

# Potilasjärjestöjen kommentit

Nimi: Tuomo Alanko

Organisaatio: Colores – Suomen Suolistosyöpäyhdistys ry

Taustatieto: Coloresin hallituksen varapuheenjohtaja, syöpätautien erikoislääkäri

## **Yleiset kommentit:**

Bevasitsumabin arviointiraportti on laatuaan ensimmäinen merkittävän syöpälääkkeen arviointi. Sillä on todennäköisesti ennakkopäätöksen omainen asema ja siihen tullaan jatkossa viittaamaan myös muiden syöpälääkkeiden hoidollista arvoa ja kustannusvaikuttavuutta arvioitaessa. Siksi arviointiraportin laatukriteerien tulisi olla hyvin korkealla. Tämä tarkoittaa mm., että saatavilla olevan tutkimustiedon tulisi olla mukana kattavasti ja arvioinnin tulisi olla neutraalia. Arviointityöryhmän työllä on kauaskantoisia seurauksia. Sen tulisi työssään huomioida sekä hoidon kustannusvaikuttavuus, että aivan erityisesti arvo potilaan näkökulmasta.

Levinnyttä suolistosyöpää sairastavan potilaan näkökulmasta bevasitsumabi on merkittävä osa hoitoarsenaalia. Se tehostaa solunsalpaajahoitoa, pidentää tutkitusti elinaikaa ja oireetonta/vähäoireista (eli taudin etenemisestä vapaata) elinaikaa ja on suolistosyövän biologisista hoidoista selkeästi subjektiivisten haittavaikutustensa suhteen parhaiten siedetty.

## **Yksityiskohtaiset kommentit ja korjausehdotukset:**

-sivu 7 riviltä 4 alkaen ja sivu 24 riviltä 19 alkaen: vertailtaessa bevasitsumabin tehoa muihin lääkkeisiin RAS villityypin potilailla on toistuvasti viitattu PEAK (faasi II) ja FIRE-3 tutkimuksiin. Jää liian vähälle huomiolle, että PEAK (faasi II) –tutkimuksen ensisijainen päätemuuttuja oli syövän etenemisestä vapaa elinaika (PFS) ja FIRE-3 tutkimuksen ensisijainen päätemuuttuja oli vasteiden määrä (ORR). Ensisijaisten päätemuuttujien osalta mainituissa tutkimuksissa ei todettu tilastollisesti merkitsevää eroa hoitoryhmien välillä. Tutkimuksia ei ollut esim. tutkimusryhmien suuruuden osalta suunniteltu tilastollisesti riittävän vahvoiksi osoittamaan eroja elinajassa. Tämä mainitaan toisaalla arviointiraportissa mutta siitäkin huolimatta suhteettoman suuren painon arvioinnissa saa deltaOS. Ainoa tilastollisesti kyllin vahva tutkimus CALGB 80405 on jätetty huomioimatta koska sitä ei ole julkaistu muuta kuin abstraktina.

-sivu 31, taulukko 21: elinaikavaikutuksen ja vasteosuuden näytön aste on taulukon mukaan matala, PFS:n osalta kohtalainen ja elämänlaadun osalta erittäin matala. Millä kriteereillä näytön aste on määritelty? Näyttö bevasitsumabin tehosta perustuu useisiin määrältään riittäviin ja laadultaan hyviin faasin III satunnaistettuihin tutkimuksiin, joten mielestäni näytön aste on tavallisesti käytetyin kriteerein vahva.

-sivu 32, riviltä 9 alkaen: arviointiryhmä epäilee bevasitsumabin tutkimustulosten sovellettavuutta suomalaiseen väestöön. Millä perusteella arviointiryhmä epäilee suomalaisen kohdeväestön olevan huonompikuntoista? Tässä mielestäni aliarvioidaan suomalaisten onkologien ammattitaitoa ja kykyä valita bevasitsumabilla hoidettavia potilaita. HUS Syöpäkeskuksen valikoitumattomasta potilasaineistosta julkaisemamme retrospektiivisen analyysin mukaan 88% potilaista edusti suorituskykyluokkaa WHO 0 tai 1. Saavutettu elinaika (OS) oli ensilinjassa 22.1 kk, toisessa linjassa 18.7 kk ja myöhemmissä hoitolinjoissa (n. 27% potilaista) OS oli vielä 14.2 kk. Kun vielä huomioidaan, että EGFR-vasta-aineiden käyttö oli potilaskohortin hoitoajankohtaan vähäistä (vain noin 16% potilaista sai bevasitsumabin jälkeen EGFR-vasta-ainetta), on saavutettua elinaikaa pidettävä erinomaisena ja vähintäänkin satunnaistettujen tutkimusten tulosta vastaavana (Osterlund ym. *OncoTargets and Therapy* 2014:7 1177–1184).

Nimi: Liisa Pylkkänen, ylilääkäri, dosentti, LT

Organisaatio: Suomen Syöpäyhdistys ry

Taustatieto: erikoislääkäri (syöpätaudit ja sädehoito, palliatiivinen erityispätevyys, hallinnon pätevyys)

#### **Yleiset kommentit:**

- 1) Hoidon kustannusvaikuttavuuden arviointi on erittäin tärkeää, jotta hoitoresursseja voidaan kohdentaa oikein. Tämän vuoksi on tarkoituksenmukaista, että hoitoa arvioidaan maassamme myös tästä näkökulmasta. Tässä arviointityössä olisi kuitenkin hyötyä siitä, että mukana olisi mukana myös muita keskeisiä toimijoita (mm. STM, THL, Kela, sairaanhoitopiirit ja soveltuvin osin kansanterveysjärjestöt).
- 2) Suolistosyövän hoitovaihtoehdot ovat erittäin vilkkaan kehityksen alla. Raportissa on viitattu ESMOn suosituksiin vuodelta 2010. ESMOn suolistosyöpää koskevia suosituksia on vastikään päivitetty (Van Gutsem E et al., *Annals of Oncology* 25:2014, published September 4, 2014). Näissä uusissa suosituksissa tulee vahvemmin esille mm. EGFR-vasta-aineiden käyttö ensilinjan hoidossa kuin se raportissa on esitetty. Raportin laajentaminen näistä osin voisi lisätä työn painoarvoa ja käytettävyyttä myös tulevaisuudessa.
- 3) Raportin tavoitteena on ollut arvioida bevasitsumabin hoidollisia ja taloudellisia vaikutuksia. Tuloksissa painottuu vahvasti pelkästään elossaoloaika eikä hoidon elämänlaatuun vaikuttavia kysymyksiä ole juurikaan keskusteltu. Kokonaisarvioinnin kannalta myös elämänlaatutekijöiden pohdinta toisi lisäarvoa.
- 4) Raportin yhteenveto-osassa ja myös koko raportin kokonaisuudessa olisi hyvä vielä selkeämmin ottaa kantaa siihen, että:
  - hoito on tehokas ja käyttöä voidaan pitää perusteltuna (teho ja turvallisuus huomioiden)
  - hoito on kustannustehokas (tämä on esim. NICE:n suositusten näkökulma). Tämänkaltaisilla arvioille ja suosituksille olisi käyttöä maassamme.



BICC-C tutkimuksen pienen jatkotutkimuksen (57 + 60 potilasta) perusteella vastaamaan FOLFIRI-hoitoa.

Bevasitsumabin lisäämisestä FOLFIRIin tai toiseen nykykäytännön mukaiseen FOLFOX-hoitoon on kuitenkin olemassa suoria vertailevia tutkimuksia (ITACA, FIRE3 -mutantit, Stathopoulos, NO16966). Näissä bevasitsumabi-lisällä saavutettu suurin elinajan pidennys oli oksaliplatiinipohjaisen XELOX/FOLFOX-hoidon rinnalla saavutettu 1,4kk etu (NO16966). Kolmessa muussa tutkimuksessa, joissa sytostaattirunkoon kuului moderni irinotekaanipohjainen tai oksaliplatiinipohjainen hoito, ei bevasitsumabin lisäämisellä saavutettu pidempää vaan yleensä lyhyempi elinaika (PEAK mutantit -10,4kk, CALGB 80405 mutantit -6,6kk, FIRE3 mutantit -4kk, Stathopoulos -3kk, ITACA 0kk).

Mallinnus on hyödyllinen työkalu pyrittäessä mitoittamaan hoidolla saavutettuja terveyshyötyjä ja kustannuksia. Mallin pitäisi onnistua kuvaamaan todellisessa hoitotilanteessa saavutettavia tuloksia. Nyt esitetyn mallin teoreettisiin laskelmiin perustuva yli vuoden elinaikaisä ei vastaa lainkaan kliinisiä tutkimustuloksia, joiden mukaan bevasitsumabin lisääminen moderniin irinotekaanihoitoon, kuten FOLFIRI:in ei tarjoa lainkaan elinaikaetua, vaan saattaa jopa lyhentää elinaikaa.

On perusteltu syy epäillä, että koko analyysin perustana oleva oletus runsaan vuoden elinaikaedusta bevasitsumabi+FOLFIRI -hoidolla on huomattavasti yliarvioitu. Se on yli kaksi kertaa pidempi kuin pisin kliinisissä tutkimuksissa bevasitsumabilla saavutettu (=5,3kk). Kaikki olemassa oleva suora näyttö bevasitsumabista FOLFIRIn rinnalla osoittaa, että bevasitsumabi ei pysty tuomaan lisää elinaikaa tämän tehokkaan sytostaatin lisänä.

ICER lienee erittäin herkkä elinaikaisän pituudelle. Mikäli elinaikaoletus korjataan likimainkaan realistiseksi, muuttuu ICER ratkaisevasti. Tällainen realiteettitestausta olisi ehdottoman välttämätön arviointiraportin uskottavuuden kannalta.

Bevasitsumabilla saavutetun elinaikahyödyn hinnan korjaaminen realistisemmaksi mullistanees täysin raportin tuloksin paitsi bevasitsumabin osalta, myös RAS-villityypin potilaiden EGFR-vasta-ainehoidolla saavutettavan terveyshyödyn hinnan osalta.

BEVASITSUMABIN JA EGFR-VASTA-AINEIDEN VERTAILUTUTKIMUKSET RAS-VILLIN TYYPIN POTILAILLA.

FIRE3-tutkimuksen tulokset ovat ilmestyneet täytenä julkaisuna viimetalvisen aineiston jättöajankohdan jälkeen (Heineman 2014). Nyt on käytettävissä kattavat, ”pitkänä paperina” julkaistut tiedot kahdesta tutkimuksesta. Näiden tulokset ovat yhdenmukaiset. EGFR-vasta-

aineen antaminen ensilinjan sytostaattihoidon ohessa pidentää potilaiden elinaikaa verrattuna potilaisiin, jotka saivat ensilinjan sytostaatin rinnalla bevasitsumabia.

Arviointiraportissa esitetään, että tulos on epävarma koska ”vertailukontrasti muuttui tutkimuksen aikana”. Tämä on hämmäntävä tulkinta Fimealta. Tutkimukset on suunniteltu selvittämään, mikä vaikutus on ensilinjan hoidon valinnalla. Molemmissa tutkimuksissa hoitavalla lääkäriellä oli täysi vapaus valita potilaallensa parhaiten sopivat seuraavien vaiheiden hoidot. Päinvastoin kuin esimerkiksi keskeisessä bevasitsumabitutkimuksessa AVF2107g, hoitojen cross-overia ei rajoitettu. Tutkimusten aikaan oli käytettävissä ja potilaiden saatavilla kaikki tässä Fimean arviointiraportissa esiteltävät sytostaatit ja vasta-aineet. Ainoastaan tästäkin raportista pois jätetyt aflibersepti ja regorafenibi eivät vielä olleet potilaiden saatavilla. Potilaita hoitavat lääkärit ovat ensimmäisen vaiheen hoidon tehon loputtua vapaasti käyttäneet moderneja hoitoja potilaidensa parhaaksi.

Tutkimusten keskeinen havainto on, että ensilinjan hoidon päätyttyä potilaat, jotka olivat saaneet ensilinjassa bevasitsumabia kuolivat 7kk tai 13kk varhemmin huolimatta lääkäreidensä oletettavasti parhaista hoitoponnistuksista. Tutkimukset kuvaavat siis harhattomasti, mikä vaikutus ensilinjan vasta-ainevalinnalla on kokonaiselossaoloon. Ensimmäisen vaiheen hoitovalinnan jälkeen ei käytetyillä hoidoilla onnistuttu saavuttamaan bevasitsumabipotilaille yhtä pitkää elinaikaa kuin EGFR-potilaille.

Terveystalouden näkökulmasta on toki mielenkiintoista selvittää, mitä hoitoja, kustannuksia ja resurssikäyttöä pidentynyt elinaika edellytti. Lienee kuitenkin selvää, että kullekin potilaalle annettiin jatkossa hänelle parhaaksi uskottua hoitoa riippumatta, mitä hoitoa hän oli saanut satunnaistuksen perusteella ensilinjassa. Näistä ponnisteluista huolimatta alkuvaiheessa bevasitsumabia saaneiden potilaiden elinaika jäi ratkaisevasti lyhyemmäksi. Tutkimusten kiistaton, harhaton tulkinta on, että pidemmän elinajan saavuttamiseksi hoito on aloitettava EGFR-vasta-aineella. Parhaatkaan hoidot eivät enää jatkossa kykene kuroma kiinni tämän aloitusvalinnan vaikutusta tulevaan elinaikaan.

FIRE3 ja PEAK tutkimuksia ei tulisi vähättelevästi leimata ”alaryhmäanalyysiksi”. Tutkimuksia aloitettaessa ei ollut vielä tietoa KRAS-mutaation merkityksestä. Asian selvittyä vuonna 2008 tutkimusten sisäänottokriteerejä tiukennettiin kattamaan vain KRAS-villin tyyppin potilaat. Tätä ennen hoidettiin kaikki, myös KRAS-mutatoituneet, potilaat. FIRE3-tutkimuksesta on julkaistu erikseen analyysi näistä potilaista, joiden saamasta setuksimabista ei pitäisi olla mitään hyötyä (Stintzing 2012). Tämä onkin perusteellisin tutkimusraportti, jossa voidaan tehdä tämänkin arviointiraportin perään kuuluttama suora vertailu FOLFIRI+bevasitsumabi vs. FOLFIRI(+ placeboa vastaava, mutantille tehoton EGFR-vasta-aine). Tulos oli yllättävä: Ilman bevasitsumabia potilaat elivät 4kk pidempään.

Vastaavasti PEAK-tutkimuksen mutanteilla elinaika oli 10kk ja CALGB:n mutanteilla 6kk lyhyempi, jos he saivat alkuvaiheessa bevasitsumabia (Schwartzberg, J Clin Oncol. 2014;32:2240-7, Venook, esitelmä ESMO 2014).

Tutkimusten jo valmistuttua kävi ilmi, että EGFR-vasta-aineet toimivat vain mikäli kasvaimen kaikki RAS-geenit ilmentävät villiä tyyppiä. Tämä on tullut viime vuoden lopussa EGFR-vasta-aineiden käyttöaiheeksi. Erityisesti kielletään vasta-aineiden käyttäminen, mikäli RAS-statusta ei tiedetä tai RAS on mutatoitunut. Jotta näiden valtavan työmäärän ja vuosien seurannan vaatimien tutkimusten tuloksia voitaisiin suhteuttaa nykyiseen indikaatioon, on näistä tehty suunnitellusti post-hoc -analyysit RAS-villin tyyppin potilailla. Tällaista tarkastelua ei voi hyvällä tahdolla nimittää kavahtettavaksi ”alaryhmäanalyysiksi”, joiden epäluotettavuus syntyy siitä, että tehdään useita erilaisia analyyseja ja esitetään ne, joiden tulokset ovat suotuisimmat. Näissä tutkimuksissa on tarkasteltu uudelleen vain ja ainoastaan kaventuneen indikaation mukaisten potilaiden hoitotulokset. Tämäkin arviointiraportti tuntuu kelpuuttavan vain tutkimukset, joista on tiedossa potilaiden RAS-status. Tietopohjan laajentamiseksi voisi joissakin tilanteissa olla hyvä tarkastella myös tutkimuksia, jotka on tehty ennen RAS-mutaation merkityksen selviämistä. Näissä tilanteissa EGFR-vasta-aineiden teho näyttäytyy todellista RAS-populaation tehoa hieman heikompana. KRAS-tulos on siis aina konservatiivinen estimaatti RAS-tuloksesta.

#### **Yksityiskohtaiset kommentit ja korjausehdotukset:**

Sivu 6, rivit 34-39

Tässä vahvistetaan aivan oikein, että bevasitsumabilla saavutettu elinaikahyöty on ollut parhaimmillaan 5,3kk ja että se riippuu suuresti käytetystä sytostaattirungosta. Nämä havainnot unohtuvat kuitenkin arviointiraportin jatkosta, jossa sujuvasti hyväksytään mallinnus, jossa saavutetaan yli vuoden elinaikaisä FOLFIRIN rinnalla. FOLFIRIN rinnalla annettu bevasitsumabi ei ole kliinisissä vertailututkimuksissa koskaan pidentänyt potilaan elinaikaa.

Sivu 7, rivit 12-14

EGFR-vastaaineiden bevasitsumabia paremmat tulokset eivät ole peräisin ”alaryhmäanalyyseista” vaan nykyisen RAS-indikaation mukaisesti rajatuista post-hoc -analyyseista. Ensimmäisen, randomisaation perusteella määrättyneen hoidon jälkeen potilaat saivat lääkärinsä harkinnan mukaan kaikkia nykyisen arviointiraportin mukaisia lääkkeitä. Näin ollen tutkimus kuvastaa normaalia hoitotilannetta, kun ensimmäisen linjan hoidon teho on menetetty.

Sivu 7, rivit 33-36

Inkrementaalinen kustannusvaikuttavuussuhde on laskettu oletetun 1 vuoden elinaikahyödyn perusteella. Pisin tunnettu elinaikahyöty bevasitsumabilla on 5,3kk. FOLFIRIn tai sitä läheisesti

muistuttavan hoidon (Stathopoulos) rinnalla bevasitsumabi on tiedossa olevissa kolmessa tutkimuksessa (ITACA, Stathopoulos, FIRE3 -mutantit) joko lyhentänyt elinaikaa (FIRE3-mutant -4kk, Stathopoulos -3kk) tai ei vaikuttanut lainkaan elinaikaan (ITACA). Oletettu runsaan vuoden elinaikaetu ei voi pitää paikkaansa, joten nämä luvut on laskettava uusiksi realistisemmin vaikuttavuusoletuksin.

Sivu 16, rivit 30-33

PEAK ja FIRE3 -tutkimusten nykyisen indikaation rajaamat RAS-tulokset eivät ole "alaryhmäanalyseja", vaan tämänkin Fimean arviointiraportin edellyttämiä analyyseja, joihin on sisällytetty kaikki tutkimuksessa olleet nykyisen indikaation mukaiset RAS-villin tyyppin potilaat.

Sivu 19, taulukko 7

ITACA-tutkimus on Italian terveysministeriön tutkimus, josta on julkaistu päätulokset (Passardi 2013). Niiden mukaan bevasitsumabin lisäämisellä moderniin sytostaattihoitoon ei ollut mitään vaikutusta elinaikaan. Tämä tulos tulisi ottaa huomioon arvoitaessa bevasitsumabin oletettua 1 vuoden elinaikahyötyä FOLFIRIn rinnalla.

Sivu 20, rivit 4-9

Tässä kohdin olisi perusteltua kirjata ylös havainto, jonka mukaan bevasitsumabin tuoma lisähyöty on sitä suurempi, mitä heikkotehoisempi on käytetty sytostaattirunko. Kaikkein tehokkaimman FOLFIRIn rinnalla bevasitsumabi ei ole onnistunut osoittamaan lainkaan hyötyä.

Sivu 25, rivit 1-2

Lihavoidun tekstin tulisi olla: **"Tutkimustulokset kuvaavat yksinomaan ensimmäisen linjan hoitopäätöksen vaikutusta kokonaiselinaikaan. Myöhemmät hoitovalinnat ovat olleet vapaasti hoitavan lääkärin valittavissa."**

Sivu 25, rivit 3-11

Arviointiryhmän tulkinta, että havaittu elinaikojen ero johtuisi muusta kuin tutkittavasta interventioista on hämmentävä. Ainoa tutkimuksen määräämä interventio oli ensilinjan hoito joko bevasitsumabilla tai EGFR-vasta-aineella. Potilaiden myöhemmät hoidot on sittemmin valittu vapaasti parhaan kliinisen harkinnan mukaan oletettavasti pyrkien maksimaaliseen elinaikaan ja elämänlaatuun.

On toki ilmeistä, että ensimmäisen linjan jälkeen annetut hoidot vaikuttavat kokonaiselinaikaan. FIRE3 ja PEAK osoittavat kuitenkin yhtenevästi, että mikäli hoito on aloitettu EGFR-vasta-aineella, niin joko taudin biologia tai myöhempien hoitovaihtoehtojen teho ja hyödynnettävyys johtavat selvästi pidempään elinaikaan kuin jos ensimmäisenä hoitona on ollut bevasitsumabi.

Sivu 25, rivit 9-11

Arviointiraportin mukaan on "mahdotonta arvioida, kuinka suuri osa kokonaiselossaoloajan muutoksesta taudin etenemisen jälkeen johtuu ensilinjan hoidosta". Väittäisin, että koko ero

johtuu ensilinjan valinnasta ja valinnan seurausvaikutuksista. On muistettava, että ainoa hoitoryhmien välinen tutkimuksellinen interventio oli ensilinjan hoitovalinta. Huolimatta parhaista hoitoponnisteluista potilaat, joiden hoito aloitettiin bevasitsumabilla, menehtyivät huomattavasti varhemmin. Tätä kiistatonta tulosta selittäviä tutkimuksia on vastikään valmistunut. Ainakin ensilinjan hoitovasteiden syvyyksissä on huomattava ero setuksimabi- ja bevasitsumabiryhmien välillä ja tämä korreloi vahvasti myöhemmän elinajan kanssa (FIRE3, Heinemann WCGIC 2014)

Sivu 25, rivit 12-17

Raportti leimaa tulokset alaryhmäanalyysien tuloksiksi ja siten kelvollisiksi vain tulevien tutkimusten hypoteesien pohjaksi. Tässä kohdin arviointiryhmän tutkimusten tulkinta on mennyt pahasti vikaan.

Alaryhmäanalyysillä tarkoitetaan alkuperäisen tutkimusaineiston jakamista jälkikäteen useisiin osiin ja pyrkimystä löytää näistä ne ryhmät, jotka hyötyvät hoidosta eniten. Tämän multiplisiteetin vuoksi alaryhmäanalyysien löydöksiä ei biostatistiikan oppikirjojen mukaan voida pitää definiitivisinä vaan ainoastaan hypoteesia luovina. RAS-villin tyyppien potilaiden tarkastelu erikseen ei kuitenkaan aiheuta tätä tutkimuksellisen painoarvon heikkenemistä.

Esimerkiksi FIRE3-tutkimuksen sisäänottokriteerit täsmennettiin vuonna 2008, kun saatiin tieto, että ainoastaan villin tyyppin KRAS -potilaita voi hoitaa setuksimabilla. Näiden sisäänottokriteerien (KRAS-wt) mukaisten potilaiden hoitotulokset julkistettiin kokonaisuudessaan ASCOssa 2013. Tuolloin nähtiin tilastollisesti merkitsevä elinaikaetu koko tutkimusjoukossa. Vuoden 2013 aikana kävi ilmi, että myös muut RAS-mutaatiot estävät setuksimabin vaikutuksen ja näitä potilaita ei enää saa hoitaa setuksimabilla. Oli siis välttämätöntä selvittää, onko vanhentuneen KRAS-kriteerin mukainen elinaikahyöty nähtävissä myös RAS-wt -potilailla. Tutkimuksesta ei siis ole tehty useita alaryhmäanalyysieja vaan tarkastelusta on rajattu pois potilaat, joilla on nykyisen valmisteyhteenvedon mukainen kontra-indikaatio setuksimabin käytölle (=mutatoitunut tai tuntematon RAS). Tämän RAS-wt analyysin tulos on ainoa, jota voidaan käyttää arvioitaessa setuksimabin nykyisen indikaation mukaista tehoa, vaikuttavuutta ja kustannusvaikuttavuutta. Tämä ei ole alaryhmä, vaan kattaa kaikki hyväksytyt RAS-indikaation mukaiset potilaat.

Sivu 25, kuvat 1 ja 2

Lohkokaavioissa on kuvattu jatkohoidot jakamalla potilaat ensilinjan jälkeen kahteen ryhmään sen perusteella saivatko he Anti-EGFR -hoitoa vai "muuta hoitoa". Koska vasta-aineiden osalta toteutui hyvin tasapainoinen cross-over, saadaan tällä jaolla näyttämään ryhmien jatkohoito hyvin erilaiselta. Koska sytostaattien käytöt jatkossa olivat molemmissa ryhmissä hyvin samanlaiset, olisi tähän ensimmäiseen jakoon ollut havainnollisempaa esittää jatkohoitojen jakaantuminen ryhmiin Anti-EGFR ja bevasitsumabi. Näin esittäen havainnollistuisi tutkimuksissa kauniisti toteutunut cross-over. Melko tarkasti sama määrä sai jatkossa sitä lääkettä, jota verrokkiryhmä sai ensi linjassa.

Sivu 25, kuva 2



Lohkokaavion mukaan 18% ja 44% potilaista sai FIRE-tutkimuksen jatkossa anti-EGFR-hoitoa. Oikeat luvut olisivat 12% ja 30. Virhe aiheutuu siitä, että FIRE-tutkimuksessa ilmoitettiin jatkohoitajien jakauma osuutena jatkohoitoa saaneista (N=137 ja 130) ei kaikista tutkimuksen aloittaneista (N=171). Tämä virhe luo helposti mielikuvan jatkohoitajien todellista suuremmasta yleisyydestä. Itseasiassa tämäkin raportti sortuu tulkitsemaan: ”Suurin osa potilaista vaihtoi vertailulääkkeestä toiseen taudin edettyä”. (sivu 53, rivit 16-17) Tämä tulkinta on omiaan vahvistamaan virheellistä oletusta, että ero hoitotulosten välillä johtuisi myöhemmistä hoidoista eikä ensilinjan hoitovalinnasta.

Sivu 28, taulukko 18

Raportin terveystaloudellisen osuuden pohjana käytetyn AVF2107g -tutkimuksen (Hurwitz) jatkohoitajien esittelystä on jäänyt pois hoitotulokseen oleellisesti vaikuttaneet seikat. Kyseinen tutkimus on osa bevasitsumabin rekisteröintitutkimuksia ja tehty vuosina 2000-2002. Tuolloin ei ensilinjassa käytettyjen fluoropyrimidiinin ja irinotekaanin lisäksi ollut käytettävissä tehokkaita toisen linjan hoitoja. Taulukossa mainittu joka neljännen potilaan saama oksaliplatiini oli vasta tulossa kliiniseen käyttöön eikä ollut kaikkien siitä mahdollisesti hyötyvien potilaiden saatavilla. EGFR-vasta-aineita ei niinkään ollut ollenkaan saatavilla. Ratkaisevin virhelähde on kuitenkin bevasitsumabin käyttö toisessa linjassa. Potilailla, jotka olivat satunnaistettu placebo-ryhmään, ei ollut mahdollisuutta saada bevasitsumabia tai mitään muuta vastaavanlaista ainetta ensilinjan hoidon tehon loppuessa. Sensijaan ensilinjassa bevasitsumabia saaneille potilaille jatkettiin bevasitsumabia taudin edetessä tai jos he eivät jostakin syystä voineet käyttää tutkimuksen mukaista IFL-hoitoa. Tämä tieto käy ilmi vain alkuperäisen tutkimuksen metodiosasta (sivut 2336-7). En tiedä koskaan julkaistun tietoa, kuinka moni ja kuinka kauan sai toiseen linjaan jatkettua bevasitsumabia.

Määritelmän mukaan tämä ei ole sekoittuneisuutta, vaan tiukasti säädeltyä hoitoryhmien sekoittumisen estoa, joka johtaa ratkaisevaan lisähyötyyn bevasitsumabi-ryhmän potilailla. Hurwitzin tutkimuksen tuloksia ei olekaan koskaan onnistuttu toistamaan, kun myöhempiin linjoihin on ollut tarjolla vapaammin hoitovaihtoehtoja. Nykyaikana tuskin voitaisiin hyväksyä tällaista tutkimusasetelmaa, jossa ehdottomasti estetään tappavan taudin hoitoon lähes ainoan lääkkeen cross-over.

Viimeiseen sarakkeeseen kuuluisi poikkeuksellisen vahva varoitus epätasapainosta jatkohoidossa.

Sivu 36, rivit 6-7

**”Bevasitsumabihoidon kustannusvaikuttavuuden arviointi perustui bevasitsumabin myyntiluvan haltijan toimittamaan materiaaliin.”** Eikö Fimea ole todellakaan tehnyt mitään omaa laskelmaa raportin tärkeimmästä kysymyksestä? Jos Fimealle toimitettu laskelma on virheellinen tai sen oletukset poikkeavat kliinisesti havaitusta vaikuttavuudesta, niin koko tältä arviointiraportilta, mukaan lukien vertailuhoidojen ICER-tulokset putoaa pohja.

Raportin lukija ei voi tyhjentävästi arvioida myyntiluvan haltijan toimittaman materiaalin lähtölukujen ja laskentatavan asianmukaisuutta, mutta ainakin eräät keskeisimmät tulokset

kuten oletettu bevasitsumabilla saatava elinaikahyöty on vakavasti yliarvioitu.

Eikö Fimean arvioinnin lähtökohtana pitäisi olla Fimean oma selvitys tutkittavasta ilmiöstä eikä vain myyntiluvan haltijan toimittaman laskelman tekninen tarkastelu?

Sivu 36, rivit 23-27

Perusanalyysiin valitut tutkimukset eivät edusta nykyaikaista paksusuolen syövän hoitokäytäntöä tai -tuloksia. Kumpaankin tutkimukseen liittyy huomattavia epävarmuustekijöitä. Kun toisen, poikkeusoloissa poikkeuksellisen hyvän tuloksen antaneen tutkimuksen (Hurwitz 2004, tutkimuksen virhelähteet diskutoitu edellä) tulosta yritetään muuntaa FOLFIRI-hoitoa vastaavaksi käyttäen kertoimia, jotka on saatu pikkuruudesta (57+60 potilasta) BICC-tutkimuksen jatkotutkimuksesta, tulisi kriittisen lukijan valpastua. Miksi massiivisesta bevasitsumabi-tutkimustiedosta on valittu malliin juuri nämä tutkimukset?

Kun poikkeuksellisen suotuisan tutkimuksen (Hurwitz, 4,7kk elinaikaetu) tulos kerrotaan hyvin epävarmalla BICC:n antamalla kertoimella, tuottaa malli häkellyttävän yli vuoden elinaikaedun. Sensijaan suorat vertailututkimukset eivät ole onnistuneet havaitsemaan mitään elinaikaetua bevasitsumabin lisäämisestä FOLFIRIin.

Sivu 37, rivit 2-6

Arviointiryhmän mukaan lähestymistapa on (edellä olevasta epäilyksestä huolimatta) menettelyltään tarkoituksenmukainen ja hyödynnettävissä. Kappaleessa viitataan epävarmuuksiin ja rajoitteisiin, joita luvataan tarkastella kohdassa 1.3. Tällaista kohtaa ei kuitenkaan raportista löydy, joten arviointiryhmän mahdollisesti suorittama kriittinen tarkastelu jää lukijalta piiloon.

Sivu 37, rivi 8

Tanskan viranomaisen RADS on arvioinut ja antanut hoitosuosituksen kolorektaalisyövän hoitoon

[http://regioner.dk/~media/Mediebibliotek\\_2011/SUNDHED/Medicin/Rådet%20for%20Anvendelse%20af%20Dyr%20Sygehusmedicin/Behandling-150548\\_\(1\).ashx](http://regioner.dk/~media/Mediebibliotek_2011/SUNDHED/Medicin/Rådet%20for%20Anvendelse%20af%20Dyr%20Sygehusmedicin/Behandling-150548_(1).ashx)

Sen mukaan ensilinjassa bevasitsumabia tulisi käyttää ainoastaan RAS-mutanteille potilaille tai ESMO-ryhmän 3 potilaille. RAS-wt -potilaat tulisi hoitaa joko setuksimabilla (FOLFIRI ja FOLFOX -yhdistelmissä) tai panitumumabilla FOLFOXin kanssa.

Sivu 39, rivit 10-14

**Tässä on koko arvioinnin perustavanlaatuinen kompastuskivi. FOLFIRIn rinnalla annetun bevasitsumabin mallinnettu runsaan vuoden elinaikahyöty ei voi pitää paikkaansa. Näin suurta hyötyä ei tue mikään kokeellinen tai havainnoiva tutkimus.**

**Mallinnus on arvokas työkalu pyrittäessä laskemaan saavutettavia terveyshyötyjä ja kustannuksia. Mallin käyttökelpoisuuden ehdoton edellytys on, että se kohtuullisella tarkkuudella mallintaa todellisuutta. Nyt tämä kriteeri ei täyty ja malli tulisi korjata tai**

## **hylätä kokonaan.**

Malli ei ole kommentoijien käytettävissä, mutta perehtymällä Hurwitzin perusteellisesti raportoituun ja Fuchsin suppeaan raporttiin, voidaan aavistella, mistä tämä virhe on peräisin. Ilmeisesti Hurwitzin tutkimuksen elinaikahyöty mILF +/- bevasitsumabi -hoitojen välillä (4,7kk) on muunnettu vastaamaan FOLFIRI-hoitoa kertomalla elinajat Fuchsin bevasitsumabi+ILF vs. bevasitsumabi+FOLFIRI suurella riskisuhde-erolla. Ilmeisesti bevasitsumabi+IFL-haaran tulos on korjattu suhteella, joka on saatu Fuchsin mukaisesta FOLFIRIn huomattavasti IFL-hoitoa paremmasta elinajasta. Vaikuttaa ilmeiseltä, että vastaava korjausta pelkän FOLFIRIn IFL-hoitoa paremmasta tehosta ei ole tehty IFL+placebo -haaralle.

Sivu 40, rivit 2-4

Mallin pohjan käytetyssä Hurwitzin tutkimuksessa cross-over estettiin ja bevasitsumabia ensilinjassa saaneille potilaille jatkettiin bevasitsumabia. Tämä järjestely yhdessä muiden tehokkaiden hoitojen puuttumisen kanssa puoltaa sitä, että saavutettu hyöty on toiseenkin linjaan jatkettun bevasitsumabin ansiota.

Sivu 40, rivit 8-11

Arviointiryhmä kiinnittää huomiota mallin tuottamaan poikkeukselliseen pitkään elinkaikaan bevasitsumabiryhmässä. Sensijaan vertailuryhmän saavuttamaa elinaikaa pidetään realistisempänä. Tässä jää mainitsematta, että moisen erilaisuuden seurauksena bevasitsumabin tuoma elinaikaetu muodostuu mallissa epärealistisen suureksi.

Sivu 40, rivit 11-12

Päinvastoin kuin kommentissa väitetään, bevasitsumabin lisäyksestä FOLFIRIn rinnalle on olemassa tietoa. Perusteellisimmin niistä on raportoitu FIRE3 -tutkimukseen alkuvaiheessa mukaan otetut KRAS (ja siis RAS) mutanttien potilaiden hoitotulos. Sen mukaan potilaat, jotka saivat bevasitsumabia ja FOLFIRIa kuolivat keskimäärin 4kk varhemmin kuin potilaat jotka saivat FOLFIRIA ja heille placebon veroista setuksimabia. Tämä on samansuuntainen löydös kuin Stathopouloksen raportoima FOLFIRIn kaltaisen hoidon yhdistämisellä bevasitsumabiin aiheutettu 3 kk elinajan lyhentymä (Stintzing 2012).

Italian terveysministeriö on teettänyt ITACA-tutkimuksen, jossa bevasitsumabi-lisäystä joko FOLFIRIn tai FOLFOXiin verrattiin näihin sytostaatteihin yksinään. Bevasitsumabi ei tuonut mitään elinaikalisää. Jos otetaan huomioon tulos, jonka mukaan FOLFOXin rinnalla annettu bevasitsumabi tuo hienoisen elinaikalisän, voidaan ounastella, että myös ITACA-tutkimuksessa FOLFIRIa saaneiden joukossa olisi lyhyempi elinaika bevasitsumabia saaneilla. Tätä alaryhmäanalyysia ei kuitenkaan ole tietääksemme vielä julkistettu, mutta tieto asiasta lienee Italian terveysministeriöllä.

Arviointiryhmä tyytyy toteamaan, että hoitotulsta ei voi täsmällisesti arvioida. Vaikkei täsmällisyyteen päästäisikään, tulisi tässä kohdassa esittää vakava epäily, että mallin tuottama

vaikuttavuus on yliarvioitu.

Sivu 40, riviltä 29 alkava kappale herkkyysanalyyseista

Mallille on tehty lukuisia yksisuuntaisia herkkyysanalyyseja. Näissä on pyritty yksitellen analysoimaan yksittäisen lähtöluvun mahdollisten ääriarvojen merkitystä kustannukselle.

Tässä on kuitenkin päässyt ”metsä katoamaan puilta”. Hyvin pelkistetty herkkyysanalyysikysymys olisi ollut: Mikä on mallin tuottaman oletetun elinaikahyödyn epävarmuuden vaikutus mallinnettuun QALY-hintaan? Karkeasti laskien päädyttäisiin suunnilleen seuraaviin tuloksiin.

- A) todellinen elinaikahyöty onkin ”vain” sama kuin pisin koskaan kliinisessä tutkimuksessa bevasitsumabi-lisällä saavutettu (=5,3 kk, ARTIST). Tuolloin QALYn hinta nousee 12kk/5,3 -kertaiseksi (= 2,26 -kertaiseksi), jolloin QALYn hinta nousee 154 000 euroon.
- B) todellinen hyöty on puolivälissä parasta hyötyä (=5,3kk) ja heikointa hyötyä (=3kk). Tällöin (1,2 kk elinaikaisä) hinta olisi 600 000€/QALY.

Mallin parametrien yksisuuntaisilla herkkyysanalyysilla ei voi havaita sitä vaihtelua, mikä voi syntyä, jos mallissa useampia toisiinsa vaikuttavia epävarmuuksia.

Sivu 42, rivit 8-12

Arviointiryhmän kommentin mukaan suoraa tutkimusnäyttöä ei ole. Kuten olemme edellä esittäneet, näyttöä kuitenkin on (Stintzing 2012).

Toisen kommentin mukaan laskennallinen menettely on läpinäkyvästi raportoitu ja sen vaikutuksia on pyritty arvioimaan. Raportin lukijalle tämä läpinäkyvyys ei kuitenkaan avaudu. Edellä oleva laskelma osoittaa, että mallin tuottamien elinaikahyötyjen epävarmuuksia ei ole arvioitu likikään riittävässä laajuudessa.

Sivu 42, rivit 19-21

Kuten työryhmä esittää, olisi N016966 -tutkimus mahdollistanut suoran vertailun, mutta sitä ei ole esitetty. Käsitykseni mukaan moinen selvitys olisi ehdottomasti pitänyt tehdä. Tälle on selvät perustelut:

- a) Pääosa bevasitsumabitutkimuksista on tehty lisäämällä se sittemmin käytöstä poistuneisiin teholtaan suboptimaalisiin sytostaattihoidoihin
- b) N016966 on ainoa tutkimus, jossa bevasitsumabi on lisätty nykyisin yleisesti käytettyyn, tehokkaaseen sytostaattirunkoon FOLFOX tai XELOX.
- c) Tutkimus on hyvin tehty, suuri (N=1400), perusteellisesti raportoitu (Saltz 2008, Cassidy 2011) satunnaistettu III-vaiheen monikeskustutkimus (32 maata, 216 keskusta), jonka ensisijaisena päätetapahtumana oli aika taudin etenemiseen tai kuolema.
- d) Tutkimus on myyntiluvan haltijan tekemä, joten myyntiluvan haltijalla pitäisi olla kaikki terveystalouselvelytykseen tarvittavat tiedot hallussaan.

Mitkä voivat olla perustelut laskelman tekemättömyydelle?

Otan vapauden tehdä kyseisen laskelman karkeasti estimoiduilla kustannusarvioilla ja suoraan N016966-tutkimuksesta otetulla elinaikaedulla (=1,4kk)

Oletetaan karkeasti, että hoitojen kustannukset ovat samat kuin arviointiraportin mallissa esitetyt hypoteettisen FOLFIRI-vertailun kustannukset eli keskimääräinen inkrementaalinen kustannus 55k€. Arviointiraportissa esitetyssä FOLFIRI-mallissa tämä toi arvioidun yhden vuoden elinaikahyödyn. FOLFOXin rinnalla elinaikahyöty on 1,4kk, joten lisäelinvuoden hinnaksi tulisi tämän ainoan aitoon tutkimukseen perustuvan kustannusvaikuttavuusmallin mukaan karkeasti 470 k€/vuosi.

Raija Ristamäki

**Yleiset kommentit:**

Raportin konklusiot jäävät puutteellisiksi. Raportissa ei esitetä myöskään suosituksia hoitolinjauksista, jolloin kliinikolle raportin hyöty jää varsin vähäiseksi.

Raportissa ei ole otettu huomioon nykyisten hoitosuosituksen mukaista hoitovaihtoehtojen valintaa. Hoidon intensiteetti perustuu hoidon tavoitteeseen, taudin aggressiivisuuteen, ras-mutaatiostatukseen sekä potilaan kuntoon. Eli kaikki eivät tarvitse kaikkea.

Tarpeen olisi ollut arvioida operoitavien ja mahdollisesti operoitaviksi tulevien hoitoa.

Raportissa ei myöskään ole otettu kantaa ras mutatoituneiden hoitoon.

Setuksimabin ja panitumumabin merkitystä on vaikea arvioida pelkästään FIRE-3 ja PEAK vertailujen perusteella. CRYSTAL ja PRIME olisivat tuoneet lisäinformaatiota antiEGFR vasta-aineiden merkityksestä.

**Yksityiskohtaiset kommentit ja korjausehdotukset:**

s 7

FIRE-3 lopullisissa tuloksissa med OS:ssa ero 8,1 kk setuksimabin hyväksi. FIRE-3 tutkimuksessa ei todettu vaste-eroja KRAS-ryhmässä ITT potilailla, mutta lopullisessa analyysissä ras wt-potilailla (330) setuksimabi-haarassa oli osittaisia vasteita tilastollisesti merkitsevästi enemmän kuin bevasitumabihaarassa.

sivu 9

Taulukosta 1 puuttuu Nordic FLIRI ja Nordic FLOX, jotka ovat yleisesti Suomessa käytössä.

sivu 13

Riskitekijät on rajoitettu pelkästään kroonisiin suoliston tulehdustauteihin ja perinnöllisiin sairauksiin?

sivu 14, 4.10.

Levinneisyyttä ei ensisijaisesti määritetä magneettikuvauksen avulla. Vartalon TT-kuvaus on perustutkimus, tietyissä erityistilanteissa esim operaatioharkinnassa PET-TT-tutkimuksesta on lisähyötyä.

s 15, 4.12

Ensilinjan hoidon valintaan vaikuttaa etenkin hoidon tavoite: radikaalivotteinen/metastaasioperaatio vs puhtaasti palliativinen (taudista oireet – oireeton - rauhallinen tauti)

s 22

NO16966: ORR 38 % kummassakin haarassa.

s. 26 - 27

Tauluikko 12 -14.

Alhainen ikäraja: 65 v.

ECOG 2 olisi ollut oikea raja-arvo verrattaessa yleisilaltaan erilaisia potilaita.

Etäpesäkkeiden lukumaara: oikea raja-arvo > 1.

s.33, taulukko 22

Mukana useita puhtaasti solunsalpaajahoidon aiheuttamia haittoja.

Liite 1.

Kuopion aineisto on varsin suppea ja etenkin biologisilla lääkkeillä ensilinjassa hoidettujen määrä ainoastaan 48 potilasta ( 30 bevasitsumabihoidettua). Tämän aineiston perusteella kovin pitkälle vietyjä johtopäätöksiä ei pysty tekemään.

Nimi: Tapio Salminen

Organisaatio: Tampereen yliopistollinen sairaala

Taustatieto: EI

#### **Yleiset kommentit:**

Arviointisuunnitelman mukaisen kirjallisuushaun aikarajaus ei käy selvästi ilmi arviointiraportista, raporttiin valituissa tutkimuksissa ei ole viimeisimpiä tuloksia.

Osittain mukaan otettu kokousjulkaisuista tietoja mutta viimeisimmät odotetusti puuttuvat.

#### **Yksityiskohtaiset kommentit ja korjausehdotukset:**

Sivu 6

Hoitovaihtoehtojen nykykäyttö Suomessa 25-29

Nykykäytännön mukainen hoito ESMO suosituksen mukaisesti. Solusalpaajahoido yhdistelmänä tai yksittäisaineena tarvittaessa lisättynä biologisella lääkkeellä riippuen taudin laajuudesta, etenemisnopeudesta, oireista, ja hoitotavoitteesta.

Sivu 6

38-39 Vaikutus riippuu myös tutkimusasetelmasta ja potilaiden valintakriteereistä.

Sivu 7

Arviot perustuvat alustaviin tutkimustuloksiin osin keskeneräisistä tutkimuksista joissa tutkimustapahtumien määrä vähäinen. Tämä rajoittaa voimakkaasti arvioiden luotettavuutta etenkin kun uusimmassa tutkimuksessa ei vastaavia elossaolo eroja ole todettavissa.

Sivu 11

11-14 S1 käytössä 5FU/kapesitabiinin tilalla valikoiduissa tapauksissa

29-30 Käyttö myös metastaattisen taudin pienentämiseksi jolloin kuratiivinen hoito mahdollinen ( ESMO;NCCN )

Sivu 13

6-7 Syöpä luokitellaan etäpesäkkeiseksi taudin levittyä paikallisen alueen ulkopuolelle tyypillisesti.... ( Metastasoinniksi lasketaan myös levinneisyys ei-paikallisiin imusolmukkeisiin ja peritoneumille)

14-23 Uusimmissa tutkimuksissa elossaolo valikoiduissa potilaissa 30-40 kk.

26-28 suuri osuus potilaista huomattavan vähäoireisia

Sivu 14

TNM luokitus ! ( Metastasoinniksi lasketaan myös levinneisyys ei-paikallisiin imusolmukkeisiin ja peritoneumille)

MRI tutkimus käytössä leikattavan peräsuolisyövän arvioinnissa, metastaattisessa vaiheessa tietokonetomografiatutkimus tai UÄ tutkimus normaalikäytäntö

Sivu 15

12 geenistatus

sivu 16

Uusin tutkimus jäänyt pois arvioinnista

sivu 20

8 N016966-tutkimuksessa oksaliplatinan aiheuttama perifeerinen neuropatia johti hoidon keskeyttämiseen mikä vaikutti hoitotulokseen ja heikensi tuloksia.

sivu 21

3-8 Jos OS ensisijainen päätemuuttuja puolella tutkimuksesta ei mielestäni voi sanoa ” ei usein ole syöpätutkimusten ensisijainen tulosmuuttuja”

8-9 puolet tutkimuksista suunniteltu ottamaan OS ero ensisijaisesti huomioon

26 sytostaattirungosta

sivu 29

8-14 Tulostamattomien sokkoutuksen vaikutus tuloksiin, tutkimusten missä erillinen keskitetty arvio vs. paikalliset arviot.

Sivu 31

6-8 Oman kokemuksen mukaan radiologit lausuvat taudin progressiiviseksi selkeästi ennen RECIST kriteerien täyttymistä progressiivisen taudin suhteen. Mihin perustuu katsomus hoidon jatkokon progression yli. Tyypillisesti kliinisesti nähtävissä taipumus hoidon vaihtoon pikemminkin varhaisessa vaiheessa.

sivu 32

9-11 Tutkimusväestö parempikuntoista kuin koko sairastunut väestö Suomessa, kuitenkin tutkimusväestö vastaavaa kuin hoidossa oleva väestö Suomessa.



sivu 33

13-14 Mikäli potilaalla on kontrolloimaton verenpainetauti ei solusalpaajahoito ole solidien kasvainten kohdalla aiheellinen ennen tilanteen hoitoa.

sivu 34

22-27 Luetelluista tekijöistä ei yksikään ole valmisteyhteenvedon mukainen vasta-aihe.

([http://www.ema.europa.eu/docs/fi\\_FI/document\\_library/EPAR -  
Product\\_Information/human/000582/WC500029271.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/fi_FI/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/000582/WC500029271.pdf))

sivu 37

10-17 Mielestäni kanadalainen arvio bevasitsumabin käytöstä kuuluisi myös mukaan tähän ryhmään.

A Quality Initiative of the Program in Evidence-based Care (PEBC), Cancer Care Ontario (CCO), The Role of Bevacizumab (Avastin®) Combined With Chemotherapy in the Treatment of Patients With Advanced Colorectal Cancer: Guideline Recommendations

Release Date: December 17, 2013

19-27

Kanadalaisessa arviossa päädyttiin suosittelemaan käyttöä.

sivu 60

12-23 Tutkimusviite ei koske tätä potilasryhmää eikä hoitotilannetta. Sen perusteella ei voida tehdä esitettyjä johtopäätöksiä.

Nimi: Annika Ålgars

Organisaatio: TYKS/syöpäklinikka

Taustatieto: Syöpätautien erikoislääkäri, LT

**Yleiset kommentit:**

Bevasitsumabi hoidon tehoa erikseen RAS mutatoituneiden potilaiden hoidossa ei raportoida, tämä olisi kliinisesti merkittävä asia.

Olisi ollut mielekästä ja kliinisesti tärkeää raportoida hoitojen vaikutusta metastaasikirurgiaan.

**Yksityiskohtaiset kommentit ja korjausehdotukset:**

**Sivu 6**

*Vaikutus hoitovasteeseen*

Metastaattisen taudin hoidossa ei täydelliset hoitovasteet ole kovin merkittävässä roolissa, koska tässä ryhmässä kuraatio ilman leikkausta on kovin epätodennäköistä. Mielekkäämpää on mainita CR + PR tai CR + PR + SD vasteiden osuus.

## **Sivu 10**

WHO asteikko = Zubrob = ECOG

Lopputulokset = Kliininen hyöty (CR + PR + SD) olisi kliinisesti merkittävä muuttuja tässä potilasryhmässä

## **Sivu 13**

4.2 Suolistosyövän riskitekijät on kovin niukasti raportoitu.

4.3 Tähän kohtaan voisi Kuopion aineiston lisäksi raportoida jonkin muun Suomalaisen keskuksen elossaololukuja tai kansainvälisen aineiston lukuja vertailun vuoksi. Hoitokäytännöt vaihtelevat keskuksittain. Uusissa kansainvälisissä tutkimuksissa mediaani elossaoloajat ovat jo 30 kk tasoa.

4.10. Suolistosyövän ensisijaisena levinneisyystutkimuksena tehdään vartalon TT. Peräsuolisyövässä MRI tutkimus paikallisstatuksen määrittämiseksi. PET-TT tehdään tarvittaessa esim. metastaasikirurgiaa harkittaessa.

## **Sivu 15**

4.12. Hoidon valintaan ensilinjassa vaikuttaa ESMO suositusten mukaisesti hoidon tavoite: onko tähtäimessä kuraatio (metastaasikirurgia mahdollinen vai ei) vai palliatiivinen hoito. Palliatiivisen hoidon valinnassa tautitaakka ja taudin aiheuttamat oireet ovat tärkeässä roolissa. BRAF ei rutiinisti ole käytössä ympäri Suomea, koska selkeää näyttöä tämän markkerin prediktivisyydestä ei ole voitu osoittaa. Prognostinen markkeri BRAF toki on.

## **Sivu 16**

5.1.1. Miksi CALGB/SWOG 80405 tutkimus on jätetty vertailusta pois eikä tuloksia raportoida?

**Sivut 20-21** Taulukko 8 ja Taulukko 9

Tutkimusten potilasmäärien lisääminen taulukoihin olisi toivottavaa.

## **Sivu 23**

5.5.1 Vasteosuuksien yhteyttä metastaasikirurgiaan (käytännössä lähes ainoa kuratiivinen hoitovaihtoehto tälle potilasryhmälle) pitäisi arvioida.

Nimi: Pia Österlund

Organisaatio: Helsingin yliopistollinen keskussairaala/ Syöpäkeskus

Taustatieto: Erikoislääkäri, dosentti, tuumoriryhmän vastaava

**Yleiset kommentit:**

Lääkekohtaisessa arvioinnissa läikehoitoa, (tässä tapauksessa bevasitsumabia intention to treat [ITT] ja kaikissa KRAS/RAS alaryhmissä) verrataan hoidollisesti tarkoituksenmukaisimpaan yhteeseen tai muutamaankin hoitovaihtoehtoon määrättyssä käyttöaiheessa, (tässä tapauksessa ensilinjan panitumumabiin ja setuksimabiin tuoman lisäksi RAS villintyyppien potilailla eli alaryhmään niistä potilaista jotka on arvioitu bevasitsumabin osalta; muttei panitumumabiin, setuksimabiin eikä afliberceptiin jotka olisivat olleet välttämättömiä kun otetaan kantaa bevasitsumabin käyttöön toisessa linjassa). Lääkekohtainen arviointi voidaan tehdä esimerkiksi uuden lääkkeen tullessa markkinoille. Tässä tapauksessa arviointi on tehty 10 vuotta sen jälkeen että biologiset lääkkeet tulivat Suomessa käyttöön levinneessä suolistosyövässä.

Täten laaja arviointi olisi ollut huomattavasti parempi vaihtoehto. Laajassa arvioinnissa useampaa vaihtoehtoista läikehoitoa arvioidaan keskenään määrättyssä käyttöaiheessa tai yhtä läikehoitoa arvioidaan useammassa käyttöaiheessa kussakin yhteeseen tai muutamaankin tarkoituksenmukaisimpaan hoitovaihtoehtoon verrattuna.

Tässä raportin suurin heikkous tulee esiin, koska bevasitsumabin osalta on verrattu vs placebo ja kaikki julkaistut satunnaistetut tutkimukset vs pelkkä solunsalpaaja on otettu huomioon yli 10 vuoden ajalta, kun taas vertailuhoitojen osalta on otettu kantaa vain yhteeseen vuonna 2014 julkaistuihin tutkimuksiin head-to-head, eli mitä lisää kyseinen lääke tuo suhteessa bevasitsumabiin. Tässä vertailuhoitojen osalta on merkittävä epävarmuus ja näytönaste on matala.

Faasi III FIRE-3 tutkimuksen osalta *KRAS* villintyyppien potilasmäärä on mitoitettu näyttämään vastelukujen välinen ero (62 vs. 58 %), joka ei ole tilastollisesti merkittävä, eli tutkimus on negatiivinen ja sitä voi täten käyttää vain hypoteesin tarkasteluun muiden muuttujien osalta (PFS ja OS). Etenemisestä vapaa elinaika (PFS) ei eroa armien välillä (FOLFIRI solunsalpaajayhdistelmä ja setuksimabi 10,0 vs. FOLFIRI ja bevasitsumabi 10,3kk) ja kokonaiselinaika oli 28,7 vs 25,4 kk *KRAS* villintyyppien populaatiossa. *RAS* alaryhmäanalyysin mukaan ei ole tilastollista eroa vasteissa, resekoitujen potilaiden määrässä eikä etenemisestä vapaassa elinajassa. Kahden vuoden kohdalla kokonaiselinaikakäyrät erkanevat ja alaryhmäanalyysissä on elinaikaero 33,1 vs. 25,6 kk post-hoc *RAS* alaryhmäanalyysissä. Tämän kelvollisen tutkimuksen tulokset olivat näytönastetta B-C, kunnes CALGB 80405 tutkimuksen tulokset julkaistiin 29.9.2014 ESMO kongressissa. Tällöin osoitettiin tuplasti suuremmissa tutkimuksissa (n=1137) jonka ensisijainen päätetapahtuma on kokonaiselinaika, ettei ole eroa setuksimabi ja bevasitsumabihaarojen välillä *RAS* villintyyppien potilailla kokonaiselinajassa (32.0 vs 31,2 kk) eikä myöskään alaryhmässä jotka olivat saaneet samaa

FOLFIRI solunsalpaajyhdistelmää kuin FIRE-3 tutkimuksessa ( FOLFIRI+setuksimabi 28,9 vs FOLFIRI+ bevasitsumabi 33,4 kk). Etenemisestä vapaassa elinajassa ei ole myöskään eroa (10,4 vs. 10,8 kk). Näytönaste laskee tasolle C kun tasokkaan, validin ja kohdeväestöön sovellettavan tutkimuksen tulokset ovat päinvastaiset. *KRAS* tulokset ovat ihan samansuuntaiset CALGB tutkimuksessa. Alustavissa analyyseissä vasteiden osalta setuksimabipotilailla oli pieni etu (66 vs.57%). Lenz HJ, ESMO 2014,abstract 501O  
<http://www.esmo.org/Conferences/ESMO-2014-Congress/News-Articles/Results-From-the-CALGB-SWOG-80405-and-FIRE-3-AIO-KRK-0306-Studies-In-All-RAS-Wild-Type-Population>.

Faasi II PEAK tutkimuksen (n=170) alaryhmäanalyyseissä on vain 82+88 potilasta per armi ja siinä ei ole statistista olettamusta pohjalla edes *KRAS* villintyyppin potilaiden osalta. Syövän etenemisestä vapaa elinaika (PFS) *KRAS* villintyyppin potilailla on ensisijainen päätetapahtuma ja se oli sama kummassakin armissa. Alaryhmäanalyyseissä kokonaiselinajan suhteen vain 34% kuolemantapauksista on osoitettu OS analyyseissä (41,3 vs. 28,9 kk, p ei merkittävä), mikä tekee mediaanielinajaestimaatista epäkypsän (mikä näkyy myös siinä että 41,3 kuukautta on 95% CI yläraja, joka käypähoitosuosituksen mukaan pitäisi heikentää painoarvoa huomattavasti ja lisäksi jos huomioi ettei tutkimuksessa ole alpha eikä beta-virhettä tekee sen ettei se täytä näytön asteen A eikä B kriteereitä). Mikäli kokonaiselinaja on päätemuuttuja tutkimuksessa niin analyysin ajankohta määräytyy kuolemantapausten mukaan niin että 72-75% kuolemista on todettu ennen kuin analyysin saa tehdä. Statistikko Seppo Sarnan mukaan Kaplan-Meier analyysi on voitu suorittaa ainoastaan sen takia että pisimpään eli 41,3 kuukautta elänyt potilas on kuollut. Vertaa Hurwitzin, Bennounan, Kabbinarin, Giantonion julkaisemin tutkimuksiin bevasitsumabin osalta. Deltaeron 1 vuotta käyttö raportissa on täten epätieteellistä näiden seikkojen takia. CALGB 80405 tutkimuksessa on vertailtu oksaliplatiinipohjaista hoitoa kuten PEAK tutkimuksessa ja siinä ei saatu merkittävää elinajahyötyä EGFR-vasta-ainelisästä (30.1 vs 26.9), eikä setuksimabilla saatu myöskään etenemisestä vapaassa elinajassa hyötyä. Tulosten sovellettavuus ei tosin ole sama kuin FIRE-3 tutkimuksessa kun vertailulääkkeenä on toinen EGFR-mabi. Faasi II alaryhmäanalyysi panitumumabin ylivertaisuudesta bevasitsumabiin jää täten näytönaste C (D) tasolle.

HTA analyysin pohja vertailuissa on täten hyvin hatara kun elinajaehto on oletusarvoa selvästi pienempi tai jopa olematon CALGB Head-to-Head tutkimustulosten pohjalta. Bevasitsumabin osalta verrataan FOLFIRI solunsalpaajyhdistelmää ja bevasitsumabia tai placeboa ja olisi toivonut että panitumumabin ja setuksimabin osalta olisi tehty vertailu solunsalpaajyhdistelmään eikä bevasitsumabilla saavutettuihin etuihin. Kanadalaisessa vertailussa bevasitsumabi on selvästi kustannustehokkaampi kuin setuksimabi tai panitumumabiyhdistelmät (Lawrence D et al. J Med Econ 2013;16:1387-98). Vastaus saadaan lähivuosina kun CALGB 80405 tutkimuksen toissijainen päätemuuttuja analysoidaan, eli kustannustehokkuus jossa on huomioitu ensilinjan hoidon lisäksi seuraavan linjan hoidot ja ennustetekijät. Halutessanne tämä olisi mahdollista FIRE-3 tutkimuksen osalta jos tässä analyyseissä. Siitä on julkaistu kattavasti tieto seuraavan linjan hoidoista, mutta valitettavasti toimitetussa mallissa ei oltu ollenkaan huomioitu jatkohoitoja, muiden heikkouksien lisäksi (hoidon kesto 2-3 kk liian lyhyt, pinta-alaestimaatti 144cm/80kg/1.79m<sup>2</sup> jne).

Arvioinnin ulkopuolelle on rajattu etäpesäkekirurgiaan liittyvä bevasitsumabin ja muiden biologisten lääkkeiden käyttö. Tällä hetkellä noin 10-15% potilaista pääsevät odotusten vastaisesti etäpesäkekirurgian piiriin kiitos solunsalpaajan ja biologisten lääkkeiden yhdistelmän ja näiden potilaiden 5-vuotis elinennuste Suomessa on 58% (Isoniemi et al. Scand J Surg 2011;100:35-41. Hoidollinen ja taloudellinen arvio jäävät täten vääristetyksi kun parantava, eli kustannustehokas, hoito jätetään huomioimatta.

Painoarvo Statopouloksen tutkimuksen tuloksiin on raportissa ja etenkin yhteenvedossa liian suuri. Tutkimuksen laatu on hyvin heikko eikä se täytä validiteettiä eikä tieteellisen tutkimuksen kriteereitä, niin kuin raportissa viitattuun Boisenin julkaisussa Eur J Cancerissa todetaan. Statopouloksen julkaisema tutkimus pitäisi poistaa koska siinä ei käytetä validia solunsalpaajayhdistelmää (1/3 tehokkaasta annoksesta) ja abstraktissa on mainittu eri solunsalpaajat kuin julkaisussa, bevasitsumabia ei ollut kaupan kreikassa tutkimusajankohtajana ja sen käyttöaika oli rajattu käyttökertoihin (x8) eikä taudin etenemiseen, tutkimuksen julkaistu kesto on pidempi kuin tutkimuksen aika jne.

ML18147 (TML=treatment multiple lines) tutkimus käsitellään puhtaana toisen linjan tutkimuksena ja siinä ei ole huomioitu että kyseessä on täysin eri asetelma kuin E3200 tutkimuksessa tai vertailuhoidoissa kun siinä on bevasitsumabilla esihoidettu potilaspopulaatio. Vertailu pitää tehdä erikseen bevasitsumabinaiveilla ja bevasitsumabiesihoidetuilla. Toisen linjan hoidoissa ei ole vertailtu ollenkaan kilpailijoihin. Piccolo, EPIC, 181, Velour, SPIRITT jne tutkimukset on jätetty kokonaan huomiotta. Toisessa linjassa bevasitsumabin tuoma etu on ylivoimainen vertailuhoitoin nähden. Raportissa mainittu NICE analyysi olisi voitu käyttää pohjana tälle vertailulle.

KRAS alaryhmä-analyysijä ei ole huomioitu analyyseissä ollenkaan mikä vääristää tuloksia ja vertailua 5.1.1 rivi 39-40, sillä siinä on osoitettu yhtä hyvät tulokset bevasitsumabilla kummassakin haarassa (3763 levinnyttä suolistosyöpää sairastavan potilaan yksilöllisiin tietoihin perustuva 7 satunnaistetun tutkimuksen meta-analyysi Hurwitz et al. Oncologist 2013;18:1004-12, Ince WL, J Natl Cancer Inst 2005;97:981-9, Kubicka S et al, Ann Oncol. 2013;24(9):2342-9). Muutoinkin vaikutus eri potilasryhmissä analyyseiden sovellettavuus on hyvin rajallista kun yllämainittua Hurwitzin yksilöllistä meta-analyysia ei ole huomioitu, joka ottaa kantaa jokaiseen huolta herättäneeseen alaryhmään kohta 5.8 ikä, suorituskykyluokka, levinneisyys ja bevasitsumabiin liitetty solunsalpaajahoito (oksaliplatiinipohjainen hoito ainut tekijä jolla heterogeneisyys, johtuen siitä että se lopetettiin neuropatiaan eikä taudin etenemiseen). Ikäasiahan on myös huomioitu AVEX tutkimuksessa vielä erikseen kyseisen meta-analyysin jälkeen. Lisäevidenssiä tutkimusdatan sovellettavuudesta on tuhansilla potilailla faasi IV tutkimuksista jotka on suljettu arvioinnin ulkopuolelle (Van Cutsem Ann Oncol 2009;20:1842-7; Kozloff Oncologist 2009;14:862-70, Hurwitz Clin Oncol 2014;26:323-332). Todistusarvo sille että Hershamin julkaisussa osoitetulle 30% käytölle kontraindikaation omaavilla on hyvin pieni SEER database asetelmasta johtuen. Käytetyt kontraindikaatiot ovat nykytiedon mukaan relatiivisia kontraindikaatioita ja sivudiagnoosin ei ole todiste kuten ei myöskään primaarituumoriin liittyvät ongelmat ennen leikkausta, mutta nämä jäävät relatiiviseksi tietokanta-asetelmasta johtuen (Hersham 2013;31:3592-9). HUSissa kontraindikaatioita ovat tuore oireinen keuhkoembolia,

aivoinfarkti, aktiivi fistelitauti ja 6kk sisällä sairastettu valtimotukos esimerkiksi sydäninfarkti. Bevasitsumabi ei ole jokaisen suolistosyöpöpotilaan lääke, mutta oikein käytettynä tehokas ja suurimmalla osalla potilaista todella hyvin siedetty subjektiivisesti.

Turvallisuuskappaleessa on otettu kantaa solunsalpaajien ja bevasitsumabin aiheuttamiin haittoihin tutkimuksissa (Kohta 6.1 rivi 4-5: bevasitsumabin yleisimmät haitat ovat korkea verenpaine, väsymys ja heikkous, ripuli sekä vatsakivut) ja bevasitsumabin ominaishaitat ovat epäselvästi ilmaistu (verenpaine, proteinuria, verenvuoto, haavanparanemisongelmat, perforaatiot ja tromboemoliset tapahtumat). Hurwitzin meta-analyysin mukaan 62% potilaista saavat vakavan tai henkeäuhkaavan haitan solunsalpaajilla yksinään, kun 72% saavat sen solunsalpaajan ja bevasitsumabin yhdistelmällä levinnyttä suolistosyöpää sairastavilla (Hurwitz et al 2013;18:1004-12). Haitat Suomalaisessa väestössä olisivat olleet arvioitavissa HUS:n aineiston julkaisussa (Österlund et al Onco Targets Therapy 2014;7:1177-84) ja subjektiivisiä haittoja ilmeni vähän. Hypertension prognostinen ja prediktiivinen merkitys ovat myös jääneet huomioita (Österlund et al. Br J Cancer 104:599-604).

Arviointiryhmä on kirjoittanut ansiokkaasti arviointiraportin luonnoksen ja kannanoton, jossa valitettavasti on vakavia puutteita kuten yllä ja alla on mainittu. Kannanottoihin liittyy huomattavaa epävarmuutta, epätieteellisyttä, hyötyjen aliarviointia ja riskien yliarviointia. Neuvottelukunnan pitäisi ottaa kantaa hoidolliseen ja taloudelliseen arvioon pohjautuen liian rajattuun tietoon sekä bevasitsumabin hoidollisen näytön että kustannusvaikuttavuuden osalta. Vertailuhoitojen osalta hoidollinen näyttö puuttuu kokonaan ja kustannusvaikuttavuus on välillistä. Suosittelemme että neuvottelukunta jättää raportin pöydälle kunnes asianmukaiset korjaukset hoidolliseen arvioon on tehty, CALGB 80405 tutkimus on huomioitu ja kustannusvaikuttavuus vertailulääkkeiden osalta on tehty samassa asetelmassa kuin bevasitsumabilla.

#### **Yksityiskohtaiset kommentit ja korjausehdotukset:**

Taulukkoihin pitää kautta linjan lisätä potilasmäärät tutkimuksissa niin että niiden voiman voi arvioida suhteessa päätemuuttujaan, esim AVF2107g n=813 AVEX n=280 jne.

S. 6 rivi 10:” todetaan Suomessa noin 3000 vuosittain.”

Suurten ikäluokkien tullessa suolistosyöpäikään tapausmäärä tulee nousemaan sadoilla vuosittain.

S. 6 rivi 22 ”antaa lisäksi jotain biologista lääkettä tai pelkästään setuksimabia tai panitumumabia myöhemmässä linjassa”.

Jotain biologista yksinään: bevasitsumabilla ei ole mitään näyttöä single aineena E3200 tutkimukseen pohjautuen. Vain myöhemmässä linjassa käytetään yksittäisaineita.

S. 6 rivi 35 ”mediaanina 1,4-7,7 kuukautta pelkkään solunsalpaajaan verrattuna ensilinjan” Taulukossa 8 sivulla 20 suurin ero on 7,7 kuukautta rivillä AVF0780. Tämä muutettava myös kaikkiin muihin kohtiin tai perusteltava miksi suurin erotus jätetty mainitsematta kautta linjan, kun miinusmerkkinen kyseenalaistettu on muistettu.

S6. rivi 36-37. Yhdessä ensilinjan tutkimuksessa bevasitsumabia saaneilla potilailla elossaoloajan mediaani lyheni kolme kuukautta. Statopouloksen tutkimuksen validiteetti ja tutkimuksen tieteellisyys ovat niin ala-arvoinen ettei se kuulu yhteenvetoon.

S6. rivi 38 ”näyttää siltä että vaikutuksen suuruus voi vaihdella riippen”

S6. rivi 32. Lisää elossaolovaikutukseen toisen linjan tulokset jos mainittu seuraavassa kappaleessa PFS osalta. 1,4 kuukautta bevasitsumabi-esihoidetuilla ja 2,1 kuukautta ei aiemmin bevasitsumabia saaneilla.

S6. rivi 46: ”kuukautta ja toisen linjan hoidossa 1,6 kuukautta bevasitsumabi-esihoidetuilla ja 2,6 kuukautta ei aiemmin bevasitsumabia saaneilla.

S7. rivi 1-2: ”Tutkimusnäyttö bevasitsumabihoidon vaikutuksista elämänlaatuun on vähäistä ja puutteellista.”

Tähän päätelmään en yhdy! Se että on käytetty eri mittareita elämänlaadun mittaamiseksi, ei tee tutkimusnäytöstä puutteellista vaan päinvastoin. Jos kaikki aikaisemmin validoidut elämänlaatumittarit osoittavat että bevasitsumabihoidetuilla potilailla on yhtä hyvä elämänlaatu mittarista riippumatta niin se vain näyttää että lääke on todella hyvin siedetty ja ettei se aiheuta subjektiivisia haittoja (hypertensio ja proteinuria ovat lääkärin ongelmia ja vakavat haitat ovat vain 1-2 %:lla potilaista, Hurwitz 2013;18:1004-12). Solunsalpaajat vaikuttavat paljon enemmän potilaan elämänlaatuun kuin bevasitsumabilisä. Suolistosyöpäpotilaiden peruselämänlaatu on niin hyvä, ettei heillä useimmiten ole oireita syövästään ja täten heillä ei voi elämänlaatu parantua vaikka heillä on tehokkaampi hoito käytössä.

S7. 6-7 ”Pienen satunnaistetun faasi II PEAK-tutkimuksen RAS alaryhmäanalyysin (n=170) perusteella panitumumabilla aloitettu hoito voi alustavissa analyysissä numeräärisesti muttei tilastollisesti pidentää elossaoloaikaa noin vuoden bevasitsumabilla aloitettuun hoitoon verrattuna.”

Pitää tuoda esiin a) että kyseessä on pieni faasi II tutkimus, b) että OS ei ole päätemuuttuja, vaan aloittaa PFS tuloksilla, c) että kyseessä on suunnittelematon post-hoc analyysi, d) että kyseessä ei ole kypsät OS tulokset, vain 34% eventeistä, eli 12 kk OS eroa ei voi tuoda esiin, e) että OS ero ei ole tilastollisesti merkitsevä. (HR, 0.63; 95% CI, 0.39 to 1.02; P = .058).

S7. Rivi 10-14: ”FIRE-3 tutkimuksessa (n=592 KRAS ja n=342 RAS villintyyppin potilaita) päätemuuttuja oli vasteosuus jossa ei ollut eroa setuksimabi ja bevasitsumabihaarojen välillä. RAS alaryhmäanalyysissä ryhmien välillä ei ollut eroa elossaoloajassa ennen taudin etenemistä. Setuksimabilla aloitettu hoito pidensi elossaoloaikaa 7,5 kuukautta bevasitsumabilla aloitettuun hoitoon verrattuna.

Pitää tuoda esiin päätemuuttuja joka vasteosuus ja aloittaa sillä tuloksella. Pitää mainita potilasmäärät alaryhmäanalyysissä koska 342 potilasta on vähän. Lancet Oncology artikkelissa RAS tuloksia ei ylipäänsä mainita abstraktissa, vaan yhdessä ainoassa kappaleessa sivulla 1070.

S. 7 rivi 12-14: "Tulokset ovat peräisin alaryhmäanalyseistä ja niihin sisältyy myös muita oleellisia rajoitteita kuten erot jatkohoidoissa."

**Uusi kappale** koska tämä koskee sekä PEAK että FIRE-3 tutkimuksen tuloksia.

S.7 rivi 18-19: "Bevasitsumabin yleisiä haittoja ovat korkea verenpaine, **proteinuria, verenvuoto, haavanparanemisongelmat, perforaatiot ja tromboemoliset tapahtumat. Sen vakavampia haittoja ovat suolen punkeaminen, verenvuoto ja valtimotukos.** Tutkimuksissa vakavan tai henkeä uhkaavan haitan sai 62% potilaista solunsalpaajalla yksinään ja 72% solunsalpaajan ja bevasitsumabin yhdistelmähoidossa."

Hurwitzin meta-analyysin mukaan 62% potilaista saavat vakavan tai henkeäuhkaavan haitan solunsalpaajilla yksinään, kun 72% saavat sen solunsalpaajan ja bevasitsumabin yhdistelmällä levinyttä suolistosyöpää sairastavilla (Hurwitz et al 2013;18:1004-12). 3763 potilaan meta-analyysi pohjautuen yksilölliseen potilasdataan on parempi pohja yhteenvedolle kuin pienemmät tutkimukset yksinään jossa on suurempi vaihteluväli riippuen solunsalpaajayhdistelmästä ja potilaspopulaatiosta taustalla.

S7. Rivi 38-40: Arvioihin liittyy **merkittävää** epävarmuutta. Merkittävimmät epävarmuuden lähteet liittyvät kokonaisuolosuhteisiin, **(joka tosin nykytutkimusvalossa on 30 kuukauden vaiheilla)**, taudin etenemisen jälkeisiin kustannuksiin **(jotka samat kummassakin haarassa ja kattavat sekä toisen että myöhemmän linjan solunsalpaajahoidot että palliatiivisen hoidon)** ja hoidon kestoon ennen taudin etenemistä **(joka 7,5 kk tai alle nykytutkimuksissa)**.

S.7 Rivi 50-52: "Arvioihin liittyvä keskeinen epävarmuuden lähde on taustalla olevan tutkimustiedon rajoitteisuus"

Kun on osoittautunut että CALGB tutkimuksessa FOLFOX hoitoa yhdistettynä EGFR-mabiin saavien potilaiden elinaikaetu sekin tilastollisesti merkityksettömäksi, kuten PEAK tutkimuksessa, ja huomattavasti pienemmäksi (+3,2kk) niin tämän kustannuslaskelman hyöty on valitettavasti pieni. Oletukset ja arviot jatkohoidoista ovat vaikeat tehdä, kun tiedot solunsalpaajista ja biologisista lääkkeitä ovat julkaistu sellaisessa muodossa, ettei siitä voi tehdä laskelmia toisen ja kolmannen linjan hoidoista. Puolen vuoden ensilinjan hoidon aiheuttama ero 3 vuoden kohdalla on vaikea ymmärtää ensilinjan hoidon aiheuttamaksi, varsinkin kun aika ennen taudin etenemistä on lähes sama. Jatkohoitojen merkitys suolistosyövän hoidoissa on yhä tärkeämpi tekijä.

S7. Rivi 60-62: Teksti ennallaan

Tämä kiteytys on todella hyvä. Hoitojaksojen kestot (+2-3kk) ja jatkohoidot on tarkasti tiedossa abstraktissa julkaistun pohjalta ja ovat huomioitavissa mallinnoksessa – ainut tutkimus missä ne ovat hyvin kerätty. Modest et al, WCGC 2014:abstrakti O-0018. Pinta-ala 1,79m<sup>2</sup> vastaa 80 kg potilasta jos pituus on 144cm. Lääkkeiden yksikköhinnat on laskettu setuksimabille eduksellisen pinta-alan ja painon mukaan.

FIRE-3 tutkimuksen OS epävarmuustekijät tulevat myös tässä esiin. CALGB 80405



tutkimuksessa FOLFIRI+setuksimabia saaneet potilaat elivät lyhyempään kuin bevasitsumabia saaneet potilaat niin että FOLFIRI+ setuksimabihaarat olivat identtiset (33,1kk FIRE-3 vs 28,9kk CALGB) mutta bevasitsumabipotilailla oli merkittävä ero (25,6kk FIRE-3 vs 33,4kk CALGB). Jos OS endpoint pidetään tärkeänä niin CALGB tutkimuksen painoarvo on selvästi suurempi myös potilasmäärän mukaan.

S8. 1-2: ”Arviointiryhmän näkemyksen mukaan tutkimusnäyttö bevasitsumabihoidon vaikutuksesta elossaoloaikaan ennen taudin etenemistä ja vasteosuuksiin on kohtalaisen luotettava. Sen sijaan on mahdollista että kokonaiselossaoloaika ja elämänlaatua koskevien tulosten validiteettiin liittyy merkittäviä rajoituksia”

Kohtalaisen luotettavia, kts Hurwitzin meta-analyysi PFS analyseistä. Täyttää alfa, beta ja CI kriteerit näytönastetta A ajatellen.

Vasteet ovat myös hyvin luotettavia – se että perustaso vaihtelee, ei ole peruste näytönasteen laskemiselle koska tiedämme että solunsalpaajyhdistelmien teho vaihtelee, mutta delta on konsistentti paitsi 966 tutkimuksessa. Uusissa tutkimuksissa RAS villintyyppin potilailla vasteet ovat olleet 59,6 – 60,5 – 57,6% (FIRE-3, PEAK, CALGB) optimaaliseen solunsalpaajaan yhdistettynä, eli sekin osoittaa että vasteet ovat luotettavia. Näytönaste A.

Mediaani elossaoloaika on uusimmissa tutkimuksissa ollut 25,6 – 28,9 – 31,2 kk (FIRE-3, PEAK, CALGB) ja on todennäköistä että jatkohoidot vaikuttavat merkittävästi hoitotuloksiin varsinkin kun vain noin 1/3-1/2 potilaista on hoidettu ensilinjassa taudin etenemiseen asti.

Bevasitsumabitutkimukset vs. solunsalpaaja yksinään on kuitenkin tehty niin kauan sitten, ettei seuraavan linjan hoidot ole yhtä merkittävästi vaikuttaneet tuloksiin kuin yllämainituissa tutkimuksissa. Varsinkin AVEX ja AVF 2107 ovat tutkimuksia joissa EGFR vasta-aineita ei ole annettu ja alle puolet potilaita on saanut jatkohoitoja. Näissä tutkimuksissa iso PFS etu on kantautunut OS eduksi. Duodecimin näytönastekriteereiden mukaan näytönaste on A, niin kuin se on ESMO ja NCCN hoitosuosituksissakin (Van Cutsem et al. Ann Oncol 2014;E-pub 4.9.2014 ja Benson A, NCCN guidelines 2015 version 1).

Elämänlaatudataan samat kommentit kuin S7. Rivi 1-2. Elämänlaatudataa on rajallisesti mutta se on hyvin yhteneväistä ja useammasta satunnaistetusta tutkimuksesta peräisin joten näytönaste on A tai korkeintaan B.

Näytönasteen määritelmänä olen käyttänyt [http://www.duodecim.fi/kotisivut/docs/F8271/KH-kasikirja\\_2004\\_net.pdf](http://www.duodecim.fi/kotisivut/docs/F8271/KH-kasikirja_2004_net.pdf) ja THL HALO näytön asteita <http://www.duodecim.fi/kotisivut/docs/f-1713301202/tf2011marjukkamakela.pdf>

S9. Taulukko 1: Rivi Iri+LV+FU: 1/3 kliinisesti merkittävästä annostelusta. En ole löytänyt kirjallisuushaussa että kukaan muu olisi julkaissut dataa tällä minimaalisella annostelulla.

S10 Taulukko 2: Rivi vertailuhoidot:

RAS rajaaminen pienentää potilasmäärää huomattavasti ja tekee monen muun tutkimuksen vertailun mahdottomaksi. Näin käytetään vertailulääkkeiden osalta vain pientä Post-hoc analyysiryhmää hyväksi.

S10 Taulukko 2: Rivi Lopputulokset:

Pyydän anteeksi etten riittävän pontevasti tuonut esiin Disease Control Rate (DCR) muuttujaa joka on hyvin tärkeä lääkkeellä joka stabilisoi taudin hyvin monella potillaalla ja muutta metastasit ulkonäöltään vaikka eivät välttämättä pienennä niitä yhtä tehokkaasti. Toisen linjan hoidossa etenkin bevasitsumabia saaneilla vasteet ovat vähäiset mutta yli puolella tulee DCR joka on kliinisesti merkittävä.

S13 Rivi 6-7: "Syöpä luokitellaan metastasoituneeksi kun etäpesäkkeitä todetaan suoliston ulkopuolella tyypillisesti maksassa tai keuhkoissa **tai niin etteivät paikallisesti edenneet suolen syövät ole kuratiivisesti hoidettavissa lisähoidolla tai leikkauksella.**"

Sivu 13 rivi 12-23, kohta 4.3 Kuopion potilasmateriaalin vertailu skandinaaviseen vastaavaan suureen aineistoon ennen biologisten aikakautta osoittaa että Kuopion potilasaineisto ei ole yhtä edustavaa (Sorbye et al Cancer 2009;20:2679-4687). Suorituskykyluokan puuttuminen on Kuopion aineiston suurin vaje, koska se vaikuttaa levinneessä suolistosyövässä hoitokuntoisuuteen huomattavasti enemmän kuin perussairaudet.

S. 13 Rivi 23: "Kyseisen tuloksen perusteella ei voi tehdä päätelmiä lääkehoidon vaikutuksista" Tässä voi halutessaan käyttää HUSin vuoden 2004 ja 2005 bevasitsumabihoidon aloittaneiden suomalaisten suolistosyöpäpotilaiden aineistoa (n=114), missä ovat kaikki bevasitsumabihoidetut potilaat edustettuna. Potilaiden mediaani-ikä oli 61 vuotta, eli hoidettiin hyväkuntoisia potilaita mutta kalenteri-ikää ei käytetä cut-off tekijänä vaan biologista ikää. Huonokuntoisille potilaille biologisia lääkkeitä kannattaa käyttää varoen afliberceptin ja panitumumabin alaryhmäanalyysiin viitaten – täten pelko tulosten sovellettavuudesta suomalaisen potilasväestöön ei ole merkityksellinen huoli. Todennäköisesti Suomessakin 40% potilaista eivät koskaan saa lääkettä levinneeseen suolistosyöpään (Sorbye et al Cancer 2009;20:2679-87). Retrospektiivisessä tutkimuksessamme on tietoa elossaoloajasta, joka on linjassa AVF2107 tutkimustuloksen kanssa, ajasta ennen taudin etenemistä (PFS) ja vasteista, jotka ovat linjassa julkaistun ja nykytutkimusten kanssa. Kontraindikaatiot ovat linjassa julkaistun kanssa ja esitetty julkaisussa kattavasti eli pelko, että Suomessa käytettäisiin bevasitsumabia holtittomasti, on perusteeton. Taudin etenemisen jälkeen emme myöskään käyttäneet hoitoa joten pelko S 31 rivi 4.8 on perusteeton. Keräämme parhaillaan HUSin bevasitsumabihoidettujen potilaiden hoitotiedot ja ne ovat käytettävissä puolen vuoden kuluttua.

S. 13, Rivi 26-28: "**Levinnyt paksu- ja peräsuolisyöpä on usein oireeton. Maksametastaasin oireita ovat venytyskipu, ikterus, väsymys, laihtuminen ja kuumeilu. Keuhkometastasoinnin oireita ovat hengenahdistus, yskä ja pleuranesteily. Imusolmukemetastaasit ovat useimmiten oireettomia mutta voivat aiheuttaa lymfaturvotusta. Munasarjametastaasit löytyvät usein sattumalöydöksenä. Peritoneaalikarsinoosi voi aiheuttaa askitesta tai suolitukoksia. Aivo- ja luustometastaasit aiheuttaa usein voimakkaita oireita jotka vaihtelevat sijainnin mukaan. Paikallinen uusiutuma tai leikkaushoidon ulkopuolella oleva suolikasvain aiheuttaa suolen toiminnan häiriötä, suolitukoksia ja laihtumista"**

Nyt mainitut oireet kappaleessa 4.4 ovat paikallisen suolikasvaimen aiheuttamia oireita.

S13 Rivi 37: "kaikista sairastuneista todetaan etäpesäkkeitä jossakin vaiheessa (Van Cutsem 2010). Suomessa todetaan vuosittain yli 1000 suolistosyövän kuolemantapausta (Syöpärekisteri)."

S. 14 Rivi 14: "myös kuolleisuus metastasoituneeseen syöpään on säilynyt ennallaan. Suomessa todetaan vuosittain runsaat 1000 suolistosyövän kuolemantapausta (Syöpärekisteri)"

S 14. Rivi 36-40: "Paksu- ja peräsuolisyövä määritellään metastasoituneeksi, jos suoliston ulkopuolelta kuten maksasta tai keuhkoista löytyy etäpesäke, tai leikkaushoidon ulottumattomissa oleva primaari kasvain. Suoliston paikallisiin imusolmukkeisiin levinnyt tauti luokitellaan paikalliseksi. Taudin levinneisyys määritellään ensisijaisesti vartalon tietokonetomografian avulla, toissijaisesti ultraäänikuvauksen ja thoraxin avulla. Peräsuolisyövän paikallinen levinneisyys luokitellaan magneettikuvauksen avulla."

S. 14, Rivi 47-48: Hoitosuositukset ovat sangen väljiä, joten käytännössä lääkitys räätälöidään potilaan toiveiden ja kasvainpiirteiden, sekä paikallisen mieltymyksen mukaan".

S16 Rivi 19-20: "perustuu kahteen satunnaistettuun kliniseen kokeeseen (E3200 jossa hoidettiin potilaita jotka eivät aiemmin olleet saaneet biologista lääkettä ja ML18147 jossa kaikki potilaat olivat saaneet aiemmin bevasitumabia, 1397 potilasta).

S 16 Rivi 29-33: "KRAS analyysit ovat jätetty tämän analyysin ulkopuolelle ja RAS analyysin osalta käsitellään post-hoc analyysiryhmiä johon panitumumabin ja setuksmabin nykyinen indikaatio perustuu. Tässä potilasryhmässä..."

Mainitkaa että KRAS on poistettu ja että PEAK ja FIRE-3 analyysit perustuvat post-hoc alaryhmäanalyyseihin.

S16 Rivi 41: "Ikä AVF2107g, AVEX, MAX, AVF2192, ML 18147 ja Hurwitzin julkaisema meta-analyysi"

S. 16 Rivi 42: Suorituskykyluokka AVF2107g, AVEX, MAX, AVF2192, ML 18147 ja Hurwitzin julkaisema meta-analyysi"

S. 16 Rivi 43: Levinneisyys AVF2107g, ML18147 ja Hurwitzin julkaisema meta-analyysi"

S. 17 Taulukko 6 Rivi ML 18147: "Satunnaistettu monikeskustutkimus (faasi III) aiemmin bevasitumabia saaneilla"

S. 18 Rivi 3-8: "Useimmissa tutkimuksissa vertailuhoito ei vastaa nykykäsitystä parhasta mahdollisesta näyttöön perustuvasta hoitokäytännöstä"

FLIRI ja FOLFIRI hoitoa on verrattu satunnaistetussa Nordic VI tutkimuksessa johon myös useampi keskus Suomessa osallistui ja siinä oli pieni ero vasteissa (35% versus 49%, P = 0.001), mutta PFS ja OS olivat identtiset. Tähän perustuen kaikissa Suomalaisissa ja Pohjoismaisissa syöpää hoitavissa yksiköissä käytetään FLIRI hoitoa. Bolus irinotekaani + 5-

fluorourasiili on täysin käypä hoito edelleen ja hyvin harva Suomalainen keskus käyttää FOLFIRI hoito rutiinisti (Glimelius Ann Oncol 2008;19:909-14). FOLFIRI hoitoa on käytetty useissa tämän arvioinnin ulkopuolelle jätetyissä tutkimuksissa ja se on osoittautunut paremmin siedetyksi ja vähän tehokkaammaksi (BICC; PACCE, FIRE-3, CALGB jne).

S18 Rivi 9-13.

Muistakaa faasi II rajoitteet ja mainitkaa ne myös PEAK tutkimuksen kohdalla tiivistelmässä ja raportissa sekä yhteenvedossa.

S. 19 Rivi 1-2: arvioida, minkä takia niitä ei ole huomioitu arvioitaessa bevasitsumabihoidon vaikutuksia pelkkään solunsalpaajahoitoon **tai muihin biologisiin** verrattuna.

S19 Taulukko 7: ITACa

Voisi lisätä maininnan että tutkimusasetelma muuttunut.

S. 19 Taulukko 7: **CALGB** ei **GALGB**

Julkaistu osittain Venook 2005, 2007, **2014a ja b ja Lenz 2014**).

S. 19 Taulukko 7 TRIBE

Julkaistaan lähipäivinä hyvin vaikutusvaltaisessa julkaisusarjassa. Mediaan elossaoloaika on 41.7 kuukautta RAS villintyyppin potilailla.

S19 Rivi 10:” elossaoloajanodotetta 1,4-**7,7** kuukautta pelkkään solunsalpaajahoitoon verrattuna.”

S19 Rivi 11-12: ”Yhdessä ensilinjan tutkimuksessa, **jossa tutkimusasetelmassa epäselvyyttä, solunsalpaajayhdistelmä vaja-annoksinen ja hoidon kesto rajattu 8 bevasitsumabihoidon, todettiin 3 kuukautta lyhyempi elossaoloaika bevasitsumabihoidoa saaneilla** (Statopoulos 2010). Ehdottaisin edelleen että tämän tutkimuksen heikkouksien takia se poistettaisiin kokonaan tai ainakin tuotaisiin esiin sen heikkoudet.

S 20 Rivi 17-19.

ARCAD database on katsonut 16.762 ensilinjan tutkimuspotilaan potilaskohtaiseen dataan perustuen että korrelaatio PFS ja OS välillä on kohtalainen ( $R^2$  0,45-0,69) ja heikkenee kun elinaika on yli tuplasti pidempi kuin PFS, kun jatkohoidojen vaikutus on merkittävä (henkilökohtainen tiedoksianto D Sargent ja A Grothey julkaistaan lähipäivinä J Clin Oncol ja proofit voi saada henkilökohtaiseen käyttöön Pia Österlundilta). 44 % tutkimusaineiston potilaista ovat saaneet biologista lääkettä solunsalpaajaan yhdistettynä.

S 20 Rivi 20- S. 21 Rivi 2:

Tämä on todella hyvä havainto. AVF 2107g ja AVEX tutkimukset kannattaisi tässä mainita erikseen koska niissä pieni osuus potilaista saanut jatkohoidon ja silloin PFS etu on myös kantautunut yhtä suurena deltana elinaikaan.

S 20. Taulukko 8

Kannattaisi ehkä lisätä Hurwitzin meta-analyysin tulokset tähän taulukon loppuun. Vaarasuhde 0,80 (0.71-0.90). Meta-analyysin tutkimukset olisi helppo merkata esimerkiksi tähdellä.

S. 21 Rivi 4-5: ”Arviointiin mukaan otetuista tutkimuksista kokonaiselossaoloaika oli ensisijainen tulosmuuttaja **jopa** joka toisessa tutkimuksessa.”

Tämä ei ole vain vaan jopa ja osoittaa että tutkimukset on tehty huolella kustannuksista huolimatta. Tänä päivänä ei tehdä ensilinjan tutkimuksia suolistosyövässä jossa elinaika olisi primaari muuttaja.

S21 Rivi 10-11:

Vaikutusta kokonaiselossaolokaan pidetään kuitenkin lääkkeen kliinisen tehon vaikuttavimpana mittarina.

Katso ARCAD database kommentti yllä S 20 Rivi 17-19.

S 21 Rivi 14-15:

Katso kommentti S. 18 Rivi 3-8.

S. 21 Rivi 27: ”lopetetaan se lääke joka todennäköisimmin aiheuttaa haitan. Kun analysoitiin toissijainen päätemuuttaja, hoidonaikainen taudin eteneminen niin vaikutus elossaolokaan ennen taudin etenemistä oli vakuuttavampi.”

PFS 7,9 vs 10,4 kk vaarasuhde 0,63 (CI95% 0,52-0,75)

S 21 Rivi NO16966 jälkeen

Lisää Hurwitzin meta-analyysin tulokset PFS 6,4 vs 8,8 kuukautta, vaarasuhde 0,57 (CI 95% 0,46-0,71)

S22 Taulukko ML 18147 Rivi: **aiemmin bevasitsumabia saaneilla.**

S22 Rivi 3-6

ARCAD datan huomio katso S. 20 Rivi 17-19.

S 22. Rivi 15: Arviointiin mukaan otettujen ensilinjan tutkimusten tuloksissa on eroja solunsalpaajavaihtoehdosta johtuen. Hurwitzin meta-analyysissä 3763 ensilinjan tutkimuspotilaan aineistossa solunsalpaajayhdistelmän antama ero tasoittuu ja hyöty on hyvin merkittävä.

S23 Rivi 8-9:

RECIST 1,0 ja 1,1 väliset erot ovat hyvin pienet ja tiukat nonevaluable kriteerit tekevät sen että progressio ei mitattavien leesioiden välillä pysy tiukkana ja tarkempana. External review ollut lähes kaikissa tutkimuksissa käytössä mikäli PFS ollut päätemuuttua ja nostaa PFS muuttujan arvoa selkeästi.

S. 24 Rivi 8-10: ”Tutkimusnäyttö bevasitsumabihoidon vaikutuksista elämänlaatuun on tehty

osassa suurista tutkimuksista ja validoiduilla mittareilla. Elämänlaadun heikkenemistä ei ole todettu. Kokemus elämänlaadusta todennäköisesti...”

S 24. Rivi 14-16: AVF2107g tutkimuksessa vain kolmasosalla on tietoa elämänlaadusta ja se tarkoittaa että tieto hoidon viakutuksista on puutteellinen ja mahdollisesti harhainen. Yli 80 % kattavuus AVF 2192 ja MAX tutkimuksissa antaa luotettavan kuvauksen elämänlaadun muutoksista.”

S24. Rivi 17-18: ”Tutkimuksissa on käytetty useita erilaisia validoituja elämänlaatumittareita. Tämä vahvistaa tutkimustulosten luotettavuutta ja sovellettavuutta, kun millään mittarilla mitattuna ei tule elämänlaadun heikkenemistä.”

S 24 Taulukko 11

Mainittava ensisijainen muuttuja ensin PEAK PFS ja FIRE-3 RR. Potilasmäärät, että kyseessä on alaryhmäanalyysi, myös KRAS tulokset olisi esitettävä näistä tutkimuksista ihan niin kuin julkaisuissakin jossa RAS tulokset ovat saaneet vähän tilaa. Ensilinjan hoidon kesto, moniko lopettanut taudin etenemiseen.

S. Rivi 1-11

ARCAD database kommentti

S25 Rivi 12-17:

PEAK tutkimuksen keskeneräisyys tulisi tuoda esiin OS estimaatin osalta. Katso yleiset kommentit osuutta tarkemmin. Alaryhmäanalyysissä kokonaiselinajan suhteen vain 34% kuolemantapauksista on osoitettu OS analyysissä (41,3 vs. 28,9 kk, p ei merkittävä), mikä tekee mediaanielinajaestimaatista epäkypsän (mikä näkyy myös siinä että 41,3 kuukautta on 95% CI yläraja, joka käypähoitosuosituksen mukaan pitäisi heikentää painoarvoa huomattavasti ja lisäksi jos huomioi ettei tutkimuksessa ole alpha eikä beta-virhettä tekee sen ettei se täytä näytön asteen A eikä B kriteereitä). Mikäli kokonaiselinaja on päätemuuttuja tutkimuksessa niin analyysin ajankohta määräytyy kuolemantapausten mukaan niin että 72-75% kuolemista on todettu ennen kuin analyysin saa tehdä. Statistikko Seppo Sarnan mukaan Kaplan-Meier analyysi on voitu suorittaa ainoastaan sen takia että pisimpään eli 41,3 kuukautta elänyt potilas on kuollut.

S 25 Kuva 2:

EGFR vasta-ainehoidon ja muun hoidon lisäksi pitää lisätä armi jossa toisen ja myöhemmän linjan VEGF-inhibiitiojatko mainittu. Arvioitu että sen merkitys voisi olla hyvin merkittävä kun elinaikakäyrien erkaneminen ensilinjan EGFR vasta-ainehoidon eduksi alkaa kahden vuoden jälkeen FIRE-3 ja PEAK tutkimuksissa.

S26 kohta 5.8: Taulukko 12, 13, 14

Kautta linjan kannattaa lisätä Hurwitzin meta-analyysin tulokset tähän kun siinä on potilaskohtaisesti tiedot 3763 potilaan osalta. Myös Jose Maria Vieitez de Prado et al Ann Oncol suppl 2012;565P kannattaa lisätä.

S 26 Rivi 15-16 väliin kannattaa lisätä kappale ML18147 tutkimuksesta. Österlund et al Ann Oncol 2012;abstr 571P jossa on näytetty että 820 potilaan tutkimuksessa ei ollut eroa solunsalpaajyhdistelmän suhteen.

S 28 Taulukko 17:

Sokkouttaminen on helppoa ja protokollat saa halutessaan nähtäväksi. Olen osallistunut uempaan näistä tutkimuksista ja bevasitsumabin osalta sokkouttaminen on helppoa kun potilas ei saa subjektiivisia haittoja lääkkeestä ja se on täysin läpinäkyvä.

S29 Rivi 12-14:

Tutkimuksessa elämänlaatukysely tehdään aina ennen vastearviotutkimustulosten kertomista eli potilas ei siinä vaiheessa tiedä tippuuko tutkimuksesta vaiko ei.

S 29. Rivi 24-29:

Kun katsoo kenelle bevasitsumabia käytettiin HUSissa puolentoista vuoden aikana 2004 ja 2005 niin huomaa ettei bevasitsumabia anneta kaikille vaan niille jotka ovat hyväkuntoisia ja joilla ei ole kontraindikaatioita (Österlund et al Onco Targets Therapy 2014;7:1177–1184). Tämä tieto kannattaisi lisätä tähän.

S31. Rivi 4-8:

Kriteerien tulkinta käytännön elämässä vaihtelee. Hoitoa saatetaan jatkaa löysemmin kriteerein. Tähän minun on vaikea yhtyä. Bevasitsumabi progressiossa solunsalpaajan ristikkäisvaihto on paljon tehokkaampi toimenpide kuin tehottoman ensilinjan solunsalpaajyhdistelmän ja bevasitsumabin jatkaminen (Tournigand J Clin Oncol 2004;22:229-37). Tämä ei ole realistinen pelko.

S 31. Taulukko 21

Rivi kokonaiselossaoloaika Vaikutus: 1,4-7,7 ; Näytön aste: matala kohtalainen; Validiteetti: Merkittäviä rajoituksia Ei merkittäviä rajoituksia; Sovellettavuus: Merkittäviä rajoituksia Ei merkittäviä rajoituksia

Rivi Elossaoloaika ennen taudin etenemistä Näytön aste: kohtalainen vahva; Sovellettavuus: Merkittäviä rajoituksia Ei merkittäviä rajoituksia

Rivi Vasteisuus Näytön aste: matala vahva; Tulosten yhteneväisyys: Merkittäviä rajoituksia Ei merkittäviä rajoituksia;

Rivi Elämänlaatu Näytön aste: erittäin matala kohtalainen; Validiteetti: Erittäin merkittäviä rajoituksia Merkittäviä rajoituksia

S32 Rivi 5: "Validiteettiin liittyy joitain rajoituksia elämänlaadun osalta."



Kokonaiselinajan osalta ei ole epätarkkuutta loppumuuttujan suhteen ja isoissa rekisteröintitutkimuksissa on jatkohoitojen merkitys pienempi niin kuin tuoreessa AVEX tutkimuksessa myös. ARCAD datan mukaan näissä tutkimuksissa PFS ja OS korrelaatio on hyvä kun elossaoloaika ensimmäisen progression jälkeen on puolet tai alle kokonaiselinaikaan nähden.

S32 Rivi 6-8: "Vasteiden ilmaantuvuusosuudet vaihtelevat merkittävästi tutkimusten välillä johtuen solunsalpaajayhdistelmien perusteesta. Bevasitsumabilisä on 10 % luokkaa suurimmassa osassa tutkimuksia. Elämänlaatuvarikutusten arvioinnissa on käytetty useita erilaisia elämänlaatumitäreitä. Tämä vahvistaa tutkimustulosten luotettavuutta kun eri validoiduilla mittareilla mitattuna ei ole tullut elämänlaadun heikkenemistä bevasitsumabin haittavaikutusten aiheuttamana."

S32 Rivi 9-11: Pääsääntöisesti vaikuttaa siltä että tutkimusväestö on parempikuntoista kuin hoidon kohteena oleva väestö Suomessa, mutta Helsingin yliopistollisen sairaalan käyttökokemuksen osoittavat että lääkettä käytetään harkitusti ja oikein tutkimusta vastaavin tuloksin ja haittavaikutuksin (Österlund et al Onco Targets Therapy 2014;7:1177-1184). Tutkimusväestön valikoituminen on tyypillistä syöpälääketutkimuksessa ja se on näytetty Skandinaavisessa tutkimuksessa (Sorbye et al Cancer 2009;20:2679-4687). Sorbyen julkaisua tutkimuspopulaation valikoitumisesta voi hyvin käyttää tässä viitteenä ja HYKSin kokemukset ovat myös merkittävä näyttö sovellettavuuden osalta.

S 33 Rivi 4-7: "Bevasitsumabin yleisimmät haitat ovat korkea verenpaine, väsymys ja heikkous, ripuli sekä vatsakivut, proteinuria, verenvuoto, haavanparanemisongelmat, perforaatiot ja tromboemoliset tapahtumat. ). Hurwitzin 3763 potilaan meta-analyysin mukaan 62% potilaista saavat vakavan tai henkeäuhkaavan haitan solunsalpaajilla yksinään, kun 72% saavat sen solunsalpaajan ja bevasitsumabin yhdistelmällä levinnyttä suolistosyöpää sairastavilla (Hurwitz et al 2013;18:1004-12)."

Taulukko 22 Pitää lisätä että tässä on kyseessä bevasitsumabin haitoista yhdistettynä solunsalpaajiin.

SPCstä on otettu bevasitsumabin haitat listauksesta solunsalpaajiin yhdistettynä. Bevasitsumabin ominaishaitat ovat epäselvästi ilmaistu (verenpaine, proteinuria, verenvuoto, haavanparanemisongelmat, perforaatiot ja tromboemoliset tapahtumat). Hurwitzin meta-analyysin mukaan 62% potilaista saavat vakavan tai henkeäuhkaavan haitan solunsalpaajilla yksinään, kun 72% saavat sen solunsalpaajan ja bevasitsumabin yhdistelmällä levinnyttä suolistosyöpää sairastavilla (Hurwitz et al 2013;18:1004-12). Haitat Suomalaisessa väestössä olisivat olleet arvioitavissa HUS:n aineiston julkaisussa (Österlund et al Onco Targets Therapy 2014;7:1177-84) ja subjektiivisiä haittoja ilmeni vähän. Hypertension prognostinen ja prediktioivinen merkitys ovat myös jääneet huomioita (Österlund et al. Br J Cancer 104:599-604).

S33 Rivi 14: "kohonnut verenpaine tutkimuksen alussa tai jotka saava verenhennuslääkkeitä). Näistä potilasryhmistä on runsaasti tietoa faasi IV tutkimuksissa mihin on osallistunut tuhansia



potilaita (Van Cutsem Ann Oncol 2009;20:1842-7; Kozloff Oncologist 2009;14:862-70, Hurwitz Clin Oncol 2014;26:323-332). Haittavaikutusprofiilit ovat pysyneet samana ja altistavista tiloista on tullut lisätietoa esimerkiksi fisteleistä, verenohennuslääkkeiden vaikutuksesta ja valtimotukokselle altistavista tekijöistä.”

S 34 Rivi 6:

Valtaosa vakavista haitoista tulee 3kk sisällä ja niin myös kohonnut verenpaine.

S 34 Rivi 14: kun leikkaushaava on parantunut täysin. Bevasitsumabi tulee tauottaa 6-8 viikkoa ennen elektiivistä leikkausta ja 4 viikkoa ennen hampaanpoistoa. ”

S 34 Rivi 22-27:

Tässä yli 65-vuotiaiden potilaiden SEER database aineistossa ei ole voitu kontrolloida esim. primaarituumorin vaikutusta suhteessa leikkaukseen, mikä sydänsairaus on ollut kyseessä (vain 6 kk sisällä sairastettu on kontraindikaatio ja tässä kaikki ovat mainittu kontraindikaatioina) ja pää- vs sivudiagnooseja. Jo kontrolloitu hypertensio on esimerkiksi varoitussignaali tämän aineiston perusteella. Faasi IV tutkimusaineistojen pohjalta on opittu valitsemaan potilaat oikeammin. Alkututkimuksissa oli 17,9% yli 65-vuotiaista valtimotapahtuma jos anamneesissa oli tapahtuma aiemmin mutta myöhemmin ainoastaan 5,9 %:lla esimerkkinä.

Tämä aineisto yliarvioi relatiivisten kontraindikaatioiden merkityksen.

S 35 Rivi 1-2: ”Vakavan tai henkeä uhkaavan haitan sai 72% potilasita jotka saivat bevasitsumabia yhdessä solunsalpaajahoidon kanssa ja 62% pelkkää solunsalpaajaa saavista (Hurwitz Oncologist 2013;18:1004-12). Vastaavasti FIRE-3 tutkimuksessa osuudet olivat 71% setuksimabi ja 64% bevasitsumabihaarassa. PEAK tutkimuksessa 91% pantimumabilla ja 83% bevasitsumabilla”.

S 37 Rivi 10-13:

Kanadalainen cost-benefit on jäänyt arviointiryhmältä huomioimatta (Lawrence D et al. J Med Econ 2013;16:1387-98).

S37 Rivi 23: ”riittäviä hoidon kustannuksiin nähden. Isobritanniassa julkishallinnon (NHS) piirissä olevat potilaat hoidetaan kuitenkin ESMOn hoitosuosituksen mukaan NICEsta riippumattoman tahon arvioinnin pohjalta samoin periaattein kuin esimerkiksi Suomessa ja Länsi-Euroopassa, eikä NICE:n kummankaan raportin päätelmät ole pohjana hoitopäätöksille Britanniassa <http://www.england.nhs.uk/ourwork/pe/cdf/cdf-drug-sum/> .”

S 37 Rivi 49: ajanjaksolta, vaan ainoastaan noin 70% ajasta ennen taudin etenemistä oletettiin sisätvän arvioitavia hoitoja. Hoidon kesto on ollut 6-7,8 kuukauden välillä valtaosassa tutkimuksia, joten oletamus on validi. On epäselvää missä määrin tämä vastaa suokalaista hoitokäytäntöä. Tämä vastaa täysin näyttöä Suomalaisesta Helsingin yliopistollisen keskussairaalan aineistoa jossa hoidon kesto oli 7.8 kuukautta (Österlund et al Onco Targets Therapy 2014;7:1177-84). Tähän liittyvää epävarmuutta on tarkasteltu herkkyysanalyysissä. Täten tähän ei liity merkittävää epävarmuutta ja asiaa on myös tarkasteltu

herkkyysanalyyseissä. koskee täten myös S 40 Rivi 6-10 ja S 42 Rivi 31-33.

S38 Rivi 1-2: Taudin etenemisen jälkeisen hoidon kokonaiskustannuksiksi oletettiin 2317€/kk mikä kattaa hyvin solunsalpaajakustannuksen ja oireenmukaisen hoidon kustannuksen. Arvioon liittyy epävarmuutta...”

Julkaistun tiedon mukaan ristikkäisvaihto on tavallisempaa solunsalpaaja yksinään saaneilla potilailla ja täten kustannustaakka lienee suurempi pelkkää solunsalpaajaa saaneilla. Oireenmukaisen hoidon kesto on kohtalaisen lyhyt suolistosyöpöpotilailla (alle 6 kuukautta) josta ajasta potilaat ovat oireettomia/vähäoireisia lähes loppuun asti. Kustannukset Färkkilän aineistosta ovat muodostuneet erityisosaamista saaneista potilaista HUSissa ja kotisairaalan silloin tällöin soittokontaktissa olevilla on täten huomattavasti pienempi oikeassa elämässä. En täten pidä tätä kustannusepävarmuutta merkittävänä, mutta kylläkin kohtuullisen suurena. Tämä koskee myös S 42 Rivi 23-29.

S. 40 Rivi 8: Bevasitsumabin kokonaiselossaoloaika mallinnuksessa (2,6 vuotta) on suurempi kuin kliinisen tutkimusnäytön perusteella voisi olettaa on sama kuin mitä bevasitsumabitutkimuksissa viimeisen vuoden aikana on julkaistu. Mediaani elossaoloaika on uusimmissa tutkimuksissa ollut 25,6 – 28,9 – 31,2 – 41,7 kk (FIRE-3, PEAK, CALGB, TRIBE), mutta suurempi kuin ennen EGFR vasta-aineiden aikakautta (ks. Kliininen vaikuttavuus, luku 5).

S 42 Rivi 19-21:

Oksaliplatiinipohjaisen hoidon kustannusvaikuttavuuslaskenta on hyvin ongelmallista kun keskimääräinen kumulatiivinen siedetty annos on 780mg/m<sup>2</sup> oksaliplatiinia mikä täyttyy noin 10 hoidon myötä (5 kk myötä) ja tämän jälkeen yli puolella on tauotettava oksaliplatiini, jolloin mitataan stop and go tai maintenance strategiaa mielummin. Cairo 3 tutkimuksesta yhdistettynä NO16966 voisi tehdä analyysin, mutta se ei ole mielekäästä kun CALGB 80405 tutkimuksesta tehdään realistinen HTA analyysi huomioiden ensilinjan ja myöhemmän linjan hoidot ja ennustetekijät tutkimuksessa jossa bevasitsumabin ja setuksimabipohjaisen hoidon elinaika oli sama (31,2 vs 32,0 kuukautta) KRAS ja RAS villintyytyn potilailla (Venook Proc ASCO 2014 ja Ann Oncol 2014;suppl sekä Lenz Ann Oncol suppl 2014).

S. 45 Rivi 7:

Rajoitteet on hyvä mainita tässä.

S 45 Rivi 13-17

Kanadalainen cost-benefit on jäänyt arviointiryhmältä huomioimatta (Lawrence D et al. J Med Econ 2013;16:1387-98).

S 46 Rivi 17 ja S 47 Rivi 5-9 ja S. 47 Rivi 13-15:

Bevasitsumabin kokonaiskustannukset ovat hyvin samankaltaiset myös tällä toisella lähestymistavalla mikä osoittaa että epävarmuustekijät bevasitsumabimallissa ovat aika lähellä totuutta ja estimoitu elinaika vähän pidempi (3,0v vs 2,6v) ja hoidon kesto samaten. Tässä on huomioitu paremmin lääkekustannukset esimerkiksi panitumumabikustannus bevasitsumabihaarassa ja siitä huolimatta progression jälkeiset kustannukset ovat samaa

suuruusluokkaa.

S 47 Rivi 28-33:

Elinaikaestimaattia 4,1 vuotta ja julkaistua dataa (PRIME 2,2 vuotta ja PEAKissä 3,4 vuotta) ei ole kritisoitu panitumumabin osalta. Missään tutkimuksessa ei ole julkaistu näin pitkää elinaikaa EGFR vasta-aineilla. Vertaa bevasitsumabin olettamus 2,6 vuotta ja viimeisen vuoden aikana julkaistut tutkimukset joissa kaikissa se on ylittynyt. PEAK tutkimuksen elinaikaestimaattiin liittyvä epäkyypsyys kannattaisi ehkä myös mainita selkeästi ja se että kyseessä on pienen faasi II tutkimuksen alaryhmäanalyysin kuin on tehty S. 49 Rivi 7-15.

S. 51 Rivi 6-10:

Kanadalainen cost-benefit on jäänyt arviointiryhmältä huomioimatta (Lawrence D et al. J Med Econ 2013;16:1387-98).

S 51. Taulukko 30:

Setuksimabi pinta-ala 1,79m<sup>2</sup>, bevasitsumabipainolla 80 kg vastaa 144 cm pituista. Keskimääräinen pinta-ala suomalaisväestössä on 1,73m<sup>2</sup>

S 52 Rivi 12-16:

Hävikki tulisi käsitellä samoin kaikissa analyyseissä jotta ne ovat vertailukelpoisia.

S 52 Rivi 22-23:

Kokonaiskustannus 42000€ bevasitsumabihoidolle on matala ja niin myös setuksimabin kokonaiskustannus.

S 52 Rivi 32-37:

FIRE-3 tutkimuksen kaikki tarkat hoitoajat bevasitsumabin, setuksimabin, irinotekaanin ja 5.fluorourasiilin osalta on julkaistu abstraktimuodossa ja ovat huomattavasti pidemmät kuin laskelman oletukset 4 ja 5 kuukautta.

S 53 Rivi 1-3:

PEAK tutkimuksen oletettu jatkohoito ja ristikkäisvaihto vastaa paremmin nykykäytäntöä. Modest on abstrakteina julkaissut tarkat tiedot jatkohoidoista joten ne on mahdollista lisätä korjattuun malliin luotettavasti.

S 53 Rivi 8:

Olettamus bevasitsumabin osalta on tässä mallissa 2,4 vuotta. Setuksimabin oletus on 2,8 vuotta on pidempi kuin sillä aikaisemmin julkaistut mediaani elinajat (CRYSTAL 2,4 vuotta, OPUS 1,7 vuotta,CALGB 2,7 vuotta, FIRE-3 2,4 vuotta). Katso myös S 56 Rivi 15-20.

S 55 Rivi 13-16:

Tarkat tiedot ovat olemassa ja pidemmät kuin mallinnoksessa arvioidut. Pitää korjata.

S 56 Rivi 5-13:

Annosteluvääritys tulisi korjata.

S 57 Rivi 26-29:

Suomessa Helsingin yliopistollisessa sairaalassa otettiin bevasitsumabi käyttöön kesäkuussa 2004. Lääke tuli lääketieteellisesti indisoitujen potilaiden käyttöön, mutta alkuvaiheessa kontraindikaatiot olivat tiukemmat kunnes tuli enemmän tutkimusnäyttöä. HYKSin periaate on mielestäni ainoa oikea. EGFR lääkkeiden osalta HYKS otti lääkkeen käyttöön huomattavasti myöhemmin kuin esimerkiksi TYKS mutta kaikki lääketieteellisesti perustellut potilaat saivat lääkkeen kun siitä osoitettiin elinajan tuplaantuminen kolmanen linjan hoidossa (Karapetis NEJM 2007). Olen myös kartoittanut jokaisen uuden suolistosyöpälääkkeen (kestoinfuusio 5-fluorourasiili, irinotekaani, oksaliplatiini, bevasitsumabi, panitumumabi, setuksimabi) ensikäyttökokemukset demografian, PFS, OS ja haittojen osalta. Hoitotulokset ovat kautta linjan olleet hyvin lähellä julkaistua dataa. Lääkettä on pääsääntöisesti käytetty tutkimustulosten mukaisesti hyvällä menestyksellä.

S 58. Rivi 40-41:

Hoidon tauotus hyvässä tautivaiheessa on hyvä tapa näyttää potilaalle mikä on elämänlaatu ilman hoitoa ja hoidoilla. Rehellinen vertailu on sen jälkeen mahdollinen. Ajanpuute vastaanotolla on myös sellainen tekijä joka herkästi ohjaa lääkehoitoihin kun se on huomattavasti helpompaa ja nopeampaa.

S 60 Rivi 5-6:

Tähän on välillinen vastaus kun selvitettiin suolistosyöpäpotilaiden tiedontarvetta ja kyselyn pohjalta perustettiin Colores potilasyhdistys jossa kaikki suolistosyövän asiantuntijat ovat osallistuneet tiedotusmateriaalin tekemiseen ja koulutukseen. Potilasyhdistys Coloresiltä voi halutessa kysyä lisätietoa, minulla ei ole kyselyn tuloksia käytettävissäni.

S 61 Rivi 24-26:

Koen itse tärkeäksi että potilas voi osallistua hoitovaihtoehtojen kartoittamiseen kun suolistosyövässä on paljon hyviä vaihtoehtoja tänä päivänä. Haittavaikutuskirjo ja sen vaikutus elämänlaatuun ovat tekijöitä joista mielestäni pitää keskustella potilaan kanssa. Kuratiivisen hoitotavoitteen kohdalla valitaan tehokkain hoito = biologinen lääke yhdistelmäsolunsalpaajan kanssa, mutta kapesitabiini ja bevasitsumabi saattaa olla kaiken paras vaihtoehto osalle.

# Myyntiluvan haltijoiden kommentit

**Nimi:** Jarmo Hahl, HE Manager (ext)

**Organisaatio:** Amgen AB, sivuliike Suomessa

**Taustatieto:** Myyntiluvan haltija

## Yleiset kommentit:

Arviointiluonnos on kattava selvitys tärkeästä aiheesta. Mielestämme arviointiluonnos pitäisi kuitenkin päivittää vastaamaan nykyistä hoitokäytäntöä ja perustua viimeisimpään tutkimustietoon. Tämä parantaisi selvästi arviointiluonnoksen merkittävyyttä ja käyttökelpoisuutta.

Arviointiluonnoksen tiivistelmässä bevasitsumabi asetetaan perusteetta ensisijaiseksi biologiseksi vaihtoehdoksi pelkkien sytostaattien lisäksi. Lisäksi RAS-mutaation vaikutus suolistosyöpäpotilaiden hoidon valinnassa on pääosin jätetty huomioimatta ja bevasitsumabia verrataan pelkkään sytostaattihoitoon. Kaikilla biologisilla lääkkeillä on merkittävä rooli levinnyttä suolistosyöpää sairastavien potilaiden hoidossa yhdistettynä sytostaattihoitoihin.

Nykyisten kansainvälisten hoitosuosittelujen (esim. ESMO, NCCN) mukaan ensilinjan hoitovalinnat perustuvat RAS-mutaatiostatukseen ja suolistosyöpäpotilaista 50 % on ns. RAS villin tyyppin potilaita. Nykyisessä hoitokäytännössä RAS villin tyyppin potilaan hoidossa kaikki kolme biologista valmistetta ovat käytössä riippuen hoidon tavoitteesta.

Viimeisen 10-15 vuoden aikana suolistosyövän hoito on kehittynyt erityisesti sytostaattihoitojen, biomarkkereiden ja biologisten hoitojen osalta. Bevasitsumabin suurin kliininen hyöty on osoitettu käytöstä poistuneella sytostaattikombinaatiolla (IFL) aikana, jolloin muita hoitovaihtoehtoja (esim. oksaliplatina tai EGFR-estäjät) eivät vielä olleet rutiinisti saatavilla. Nykyhoidossa biologisilla lääkkeillä on olennainen osuus levinnyttä suolistosyöpää sairastavien potilaiden hoidossa, ja EGFR-estäjät ovat tulleet bevasitsumabin rinnalle merkittävänä hoitovaihtoehtona RAS villin tyyppin potilaille.

Mielestämme bevasitsumabin kustannusvaikuttavuusanalyysi ei kuvaa nykytilannetta (vrt. luonnoksen s. 18, r. 3). Bevasitsumabin kustannusvaikuttavuusanalyysi perustuu elinaikahyödyn osalta IFL-tutkimuksiin ja niistä johdettuihin parametriestimaatteihin. Mallinnuksen tuloksena saatu vuoden elinaikahyöty on epäuskottava. Kuten arviointiluonnoksen taulukosta 4 käy ilmi, eniten Suomessa käytetty sytostaattikombinaatio on FOLFOX/XELOX. Kustannusvaikuttavuusanalyysi olisi pitänyt ensisijaisesti tehdä tässä vertailuasetelmassa, johon on olemassa myös satunnaistettu, myyntiluvan haltijan itsensä tekemä iso faasin III tutkimus (NO16966). Tässä tutkimuksessa havaittu OS-hyöty oli 1,4 kuukautta.

Arviointiryhmän mukaan EGFR-estäjien tutkimustuloksiin liittyy epävarmuutta, koska RAS-analyysi on tehty jälkikäteen ja myöhempien linjojen hoidot sekoittavat tulosta. Fimealle toimitettu panitumumabia koskeva aineisto perustuu nykyhoitokäytäntöön ja viranomaisen hyväksymään käyttöaiheeseen (RAS villin tyyppin potilaat). Arviointiryhmän näkemyksen mukaan esim. PEAK-tutkimus on ns. alaryhmäanalyysi, mikä ei pidä paikkaansa. Hoidon

tehoparametrit RAS villin tyyppin potilailla olivat ennalta määritettyjä tutkimuksen sekundaarisia päätetapahtumia ja nämä nykyisen käyttöaiheen mukaiset potilaat on analysoitu tutkimusaineistosta erikseen sen jälkeen kun RAS-mutaatiostatuksen merkitys suolistosyövässä oli selvinnyt. PEAK-tutkimus ei ole hypoteesien luomiseen ja jatkotutkimukseen tähtäävä alaryhmäanalyysi, vaan panitumumabin tehoa ja turvallisuutta myyntilupaviranomaisen määrittämässä käyttöaiheessa selvittävä tutkimus.

Arviointiluonnoksen mukaan hoitojen vaikuttavuutta ei voida arvioida ensilinjan hoidon jälkeen tapahtuneen hoitojen sekoittuneisuuden vuoksi. Olemme asiasta eri mieltä. Ainoa ero tutkimuspotilaiden hoidossa on ensilinjan hoito; seuraavissa linjoissa potilaita on hoidettu kliinikon näkemyksen mukaan parhaalla mahdollisella tavalla ilman rajoituksia. Bevasitsumabin IFL-rekisteröintitutkimus on tähän poikkeus. Tutkimuksen aikana nykyaikaisia jatkohoitoja ei ollut käytettävissä ja kontrolloidun hoitoon potilailla ei ollut mahdollista saada bevasitsumabia missään vaiheessa. Sen sijaan bevasitsumabihaarassa potilaille tarjottiin tutkimussuunnitelman mukaisesti mahdollisuutta jatkaa bevasitsumabihoidolla (Hurwitz 2004, AVF2107g, ss. 2336-2337).

Mielestämme tulisi huomioida, että uudet EGFR-estäjiä ja bevasitsumabia vertailevat tutkimukset ovat nykyisen hoitokäytännön mukaisia – ja niissä EGFR-estäjät ovat osoittautuneet RAS villin tyyppin potilailla tehokkaiksi hoitovaihtoehtoiksi. Näissä tutkimuksissa potilailla on ollut kaikki nykyaikaiset hoitovaihtoehdot käytössä. Näin ollen bevasitsumabin kustannusvaikuttavuusanalyysin perusteena käytetty vanha hoitokäytäntö ei anna perusteita johtopäätöksiin potilaan hoidosta tänä päivänä.

#### **Yksityiskohtaiset kommentit ja korjausehdotukset:**

s. 6, r. 18-20:

Arviointiluonnoksessa bevasitsumabi asetetaan ensisijaiseksi biologiseksi vaihtoehtoksi pelkkien sytostaattien lisäksi. Kuitenkin kansainvälisten hoitosuosituksenkin mukaan (van Cutsem 2014; ESMO Guidelines, Benson 2014; NCCN Guidelines), ensilinjan hoitovalinnat perustuvat RAS-mutaatiostatukseen ja RAS villin tyyppin potilaan hoidossa kaikki kolme biologista valmistetta ovat käyttökelpoisia riippuen hoidon tavoitteesta. Arviointiluonnos antaa ymmärtää, että EGFR-estäjät ovat harkinnanvaraisia toissijaisia vaihtoehtoja. Tälle näkökannalle ei ole perusteita.

s. 7, r. 6-14:

PEAK ja FIRE-3 ovat uusimpia biologisia hoitoja vertailevia tutkimuksia. Tutkimuksissa havaittu elinaikahyöty bevasitsumabiin verrattuna on merkittävä ja todellinen. Arviointiryhmän näkemyksen mukaan näiden tutkimusten tulokset perustuvat alaryhmäanalyysiin, ja tutkimuksilla on muitakin rajoitteita, kuten erot jatkohoidoissa, mistä syystä tutkimuksia ei mielestämme ole otettu huomioon riittävällä painoarvolla. PEAK-tutkimuksen hoidon tehoparametrit RAS villin tyyppin potilailla olivat kuitenkin ennalta määritettyjä tutkimuksen sekundaarisia päätetapahtumia ja nämä nykyisen indikaation mukaiset potilaat on analysoitu tutkimusaineistosta erikseen. Nämä uudet, nykyisten käyttöaiheiden mukaiset julkaistut tutkimukset tulisi olla bevasitsumabin arvioinnin lähtökohtana erityisesti RAS villin tyyppin potilailla (50 % potilaista).

s.7, r. 33-36:

Bevasitsumabin taloudellisen arviointiin liittyy merkittävää harhaa taustalla olevan

kokonaiselossaoloajan harhaisen estimaatin vuoksi. Kokonaiselinajan ekstrapoloinnissa käytetyt tutkimukset (erityisesti käytöstä poistunut IFL-sytostaattiyhdistelmään vertailu) eivät vastaa nykyistä hoitokäytäntöä eikä niiden perusteella mallintamalla saatu elinaikahyöty, eikä siten myöskään inkrementaalinen kustannusvaikuttavuussuhde ole uskottava.

s. 7, r. 50-51:

Luonnoksessa todetaan panitumumabin taustalla oleva tutkimustiedon olevan rajoittunutta. Panitumumabilla on kuitenkin johdonmukaista näyttöä siitä, että yhdistettynä nykyaikaiseen sytostaattihoitoon (FOLFOX) saadaan merkittävä elinaikahyöty. Oletamme arviointiryhmän näkemyksen tiedon rajoittuneisuudesta viittaavan muulla arviointiluonnoksessa esitettyyn tulkintaan PEAK-tutkimuksesta alaryhmäanalyysinä ja jatkohoitujen sekoittuneisuudesta. Toistamme näkemyksemme siitä, että PEAK-tutkimus ei ole alaryhmäanalyysi. Hoidon tehoparametrit RAS villin tyyppin potilailla olivat ennalta määritettyjä tutkimuksen sekundaarisia päätetapahtumia ja nämä nykyisen indikaation mukaiset potilaat on analysoitu tutkimusaineistosta erikseen. Lisäksi toistamme, että jatkohoidon sekoittuneisuus ei ole harhaa tai epävarmuutta tuottava tekijä; ainoa ero potilaiden hoidossa on ensilinjan hoito. Seuraavissa linjoissa potilaita on hoidettu klinikon näkemyksen mukaan parhaalla mahdollisella tavalla ilman rajoituksia ja jatkohoidot ovat tasapainossa. Bevasitsumabin IFL-rekisteröintitutkimus on poikkeus tähän. Tutkimuksen aikana nykyaikaisia jatkohoitoja ei ollut käytettävissä ja kontrollihaaran potilailla ei ollut mahdollista saada bevasitsumabia missään vaiheessa (ns.cross-over ei ollut sallittu). Sen sijaan bevasitsumabihaarassa potilaille tarjottiin tutkimussuunnitelman mukaisesti mahdollisuutta jatkaa bevasitsumabihoidolla (Hurwitz 2004, AVF2107g, ss. 2336-2337).

s. 8, r.1-2:

Näkemyksemme mukaan, kuten arviointiryhmä myös toteaa, tutkimusnäyttö bevasitsumabin vaikutuksesta kokonaiselossaoloaikaan on harhaista ja epäluotettavaa, eikä sitä pitäisi nyt käytetyllä tavalla soveltaa bevasitsumabin taloudellisessa arvioinnissa.

s. 15, r.1-2, Taulukko 4:

Taulukosta 4 käy ilmi, että eniten Suomessa käytetty sytostaattikombinaatio on FOLFOX/XELOX. Arviointi ja kustannusvaikuttavuusanalyysi olisi pitänyt ensisijaisesti tehdä tässä vertailuasetelmassa, johon on olemassa myös satunnaistettu, myyntiluvan haltijan itsensä tekemä iso faasin III tutkimus (NO16966), kuten arviointiluonnoksessa s. 42 r. 19 todetaan.

s. 16, r. 4-7:

Mielestämme arvioinnin lähtökohtaan sisältyy perustavanlaatuinen ongelma. Bevasitsumabin arvioinnin tulisi perustua nykyisten hoitovaihtoehtojen vertailuun, ei pelkkään solunsalpaajavertailun. Myös muut biologiset valmisteet tulisi ottaa huomioon ensilinjan vaihtoehtona.

s. 21, r. 20-27:

Arviointiluonnoksessa todetaan, että vain 29 % potilaista on saanut NO16966 tutkimuksessa bevasitsumabia taudin etenemiseen asti, ja tätä pidetään perusteena tutkimuksen soveltumattomuudelle arviointiin. Tutkimuksissa ja kliinisessä käytännössä on kuitenkin yleistä, että hoito keskeytetään tai tauotetaan ennen taudin etenemistä. Monesti tässä tilanteessa samaa hoitoa voidaan jatkaa myöhemmin taudin edettyä. Tutkimuksissa tämä merkitään kuitenkin hoidon lopettamiseksi. Sama pätee myös EGFR-tutkimuksiin.

s. 25, r. 1-11:

Arviointiluonnoksessa annetaan ymmärtää, että biologisten valmisteiden vertailevia tutkimuksia

ei voida hyödyntää, koska myöhempien hoitolinjojen hoidot vaikuttavat kokonaiselossaoloaikaan. Useissa vertailututkimuksissa (PEAK, FIRE-3) on kuitenkin osoitettu, että aloitettaessa hoito RAS villin tyypin potilaille EGFR-vasta-aineella bevasitsumabin sijaan potilaiden kokonaiselossaoloaika pitenee huomattavasti. Ainoa ero hoitovaihtoehtoissa on se, millä hoito aloitetaan, mikä määrää myös jatkohoidon sekvenssin (EGFR-estäjä -> VEGF-estäjä (bevasitsumabi) vs. VEGF-estäjä -> EGFR-estäjä). Se, että hoidot jatkohoidossa 'sekoittuvat', ei ole harhan lähde, vaan varmistaa sen, että erot havaitussa kokonaiselinajassa perustuvat juuri ensilinjan hoitovalintaan.

Suorien vertailututkimusten jättäminen huomiotta on arvioinnin kannalta perustavaa laatua oleva ongelma.

s. 25, r. 12-17:

Arviointiryhmän näkemyksen mukaan esim. PEAK-tutkimus on ns. alaryhmäanalyysi, mikä ei pidä paikkaansa. Kuten todettua, hoidon tehoparametrit RAS villin tyypin potilailla olivat ennalta määritettyjä tutkimuksen sekundaarisia päätetapahtumia ja nämä nykyisen indikaation mukaiset potilaat on analysoitu tutkimusaineistosta erikseen.

RAS status on otettu huomioon kansainvälisissä hoitosuosituksissa ja valmisteiden käyttöaiheissa, eikä sen osalta voida enää puhua hypoteesinasettelusta.

s. 25, s. 25-26, kuva 1:

Kuva 1 antaa harhaanjohtava kuvan PEAK-tutkimuksen jatkohoidoista. Kuvassa Pmab-haaran tulisi jakaantua Bmab (40 %) ja muu hoito –haaroihin. Kuten jatkohoidon prosenttiosuuksista havaitaan, hoidot eri haarojen välillä ovat tasapainossa keskenään. Sama pätee kuvaan 2. Tämä kuvastaa sitä, että tutkimuksissa kaikki potilaat pyritään hoitamaan kliinikon näkemyksen mukaan parhaalla mahdollisella tavalla ensilinjassa annetun tutkimushoidon jälkeen.

Tutkimuksessa sytostaattirunko vaihtuu taudin edetessä esimerkiksi oksaliptinapohjaisen hoidon jälkeen irinotekaanipohjaiseksi ja samalla biologiset valmisteet vaihtuvat ristiin. PEAK-tutkimuksessa panitumumabihaaran potilaista 40 % sai jatkohoidossa bevasitsumabia. Vastaavasti tutkimuksen bevasitsumabihaaran potilaista 37 % sai jatkohoidoissa EGFR-estäjää. Siten tutkimushaarojen potilaat altistuivat tasapuolisesti biologisille valmisteille.

s. 28, r. 12, Taulukko 18:

AVF2107g tutkimukseen liittyy *'todennäköinen harha'* (nyt kategorisoitu luokkaan *'harhan todennäköisyys epäselvä'*), koska kontrollihaaran potilailla ei ollut mahdollista saada bevasitsumabia missään vaiheessa. Sen sijaan bevasitsumabihaarassa potilaille tarjottiin protokollan mukaisesti mahdollisuutta jatkaa bevasitsumabihoidolla (Hurwitz 2004, AVF2107g, ss. 2336-2337).

s. 34, r. 11-12:

Luonnoksessa todetaan kokonaiselossaoloajan estimoinnin menettelyn olevan läpinäkyvästi raportoitu ja sen vaikutuksia kyetyn arvioimaan. Mielestämme esitetyllä tavalla tehdyt herkkyysanalyysit mallissa käytetyn estimaatin (tai tarkemmin: laskennassa käytetyn HR-estimaatin) ympärillä on riittämätön keino taustalla olevan tutkimusaineiston harhaisuuden vuoksi. Valitun menettelyn vaikutusta tuloksiin voitaisiin arvioida esim. toistamalla analyysi vertailuasetelmassa sytostaattikombinaatioon FOLFOX/XELOX, johon on olemassa myös satunnaistettu, myyntiluvan haltijan itsensä tekemä iso faasin III tutkimus (NO16966).

s. 34, r. 19-21:



Arviointiluonnoksen mukaan edellisessä kommentissa mainittu vertailu olisi ollut mahdollinen, ja asiaa on selvityksessä pohdittu. Syitä siihen, miksi vertailua ei kuitenkaan tehty, ei arviointiluonnoksessa raportoida. Mikäli syy on se, että 29 % potilaista on saanut NO16966 tutkimuksessa bevasitsumabia taudin etenemiseen asti, sitä ei voida pitää riittävänä, jos paras vaihtoehto on nyt toteutettu mallinnus. Tutkimuksissa ja kliinisessä käytännössä on yleistä, että hoito keskeytetään tai tauotetaan ennen taudin etenemistä. Monesti tässä tilanteessa samaa hoitoa voidaan jatkaa myöhemmin taudin edettyä. Tutkimuksissa tämä merkitään kuitenkin hoidon lopettamiseksi.

s. 36, r.24-26; s.37, r. 2-4:

Bevasitsumabimallin hoitovaikutusten (elossaoloaika ennen taudin etenemistä ja kokonaiselossaoloaika) estimointi perustuu tutkimukseen (AVF2107g), jonka pohjana oleva sytostaattihoido (IFL) ei vastaa nykyhoitoa, ja jossa myös tutkimussuunnitelman mukaiset jatkohoidot aiheuttavat merkittävää harhaa (ks. edellinen kommentti). Tämän tutkimuksen lisäksi hoitovaikutusten estimoinnissa käytettiin BICC-C –tutkimusta, joka oli potilasmäärältään pieni faasi III-tutkimuksen amendementti. Valitulla tavalla mallinnettuna malli tuottaa kliinisissä tutkimuksissa havaituista, myös arviointiluonnoksessa raportoiduista kokonaiselossaoloaikatuloksista voimakkaasti poikkeavan elinaikatuloksen. Mielestämme valittu malli ei ole tarkoituksenmukainen ottaen huomioon nykyiset hoitovaihtoehdot ja viimeisimmät tutkimustulokset.

s. 38, r. 2:

Arviointiluonnoksessa on muutamissa kohdissa virheellinen viittaus, kuten tässä (1.3.6.)

s. 39, r.11-13 ja Taulukko 26:

Viittaamme yllä olevaan kommenttiin mallinnukseen perustuvien kokonaiselossaoloaikaestimaattien luotettavuudesta ja niiden taustalla olevien tutkimusten harhaisuudesta.

s. 40, r. 39-50:

Bevasitsumabin kustannuvaikuttavuusanalyysi perustuu elinaikahyödyn osalta nykyisen hoitokäytännön näkökulmasta vanhentuneeseen IFL-tutkimuksesta ja BICC-C tutkimuksen amendementista johdettuihin parametriestimaatteihin. AVF2107g tutkimukseen liittyy todennäköinen harha, koska kontrollihaaran potilailla ei ollut mahdollista saada bevasitsumabia missään vaiheessa. Sen sijaan bevasitsumabihaarassa tutkimussuunnitelman mukaisesti potilaille tarjottiin mahdollisuutta jatkaa bevasitsumabia (Hurwitz 2004, AVF2107g, ss. 2336-2337). Teknisestä näkökulmasta mallinnus on todennäköisesti ongelmaton, mutta tekninen moitteettomuus ei korvaa ongelmallisuutta mallinnuksessa käytetyissä aineistoissa.

Mallinnuksen tuloksena saatu vuoden elinaikahyöty on epäuskottava kaikkien julkaistujen bevasitsumabi-tutkimusten valossa, eikä herkkyysanalyysissä testattu vaihteluväli ole riittävä tämän epävarmuuden hallitsemiseksi.

Kuten arviointiluonnoksen taulukosta 4 käy ilmi, eniten Suomessa käytetty sytostaattikombinaatio on FOLFOX/XELOX. Kustannusvaikuttavuusanalyysi olisi pitänyt ensisijaisesti tehdä tässä vertailuasetelmassa, johon on olemassa myös satunnaistettu, myyntiluvan haltijan itsensä tekemä iso faasin III tutkimus (NO16966). Tässä tutkimuksessa bevasitsumabilla havaittu kokonaiselossaoloaikaohyöty oli 1,4 kuukautta.

s. 45, r. 6-7:

Arviointiluonnoksessa todetaan panitumumabin taloudellisen arvioinnin lähestymistavan

keskeisten rajoitteiden liittyvän taustalla olevaan tutkimusnäyttöön. Oletamme tällä viitattavan arviointiryhmän tulkintaan PEAK-tutkimuksesta alaryhmäanalyysinä ja jatkohoitoihin liittyvästä sekoittuneisuudesta. Toistamme edelleen: PEAK-tutkimus ei ole alaryhmäanalyysi. Hoidon tehoparametrit RAS villin tyyppin potilailla olivat ennalta määritettyjä tutkimuksen sekundaarisia päätetapahtumia ja nämä nykyisen indikaation mukaiset potilaat on analysoitu tutkimusaineistosta erikseen. Lisäksi toistamme, että jatkohoidon sekoittuneisuus ei ole harhaa tai epävarmuutta tuottava tekijä; ainoa ero potilaiden hoidossa on ensilinjan hoito. Seuraavissa linjoissa potilaita on hoidettu klinikon näkemyksen mukaan parhaalla mahdollisella tavalla ilman rajoituksia, ja ainoa kokonaiselossaoloaikaan vaikuttava tekijä on ensilinjan hoitopäätös.

s. 48, r. 1:

Kuten arviointiluonnoksessa todetaan, panitumumabi-mallinnuksessa tulos on samansuuntainen PEAK-tutkimuksen tulosten kanssa, toisin kuin bevasitsumabin mallinnuksessa, jossa mallinnetut tulokset poikkeavat jo mittaluokaltaan kliinisten tutkimusten arviointiluonnoksessakin raportoiduista tuloksista.

s. 48, r. 14-17 ja s. 49, r. 11-15:

Arviointiluonnoksessa tuodaan esille epäselvyys siitä, mitä vertailukontrastia esitetty ICER kuvaa. On mielestämme selvää, että panitumumabin ICER kuvaa vertailukontrastia panitumumabi vs. bevasitsumabi. Arviointiryhmän näkemyksen mukaan biologisten valmisteiden vertailevia tutkimuksia ei voida hyödyntää, koska myöhempien hoitolinjojen hoidot vaikuttavat kokonaiselossaoloaikaan. On kuitenkin osoitettu useissa vertailututkimuksissa (PEAK, FIRE-3), että kun hoito aloitetaan RAS villin tyyppin potilaille EGFR-vasta-aineella bevasitsumabin sijaan, potilaiden kokonaiselossaoloaika pitenee huomattavasti. Ainoa ero hoitovaihtoehtoissa on se, millä hoito aloitetaan, mikä määrää myös jatkohoidon sekvenssin (EGFR-estäjä -> VEGF-estäjä (bevasitsumabi) vs. VEGF-estäjä -> EGFR-estäjä). Seuraavissa linjoissa potilaita on hoidettu klinikon näkemyksen mukaan parhaalla mahdollisella tavalla ilman rajoituksia, ja ainoa kokonaiselossaoloaikaan vaikuttava tekijä on siten ensilinjan hoitopäätös. Se, että hoidot jatkohoidossa 'sekoittuvat', ei ole harhan lähde, vaan varmistaa sen, että erot havaitussa kokonaiselinajassa perustuvat juuri ensilinjan hoitovalintaan.

Tutkimuksessa sytostaattirunko vaihtuu taudin edetessä esimerkiksi oksaliplatinapohjaisen hoidon jälkeen irinotekaanipohjaiseksi ja samalla biologiset valmisteet vaihtuvat ristiin. PEAK-tutkimuksessa panitumumabihaaran potilaista 40 % sai jatkohoidossa bevasitsumabia. Vastaavasti tutkimuksen bevasitsumabihaaran potilaista 37 % sai jatkohoidoissa EGFR-estäjää. Siten tutkimushaarojen potilaat altistuivat tasapuolisesti biologisille valmisteille.

Nimi: Kaj Linna, Toimitusjohtaja

Organisaatio: Merck Oy, Keilaranta 6, 02150 Espoo

Taustatieto: Erbitux® (setuksimabi) myyntiluvan haltijan edustaja Suomessa

**Yleiset kommentit:**

Merkin aiemmin lähettämässä vastineessa käytetty FIRE-3 tutkimus on julkaistu Lancet of Oncology -lehdessä tieteellisenä julkaisuna syyskuussa 2014. Julkaisua ei ollut saatavilla vielä silloin, kun toimitimme materiaalia analyysiä varten. Tutkimuksessa on osoitettu, että setuksimabi EGFR-vasta-ainehoito yhdessä FOLFIRI solunsalpaajahoidon kanssa pidentää potilaiden elinaikaa 7,5 kuukautta verrattuna bevasitsumabin ja FOLFIRI:n yhdistelmään, ensilinjan hoitona RAS-villityypin (wt) metastasoitunutta kolorektaalisyöpää sairastavilla potilailla.

FIRE-3 tutkimuksesta ei voi käyttää alaryhmäanalyysi nimitystä, sillä tutkimuksesta ei ole tehty useita alaryhmäanalyyssejä vaan tarkastelusta on rajattu pois potilaat, joilla on nykyisen valmisteyhteenvedon mukainen kontra-indikaatio setuksimabin käytölle (toisin sanoen mutatoitunut tai tuntematon RAS). Tämän RAS wt analyysin tulos on ainoa, jota voidaan käyttää arvioitaessa setuksimabin nykyisen indikaation mukaista tehoa, vaikuttavuutta ja kustannusvaikuttavuutta.

ESMO (European Society of Medical Oncology) -kongressissa 29.9.2014 julkaistiin päivitetty tutkimusanalyysi FIRE-3 tutkimuksesta, jonka mukaan elinaikahyöty piteni 8,1 kk setuksimabi ja FOLFIRI hoitoa saaneilla potilailla bevasitsumabi ja FOLFIRI yhdistelmään verrattuna. (ESMO 2014 / S. Stinzing Abstract LBA11. PDF-liitetiedosto sivulla 3)

Tämä tutkimusnäyttö tukee Erbitux:n rekisteröintitutkimuksen CRYSTAL:n aiempaa tutkimustulosta. Tässä faasi III tutkimuksessa setuksimabin ja FOLFIRI:n yhdistelmä antoi ensilinjan hoitona metastasoitunutta kolorektaalisyöpää sairastaville RAS wt potilaille 8,2 kk elinaikahyödyn pelkkään FOLFIRI hoitoon verrattuna. Nämä tutkimukset ovat siis linjassa keskenään ja ovat nykyisen myyntiluvan mukaisia.

#### **Yksityiskohtaiset kommentit ja korjausehdotukset:**

##### **Sivu 6, rivi 18-19:**

*"Ensilinjan hoitovaihtoehtoja ovat bevasitsumabi yhdessä solunsalpaajahoidon kanssa tai pelkkä solunsalpaaja."*

Raportissa mainitaan, että EGFR vasta-ainehoitoa voidaan harkita RAS-villityypin potilaille ensilinjan hoitona. Metastasoituneen paksu- ja peräsuolisyövän ensilinjan hoitovaihtoehtoina ovat bevasitsumabin ja solunsalpaajahoidon lisäksi Suomessa myös EGFR vasta-aineet.

Erbitux-valmisteella on myyntilupa epidermaalisen kasvutekijän reseptoreita (EGFR) ilmentävän, RAS-villityypin metastasoituneen kolorektaalisyövän hoitoon, myös ensilinjassa.

##### **Sivu 7, rivit 10-14 sekä sivu 16, rivit 30-33:**

*"FIRE-3 tutkimuksessa setuksimabilla aloitettu hoito pidensi elossaoloaikaa 7,5 kuukautta bevasitsumabilla aloitettuun hoitoon verrattuna. Elossaoloajassa ennen taudin etenemistä ja vasteosuuksissa ei ollut eroja ryhmien välillä. Tulokset ovat peräisin alaryhmäanalyysistä, ja niihin sisältyy myös muita oleellisia rajoitteita, kuten erot jatkohoidoissa."*

FIRE-3 tutkimustulokset on leimattu "alaryhmäanalyyseiksi". FIRE-3 tutkimus on suuri,

pitkäkestoinen faasi III:n kliininen lääketutkimus. Tutkimuksen alkaessa vuonna 2007 ei vielä ollut tietoa KRAS-mutaation merkityksestä. Vuonna 2008 tutkimuksen sisäänottokriteerejä tiukennettiin kattamaan ainoastaan KRAS exon 2 osalta villityypin potilaat. Tätä ennen hoidettiin kaikki, myös KRAS-mutatoituneet, potilaat.

FIRE-3 tutkimuksesta on julkaistu erikseen analyysi näistä KRAS mutatoituneista potilaista, joille setuksimabista ei ole todettu hyötyä (Stintzing 2012).

**Sivu 24, rivit 25-27, taulukko 11, sivu 25, rivi 1-20:**

*"FIRE-3 tutkimuksessa setuksimabilla aloitettu hoito pidensi elossaoloaikaa 7,5 kuukautta bevasitsumabilla aloitettuun hoitoon verrattuna. Elossaoloajassa ennen taudin etenemistä ja vasteosuuksissa ei ollut eroja ryhmien välillä."*

ESMO (European Society of Medical Oncology) -kongressissa 29.9.2014 julkaistiin päivitetty tutkimusanalyysi FIRE-3 tutkimuksesta, jonka mukaan itsenäisen radiologiryhmän tekemän evaluaation perusteella, setuksimabi ja FOLFIRI yhdistelmää saaneet RAS-villityypin potilaat saivat 15,9 prosenttiyksikköä suuremman vasteen (72,0% vs 56,1%,  $p=0.003$ ) bevasitsumabi ja FOLFIRI yhdistelmään verrattuna. (ESMO 2014 / S. Stintzing Abstract LBA11)

Tämän lisäksi tutkimustuloksissa osoitettiin, että setuksimabi ja FOLFIRI yhdistelmää saaneet potilaat saivat nopeamman ja syvemmän vasteen hoidolle kuin potilaat, jotka saivat bevasitsumabi ja FOLFIRI yhdistelmää.



Adobe Acrobat  
Document

PDF-liite: ESMO 2014 / S. Stintzing Abstract LBA11

**Sivu 25, rivit 1-11:**

*"Tulokset eivät kuvaa yksinomaan panitumumabi- tai setuksimabihoidon vaikutusta kokonaiselossaolokaan bevasitsumabihoitoon verrattuna. Tutkimushaarojen välillä on eroja jatkohoidossa (kuvat 1 ja 2). Arviointiryhmän näkemyksen mukaan jatkohoidot vaikuttavat kokonaiselossaolokaan. Kokonaiselossaoloajasta suuri osa kertyy taudin etenemisen jälkeen, jolloin vain osa potilaista käytti ensilinjassa saatua hoitoa. Tästä syystä lienee aiheellista olettaa, että PEAK- ja FIRE-3 -tutkimusten kokonaiselossaoloaikaa koskevat tulokset eivät kuvaa yksinomaan panitumumabi- tai setuksimabi-hoidon vaikutusta bevasitsumabihoitoon verrattuna. Tutkimuksen aikaisesta vertailukontrastin muuttumisesta johtuen on käytännössä mahdotonta arvioida, kuinka suuri osa kokonaiselossaoloajan muutoksesta taudin etenemisen jälkeen johtuu ensilinjan hoidosta."*

Arviointiryhmän tulkinnan mukaan on mahdotonta arvioida kuinka suuri osa kokonaiselinajan muutoksesta taudin etenemisen jälkeen johtuu ensilinjan hoidosta. FIRE-3 tutkimuksen määrittelemä ainoa interventio oli ensilinjan hoito joko setuksimabilla tai bevasitsumabilla. Tutkija on saanut valita jatkohoidot parhaan kliinisen harkinnan mukaan, pyrkien maksimaaliseen elinaikaan ja elämänlaatuun.

Ensimmäisen linjan jälkeen annetut hoidot vaikuttavat kokonaiselinaikaan. FIRE-3 ja PEAK tutkimukset

osoittavat yhtenevästi, että mikäli hoito on aloitettu EGFR-vasta-aineella, niin joko taudin biologia tai myöhempien hoitovaihtoehtojen teho ja hyödynnettävyys johtavat selvästi pidempään elinaikaan kuin jos ensimmäisenä hoitona on ollut bevasitsumabi.

World Cancer Gastrointestinal Cancer (WCGIC) –kongressissa kesäkuussa 2014 ja ESMO –kongressissa syyskuussa 2014 julkaistujen FIRE-3 tutkimustuloksien mukaan, ns. Early Tumor Shrinkage (ETS) sekä vasteen syvyys (Depth of Response) vaikuttavat setuksimabia saaneiden potilaiden elinaikahyötyyn.

Early Tumor Shrinkage (ETS) kertoo, kuinka monella potilaalla tuumori pienenee nopeasti hoidon alettua. FIRE-3 tutkimuksessa 68,2%:lla setuksimabia ja FOLFIRI hoitoa saaneista RAS-villityypin potilaista tuumori pieneni  $\geq 20\%$  ensimmäisen 6 viikon hoidon aikana. Vastaavasti bevasitsumabia ja FOLFIRI hoitoa saaneilla potilailla tuumorin massa pieneni  $\geq 20\%$  ensimmäisen 6 viikon hoidon aikana 49,1%:lla potilaista.

Tämän lisäksi tutkimustulokset osoittavat, että ensilinjan hoitovasteiden syvyyksissä on huomattava ero setuksimabi ja FOLFIRI sekä bevasitsumabi ja FOLFIRI hoitoa saaneiden ryhmien välillä. Tämä korreloi vahvasti myöhemmän elinajan kanssa (WCGIC 2014 / V. Heinemann Abstract O-0030).

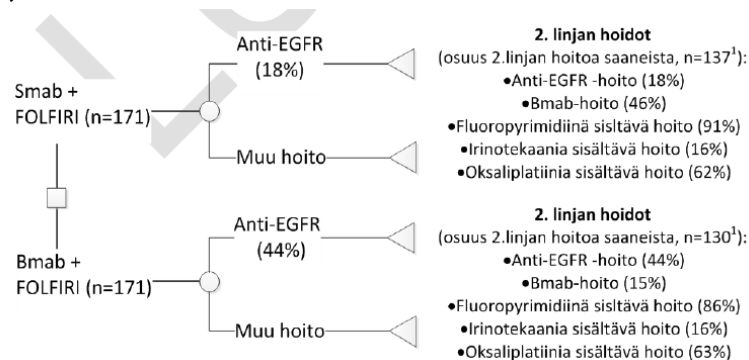
FIRE-3 tutkimuksessa on osoitettu, että setuksimabia ja FOLFIRI hoitoa saaneet potilaat saivat syvemmän vasteen hoidoille kuin bevasitsumabia ja FOLFIRI hoitoa saaneet potilaat. Vasteen syvyydellä (Depth of Response) tarkoitetaan tuumorin maksimaalista prosentuaalista pienenemistä kokonaisuudessaan hoidon aikana.



Adobe Acrobat Document

PDF-liite: WCGIC 2014 / V. Heinemann Abstract O-0030

### Sivu 25, rivit 27-29, kuva 2:



Ylläolevassa kaaviossa FIRE-3 tutkimuksen 2. linjan hoitoa saaneiden potilaiden osuus ei täsmää. Kuten FIRE-3 tutkimuksen Lancet of Oncology julkaisussa sivulla 1069 on mainittu, 2. linjan hoitoja annettiin kaikkiaan elossa olevista potilaista 204/260 (78%) setuksimabi potilaalle ja 191/250 (76%) bevasitsumabi potilaalle.

Ensilinjassa setuksimabia saaneiden potilaiden ryhmästä 95/204 (47%) potilasta sai 2. linjan hoitona bevasitsumabia. Vastaavasti ensilinjassa bevasitsumabia saaneista potilaista 79/191 (41%) sai 2. linjan hoitona EGFR vasta-aine hoidon.

**Sivu 52 rivit 32-35, sivu 53 rivit 1-3: Osa 9.3.1:**

*”Arviointiryhmän näkemyksen mukaan mallin tuottama arvio kokonaiskustannuksista vaikuttaa yllättävän pieneltä. Muun ohessa kustannustasoon merkittävästi vaikuttava tekijä on mallin oletus, jonka mukaan setuksimabia käytetään vain 4 kuukauden ajan ja bevasitsumabia 5 kuukauden ajan. Valmisteyhteenvedon mukaan lääkettä käytetään taudin etenemiseen asti.”*

Terveystaloustieteen malli perustuu pääsääntöisesti FIRE-3 tutkimukseen, jossa tutkimusvalmistetta käytettiin protokollan mukaisesti taudin etenemiseen saakka. FIRE-3 tutkimuksen mediaani hoidon pituus oli 4,8 kk setuksimabi ja FOLFIRI hoitohaarassa kaikille tutkimuslääkkeille ja 5,3 kk bevasitsumabi ja FOLFIRI haarassa. Tällä hoitoajalla tarkoitetaan aikaa, jolloin potilaat saivat kaikkia tutkimusvalmisteita.

Terveystaloustieteen mallissa olleen virheen takia malli laski hoitoaikojen pituudeksi 4 kk setuksimabi haaran hoidolle ja 5 kk bevasitsumabi haaran hoidolle. Olemme korjanneet malliin hoitojaksot, jossa on setuksimabi hoitohaaran hoidon pituudeksi korjattu nyt 4,8 kk ja bevasitsumabi hoitohaaran pituudeksi vastaavasti 5,3 kk.

Korjatun mallin mukaiset hoitojaksojen ajat on otettu huomioon taulukoissa 12, 13 ja 17.

Olemme lisäksi toimittaneet päivitetyn terveystaloustieteellisen mallin Fimealle 07.10.2014.

**Taulukko 12: Deterministisen perusoletuksen tulokset (1,79m<sup>2</sup> ja 80kg)**

	Costs	LYs	QALYs	ICER (cost per LY gained)	ICER (cost per QALY gained)
Cetuximab + FOLFIRI	52,733.42	2.86	2.08		
Bevacizumab + FOLFIRI	38,853.98	2.38	1.76		
Increment (Cetuximab + FOLFIRI - Bevacizumab + FOLFIRI)	13,879.43	0.48	0.32	28,864.48 €	43,647.59 €

**Taulukko 13: Deterministinen analyysi käyttäen suomalaista kehon pinta-alaa ja painoa (1,73m<sup>2</sup> ja 63kg)**

	Costs	LYs	QALYs	ICER (cost per LY gained)	ICER (cost per QALY gained)
Cetuximab + FOLFIRI	50,160.36	2.86	2.08		
Bevacizumab + FOLFIRI	35,624.19	2.38	1.76		
Increment (Cetuximab + FOLFIRI - Bevacizumab + FOLFIRI)	14,536.16	0.48	0.32	30,230.25 €	45,712.85 €

**Taulukko 17: Deterministinen ICER, kun kehon pinta-ala ja paino muutettu (1,91m<sup>2</sup> ja 78kg)**

	Costs	LYs	QALYs	ICER (cost per LY gained)	ICER (cost per QALY gained)
Cetuximab+ FOLFIRI	53,779.33	2.86	2.08		
Bevacizumab+ FOLFIRI	38,888.04	2.38	1.76		
Increment (Cetuximab+ FOLFIRI - Bevacizumab+ FOLFIRI)	<b>14,891.29</b>	<b>0.48</b>	<b>0.32</b>	<b>30,968.78 €</b>	<b>46,829.62 €</b>

Kliinisen asiantuntijan mukaan keskimääräinen hoidon kesto metastasoituneen kolorektaalisyövän ensilinjan hoidossa Suomessa on 6 kk, riippumatta hoidosta. Tästä syystä malli on laskettu uudelleen oletuksena 6 kk:n hoitajakso molemmille hoitohaaroille.

Yksisuuntaisen herkkyysanalyysin (OWSA) mukaan hoidon pituudella on merkittävä vaikutus ICER:n (inkrementaalinen kustannusvaikuttavuussuhde per saavutettu laatupainotettu lisäelinvuosi). Tässä skenaariossa setuksimabi ja FOLFIRI hoidolla oli sama hoitohyöty kuin perusolettamuksessa. Mutta tämän lisäksi sillä oli korkeampi kustannus kuin bevasitsumabi ja FOLFIRI hoidolla, tuottaen ICER:n 66 978€ (kts taulukko 16).

**Taulukko 16: Deterministinen analyysi, kun oletetaan, että hoidon pituus on 6 kk molemmissa tutkimushaaroissa**

	Costs	LYs	QALYs	ICER (cost per LY gained)	ICER (cost per QALY gained)
Cetuximab+ FOLFIRI	55,091.06	2.86	2.08		
Bevacizumab+ FOLFIRI	33,792.73	2.38	1.76		
Increment (Cetuximab+ FOLFIRI - Bevacizumab+ FOLFIRI)	<b>21,298.32</b>	<b>0.48</b>	<b>0.32</b>	<b>44,293.23 €</b>	<b>66,978.27 €</b>

Tämän lisäksi oli kommentoitu eroa, joka oli todettu hoitojen pituuden ja taudin etenemisvapaan elinajan (PFS:n) välillä. Kuten allaolevassa taulukossa näkyy, vastaava ero on todettavissa hoitojen pituuden ja PFS ajan välillä myös muissa kliinisissä tutkimuksissa (RAS populaation tulokset).

	HOITOJEN PITUUS (MEDIAANI KUUKAUSINA)	TAUDIN ETENEMIS VAPAAELINAIKA, PFS (MEDIAANI KUUKAUSINA)
<b>FIRE-3</b> (Heinemann 2014)	4.8 vs 5.3 (Setuksimabi + FOLFIRI vs bevasitsumabi + FOLFIRI)	10.4 vs 10.2
<b>CRYSTAL</b> (Van Cutsem, 2009)	7.3 vs 5.7 (Setuksimabi + FOLFIRI vs FOLFIRI)	11.4 vs 8.4
<b>OPUS</b> (Bokemeyer, 2008)	5.5 vs 4.5 (Setuksimabi + FOLFOX-4 vs	12.0 vs 5.8

	FOLFOX-4)
<b>NO16966</b> (Saltz 2008)	6.2 vs 5.8 (Bevasitsumabi+ CHT (XELOX/FOLFOX4) vs 9.4 vs 8.0 Plasebo + CHT (XELOX/FOLFOX4))
<b>PRIME</b> (Douillard 2010)	5.0/5.0/5.5 vs -/5.0/5.5** 9.6 vs 8.0 (Panitumumabi + FOLFOX4 vs FOLFOX4)

\*1 kk = 4,4 viikkoa

\*\*Laskettu mediaani syklien määrän mukaan, panitumumabi/Oxa/5-FU joka 2. vko: 11/11/12 vs -/11/12

Kuten FIRE-3 tutkimuksen julkaisussa (Heinemann 2014, Lancet of Oncology 2014; 15: 1065-1075, Procedures) on mainittu, tutkimuksessa hoitoa jatkettiin niin kauan kunnes yksi seuraavista tilanteista tuli eteen: tauti eteni, potilaalla oli sietämätön / ei hallittavissa oleva toksinen haittavaikutus, täydellinen vaste hoidolle, kirurginen resektio oli mahdollinen, potilaan toivomuksen mukaisesti tai mikäli lääkäri päätti keskeyttää hoidon.

Randomoitujen tutkimuksien menettelytavoissa Kaplan and Meier olettavat, että sensorointi määrät ovat vastaavat ryhmien välillä ja näin ollen antavat tarkan arvioinnin tutkimustuloksista. Sensurointi tapahtuu, kun potilas vetää pois suostumuksensa osallistumisestaan tutkimukseen, lopettaa tutkimuksen toksisiteetin takia tai saavuttaa datan rajakohdan ilman taudin etenemistä tai kuolemaa.

Sensurointi voi johtaa virheellisiin päätelmiin, koska se voi olla sekä hyödyllinen että haitallinen tutkimuksen tutkimushaaralle. Tällainen sensurointi voi myös selittää miksi tilastollinen ero taudin etenemisvapaassa elinajassa (PFS) katoaa, kun kokonaiselinaikaa (OS) tarkastellaan. Todennäköisin selitys epäjohdonmukaisuudelle näiden arvojen välillä on toksisiteetti ohjattu sensurointi ja tämä voisi myös selittää eron, miksi hoitojen pituus eroaa PFS:stä. (J Clin Oncol 30, 2012 (suppl; abstr 2548)). Käytännössä voidaan todeta, että hoidon keston ja etenemisvapaan ajan (PFS) välillä on lähes poikkeuksetta merkittävä ero, eikä FIRE-3 hoidon kesto poikkea normaaleista hoitokäytännöstä myös Suomessa.

### Sivu 52, rivit 6-10, Osio 9.2.1

*"Perusanalyysissä bevasitsumabiryhmässä potilaan painoksi oletettiin 80 kg. Vastaavasti setuksimabiryhmässä kehon pinta-alaksi oletettiin 1,79 m<sup>2</sup>. Oletukset eivät vastaa saman potilasjoukon ominaisuuksia, koska 80 kg painoisen henkilön kehon pinta-ala on yleensä suurempi kuin 1,79 m<sup>2</sup>. Oletus suosii setuksimabihoitoa, koska oletukset vaikuttavat suoraan lääkkeiden annoksiin ja siten kustannuksiin."*

Mallin perusolettamuksessa käytettiin kehon pinta-alan keskiarvoa (1,79m<sup>2</sup>) ja painon keskiarvoa (80kg), jotka ovat myös käytettyjä arvoja kliinisissä lääketutkimuksissa. Oletetut keskiarvot suomalaiselle väestölle ovat kehon pinta-alan osalta 1,73m<sup>2</sup> ja painon osalta 63kg. Oma arviointimme kehon pinta-alan keskiarvolle on 1,73 m<sup>2</sup> ja painon keskiarvolle 63 kg perustuen Euroopan syöpätutkimus organisaation (EORTC) tietokantaan, jossa on mukana 3000 potilasta, sekä miehiä että naisia, joita on hoidettu sarkooman, lymfooman ja peräsuolen syövän takia vuosina 1990-1998 (J Clin Oncol 21, 2003 (14): 2803–4.). Tulokset, joissa on käytetty näitä vaihtoehtoisia pinta-alan ja painon keski-arvoja on merkitty taulukoihin 12 ja 13.



Lisäksi toisena oletuksena oli testata malli potilaalle, jonka kehon pinta-ala on 1,91m<sup>2</sup> ja paino 78kg (taulukko 17) perustuen suomalaisen keski-arvoon pituudesta ja painosta (demografia tiedot: Peltonen et al. KTL:n julkaisu B34/2008).

Tämä skenaario nosti ICER:n 46 830€/QALY. Tämä on odotettavissa, kun painon ja kehon pinta-alan muutokset nostavat kokonaisannoksen määrää molemmissa hoitoaaroissa. Painon ja kehon pinta-alana muutokset eivät ole tarpeeksi merkittävät muuttamaan johtopäätöksiä ICER:n osalta.

Terveystaloustieteen mallissa olleen virheen takia malli laski hoitoaikojen pituudeksi 4 kk setuksimabi haaran hoidolle ja 5 kk bevasitsumabi haaran hoidolle. Olemme korjanneet malliin hoitojaksojen, jossa on setuksimabi hoitoaaran hoidon pituudeksi korjattu nyt 4,8 kk ja bevasitsumabi hoitoaaran pituudeksi vastaavasti 5,3 kk.

Korjatun mallin mukaiset hoitojaksojen ajat on otettu huomioon taulukoissa 12, 13 ja 17. Kuten jo aikaisemmin mainittu, olemme toimittaneet päivitetyn terveystaloustieteellisen mallin Fimealle 07.10.2014.

**Taulukko 12: Deterministisen perusoletuksen tulokset (1,79m<sup>2</sup> ja 80kg)**

	Costs	LYs	QALYs	ICER (cost per LY gained)	ICER (cost per QALY gained)
Cetuximab + FOLFIRI	52,733.42	2.86	2.08		
Bevacizumab + FOLFIRI	38,853.98	2.38	1.76		
Increment (Cetuximab + FOLFIRI - Bevacizumab + FOLFIRI)	13,879.43	0.48	0.32	28,864.48 €	43,647.59 €

**Taulukko 13: Deterministinen analyysi käyttäen suomalaista kehon pinta-alaa ja painoa (1,73m<sup>2</sup> ja 63kg)**

	Costs	LYs	QALYs	ICER (cost per LY gained)	ICER (cost per QALY gained)
Cetuximab + FOLFIRI	50,160.36	2.86	2.08		
Bevacizumab + FOLFIRI	35,624.19	2.38	1.76		
Increment (Cetuximab + FOLFIRI - Bevacizumab + FOLFIRI)	14,536.16	0.48	0.32	30,230.25 €	45,712.85 €

**Taulukko 17: Deterministinen ICER, kun kehon pinta-ala ja paino muutettu (1,91m<sup>2</sup> ja 78kg)**

	Costs	LYs	QALYs	ICER (cost per LY gained)	ICER (cost per QALY gained)
Cetuximab+ FOLFIRI	53,779.33	2.86	2.08		
Bevacizumab+ FOLFIRI	38,888.04	2.38	1.76		
Increment (Cetuximab+ FOLFIRI - Bevacizumab+ FOLFIRI)	<b>14,891.29</b>	<b>0.48</b>	<b>0.32</b>	<b>30,968.78 €</b>	<b>46,829.62 €</b>

**Nimi: Ville Vihervaara**

**Organisaatio: Roche Oy, myyntiluvan haltija, bevasitsumabi (Avastin)**

**Yleiset kommentit:**

Raportin otsikko "hoitovaihtoehtojen vertailu" on harhaanjohtava.

- Vertailu on toteutettu biologisiin vaihtoehtoihin, kuten ne olisivat vaihtoehto bevasitsumabille, vaikka raportissa esitetystä vertailusta kyseessä ovat alaryhmäanalyysit, eri potilaspopulaatiot, eri tutkimusdatat ja toisistaan täysin riippumattomat oletukset sekä mallinnukset.

Raportin otsikko "Lääkekohtainen arviointi" (STA= Single Technology Assessment) on myös ristiriidassa sen kanssa, mitä mm. raportin tiivistelmässä annetaan ymmärtää ja mikä on todellisuudessa ollut arvioinnin tavoite.

- o Arvioinnin alkuperäisen tavoitteen mukaiseksi otsikoksi olisi sopinut esimerkiksi "*Bevasitsumabi metastoituneen paksu- ja peräsuolisyövän hoidossa*", joka olisi STA-tyyppinen vertailu ilman setuksimabia ja panitumabia, tai "*Metastoituneen paksu- ja peräsuolisyövän hoitovaihtoehto*", joka olisi MTA (Multiple Technology Assessment) -tyyppinen vertailu ja vaatisi nyt esitettyä laajemman mallinnuksen (mm. yhden mallin käyttö sekä vertailun setuksimabin ja panitumabin välille).
- o MTA-tyyppisestä arvioinnista löytyy kaksi kanadalaista tutkimusta (Lawrence ym. *J Med Econ* 2013;16:1387-98 ja Ewara ym. *Curr Oncol* 2014;21:e541-50), joissa molemmissa osoitetaan bevasitsumabin kustannusvaikuttavuus suhteessa sekä panitumumabiin että setuksimabiin samankaltaisten mallioletusten vallitessa. Ewara ym. (*Curr Oncol* 2014;21:e541-50) tutkimuksessa bevasitsumabi+FOLFIRI-yhdistelmähoito osoittautui dominoivaksi (halvempi ja vaikuttavampi) hoitovaihtoehtoksi verrattaessa sekä setuksimabi+FOLFIRI- että panitumumabi+FOLFIRI-yhdistelmähoitoin. Lawrence ym. (*J Med Econ* 2013) tutkimuksessa bevasitsumabi dominoi setuksimabi-hoitoa ja oli selkeästi kustannusvaikuttavampi vaihtoehto panitumabi-hoitoon verrattuna.
- o Yleishuomiona voidaan todeta, että arviointiraportissa käytetty lähestymistapa, jossa kustannus-vaikuttavuusestimaatit otetaan eri arvioinneista ja jotka pohjautuvat erilaisiin mallinnoihin ja oletuksiin, ei ole oikea tapa arvioinnin suorittamiseen, eikä linjassa

minkään kansallisen tai kansainvälisen arviointiohjeistuksen/-suosituksen kanssa.

Arvioon otetut tutkimukset:

Arvioon on otettu mukaan useita julkaistuja bevasitsumabin vaiheen 3 –tutkimuksia suolistosyövässä, mutta ainoastaan yksi uusin tutkimus vertailtavilta EGFR-vasta-aineelta (setuksimabi ja panitumumabi). Siten arvio ei vertaa kyseessä olevia biologisia lääkkeitä tasapuolisesti. Bevasitsumabin osalta vertailuun on valittu vuosia vanhoja rekisteröintitutkimuksia, kun taas setuksimabin ja panitumumabin osalta mukaan on valittu uusia tutkimuksia, joista PEAK-tutkimus ei ole edes vaiheen 3 -tutkimus. Tutkimusasetelmat vaiheen 2 ja vaiheen 3 tutkimuksiin ovat hyvin erilaiset ja siten näiden eri vaiheiden tutkimusten tulokset eivät ole suoraan vertailukelpoiset. PEAK ja FIRE-3 tutkimukset eivät myöskään ole ns. pivotaalitutkimuksia, eli niitä ei ole lähtökohtaisesti suunniteltu käytettäväksi lääkkeen rekisteröimisessä, vaan muissa tarkoituksissa. Edelleen, kokonaiselinaika ei ole ensisijainen päätetapahtuma FIRE-3- eikä PEAK-tutkimuksessa, sen lisäksi PEAK-tutkimuksessa ei oltu asetettu hypoteesia lainkaan. Huolestuttavaa on, että setuksimabin negatiivisia tuloksia (mm. COIN, OPUS, NORDIC VII) ei ole käytetty arvion perustana.

Siten arvio perustuu valikoituun tutkimusvalikoimaan, ja vaikutelma on että tätä valikointia ei ole tehty huolellisesti ja tasapuolisesti kaikkien arvioitavien ja vertailtavien lääkkeiden osalta, siten kuin oikein tehty HTA-arvio toteutettaisiin.

Edellämainittu tutkimusten valinnan huolimattomuus johtaa muunmuassa siihen, että arvioon otetuissa tutkimuksissa on hyvin erilainen potilasaineisto: bevasitsumabi-tutkimusten tutkimusaikeen mukainen ITT-potilasjoukko käsittää sekä KRAS/NRAS-geenien villityypin että mutatoituneet potilaat, kun taas EGFR-vasta-aineilla ainoastaan alaryhmänä KRAS/NRAS villityypin populaatiot.

Syyskuussa 2014 ESMO-kongressissa (29.9.2014) esitettyjen faasi III CALGB-80405-tutkimuksen tulosten perusteella näyttää vahvasti siltä, että RAS on prognostinen ennustekijä ja negatiivinen prediktivinen markkeri EGFR-vasta-ainehoidoille levinneessä suolistosyövässä. Tämä asia tullaan ottamaan huomioon myös ESMOn hoitosuositusten päivityksessä (Dirk Arnold, yhteenveto ESMO-kongressi 29.9.2014).

Vertailuun otetuissa tutkimuksissa on erilaiset ensisijaiset päätetapahtumat. Kaikkien tutkimusten voimaa ei ole mitoitettu havaitsemaan eroa kokonaiselinajassa ja siten tutkimustulosten suoraviivainen käyttö huomioimatta tutkimusaietta on huolimaton ja saattaa johtaa virheellisiin päätelmiin.

Arvioon on otettu mukaan ainoastaan tutkimukset, joissa hoito on palliatiivista eikä tähtää kuratiiviseen leikkaukseen. Mm. 14/114 on ollut leikattavissa HUSissa (Österlund 2014, Isoniemi 2011) ja 5 vuoden elossaolo-osuus on ollut 58%.

Arviossa on mukana bevasitsumabin osalta vanhoja tutkimuksia, joissa on nykytiedon valossa vanhoja hoitokäytäntöjä, jotka eivät vastaa nykyhoitoja. Näin on mm. NO16966-tutkimuksessa, jossa bevasitsumabi-hoitoja ei jatkettu tautiprognoosiin asti. Uusimmissa tutkimuksissa, kuten esim. CALGB-80405-tutkimuksessa, bevasitsumabilla hoidetun potilasjoukon kokonaiselinaika vastaa kliinistä käytäntöä, koska bevasitsumabia on opittu karttuneen tutkimustiedon myötä käyttämään optimaalisesti. Hoitokäytäntöä muuttaneista tutkimuksista on esimerkkinä ns.

ylläpitohoitotutkimukset (mm. CAIRO-3 ja MACRO-tutkimukset, jotka osoittavat, että bevasitsumabi-ylläpitohoito fluorourasiilipohjaisen kemoterapian kanssa taudin etenemiseen asti on hoitoteholtaan parempi kuin hoidon lopetus 6 hoitosyklin jälkeen).

Bevasitsumabin ML18147-tutkimusta (Treatment accross multiple lines) ei voi analysoida ja verrata rinnan E3200-tutkimuksen kanssa, sillä edellä mainittu ei ole toisen linjan tutkimus bevasitsumabi-hoidolle naiiveilla potilailla.

CALGB-80405-tutkimus on ainoa vaiheen 3, ns. head-to-head tutkimus, jossa ensisijaisena päätetapahtumana on kokonaiselinaika, eli tutkimus, joka on suunniteltu otoskoon osalta osoittamaan luotettavasti mahdollista kokonaiselinajan eroa. Uusimmat tulokset ESMOsta 2014 osoittavat, ettei bevasitsumabi- ja setuksimabi-hoitoryhmien välillä ole eroa kokonaiselinajassa. Jos HTA-arvion tavoitteena on olla myös ajankohtainen ja nykytietoa hyödyntävä, CALGB-80405 – tutkimuksen tulokset tulisi sisällyttää siihen mukaan.

#### Päätetapahtumat:

Kokonaiselossaoloaika (overall survival, OS) on tunnetusti päätetapahtumana haastava, sillä siihen liittyy useita sekoittavia tekijöitä. Yhtenä merkittävänä sekoittavana tekijänä on potilaan saama muu hoito taudin edetessä. Tämän takia myös viranomaiset edellyttävät ja käyttävät elossaoloaikaa ennen taudin etenemistä (progression free survival, PFS) entistä enemmän syöpätutkimusten ensisijaisena päätetapahtumana tutkimuksia arvioitaessa.

Hoitovasteet eroavat paljon tutkimusten kesken, koska lähtökohtaisesti hoitovasteen basiline-ero johtuu tutkimuksissa käytettyjen solunsalpaajien tehoerosta.

Myös potilaan kokemalla elämänlaadulla on merkitystä levinneen suolistosyövän hoidossa. Levinneessä suolistosyövässä bevasitsumabin elämänlaatatuloksia voidaan pitää merkittävänä, sillä hyvää elämänlaatua ylläpitävät tulokset tulevat näkyviin useilla erilaisilla mittareilla.

#### Näytönaste taulukko 21, sivu 31:

Levinneen suolistosyövän hoidossa kokonaiselinaikatuloksen parantuminen muutamalla kuukaudella on ollut merkityksellinen tulos. Mm irinotekaani/5-fluorourasiili/leukovoriini on tuonut 2,2 kk - 3,3 kk elinaikaa lisää vertailussa 5-fluorourasiili/leukovoriinihoitoon (Saltz ym 2001) ja tämän tuloksen perusteella on otettu mukaan standardihoitoon.

Hurwitzin 2013 meta-analysissä on analysoitu seitsemän bevasitsumabin randomoitua vaiheen 2 ja 3 tutkimusta. Analysissä osoitetaan bevasitsumabin lisäävän sekä kokonaiselinaikaa että taudin etenemisvapaata aikaa levinneessä suolistosyövässä (Hurwitz 2013). Mm. Käypä hoito -suositusten kriteereillä, bevasitsumabin kokonaisnäyttö levinneessä suolistosyövässä on A1-luokkaa sekä kokonaiselinajassa että taudin etenemisvapaassa ajassa.

Levinneessä suolistosyövässä bevasitsumabin elämänlaatatuloksia voidaan pitää merkittävänä, sillä hyvää elämänlaatua ylläpitävät tulokset tulevat näkyviin useilla erilaisilla mittareilla.

#### Hoito tällä hetkellä:

Arvion perustana on KYS-piirin hoitokäytäntö. KYS-piiri on kuitenkin erittäin pieni eikä edustava otos kuvaamaan levinneen suolistosyövän hoitokäytäntöä Suomessa. Mm. HUS-sairaanhoitopiiristä on julkaistu artikkeli levinneen suolistosyövän toteutuneista hoidoista (Österlund 2014).

#### EGRF-vasta-aineiden kliiniset tutkimukset:

Tasapuolisuuden ja arvion sisältävän tiedon objektiivisuuden takia myös setuksimabin ja panitumumabin kaikki vaiheen 3-tutkimukset tulisi ottaa mukaan arvioon.

Setuksimabin ja panitumumabin osalta arvioon on otettu alaryhmäanalyseja, joihin ko. tutkimuksen voimaa ei ole mitoitettu. Lisäksi faasi II PEAK-tutkimuksen tilastollinen analyysi ja otoskoon laskenta ovat hyvin heikkolaatuisia, eivätkä ole siten ole sopiva sisällytettäväksi arvioon.

#### ESMO 2014 –hoitosuositukset:

Uusimman levinneen suolistosyövän ESMO 2014 –hoitosuosituksen mukaan bevasitsumabin näyttö levinneen suolistosyövän hoidossa on hyvä ja sitä suositellaan käytettäväksi joko ensilinjan tai toisen linjan hoitona (Van Cutsem ym. 2014) (sekä RAS-villityypin että RAS-mutaation omaavaan suolistosyöpään). ESMO-hoitosuositusten asiantuntijaryhmän jäsenen Dirk Arnoldin ESMO-kongressissa, syyskuu 2014, tekemän yhteenvedon mukaan, CALGB-80405-tutkimuksen uusimmat tulokset edelleen tukevat nykyisiä ESMO-hoitosuosituksia, joiden mukaan bevasitsumabin näyttö on riittävä ja hyvä.

#### **Yksityiskohtaiset kommentit ja korjausehdotukset:**

Tiivistelmä: Tiivistelmässä esitetään progressiovapaan ja kokonaiselinajan osalta (ehkä tietoisesti ja valikoidenkin) vain absoluuttisia lukuja, jotka eivät huomioi ollenkaan eroja ns. peruskemoterapian tuottamissa elinajoissa. Tiivistelmässä tulisi kuitenkin esittää myös vaarasuhteet ja suhteelliset riskit, koska niiden perusteella voidaan havaita bevasitsumabin konsistentti vaikutus.

*"...vaikutuksen suuruus voi vaihdella riippuen solunsalpaajahoidosta, johon bevasitsumabi on yhdistetty."* -kohdassa jää epäselväksi, perustuuko väite absoluuttisiin lukuihin vai suhteellisiin vaara-/riskisuureisiin?

Raportissa ei oteta lainkaan huomioon tuoretta potilastason meta-analyysiä (Hurwitch ym. *Oncologist* 2013;18:1004-12), joka sisältää kaikki merkittävimmät bevasitsumabista tehdyt kliiniset tutkimukset. Tämän tutkimuksen perusteella voidaan havaita, että bevasitsumabilla on konsistentti merkittävä hoidollinen vaikutus riippumatta taustalla olevasta solunsalpaajahoidosta.

Tiivistelmässä mainitaan myös Stathopoulos ym. (2010) tutkimus *"... Yhdessä ensilinjan tutkimuksessa bevasitsumabia saaneilla potilailla elossaoloajan mediaani lyheni kolme kuukautta"*. Tässä kohtaa olisi kuitenkin syytä mainita myös ko. tutkimukseen liittyvät yleisesti tiedossa olevat metodologiset ja asetelmalliset haasteet, joita on käsitelty laajasti myös tieteellisissä julkaisuissa (Kabbinar & Kozloff 2011, Boisen et al. 2011).

Tiivistelmässä esitetään valikoituja tuloksia panitumumabin ja setuksimabin osalta, eikä näiden tuotteiden hyötyä suhteessa peruskemoterapiaan ole tarkasteltu myöhemminkään raportissa – tämä ei ole linjassa sen kanssa, mitä tarvittaisiin bevasitsumabin kustannusvaikuttavuuden arviointiin. Mutatoitumattoman RAS-geenin osalta pitäisi huomioida kaikkien valmisteen osalta myös vertailut ns. peruskemoterapiaan, jotta kaikki evidenssi otettaisiin (valikoimatta) tässä alaryhmässä huomioon.

s. 6, rivi 12-13: ...lisäämisellä solunsalpaajahoidoon on metastasoineen ei-leikattavissa olevan paksu- ja peräsuolisyövän hoidossa.

s. 6, rivi 14-15: kokonaan pois. FIRE-3 ja PEAK-tutkimusten perusteella ei voida tehdä tasapuolista tarkastelua.

s.7 rivit 1-2. Lisäys: Olemassaolevien elämänlaatututkimusten perusteella bevasitsumabin lisääminen solunsalpaajahoitoon ei huononna potilaiden elämänlaatua.

s. 7 rivit 6-9: korjausehdotus: ”PEAK-tutkimus on vaiheen II-tutkimus jota ei ole suunniteltu vertailemaan elinaikaa eri hoitovaihtoehtoilla. Tutkimuksen statistiikka on puutteellinen, esim. tutkimuksella ei ole lainkaan hypoteesia johon se pyrkii vastaamaan.” Tästä syystä PEAK-tutkimuksen käyttö vertailussa panitumumabi vs bevasitsumabi ei ole luotettavaa.

s. 7 rivit 10-15: Lisäys riville 11: ”FIRE-3 tutkimuksen ensisijainen päätetapahtuma on hoitovaste, jonka takia tutkimuksesta ei voi vetää luotettavia johtopäätöksiä elinaikaan liittyen”. Tämän lisäksi vaiheen III CALGB-80405 tutkimuksen tulokset kumoavat FIRE-3:n elinaikatuloksen. CALGB-80405 –tutkimuksen ensisijainen päätetapahtuma on elinaika.

s. 11 rivit 8-10: ...jolloin kasvaimen kasvu hidastuu korjausehdotus ”jolloin syöpäkasvaimen verisuonituksen uudismuodostus ja verisuonituksen ylläpito estyy”.

s. 14, kappale 4.8.: Miten hyvin Kuopion tilanne mahdollisesti kuvaa koko maan tilannetta? Yleistettävyyssasiaa ei ole käsitelty ollenkaan esimerkiksi vertaamalla Webropol-kyselyn tuloksiin. Kyseenomainen vertailu antaisi ehkä paremman kuvan siitä, kuinka merkittävää Kuopion datan esittäminen raportissa ylipäättään on alueellinen vaihtelu huomioiden. Liite 3 ei osoita raportissa väitettyä alueellista vaihtelua, koska mm. keskiarvoja ei ole esitetty, eikä ole selvää onko eri yksiköt raportoineet vastaukset osuuksina, vaihteluväleinä vai miten – kyseessä on tällöin vain Fimean arvio asiasta.

s. 15, rivi 13: Mihin hintaan rivillä 13 viitataan - lääkkeen hintaan vai hoidon kustannukseen? Rajallisten resurssien vallitessa resurssien käytöllä ja hoidon kustannuksella pitäisi olla suurempi merkitys? Terveystalousohjeet kannustavat kustannusten tarkasteluun.

s. 16, rivi 31: ...panitumumabihoitoon yhden faasi 2 – tutkimuksen ennaltamääräämättömässä alaryhmäanalyyysissä (PEAK) ja setuksimabihoitoon yhden faasi 3 –tutkimuksen ennaltamääräämättömässä alaryhmäanalyyysissä ...

s. 19, rivi 2: CALGB 80405– tutkimuksen tulokset on esitetty RAS-alaryhmien osalta ESMO-kongressissa 2014. CALGB 80405 –tutkimus on ensimmäinen faasi 3-tutkimus, jossa ensisijaisena päätetapahtumana on kokonaiselinaika.

s. 19, kappale 5.3.: Tulosten esittämisen osalta on syytä tarkentaa se, ovatko esitetyt estimaatit mediaani- vai keskiarvoestimaatteja. Kappaleessa esiintyvät termit ”odote” ja ”keskimääräinen” viittaisivat keskiarvoon, mutta jos kyse on mediaanierosta niin tätä asiaa tulisi korostaa tekstissä. Sama haaste esiintyy myös muualla raportissa.

- o Mediaani on yleensä keskiarvoa pienempi lukuarvo, kun survivaalijakaumat ovat usein oikealle vinoja, ja ne on siksi tärkeää erottaa toisistaan.
- o Keskiarvo on jakauman odotusarvo, kun mediaani ei sitä ole. Mutta kliinisissä tutkimuksissa raportoidaan usein mediaaneja, koska keskiarvoja ei voida estimoida, koska kaikki potilaat eivät ole saavuttaneet määriteltyä lopputapahtumaa (sensuraatio).
- o Mediaaneihin ja keskiarvoihin liittyvää problematiikkaa suomalaisessa arviointikontekstissa on käsitelty mm. *Ann Oncol* 2011;22:1465-6  
<http://annonc.oxfordjournals.org/content/22/6/1465.full.pdf+html>.

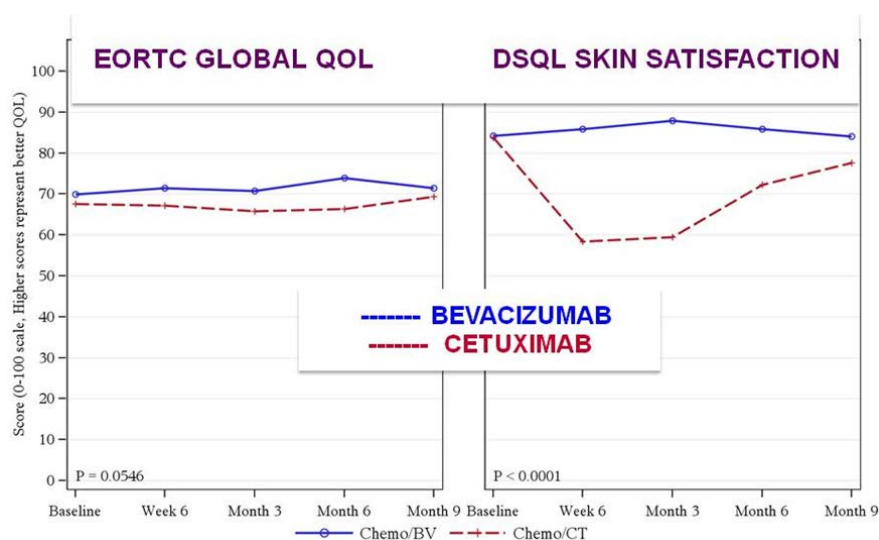
s. 19, rivi 11 ja 12: Stathopoulos GP ym. 2010 – tutkimus on erittäin heikkolaaatuinen ja tulisi poistaa arvion lähdetutkimuksista.

s. 19, rivi 12: Yhteen toisen linjan E3200-tutkimukseen ... elivät keskimäärin 2,1 kuukautta. .... ML18147 –tutkimuksessa bevasitsumabi lisäsi kokonaiselinaikaa 1,4 kuukautta toisessa linjassa potilailla, jotka olivat saaneet kemoterapia - bevasitsumabi yhdistelmähoidon myös ensimmäisessä hoitolinjassa.

s. 22, rivi 25 lisäys: Bevasitsumabi tuo hoitokäytännöiltään hyväksyttävissä olevissa tutkimuksissa toistuvasti n. 10 prosenttiyksikön lisäyksen vasteosuuksiin (ks. vaste yhteensä %).

s. 23, kappale 5.6. Tutkimusnäyttöä elämänlaatuvaikutuksista on rajallisesti, mutta se, ettei millään validoiduilla mittareilla (FACT-C, EQ-5D) havaita eroja solunsalpaajahoitoon verrattuna on itse asiassa vahvuus, joka osoittaa, etteivät biologiseen hoitoon liittyvät haitat heikennä elämänlaatua solunsalpaajahoidon lisäksi. Tämä on merkittävä havainto, koska suolistosyöpäpotilaat ovat valtaosin oireettomia sairaudestaan ja bevasitsumabilla voidaan ylläpitää hyvä elämänlaatu.

Tätä havaintoa tukee myös CALBG-tutkimuksen tulos (Venook et al. ASCO Annual Meeting 2014), jossa havaittiin setuksimabi-hoidon heikentävän potilaiden elämänlaatua (EQRTC QLQ-30, Dermatology-specific Quality of Life (DSQL)), kun taas bevasitsumabi-hoidossa olleiden elämänlaatu pysyi ennallaan (tai parani).



s. 24, kappale 5.7: Ovatko esitetyt tulokset mediaaneja vai keskiarvoja?

s. 24, rivi 24 lisäys. On huomioitavaa, että PEAK-tutkimus on faasi 2 –tutkimus, jossa potilasmäärä on varsin pieni eikä siinä ole ollut ennaltamäärättyä hypoteesia. PEAK-tutkimukseen liittyy suuri harhan mahdollisuus; sen RAS-alaryhmäanalyysissä on ainoastaan 88 ja 82 potilasta eikä kokonaiselinaika-päätetapahtumat ole vielä valmiit. Lisäksi, PEAK-tutkimuksen tulosta ei ole pystytty toistamaan EGFR-vasta-aineiden faasi 3-tutkimuksissa.

s. 24, rivi 27: On tärkeä huomata, että kokonaiselinaika ei ollut FIRE3 –tutkimuksen ensisijainen päätetapahtuma. Tämänvuoksi kokonaiselinaikaa ei voitu määrittää luotettavasti tutkimuksessa tilastollisen voiman puutteen takia.

s. 27, taulukko 16: Ovatko kyseiset estimaatit mediaaneja? Taulukoiden yhteydessä olisi syytä yleisestikin todeta, että kyseessä ovat mediaaniestimatit. Taulukoissa olisi syytä raportoida myös suhteelliset tulokset, eikä pelkkiä absoluuttisia tuloksia.

s. 31 rivi 8: Ei ole olemassa näyttöä joka kumoaisi bevasitsumabin tutkimusnäytön sovellettavuuden käytännössä. Bevasitsumabin tutkimustulosten sovellettavuudesta käytäntöön, ei-valikoidulle potilasryhmälle, on julkaistu artikkeli suomalaisten hoitokäytäntöjen mukaisesti hoidetuista potilaista. (Österlund et al. *Oncotargets and Therapy* 2014;7 1177-1184)

s. 31 taulukko 21: Vasteosuus 2-18%? Vasteosuus sivun 22 taulukossa 10 on 19-47% välillä.

s. 31, taulukko 21: vasteosuuksien validiteettiin liittyy merkittäviä rajoituksia, koska vasteet on eri tutkimuksissa mitattu erilaisilla tavoilla solunsalpaajyhdistelmiin perustuen, jolloin perusvastetaso vaihtelee riippuen kyseessäolevasta solunsalpaajyhdistelmästä. Uusissa tutkimuksissa vasteosuudet ovat 59,6% FIRE-3, 60,5% PEAK ja 57 % CALGB-80405.

s. 31, taulukko 21: Levinneen suolistosyövän hoidossa kokonaiselinaikatuloksen parantuminen muutamalla kuukaudella on ollut merkityksellinen tulos. Mm irinotekaani/5-fluorourasiili/leukovoriini on tuonut 2,2 kk - 3,3 kk elinaikaa lisää vertailussa 5-fluorourasiili/leukovoriinihoitoon (Saltz ym 2001) ja tämän tuloksen perusteella on otettu mukaan standardihoitoon.

s. 33, rivit 11-12: Lääkevalmisteiden turvallisuutta seurataan rutiininomaisesti koko niiden elinkaaren ajan. Valmisteyhteenvedossa esitetään erikseen tärkeimpien kliinisten tutkimusten yhteydessä raportoidut haitat sekä myyntiluvan jälkeisessä seurannassa eri lähteistä raportoidut haitat (ts haittatiedot eivät perustu pelkästään valikoiduilla potilasryhmillä tehtyihin tutkimuksiin). Tarkempia tietoja haittavaikutuksista ja -tapahtumista latenssiaikoinen on käsitelty mm signaaliraporteissa sekä määrääkaikaisissa turvallisuuskatsauksissa (PBRER), jotka sisältävät myös riski-hyötysuhteen tieteellisen arvion. Tärkeä puuttuva tieto, potentiaaliset haitat joista tarvitaan lisätietoa sekä erityisseurattavat haitat on määritelty Avastinin riskinhallintasuunitelmassa (EU RMP). Kyseisessä dokumentissa on myös määritelty toimenpiteet (esim lisätutkimukset) tärkeän puuttuvan tiedon selvittämiseksi. Kaikki kyseiset dokumentit päivittyvät uuden tiedon myötä. Toimitamme pyynnöstä spesifioitua lisätietoa arviointiryhmän käyttöön.



s. 34 rivit 42-43: Käytännössä kaikki ne potilaat, jotka saavat paksu- tai peräsuolisyöpään pelkkää solunsalpaajahoidoa, saavat myös hoidosta haittavaikutuksia.

s. 37, rivit 49-51: *"...noin 70 % ajasta ennen taudin etenemistä oletettiin sisältävän arvioitavia hoitoja. On epäselvää, missä määrin tämä vastaa suomalaista hoitokäytäntöä. Tähän liittyvää epävarmuutta on tarkasteltu herkkyysanalyseissä."*

Tuoretta suomalaista hoitokäytäntötietoa on saatavilla Österlund ym. (*OncoTargets Therapy* 2014:7 1177–1184) tutkimuksesta, jonka perusteella bevasitsumabi + FOLFIRI-yhdistelmähoitoa saaneiden potilaiden (mediaani) hoitoaika oli ensilinjassa 8,3 kk. Jos tämä aika suhteutetaan (mediaani) PFS-aikaan 1.linjan hoidossa, joka oli 11,7kk, on ko. suhdeluku 0,71 eli 71%:a ajasta. Tämän arvion perusteella voidaan väittää, että arvioinnissa käytetty estimaatti vastaa erittäin hyvin suomalaista hoitokäytäntöä. FIRE-3- tutkimuksessa: bevasitsumabilla mediaanihoitoaika 5,3 kk ja mediaani PFS 10,3 kk --> suhdeluku 0.51 eli vain noin puolet PFS-ajasta potilasta hoidettiin aktiivisesti bevasitsumabilla.

s. 40, rivit 8-9: *"Bevasitsumabihaaran kokonaiselossaoloaika mallinnuksessa (2,6 vuotta) on suurempi kuin kliinisen tutkimusnäytön perusteella voisi olettaa (ks. Kliininen vaikuttavuus, luku 5)."*

- Tämä voi johtua edellä mainituista eroista mediaanin (kliininen tutkimus, jossa on sensuraatiota mukana) ja mallin tuottaman keskiarvon (jakauman odotusarvo) välillä.
- Jos mallinnuksen tuottamaa 31,6kk (keskiarvo) OS-estimaattia verrataan tuoreiden CALGB- (Venook ym. ASCO 2014, Abstract LBA3) ja FIRE-3- (Heinemann ym. 2014 *Lancet Oncol*) tutkimuksesta tuloksiin on OS-estimaatti hyvin samankaltainen ko. tutkimuksissa havaittujen (mediaani) OS-estimaattien (Malli: 31,6 kk vs. CALGB: 29 kk / FIRE-3: 25kk (95%CI 22.7 – 27.6)) kanssa.

s. 40, rivit 31-33: *"Selvityksen mukaan merkittävimmät epävarmuuden lähteet liittyvät kokonaiselossaoloaikaan, taudin etenemisen jälkeisiin hoitokustannuksiin ja hoidon kestoon ennen taudin etenemistä."*

Tulkinta on virheellinen. Mallin tuloksiin näillä muuttujilla on eniten vaikutusta, mutta myyntiluvan haltijan selvitys ei sinänsä väittänyt, että nämä olisivat epävarmoja asioita.

s.42, rivit 24-28: *"Arviointiryhmä pitää mahdollisena, että kustannus voi vaihdella huomattavasti enemmän kuin herkkyysanalyysin mukainen 25 %, erityisesti ylöspäin..."*

Fimean mahdollinen arvio kustannuksesta on todennäköisesti virheellinen. Itse asiassa mallissa käytetty progression jälkeinen kustannus on todennäköisemmin yliarvio kuin aliarvio, koska kustannusestimaatti perustuu HUS:n EcoMed-tietokantaan, jossa on mukana vain erikoissairaanhoidon hoito, ja todennäköisesti kalliimpia biologisia hoitoja on tietokannassa käytetty suuremmalle osalle potilaista kuin datassa mihin mallinnuksen hiukan vanhempi tehotieto perustuu.

*"Arviointiryhmä ei pidä uskottavana, että vaihtelua olisi todellisuudessa näin vähän..."* Miksi arviointiryhmä ei ole arvioinut tämän väitteensä vaikutusta?

On hyvin mahdollista, kun hyödyn ja kustannusten välillä esiintyy kustannusvaikuttavuustason perusteella korrelaatio, että inkrementaaliseen kustannus-vaikuttavuussuhteeseen ei liity suurta epävarmuutta esimerkiksi hyväksyttävyyssäyrällä tarkasteltuna.

s.43, kuva 6: ”*Kuva on arviointiryhmän tuottaman mallin tulosten perusteella*” lauseen perusteella jää epäselväksi se, onko arviointiryhmä tuottanut arviointia varten myös oman mallin, jota ei kuitenkaan raportoida raportissa millään tavalla.

Kappaleet 8 ja 9 kokonaisuudessaan:

Panitumumabin tai setuksimabin vertailu bevasitsumabiin ei auta bevasitsumabin kustannusvaikuttavuuden arvioinnissa ja on arvioinnin tavoite huomioiden virheellinen. Jos kyseessä on STA, niin näitä kahta ei pitäisi olla mukana, koska niiden käyttöaihekin on eri kuin bevasitsumabin. Jos kyseessä on MTA, pitäisi geenitestauksen ja hoitoketjut huomioiva mallinnus toteuttaa sekventiaalisesti, ja käyttää esimerkiksi useammat verrokki yhtäaikaan huomioivaa sekä optimihoidot osoittavaa kustannusvaikuttavuuden hyväksyttävyyrintamaa. Sekventiaalinen mallinnus ei tosin sellaisenaan kuvaa yksittäisen hoidon vaan sekvenssin kustannusvaikuttavuutta.

Käytännössä kappaleissa 8 ja 9 esitetyt panitumumabi/setuksimabi-tulokset eivät auta vastaamaan alkuperäiseen arviointikysymykseen. Nykyisellään ko. tulokset osoittavat vain että setuksimabi- tai panitumumabihoito tulevat bevasitsumabia selkeästi kalliimmaksi. Jos tulokset halutaan kuitenkin esittää, pitäisi niiden esittämisen yhteydessä selkeästi todeta Fimean käyttämän esitystavan keskeiset rajoitteet (toisistaan riippumattomia Fimean lähestymistavassa ovat datat, mallit, syötteet, oletukset ja tulosten tulkinta eli kyseessä ei ole edes minkäänlainen epäsuora vertailu eri valmistajien välillä).

Kappale 10.1.

Suomessakin on kirjoitettu asioista, jotka saattavat vaikuttaa maksuhalukkuuteen ja eettisiin kysymyksiin, sekä tehty tutkimusta eri sairauksien hoitoihin liitetyistä potentiaalisista keskimääräisistä maksimimaksuhalukkuuksista (euroa per laatupainotettu lisäelinvuosi, euroa per lisäelinvuosi, elinajan maksimi-investointi: Soini ym. 2012 ”Contingent Valuation of Eight New Treatments: What is the Clinician’s and Politician’s Willingness to Pay?” <http://benthamopen.com/toaltmedj/articles/V004/1TOALTMEDJ.pdf>); kysyen asiaa sekä lääkäreiltä että terveydenhuollon asioista päättäviltä poliitikoilta. Em. tutkimuksen perusteella poliitikkojen ja lääkäreiden välillä ei ole merkittävää eroa maksuhalukkuudessa, mutta eri sairauksien välillä merkittäviä eroja maksuhalukkuudessa on; tutkijoiden mukaan merkittävää on se että inkrementaalinen eli lisäkustannus ei selitä maksuhalukkuutta (todennäköisesti hyöty ja potilaan hoitamiseen liitetty sosiaalinen arvo kuten esim. sairauden vakavuus, jäljellä oleva suhteellinen elinajan ja potilaan ikä ovat merkittävämmät). Fimean raportin kannalta merkittävää kyseisen tutkimuksen tuloksissa on myös se, että metastaatista syövän hoitoon liittyvä maksuhalukkuus on korkein arviotujen hoitojen joukossa, vaikka mukana on muitakin vaikeita sairauksia. Tutkimus osoittaa osaltaan myös sen, millainen varsin vähäinen merkitys eri elämänlaatumittareilla (EQ-5D, 15D) on suhteellisiin tuloksiin. Lisäksi toisessa aikaisemmassa suomalaistutkimuksessa johtopäätöksenä on, että priorisoinnissa (kustannusten leikkaamisessa) ensimmäisinä eivät ole ainakaan lapset, huono-osaiset tai vakavaa sairautta sairastavat (ks. lisää *Public Health* 1997;111:71-5), joka myös eroaa Fimean NICE:n arvioinnin pohjalta tekemästä tulkinnasta.

Kappale 10.2.

Arviointiraportin tulkinta organisatorisista tekijöistä on liian väljä. Kyseisen syövän hoidot eroavat myös organisatoristen tekijöiden osalta, käytännössä mm. setuksimabi-infuusioiden toteuttaminen vie enemmän aikaa kuin bevasitsumabi-infuusio ja se aiheuttaa myös enemmän sairaalahoitoa/lääkärikäyntejä vaativia haittoja. Näin ollen setuksimabi-infuusiot eivät siis olisi toteutettavissa nykyistä suuremmissa määrin rajallisten resurssien vallitessa, ja vaihtoehtokustannus vaikeamman infuusion annosta saattaisi merkitä sitä että hyöty on pois muiden potilaiden hoidosta. Lisäksi RAS-statuksen testaamisen tarve täsmähoitojen osalta aina hoitoa aloitettaessa eroaa bevasitsumabista, joka ei testiä vaadi. Kaikki nämä tekijät sitovat rajallisia terveydenhuollon resursseja ja aiheuttavat yhteiskunnalle terveydenhuollon kustannuksia ja mahdollista työssäpoissaoloa sekä vievät potilaan sekä mahdollisen saattajan aikaa.

## LÄHTEET

- Bennouna J, Sastre J, Arnold D, ym. Continuation of bevacizumab after first progression in metastatic colorectal cancer (ML18147): a randomised phase 3 trial. *Lancet Oncol* 2013;14:29-37.
- Boisen MK, Johansen JS, Larsen O ja Jensen BV. Comment on 'Treatment of colorectal cancer with and without bevacizumab: a phase III study'. *Oncology* 2011;80:138-9.
- Bokemeyer C, Fluorouracil, leucovorin, and oxaliplatin with and without cetuximab in the first-line treatment of metastatic colorectal cancer. *J Clin Oncol* 2009 Feb 10;27(5):663-71.
- Diaz-Rubio E ym. First-Line XELOX Plus Bevacizumab Followed by XELOX Plus Bevacizumab or Single-Agent Bevacizumab as Maintenance Therapy in Patients with Metastatic Colorectal Cancer: The Phase III MACRO TTD Study. *The Oncologist* 2012;17:15-25
- Ewara EM1, Zaric GS2, Welch S3, Sarma S1. Cost-effectiveness of first-line treatments for patients with KRAS wild-type metastatic colorectal cancer. *Curr Oncol.* 2014 Aug;21(4)
- Giantonio BJ, Catalano PJ, Meropol NJ, ym. Bevacizumab in combination with oxaliplatin, fluorouracil, and leucovorin(FOLFOX4) for previously treated metastatic colorectal cancer: results from the Eastern Cooperative Oncology Group Study E3200. *J Clin Oncol* 2007;25:1539-44.
- Heinemann V, von Weikerstahl LF, Kiani A, Vehling-Kaiser U, Al-Batran SE, Heintges T, et al. FOLFIRI plus cetuximab versus FOLFIRI plus bevacizumab as first-line treatment for patients with metastatic colorectal cancer (FIRE-3): a randomised, open-label, phase 3 trial. *Lancet Oncol* 2014;15(10):1065-75.
- Hurwitz H ym. Efficacy and safety of bevacizumab in metastatic colorectal cancer: pooled analysis from seven randomized controlled trials. *Oncologist* 2013;18(9):1004-12
- Isoniemi H ym. Surgery combined with oncological treatments in liver metastases from colorectal cancer. *Scandinavian Journal of Surgery* 2011 100: 35-41.
- Kabbinavar & Kozloff Regarding 'Treatment of Colorectal Cancer with and without Bevacizumab: A Phase III Study', Letter to the editor. *Oncology* 2011;80:135-137
- Koopman M ym. Final results and subgroup analyses of the phase 3 CAIRO3 study: Maintenance treatment with capecitabine and bevacizumab versus observation after induction treatment with chemotherapy and bevacizumab in metastatic colorectal cancer (mCRC). *J Clin Oncol* 32, 2014 (suppl 3; abstr LBA388) <http://meetinglibrary.asco.org/content/123068-143>
- Lawrence D, Maschio M, Leahy KJ, Yungler S, Easaw JC, Weinstein MC. Economic analysis of bevacizumab, cetuximab, and panitumumab with fluoropyrimidine-based chemotherapy in the first-line treatment of KRAS wild-type metastatic colorectal cancer (mCRC). *J Med Econ.* 2013 Dec;16(12):1387-98.
- Lentz H. ym. CALGB/SWOG 80405: Phase III trial of irinotecan/5-FU/leucovorin (FOLFIRI) or oxaliplatin/5-FU/leucovorin (mFOLFOX6) with bevacizumab or cetuximab for patients with expanded RAS analyses untreated metastatic adenocarcinoma of the colon or rectum. *ESMO* 2014, Abstract 5010
- Maughan TS, ym. Addition of cetuximab to oxaliplatin-based first-line combination chemotherapy for treatment of advanced colorectal cancer: results of the randomised phase 3 MRC COIN trial. *Lancet* 2011 Jun 18;377(9783):2103-14
- Osterlund P, Peltonen R, Alanko T, Bono P, Isoniemi H. A single-institution experience with bevacizumab in the treatment of metastatic colorectal cancer and in conjunction with liver resection. *Oncotargets and Therapy* 2014;7 1177-1184
- Saltz LB, Douillard JY, Pirota N, Alakl M, Gruia G, AwadL, Elfring GL, Locker PK, Miller LL Irinotecan plus fluorouracil/leucovorin for metastatic colorectal cancer: a

new survival standard. *Oncologist* 2001;6(1):81-91.

Saltz LB, Clarke S, Diaz-Rubio E, et al. Bevacizumab in combination with oxaliplatin-based chemotherapy as first-line therapy in metastatic colorectal cancer: a randomized phase III study. *J Clin Oncol* 2008;26:2013-9.

Schwartzberg LS, Rivera F, Karthaus M, et al. PEAK: A Randomized, Multicenter Phase II Study of Panitumumab Plus Modified Fluorouracil, Leucovorin, and Oxaliplatin (mFOLFOX6) or Bevacizumab Plus mFOLFOX6 in Patients With Previously Untreated, Unresectable, Wild-Type KRAS Exon 2 Metastatic Colorectal Cancer. *J Clin Oncol* 2014;32(21):2240-2247.

Soini EJ. *Annals of Oncology, Letters to the editor* 2011;22:1465-6

Soini EJ, Kukkonen J, Myllykangas M, Rynnänen O-P, Contingent Valuation of Eight New Treatments: What is the Clinician's and Politician's Willingness to Pay? *The Open Complementary Medicine Journal*, 2012, 4, 1-11

Stathopoulos GP, Batziou C, Trafalis D, et al. Treatment of colorectal cancer with and without bevacizumab: a phase III study. *Oncology* 2010;78:376-81.

Van Cutsem E, et al. Metastatic colorectal cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Annals of Oncology* 2014 Sep 4

Tveit KM, et al. Phase III trial of cetuximab with continuous or intermittent fluorouracil, leucovorin, and oxaliplatin (Nordic FLOX) versus FLOX alone in first-line treatment of metastatic colorectal cancer: the NORDIC-VII study. *J Clin Oncol* 2012 May 20;30(15):1755-62

Venook AP, Blanke CD, Niedzwiecki D, et al. Cancer and Leukemia Group B/Southwest Oncology Group trial 80405: a phase III trial of chemotherapy and biologics for patients with untreated advanced colorectal adenocarcinoma. *J Clin Oncol* 32:5s, 2014 (suppl; abstr LBA3)  
<http://meetinglibrary.asco.org/content/126013-144>