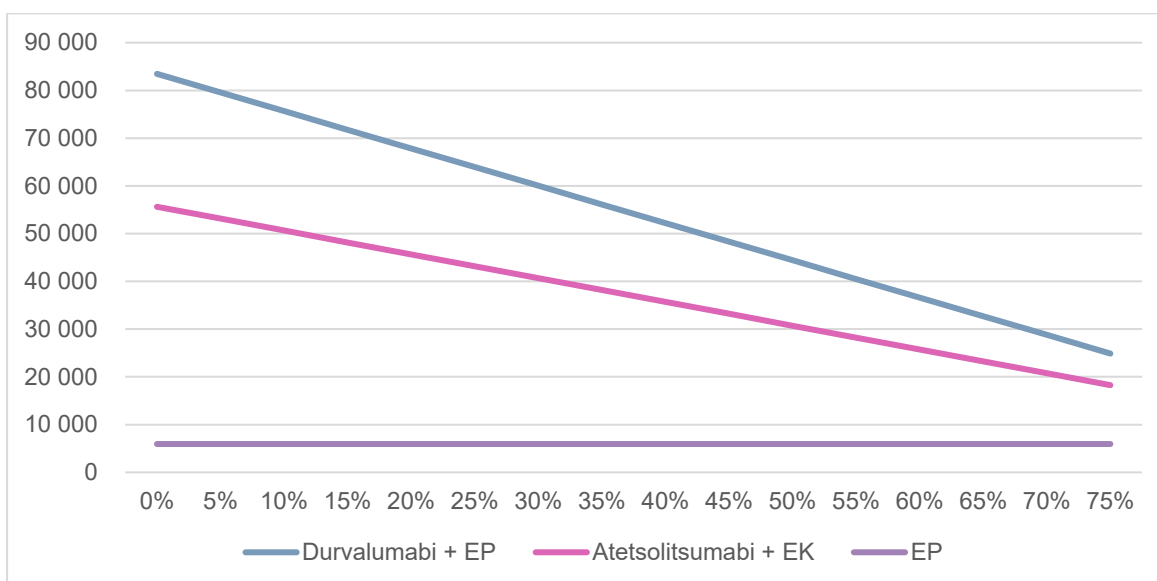
D + EP-yhdistelmähoidon kustannusten erotus nyt käytössä olevaan EP-hoitoon verrattuna on noin 78 000 € edellä esitetyn laskentatavan mukaisesti (**Taulukko 7**). Verrattuna A + EK -hoitoon D + EP -hoidon potilaskohtainen kustannus olisi tukkumyyntihinnoin laskettuna noin 28 000 € suurempi.

D + EP-hoitoon soveltuvia potilaita arvioidaan olevan Suomessa vuodessa 114–145 (**Taulukko 8**), ja jos durvalumabi-yhdistelmää käytettäisiin kaikille näille potilaille, kustannusten lisäys olisi listahinnoin noin 8,8–11,2 miljoonaa euroa.

Vertailun vuoksi, A + EK-hoidon kustannusten erotus nykyhoitoon (EP) verrattuna on noin 50 000 € ja budjettivaikutus nykyhoitoon verrattuna 114–145 potilaalle olisi listahinnoin noin 5,6–7,2 miljoonaa euroa. **Kuviossa 3** on esitetty D + EP- ja A + EK-hoitojen potilaskohtaiset kustannukset eri suuruksilla hinnan alennuksilla.

Taulukko 8. Arvio potilasmäärästä

Selite	Potilasmäärä
Pienisoluisen keuhkosityöpä, potilasmäärä vuodessa (19)	371
Levinnyt tauti, 60 % potilaista (2)	225
1.linjan hoitoa saavien osuus, 72–92 % (2, 21)	162–207
Etoposidi-platina-hoitoa saavien osuus 96 % 1.linjan hoitoa saavista (2, 21)	156–199
Hyväkuntoisten (ECOG 0-1) osuus etoposidi-platina-hoitoa 1. linjassa saavista: 73 % (21)	114–145



Kuvio 5. 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

Kansainvälisten hoidollisen ja taloudellisen arvon arviointien katsauksessa tunnistettiin ainoastaan ruotsin NT-rådetin antama suositus, jossa valmisteen käyttöä arvioidussa käyttöaiheessa ei suositella. Ruotsin suositus perustui neuvoteltuun hintaan ja arvioinnista suhteessa aiemmin arvioituun atetsolitsumabi-valmisteeseen. (25)

Suositusprosessi on lisäksi kesken Norjassa ja Kanadassa. Tanskan osalta tietoa mahdollisesta suositusprosessista ei ollut saatavilla. Iso-Britanniassa NICE on ilmoittanut keskeyttäneensä prosessin ja jatkavansa sitä, mikäli myyntiluvan haltija toimittaa hakemusmateriaalin uudelleen. Kanadassa suositusluonnoksen arvioitu valmistumisaika on toukokuun 2021 lopussa. (26-28)

4.4. Pohdinta

Hoidon kesto on keskeinen kustannuksiin vaikuttava epävarmuustekijä. Valmisteyhteenvetön mukaan D + EP -hoidossa durvalumabi-ylläpitohoito lopetetaan viimeistään taudin edetessä, mutta A + EK hoitoa on mahdollista jatkaa taudin etenemisen

jälkeen. Lisäksi sekä CASPIAN- että IMpower133-tutkimuksessa ylläpitohoitoa oli mahdollista jatkaa myös taudin etenemisen jälkeen. Hoidon kesto ja siten kustannus riippuisi käytännössä siitä, minkälaiseksi hoitokäytäntö muodostuisi.

Durvalumabin lisääminen etoposidi-platinayhdite-yhdistelmään lisäisi hoidon kustannuksia merkittävästi. Tätä kustannusten lisäystä on verrattava hoidosta saataviin hyötyihin. Vastaava vertailu pätee durvalumabin ja atetsolitsumabin välillä. Durvalumabin yhdistämisellä etoposidi-platinahdite-hoitoon on hyvin samankaltainen vaikutus kuin atetsolitsumabin yhdistämisellä etoposidi-karboplatiini-hoitoon. Kuitenkin tukkuhinnoin laskettuna durvalumabi-yhdistelmähoito tulisi merkittävästi atetsolitsumabi-hoitoyhdistelmää kalliimmaksi. Durvalumabin myyntiluvan haltija on ilmaissut kiinnostuksensa neuvotella hallitun käyttöönoton sopimuksesta.

5. Johtopäätökset

- CASPIAN-tutkimuksessa durvalumabin, etoposidin ja platinayhdisteen yhdistelmähoitoa (D + EP) saaneilla potilailla OS-mediaani oli 2,7 kuukautta pidempi kuin potilailla, jotka saivat pelkästään etoposidia ja platinayhdistettä. Myös elossaoloaika ennen taudin etenemistä oli hieman pidempi D + EP -ryhmän potilailla.
- OS- ja PFS-hyödyt tulevat esiin ylläpito-hoidon aikana. Durvalumabi saattaa siis tuoda lisähyötyä erityisesti sellaisille potilaille, jotka etenevät ylläpito-vaiheeseen.
- Epäsuorassa vertailussa ei todettu eroja D + EP- ja A + EK -hoitojen välillä OS- ja PFS-tuloksissa.
- D + EP -hoidon vaikutuksista on toistaiseksi tutkittu vain hyväkuntoisilla potilailla (WHO 0–1). Tällä hetkellä ei ole myöskään meneillään olevia tutkimuksia, joista voitaisiin lähivuosina odottaa merkittävää uutta tietoa durvalumabin vaikutuksista levinneen pienisoluisen keuhkosyövän ensilinjan hoidossa.
- Todennäköisesti suomalaisessa potilasjoukossa ei ole mahdollista saavuttaa A + EK -hoidolla samaa suuruusluokkaa olevaa elossaolohyötyä kuin CASPIAN-tutkimuksessa, ellei hoitoa kohdenneta samoin kriteerein kuin tutkimuksessa.
- D + EP -hoidon lääke- ja annostelukustannukset 28,9 viikon hoitoajalta on noin 83 000 euroa. Tästä induktiovaiheen kustannus on noin 42 000 euroa.
- D + EP -hoidon potilaskohtainen lisäkustannus nyt käytössä olevaan EP-hoitoon verrattuna on noin 78 000 euroa. Lisäkustannus atetsolitsumabia sisältävään A + EK -hoitoon on 28 000 euroa, tukkuhinnoin laskettuna.
- Ensilinjan PD-L1-estäjähoitoon soveltuvia levinnyttä pienisoluista keuhkosyöpää sairastavia potilaita arvioidaan olevan Suomessa vuosittain 114–145. Jos D + EP -hoitoa käytettäisiin kaikille näille potilaille, budjettivaikutus EP-hoitoon verrattuna olisi 8,8–11,2 miljoona euroa.
- Durvalumabin yhdistämisellä etoposidi-platinayhdiste-hoitoon on hyvin samankaltainen vaikutus kuin atetsolitsumabin yhdistämisellä etoposidi-karboplatiini-hoitoon. Kuitenkin tukkuhinnoin laskettuna durvalumabi-yhdistelmähoito tulisi merkittävästi atetsolitsumabi-hoitoyhdistelmää kalliimmaksi. Tukkuhinnoista annettavat alennukset tai muut hinnoittelumallit voivat kuitenkin muuttaa tilannetta.
- Durvalumabin 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, durvalumabi (Imfinzi). Last updated 30.09.2020.
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. 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.
8. EMA. Assessment report (EPAR), Imfinzi. International non-proprietary name: durvalumab. EMA/CHMP/210563/2020. Last updated 30.9.2020.
9. Goldman JW, Garassino MC, Chen Y, Özgüroğlu M, Dvorkin M, Trukhin D, et al. Patient-reported outcomes with first-line durvalumab plus platinum-etoposide versus platinum-etoposide in extensive-stage small-cell lung cancer (CASPIAN): a randomized, controlled, open-label, phase III study. *Lung Cancer*. 2020;149:46-52.
10. 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.
11. Horn L, Mansfield AS, Szczęśna 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.
12. 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.
13. 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.
14. 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].

15. 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.

16. 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.

17. 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.

18. 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).

19. Suomen Syöpärekisteri. Insidenssi-, prevalenssi- ja elossaolotiedot (v. 2014-2018) potilaista, joilla on pienisolainen keuhkosyöpä. Suomen Syöpärekisterin vastaus Fimean tietopyyntöön.

20. Suomen Syöpärekisteri. Syöpätalastosovellus. 2020 [Available from: <https://syoparekisteri.fi/tilastot/tautilastot/>].

21. 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.

22. 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.

23. 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>].

24. HUS. Palveluhinnasto 2020. 2020.

25. NT-rådet. Tecentriq (atezolizumab) och Imfinzi (durvalumab) vid första linjens behandling av vuxna med utbredd småcellig lungcancer. NT-rådets yttrande till regionerna 2020-10-08 2020 [Available from: <https://janusinfo.se/download/18.126b0f63175022ec9801997b/1602151487404/Tecentriq-och-Imfinzi-vid-SCLC-201008.pdf>].

26. NICE. Durvalumab in combination for untreated extensive-stage small-cell lung cancer (terminated appraisal). Technology appraisal [TA662]. Published date: 25 November 2020 [Available from: <https://www.nice.org.uk/guidance/ta662>].

27. CADTH. CADTH Reimbursement Review: durvalumab [Available from: <https://www.cadth.ca/durvalumab>].

28. Metoder N. Durvalumab (Imfinzi) - Indikasjon II [Available from: <https://nyemetoder.no/metoder/durvalumab-imfinzi-indikasjon-ii>].

Liitteet

Liite 1. CASPIAN-tutkimuksen sisäänto- ja poissulkukriteerit. Lähde: (8)

Inclusion criteria:

- Male or female ≥ 18 years at the time of Screening (≥ 20 years in Japan).
- Written informed consent.
- Histologically or cytologically documented extensive disease (AJCC 7th edition stage IV SCLC [T any, N any, M1 a/b]), or T3-4 due to multiple lung nodules that are too extensive or have tumour/nodal volume that is too large to be encompassed in a tolerable radiation plan.
 - o Brain metastases; must have been asymptomatic or treated and stable off steroids and anti-convulsants for at least 1 month prior to study treatment. Patients with suspected brain metastases at screening should have had a CT/MRI of the brain prior to study entry.
- Provision of an archived tumour tissue block (or at least 15 newly cut unstained slides) where such samples exist.
- Patients must have been considered suitable to receive a platinum-based chemotherapy regimen as 1st line treatment for the ES-SCLC.
- Life expectancy ≥ 12 weeks at Day 1.
- WHO/ECOG Performance Status of 0 or 1 at enrolment.
- Body weight > 30 kg.
- Measurable disease: at least 1 lesion, not previously irradiated, that could be accurately measured at baseline as ≥ 10 mm in the longest diameter (except lymph nodes which must have a short axis ≥ 15 mm) with computed tomography (CT) or magnetic resonance imaging (MRI) and that was suitable for accurate repeated measurements as per RECIST 1.1 guidelines.
- No prior exposure to immune-mediated therapy including, but not limited to, other anti-CTLA-4, anti-PD-1, anti-PD-L1, and anti-PD-L2 antibodies, excluding therapeutic anticancer vaccines.
- Adequate organ and bone marrow function.
- Evidence of post-menopausal status or negative urinary or serum pregnancy test for female pre-menopausal patients.

Exclusion criteria:

- Involvement in the planning and/or conduct of the study.
- Previous investigational product (IP) assignment in the present study.
- Concurrent enrolment in another clinical study, unless it was an observational (non-interventional) clinical study or during the follow up period of an interventional study.
- Participation in another clinical study with an IP during the last 4 weeks.
- Medical contraindication to etoposide platinum (carboplatin or cisplatin) based chemotherapy.
- Any history of radiotherapy to the chest prior to systemic therapy or planned consolidation chest radiation therapy. Radiation therapy outside of the chest for palliative care (i.e. bone metastasis) was allowed but must have been completed before first dose of the study medication.
- Any concurrent chemotherapy, IP, biologic, or hormonal therapy for cancer treatment.
- Concurrent use of hormonal therapy for non-cancer related conditions (e.g. hormone replacement therapy) was acceptable.

- Major surgical procedure (as defined by the investigator) within 28 days prior to the first dose of IP. Note: Local surgery of isolated lesions for palliative intent was acceptable.
- History of allogeneic organ transplantation.
- Had a paraneoplastic syndrome (PNS) of autoimmune nature, requiring systemic treatment (systemic steroids or immunosuppressive agents) or had a clinical symptomatology suggesting worsening of PNS.
- Active or prior documented autoimmune or inflammatory disorders (including inflammatory bowel disease [e.g. colitis or Crohn's disease], diverticulitis with the exception of diverticulosis, systemic lupus erythematosus, sarcoidosis syndrome, or Wegenersyndrome).
- Uncontrolled intercurrent illness, including but not limited to, ongoing or active infection, ILD, symptomatic congestive heart failure, uncontrolled hypertension, unstable angina pectoris, cardiac arrhythmia, serious chronic gastrointestinal conditions associated with diarrhoea, or psychiatric illness/social situations that would have limited compliance with study requirement, substantially increase risk of incurring AEs or compromise the ability of the patient to give written informed consent.
- History of another primary malignancy.
- History of leptomeningeal carcinomatosis.
- History of active primary immunodeficiency.
- Active infection including tuberculosis, hepatitis B, hepatitis C, or human immunodeficiency virus (positive HIV 1/2 antibodies).
- Current or prior use of immunosuppressive medication within 14 days before the first dose of durvalumab or tremelimumab. However, systemic corticosteroids at physiologic doses not to exceed 10 mg/day of prednisone or its equivalent were allowed.
- Receipt of live, attenuated vaccine within 30 days prior to the first dose of IP.
- Female patients who were pregnant or breastfeeding or male or female patients of reproductive potential who were not willing to employ effective birth control.
- Known allergy or hypersensitivity to durvalumab, tremelimumab, etoposide, carboplatin, cisplatin, or any of their excipients.
- Prior randomization or treatment in a previous durvalumab and/or tremelimumab clinical study regardless of treatment arm assignment.

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

Ominaisuus	IMpower133-tutkimus		CASPIAN-tutkimus	
	Atetsolitsu- mabi-EK- ryhmä (n = 201)	Lume-EK- ryhmä (n = 202)	Durvaluma bi-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)
• musta (tai "African American")	1 (0,5)	2 (1,0)	2 (1)	3 (1)
• muu tai tieto puuttuu	4 (2,0)	5 (2,5)	1 (< 1)	3 (1)
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)
Tuumorin mutaatiotaakka, bTMB, n/N (%)				
• < 10 mutaatiota/mb	71/173 (41,0)	68/178 (38,2)	–	–
• ≥ 10 mutaatiota/mb	102/173 (59,0)	110/178 (61,8)	–	–
• < 16 mutaatiota/mb	133/173 (76,9)	138/178 (77,5)	–	–
• ≥ 16 mutaatiota/mb	40/173 (23,1)	40/178 (22,5)	–	–
Aiemmat syöpähoidot, n (%)				

	IMpower133-tutkimus		CASPIAN-tutkimus	
• kemoterapia tai non-antrasykliini ^b	8 (4,0)	12 (5,9)	–	–
• sädehoito	25 (12,4)	28 (13,9)	–	–
• leikkaushoito	33 (16,4)	25 (12,4)	–	–

bTMB: blood tumor mutational burden per megabase pair; **ECOG**: Eastern Cooperative Oncology Group; **EK**: etoposidi + karboplatiini; **EP**: etoposide + platinayhdiste (karboplatiini tai sisplatiini)

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

^b6 potilasta atetsolitsumabi-ryhmässä ja 7 lumeryhmässä sai sisplatiinia, etoposidia ja sädehoitoa, 2 potilasta atetsolitsumabi-ryhmässä ja 6 lumeryhmässä sai karboplatiinia, etoposidia ja sädehoitoa.

Lähteet: (7, 8, 11, 14)

Liite 3. Lisäanalyysin tulokset, kokonaiselossaoloaika CASPIAN-tutkimuksessa kasvaimen PD-L1-ilmentymisen mukaan.

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

Subgroup	Treatment	Number of patients	Events (%)	Median (95% LV)	Hazard Ratio (95% CI) ^a
Full analysis set ^c	D + EP	268	155 (57,8)	13,0	0,73 (0,59 - 0,91)
	EP	269	181 (67,3)	10,3	
PD-L1 Analysis set ^c	D + EP	151	88 (58,3)	13,0	0,65 (0,48 - 0,87)
	EP	126	93 (73,8)	10,2	
IC < 1 % ^d	D + EP	116	68 (58,6)	12,1	0,64 (0,46 - 0,90)
	EP	99	73 (73,7)	10,2	
IC ≥ 1 % ^d	D + EP	35	20 (57,1)	14,9	0,69 (0,37 - 1,29)
	EP	27	20 (74,1)	12,5	
TC < 1 % ^d	D + EP	145	85 (58,6)	14,5	0,66 (0,49 - 0,90)
	EP	118	86 (72,9)	10,2	
TC ≥ 1 % ^d	D + EP	6	3 (50,0)	11,3	0,46 (0,10 - 1,67)
	EP	8	7 (87,5)	8,7	

D: Durvalumab; **EP:** Etoposide and platinum-based chemotherapy; **IC:** Immune cell; **TC:** Tumor cell.

^a Cox Proportional Hazards analysis model

^b Stratified Log rank test

^c Analyses stratified by Platinum-based chemotherapy at Cycle 1 (Carboplatin or Cisplatin)

^d Unstratified analyses

Lähde: (8), taulukko 35

Liite 4. CASPIAN-tutkimuksen yleisimmät hoitoon liittyvät haittatapahtumat, joita ilmeni vähintään 15 %:lla D + EP- tai EP-ryhmän potilaista. Potilaiden määrä ja prosenttiosuus.

	D + EP (N = 265)		EP (N = 266)	
	n (%) ^a	m/100 PY ^b	n (%) ^a	m/100 PY ^b
Potilaat, joilla mikä tahansa haittatapahtuma	260 (98,1)	155,0	258 (97,0)	304,9
Neutropenia	111 (41,9)	66,2	124 (46,6)	146,5
Anemia	102 (38,5)	60,8	125 (47,0)	147,7
Pahoinvointi	89 (33,6)	53,1	89 (33,5)	105,2
Kaljuus	83 (31,3)	49,5	91 (34,2)	107,5
Ummetus	44 (16,6)	26,2	51 (19,2)	60,3
Alentunut ruokahalu	48 (18,1)	28,6	46 (17,3)	54,4
Trombosytopenia	41 (15,5)	24,4	53 (19,9)	62,6
Uupumus/väsymys (fatigue)	48 (18,1)	28,6	45 (16,9)	53,2
Oksentelu	39 (14,7)	23,2	44 (16,5)	52,0
Voimattomuus (asthenia)	40 (15,1)	23,8	40 (15,0)	47,3
Leukopenia	40 (15,1)	23,8	32 (12,0)	37,8

^a Määrä ja prosenttiosuus potilaista, joilla kirjattiin haittatapahtuma. Potilaat, joilla ilmeni useita haittatapahtumia kutakin elinryhmää kohden (for each system organ class and preferred term), laskettiin vain kertaalleen.

^b Haittatapahtumien määrä 100 potilasvuotta kohti (haittatapahtumia kokeneiden potilaiden määrä jaettuna kaikkien tietyn ryhmän potilaiden saaman hoidon kokonaiskestolla kerrottuna sadalla).

Lähde: (8), taulukko 49

Liite 5. Yleisimmät 3- tai 4-asteen haittatapahtumat (esiintyvyys ≥ 2 % kummassa tahansa CASPIAN-tutkimuksen hoitoryhmässä). Potilaiden määrä ja prosenttiosuus.

	D + EP (N = 265)	EP (N = 266)
Potilaat, joilla mikä tahansa 3 tai 4 asteen haittatapahtuma	163 (61,5)	166 (62,4)
Neutropenia	64 (24,2)	88 (33,1)
Anemia	24 (9,1)	48 (18,0)
Leukopenia	17 (6,4)	14 (5,3)
Alentunut neutrofiilien määrä	17 (6,4)	17 (6,4)
Trombosytopenia	15 (5,7)	25 (9,4)
Kuumeinen neutropenia	14 (5,3)	17 (6,4)
Hyponatremia	10 (3,8)	7 (2,6)
Lipaasi-arvon nousu	9 (3,4)	4 (1,5)
Korkea verenpaine	8 (3,0)	1 (0,4)
Amylaasi-arvon nousu	6 (2,3)	1 (0,4)
Keuhkokuume	5 (1,9)	9 (3,4)
Alentunut verihiutaleiden määrä	4 (1,5)	6 (2,3)
Alentunut valkosolujen määrä	4 (1,5)	6 (2,3)

D durvalumabi; EP etoposidi ja platinapohjainen kemoterapia.

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

Lähde: (8), taulukko 51

Liite 6. Meneillään olevat tutkimukset durvalumabista pienisoluisen keuhkosyövän hoidossa.

Kirjallisuushaun tarkoituksena oli tunnistaa meneillään olevia faasin II–IV tutkimuksia, joista ei ole vielä julkaistu tuloksia, ja jotka käsittelevät durvalumabi-hoitoa pienisoluisen keuhkosyövän hoidossa. Mukaan hyväksyttiin tutkimukset, joissa durvalumabia 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 10.12.2020. Hakutermit: durvalumab | 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 12 hylättiin seuraavin perustein:

- Potilaiden rekrytointi ei ollut vielä käynnistynyt (6 tutkimusta)
- Tutkimus ei käsittele varsinaisesti durvalumabi-hoitoa (4 tutkimusta)
- Tutkimus ei käsittele pienisoluisia keuhkosyöpää (1 tutkimus)
- CASPIAN-tutkimus, josta on julkaistu tuloksia ja joka on jo mukana tässä arvioinnissa (1 tutkimus)

Jäljelle jäi 9 tutkimusta, joita tarkastellaan lähemmin **liitetaulukossa 5**. Ne ovat faasien II tai III tutkimuksia. Mukana ei ollut yhtään faasin IV tutkimusta.

Liitetaulukko 6. Meneillään olevat tutkimukset durvalumabista pienisoluisen keuhkosyövän hoidossa.

Tutkimuksen tunniste ja faasi	Populaatio	Tutkimushaarat	n	Ensisijainen tulosmuuttuja	Tutkimus valmistuu ^a
NCT04525391 (SUKSES-E) faasi II	c-MYC-ekspressoiva SCLC, joka on edennyt ensilinjan hoidon jälkeen	• Durvalumabi + AZD2811	46	disease control rate	12/2021
NCT04361825 faasi II	Uusiutunut SCLC	• Durvalumabi + AZD6738	45	ORR	12/2023
NCT03703297 (ADRIATIC) faasi III	LS-SCLC, tauti ei ole edennyt kemosädehoidon jälkeen	• Durvalumabi + lume • Durvalumabi + tremelimumabi • Lume + lume	724	PFS, OS	05/2024
NCT03585998 (MEDI4736) faasi II	LS-SCLC	• Durvalumabi + sispaltiini + etoposidi + sädehoito	51	PFS	12/2021
NCT02701400 faasi II	Uusiutunut SCLC	• Tremelimumabi + durvalumabi • Tremelimumabi + durvalumabi + sädehoito	18	PFS, ORR	08/2020
NCT04607954 faasi II	ES-SCLC, 2.linjan hoito potilailla, jotka ovat	• Durvalumabi + topotekaani	43	6 kuukauden elossaolo-osuus	11/2024

Tutkimuksen tunniste ja faasi	Populaatio	Tutkimushaarat	n	Ensisijainen tulosmuuttuja	Tutkimus valmistuu ^a
	aiemmin saaneet immunokemoterapiaa				
NCT02937818 faasi II	ES-SCLC, 2.linjan hoito	<ul style="list-style-type: none"> • Durvalumabi + Tremelimumabi • AZD1775 + karboplatiini • AZD6738 + olaparibi 	72	ORR	12/2021
NCT02734004 (MEDIOLA) faasi I/II	Uusiutunut SCLC tai muu kiinteä kasvain kuten rintasyöpä, munasarjasyöpä tai mahasyöpä	<ul style="list-style-type: none"> • Olaparibi + durvalumabi • Olaparibi + durvalumabi • Olaparibi + durvalumabi + bevasitsumabi 	427	Disease control rate (DCR), safety and tolerability, ORR	8/2022
NCT04538378 faasi II	EGFR-positiivinen ei-pienisoluihin keuhkasyöpä, joka on muuntunut pienisoluisiksi (SCLC) tai neuroendokriiniseksi kasvaimiksi	<ul style="list-style-type: none"> • Olaparibi + durvalumabi 	14	Best overall response	12/2021

^aEstimated study completion date. Tutkijoiden arvio ajankohdasta, jolloin tutkimusaineisto on kerätty (viimeisen potilaan viimeinen käynnin ajankohta).

ES-SCLC: levinnyt pienisoluihin keuhkasyöpä (extensive stage SCLC); **LS-SCLC:** pienisoluihin keuhkasyöpä, levinneisyys rajoittunut (limited stage SCLC); **ORR:** hoitovasteosuus (objective response rate tai overall response rate); **OS:** kokonaiselossaoloaika; **PFS:** elossaoloaika ennen taudin etenemistä; **SCLC:** pienisoluihin keuhkasyöpä.

The logo for Fimea, the Finnish Medicines Agency. It features the word "fimea" in a lowercase, blue, sans-serif font. The letter "f" is stylized with a small pink horizontal bar at its top left. The background of the page consists of overlapping, semi-transparent teal and light blue geometric shapes.

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

ISBN 978-952-7299-18-0