

## **Ramusirumabi edenneen mahasyövän ja ruokatorvi-mahalaukkurajan adenokarsinooman hoidossa: Fimean vastaus myyntiluvan haltijan kommentteihin 28.10.2015**

Fimea julkaisi 29.7.2015 sairaalalääkkeiden arvioinnin, jossa käsiteltiin ramusirumabia mahasyövän ja ruokatorvi-mahalaukkurajan adenokarsinooman hoidossa. Arviointi oli toinen pilotti, jolla testattiin sairaalalääkkeiden nopean arvioinnin prosessia. Arviointi perustui soveltuvin osin EUnetHTA-verkostossa keväällä 2015 julkaistuu raporttiin, jonka pohjalta tehtiin kansallinen arviointi kustannukset ja muu tieto huomioiden.

Arviointiraportin julkaisemisen jälkeen ramusirumabin myyntiluvan haltija halusi esittää omia näkökulmiaan sekä oikaisuehdotuksiaan arviointiraporttiin. Fimea kiittää saadusta palautteesta. Myyntiluvan haltijan kommentit ovat julkaistu erillisessä liitteessä. Tässä yhteydessä esitämme lyhyesti Fimean näkökulman näihin kommentteihin, erityisesti kliinisen merkittävyyden sekä alaryhmäanalyysiin liittyvän tulkinnan osalta.

### **Fimean kommentti myyntiluvan haltijan esittämiin näkökulmiin**

Fimea toteutti arvioinnin itsenäisesti, eikä siinä hyödynnetty sellaisenaan myyntiluvan haltijan toimittamaan materiaalia. Näin ollen myyntiluvan haltijalla ei ollut mahdollisuutta esittää kommenttejaan ennen arvioinnin julkaisua.

#### *Arviointiin liittyvistä oikaisupyynnöistä*

Arviointi on valmis julkaisu, eikä siihen pääsääntöisesti voida tehdä erillisiä muutoksia tai julkaista korjattuja painoksia jälkikäteen ilman erittäin painavia perusteita. Lisäksi huomattavaa on, että arviointi ei ole luonteeltaan hoitosuositus, päätös tai toimijoita sitova ohjeistus. Tällä hetkellä sairaalalääkkeiden arvioinnin prosessin tavoitteena on tuottaa tietoa sairaaloille itsenäistä päätöksentekoa varten. Toimijat voivat tulkita arvioinnissa esitettyjä tuloksia ja pohdintoja omista lähtökohdistaan ja soveltaa näitä käytäntöön parhaaksi katsomallaan tavalla.

#### *Vaikutuksen kliinisen merkittävyyden arvioinnista*

Fimea esitti raportissaan kritiikkiä ramusirumabin vaikutuksen kliinisestä merkittävyydestä. Kritiikki perustui soveltuvin osin Ellisin ym. 2014 julkaisuun, jossa käsiteltiin erilaisia kriteerejä liittyen siihen, minkä suuruinen vaikutus voidaan katsoa olevan kliinisesti merkittävä. Tämä kriteeristö tai menettely ei ole aukoton, ja sen soveltaminen eri tilanteisiin voi vaihdella. Vaikutuksen kliinisen merkittävyyden arviointi on usein subjektiivista. Tässä tapauksessa ei ole olemassa selkeää konsensusta tai yksiselitteistä kriteeristöä siitä, minkä suuruinen vaikutus on kliinisesti merkittävä. Fimean arviointiryhmä kehottaa raportin lukijoita tekemään itse päätelmät siitä, onko ramusirumabin kliininen vaikuttavuus merkittävää, ja jos on, niin millaisilla potilailla. Fimean pohdinta kliinisesti merkittävästä vaikutuksesta oli yksi esimerkki lähestyä asiaa.

#### *Kasvaimen sijaintiin liittyvän alaryhmäanalyysin tulkinnasta*

Fimean arviointiraportissa esitettiin, että ramusirumabihoidosta hyötyvät mahdollisesti enemmän potilaat, joiden kasvain sijaitsee ruokatorven ja mahalaukun rajalla. Lisäksi esitettiin, että mahasyövässä hyöty voi jäädä vähäisemmäksi. Fimean tulkinta perustui seuraaviin tuloksiin:

Mahasyöpäpotilailla (n=528 potilasta) kokonaiselossaoloajan hasardisuhde oli 0,90 (95% luottamusväli: 0,74-1,1). Ruokatorvi-mahalaukkurajan adenokarsinoomaa sairastavilla potilailla (n=137 potilasta) kokonaiselossaoloajan hasardisuhde oli 0,52 (95% luottamusväli 0,35-0,78).

Alaryhmäanalyysien tulkintaan liittyy tunnettuja rajoitteita sekä tekijöitä, joita alaryhmäanalyysien tulkinnessa on huomioitava. Tässä tapauksessa kuitenkin huomattavaa on, että suhteellisissa vaikutuksissa on suuruusluokaltaan selkeä ero. Tästä johtuen Fimea pyysi arvioinnin aikana yksityiskohtaisempia analyyseja nähtäväksi asian tarkempaa selvittämistä varten. Lisäksi pyydettiin yrityksen näkökulmaa asiaan. Fimean käyttöön saatiin yrityksen näkökulma, jonka yritys kommentoissaan esitti, mutta julkaistua tietoa syventävää aineistoa tai analyyseja ei ollut saatavilla tähän arviointiin.

Arviointiryhmä kehottaa lukijoita tekemään omat johtopäätöksensä yllä esitettyjen tutkimustulosten perusteella kokonaiskuva ja alaryhmäanalyysiin liittyvät rajoitteet huomioiden.