

Fimea kehittää,
arvioi ja informoi

JULKAISUSARJA 4/2013

EDENNEEN MUNUAISSYÖVÄN
ENSILINJAN LÄÄKEHOIDOT

Arviointikooste

fimea

EDENNEEN MUNUAISSYÖVÄN ENSILINJAN LÄÄKEHOIDOT

Arviointikooste

Fimea kehittää, arvioi ja informoi -julkaisusarja 4/2013

© 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 978-952-5624-33-5

ISSN-L 1799-7135

ISSN 1799-7143 (verkkajulkaisu)

ARVIOINTIRYHMÄ

Vesa Kiviniemi

FL
Tilastotieteilijä
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

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

Piia Peura

Proviisori
Lääketaloustieteilijä
Lääkehoitojen arviointi -prosessi,
Lääkealan turvallisuus- ja kehittämiskeskus Fimea
Ei arviointiin liittyviä sidonnaisuuksia

Arviointiryhmä suorittaa arvioinnin ja kirjoittaa arviointiraportin.

KLIINISET ASIAANTUNTIJAT

Vesa Kataja

Professori, ma.
Itä-Suomen yliopisto, Lääketieteen laitos
Yliääkäri
Syöpäkeskus, KYS
Neuvottelukunnan jäsen (MSD, Pfizer, SOTIO, ORION Pharma), asiantuntijapalkkio (MSD), luentopalkkio (Roche Oy, Sanofi-Aventis, Pfizer), koulutus-/kongressikuluja yrityksen tuella (Pfizer)

Olli Tenhunen

LT
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 | 5 |
| 1 JOHDANTO..... | 7 |
| 2 ARVIINTIKOHTTEEN MÄÄRITTELY..... | 8 |
| 3 LÄÄKEHOIDOT JA HOIDON TOTEUTUS | 9 |
| 3.1 Lääkehoidot ja käyttöaiheet | 9 |
| 3.2 Munuaissyöpä ja sen hoito | 9 |
| 4 TERVEYS- JA TALOUSVAIKUTUKSET | 11 |
| 4.1 Kliininen vaikuttavuus ja turvallisuus..... | 11 |
| 4.2 Taloudellinen arviointi | 16 |
| LÄHTEET | 19 |

TIIVISTELMÄ

Kiviniemi V, Oravilahti T, Jyrkkä J, Kastarinen H, Peura P. Edenneen munuaissyövän ensilinjan lääkehoidot. Lääkealan turvallisuus- ja kehittämiskeskus Fimea. Fimea kehittää, arvioi ja informoi -julkaisusarja 4/2013. 20 s. ISBN 978-952-5624-33-5.

Edennyt munuaissyöpä on vakava sairaus, jossa 5 vuoden elinajan ennusteen on arvioitu olevan 0–32 %. Eurooppalaisen hoitosuosituksen mukaan edenneen munuaissyövän ensilinjan hoitona voidaan hyvän tai kohtalaisen ennusteen kirkassolusyöpöpotilaalle käyttää sunitinibia, bevasitsumabin ja interferonialfan (IFN α) yhdistelmää tai patsopanibia. Vaihtoehtoisia hoitoja tälle potilasryhmälle ovat myös sorafenibi ja Interleukiini 2 (IL-2). Huonon ennusteen potilaille suositellaan temsirolimuusia tai vaihtoehtoisesti sunitinibia tai tukihoidoa. Tässä arviointikoosteessa arvioidaan näiden hoitojen vaikutuksia ensilinjan hoitoina.

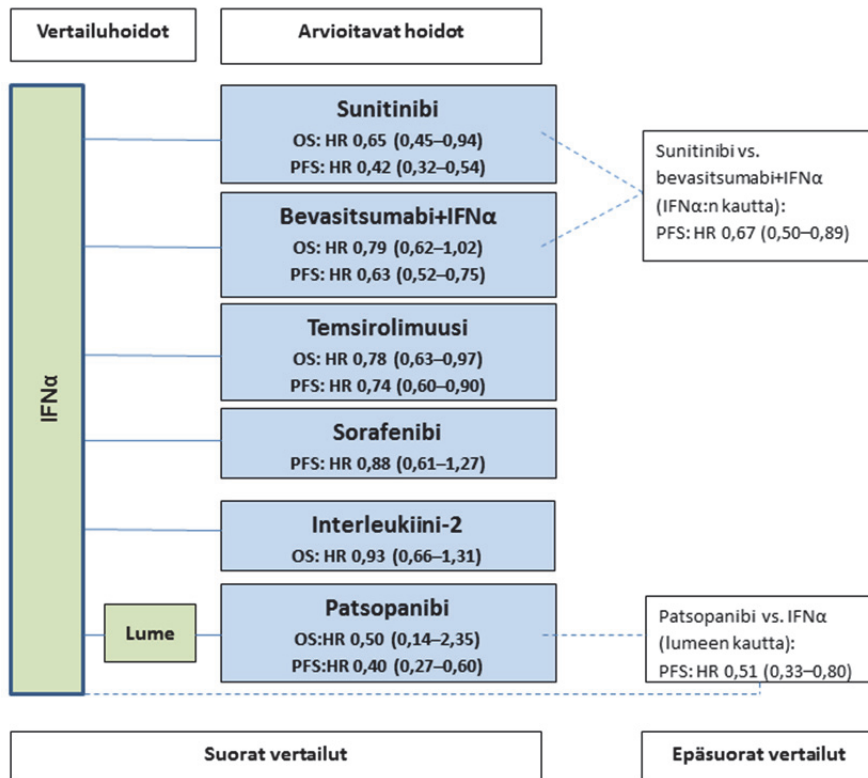
Julkaistua tietoa ei ole sellaisista hoitokokeista, joissa olisi verrattu keskenään hoitosuosituksen mukaisia ensisijaisia hoitovaihtoehtoja. Joitakin tutkimuksia on meneillään, mutta näistä ei ole käytettävissä lopullisia tuloksia. Ensisijaisia hoitovaihtoehtoja on verrattu IFN α -hoitoon tai lumeeseen (**kuvio 1**). IFN α -hoito ei ole tällä hetkellä eurooppalaisen hoitosuosituksen mukaisesti merkityksellinen hoitovaihtoehto. Yleisesti ottaen tutkimusnäyttö ensilinjan hoitojen vaikutuksista on vähäistä, ja siihen liittyy merkittäviä rajoituksia tutkimusten asetelmissa, kestoissa ja lopputuloksissa.

Edellä mainitut rajoitteet huomioiden on mahdollista tehdä joitakin johtopäätöksiä hoitojen vaikutuksista verrattuna IFN α -hoitoon tai lumeeseen. Sunitinibihoidolla sekä huonon ennusteen potilaille käytettävällä temsirolimuusilla näyttäisi olevan IFN α :an verrattuna suotuisia vaikutuksia sekä kokonaiselinaikaan että elinaikaan ennen taudin etenemistä. Myös bevasitsumabin ja IFN α :n yhdistelmähoito pidentää elinaikaa ennen taudin etenemistä pelkkään IFN α -hoitoon verrattuna, minkä lisäksi on viitteitä hoidon suotuisista vaikutuksista kokonaiselinaikaan. Tutkimusnäytön perusteella patsopanibi pidentää selkeästi elinaikaa ennen taudin etenemistä lumeeseen verrattuna. Patsopanibihoidon vaikutus kokonaiselinaikaan ei ole yksiselitteisesti tulkittavissa. Sorafenibin ja IL-2:n vaikutuksista ensilinjan hoidossa ei ole selkeää näyttöä. Kaikkiin hoitoihin liittyy merkittäviä haittoja.

Vertailevan vaikutusnäytön puuttuessa hoitovaihtoehtoja on verrattu epäsuorasti. Epäsuora vertailu tuottaa enimmäkseen huomattavan epätarkkoja arvioita hoitojen vaikutuksista. Joitakin johtopäätöksiä mahdollistavia havaintoja (**kuvio 1**) on käytettävissä, mutta niiden harhattomuus voidaan kyseenalaistaa. Näistä syistä käytettävissä olevien epäsuorien vertailujen hyöty on hoitopäätöksen tekijän kannalta rajallinen.

Kaikki ensilinjan hoitovaihtoehdot ovat huomattavan kalliita. Kolmen kuukauden potilaskohittaiset lääkekustannukset ovat 10 000–20 000 euroa hoidosta riippuen. Hoitojen kustannusvaikuttavuudesta on erittäin vaikea tehdä johtopäätöksiä kliiniseen vaikuttavuusnäyttöön liittyvien rajoitteiden vuoksi.

Tämä arviointikooste perustuu raportteihin, joita englantilainen arviointiviranomainen (NICE) on hyödyntänyt kannanotoissaan, kahteen Cochrane-katsaukseen sekä yhteiseurooppalaisen arviointiverkoston tuottamaan raporttiin. Lisäksi arvioinnissa on esitetty Kelan rekisteritietoja avohuollon osalta sekä hyödynnetty muuta kirjallisuutta.



Kuvio 1. Hoitosuosituksen mukaiset ensilinjan lääkehoidot (arvioitavat hoidot), vertailuhoidot sekä niiden suorat ja epäsuorat vertailut.

Ensilinjan hoidoista patsopanibia oli verrattu suoraan lumehoitoon. Muita arvioitavia lääkkeitä oli verrattu interferonialfaan (IFN α). Vertailujen tulokset kokonaiselinajasta (OS, overall survival) sekä elinajasta ennen taudin etenemistä (PFS, progression-free survival) on esitetty kuviossa vaarasuhteiden (HR, hazard ratio) sekä niiden 95 %:n luottamusvälien avulla. Lisäksi arvioinnin lähdemateriaalissa oli esitetty epäsuoria vertailuja joidenkin hoitojen välillä. Kuviossa on esitetty ne vertailut, joiden tulosten perusteella on periaatteessa mahdollista tehdä johtopäätöksiä hoitojen eroista.

Lääkealan turvallisuus- ja kehittämiskeskus Fimean tehtäviin kuuluu lääkkeiden hoidollisen ja taloudellisen arvon arviointien tuottaminen ja kokoaminen. Lääkekohtaisten ja laajojen arviointien ohella Fimea tuottaa arviointikoosteita, jotka perustuvat ulkomaisen arvioinnin, olemassa olevan kirjallisuuskatsauksen tai tarkoitukseen sopivan alkuperäistutkimuksen tuloksiin. Alkuperäisen materiaalin laatua ei arvioida järjestelmällisesti. Tuloksia tulkittaessa on lisäksi huomioitava, että terveys- ja erityisesti talousvaikutusten siirrettävyyteen liittyy yleensä rajoitteita.

Tässä 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. Alkuperäistutkimusten yksityiskohtiin, tarkempiin tuloksiin ja niiden sovellettavuuteen liittyvissä asioissa suosittelemme tutustumista arvioinnissa käytettyyn lähdemateriaaliin.

1 JOHDANTO

Vuosina 2011–2012 Fimea oli mukana eurooppalaisten terveysteknologioita arvioivien yksiköiden yhteistyöverkoston (EUnetHTA) pilottiarvioinnissa, jossa selvitettiin patsopanibin hoidollista arvoa edenneen munuaissyövän hoidossa. Joitakin muita edenneen munuaissyövän hoitoja käsiteltiin kyseisessä arvioinnissa vertailuhoitoina. Fimean rooli pilottiarvioinnissa liittyi kliinisen vaikuttavuuden arviointiin.

Tämän arviointikoosteen yhtenä lähtökohtana oli tehdä yhteenveto EUnetHTA:n tuottamasta raportista. Koska raportissa ei vertailtu kaikkia hoitosuosituksen mukaisia hoitovaihtoehtoja eikä se sisällä taloudellista arviointia, päädyttiin aineistoa täydentämään. Lisäksi tässä arviointikoosteessa arviointi rajattiin ainoastaan ensilinjan hoitoihin.

Fimean tavoitteena on jatkossakin hyödyntää EUnetHTA:n tuottamia arviointeja. Näin ollen tästä arviointikoosteesta saadut kokemukset ja palaute ovat Fimean arviointitoiminnalle tärkeitä.

2 ARVIOINTIKOHTTEEN MÄÄRITTELY

Arviointikohteen määrittely on esitetty **taulukossa 1**. Lääkehoitojen ja niiden toteutuksen kuvailua varten käytettiin avohoidon osalta Kelan rekisteriaineistoja. Kliinisen vaikuttavuuden ja turvallisuuden arvioinnissa käytetyt menetelmät ja lähdemateriaalit on esitetty **luvussa 4.1**. Taloudellisen arvioinnin menetelmät ja lähdemateriaalit on esitetty **luvussa 4.2**.

Taulukko 1. *Arviointikohteen määrittely.*

| | |
|----------------------------------|--|
| Väestö | Edennyttä munuaissyöpää sairastavat aikuiset, jotka eivät ole saaneet aiemmin sytokiinihoitoa tai muuta lääkettä kyseiseen sairauteen. |
| Arvioitava lääkehoito | Bevasitumabi + interferonialfa (IFN α) Interleukiini 2 (IL-2) Patsopanibi Sorafenibi Sunitinibi Temsirolimuusi |
| Vertailuhoito tai -hoidot | Tukihoito/lume IFN α Arviotavien lääkehoitojen keskinäinen vertailu |
| Lopputulokset | Kokonaiselinaika (OS) ¹ Elinaika ennen taudin etenemistä (PFS) ² Tärkeimmät haitat Elämänlaatu Kustannukset ja kustannusvaikuttavuus |
| Aikahorisontti | Ei rajausta |
| Hoitoympäristö | Ei rajausta |

¹ OS (overall survival): kokonaiselinaika; aika satunnaistamisesta kuolemaan.

² PFS (progression-free survival): elinaika ennen taudin etenemistä; aika satunnaistamisesta taudin etenemiseen tai kuolemaan.

3 LÄÄKEHOIDOT JA HOIDON TOTEUTUS

3.1 Lääkehoidot ja käyttöaiheet

Edenneen munuaissyövän ensilinjan hoitoon on Suomessa käytettävissä seuraavat lääkeaineet:

- Bevasitsumabi + interferonialfa (IFN α)
- IFN α -2a
- Interleukiini 2 (IL-2)
- Patsopanibi
- Sorafenibi
- Sunitinibi
- Temsirolimuusi

Sorafenibi on tarkoitettu niiden edennyttä munuaissyöpää sairastavien potilaiden hoitoon, joiden aiempi IFN α - tai IL-2-pohjainen hoito ei ole tuottanut tulosta tai joille sellainen hoito ei sovi. Temsirolimuusi on tarkoitettu käytettäväksi ensilinjan hoitoon pitkälle edennyttä munuaissyöpää sairastaville aikuispotilaille, joilla on kuudesta prognostisesta riskitekijästä vähintään kolme. Muiden hoitojen käyttöön ensilinjan hoitona ei liity vastaavia rajoituksia.

3.2 Munuaissyöpä ja sen hoito

3.2.1 Esiintyvyys, oireet ja riskitekijät

Suomessa todettiin vuonna 2011 noin 900 uutta munuaissyöpätapausta (sis. sekä munuaissolusyövän että munuaisaltaan syövän). Naisten osuus tapauksista oli noin 40 %. Munuaissyövän osuus oli noin 3 % kaikista syöivistä, ja sen ilmaantuvuus miehillä oli 10,8/100 000 ja naisilla 6,4/100 000. Munuaissyövän ilmaantuvuus on kasvava. Munuaissyöpäpotilaiden viisivuotisennuste on rekisteritiedon mukaan noin 60 %. (Suomen Syöpärekisteri 2011, Escudier ym. 2012.)

Munuaissolusyövän yleisimpiä oireita ja löydöksiä ovat verivirtsaisuus, kipu, laihtuminen, kuumeilu ja väsymys sekä tunnisteltaessa tunnettava massa. Sairaus ja sen levinneisyys diagnosoidaan kuvantamismenetelmillä (kaiku-, tietokonekerros- ja magneettikuvaus). Kuvantamistutkimusten käyttö on lisännyt munuaissyövän diagnosointia, ja yli 50 % munuaissolusyöivistä todetaan sattumalta. Munuaissyöpä kasvaa usein ympäristönsä ja metastasoi imusolmukkeisiin, luustoon tai keuhkoihin. Jopa 25–30 %:lla potilaista todetaan metastasoinut tauti jo diagnoosivaiheessa (Gupta ym. 2008). Metastasoineeseen tautiin liittyy huonompi ennuste kuin paikalliseen tautiin: 5 vuoden ennusteen on raportoitu vaihtelevan välillä 0–32 % (Escudier ym. 2012).

Munuaissyövän tunnettuja riskitekijöitä ovat tupakointi ja kohonnut verenpaine. Noin 2–3 % munuaissyöivistä on perinnöllisiä (Escudier ym. 2012). Munuaissolusyövät luokitellaan solumuutosten perusteella alaryhmiin, joista yleisin on kirkassolusyöpä (70–85 %).

3.2.2 Hoitosuosituksen ja hoidon toteutus

Munuaissolusyövän ensisijainen hoito on munuaisen poisto, jos tauti on paikallinen tai paikallisesti edennyt. Jos kasvain on pieni, voidaan tehdä osittainen munuaisen poisto. Myös yksittäisiä metastaaseja voidaan poistaa leikkauksella. Edenneen munuaissolusyövän hoitona käytetään solunsalpaajia ja immunoterapiahoitoja (interferoni ja interleukiini). Joissakin tapauksissa voidaan suorittaa oireita helpottava munuaisenpoisto. Myös sädehoitoa voidaan harkita tietyissä tilanteissa oireenmukaisena hoitona. (Escudier ym. 2012.)

Eurooppalaisen hoitosuosituksen mukaan ensilinjan hoitona hyvän tai kohtalaisen ennusteen kirkassolusyöpäpotilaalla voidaan käyttää sunitinibia, bevasitsumabin ja IFN α :n yhdistelmää tai patsopanibia. Vaihtoehtoisia hoitoja tälle potilasryhmälle ovat myös sorafenibi ja

IL-2. Huonon ennusteen potilaille¹ suositellaan temsirolimuusia tai vaihtoehtoisesti sunitinibia tai tukihoidoa (best supportive care). (Escudier ym. 2012.)

Muissa munuaissyöpätyypeissä standardihoitoa ei ole. Potilaskohtaisesti suositellaan käytettäväksi temsirolimuusia, sunitinibia tai sorafenibia. Eurooppalaisessa suosituksessa otetaan kantaa myös ns. toisen ja kolmannen linjan hoitoihin. (Escudier ym. 2012.)

Kliinisten asiantuntija-arvioiden mukaan yhtenäistä ja ohjaavaa kansallista hoitosuosituksena edenneen munuaissyövän hoidosta ei ole. Yleisesti on käytetty eurooppalaista hoitosuosituksena (Escudier ym. 2012). Suomessa sunitinibi on ollut tavallisin ensilinjan hoitovaihtoehto, mutta patsopanibin käyttö on yleistymässä. Huonon ennusteen potilailla ensilinjan hoitona käytetään useimmiten temsirolimuusia. Bevasitsumabin ja IFN α :n hoitoyhdistelmää on Suomessa käytetty vähän, ja IL-2:n käyttö on kliinisten asiantuntija-arvioiden mukaan hyvin harvinaista.

Yksi keskeinen kliininen ongelma on, että käytettävissä ei ole sellaisia ennustavia tekijöitä, jotka selkeämmin ohjaisivat ensilinjan hoidon valintaa yksittäistä potilasta todennäköisimmin hyödyttäviin hoitoihin.

3.2.3 Lääkehoitojen käyttö Suomessa vuonna 2011

Edenneen munuaissyövän lääkehoitojen käytön ja kustannusten kuvaus perustuu Kansaneläkelaitoksen rekisteritietoihin. Potilasjoukko on muodostettu niistä, joilla on vähintään yksi edenneen munuaissyövän hoitoon liittyvä lääkeosto vuonna 2011². Rekistereihin eivät kirjaudu sairaalassa annettavat lääkkeet, minkä takia kuvaus on rajoittunut avohoidossa käytettäviin ja korvattaviin edenneen munuaissyövän lääkehoitoihin. Rekisteritieto ei myöskään mahdollista ensilinjan hoidon luotettavaa määrittelyä, joten lääkehoitojen käyttö on kuvattu vuoden 2011 aikana lääkkeitä ostaneille riippumatta aikaisemmista lääkeostoista.

Edenneen munuaissyövän lääkkeitä ostaneita potilaita oli 467 vuonna 2011. Potilaista enemmistö oli miehiä (65 %). Potilaiden keski-ikä oli 66 vuotta (20 % potilaista oli vähintään 75-vuotiaita). Avohoidossa käytettävistä lääkkeistä sunitinibioista oli 94 %:lla, sorafenibioista 21 %:lla ja patsopanibioista 13 %:lla potilaista. Näistä tiedoista ei voida tehdä päätelmiä hoitojen käytöstä ensilinjassa.

¹ Huonon ennusteen kriteerit: Karnovskyn suorituskyky alle 80 %, alentunut hemoglobiini, aika diagnoosista hoitoon alle 1 vuosi, korjattu kalsiumpitoisuus yli viitealueen, verihütalemäärä yli viitealueen ja neutrofiilimäärä yli viitealueen.

² Tiedot Kelan reseptirekisteristä vuodelta 2011 ovat potilailta, joille on myönnetty erityis- tai rajoitettu peruskorvausoikeus 130, 158, 197, 198, 180, 322, 323, 340 tai 343 munuaissyövän perusteella (diagnoosinumero C64) ajalla 1.1.2009–31.12.2011.

4 TERVEYS- JA TALOUSVAIKUTUKSET

4.1 Kliininen vaikuttavuus ja turvallisuus

Kliinisen vaikuttavuuden ja turvallisuuden arvioinnissa bevasitsumabin ja IFN α :n yhdistelmän, sunitinibin sekä temsirolimuusin osalta ensisijaiseksi lähteeksi valittiin PenTAG-arviointityöryhmän³ kirjallisuuskatsaus. Patsopanibiin liittyvä näyttö kerättiin yhteiseurooppalaisen arviointiverkoston (EUnetHTA) pilottiarvioinnista, sorafenibiin liittyvä näyttö Cochrane-katsauksesta (Coppin ym. 2011) ja IL-2:een liittyvä näyttö Cochrane-katsauksesta (Coppin ym. 2008).

IL-2 otettiin arviointiin mukaan nykyisten eurooppalaisten hoitosuosituksen takia. Vain ensilinjan hoitoa koskevat raporteissa esitetyt päätulokset on huomioitu. Arvioinnissa käytetyt katsaukset ja niissä huomioitujen alkuperäistutkimukset on esitetty **taulukossa 2**.

Valmisteiden kliinistä vaikuttavuutta ja turvallisuutta kuvaavia tuloksia on raportoitu useammassa eri arvioinnissa tai kirjallisuuskatsauksessa. Suurinta osaa alkuperäistutkimuksista oli hyödynnetty näistä useissa. Tuloksia kootessa oli havaittavissa, että tutkimuksista oli raportoitu tuloksia useissa vaiheissa, eri lähtökohdista sekä erilaisia menetelmiä käyttäen.

Taulukko 2. Kliinisen vaikuttavuuden ja turvallisuuden arvioinnin lähdemateriaali.

| Arvioitava hoito | Vertailuhoito | Arvioinnissa huomioitu katsaus | Alkuperäistutkimus |
|---|----------------------------------|--------------------------------|--|
| Bevasitsumabi + IFN α ¹ | lume + IFN α ¹ | PenTAG-raportti | Escudier 2007 (AVOREN-tutkimus) |
| Bevasitsumabi + IFN α ² | IFN α ² | PenTAG-raportti | Rini 2008 (CALGB-tutkimus) |
| IL-2 ⁴ | IFN α ^{1, 3} | Cochrane 2008 | Boccardo 1998, Motzer 2001, Negrier 2005, Negrier 1998 |
| Patsopanibi | lume | EUnetHTA-raportti | Sternberg 2010 (VEG105192) |
| Sorafenibi | IFN α ¹ | Cochrane 2011 | Escudier 2009 (NCT00117637) |
| Sunitinibi | IFN α ¹ | PenTAG-raportti | Motzer 2007 |
| Temsirolimuusi | IFN α ³ | PenTAG-raportti | Hudes 2007, D'Souza 2008 (Global ARCC - tutkimus) |

¹ IFN α : interferoni- α 2; ² IFN α : interferoni- α 2b; ³ IFN α : interferoni- α 2a; ⁴ matala-annoksen IL-2

4.1.1 Bevasitsumabi + IFN α

Bevasitsumabin ja IFN α :n hoitoyhdistelmää on verrattu sekä lumehoidon ja IFN α :n yhdistelmään että pelkkään IFN α -hoitoon. Näytön perusteella kokonaiselinajassa ei näissä vertailuissa ole havaittavissa eroa. Vaikutuksen suunta tosin viittaa siihen, että bevasitsumabin ja IFN α :n hoitoyhdistelmällä voi olla suotuisia vaikutuksia kokonaiselinaikaan. Elinajassa ennen taudin etenemistä bevasitsumabi + IFN α -hoitoyhdistelmä näyttäisi olevan tehokkaampi edellä mainittuihin hoitovaihtoehtoihin verrattuna. Toisaalta bevasitsumabi + IFN α -hoitoyhdistelmään on tutkimuksissa liittynyt enemmän hoidon keskeytyksiä (vrt. lume + IFN α) tai toksisuutta (vrt. IFN α). Elämänlaatuun liittyviä tuloksia ei ole raportoitu tämän arvioinnin lähdemateriaalissa.

Bevasitsumabin ja IFN α :n hoitoyhdistelmää ei ole vertailtu muihin eurooppalaisen hoitosuosituksen mukaisiin ensilinjan hoitovaihtoehtoihin hoitokokeissa.

³ Peninsula Technology Assessment Group

Taulukko 3. *Bevasitsumabin ja IFN α :n yhdistelmähoidon hoitovaikutukset (2 tutkimusta, n = 649 ja n = 732²).*

| Lopputulokset | Escudier 2007 vertailuhoito: lume + IFN α | Rini 2008 vertailuhoito: IFN α |
|---|---|---|
| Kokonaiselinaika (OS) | HR ¹ 0,79 (0,62–1,02) (keskimääräistä elinaikaa ei raportoita katsauksessa) | HR 0,86 (0,73–1,01) ² (keskimääräistä elinaikaa ei raportoita katsauksessa) |
| Elinaika ennen taudin etenemistä (PFS) | HR 0,63 (0,52–0,75) 10,2 kk vs. 5,4 kk (mediaani) | HR 0,71 (0,61–0,83) 8,5 kk vs. 5,2 kk (mediaani) |
| Erot haittaprofiileissa | Bevasitsumabi + IFN α -hoitohaarassa ilmeni enemmän keskeytyksiä (28 % vs. 12 %). Yleisimmät haitat: kuume, ruokahaluttomuus, väsymys, heikkous ja flunssan kaltaiset oireet. | Bevasitsumabi + IFN α -ryhmässä lääkkeen yleinen toksisuus oli suurempaa kuin IFN α -ryhmässä. Suurempi osa potilaista raportoi luokan 3 kohonnutta verenpainetta, ruokahaluttomuutta, väsymystä ja valkuaivovirtsaisuutta. |

¹ HR (hazard ratio): vaarasuhde; suluissa on raportoitu vertailuparametrin estimaatin 95 %:n luottamusväli.

² Vertailun tulos on Cochrane 2011 -katsauksesta (tutkimus: Rini 2010).

4.1.2 Interleukiini 2

IL-2:ta on verrattu interferonihoitoon neljässä tutkimuksessa, joista kolmen tulokset olivat mukana lähteenä käytetyssä katsauksessa. Tutkimusten perusteella hoidoilla ei ollut eroa 1 vuoden eloonjäämisessä käytettäessä niin sanottua matala-annoksista IL-2-hoitoa. IL-2-hoitoryhmässä raportoitiin enemmän lääkkeiden haittavaikutuksia ja toimintakyvyn alenemista. Lähdeaineistossa ei raportoitu tuloksia elämänlaadusta tai elinajasta ennen taudin etenemistä.

IL-2:ta ei ole vertailtu hoitokokeissa eurooppalaisen hoitosuosituksen mukaisiin ensilinjan hoitovaihtoehtoihin.

Taulukko 4. *IL-2:n hoitovaikutukset (3 tutkimusta, yhteensä 559 potilasta, lisäksi 1 tutkimus, jonka tuloksia ei referoitu lähdemateriaalissa).*

| Lopputulokset | Vertailuhoito | Tulos |
|--------------------------------|---------------|---|
| Kuolleisuus | IFN α | 1 vuoden kuolleisuus (IFN α verrattuna IL-2:een): OR ¹ 0,93 (0,66–1,31) (keskimääräinen elinaika raportoitu vain tutkimuksittain ²) IL-2-hoidossa ns. matala-annos: < 600 000IU/kg 8 tunnin välein laskimonsisäisesti. |
| Erot haittaprofiileissa | IFN α | IL-2-hoitoon liittyi enemmän luokan 3 tai 4 toksisuutta: 607 ilmoitusta 281 potilaalla IL-2-hoidossa vs. 151 ilmoitusta 287 potilaalla IFN α -hoidossa (tutkimusten ja potilaiden määriä ei ole yksiselitteisesti raportoitu). Toimintakyvyssä todettiin alenemista 72 potilaalla 263:sta IL-2-hoidossa ja 34 potilaalla 269:stä IFN α -hoidossa (2 tutkimusta). |

¹ OR (odds ratio): ristitulosuhde

² Keskimääräinen elinaika IL-2 vs. IFN α : 28,3 vs. 17,7 kk (Boccardo 1998); 15 kk vs. 15 kk (Motzer 2001); 26 kk vs. 13 kk (Negrier 1998); 15,2 kk vs. 15,3 kk (Negrier 2005).

4.1.3 Patsopanibi

Patsopanibia on verrattu vain lumehoittoon (yksi tutkimus). Patsopanibin ja lumehoidon välisistä eroista kokonaiselinajassa ei ole näyttöä. Tutkimuksen koeasetelma tosin aiheuttaa rajoitteita kokonaiselinajan tarkastelulle lumehoittoon verrattuna. Patsopanibihoidossa elinaika ennen taudin etenemistä oli kuitenkin lumehoitoa merkittävästi parempi. Eroja elämänlaadun suhteen ei ollut havaittavissa, vaikkakin luokan 3 haittatapahtumia esiintyi patsopanibihoidossa enemmän kuin lumehoidossa.

Toistaiseksi patsopanibia ei ole vertailtu hoitokokeissa eurooppalaisen hoitosuosituksen mukaisiin ensilinjan hoitovaihtoehtoihin. Tällä hetkellä on meneillään tutkimus (COMPARZ, NCT00720941), jossa verrataan patsopanibia sunitinibiin ensilinjan hoitona. Lisäksi meneillään on samoilla vertailulääkkeillä tutkimus (PISCES, NCT01064310), jossa on selvitetty potilaiden mieltymyksiä lääkehoidon suhteen.

Taulukko 5. Patsopanibin hoitovaikutukset (1 tutkimus, 233 potilasta, osa laajempaa tutkimusta).

| Lopputulokset | Vertailuhoito | Tulos |
|---------------------------------------|---------------|---|
| Kokonaiselinaika (OS) | lume | HR ¹ 0,50 (0,14–2,35) 22,9 kk vs. 23,5 kk (mediaani) |
| Elinaja ennen taudin etenemistä (PFS) | lume | HR 0,40 (0,27–0,60) 11,1 kk vs. 2,8 kk |
| Elämänlaatu | lume | EQ-5D ² , vk 48: ero 0,026 (–0,059–0,111) EORTC QLQ ³ , vk 48: ero 0,80 (–7,404–9,014) Yhdessäkään mittausajankohdassa (vk 6, 12, 18, 24, 48) ei havaittu tilastollisesti merkitseviä eroja elämänlaatumittareissa. |
| Erot haittaprofiileissa | lume | Luokan 3 haittatapahtumia oli patsopanibiryhmässä enemmän kuin lumeryhmässä (37 % vs. 13 %), mutta luokan 4 haittoja esiintyi molemmissa hoitoryhmissä saman verran (6 %). Luokan 5 haittojen (kuolemaan johtava haitta) ilmaantuvuudessa ei ollut eroa. Patsopanibin tavallisimmat haitat olivat huonontunut ruokahalu, ripuli, pahoinvointi, maksan toimintahäiriöt, kohonnut verenpaine ja verisolujen vähäisyys. |

¹ Suluissa on raportoitu vertailuparametrin estimaatin 95 %:n luottamusväli.

² EQ-5D: EuroQol Questionnaire, elämänlaatumittari

³ EORTC QLQ(-C30): European Organisation of Research and Treatment of Cancer – Quality of Life Questionnaire Core 30, elämänlaatumittari

4.1.4 Sorafenibi

Sorafenibia on verrattu IFN α :an yhdessä tutkimuksessa. Käytettävissä on tulokset vain elinajasta ennen taudin etenemistä, jossa hoitojen välillä ei ollut havaittavissa eroja. Elämänlaatuun tai haittavaikutuksiin liittyviä tuloksia ei raportoitu lähdeaineistossa.

Taulukko 6. Sorafenibin hoitovaikutukset (1 tutkimus, 189 potilasta).

| Lopputulokset | Vertailuhoito | Tulos |
|---------------------------------------|---------------|--|
| Elinaja ennen taudin etenemistä (PFS) | IFN α | HR ¹ 0,88 (0,61–1,27) 5,7 kk vs. 5,6 kk (mediaani) |

¹ Suluissa on raportoitu vertailuparametrin estimaatin 95 %:n luottamusväli.

Sorafenibia ei ole vertailtu hoitokokeissa eurooppalaisen hoitosuosituksen mukaisiin ensilinjan hoitovaihtoehtoihin.

4.1.5 Sunitinibi

Sunitinibia muihin hoitoihin suoraan verranneita, arviointiaiheen kannalta oleellisia tutkimuksia, oli vain yksi. Tässä tutkimuksessa vertailuhoitona oli IFN α . Tutkimuksen mukaan näyttää siltä, että sunitinibihoidolla on saavutettavissa hyötyjä kokonaiselinajassa, elämänlaadussa sekä elinajassa ennen taudin etenemistä IFN α -hoitoon verrattuna. Lisäksi tämän yhden tutkimuksen perusteella sunitinibihoitoon liittyy vähemmän haittoja kuin IFN α -hoitoon.

Sunitinibia ei ole vertailtu hoitokokeissa eurooppalaisen hoitosuosituksen mukaisiin ensilinjan hoitovaihtoehtoihin. Tällä hetkellä on meneillään tutkimus (COMPARZ, NCT00720941), jossa verrataan patsopanibia sunitinibiin ensilinjan hoitona. Lisäksi meneillään on samoilla vertailulääkkeillä tutkimus (PISCES, NCT01064310), jossa on selvitetty potilaiden mieltymyksiä lääkehoidon suhteen.

Taulukko 7. Sunitinibin hoitovaikutukset (1 tutkimus, 750 potilasta).

| Lopputulokset | Vertailuhoito | Tulos |
|--|---------------|---|
| Kokonaiselinaika (OS) | IFN α | HR ¹ 0,65 (0,45–0,94) (keskimääräistä elinaikaa eri hoitoryhmissä ei raportoida katsauksessa) |
| Elinaika ennen taudin etenemistä (PFS) | IFN α | HR 0,42 (0,32–0,54) 11 kk vs. 5 kk |
| Elämänlaatu | IFN α | FACT-G ² (total score) 82,34 vs. 76,76 FKSI ³ (total score) 45,34 vs. 42,07 |
| Erot haittaprofileissa | IFN α | Sunitinibihoidossa raportoitiin vähemmän luokan 3 tai 4 haittoja: sunitinibiryhmässä 7 % ja IFN α -ryhmässä 12 %. Hoito keskeytyi useammin sivuvaikutusten takia IFN α -ryhmässä (13 %) kuin sunitinibiryhmässä (8 %). Yleisimmin raportoidut haitat sunitinibihoidossa olivat ripuli, väsymys/heikotus (fatigue) ja pahoinvointi. Yleisimmät haitat IFN α -ryhmässä olivat väsymys, kuume, pahoinvointi ja vilunväristykset. |

¹ Suluissa on raportoitu vertailuparametrin estimaatin 95 %:n luottamusväli.

² FACT-G: Functional Assessment of Cancer Therapy: General, elämänlaatumittari. Suurempi arvo on parempi.

³ FKSI: FACT-Kidney Symptom Index, elämänlaatumittari. Suurempi arvo on parempi. Kyseessä on potilaille sokkouttamaton tutkimus.

4.1.6 Temsirolimuusi

Temsirolimuusia on verrattu IFN α :an yhdessä tutkimuksessa, jossa oli mukana huonon ennusteen potilaita. Tutkimuksen mukaan on viitteitä siitä, että temsirolimuusi on IFN α -hoitoa tehokkaampi sekä kokonaiselinajassa että elinajassa ennen taudin etenemistä ilman haittavaikutusten lisääntymistä.

Temsirolimuusia ei ole vertailtu eurooppalaisen hoitosuosituksen mukaisiin ensilinjan hoitovaihtoehtoihin hoitokokeissa.

Taulukko 8. Temsirolimuusin hoitovaikutukset huonon ennusteen potilailla (1 tutkimus, 418 potilasta).

| Lopputulokset | Vertailuhoito | Tulos |
|--|---------------|--|
| Kokonaiselinaika (OS) | IFN α | HR ¹ 0,78 (0,63–0,97) 10,9 kk vs. 7,3 kk (mediaani) |
| Elinaika ennen taudin etenemistä (PFS) | IFN α | HR: 0,74 (0,60–0,90) 5,6 kk vs. 3,2 kk (mediaani) |
| Elämänlaatu | IFN α | Temsirolimuusia käyttäneiden potilaiden Q-TWiST ² oli 38 % suurempi kuin niillä, jotka saivat IFN α -hoitoa. |
| Erot haittaprofileissa | IFN α | IFN α -ryhmässä raportoitiin useammin luokan 3 tai 4 haittoja (78 % vs. 67 %). Temsirolimuusiin liittyi IFN α -hoitoa useammin hengenahdistusta ja ihottumaa. Hoito keskeytettiin haittavaikutusten takia useammin IFN α -ryhmässä kuin temsirolimuusiryhmässä (14 % vs. 7 %). Tavallisimmat haitat molemmissa hoitoryhmissä olivat heikkous, anemia, pahoinvointi, ruokahaluttomuus ja kuume. |

¹ Suluissa on raportoitu vertailuparametrin estimaatin 95 %:n luottamusväli.

² Q-TWiST: Quality-Adjusted Time Without Symptoms or Toxicity, elämänlaatumittari.

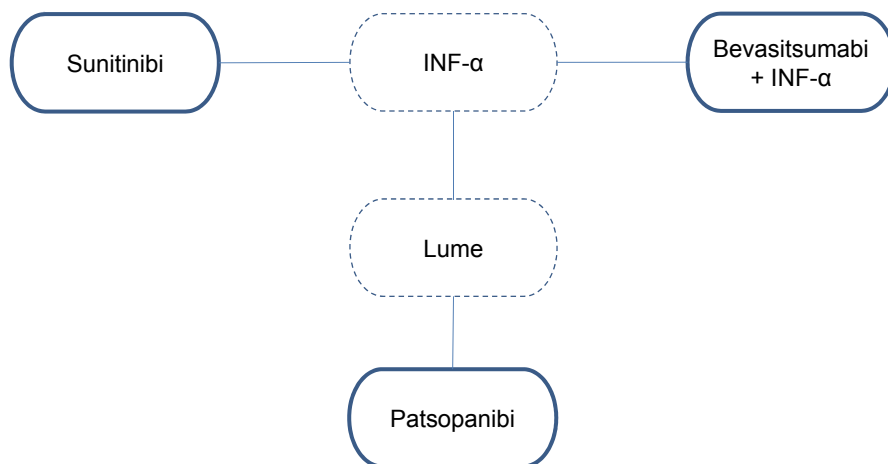
4.1.7 Epäsuorat vertailut

Käytetyissä lähdearvioinneissa oli esitetty seuraavia epäsuoria vertailuja (elinaika sekä elinaika ennen taudin etenemistä):

- Sunitinibi vs. bevasitsumabi + IFN α , PenTAG-raportti)
- Patsopanibi vs. IFN α (EUnetHTA-raportti)
- Patsopanibi vs. sunitinibi (EUnetHTA-raportti)
- Patsopanibi vs. bevasitsumabi + IFN α (EUnetHTA-raportti)

Sunitinibin ja bevasitsumabi + IFN α -hoidon epäsuora vertailu rakentui tutkimuksista, joissa vertailuhoitona oli IFN α (Escudier 2007 ja Motzer 2007). Patsopanibista ei ole olemassa tutkimusta, jossa sitä verrattaisiin suoraan IFN α :an, joten epäsuora vertailu on tehty lume-

hoidon kautta. Lisäksi patsopanibia on verrattu epäsuorasti lumehoidon ja INF α :n kautta sunitinibiin sekä bevasitsumabin ja INF α :n yhdistelmähoitoon. **Kuviossa 2** on esitetty epäsuorien vertailujen verkoston rakenne.



Kuvio 2. *Epäsuorien vertailujen verkoston rakenne. Soikioita yhdistävä viiva tarkoittaa, että hoitoja on verrattu keskenään vähintään yhdessä tutkimuksessa.*

Sunitinibi- ja bevasitsumabi + INF α -hoidon epäsuorassa vertailussa ei ollut tilastollisesti merkittävää eroa kokonaiselinajassa. Sen sijaan sunitinibihoito näyttäisi kyseisen epäsuoran vertailun perusteella lisäävän elinaikaa ennen taudin etenemistä (vaarasuhde [95 %:n luottamusväli] = 0,67 [0,50–0,89]).

Patsopanibia epäsuorasti INF α :an verranneessa analyysissä patsopanibihoito näyttäisi lisäävän elinaikaa ennen taudin etenemistä INF α :an verrattuna (vaarasuhde [95 %:n luottamusväli] = 0,51 [0,33–0,80]). Muutoin patsopanibin edellä mainituissa epäsuorissa vertailuissa ei ollut eroja vertailtavien lääkehoitojen välillä kokonaiselinajassa tai elinajassa ennen taudin etenemistä.

4.1.8 Syöpähoitojen terveystulosten arviointiin liittyviä rajoitteita

Elinaika ennen taudin etenemistä (progression free survival, PFS) on usein käytetty ensisijainen tulosmuuttuja syöpähoitoihin liittyvissä hoitokokeissa. Aika määritellään satunnaistamishetkestä taudin etenemiseen tai kuolemaan, joten kyseessä on yhdistelmämuuttuja. Tutkimuksissa elinaikaa ennen taudin etenemistä käytetään usein korvikemuuttujana kokonaiselinajalle (overall survival, OS), joskin sen validiteettiin korvikemuuttujana liittyy kysymyksiä.

Hoitokokeiden toteutuksen kannalta elinaika ennen taudin etenemistä on perusteltu ja tarkoituksenmukainen vaihtoehto päätulosmuuttujaksi. Syöpähoitoon liittyvissä lääketutkimuksissa tätä tukevat tietyt rajoitukset⁴ myös Euroopan lääkeviraston ohjeistot. Kuitenkin näyttöä lääkehoidon vaikutuksista kokonaiselinaikaan pidetään sekä kliinisestä että metodologisesta näkökulmasta vakuuttavimpana tapana osoittaa lääkkeen teho syövän hoidossa. (EMA/CHMP/205/95; EMA/CHMP/27994/2008.)

Muutos elinajassa ennen taudin etenemistä ei ole hoidollisen arvon tai hoidon vaikuttavuuden arvioinnin kannalta automaattisesti merkityksellinen lopputulos. Lääkkeellä voi olla biologisesti todennettavissa oleva vaikutus ilman, että siitä on todellista hyötyä potilaan terveydelle. Esimerkiksi elinaika ennen taudin etenemistä voi pidentyä ilman, että potilaan kokonaiselinaika pitenee. Toisaalta esimerkkejä on myös tilanteista, joissa hoidon vaikutus elinajassa on osoittautunut pidemmäksi kuin alun perin korvikemuuttujasta saadun näytön avulla on voitu olettaa. (Sullivan ym. 2011.)

Edellä mainittujen rajoitteiden vuoksi lääkkeiden hoidollisen ja taloudellisen arvon arvioinnin kannalta näyttö vaikutuksista nimenomaan kokonaiselinaikaan on hyvin keskeisessä ase-

⁴ Rajoitukset ja tulosmuuttujien valintaan liittyvät reunaehdot on määritelty tarkemmin EMAn syöpähoitoihin liittyvissä ohjeistoissa (EMA/CHMP/205/95; EMA/CHMP/27994/2008).

massa. Mikäli tällaista näyttöä ei ole käytettävissä sairauden luonteen, hoitokäytännön tai muun syyn takia, on tarpeen osoittaa, että muutos sairauden etenemistä edeltävässä elinajassa ennustaa muutosta kokonaiselinajassa. Arviointiryhmä ei selvittänyt, onko tällaista validointinäyttöä esitetty edenneen munuaissyövän ensilinjan hoidosta.

Edenneen munuaissyövän lääkehoitojen vaikutuksista kokonaiselinaikaan ei ole toistaiseksi yksiselitteisesti tulkittavissa olevaa, kattavasti eri hoitovaihtoehtoja vertailevaa näyttöä. Toisaalta tällaista näyttöä syöpähoitojen vaikutuksista kokonaiselinaikaan on usein erittäin hankalaa tuottaa, mikä johtuu muun muassa hoidon toteutuksen, muiden samanaikaisten hoitojen ja eettisten syiden asettamista reunaehdoista hoitokokeiden toteuttamiselle. Hoidollisen ja taloudellisen arvioinnin kannalta tästä seurauksena on, että erinäisten oletusten varassa on mahdollista tuottaa skenaarioita oletetuista terveys- ja talousvaikutuksista, mutta laskelmien sovellettavuus jää väistämättä kyseenalaiseksi.

4.2 Taloudellinen arviointi

4.2.1 Lääkekustannukset

Edenneen munuaissyövän lääkkeet ovat huomattavan kalliita (**taulukko 9**). Lääkekustannusten lisäksi syövän hoidosta aiheutuu muita terveydenhoitokustannuksia, joissa on usein eroja vertailtavien lääkehoitojen välillä. Näitä ovat esimerkiksi lääkkeiden annosteluun, poliklinikkakäynteihin ja vuodeosastohoitoon liittyvät kustannukset sekä muut kustannukset, kuten matkakulut. Lisäksi syövän hoito voi aiheuttaa tuottavuuskustannuksia.

Tablettimuotoisista lääkkeistä (patsopanibi, sunitinibi, sorafenibi) saa lääkärin lausunnolla rajoitetun peruskorvauksen tai ylempään erityiskorvauksen. Pääsääntöisesti sairaaloissa käytettävät infuusiokonsentraatit (bevasitsumabi, temsirolimuusi) eivät ole korvattavia lääkkeitä.

Taulukko 9. *Munuaissyövän lääkekustannukset 12 viikon ajalta. Kaikki kustannukset on laskettu listahinnoin, eikä mahdollisia sairaala-alennuksia ole huomioitu. Tästä syystä sairaalassa annosteltavien bevatsitsumabin ja temsirolimuusin kustannuksia ei voida suoraan verrata avohoidossa käytettävien patsopanibin, sorafenibin ja sunitinibin kustannuksiin.*

| Vaikuttava aine | Annostus | Lääkekustannukset ¹ (12 vk, ei sis. ALV) |
|------------------------------|--|--|
| Bevasitsumabi + IFN α | 10 mg/kg 2 viikon välein 9 MIU kolme kertaa viikossa | 17 808 e ² + 2 432 e |
| Patsopanibi | 800 mg kerran vuorokaudessa | 10 292 e |
| Sorafenibi | 400 mg kahdesti päivässä | 11 500 e |
| Sunitinibi | 50 mg kerran vuorokaudessa 4 viikon ajan, mitä seuraa 2 viikon tauko | 10 408 e |
| Temsirolimuusi | 25 mg kerran viikossa | 13 149 e ³ |

¹ Lääkkeiden hinnat 2.4.2013 ilman arvonlisäveroa (ALV): bevatsitsumabi (25 mg/ml) 1 552 e/16 ml, IFN α (9 MIU/0,5 ml) 338 e/5 x 0,5 ml, patsopanibi (400 mg) 3 676 e/60 tabl., sorafenibi (200 mg) 3 833 e/112 tabl., sunitinibi (50 mg) 5 204 e/28 kaps., temsirolimuusi (30 mg) 1 096 e/30 mg.

² Kustannuslaskennassa oletettiin potilaan keskimääräiseksi painoksi 76,5 kg (Thompson Coon 2010).

³ Kustannuslaskennassa oletettiin, että 30 mg:n injektioipullo kuuluu kokonaan yhdellä hoitokerralla.

4.2.2 Kustannusvaikuttavuusanalyysit ja niiden keskeisimmät tulokset

Tämän arviointikoosteen lähdemateriaaleista tunnistettiin kaksi kustannusvaikuttavuusanalyysijä sisältävää raporttia (Kilonzo 2010, Thompson Coon 2010), joita Englannin arviointiviranomainen NICE on hyödyntänyt omassa kannanotoissaan. Cochrane-katsaukset eivät sisällä taloudellista arviointia.

PenTAG-raportissa on julkaistu tulokset kustannusvaikuttavuusanalyyseistä, joissa on verrattu seuraavia edenneen tai etäispesäkkeisen munuaissyövän ensilinjan hoitoja (Thompson Coon 2010):

- bevatsitsumabi + IFN α , sunitinibi ja IFN α potilailla, joille immunoterapia sopii
- temsirolimuusi ja IFN α pitkälle edennyttä munuaissyöpää sairastavilla aikuispotilailla, joilla on kuudesta prognostisesta riskitekijästä vähintään kolme.

Nämä analyysit perustuivat PenTAG:n omaan kustannusvaikuttavuusanalyysiin. Lisäksi raportissa on arvioitu neljän myyntiluvan haltijan toimittamat kustannusvaikuttavuusanalyysit. Näissä analyysissä verrattiin bevasitsumabin ja IFN α :n yhdistelmää, sunitinibia, sorafenibia ja temsirolimuusia IFN α :an tai tukihoidon edenneen tai etäispesäkkeisen munuaissyövän ensilinjan hoitona.

Toisen arviointiyksikön raportissa on arvioitu myyntiluvan haltijan toimittama patsopanibia käsittelevä kustannusvaikuttavuusanalyysi (Kilonzo 2010). Analyysissä verrattiin patsopanibin kustannusvaikuttavuutta immunoterapiaan (IFN α :an, IL-2:een), sunitiniiniin ja tukihoidon edenneen tai etäispesäkkeisen munuaissyövän ensilinjan hoitona.

Kaikki kustannusvaikuttavuusanalyysit tehtiin päätösanalyttisen mallinnuksen avulla. Analyysissä käytettiin osin erilaisia menetelmiä, tiedonlähteitä ja oletuksia. Hoidon kustannusten arvioinnissa huomioitiin lääkekustannusten lisäksi hoidon toteuttamiseen, haittavaikutusten hoitoon ja tukihoidon liittyviä kustannuksia. Hoitojen terveysvaikutukset arvioitiin ensisijaisesti laatupainotettuina elinvuosina (quality adjusted life year, QALY). Hoitokokeista peräisin oleva näyttö arvioitavien lääkkeiden terveysvaikutuksista on lyhyemmältä aikaväliltä kuin taloudellisten arviointien aikahorisontti. Tästä syystä vaikutusnäyttöä ekstrapoloitiin päätösanalyttisen mallin avulla. Lisäksi analyysissä, joissa vertailtiin keskenään useampaa hoitovaihtoehtoa, hyödynnettiin epäsuoraan vertailuun perustuvia estimaatteja hoidon vaikutuksista.

Arviointiyksikön (Thompson Coon 2010) analyysien perusteella bevasitsumabi + IFN α -hoidolla saavutettu laatupainotettu lisäelinvuosi maksoi 171 000 £ ja sunitinibihoidolla 71 000 £ IFN α -hoitoon verrattuna. Vastaavasti temsirolimuusihoidolla saavutettu laatupainotettu lisäelinvuosi maksoi 82 000 £ (huonon ennusteen potilailla). Myyntiluvan haltijat arvioivat omista analyysistään hoitojen inkrementaaliset kustannusvaikuttavuussuhteet (ICER) arviointiyksikön tuloksia pienemmiksi.

Myyntiluvan haltijan toimittaman analyysin perusteella patsopanibi ja IFN α dominoivat laajennetusti sunitinibia. Laajennettu dominanssi tarkoittaa sitä, että on kustannusvaikuttavampaa hoitaa osa potilaista patsopanibilla ja osa IFN α :lla kuin hoitaa kaikki potilaat sunitinibilla. Vastaavasti myyntiluvan haltijan arvion mukaan yksi patsopanibilla IFN α :an nähden saavutettu laatupainotettu lisäelinvuosi maksoi 39 000 £. Arviointiryhmän (Kilonzo 2010) tekemien herkkyys- ja lisäanalyysien perusteella näytti siltä, että myyntiluvan haltijan toimittamat arviot antavat selkeästi liian positiivisen kuvan patsopanibin kustannusvaikuttavuudesta IFN α :an ja sunitiniiniin verrattuna.

Edellä mainitut tulokset eivät ole keskenään vertailukelpoisia. Jotta hoitovaihtoehtojen vertailu olisi mahdollista, tulisi bevasitsumabia, patsopanibia, sorafenibia, sunitinibia ja temsirolimuusia verrata keskenään samassa kustannusvaikuttavuusanalyysissä.

4.2.3 Tulosten ja niiden tulkinnan keskeiset rajoitteet

Edellä kuvattujen kustannusvaikuttavuusanalyysien tulokset olivat erityisen herkkiä muutoksille lääkeshoidon kustannuksissa sekä terveysvaikutuksiin ja elämänlaatuun liittyvien parametrien estimaateissa. Edenneen munuaissyövän kustannusvaikuttavuuden arvioinnissa tulleekin kiinnittää erityistä huomioita hoidon vaikutusta kuvaavien estimaattien ja niiden arvioinnissa käytettyjen menetelmien harhattomuuteen. Koska hoitovaihtoehtoja ei ole vertailtu keskenään satunnaistetuissa hoitokokeissa, vertailu joudutaan tekemään epäsuorasti uusien meta-analyysimenetelmiä hyödyntäen. Lähestymistapa on sinänsä tarkoituksenmukainen, mutta siihen liittyy tunnettuja rajoitteita. Lisäksi hoitokokeista peräisin oleva näyttö arvioitavien lääkkeiden terveysvaikutuksista (kokonaiselinaika sekä elinaika ennen taudin etenemistä) on lyhyemmältä aikaväliltä kuin taloudellisen arvioinnin aikahorisontti. Vaikka tilanne on kustannusvaikuttavuusanalyysille tyypillinen, tässä tapauksessa vaikuttavuusnäytön ekstrapolointiin käytetyillä lähestymistavoilla ja oletuksilla on erityisen merkittävä vaikutus lopputuloksiin. Analyysien kriittisissä arvioinneissa onkin ilmaistu huoli siitä, että edellä mainituissa kustannusvaikuttavuusanalyysissä ei ole pystytty riittävästi huomioimaan kliiniseen vaikuttavuusnäyttöön liittyvää epävarmuutta.

Kansainvälisten kustannusvaikuttavuusanalyysien tulokset eivät sellaisenaan sovellu siirrettäviksi maasta toiseen. Munuaissyövän lääkeshoiton liittyvien korvattavuus- ja käyttöönottopäätösten tueksi sopisi parhaiten kustannusvaikuttavuusanalyysi, jossa kaikkia hoitosuosittelujen mukaisia lääkeshoitoja on verrattu keskenään suomalaiset olosuhteet ja potilaiden ominaisuudet huomioiden. Tällaisen analyysin tarkoituksenmukaisuutta ja hyödynnettävyyttä rajoittaisivat kuitenkin tällä hetkellä edellä mainitut tutkimusnäyttöön ja sen ekstrapolointiin liittyvät seikat kohdemaasta riippumatta. Toisin sanoen tällä hetkellä hoitovaiikutuksis-

ta julkaistu näyttö ei mahdollista luotettavien johtopäätösten tekemistä kustannusvaikuttavuudesta. Parhaillaan käynnissä on tutkimuksia, joissa verrataan patsopanibia sunitinibihoitoon ensilinjan hoitona. Ne voivat vähentää kustannusvaikuttavuuden arviointiin liittyvää epävarmuutta näiden lääkkeiden osalta.

Coppin C, Le L, Wilt TJ, Kollmannsberger C. Targeted therapy for advanced renal cell carcinoma. Cochrane Database of Systematic Reviews 2008, Issue 2. Art. No.: CD006017. DOI:10.1002/14651858.CD006017.pub2.

Coppin C, Porzsolt F, Autenrieth M, Kumpf J, Coldman A, Wilt T. Immunotherapy for advanced renal cell cancer. Cochrane Database of Systematic Reviews 2004, Issue 3. Art.No.: CD001425.D DOI: 10.1002/14651858.CD001425.pub2

EMA/CHMP/205/95. Guideline on the evaluation of anticancer medicinal products in man.

EMA/CHMP/27994/2008. Appendix 1 to the guideline on the evaluation of anticancer medicinal products in man. Methodological consideration for using progression-free survival (PFS) or disease-free survival (DFS) in confirmatory trials.

Escudier B, Eisen T, Porta C, Patard JJ, Khoo V, Algaba F, Mulders P, ym. Renal cell carcinoma: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. Ann Oncol 2012;23 (Suppl 7):vii65–vii71.

Gupta K, Miller J, Li J, Russell M, Charbonneau C. Epidemiologic and socioeconomic burden of metastatic renal cell carcinoma (mRCC): a literature review. Cancer Treatment Reviews 2008;34:193–205.

Kilonzo M, Hislop J, Elders A, Fraser C, Bissett D, McClinton S, Mowatt G, Vale L. Pazopanib for the first line treatment of patients with advanced and/or metastatic renal cell carcinoma: A Single Technology Appraisal. Aberdeen HTA Group, Institute of Applied Health Sciences, University of Aberdeen, 2010.

Sullivan R, ym. Delivering affordable cancer care in high-income countries, Lancet Oncology 2011;12:933–80.

Suomen Syöpärekisteri. www.syoparekisteri.fi.

Thompson Coon J, Hoyle M, Green C, Liu Z, Welch K, Moxham T, ym. Bevacizumab, sorafenib tosylate, sunitinib and temsirolimus for renal cell carcinoma: a systematic review and economic evaluation. Health Technol Assess 2010;14(2).



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

PL 55, 00034 FIMEA | Käyntiosoitteet: Helsinki, Mannerheimintie 103b | Mannerheimintie 166, Helsinki (Valvontalaboratorio) | Microkatu 1, Kuopio