

4.8.2021

VN/8912/2020
STM051:00/2020

TERVEYDENHUOLLON PALVELUVALIKOIMANEUVOSTON KOKOUS nro 10 /2021 toimikausi 2020-2023

Aika 17.6.2021 klo 10.00-15.07.

Paikka Sosiaali- ja terveysministeriö, Teams / Nh Pieni, Kirkkokatu 14

Osallistujat

x Sirkku Pikkujämsä, puheenjohtaja

Jäsenet

x Tapani Hämäläinen, varapj, k. 1-6
- Minna-Liisa Luoma
x Janne Leinonen, varapj., k. 6-15
- Kaisa Riala
x Sari Raassina, k. 7-15
x Vesa Kiviniemi, k. 1, 6, 9-15
x Marja Pöllänen
x Juha Auvinen
- Miia Turpeinen
x Teppo Heikkilä
x Heikki Lukkarinen
- Juhani Sand
x Katri Vehviläinen-Julkunen, k. 1-5, 7-15
x Mirva Lohiniva-Kerkelä, varapj
x Ismo Linnosmaa

Varajäsenet

- Jaska Siikavirta
x Heli Mattila, k. 1-6
- Kirsi Vainiemi
x Jussi Holmalahti
x Tuula Kock
- Kari Punnonen
x Nina Lindfors, k. 3-13
x Riitta Aejmelaesus
- Juha Korpelainen
x Anu Maksimow, k. 1--12
- Niina Koivuviita
- Sari Mäkinen
x Teuvo Antikainen
x Jarmo J. Koski
- Marina Kinnunen

Pysyvä sihteeristö

x Ilona Autti-Rämö, pääsihteeri
x Reima Palonen, erityisasiantuntija
x Sinikka Sihvo, erityisasiantuntija
x Ritva Bly, erityisasiantuntija
x Laura Sandström, asiantuntija
x Leena Alanne, assistentti

Asiantuntijat

- Kari Tikkinen
x Mika Gissler
x Jorma Komulainen
x Maija Miettinen
- Lauri Pelkonen

1. Avaus, kokouksen osallistujat, päätösvaltaisuus ja edellisen kokouksen pöytäkirja (5.5.2021, liite 1)

Päätös: Todettiin kokouksen osallistujat ja päätösvaltaisuus. Merkittiin tiedoksi edellisen kokouksen pöytäkirja.

Hyväksyttävät suositukset

2. Serliponaasi alfa seroidilipofuskinoosi CLN2-taudin hoidossa, Sinikka Sihvo

Todettiin Vesa Kiviniemi esteelliseksi osallistumaan asian käsittelyyn, koska hän on osallistunut Fimean arviointiraportin laadintaan.

Kiinnitettiin jäsenten huomiota siihen, että materiaali sisältää salassa pidettävää tietoa, jota koskee vaitiolovelvollisuus.

Suositus perustuu Fimean [arviointikoosteeseen](#).

Suositusluonnos oli kommentoitavana otakantaa.fi-palvelussa 6.5.-2.6.2021. Lääkejaosto käsitteli kommentteja kokouksessaan 11.6 ja totesi, että suositusvalmistelua on jatkettava.

Päätös: Suosituksen käsittely siirrettiin syyskuun kokoukseen.

3. Atetsolitsumabi pienisoluisen keuhkosityövän ensilinjan hoidossa, Sinikka Sihvo, (liitteet 3a,3c)

Todettiin Vesa Kiviniemi esteelliseksi osallistumaan asian käsittelyyn, koska hän on osallistunut Fimean arviointiraportin laadintaan.

Kiinnitettiin jäsenten huomiota siihen, että materiaali sisältää salassa pidettävää tietoa, jota koskee vaitiolovelvollisuus.

Suositus perustuu Fimean [arviointikoosteeseen](#).

Suositusluonnos oli kommentoitava otakantaa.fi-palvelussa 6.5-2.6.2021. Myyntiluvan haltijan lisäksi saatiin kaksi kommenttia otakantaa.fi-palvelun kautta. Lääkejaosto käsitteli kommentteja 11.6 kokouksessaan ja esittää suosituksen hyväksymistä.

Päätös: Suositus hyväksyttiin.

4. Durvalumabi pienisoluisen keuhkosityövän ensilinjan hoidossa, Sinikka Sihvo, (liitteet 4a, 4c)

Todettiin Vesa Kiviniemi esteelliseksi osallistumaan asian käsittelyyn, koska hän on osallistunut Fimean arviointiraportin laadintaan.

Suositus perustuu Fimean [arviointikoosteeseen](#)

Suositusluonnos oli kommentoitavana otakantaa.fi-palvelussa 6.5.-2.6.2021. Suositusluonnokseen saatiin yksi kommentti otakantaa.fi-palvelun kautta. Myyntiluvan haltija ei lähettänyt vastinetta. Lääkejaosto käsitteli kommentteja kokouksessaan ja esittää suosituksen hyväksymistä.

Päätös: Suositus hyväksyttiin.

5. Brolusitsumabi kostean silmänpohjan ikärappeuman hoidossa, Sinikka Sihvo

Todettiin Vesa Kiviniemi esteelliseksi osallistumaan asian käsittelyyn, koska hän on osallistunut Fimean arviointiraportin laadintaan.

Kiinnitettiin jäsenten huomiota siihen, että materiaali sisältää salassa pidettävää tietoa, jota koskee vaihtolovelvollisuus.

Suositusluonnos on ollut otakantaa.fi kommentteilla syksyllä 2020 poissulkevana suosituksena mahdollisten haittavaikutusepäilyjen takia. Silloin päätettiin odottaa Euroopan lääkevirasto EMAn turvallisuuskomitean arviointia uusimmasta määräaikaisesta turvallisuusraportista. Neuvostolle esiteltiin Euroopan lääkeviraston turvallisuuskomitean (PRAC) raportin keskeiset tulokset ja lääkejaoston tekemät muutokset suositusluonnokseen.

Neuvosto toivoi, että suosituksen yhteenvedon perusteluista täsmennetään vielä.

Päätös: Suositus palautetaan lääkejaostoon jatkovalmisteluun ja tuodaan uudelleen käsittelyyn Palkon seuraavaan kokoukseen.

Otakantaa-komentointiin hyväksyttävät suositusluonnokset

6. Huumeriippuvuuksien hoidon ja kuntoutuksen psykososiaaliset menetelmät, Ilona Autti-Rämö

Miepä jaosto on valmistellut huumeriippuvuuksien hoidon ja kuntoutuksen psykososiaalisia menetelmiä käsittelevän suositusluonnoksen. Muutetaan suosituksen nimi vastaamaan Alkoholi-riippuvuuksia koskevan suosituksen sanoitusta.

Esiteltiin suositusluonnos, joka perustuu valmistelumuistioon, kirjallisuuskatsauksiin sekä erilliseen eettiseen analyysiin.

Valmistelumuistioon päädyttiin lisäämään suomen-säiseen käyttöön liittyvät yläraajojen verenkiertohäiriöt, jotka voivat johtaa yläraajan ääreisosien amputaatioon.

Päätös:

Hyväksyttiin suosituksen nimeksi ”Huumeriippuvuuksien hoidon ja kuntoutuksen psykososiaaliset menetelmät”.

Päätös:

Hyväksyttiin suositusluonnos liitteineen vietäväksi otakantaa.fi-palveluun kommentoitavaksi.

7. Zolgensma SMA-taudin hoidossa, Sinikka Sihvo

Todettiin Vesa Kiviniemi esteelliseksi osallistumaan asian käsittelyyn, koska hän on osallistunut Fimean arviointiraportin laadintaan.

Suositus perustuu Fimean [arviointikoosteeseen](#).

Neuvostolle esiteltiin Fimean arviointiraporttiin perustuva suositusluonnos. Neuvosto totesi, että suosituksessa tulee huomioida tarkemmin eri hoitotulosten merkitys ja niihin liittyvät eettiset ja järjestämiseen liittyvät näkökulmat. Lisäksi suosituksen otsikossa tulee ensisijaisesti käyttää generistä nimeä kaupanimen sijasta.

Päätös: Suositus palautetaan lääkejaostoon jatkovalmisteluun. Heikki Lukkarinen ja Maija Miettinen kutsutaan mukaan seuraavaan lääkejaoston kokoukseen.

8. Avelumabi uroteelikarsinooman ensilinjan ylläpitohoitona, Sinikka Sihvo

Todettiin Vesa Kiviniemi esteelliseksi osallistumaan asian käsittelyyn, koska hän on osallistunut Fimean arviointiraportin laadintaan.

Suositus perustuu Fimean [arviointikoosteeseen](#).

Lääkejaosto esittää suositusluonnoksen julkaisemista kommentoitavaksi.

Päätös: Hyväksyttiin suositusluonnos vietäväksi otakantaa.fi-palveluun kommentoitavaksi.

Muut päätettävät asiat

9. Käsikirja: Säteilylain 111 §:n tarkoittamien kriteerien valmistelu ja hyväksyminen Palkossa, esimerkkinä keuhko-TT, Ritva Bly, Reima Palonen, (liite 9)

Päätös: Hyväksyttiin prosessi noudatettavaksi säteilylain 111 §:n tarkoittaminen kriteerien valmistelussa ja hyväksymisessä sekä julkaistavaksi Palkon kotisivuilla.

Keskusteltavat asiat, tiedoksi

10. Unettomuus ohjauksittely, Laura Sandström

Palkon elintapa ja omahoito –jaostossa on ollut valmisteilla unettomuuden hoito kognitiivisen käyttäytymisterapian menetelmillä perusterveydenhuollossa. Esiteltiin tausta-aineistoksi tulevaa valmistelumuiiota, alustavia tuloksia ja käytiin läpi suosituksen valmistelun tilannetta sekä suunniteltua aikataulua.

Päätös: Merkittiin tiedoksi.

11. Suun ulkopuolella tehtävät täytteet - tilannekatsaus, Reima Palonen

Käytiin läpi suosituksen valmistelun tilanne. Suun terveydenhuollon jaosto ja sen pienryhmä on jatkanut artikkeleiden valintaa yhdessä kirjallisuuskatsauksen tuottajan Summaryx Oy:n kanssa. Se saadaan valmiiksi ennen lomakautta, joten katsaus valmistuu elokuussa. Jaosto käsittelee luonnosta elokuun lopussa. Tämän hetken arvion mukaan suosituksen lopullinen hyväksyminen voisi tapahtua joulukuun kokouksessa.

Katsauksen valmistelua ovat hidastaneet näytön kokoamisen ongelmat. Satunnaistettuja kontrolloituja tutkimuksia, jotka olisivat koskeneet laajoja, vähintään kolmen pinnan täytteitä, ei juurikaan löydetty. Siksi tarkastelua laajennettiin havainnoiviin tutkimuksiin. Tutkimusotosten koko on usein liian pieni. Pitempiaikaisissa seurannoissa on riski, että materiaalit eivät ole enää käytössä. Vertailuhoidon eli muovipaikkojen kestävyttä on selvitetty jaoston voimin.

Kelan tilastoista ei ole saatavilla tarkkaa tietoa ilmiön eli toistuvien muovipaikkausten laajuudesta. Pyritään hankkimaan tietoa suurten kaupunkien teettämistä seurannoista.

Päätös: Merkittiin tiedoksi.

12. Otakantaa-kommentointiohje, Reima Palonen, (liite 12)

Pj-jaosto ja sihteeristö ovat valmistelleet kommentointiohjeen helpottamaan otakantaa-kommentointia. Esiteltiin ohje ja kommenttina todettiin, että suosituksen perustamista tieteelliseen näyttöön olisi hyvä korostaa ja esittää toive viitteiden lisäämistä kommentteihin.

Päätös: Merkittiin tiedoksi.

Muut asiat

13. Terveysongelman määrittely eräissä tilanteissa, Sirkku Pikkujämsä ja Reima Palonen,

Käytiin alustavaa keskustelua, miten tulisi suhtautua aiheisiin, joissa ei ole todettavissa suoraan sairauteen liittyvää lääketieteellistä tutkimus- tai hoitoindikaatiota. Tällaisista on tullut useampia yhteydenottoja STM:öön ja Palkoon. Asiaan liittyy, miten terveysongelma ja sairaus määritellään ja rajataan ja mitä julkisiin varoin terveydenhuollon keinoin hoidetaan. Lisäksi eettiset seikat ovat merkittäviä. Tarvitaan pelisääntöjä tilanteiden ratkaisuun ja hoitosuosituksen tekijät tulisi ottaa mukaan, koska myös he pohtivat hoidon rajoja. Palkon tehtävä on määrittää julkisen terveydenhuollon sisältöä, mutta myös yksityispuolen toiminta vaikuttaa julkiseen terveydenhuoltoon.

Sovittiin, että puheenjohtajien jaosto mahdollisesti lisäasiantuntemuksella vahvistettuna alkaa syksyllä pohtia asiaa. Joka tapauksessa asiaan liittyy myös Palkoa laajempi ulottuvuus ja asiaan palataan myös tulevaisuudessa tapahtumissa. STM on ottanut vastuun kansallisen priorisointia koskevan tapahtuman järjestämisestä syksyllä 2022.

14. Ilmoitusasiat,

- Syyskauden 2021 kokoukset:
 - 1.9.2021, klo 10-16
 - 6.10. klo aamupäivällä yhteisseminaari Hilan kanssa
 - 6.10.2021, klo 12-16 (pääpaino kuvantamissuosituksissa + huumeriippuvuus - suositus)
 - 27.10.2021, klo 10-16
 - 15.12.2021, klo 10-16
 - seminaari eettisen analyysin toteutuksesta joko loka- tai joulukuun kokouksen yhteydessä tai erillisenä päivänä

15.Kokouksen päätös

Puheenjohtaja päätti kokouksen klo 15.07.

Puheenjohtaja **Sirkku Pikkujämä**

Pääsihteeri **Ilona Autti-Rämö**

Erityisasiantuntija **Ritva Bly**

Erityisasiantuntija **Reima Palonen**

Erityisasiantuntija **Sinikka Sihvo**

Asiantuntija **Laura Sandström**

LIITTEET

Liite 1. Palkon kokouksen pöytäkirja 5.5.2021
Liite 3a. Atetsolitsimabi -suositus
Liite 3b. Atetsolitsumabi myyntiluvan haltijan vastine (sisältää luottamuksellista tietoa)
Liite 3c. Atetsolitsumabi Otakantaa kommentit
Liite 4a. Durvalumabi -suositus
Liite 4c. Durvalumabi otakantaa kommentit
Liite 9. Käsikirja: Säteilylain 111 §:n tarkoittamien kriteerien valmistelu ja hyväksyminen Palkossa
Liite 12. Otakantaa-komentointiohje

JAKELU

Neuvoston varsinaiset jäsenet ja varajäsenet
Asiantuntijat
Sihteeristö

PÖYTÄKIRJA

1(7)

VN/8912/2020
STM051:00/2020

18.5.2021

TERVEYDENHUOLLON PALVELUVALIKOIMANEUVOSTON KOKOUS nro 9 /2021 toimikausi 2020-2023

Aika 5.5.2021 klo 10.00-16.00

Paikka Sosiaali- ja terveystieteiden ministeriö, TEAMS

Osallistujat

x Sirkku Pikkujämsä, puheenjohtaja

Jäsenet

x Tapani Hämäläinen, varapj
 x Minna-Liisa Luoma, k. 1-4, 6-14
 x Janne Leinonen, varapj., k. 5, 8-14
 x Kaisa Riala
 x Sari Raassina
 x Vesa Kiviniemi
 x Marja Pöllänen
 x Juha Auvinen
 x Miia Turpeinen
 x Teppo Heikkilä
 x Heikki Lukkarinen, k. 1-5, 8-12
 - Juhani Sand
 x Katri Vehviläinen-Julkunen
 x Mirva Lohiniva-Kerkelä, varapj
 x Ismo Linnosmaa

Varajäsenet

- Jaska Siikavirta
 - Heli Mattila
 - Kirsi Vainiemi
 - Jussi Holmalahti
 - Tuula Kock
 x Kari Punnonen, k. 1-7
 x Nina Lindfors, k. 1-12
 x Riitta Aejmelaeus, k. 1-4, 11-14
 - Juha Korpelainen
 - Anu Maksimow
 - Niina Koivuviita
 - Sari Mäkinen
 x Teuvo Antikainen
 x Jarmo J. Koski
 - Marina Kinnunen

Pysyvä sihteeristö

x Ilona Autti-Rämö, pääsihteeri
 x Ritva Bly, erityisasiantuntija
 x Reima Palonen, erityisasiantuntija
 x Laura Sandström, asiantuntija
 x Sinikka Sihvo, erityisasiantuntija
 x Leena Alanne, assistentti

Asiantuntijat

- Kari Tikkinen
 x Mika Gissler
 x Jorma Komulainen
 x Maija Miettinen
 - Lauri Pelkonen

1. Avaus, kokouksen osallistujat, päätösvaltaisuus ja edellisen kokouksen pöytäkirja (24.3.2021), liite 1

Todettiin nimitykset ja muutokset Palkon jäsenistössä.

Kokouksen työjärjestystä muutettiin niin, että kohta 5 käsitellään kohtien 6 ja 7 jälkeen.

Päätös: Todettiin kokouksen osallistujat ja päätösvaltaisuus. Merkittiin tiedoksi edellisen kokouksen pöytäkirja.

Hyväksyttävät suositukset

2. Zynteglo beetatalassemian hoidossa, Sinikka Sihvo (liite 2a-b)

Suositus (liite 2a) perustuu pohjoismaiseen [Finose-yhteisarvioitiin](#) sekä Fimean [tiivistelmään](#) siitä.

Todettiin Vesa Kiviniemi esteelliseksi osallistumaan asian käsittelyyn, koska hän on osallistunut Fimean arviointiraportin laadintaan. Hän poistui kokouksesta vastattuaan arviointiraporttia koskeviin kysymyksiin.

Suositusluonnos oli kommentoitavana otakantaa-palvelussa 25.3.-15.4.2021, jolloin myyntiluvan haltijan vastineen (annettu otakantaa.fi:ssä) lisäksi saatiin yksi kommentti otakantaa.fi-palvelun kautta. (liite 2b)

Lääkejaosto käsitteli kommentteja kokouksessaan 19.4. ja on muokannut suositusluonnosta saatujen kommenttien perusteella.

Päätös: Hyväksyttiin suositus.

3. Belantamabi-mafodotiini multippelin myelooman hoidossa, Sinikka Sihvo, (liite 3a-b)

Suositus (liite 3a) perustuu Fimean [arviointikoosteeseen](#).

Todettiin Vesa Kiviniemi esteelliseksi osallistumaan asian käsittelyyn, koska hän on osallistunut Fimean arviointiraportin laadintaan. Hän poistui kokouksesta vastattuaan arviointiraporttia koskeviin kysymyksiin.

Suositusluonnos oli kommentoitava otakantaa.fi-palvelussa 25.3.-15.4.2021, mutta myyntiluvan haltijan vastineen (liite 3b) lisäksi ei saatu muita kommentteja.

Lääkejaosto käsitteli kommentteja kokouksessaan 19.4. ja on muokannut suositusta joiltakin osin vastineen perusteella.

Päätös: Hyväksyttiin suositus.

4. Ekulitsumabi neuromyelitis optican hoidossa, Sinikka Sihvo, (liite 4a-c)

Suositus (liite 4a) perustuu Fimean [arviointikoosteeseen](#).

Todettiin Vesa Kiviniemi esteelliseksi osallistumaan asian käsittelyyn, koska hän on osallistunut Fimean arviointiraportin laadintaan. Hän poistui kokouksesta vastattuaan arviointiraporttia koskeviin kysymyksiin.

Suositusluonnos oli kommentoitavana otakantaa.fi-palvelussa 25.3.-15.4.2021, jolloin myyntiluvan haltijan vastineen (liite 4a) lisäksi saatiin yksi kommentti otakantaa.fi-palvelun kautta. (liite 4b)

Lääkejaosto käsitteli kommentteja kokouksessaan 19.4. ja on muokannut suositusluonnosta niiden perusteella.

Päätös: Hyväksyttiin suositus.

Otakantaa-komentointiin hyväksyttävät suositusluonnokset

5. Serliponaasi alfa neuronaalisen seroidilipofuskiinosis tyyppi 2:n (CLN2) hoidossa, Sinikka Sihvo

Suositus perustuu Fimean arviointikoosteeseen.

Todettiin Vesa Kiviniemi esteelliseksi osallistumaan asian käsittelyyn, koska hän on osallistunut Fimean arviointiraportin laadintaan. Hän poistui kokouksesta vastattuaan arviointiraporttia koskeviin kysymyksiin.

Neuvostolle esiteltiin lääkejaoston laatima suositusluonnos, jonka lääkejaosto esittää julkaistavaksi kommentoitavaksi. Kokouksessa esitettiin muutosta suosituksen perusteluihin niin, että esille tuodaan erityisesti vaikutuksen suuruuden epävarmuus. Tehtiin tämä muutos suositusluonnokseen.

Päätös: Hyväksyttiin suositusluonnos vietäväksi otakantaa.fi-palveluun kommentoitavaksi.

6. Atetsolitsumabi pienisoluisen keuhkosityövän hoidossa, Sinikka Sihvo

Suositus perustuu Fimean [arviointikoosteeseen](#).

Todettiin Vesa Kiviniemi esteelliseksi osallistumaan asian käsittelyyn, koska hän on osallistunut Pimeän arviointiraportin laadintaan. Hän poistui kokouksesta vastattuaan arviointiraporttia koskeviin kysymyksiin

Neuvostolle esiteltiin lääkejaoston laatima suositusluonnos, jonka lääkejaosto esittää julkaistavaksi kommentoitavaksi.

Päätös: Hyväksyttiin suositusluonnos vietäväksi otakantaa.fi-palveluun kommentoitavaksi.

7. Durvalumabi pienisoluisen keuhkosityövän hoidossa, Sinikka Sihvo

Suositus perustuu Fimean [arviointikoosteeseen](#).

Todettiin Vesa Kiviniemi esteelliseksi osallistumaan asian käsittelyyn, koska hän on osallistunut Pimeän arviointiraportin laadintaan. Hän poistui kokouksesta vastattuaan arviointiraporttia koskeviin kysymyksiin.

Neuvostolle esiteltiin lääkejaoston laatima suositusluonnos, jonka lääkejaosto esittää julkaistavaksi kommentoitavaksi. Kokouksessa tarkennettiin kohtaa liittyen elossaoloaika ennen taudin etenemistä (PDF) tuloksia.

Päätös: Hyväksyttiin suositusluonnos vietäväksi otakantaa.fi-palveluun kommentoitavaksi.

Muut päätettävät asiat

8. Huume ja lääkeriippuvuuksien psykososiaaliset hoidot suositus, Ilona Autti-Rämö

Jaosto on todennut, että kirjallisuushaun perusteella ei ole mahdollista tehdä suosituksia lääkeriippuvuuksien psykososiaalisista hoidoista. Tämän vuoksi suosituksen nimeksi ehdotetaan Huumeriippuvuuksien psykososiaaliset hoidot. Suositus kattaa sekakäytön (huumeet ja keskushermostoon vaikuttavat lääkkeet).

Päätös: Hyväksyttiin nimen ja kohderyhmän muutos esityksen mukaisesti.

Esiteltiin eettisen analyysin keskeiset tulokset. Todettiin analyysin tuovan näkyväksi tärkeitä eettisiä näkökulmia, jotka on hyvä huomioida suosituksen laadinnassa.

Esiteltiin suunnitelma valmisteilla olevan suosituksen rakenteesta ja sisällöstä.

Päätös: Ohjeistettiin jatkovalmistelua.

9. Suun ulkopuolella tehtävät täytteet, Reima Palonen

Suosituksen valmistelu viivästyy aiemmin ilmoitetusta, koska kirjallisuuskatsauksen valmistuminen vie suunniteltua enemmän aikaa näytön kokoamiseen liittyvien haasteiden vuoksi.

Päätös: Merkittiin tiedoksi.

10. Käsikirja: avohoidon lääkkeet, Reima Palonen, (liite 10)

Käsikirjan prosessiosion avohoidon lääkkeiden käsittelemistä koskeva kohta ei vastaa Palkon nykyistä linjausta. Pj-jaosto on käsitellyt asiaa.

Esitettiin käsikirjan muuttamista liitteen 10 mukaisesti.

Päätös: Hyväksyttiin käsikirjan muutos.

11. Palkon edustaja translainsäädännön seuranta- ja arviointiryhmässä ja Kuvantamistutkimusten jaoston jäsenmuutos, Reima Palonen

STM on pyytänyt Palkoa nimeämään nais- ja miesehdokkaan edustajakseen translainsäädännön uudistamisen seuranta- ja arviointiryhmään. Ryhmän toimikausi kestää tämän vuoden loppuun.

Esitettiin Mirva Lohiniva-Kerkelän ja Reima Palosen nimeämistä ehdokkaiksi. Lohiniva-Kerkelä toimi edellisellä kaudella seksuaaliterveyden jaoston puheenjohtajana ja Palonen osallistui jaoston työskentelyyn. Lisäksi hän on kuulunut STM:n translainsäädännön uudistamisvaihtoehtoja selvittäneeseen työryhmään.

Päätös: Nimettiin Mirva Lohiniva-Kerkelä ja Reima Palonen Palkon edustajaehdokkaiksi STM:n translainsäädännön uudistamisen seuranta- ja arviointiryhmään.

Marja Ekholm on pyytänyt eroa kuvantamistutkimusten jaoston jäsenyydestä.

Päätös: Myönnettiin Marja Ekholmille ero jaoston jäsenyydestä.

Keskusteltavat asiat, tiedoksi

12. Kuvantamistutkimusten kriteerien valmistelu, Ritva Bly, (liite 12)

Esiteltiin meneillään olevien kriteerien valmistelun tilanne seuraavien oireettomiin henkilöihin kohdistuvien tutkimusten osalta: hampaiston röntgenpanoraamatutkimus, mammografia, keuhkojen TT keuhkosyövän löytämiseksi ja luun mineraalipitoisuuden mittaus DXA:lla. Lisäksi esiteltiin kuvantamistutkimusten valmistelun prosessi, josta käytiin lähetekeskustelu.

Päätös: Ohjeistettiin jatkovalmistelua.

Muut asiat

13. Ilmoitusasiat

- Sirkku Pikkujämsä kertoi yhteenvedon tapaamisista eduskunnan oikeusasiamiehen ja oikeuskanslerin toimistojen kanssa, Terveysfoorumista sekä terveydenhuollon priorisointia koskevan TEAS-hankkeen käynnistymisestä. STM on valmis ottamaan vastuun priorisointia koskevan tapahtuman järjestämisestä vuonna 2023.
- Syksylle on suunniteltu kaksi Palkon sisäistä seminaaria, jotka pyritään järjestämään läsnäolotilaisuuksina/hybrideinä.
 - Lääkesuositukseen liittyvä seminaari yhteistyössä Hilan kanssa
 - Seminaari eettisestä arvioinnista osana suosituksen valmistelua
- Kevätkauden 2021 kokoukset:
 - 17.6.2021, klo 10-16
- Syyskauden 2021 kokoukset:
 - 1.9.2021, klo 10-16
 - 6.10.2021, klo 12-16 (pääpaino kuvantamissuosituksissa)
 - 27.10.2021, klo 10-16
 - 15.12.2021, klo 10-16

14. Kokouksen päätös Puheenjohtaja päätti kokouksen klo 14.46

Puheenjohtaja **Sirkku Pikkujämä**

Pääsihteeri **Ilona Autti-Rämö**

Erityisasiantuntija **Sinikka Sihvo**

Erityisasiantuntija **Reima Palonen**

Erityisasiantuntija **Ritva Bly**

LIITTEET

Liite 1. Palkon kokouksen pöytäkirja 24.3.2021
Liite 2a. Zynteglo suositus
Liite 2b. Zynteglo otakantaa kommentit
Liite 3a. Balantamabi-mafodotiini suositus
Liite 3b. Belantamabi-mafodotiini myyntiluvan haltijan vastine
Liite 4a. Ekulitsumabi suositus
Liite 4b. Ekulitsumabi myyntiluvan haltijan vastine
Liite 4c. Ekulitsumabi otakantaa kommentit
Liite 10. Käsikirja: avohoidon lääkkeet
Liite 12. Kuvantamistutkimusten kriteerien valmisteluprosessi

JAKELU

Neuvoston varsinaiset jäsenet ja varajäsenet
Asiantuntijat
Sihteeristö

Hyväksytty 17.6.2021 Palkon kokouksessa

Palveluvalikoimaneuvoston suositus

Atetsolitsumabin, etoposidin ja karboplatiinin yhdistelmähoito levinneen pienisoluisen keuhkosyövän ensilinjan hoidossa

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

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

Sisällys

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

Lyhenteet

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

Palkon suosituksista

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

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

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

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

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

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

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

1 Suosituksen kohde, rajaukset ja tietopohja

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

2 Terveysongelma

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

3 Arvioitava menetelmä

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

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

4 Nykyinen tutkimus- ja hoitokäytäntö sekä menetelmä, johon verrataan

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

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

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

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

5 Vaikuttavuus, turvallisuus ja näytön arviointi

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Myyntiluvan haltija toimitti Fimean käyttöön kongressiesityksenä julkaistun lisäanalyysin tuloksia IMpower133-tutkimuksesta (Reck ym. 2021). Lisäanalyysi on raportoitu ensimmäisen analyysin ajankohdasta (seuranta-ajan mediaani 13,9 kuukautta) ja koski potilasjoukkoa, joka eteni ylläpitovaiheeseen atetsolitsumabilla (77 %) tai lumehoidolla (81 %). Potilailla, jotka aloittivat ylläpito-hoidon, 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). Riskisuhde ryhmien välillä oli 0,67 (95 %:n LV 0,49–0,90).

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

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

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

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

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

6 Menetelmän kustannukset, kustannusvaikuttavuus ja budjettivaikutukset

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

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

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

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

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

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

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

7 Eettiset ja järjestämiseen liittyvät näkökohdat

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

8 Johtopäätökset

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

9 Yhteenveto suosituksesta

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

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

10 Lisänäytön kerääminen ja suositusten vaikutusten seuranta

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

11 Suosituksen valmisteluun osallistuneet

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

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

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

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

Arviointiyli lääkäri Niina Koivuviita (Varsinais-Suomen sairaanhoitopiiri);

Yliproviisori Jaana Martikainen (Lääkkeiden hintalautakunta /STM);

Arviointiyli lääkäri Anna-Kaisa Parkkila (Pirkanmaan sairaanhoitopiiri);

Lääketaloustieteilijä Piia Rannanheimo (Fimea)

Asiantuntija: Yli lääkäri Jyrki Vanakoski (Lääkkeiden hintalautakunta/STM)

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

Asko Järvinen ei osallistunut tämän suosituksen valmisteluun.

12 Suosituksen hyväksymiseen osallistuneet

13 Suosituksen valmistelun vaiheet

Helmikuu 2021 Fimean arviointiraportin julkaisu

15.3.2021 suositusluonnoksen 1. käsittely lääkejaostossa

19.4.2021 suositusluonnoksen 2. käsittely lääkejaostossa

5.5.2021 Palko hyväksyi suositusluonnoksen vietäväksi otakantaa.fi-palveluun kommentoitavaksi

11.6.2021 Otakantaa kommenttien käsittely lääkejaostossa

17.6.2021 Palko hyväksyi suosituksen

14 Viitteet

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

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

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

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

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

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

Härkönen U, Kotajärvi J, Oravilahti T. Atetsolitsumabin, etoposidin ja karboplatiinin yhdistelmähoito levinneen pienisoluisen keuhkosityövän ensilinjan hoidossa. Lääkealan turvallisuus- ja kehittämiskeskus Fimea. Fimea kehittää, arvioi ja informoi -julkaisusarja 3/2021. 52 s. ISBN 978-952-7299-17-3. [4c65bea5-2ba6-24ff-b6a1-7d5b97e47078 \(fimea.fi\)](#)

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

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

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

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

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

Reck M, Horn L, Mok TSK, Mansfield AS, De Boer 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. [Maintenance With Atezolizumab Combo Is Favorable Compared With Placebo/Chemotherapy in ES-SCLC \(cancernetwork.com\)](#)

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

Vaikuta terveydenhuollon palveluvalikoimaan - kommentoi suositusluonnoksia

Kyselyt

Atetsolitsumabin, etoposidin ja karboplatiinin yhdistelmähoito levinneen pienisoluisen keuhkosyövän ensilinjan hoidossa

Kysymys

Vastaajan nimi *

Vastaukset

Minna Anttonen

Maria Silvoniemi

Kysymys

Vastaajan organisaatio

Vastaukset

Suomen Syöpäpotilaat ry

TYKS

Kysymys

Onko kysymyksessä organisaation virallinen kannanotto?

Vastaukset

Kyllä 1/2

Ei 1/2

Kysymys

Vastaajan tausta *

Vastaukset

Potilas tai asiakas taikka heidän omaisensa 0/2

Potilaita tai asiakkaita edustava järjestö 1/2

Terveysspalvelujen tuottaja 0/2

Lääkevalmistaja, maahantuoja tai markkinoija 0/2

Sosiaali- ja terveysalan hallinto 0/2

Sosiaali- ja terveystalouden työntekijä 1/2

Terveydenhuoltoalan edunvalvontajärjestö 0/2

Terveydenhuoltoalan tieteellinen järjestö 0/2

Viranomais 0/2

Poliittinen päättävä 0/2

Muu 0/2

Kysymys

Kommentoi kappaletta 1. Suosituksen kohde, rajaukset ja tietopohja (sivu 1)

Vastaukset

Kysymys

Kommentoi kappaletta 2. Terveystalon ongelma (sivu 1)

Vastaukset

Kysymys

Kommentoi kappaletta 3. Arvioitava menetelmä (sivu 1)

Vastaukset

Kysymys

Kommentoi kappaletta 4. Nykyinen tutkimus- ja hoitokäytäntö sekä menetelmä, johon verrataan (sivu 2)

Vastaukset

Kysymys

Kommentoi kappaletta 5. Vaikuttavuus, turvallisuus ja näytön arviointi (sivu 2)

Vastaukset

Kysymys

Kommentoi kappaletta 6. Menetelmän kustannukset, kustannusvaikuttavuus ja budjettivaikutukset (sivu 5)

Vastaukset

Kysymys

Kommentoi kappaletta 7. Eettiset ja järjestämiseen liittyvät näkökohdat (sivu 7)

Vastaukset

Kysymys

Kommentoi kappaletta 8. Johtopäätökset (sivu 7)

Vastaukset

Kysymys

Kommentoi kappaletta 9. Yhteenveto suosituksesta (sivu 9)

Vastaukset

Kiitos mahdollisuudesta kommentoida Palveluvalikoimaneuvoston suositusluonnoksia Atetsolitsumabin, etoposidin ja karboplatiinin yhdistelmähoito levinneen pienisoluisen keuhkosityövän ensilinjan hoidossa sekä Durvalumabin, etoposidin ja platinayhdisteen yhdistelmähoito levinneen pienisoluisen keuhkosityövän ensilinjan hoidossa. Kommenttimme käsittää molemmat arvioitavana olevat yhdistelmähoidot.

Ymmärrämme, että arvioitavana olevien yhdistelmähoitojen vaikuttavuus on suhteellinen vähäinen ja hinta korkea. Levinnyt pienisoluisen keuhkosityöpä on kuitenkin hyvin vakava sairaus ja sen ennuste on huono. Uusia hoitoja sairauteen on hyvin rajoitetusti.

Yhdistelmähoidot ovat mukana uudessa pienisoluisen keuhkosityövän European Society for Medical Oncology'n hoitosuosituksessa (julkaistu 20.4.2021, www.annalsofoncology.org/action/showPdf?pii=S0923-7534%2821%2901113-3).

Osa potilaista voi saada hoidosta merkittävästi (useita kuukausia) lisää elinaikaa, ja tämä on potilaille ja läheisille hyvin arvokasta. Pidämme tärkeänä, että arvioitavana olevia yhdistelmähoitoja voi antaa myös suomalaisille potilaille erityistapauksissa, kun hoitava lääkäri arvioi potilaan hyötyvän hoidosta. Käytännössä siis silloin, kun potilas on riittävän hyväkuntoinen.

ESMO:n suosituksissa yhdistelmät on tosiaan mainittu, todeten: "With very similar results, and in the context of a severe unmet need, both trials justify the need for immunotherapy in the frontline setting. However, it is important to stress that in both trials, only patients with a good clinical condition were enrolled (i.e. PS 0-1 and asymptomatic or treated brain metastases). Additionally, the median age of enrolled patients was relatively low (62-64 years)." ja samalla todetaan, että tulisi löytää uusia biomarkkereita, jotta hoidosta hyötyvät potilaat voisi määritellä tarkemmin.

Ottaen huomioon Suomen heikentyneet keuhkosityövän hoitotulokset verrokkimaihin suhteutettaessa, on syytä antaa mahdollisuus hoitaa potilaita. On myös huomioitava, että sairaalakanavan lääkkeiden osalta hintaneuvottelu ei ole mahdollinen, mikäli Palkon suositus on negatiivinen.

Kysymys

Kommentoi kappaletta 10. Lisänäytön kerääminen ja suosituksen vaikutusten seuranta (sivu 9)

Vastaukset

Kysymys

Asteikolla 1-5: Kuinka hyödyllisenä pidät ehdotettua suositusta? 1=matalin arvosana, 5=korkein arvosana *

Vastaukset

1 0/2

2 0/2

3 1/2

4 1/2

5 0/2

Kysymys

Perustele antamasi arvosana *

Vastaukset

-

Valitettavasti kovan kiireen vuoksi en ehdi kommentoimaan joka kohtaa erikseen yllä. Toivottavasti tämä pieni lyhennetty teksti avaa vähän mielipidettäni suosituksesta. Ymmärrän, että Palkon suosituksia pitää Suomessa tehdä ja niitä pitää noudattaa jo kustannusenkin vuoksi. Ja kyseinen hoito ei varmastikaan ole soveltuva kaikille pienisoluista keuhkosityöpää sairastaville potilaille. Kuitenkin pienisoluisen keuhkosityövän ennuste on edelleen sietämättömän huono ja kaikki mahdolliset hoitovaihtoehdot tulisi ottaa huomioon ja käyttövalikoimaan esim. erittäin hyväkuntoisilla tai muuten valikoiduilla potilailla. Suurin osa näistä potilaista on diagnoosivaiheessa jo huonokuntoisia, joten hoito ei ole soveltuva läheskään kaikille.

Suomessa keuhkosityövän hoitotulokset ovat olleet huonommat kuin muissa Pohjoismaissa. ESMO suosittaa tällä hetkellä atetsolitsumabia pienisoluisen keuhkosityövän hoitoon. Ei ole

tarkoituksenmukaista että me Suomessa jääme jälkeen muun Euroopan lääkehoidon kehityksestä kieltämällä nyt ehdottomasti tämän hoidon jatkossa kokonaan pienisoluista keuhkosityöpää sairastavilta potilailta.

Vielä viimeisenä asiana voisin mainita, että on myös harmillista, että Palko ei ota huomioon hinnoissa sitä, että jokainen sairaala käy omat hintaneuvottelunsa lääkefirman kanssa lääkkeiden hinnasta. Ja lisäksi Roche on ilmaissut halunsa ns. riskinjakosopimukseen tässä indikaatiossa. Nämä hintaneuvottelut pitäisi ehdottomasti ottaa huomioon myös suosituksessa eikä kieltää käyttämästä hoitoa sen kalliin hinnan vuoksi. Kansallinen sairaalalääkkeiden neuvotteluprosessi olisi tämän lääkkeen kohdalla erittäin suositeltava vaihtoehto. Suositus on nyt laskettu tukkuhintojen mukaan, jotka eivät ole missään tapauksessa todellisia.

Ehdotan, että käyttö hyväksytään ehdollisena hinnan suhteen tai mahdollisesti arvioidaan uudelleen vasta hintaneuvottelujen jälkeen.

Kysymys

Onko suositusluonnos mielestäsi ymmärrettävä? Ellei ole, kerro miten sitä voisi parantaa

Vastaukset

Kyllä

Hyväksytty Palkon kokouksessa 17.6.2021

Palveluvalikoimaneuvoston suositus

Durvalumabin, etoposidin ja platinayhdisteen yhdistelmähoito levinneen pienisoluisen keuhkosityövän ensilinjan hoidossa

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

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

Sisällys

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

Lyhenteet

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

Palkon suosituksista

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

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

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

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

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

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

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

1 Suosituksen kohde, rajaukset ja tietopohja

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

2 Terveysongelma

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

3 Arvioitava menetelmä

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

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

4 Nykyinen tutkimus- ja hoitokäytäntö sekä menetelmä, johon verrataan

Keuhkosityövän Käypä hoito -suosituksen mukaan 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.

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

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

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

5 Vaikuttavuus, turvallisuus ja näytön arviointi

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Atetsolitsumabi-yhdistelmähoidolle (A + EK; atetsolitsumabi + etoposidi + karboplatiini) on myönnetty myyntilupa levinneen pienisoluisen keuhkosyövän ensilinjan hoitoon vuonna 2019. Myyntilupa perustuu pääasiassa IMpower133-tutkimukseen (Horn ym. 2018, Liu ym. 2021). Durvalumabi-yhdistelmähoitoa ei ole kliinisissä tutkimuksissa verrattu A + EK -hoitoon. Fimean arviointiryhmä toteutti epäsuoran vertailun IMpower133- ja CASPIAN-tutkimusten välillä, jossa käytettiin päivitettyjen analyysien tuloksia molemmista tutkimuksista. Tämän epäsuoran vertailun mukaan kokonaiselossaoloajassa (OS) tai elossaoloajassa ennen taudin etenemistä (PFS) ei todettu eroja A + EK -hoidon ja D + EP -hoidon välillä.

6 Menetelmän kustannukset, kustannusvaikuttavuus ja budjettivaikutukset

Kustannusten ja budjettivaikutuksen arvioiminen perustuu Fimean laskelmiin. Myyntiluvan haltija toimitti Fimealle pyynnöstä muun muassa arvion potilasmäärästä, mutta ei kustannusvaikuttavuusanalyysiä tai budjettivaikutusarviota. Tästä syystä Palkon suositusta varten ei ole käytössä Suomeen lokalisoidun kustannusvaikuttavuusanalyysin tuloksia.

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

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

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

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

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

7 Eettiset ja järjestämiseen liittyvät näkökohdat

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

8 Johtopäätökset

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

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

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

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

Keskeisin epävarmuustekijä on, että IMpower133-tutkimus oli kaksoissokkoutettu, mutta CASPIAN-tutkimus ei. Tällä ei ole vaikutusta elossaolotuloksiin, mutta erilainen sokkoutusasetelma voi vaikuttaa PFS-tulosten luotettavuuteen ja vertailukelpoisuuteen tutkimusten välillä. Tutkimuspopulaatioissa oli lisäksi joitakin pieniä eroja esimerkiksi potilaiden iän, sukupuolijakauman, tupakointistatuksen ja aiempien hoitojen sekä taudin levinneisyyden suhteen. Tuoreissa meta-analyyseissa A + EK- ja D + EP -hoitoja on käsitelty samanvertaisina hoitoina (Facchinetti ym. 2020, Wang ym. 2020). Meta-analyysien mukaan erilaiset immuno-onkologiset hoidot yhdistettynä etoposidi-platinahoitoon voivat johtaa jossain määrin parempiin hoitotuloksiin kuin pelkkä etoposidi-platinahoito.

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

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

9 Yhteenveto suosituksesta

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

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

10 Lisänäytön kerääminen ja suositusten vaikutusten seuranta

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

11 Suosituksen valmisteluun osallistuneet

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

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

Jäsenet: Ylilääkäri, Tarja Heiskanen-Kosma (Kuopion yliopistollinen sairaala);

Toimialuejohtaja, Sirkku Jyrkkiö (Varsinais-Suomen sairaanhoitopiiri);

Linjajohtaja, infektioaudit, Asko Järvinen (HUS Helsingin yliopistollinen sairaala);

Lääketieteellinen johtaja, Vesa Kataja (KaikuHealth);

Arviointiylilääkäri Niina Koivuviita (Varsinais-Suomen sairaanhoitopiiri);

Yliproviisori Jaana Martikainen (Lääkkeiden hintalautakunta /STM);

Arviointiylilääkäri Anna-Kaisa Parkkila (Pirkanmaan sairaanhoitopiiri);

Lääketaloustieteilijä Piia Rannanheimo (Fimea)

Asiantuntija: Ylilääkäri Jyrki Vanakoski (Lääkkeiden hintalautakunta/STM)

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

Asko Järvinen ei osallistunut tämän suosituksen valmisteluun.

12 Suosituksen hyväksymiseen osallistuneet

täydentyy

13 Suosituksen valmistelun vaiheet

Helmikuu 2021 Fimean arviointiraportin julkaisu

19.4.2021 suositusluonnoksen 1. käsittely lääkejaostossa

5.5.2021 Palko hyväksyi suositusluonnoksen vietäväksi kommentoitavaksi otakantaa.fi-palveluun

6.5-2.6.21 suositusluonnos kommentoitava otakantaa.fi palvelussa

11.6.2021 Lääkejaoston käsittely

17.6. 2021 Palko hyväksyi suosituksen

14 Viitteet

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Oravilahti T, Härkönen U, Kotajärvi J, Ruotsalainen J. Durvalumabin, etoposidin ja platinayhdisteen yhdistelmähoito levinneen pienisoluisen keuhkosyövän ensilinjan

hoidossa. Lääkealan turvallisuus- ja kehittämiskeskus Fimea. Fimea kehittää, arvioi ja informoi -julkaisusarja 4/2021. 44 s. ISBN 978-952-7299-18-0. [cb03027c-e4b5-9cdb-30b3-eb677e50696e](https://doi.org/10.23937/cb03027c-e4b5-9cdb-30b3-eb677e50696e) (fimea.fi)

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

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

Vaikuta terveydenhuollon palveluvalikoimaan - kommentoi
suositusluonnoksia
Kyselyt

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

Kysymys

Vastaajan nimi *

Vastaukset

Minna Anttonen

Kysymys

Vastaajan organisaatio

Vastaukset

Suomen Syöpäpotilaat ry

Kysymys

Onko kysymyksessä organisaation virallinen kannanotto?

Vastaukset

Kyllä 1/1

Ei 0/1

Kysymys

Vastaajan tausta *

Vastaukset

Potilas tai asiakas taikka heidän omaisensa 0/1

Potilaita tai asiakkaita edustava järjestö 1/1

Terveysspalvelujen tuottaja 0/1

Lääkevalmistaja, maahantuoja tai markkinoija 0/1

Sosiaali- ja terveysalan hallinto 0/1

Sosiaali- ja terveysalan työntekijä 0/1

Terveydenhuoltoalan edunvalvontajärjestö 0/1

Terveydenhuoltoalan tieteellinen järjestö 0/1

Viranomaisen 0/1

Poliittinen päättäjä 0/1

Muu 0/1

Kysymys

Kommentoi kappaletta 1. Suosituksen kohde, rajaukset ja tietopohja (sivu 1)

Vastaukset

Kysymys

Kommentoi kappaletta 2. Terveysongelma (sivu 1)

Vastaukset

Kysymys

Kommentoi kappaletta 3. Arvioitava menetelmä (sivu 1)

Vastaukset

Kysymys

Kommentoi kappaletta 4. Nykyinen tutkimus- ja hoitokäytäntö sekä menetelmä, johon verrataan (sivu 2)

Vastaukset

Kysymys

Kommentoi kappaletta 5. Vaikuttavuus, turvallisuus ja näytön arviointi (sivu 2)

Vastaukset

Kysymys

Kommentoi kappaletta 6. Menetelmän kustannukset, kustannusvaikuttavuus ja budjettivaikutukset (sivu 5)

Vastaukset

Kysymys

Kommentoi kappaletta 7. Eettiset ja järjestämiseen liittyvät näkökohdat (sivu 6)

Vastaukset

Kysymys

Kommentoi kappaletta 8. Johtopäätökset (sivu 6)

Vastaukset

Kysymys

Kommentoi kappaletta 9. Yhteenveto suosituksesta (sivu 9)

Vastaukset

Kiitos mahdollisuudesta kommentoida Palveluvalikoimaneuvoston suositusluonnoksia Atetsolitsumabin, etoposidin ja karboplatiinin yhdistelmähoito levinneen pienisoluisen keuhkosityövän ensilinjan hoidossa sekä Durvalumabin, etoposidin ja platinayhdisteen yhdistelmähoito levinneen pienisoluisen keuhkosityövän ensilinjan hoidossa. Kommenttimme käsittää molemmat arvioitavana olevat yhdistelmähoidot.

Ymmärrämme, että arvioitavana olevien yhdistelmähoitojen vaikuttavuus on suhteellinen vähäinen ja hinta korkea. Levinnyt pienisoluisen keuhkosityöpä on kuitenkin hyvin vakava sairaus ja sen ennuste on huono. Uusia hoitoja sairauteen on hyvin rajoitetusti.

Yhdistelmähoidot ovat mukana uudessa pienisoluisen keuhkosityövän European Society for Medical Oncologyn hoitosuosituksessa (julkaistu 20.4.2021, www.annalsofoncology.org/action/showPdf?pii=S0923-7534%2821%2901113-3).

Osa potilaista voi saada hoidosta merkittävästi (useita kuukausia) lisää elinaikaa, ja tämä on potilaille ja läheisille hyvin arvokasta. Pidämme tärkeänä, että arvioitavana olevia yhdistelmähoitoja voi antaa myös suomalaisille potilaille erityistapauksissa, kun hoitava lääkäri arvioi potilaan hyötyvän hoidosta. Käytännössä siis silloin, kun potilas on riittävän hyväkuntoinen.

ESMO:n suosituksissa yhdistelmät on tosiaan mainittu, todeten: "With very similar results, and in the context of a severe unmet need, both trials justify the need for immunotherapy in the frontline setting. However, it is important to stress that in both trials, only patients with a good clinical condition were enrolled (i.e. PS 0-1 and asymptomatic or treated brain metastases). Additionally, the median age of enrolled patients was relatively low (62-64 years)." ja samalla todetaan, että tulisi löytää uusia biomarkkereita, jotta hoidosta hyötyvät potilaat voisi määritellä tarkemmin.

Ottaen huomioon Suomen heikentyneet keuhkosityövän hoitotulokset verrokkimaihin suhteutettaessa, on syytä antaa mahdollisuus hoitaa potilaita. On myös huomioitava, että sairaalakanavan lääkkeiden osalta hintaneuvottelu ei ole mahdollinen, mikäli Palkon suositus on negatiivinen.

Kysymys

Kommentoi kappaletta 10. Lisänäytön kerääminen ja suosituksen vaikutusten seuranta (sivu 9)

Vastaukset

Kysymys

Asteikolla 1-5: Kuinka hyödyllisenä pidät ehdotettua suositusta? 1=matalin arvosana, 5=korkein arvosana *

Vastaukset

1 0/1

2 0/1

3 0/1

4 1/1

5 0/1

Kysymys

Perustele antamasi arvosana *

Vastaukset

-

Kysymys

Onko suositusluonnos mielestäsi ymmärrettävä? Ellei ole, kerro miten sitä voisi parantaa

Vastaukset

29.4.2021, 25.5.2021,
10.6.2021/ RB, RP

Säteilylaissa 111 §:ssä tarkoitettujen kriteerien valmistelu ja hyväksyminen Palkossa

1 Yleistä

Tutkimukseen pääsyn kriteereillä tarkoitetaan [säteilylain 111 §:ssä](#) tarkoitettuja kriteerejä oireettomaan henkilöön kohdistuvan lääketieteellisen altistuksen oikeutuksesta. Palkon tehtävänä on laatia kriteerit, joita käytetään kyseistä henkilöä koskevan erityisen kirjallisen perustelun laatimiseen. Edellytyksenä on, että tutkimus tarvitaan taudin varhaista toteamista varten eikä se ole osa seulontaohjelmaa.

Palkon tutkimukseen pääsyn kriteerien käyttäminen säteilylain 111 §:ssä tarkoitetulla tavalla koskee sekä julkista terveydenhuoltoa että yksityisestä terveydenhuollosta annetussa laissa tarkoitettuja terveydenhuollon palveluja. Säteilylaissa säädetään pakkokeinoista, joita sovelletaan, jos säteilylakia ei noudateta.

2 Tarkoitus

Palveluvalikoimaneuvoston (Palkon) laatimien säteilylaissa tarkoitettujen kriteerien valmistelun perusteet sekä valmistelun, päivityksen ja saatavilla pidon menettelyt esitetään seuraavassa.

Menettelyjen tarkoituksena on

- valmistella Palkon vastuulla olevat kriteerit ja niiden perustelut
- ylläpitää ja julkaista ajantasaista kriteeristöä
- tunnistaa kriteerien muutos- ja kehittämistarpeet sekä valmistella kriteerien muutos- ja kehittämisehdotuksia

3 Vastuu

Palko vastaa sille erityislainsäädännössä annettujen tehtävien suorittamisesta.

Palko hyväksyy kriteerit Palkon sihteeristöön kuuluvan valmisteluvastuussa olevan asiantuntijan esittelystä.

Palkon sihteeristö osallistuu kriteerien valmisteluun ja valmistelun koordinointiin. Valmistelu tehdään Palkon nimeämässä jaostossa. Jaoston jäsenenä voi olla neuvostoon kuulumattomia asiantuntijoita. Valmistelutyötä johtaa ja koordinoi Palkon pääsihteeri. Yksittäisellä aihekohtaisella kriteeristöllä on vastuuvastuuvalmistelija Palkon sihteeristöstä.

4 Palkon kriteerien valmistelu

Kriteerien valmisteluun sovelletaan terveydenhuoltolain palveluvalikoimaa ja Palkoa koskevia säännöksiä sekä siltä osin kuin säteilylaissa ei erityisesti säädetä valmistelusta tai siinä noudatettavista periaatteista. Valmistelu toteutetaan jäljempänä kuvatun mukaisesti ja lisäksi soveltaen [Palkon käsikirjassa](#) kuvattua menettelyä. Kriteerien aihe-ehdotusten tekemisessä, esivalmistelussa, valmistelun aloittamisesta päättämisessä ja valmistelussa sovelletaan [Palkon käsikirjassa](#) määriteltyjä periaatteita.

Palkon kokous päättää sihteeristön tekemän esivalmistelun perusteella kriteerien valmistelun aloittamisesta. Samalla, kun Palko päättää valmistelun aloittamisesta, se päättää, mikä jaosto valmistelee suosituksen. Tarvittaessa perustetaan uusi jaosto valmistelua varten. Varsinainen kriteerien valmistelu tapahtuu sihteeristön ja jaoston yhteistyönä.

Palkon kriteereihin liittyvä kokonaisuus koostuu seuraavista asiakirjoista:

- Kriteerit sisältävä päätös, jotka käännetään ruotsiksi ja englanniksi.
- Valmistelumuistio, joka sisältää päätöksen perustelut, syventävää tietoa sekä muuta kriteereihin liittyvää tietoa. Valmistelumuistion rakenne ja laajuus voi vaihdella aiheen mukaan.
- Lisäksi kokonaisuuteen voi liittyä liite- ja taustamateriaalia, kuten kirjallisuuskatsaus, tilastotietoja tai eri tahojen antamia lausuntoja, jotka eivät ole Palkon hyväksymiä, mutta sisältävät syventävää tai taustoittavaa tietoa.

Jaosto valmistelee valmistelumuistion samanaikaisesti kriteerien kanssa. Jaosto käsittelee asiaa kokouksissaan, kunnes luonnos kriteereistä ja valmistelumuistio on ovat valmiita vie-

täväksi Palkon hyväksyttäväksi ja sen jälkeen lausunnot oikeusministeriön Lausuntopalvelu.fi-palvelussa. Tarvittaessa asia voidaan viedä jo aiemminkin Palkon käsiteltäväksi valmistelulinjausten saamiseksi.

Saadut lausunnot käsitellään jaoston kokouksessa. Sihteeristö valmistelee yhteistyössä jaoston kanssa lopulliset kriteerit ja valmistelumuistion Palkon hyväksyttäväksi.

Palko voi tarvittaessa kutsua keskeisiä sidosryhmiä ja lausunnonantajia kuulemistilaisuuteen ennen kriteerien lopullista hyväksymistä Palkon kokouksessa.

Palkon hyväksymät kriteerit allekirjoittavat esittelijä (Palkon sihteeristöstä) ja Palkon puheenjohtaja. Kriteerien hyväksymisen jälkeen kaikki materiaali julkaistaan [Palkon kotisivuilla](#).

OHJE PALKON SUOSITUSLUONNOKSIA KOMMENTOIVALLE

Tämän ohjeen tarkoitus on helpottaa Palkon suositusluonnosten kommentointia [otakantaa.fi –palvelussa](https://otakantaa.fi-palvelussa).

Palkon tehtävänä on antaa suosituksia terveydenhuollon menetelmien kuulumisesta julkisesti rahoitettuihin terveyspalveluihin. Julkisesti rahoitetuilla terveyspalveluilla tarkoitetaan sekä julkisesti järjestettyä terveydenhuoltoa että yksityistä terveydenhuoltoa, joka oikeuttaa sairausvakuutuskorvaukseen. Palkon suosituksilla ohjataan julkisen terveydenhuollon järjestämisvastuullisia (kunnat ja sairaanhoitopiirit) sekä Kelan korvaustoimintaa. Suositukset määrittävät ja myös rajaavat yksittäisen terveydenhuollon ammattihenkilön käytettävissä olevien ja potilaan saatavissa olevien menetelmien valikoimaa. Suosituksia hyväksyttäessä tulee huomioida eri alojen tutkimustieto ja muu näyttö sekä eettiset ja järjestämiseen liittyvät näkökohdat.

Ennen suosituksen lopullista hyväksymistä Palko julkaisee sen otakantaa.fi –palvelussa julkisesti kommentoitavaksi. Kommentoinnin tarkoituksena on edesauttaa, että

- kaikki suosituksen kannalta tarpeellinen materiaali on ollut Palkon käytettävissä
- suositus perustuu oikeisiin ja riittäviin tietoihin
- asiaan liittyvät erilaiset näkökulmat on riittävästi huomioitu
- suositus on kieliasultaan ymmärrettävä
- suositus on käytännössä toimeenpantavissa Suomen terveydenhuollossa
- suosituksella voidaan saavuttaa tavoitellut vaikutukset ja vaikutuksia voidaan seurata.

Palkon suositus muodostuu varsinaisesta suosituksesta ja valmistelumuistiosta (lääkeasioissa muistion korvaa Fimean arviointiraportti tai –kooste). Valmistelumuistio muodostaa suosituksen tietopohjan. Hyväksymisvaiheessa laaditaan lisäksi tiivistelmä.

Kommentteja pyydetään varsinaisesta suosituksesta ja kommentointi tapahtuu rakenteellisesti suosituksen osio kerrallaan. Ennen kommentointia on hyvä perehtyä kaikkeen materiaaliin. Mikäli kommentteissa viitataan muuhun tietolähteeseen, olisi sen viitetiedot hyvä liittää mukaan. Lisäksi kysytään taustatietoja kommentin lähittäjästä. Kommentit ovat julkisuuslain nojalla julkisia, ellei niihin sisälly lain nojalla salassa pidettävää tietoa. Kommentteihin ei tule sisällyttää yksittäistä potilasta koskevia tietoja.

Palko pyrkii varaamaan kommentoinnille vähintään noin kolmen viikon ajan, mutta joissain tilanteissa jaostojen ja neuvoston kokousaikataulut voivat pakottaa lyhentämään aikaa. Jaosto ja neuvosto tekevät kommenttien perusteella tarpeelliseksi katsomansa muutokset suositusluonnokseen. Saaduista kommenteista laaditaan useimmiten yhteenveto, joka julkaistaan samalla kun lopullinen suosituskin.

Tarkempia tietoja Palkon toiminnasta ja palveluvalikoiman määrittämisen periaatteista löydät [Palkon käsikirjasta](#).