

Fimea kehittää, arvioi ja informoi

JULKAISUSARJA 3/2013

ERYTROPOIEESIA STIMULOIVAT LÄÄKEHOIDOT SYÖPÄPOTILAIDEN ANEMIAN HOIDOSSA

Pika-arviointi

Vesa Kiviniemi, Johanna Jyrkkä,
Helena Kastarinen
& Tuomas Oravilahti

fimea

ERYTROPOIEESIA STIMULOIVAT LÄÄKEHOIDOT SYÖPÄPOTILAIDEN ANEMIAN HOIDOSSA

Pika-arviointi

Fimea kehittää, arvioi ja informoi -julkaisusarja 3/2013

© Lääkealan turvallisuus- ja kehittämiskeskus Fimea
2013

Julkaisija

Lääkealan turvallisuus- ja kehittämiskeskus Fimea

Postiosoite: PL 55, 00034 FIMEA

Puh. vaihde: 029 522 3341

www.fimea.fi

Jakelutiedot

www.fimea.fi/laaketieto/julkaisut

ISBN 978-952-5624-31-1

ISSN-L 1799-7135

ISSN 1799-7143 (verkkojulkaisu)

ARVIOINTIRYHMÄ

Vesa Kiviniemi

FL

Tilastotieteilijä

Lääkehoitojen arviointi -prosessi,

Lääkealan turvallisuus- ja kehittämiskeskus Fimea

Ei arviointiin liittyviä sidonnaisuuksia

Johanna Jyrkkä

FaT

Tutkija

Lääkehoitojen arviointi -prosessi,

Lääkealan turvallisuus- ja kehittämiskeskus Fimea

Ei arviointiin liittyviä sidonnaisuuksia

Helena Kastarinen

LT, sisätautien ja nefrologian erikoislääkäri

Tutkijalääkäri

Lääkehoitojen arviointi -prosessi,

Lääkealan turvallisuus- ja kehittämiskeskus Fimea

Ei arviointiin liittyviä sidonnaisuuksia

Tuomas Oravilahti

FM, proviisori

Lääketaloustieteilijä

Lääkehoitojen arviointi -prosessi,

Lääkealan turvallisuus- ja kehittämiskeskus Fimea

Ei arviointiin liittyviä sidonnaisuuksia

Arviointiryhmä suorittaa arvioinnin ja kirjoittaa arviointiraportin.

KLIININEN ASIAANTUNTIJA

Karri Penttilä

LT, sisätautien ja kliinisen hematologian erikoislääkäri

Yliääkäri

Lääkevalmisteiden arviointi -prosessi,

Lääkealan turvallisuus- ja kehittämiskeskus Fimea

Ei arviointiin liittyviä sidonnaisuuksia

Kliininen asiantuntija kommentoi arviointiryhmän tuottamaa materiaalia, mutta ei osallistu arviointiraportin kirjoittamiseen. Arviointiryhmä huomioi kliinisen asiantuntijan kommentit arvioinnissa tarpeelliseksi katsomassaan laajuudessa.

SISÄLLYSLUETTELO

TIIVISTELMÄ	4
1 JOHDANTO.....	6
2 MENETELMÄT	7
3 ESA-HOITO SYÖPÄPOTILAILLA	8
3.1 Erytropoiesia stimuloivat lääkehoidot.....	8
3.2 Syöpäpotilaan anemia ja hoidon toteutus	8
4 ESA-HOIDON TERVEYS- JA TALOUSVAIKUTUKSET	11
4.1 Kliininen vaikuttavuus ja turvallisuus.....	11
4.2 Taloudellinen arviointi	13
LÄHTEET	15

Kiviniemi V, Jyrkkä J, Kastarinen H, Oravilahti T. Erytropoieesia stimuloivat lääkehoidot syöpäpotilaiden anemian hoidossa. Lääkealan turvallisuus- ja kehittämiskeskus Fimea. Fimea kehittää, arvioi ja informoi -julkaisusarja 3/2013. 16 s. ISBN 978-952-5624-31-1.

Tutkimusnäytön perusteella erytropoieesia stimuloiviin lääkehoitoihin (ESA) liittyy useammin hemoglobiinipitoisuuden nousu ja vähäisempi punasolusiirtojen tarve kuin vertailuhoidossa (lume tai ei ESA-hoitoa). Lisäksi on näyttöä siitä, että ESA-hoito vähentää siirrettävien punasoluyksiköiden määrää. On myös viitteitä siitä, että ESA-hoidosta on hyötyä väsymykseen ja anemiaan liittyvien oireiden hoidossa vertailuhoitoon verrattuna. Hyödyn kliininen merkitys ja todellinen vaikutus elämänlaatuun tosin jäävät tutkimusnäytön valossa osittain epävarmoiksi.

Syöpäpotilaiden anemian ESA-hoitoon liittyy merkittävästi suurentunut hoidon aikainen kuolleisuusriski vertailuhoitoon verrattuna. Lisäksi on viitteitä siitä, että ESA-hoidossa syöpäpotilaiden kokonaiskuolleisuus on hieman suurempaa. ESA-valmisteiden käyttöön liittyy myös suurentunut tromboembolisten tapahtumien ja kohonneen verenpaineen riski. ESA-hoito ei edistä syöpäsairauden paranemista.

ESA-hoidon vaikutuksia vertailuhoitoon verrattuna voivat muovata hemoglobiinipitoisuus hoidon alussa, ESA-hoidon kesto ja tyyppi, syöpätyyppi sekä syövän muu hoito.

Ulkomaisten julkisten toimijoiden kustannusvaikuttavuusarvioiden perusteella ESA-hoito ei todennäköisesti ole kustannusvaikuttavaa hoitoa vertailuhoitoon verrattuna. ESA-hoidon heikko kustannusvaikuttavuus on seuraus osin ristiriitaisista hoitovaikutuksista sekä hoidon kustannuksista. Tulosten sovellettavuuteen suomalaisessa hoitoympäristössä liittyy epävarmuustekijöitä ja rajoitteita.

Suomessa vuonna 2011 ESA-hoidosta sai korvauksia 795 syöpää sairastavaa henkilöä. Syöpäpotilaiden ESA-hoidon lääkekustannukset olivat vuonna 2011 yhteensä noin 6,4 miljoonaa euroa eli noin 8 000 euroa potilasta kohden.

Arvioinnissa pilotoitiin Fimean pika-arviointiprosessia. Koosteen kliinisen vaikuttavuuden ja turvallisuuden arviointi perustuu Cochrane-katsaukseen (Tonia ym. 2012). Taloudellinen arviointi perustuu kahteen julkisen toimijan katsaukseen (NICE 2008, Tonelli ym. 2009). Lisäksi arvioinnissa on hyödynnetty Kelan rekisteritietoja.

Lääkealan turvallisuus- ja kehittämiskeskus (Fimea) tehtäviin kuuluu lääkkeiden hoidollisen ja taloudellisen arvon arviointien tuottaminen ja kokoaminen. Lääkekohtaisten ja laajojen arviointien ohella Fimea tuottaa pika-arviointikoosteita, jotka perustuvat ulkomaisessa arviointiyksikössä tehdyn arvioinnin, olemassa olevan kirjallisuuskatsauksen tai tarkoitukseen sopivan alkuperäistutkimuksen tuloksiin. Pika-arvioinneille on ominaista nopeahko aikataulu.

Tässä pika-arviointikoosteessa esitetyt tulokset ja näkökulmat eivät korvaa yksittäisen potilaan hoitopäätösten kohdalla terveydenhuollon ammattilaisen tekemää arviota, jossa otetaan tarkemmin huomioon potilaan yksilöllinen tilanne, esimerkiksi muut sairaudet. Kooste voi kuitenkin antaa tukea hoitopäätöstä tehtäessä sekä pohdittaessa hoitovaihtoehtojen välisiä eroja ja niiden merkitystä potilaalle.

Taulukko 1. Yhteenveto päätuloksista.

Lopputulos	ESA vs. lume / ESA-hoitoa ei käytetty Riskisuhde (95 %:n luottamusväli)	Tutkimusten ja potilaiden määrä	Näytön aste (GRADE)
Kokonaiskuolleisuus	1,05 (1,00–1,11)	78 tutkimusta, 19 003 potilasta	korkea
Tutkimuksen aikainen kuolleisuus	1,17 (1,06–1,29)	70 tutkimusta, 15 935 potilasta	korkea
Tromboemboliset tapahtumat	1,52 (1,33–1,73)	57 tutkimusta, 15 278 potilasta	kohtalainen
Hematologinen vaste*	3,39 (3,10–3,71)	31 tutkimusta, 6 413 potilasta	-
Punasolusiirot	0,65 (0,62–0,68)	70 tutkimusta, 15 877 potilasta	kohtalainen
Kohonnut verenpaine	1,30 (1,08–1,56)	31 tutkimusta, 7 228 potilasta	-
Syöpäsairauden paraneminen	1,02 (0,98–1,06)	15 tutkimusta, 5 012 potilasta	-
Elämänlaatu FACT-Fatigue-muutos (13 kysymystä)	Muutoksen eron keskiarvo 2,08 (1,43–2,72) (kliinisesti merkittävän hyödyn raja-arvo 3,0)	18 tutkimusta, 4 935 potilasta	matala
Elämänlaatu FACT-Anemia-muutos (20 kysymystä)	Muutoksen eron keskiarvo 6,14 (4,55–7,73) (kliinisesti merkittävän hyödyn raja-arvo 4–5)	6 tutkimusta, 1 085 potilasta	matala
Kustannusvaikuttavuus	ESA-hoito ei todennäköisesti ole kustannusvaikuttavaa	2 arviointiraporttia	tulosten sovellettavuuteen liittyä rajoitteita

* Hemoglobiinipitoisuuden nousu ≥ 20 g/l tai hematokriitin nousu ≥ 6 %-yksikköä

1 JOHDANTO

Tämä erythropoiesia stimuloivia lääkkeitä (ESA) syöpäpotilaiden anemian hoidossa käsittelevä arviointi pilotoi Fimean pika-arviointiprosessia. Aihe valittiin arvioinnin kohteeksi, koska julkaistuun tutkimusnäyttöön ESA-hoitojen kokonaishyödyistä ja -haitoista liittyy epävarmuuksia. ESA-hoito on myös kallista syöpäpotilaiden anemian hoidossa tarvittavien suurten annosten vuoksi. Lisäksi arviointiin oli käytettävissä kohtalaisen ajantasaisia ulkomaisia katsauksia.

Tämä pika-arviointikooste sisältää lyhyen katsauksen arvioinnin kohteena olevien hoitojen terveys- ja talousvaikutuksista. Näiden ohella koosteessa on kuvailtu lyhyesti hoidon nykykäytäntöjä ja valmisteiden käyttöä Suomessa.

2 MENETELMÄT

Tämä pika-arviointi perustuu kliinisen vaikuttavuuden ja turvallisuuden osalta Cochrane-katsaukseen *Erythropoietin or darbepoietin for patients with cancer* (Tonia ym. 2012). Taloudellinen osio pohjautuu ensisijaisesti julkisten toimijoiden katsauksiin (NICE 2008, Tonelli ym. 2009). Lisäksi tiedonlähteinä on hyödynnetty valmisteyhteenvetoja ja muuta julkaistua kirjallisuutta. Tarkempi arviointikohteen määrittely on kuvattu **taulukossa 2**.

Taulukko 2. Arviointikohteen määrittely.

Väestö	Lääkkeen käyttöaihe: Syöpään tai syövän hoitoon liittyvä anemia Potilaiden erityispiirteet: Aikuiset (yli 18 vuotta), joilla muu syöpä kuin akuutti leukemia Mahdolliset alaryhmät: <ul style="list-style-type: none">• Hemoglobiinipitoisuuden (Hb) lähtötaso• Hb-tavoitetaso• ESA-hoito (epoetiini tai darbepoetiini)• Syöpätyyppi (kiinteä tai ei-kiinteä kasvain)• Syövän hoitotyyppi (solunsalpaajat, sädehoito, muu hoito)• ESA-hoito syöpähoidon aikana tai sen jälkeen• Hoidon kesto (alle 16 vko tai yli 16 vko)
Arvioitava lääkehoito	Vaikuttava aine ja määrä: epoetiini, darbepoetiini Lääkemuoto: injektio Annostus ja antotapa: yksilöllinen annos ihon alaisesti Lääkityksen tai hoidon kesto: yksilöllinen
Vertailuhoito	ESA-hoitoa ei käytetä
Lopputulokset	Kokonaiskuolleisuus Hematologinen vaste Punasolusiirot Syöpätaudin paraneminen/eteneminen Elämänlaatu Hoidon aikainen kuolleisuus (+30 päivää hoidon loputtua) Sydän- ja verisuonitapahtumat Tärkeimmät haitat Kustannukset ja kustannusvaikuttavuus
Aikahorisontti	Rajaamaton
Hoitoympäristö	Rajaamaton

3 ESA-HOITO SYÖPÄPOTILAILLA

3.1 Erytropoieesia stimuloivat lääkehoidot

Erytropoietiini on punasolujen muodostusta lisäävä hormoni, jota muodostuu pääasiassa munuaisissa. Se säätelee erytropoieesia eli punasolujen muodostumista luuytimessä. ESA-hoidot stimuloivat erytropoieesia samalla mekanismilla kuin elimistön oma erytropoietiini. Rekombinanttierytropoietiinit epoetiini-alfa, -beeta, -zeta ja -theta ovat rakenteellisesti samankaltaisia kuin elimistön oma hormoni. Darbepoetiini-alfa eroaa näistä hieman, minkä seurauksena sillä on pitempi puoliintumisaika. Erytropoietiini-alkalimisteet ovat injektioita, jotka annostellaan ihon alle tai laskimoon. (Valmisteyhteenvetot)

Erytropoieesin säätelyn lisäksi erytropoietiinilla on havaittu olevan ihmisen endoteelisoluja stimuloivia ominaisuuksia. Lisäksi se säätelee haavan paranemista ja hermosolujen vastetta hapenpuutteeseen. Erytropoietiinireseptoreja saattaa myös esiintyä erilaisten kasvainsolujen pinnalla.

Valmisteet ja käyttöaiheet

ESA-valmisteita käytetään munuaistauteihin liittyvän anemian hoitoon. Lisäksi niitä käytetään oireisen anemian hoitoon solunsalpaajia saavilla aikuispotilailla, joilla on ei-myeloidinen syöpä. Hoidon saavat aloittaa syöpäpotilaiden hoitoon perehtyneet lääkärit. (Valmisteyhteenvetot)

Suomessa markkinoilla ovat seuraavat valmisteet:

- 1) epoetiini: Binocrit® , Eporatio®, Eprex®, Neorecormon®, Retacrit®
- 2) darbepoetiini: Aranesp®

ESA-valmisteet ovat rajoitetusti peruskorvattavia tai erityiskorvattavia (100 %) syöpätaudeissa, poislukien Eprex®-valmiste. (KELA 2013)

3.2 Syöpäpotilaan anemia ja hoidon toteutus

Suomessa todettiin vuonna 2009 lähes 29 000 uutta syöpätapausta. Naisten yleisin syöpä on rintasyöpä ja miesten eturauhassyöpä. Lisäksi ennusteiden mukaan suolistosyöpien esiintyvyyden ennustetaan kasvavan tulevina vuosina runsaasti. (Pukkala ym. 2011)

Anemia on yleistä gynekologisissa syövissä (81 %:lla potilaista), keuhkosyövässä (77 %), rintasyövässä (62 %) ja suolistosyövissä (61 %). Eturauhassyövässä luustometastaasien yhteydessä anemian esiintyvyys on ollut 30 %. Laajan eurooppalaisen tutkimuksen perusteella 67 %:lla syöpäpotilaista esiintyi jossakin aktiivisen hoidon vaiheessa anemiaa (Hb alle 120 g/l). Anemia on yleisempää solunsalpaajahoitoa saavilla potilailla verrattuna sädehoitoa saaviin potilaisiin. (Ludwig ym. 2004, Kellokumpu-Lehtinen ym. 2007)

Solunsalpaajahoitoa saavien syöpäpotilaiden anemian taustalla on useita etiologisia tekijöitä. Heillä sekä erytropoietiinin puute että luuytimen heikentynyt vaste erytropoietiiniin vaikuttavat anemian kehittymiseen. Lisäksi anemian esiintyvyyteen ja vaikeusasteeseen vaikuttavat lääkehoitoon liittyvät valinnat, mahdollinen edeltävä sädehoito sekä potilaan ikä, yleistila ja muut sairaudet. (Kellokumpu-Lehtinen ym. 2007)

Syöpäpotilaan anemian hoito

Eurooppalaisen hoitosuosituksen mukaan solunsalpaaja- ja/tai sädehoitoa saavien potilaiden anemia pitäisi hoitaa oireiden mukaan ESA-valmistella, kun Hb on 90–110 g/l. Jos arvo on alle 90 g/l, tulee ensin tarkistaa punasolusierrojen tarve. Hoidon aikana Hb ei saa ylittää arvoa 120–130 g/l. Valmisteyhteenvedon mukaan ESA-hoito on lopetettava noin 4 viikon kuluessa solunsalpaajahoidon päättymisestä. (Bokemeyer ym. 2007, Valmisteyhteenvedot)

Eurooppalaisen tutkimuksen mukaan anemiaa hoidettiin vajaalla 40 %:lla aneemisista syöpäpotilaista. Potilaista 17 % sai ESA-hoitoa, 15 % verensiirtoja (mahdollisesti raudan kanssa) ja 7 % vain rautaa. Syöpäpotilaiden anemian hoito aloitettiin, kun Hb oli keskimäärin alle 97 g/l. Myös muiden anemian syiden selvittäminen on tärkeää syöpäpotilaiden hoidossa. (Ludwig ym. 2004, Aapro 2012)

Syöpäpotilaan anemian hoito Suomessa

Suomalaisen poliklinikka-aineiston perusteella (733 sädehoitopotilasta) Hb oli 27 %:lla potilaista alle 120 g/l, mikä on selvästi pienempi osuus kuin eurooppalaisessa selvityksessä. Suomalaisessa selvityksessä anemiaa oli hoidettu noin 5 %:lla potilaista. Kaikista potilaista 3 % sai ESA-hoitoa (60 % niistä potilaista, joiden anemiaa hoidettiin). Näiden havaintojen perusteella suomalainen anemian hoitokäytäntö ei näyttäisi vastaavan eurooppalaista suositusta. (Kellokumpu-Lehtinen ym. 2007)

Kliinisen asiantuntija-arvion mukaan Suomessa ESA-hoitoa käytetään syöpäpotilaan anemian hoidossa huomattavasti vähemmän kuin edellä mainitussa eurooppalaisessa suosituksessa esitetään. Tähän on monia syitä. Yleensä Hb:n nostoa harkitaan vasta, kun Hb laskee alle 100 g/l:n. Mikäli kyseessä on aktiivisessa solunsalpaajahoidossa oleva potilas, joitakin poikkeuksia lukuun ottamatta anemiaa hoidetaan punasolusiirroin, kun Hb laskee alle 80 g/l tai Hb laskee alle 100 g/l ja anemiasta on potilaalle haittaa (esimerkiksi vaikea sepelvaltimotauti). Hb:n nousu punasolusiirron avulla on tällöin ESA-hoitoa huomattavasti nopeampaa. Usein kyseessä on tilapäinen tarve aktiivisen solunsalpaajahoidon aikana. Mikäli ESA-hoitoa harkitaan, tulee myös huomioida sairauteen ja potilaan mahdolliseen lääkitykseen liittyvä tromboosiriski sekä se, että vaste hoidolle riippuu myös luuytimen reserveistä.

Monet syöpäsairaudet ovat luonteeltaan pitkäaikaisia. Tällöin Hb:n laskiessa esimerkiksi alle 100 g/l:n voidaan ESA-hoitoa harkita. Esimerkkinä ESA-hoidon kohteista ovat syöpää sairastavat potilaat, joilla on jatkuva punasolusierrojen tarve. Tällöin onnistuneella ESA-hoidolla voidaan vähentää toistuvien verensiirtoihin liittyvää raudan kertymistä. Potilailla, joilla on vakaumuksellinen este verituotteiden antamiselle, käytetään tarvittaessa kaikki mahdolliset muut keinot Hb:n nostamiseen myös aktiivisen solunsalpaajahoidon aikana, ESA-hoito mukaan lukien.

ESA-hoidojen käyttö syöpäpotilaiden anemian hoidossa Suomessa vuonna 2011

ESA-hoidojen käyttöä syöpäpotilaiden hoidossa tarkasteltiin hyödyntämällä Kelan erityiskorvattavuusrekisteriä sekä vuoden 2011 lääkekorvaustietoja. ESA-hoidoista vuonna 2011 lääkekorvauksia saaneita syöpäpotilaita oli 795. Rekisteriaineiston perusteella ei voida tarkasti selvittää syöpäpotilaiden muuta samanaikaista hoitoa (esimerkiksi säde- tai solunsalpaajahoidoita). Tämä voi rajoittaa tulosten tulkintaa erityisesti hematologisissa maligniteeteissä.

Taulukko 3. ESA-hoidon käyttö ja kustannukset avohuollossa syöpäpotilailla vuonna 2011.

	ESA-hoitoa saaneet syöpäpotilaat vuonna 2011 ¹ (n = 795)
Ikä, v Keskiarvo (± SD) Vaihteluväli	71,8 (± 10,4) 19–96
Ikäluokka, %-osuus < 55 vuotta 55–64 vuotta 65–74 vuotta ≥ 75 vuotta	5 18 34 43
Miehiä, %-osuus	47
Diagnoosi, %-osuus² Hematologinen maligniteetti Rinta- ja genitaalialueen syöpä (ml. eturauhassyöpä) Ruoansulatuskanavan alueen syöpä Keuhkosityöpä Muu syöpä Ei tietoa	59 21 8 4 6 2
ESA-hoito, %-osuus³ Epoetiini Darbepoetiini	34 66
Keskimääräinen annos viikossa⁴ Epoetiini (n = 153), IU Keskiarvo (± SD) Vaihteluväli Darbepoetiini (n=330), µg Keskiarvo (± SD) Vaihteluväli	25 980 (± 12 667) 2 641–60 565 161,6 (± 75,9) 16,0–766,8
Kustannus vuodessa, €/potilas Keskiarvo (± SD) Vaihteluväli	8 002 (± 7 559) 179–61 978

¹ Potilaat, jotka ovat saaneet vuoden 2011 aikana korvausta ESA-valmisteista erityiskorvausnumeroilla 115, 116, 117, 128, 130 tai 306 syöpätauteihin liittyvän diagnoosin (C04–C95, D45–D47, D75 ja vastaavat ICD-9-luokat) perusteella.

² Hematologiseen maligniteettiin sisältyvät imukudoksen, verta muodostavien kudosten ja lähisukuisten kudosten pahanlaatuiset kasvaimet, mukaan lukien polysytemia vera, myelodysplastinen oireyhtymä ja essentiaalinen trombositopenia. Ruoansulatuskanavan alueen syöpä sisältää myös suun, maksan, sappiteiden ja haiman kasvaimet.

³ Hoito on määritetty vuoden 2011 ensimmäisen ostokerran perusteella. Potilaista kaksi vaihtoi hoitoa vuoden 2011 aikana.

⁴ Keskimääräisen viikkoannoksen laskenta perustuu potilaisiin, joilla vuoden 2011 aikana a) ESA-hoito pysyi samana, b) oli useampi kuin yksi ESA-valmisteen ostokerta ja c) ostokertojen välinen aika oli alle 15 viikkoa (pidemmät ostovälit tulkittiin hoidon/hoitosyklin keskeytykseksi).

ESA-hoitoja saavat syöpäpotilaat olivat melko iäkkäitä (noin 80 % yli 65-vuotiaita). Hoidon käyttö painottui hematologisten maligniteettien hoitoon (59 % potilaista). Koko aineistosta noin 20 %:lla potilaista oli myelooma ja noin 20 %:lla myelodysplastinen syndrooma. Muista diagnooseista yleisimpiä olivat rinta- tai genitaalialueen syövät (21 %).

Darbepoetiiniä käytti noin kaksi kolmasosaa potilaista. Keskimääräiset käytetyt annokset sekä epoetiini- että darbepoetiinihoidossa olivat jokseenkin valmisteyhteenvedon mukaisia. Annoksiin sisältyi kuitenkin huomattavaa vaihtelua. Suurin aineistossa ilmenevä käyttö ylitti moninkertaisesti hoitosuosituksen mukaiset annokset. Keskimääräinen vuosikustannus oli noin 8 000 euroa potilasta kohden. Kustannuksissakin oli havaittavissa suurta vaihtelua.

4 ESA-HOIDON TERVEYS- JA TALOUSVAIKUTUKSET

4.1 Kliininen vaikuttavuus ja turvallisuus

1. Kokonaiskuolleisuus

Kokonaiskuolleisuustulokset olivat käytettävissä 78 tutkimuksesta (noin 19 000 potilasta). ESA-hoitoon liittyi lievästi suurentunut kuolleisuus vertailuhoitoon (lume tai ei ESA-hoitoa) verrattuna. Riskisuhde oli 1,05 (95 %:n luottamusväli 1,00–1,11). Tutkimusten välillä ei ollut merkittävää heterogeenisyyttä.

2. Tutkimuksen aikainen kuolleisuus

Tutkimuksen aikainen kuolleisuus määriteltiin kuolemaksi, joka tapahtui hoidon aikana tai enintään 30 päivää hoidon loputtua. Tuloksia oli käytettävissä 78 tutkimuksesta (noin 16 000 potilasta). Tutkimusnäytön perusteella ESA-hoitoon liittyi merkittävästi suurentunut tutkimuksen aikainen kuolleisuus. Riskisuhde oli 1,17 (95 %:n luottamusväli 1,06–1,29) vertailuhoitoon verrattuna. Tutkimusten välillä ei ollut merkittävää heterogeenisyyttä.

3. Hematologinen vaste

Hematologisen vasteen määritelmä oli Hb:n nousu vähintään 20 g/l tai hematokriitin nousu vähintään 6 %-yksikköä ilman verensiirtoa. Hematologista vastetta oli tutkittu 31 tutkimuksessa (noin 6 400 potilasta). ESA-hoitoon liittyi positiivinen hematologinen vaste merkittävästi useammin kuin vertailuhoitoon, riskisuhde oli 3,39 (95 %:n luottamusväli 3,10–3,71). Tutkimusten välillä oli merkittävää heterogeenisyyttä. Tulosten perusteella oli viitteitä siitä, että hematologiseen vasteeseen liittyi yli raportointia. Keskimääräisen Hb:n nousun arvioitiin olevan 15,7 g/l (95 %:n luottamusväli 15,1–16,2 g/l) suurempi ESA-hoidossa kuin ilman ESA-hoitoa.

4. Punasolusiirot

Tutkimusnäyttöä punasolusiiroista oli käytettävissä 70 tutkimuksesta (noin 16 000 potilasta). ESA-hoitoa saaville potilaille tehtiin vähemmän punasolusiiroja kuin vertailuhoidossa. Riskisuhteen on raportoitu olevan 0,65 (95 %:n luottamusväli 0,62–0,68). Tutkimusten välillä oli merkittävää heterogeenisyyttä. Lisäksi tulokseen liittyy julkaisuharhan mahdollisuus.

Siirrettyjen punasoluyksiköiden lukumäärästä tutkimusnäyttöä oli käytettävissä 19 tutkimuksesta (noin 4 700 potilasta). Näytön perusteella ESA-hoito vähentää siirrettävien punasoluyksiköiden määrää noin yhdellä yksiköllä (-0,98; 95 %:n luottamusväli -1,17–(-0,78)). Vertailuhoitoa saaneille potilaille siirrettiin keskimäärin 3,7 punasoluyksikköä. Tutkimustuloksissa oli kohtalaista vaihtelua.

5. Syöpätaudin paraneminen

Syöpätaudin paranemisesta (complete tumour response) tutkimusnäyttöä oli käytettävissä 15 tutkimuksesta (noin 5 000 potilasta). Näissä käytetty lopputulosmuuttuja oli täydellinen paraneminen. Hoitojen välillä ei havaittu eroja paranemisessa (riskisuhde 1,02; 95 %:n luottamusväli 0,98–1,06). Tutkimusten välillä ei ollut merkittävää heterogeenisyyttä.

6. Elämänlaatu

Elämänlaatua oli selvitetty 23 tutkimuksessa (noin 5 500 potilasta). Elämänlaatua oli mitattu käyttäen mittareita FACT-F (fatigue, väsymys/heikotus), FACT-An20 (anemia) tai FACT-An47 (anemia).

FACT-F13. 18 tutkimusta (noin 5 000 potilasta) raportoi elämänlaatu näytön käyttämällä tätä mittaria. Elämänlaatua koskevan näytön perusteella elämänlaatu oli ESA-hoitoa saaneilla

parempi. Keskimääräinen ero oli 2,08 (95 %:n luottamusväli 1,43–2,72), mutta tulos ei ole kuitenkaan kliinisesti merkittävä (raja-arvo 3,0). Tutkimusten kesken oli kohtalaista heterogeeniteettiä, ja julkaisuharhan mahdollisuus oli merkittävä.

FACT-An 20. 6 tutkimusta (noin 1 000 potilasta) raportoi elämänlaatu­näytön käyttämällä tätä mittaria. Hoitoryhmien välisen eron keskiarvo oli 6,14 (95 %:n luottamusväli 4,55–7,73), mikä ylittää kliinisesti merkittävän hyödyn raja-arvon (4–5). Tutkimusten välillä ei ollut merkkejä merkittävästä heterogeenisyydestä.

FACT-An Total 47. 9 tutkimusta (noin 1 800 potilasta) raportoi elämänlaatu­näyttöä käyttämällä tätä tulostulostamittaria. Hoitoryhmien välisen eron keskiarvo oli 6,92 (95 %:n luottamusväli 4,59–9,25). Tutkimusten välillä oli merkittävää heterogeenisyyttä.

7. Tärkeimmät haitat

a. Tromboemboliset tapahtumat

Tromboembolisia tapahtumia (kuten aivohalvaus, sydäninfarkti ja muut verisuonten tulpaukset) koskevaa näyttöä oli käytettävissä 57 tutkimuksesta (noin 15 500 potilasta). Tutkimusnäytön perusteella ESA-hoitoon liittyy vertailuhoitoa suurempi riski tromboembolisille tapahtumille (riskisuhde 1,52, 95 %:n luottamusväli 1,34–1,74). Tutkimusten välillä ei ollut merkittävää heterogeenisyyttä.

Toisaalta oli viitettä julkaisuharhasta siten, että haittavaikutuksia oli ylliraportoitu. Lisäksi ESA-hoitoon liittyi sitä suurempi tromboembolisten tapahtumien riski, mitä suurempi potilaiden tromboembolisten tapahtumien taustariski oli.

b. Vuodot ja trombosytopenia

Vuotoihin tai trombosytopeniaan liittyviä tutkimustuloksia oli raportoitu 21 tutkimuksessa (noin 4 500 potilasta). Tutkimusnäytön perusteella trombosytopenian suhteellinen riski ESA-hoidolla oli 1,21 (95 % luottamusväli 1,04–1,42) vertailuhoitoon verrattuna. Tutkimusten kesken ei ollut merkitsevää heterogeenisyyttä, eikä viitettä julkaisuharhaan ollut.

Kirjallisuuskatsauksessa ei raportoitu tuloksia vuodoista. Oli myös viitettä siitä, että mitä suurempi oli potilaiden riski trombosytopenialle tai vuodolle lähtötilanteessa, sitä suurempi oli riski ESA-hoidossa trombosytopenian tai vuodon ilmaantumiselle.

c. Kohonnut verenpaine

Kohonnut verenpaine oli raportoitu lopputuloksen 31 tutkimuksessa (hieman yli 7 000 potilasta). ESA-hoitoon liittyi suurentunut riski kohonneen verenpaineen syntymiselle vertailuhoitoon verrattuna (riskisuhde on 1,30; 95 %:n luottamusväli 1,08–1,56). Tutkimusten välillä ei ollut merkittävää heterogeenisyyttä.

Kuitenkin todettiin viitteitä julkaisuharhasta siten, että kohonnutta verenpainetta olisi ylliraportoitu. Tutkimusnäytön perusteella on myös viitteitä siitä, että mitä korkeampi potilaiden kohonneen verenpaineen taustariski oli, sitä suurempi oli kohonneen verenpaineen kehittymisen riski ESA-hoidossa.

8. Alaryhmäanalyysit

a. Hb tutkimuksen alussa

Alaryhmäanalyysin mukaan Hb tutkimuksen alussa muuttaa ESA-hoidon vaikutusta hematologiseen vasteeseen ja punasolusiirtojen tarpeeseen (mutta ei siirrettävien punasoluyksiköiden määrään) vertailuhoitoon verrattuna. Hb tutkimuksen alussa voi vaikuttaa myös joihinkin elämänlaatuvaikutuksiin, mutta tutkimusnäyttöön liittyy epäjohtamuskaisuuksia.

b. Syövän hoitotyyppi

Alaryhmäanalyysin mukaan FACT-An Total 47 -mittarilla mitattuna syövän hoitotyyppi näyttää muovaavan ESA-hoidon elämänlaatuvaikutuksia vertailuhoitoon verrattuna, mutta tutkimusnäyttö ei ole yhdenmukaista.

c. ESA-hoito

ESA-hoidon elämänlaatua parantava vaikutus FACT-F 13 -mittarilla mitattuna oli epoetinia saavilla potilailla suurempi kuin darbepoetiinia saavilla potilailla.

d. ESA-hoidon kesto

ESA-hoidon kesto näyttää muovaavan hoidon vaikutusta siirrettävien punasolujen määrään jonkin verran, joskin erot olivat pieniä. FACT-An Total 47 -mittarilla mitattuna ESA-hoidon kesto voi vaikuttaa hoidon elämänlaatuvaikutuksiin vertailuhoitoon verrattuna vasteen ollessa parempi, kun ESA-hoito kestää vähintään 17 viikkoa.

e. Kasvaimen tyyppi

Vertailuhoitoon verrattuna ESA-hoito vähentää punasolusiirtojen tarvetta enemmän kiinteissä kasvaimissa kuin hematologisissa syövyissä.

f. Muut alaryhmäanalyysit

Kokonaiskuolleisuuden, hoidon aikaisen kuolleisuuden tai tromboembolisten tapahtumien ilmaantuvuuksissa ei ilmennyt merkittäviä eroja tutkittujen alaryhmien välillä.

4.2 Taloudellinen arviointi

Tässä osiossa referoidaan lyhyesti kahta ulkomaista julkisen toimijan katsausta (NICE 2008, Tonelli ym. 2009). Näiden tulosten sovellettavuuteen suomalaisessa hoitoympäristössä liittyy epävarmuustekijöitä ja rajoitteita. Tämän arvioinnin arviointikohteen määrittelyä vastavia suomalaisia taloudellisia arviointeja ei ole julkisesti saatavilla.

Katsauksissa käytetyt taloudellisen arvioinnin menetelmät

NICE:n (2008) katsauksessa arvioitiin ESA-hoitojen kliinistä vaikuttavuutta ja kustannusvaikuttavuutta syöpähoitoon liittyvän anemian hoidossa vertailuhoitoon (ei ESA-hoitoa) verrattuna Isossa-Britanniassa. Perusanalyysiin liittyi muun muassa seuraavia ominaisuuksia:

- Taloudellisen arvioinnin menetelmänä oli kustannus-utiliteettianalyysi, jonka aikahorisonttina oli 3 vuotta.
- Kohdeväestön taust ominaisuuksista vain Hb-lähtötason oletettiin vaikuttavan lopputuloksiin.
- ESA-hoitoa oletettiin annettavan hoitoryhmässä, mikäli Hb oli alle 130 g/l. Vastavasti hoidon oletettiin loppuvan, mikäli Hb ylitti 130 g/l.
- Punasolusiirto oletettiin mahdolliseksi, mikäli Hb oli alle 100 g/l.
- Hoidon vaikutus kuolleisuuteen oletettiin samaksi arvioitavan lääkehoidon ja vertailuhoidon välillä.
- ESA-hoitoon oletettiin liittyvän alhaisemman punasolusiirtojen tarpeen.

Lisäksi analyysissa huomioitiin hoitovasteen saamisen (Hb:n nousu vähintään 20 g/l) todennäköisyys ESA-hoidossa. Mallinnuksessa ESA-hoitoon siirtymisen rajana käytettiin myös Hb:a 110 g/l, joka vastaa paremmin esimerkiksi nykyisiä eurooppalaisia hoitosuosituksia (vrt. luku 3.2) ja suomalaista hoitokäytäntöä. Arviointiin liittyi erityyppisiä herkkyys- ja alaryhmäanalyysseja.

Kanadalaisessa katsauksessa arvioitiin ESA-hoitojen kliinistä vaikuttavuutta ja kustannusvaikuttavuutta syöpään tai syövän hoitoon liittyvän anemian hoidossa vertailuhoitoon (ei ESA-hoitoa) verrattuna (Tonelli ym. 2009). Perusanalyysiin liittyi muun muassa seuraavia ominaisuuksia:

- Arviointi perustui kustannus-utiliteettianalyysiin, jonka aikahorisonttina oli 15 viikkoa tai 1 vuosi.
- Kohdeväestön keski-ikäksi oletettiin 62 vuotta ja Hb-lähtötasoksi 104 g/l.
- Hematologisten syöpien osuudeksi oletettiin 23 %. Muut syöpätyypit oletettiin kiinteiksi kasvaimiksi tai sekalaiseksi maligniteetiksi.
- Sytostaattihoidosta saavien potilaiden osuudeksi oletettiin 80 %.
- Punasolusiirrot oletettiin mahdollisiksi molemmissa ryhmissä.
- ESA-hoidossa keskimääräinen viikkoannos epoetiinilla oli noin 42 000 yksikköä ja darbepoetiinilla 187 µg.

- ESA-hoitoon oletettiin liittyvän korkeampaa kuolleisuutta, alhaisempaa punasolusiirtojen tarvetta, Hb:n nousua sekä alhaisempaa punasolusiirtoon liittyvää veriyksikköjen tarvetta vertailuhoitoon verrattuna.

Arviointiin liittyi myös eri tyyppisiä herkkyys- ja alaryhmäanalyyseja.

Katsausten taloudellisten arviointien keskeiset tulokset ja johtopäätökset

NICE:n (2008) arviointiryhmän perusanalyysissä inkrementaalinen kustannusvaikuttavuussuhde oli huomattavan korkea (noin 100 000 £ / laatupainotettu elinvuosi), eikä ESA-hoitoa pidetty yleisesti kustannusvaikuttavana hoitovaihtoehtona syöpähoitoon liittyvän anemian hoidossa. Alaryhmäanalyysien perusteella ESA-hoito voi kuitenkin olla mahdollisesti kustannusvaikuttavaa munasarjasyöpää sairastavilla naisilla, joilla on alhainen Hb (alle 80 g/l) ja joita on hoidettu platinayhdisteillä. Herkkyysanalyysien perusteella ESA-hoidon kustannusvaikuttavuus oli parempi, mikäli hoidon oletettiin alkavan matalammilla hemoglobiinipitoisuuksilla tai Hb-lähtötaso oli matalampi. Näissäkin tapauksissa, jotka vastaavat paremmin nykyisiä hoitosuosituksia ja hoitokäytäntöjä, inkrementaaliset kustannusvaikuttavuussuhteet olivat kuitenkin huomattavan korkeita.

Tonellin ym. (2009) katsauksen perusanalyysissä inkrementaalinen kustannusvaikuttavuussuhde oli lyhyemmällä aikahorisontilla (15 viikkoa) huomattavan korkea (noin 267 000 \$ CAD / laatupainotettu elinvuosi). Pidemmällä aikahorisontilla (1 vuosi) ESA-hoito oli dominoitu, eli hoito johti vertailuhoitoa korkeampiin kustannuksiin tuottaen vähemmän laatupainotettuja elinvuosia kuin vertailuhoito. Katsauksessa ESA-hoitoa ei pidetty yleisesti kustannusvaikuttavana hoitovaihtoehtona syöpään tai syöpähoitoon liittyvän anemian hoidossa. Herkkyysanalyysien perusteella tulos ei ole herkkä muutoksille muissa parametrien arvoissa kuin kuolleisuudessa.

LÄHTEET

Aapro M. Emerging topics in anaemia and cancer. *Ann Oncol.* 2012; 23:x289–x293.

Bokemeyer C, Aapro MS, Courdi A, ym. EORTC guidelines for the use of erythropoietic proteins in anaemic patients with cancer: 2006 update. *Eur J Cancer* 2007;43:258–270.

Kansaneläkelaitos (Kela). Lääkekorvaukset. [Siteerattu 15.2.2013].
www.kela.fi/in/internet/suomi.nsf/NET/020402123907EH?OpenDocument

Kellokumpu-Lehtinen P, Puistola U, Paija P, ym. Anemia kiinteiden syöpäkasvainten yhteydessä. *Duodecim* 2007;123:2239–2246.

Ludwig H, Van Belle S, Barrett-Lee P, ym. The European Cancer Anaemia Survey (ECAS): a large, multinational, prospective survey defining the prevalence, incidence, and treatment of anaemia in cancer patients. *Eur J Cancer* 2004;40:2293–306.

National Institute for Health and Clinical Excellence (NICE) 2008. Epoetin alfa, epoetin beta and darbepoetin alfa for cancer treatment-induced anemia. NICE technology appraisal guidance 142. London: National Institute for Health and Clinical Excellence.

Pukkala E, Sankila R, Rautalahti M. Syöpä Suomessa 2011. Syöpäjärjestöjen julkaisuja 2011. Helsinki 2011. Saatavilla: http://cancer-fi-bin.directo.fi/@Bin/de9dce64aad3dffa4012f23d6c2ed863/1358507973/application/pdf/65401759/syopa%20suomessa%202011_web.pdf

Tonelli M, Lloyd A, Lee H, ym. Erythropoiesis-stimulating agents for anemia of cancer or of chemotherapy: systematic review and economic evaluation. Technology report number 119. Ottawa: Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health; 2009.

Tonia T, Mettler A, Robert N, ym. Erythropoietin or darbepoietin for patients with cancer. *Cochrane Database Syst Rev.* 2012;12:CD003407.

Valmisteyhteenvodot: Binocrit®, Eporatio®, Eprex®, Neorecormon®, Retacrit®, Aranesp®



Lääkealan turvallisuus- ja kehittämiskeskus | Säkerhets- och utvecklingscentret för läkemedelsområdet | Finnish Medicines Agency
PL 55, 00034 FIMEA | Käyntiosoitteet: Mannerheimintie 103b, Helsinki |
Mannerheimintie 166, Helsinki (Valvontalaboratorio) | Mikrokatu 1, Kuopio