

Fimea kehittää,  
arvioi ja informoi

JULKAISUSARJA 2/2015

RADIUM-223-DIKLORIDI  
KASTRAATIORESISTENTIN  
ETURAUHASSYÖVÄN  
HOIDOSSA

Arviointikooste

fimea

# RADIUM-223-DIKLORIDI KASTRAATIORESISTENTIN ETURAUHASSYÖVÄN HOIDOSSA

Arviointikooste

Fimea kehittää, arvioi ja informoi -julkaisusarja 2/2015

© Lääkealan turvallisuus- ja kehittämiskeskus Fimea  
2015

## Julkaisija

Lääkealan turvallisuus- ja kehittämiskeskus Fimea  
Postiosoite: PL 55, 00034 FIMEA  
Puh. vaihde: 029 522 3341  
[www.fimea.fi](http://www.fimea.fi)

## Jakelutiedot

[www.fimea.fi/laaketieto/julkaisut](http://www.fimea.fi/laaketieto/julkaisut)

ISBN 978-952-5624-48-9

ISSN-L 1799-7135

ISSN 1799-7135 (painettu)

ISSN 1799-7143 (verkkójulkaisu)

## ARVIOINTIRYHMÄ

### Ulla Härkönen

LL, TtM, tutkijalääkäri  
Lääkehoitojen arviointi -prosessi,  
Lääkealan turvallisuus- ja kehittämiskeskus Fimea  
*Ei arviointiin liittyviä sidonnaisuuksia.*

### Liisa Itkonen

Proviisori, KTK, lääketaloustieteilijä  
Lääkehoitojen arviointi -prosessi,  
Lääkealan turvallisuus- ja kehittämiskeskus Fimea  
*Ei arviointiin liittyviä sidonnaisuuksia.*

### Vesa Kiviniemi

FL, tilastotieteilijä  
Lääkehoitojen arviointi -prosessi,  
Lääkealan turvallisuus- ja kehittämiskeskus Fimea  
*Ei arviointiin liittyviä sidonnaisuuksia.*

## KLIININEN ASIAANTUNTIJA

### Riikka Huovinen

Dosentti, erikoislääkäri  
Turun yliopistollinen keskussairaala, syöpäklinikka  
*Osallistunut ulkomaisiin lääketehaiden (Novartis, Roche) kustantamiin koulutustilaisuuksiin. Ollut kutsuttuna luennoitsijana lääketehaiden (Amgen, AstraZeneca, Bayer, GSK, Janssen, Novartis, Roche) tilaisuuksissa. Osallistunut lääketehaan (Roche) järjestämän koulutustilaisuuden suunnitteluun. Toiminut konsulttina (Amgen, Roche).*

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

# SISÄLLYSLUETTELO

TIIVISTELMÄ .....	5
1 ARVIOINNIN TAVOITE .....	8
2 ETURAUHASSYÖPÄ JA HOITOVAIHTOEHTOJEN KÄYTÖN NYKYTILANNE .....	9
2.1 Eturauhassyövän esiintyvyys, riskitekijät, oireet ja hoito .....	9
2.2 Luustoon levinneen kastratioresistentin eturauhassyövän hoito .....	9
2.3 Radium-223-dikloridi .....	10
2.4 Radium-223-dikloridin käyttö Suomessa .....	10
3 RADIUM-223-DIKLORIDIN VAIKUTTAVUUS JA TURVALLISUUS .....	12
3.1 Tausta ja menetelmät .....	12
3.2 Kliininen vaikuttavuus ja turvallisuus .....	12
3.3 Meneillään olevat tutkimukset .....	16
3.4 Pohdinta .....	17
4 TALOUDELLISET NÄKÖKULMAT .....	18
4.1 Yksittäisen hoidon lääkekustannukset .....	18
4.2 Lääkkeeseen liittyvät budjettivaikutukset .....	18
4.3 Muut hoitoon liittyvät kustannukset .....	18
4.4 Ulkomaisten arviointiyksiköiden kustannusvaikuttavuusanalyseja .....	18
4.5 Johtopäätökset .....	19
LÄHTEET .....	20

**Härkönen U, Itkonen L, Kiviniemi V. Radium-223-dikloridi kastraatioresistentin eturauhassyövän hoidossa. Lääkealan turvallisuus- ja kehittämiskeskus Fimea. Fimea kehittää, arvioi ja informoi -julkaisusarja 2/2015. 21 s. ISBN 978-952-5624-36-648-9.**

Kastraatioresistentillä eturauhassyövällä tarkoitetaan tilannetta, jolloin tauti leviää, vaikka seerumin testosteronipitoisuus on kastraatiotasolla. Levinneessä eturauhassyövässä luusto on tavallisin etäpesäkkeen ilmenemispaiikka. Luustoetäpesäkkeet ja niihin liittyvät komplikaatiot heikentävät potilaan toimintakykyä ja elämänlaatua sekä huonontavat merkittävästi potilaan ennustetta.

Radium-223 on alfahiukkasia säteilevä radioaktiivinen lääkevalmiste. Se on tarkoitettu kastraatioresistentin eturauhassyövän hoitoon aikuisille, joilla on oireilevia luustoetäpesäkkeitä mutta ei tiedossa olevia sisäelimiin liittyviä etäpesäkkeitä. Radium-223:n tehoa ja turvallisuutta on tutkittu yhdessä satunnaistetussa faasin III hoitokokeessa, jossa lääkehoitoa verrattiin tukihoitoon. Keskeisimmät tulokset ovat:

- Kokonaiselossaoloajan mediaani oli radium-223-ryhmässä 14,9 kuukautta ja tukihoitoryhmässä 11,3 kuukautta (riskisuhde (HR) 0,70; 95 %:n luottamusväli (LV) 0,58–0,83).
- Oireisen luustotapahtuman ilmaantumisaikojen mediaani oli radium-223-ryhmässä 15,6 kuukautta ja tukihoitoryhmässä 9,8 kuukautta (HR 0,66; 95 %:n LV 0,52–0,83).
- AFOS-arvon suurenemiseen kuluvan ajan mediaani oli radium-223-ryhmässä 7,4 kuukautta ja tukihoitoryhmässä 3,8 kuukautta (HR 0,17; 95 %:n LV 0,13–0,22).
- PSA-arvon suurenemiseen kuluvan ajan mediaani oli radium-223-ryhmässä 3,6 kuukautta ja tukihoitoryhmässä 3,4 kuukautta (HR 0,64; 95 %:n LV 0,54–0,77).
- Tyypillisimpiä radium-223:n haittavaikutuksia ovat ripuli, trombosytopenia ja neutropenia, joita esiintyi radium-223-ryhmässä useammin kuin tukihoitoryhmässä.
- Radium-223:n vaikutus elämänlaatuun on vähäinen.

Radium-223-hoidon vaikutusta kokonaiselossaoloaikaan voidaan pitää kliinisesti merkittävänä. Lisäksi hoidon haittaprofiiliin voidaan katsoa olevan maltillinen. Tutkimusnäyttö perustuu kuitenkin vain yhteen faasin III tutkimukseen, eikä radium-223:a ole verrattu satunnaistetussa tutkimuksessa muihin lääkehoitoihin, mikä voidaan katsoa selkeäksi rajoitteeksi.

Kuuden annoksen radium-223-hoidon lääkekustannukset ovat noin 28 000 euroa potilasta kohden. Osalla potilaista hoito keskeytyy. Mikäli annoksia annetaan keskimäärin 5,1 ja potilaita hoidetaan vuosittain noin sata, odotettavissa olevat hoidon lääkekustannukset ovat noin 2,4 miljoonaa euroa. Hoitoon liittyy myös muita kustannuksia. Kokonaisuudessaan hoitoon liittyvät lääkekustannukset ovat korkeat ja muun muassa tästä syystä esimerkiksi NICE on suosittelut hoidon käyttöä vain tietyin edellytyksin.

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

Tässä arviointikoosteessa esitetyt tulokset ja näkökulmat eivät korvaa yksittäisen potilaan hoitopäätösten kohdalla terveydenhuollon ammattilaisten tekemää arviota, jossa otetaan tarkemmin huomioon potilaan yksilöllinen tilanne, esimerkiksi muut sairaudet. Kooste voi kuitenkin antaa tukea hoitopäätöstä tehtäessä sekä pohdittaessa hoitovaihtoehtojen välisiä eroja ja niiden merkitystä potilaalle. Alkuperäistutkimusten yksityiskohtiin, tarkempiin tuloksiin ja niiden sovellettavuuteen liittyvissä asioissa suosittelemme tutustumista arvioinnissa käytettyyn lähdemateriaaliin.

# RESUMÉ

---

**Härkönen U, Itkonen L, Kiviniemi V. Radium-223-diklorid för behandling av kastrationsresistent prostatacancer. Säkerhets- och utvecklingscentret för läkemedelsområdet Fimea. Publikationsserien Fimea utvecklar, utvärderar och informerar 2/2015. 21 s. ISBN 978-952-5624-36-648-9.**

Med kastrationsresistent prostatacancer avses en situation där sjukdomen sprider sig trots att testosteronhalten i serumet ligger på kastrationsnivå. I prostatacancer som spridit sig förekommer metastaser oftast i skelettet. Metastaser i skelettet och komplikationer i samband med dem försvagar patientens handlingsförmåga och livskvalitet samt försämrar patientens prognos märkbart.

Radium-223 är ett radioaktivt läkemedelspreparat som avger en alfastrålning. Det är avsett för behandling av kastrationsresistent prostatacancer hos vuxna med symtomgivande skeletthändelser, men som inte har kända metastaser i de inre organen. Effekten och säkerheten av Radium-223 har undersökts i en randomiserad fas III-studie i vilken det jämfördes med placebo plus bästa möjliga omvårdnad. De viktigaste resultaten är:

- Totala överlevnaden (median) var i radium-223-gruppen 14,9 månader och i placebo-gruppen 11,3 månader (riskkvot (HR) 0,70; 95 % konfidensinterfall (KI) 0,58–0,83).
- Tid-till-händelse-analysen visade att skelettrelaterade händelser var i radium-223-gruppen 15,6 månader och i placebo-gruppen 9,8 månader (HR 0,66; 95 % KI 0,52–0,83).
- Tid till ALP-progression (alkalisk fosfatas) var i radium-223-gruppen 7,4 månader och i placebo-gruppen 3,8 månader (HR 0,17; 95 % KI 0,13–0,22).
- Tid till PSA-progression var i radium-223-gruppen 3,6 månader och i placebo-gruppen 3,4 månader (HR 0,64; 95 % KI 0,54–0,77).
- De vanligaste biverkningarna av radium-223 är diarré, trombocytopeni och neutropeni som förekom oftare i radium-223-gruppen än i placebo-gruppen.
- Radium-223 har en mycket liten inverkan på livskvaliteten.

Behandling av skelettmetastaser med radium-223 förlänger överlevnaden som kan anses vara kliniskt betydande. Dessutom kan behandlingens biverkningsprofil anses vara måttlig. Evidensen baserar sig dock på endast en fas III-studie och radium-223 har inte jämförts med andra läkemedelsbehandlingar i randomiserade studier vilket är en avsevärd begränsning.

Läkemedelskostnaderna för en behandling med sex doser radium-223 är ungefär 28 000 euro per patient. Behandlingen av en del patienter avbryts. Om antalet doser som ges är i genomsnitt 5,1 och antalet patienter som behandlas årligen är ungefär hundra, uppgår behandlingens förväntade läkemedelskostnader till ungefär 2,4 miljoner euro. Behandlingen har även andra kostnader. Läkemedelskostnaderna för behandlingen är som helhet betraktat höga och bland annat på grund av detta har till exempel NICE rekommenderat att behandlingen ska användas endast under vissa förutsättningar.

Till Säkerhets- och utvecklingscentret för läkemedelsområdet Fimeas uppgifter hör att producera och sammanställa utvärderingar av det terapeutiska och ekonomiska värdet av läkemedel. Fimea producerar utöver läkemedelsspecifika och omfattande utvärderingar även utvärderingssammanställningar som grundar sig på resultatet av utländsk utvärdering, befintliga litteraturoversikter eller ursprungliga undersökningar som lämpar sig för ändamålet. Kvaliteten på ursprungsmaterialet utvärderas inte systematiskt. I samband med tolkning av resultat är det nödvändigt att ta i beaktande att hälsoeffekter och särskilt ekonomiska effekter kan i allmänhet tillämpas endast i begränsad utsträckning på förhållandena i Finland.

De resultat och aspekter som framförs i föreliggande utvärderingssammanställning ersätter inte en utvärdering som hälso- och sjukvårdspersonal har gjort beträffande en enskild patients behandlingsbeslut i vilken patientens individuella situation, exempelvis övriga sjukdomar, tas mer exakt i beaktande. Sammanfattningen kan dock fungera som stöd i samband med att ett behandlingsbeslut görs och när skillnader mellan alternativa behandlingar och deras betydelse för patienten begrundas. I ärenden som gäller detaljerna i de ursprungliga undersökningarna, deras exakta resultat och tillämplighet rekommenderar vi en genomläsning av källmaterialet som har använts i utvärderingen.

# ABSTRACT

---

**Härkönen U, Itkonen L, Kiviniemi V. Radium-223 dichloride in the treatment of castration-resistant prostate cancer. Finnish Medicines Agency Fimea. Serial Publication Fimea Develops, Evaluates and Informs 2/2015. 21 p. ISBN 978-952-5624-36-648-9.**

Prostate cancer is called castration-resistant when the disease spreads even though the serum testosterone concentration is at castration level. In metastatic prostate cancer, bone is the most common site for metastases. Bone metastases and their complications are important cause of disability, decreased quality of life and mortality.

Radium-223 is a radioactive alpha particle-emitting pharmaceutical. It is intended for treating castration-resistant prostate cancer in adults with symptomatic bone metastases but no known visceral metastases. The effectiveness and safety of radium-223 has been studied in a single randomized phase III trial where the pharmacotherapy was compared to best supportive care (BSC). The key findings were:

- The median overall survival was 14.9 months in the radium-223 group and 11.3 months in BSC group (hazard ratio (HR) 0.70; 95% confidence interval (CI) 0.58–0.83).
- The median time to the first symptomatic skeletal event was 15.6 months in the radium-223 group and 9.8 months in the BSC group (HR 0.66; 95% CI 0.52–0.83).
- The median time to an increase in the total alkaline phosphatase level was 7.4 months in the radium-223 group and 3.8 months in the BSC group (HR 0.17; 95% CI 0.13–0.22).
- The median time to an increase in the prostate specific antigen level was 3.6 months in the radium-223 group and 3.4 months in the BSC group (HR 0.64; 95% CI 0.54–0.77).
- The most common adverse events associated with radium-223 were diarrhoea, thrombocytopenia and neutropenia, which were more common in the radium-223 group than in the BSC group.
- Radium-223 has only a minor effect on quality of life.

The overall survival benefit of radium-223 therapy can be considered clinically significant. In addition, the adverse event profile of the therapy can be considered to be moderate. However, the research evidence is based on a single phase III trial, and radium-223 has not been compared to other pharmacotherapies in a randomized trial. This is a considerable limitation.

The costs of a six-dose radium-223 treatment are approximately EUR 28,000 per patient. For some patients, the treatment has to be discontinued. If approximately 5.1 doses per patient are administered and a hundred patients are treated annually, the expected pharmaceutical costs of the therapy amount to approximately EUR 2.4 million. Furthermore, there are also other costs associated with the therapy. In total, the pharmaceutical costs associated with the therapy are high, which is one of the reasons why e.g. NICE has recommended the therapy only when certain conditions are met.

The duties of the Finnish Medicines Agency Fimea include providing assessments of the therapeutic and economic value of pharmacotherapies. In addition to both single technology and broad-based assessments, Fimea also produces compiled assessments, which are based on existing international assessments or literature, or the results of relevant original research. The quality of original materials is not systematically assessed. Furthermore, any interpretations of the results must be made with full awareness of the limited applicability of the therapeutic, and particularly economic, effects in Finnish conditions.

The results and perspectives presented in this compiled assessment do not replace the assessment made by a health care professional regarding an individual patient's treatment, in which more attention is given to the patient's individual situation, including other illnesses. Information provided here can nevertheless offer support when making a decision about treatment and considering the differences between alternative therapies and their significance for the patient. For more detailed information, results and applicability of the original research, we recommend that readers study the source literature.

# 1 ARVIOINNIN TAVOITE

Radium-223-dikloridin (jäljempänä myös radium-223) käyttöä luustoon levinneen kastroatioresistentin eturauhassyövän hoidossa ehdotettiin Fimealle arviointiaiheeksi keväällä 2014, ja aihetta on käsitelty lääkkeiden HTA-neuvottelukunnassa. Tämän arvioinnin tarkoituksena on koostaa tietoa radium-223-dikloridista alkuperäistutkimusten, ulkomaisten arviointien sekä sairaanhoitopiireille lähetetyn pienimuotoisen kyselyn pohjalta.

Arvioinnin tavoitteena on kuvata radium-223:n hoidollisia vaikutuksia ja kustannuksia luustoon levinneen oireilevan kastroatioresistentin eturauhassyövän hoidossa. Radium-223:lle ei ole olemassa vertailuhoitoa, jonka käyttöaihe olisi kohdennettu samanlaisin kriteerein. Toistaiseksi ei ole julkaistu yhtään tutkimusta, jossa radium-223:a olisi verrattu muuhun kuin lumehoitoon. Näin ollen arviointi on kohdennettu tilanteeseen, jossa radium-223:n ja tukihoidon yhdistelmää verrataan lumelääkkeen ja tukihoidon yhdistelmään. Tässä tekstissä radium-223-hoidolla tarkoitetaan radium-223:n ja tukihoidon yhdistelmää ja tukihoidolla tarkoitetaan lumeen ja tukihoidon yhdistelmää. Arviointikohteen määrittely on kuvattu yksityiskohtaisemmin **taulukossa 1**.

**Taulukko 1.** Arviointikohteen määrittely.

<b>Väestö</b>	Kastroatioresistenttiä eturauhassyöpää sairastavat miehet, joilla on oireilevia luustoetäpesäkkeitä mutta ei tiedossa olevia sisäelimiin liittyviä etäpesäkkeitä
<b>Arvioitava lääkehoito</b>	<b>Vaikuttava aine:</b> radium-223-dikloridi <b>Kauppanimi:</b> Xofigo® <b>Lääkemuoto:</b> injektio <b>Annostus ja antotapa:</b> kerta-annos 50 kBq:n aktiivisuus painokiloa kohti, laskimonsisäisesti annosteltuna <b>Hoidon kesto:</b> injektio annetaan 4 viikon välein, yhteensä kuusi injektiota
<b>Vertailuhoito</b>	Tukihoido
<b>Lopputulokset</b>	Kokonaiselossaoloaika (overall survival) Ensimmäisen oireilevan luustotapahtuman ilmaantumisaika Alkalinen fosfataasi -arvo (AFOS) Prostata spesifinen antigeeni -arvo (PSA) Haittavaikutukset Elämänlaatu Kustannukset
<b>Aikahorisontti</b>	Ei rajausta
<b>Hoitoympäristö</b>	Sairaala



# 2 ETURAUHASSYÖPÄ JA HOITOVAIHTOEHTOJEN KÄYTÖN NYKYTILANNE

---

## 2.1 Eturauhassyövän esiintyvyys, riskitekijät, oireet ja hoito

Eturauhassyöpä on miesten yleisin syöpä Suomessa. Vuonna 2012 uusia tapauksia todettiin 4 659 miehellä, ja eturauhassyöpää sairastavia miehiä oli yhteensä 43 449. Eturauhassyöpään kuoli 855 miestä vuonna 2012, ja kaikista miesten syövästä ainoastaan keuhkosityövän kuolleisuusluku oli tätä suurempi. Elossa olevien osuus 1 vuoden kuluttua eturauhassyövän diagnoosista on 98 % ja 5 vuoden kuluttua 93 %. Tärkeimmät ennusteeseen vaikuttavat tekijät ovat kasvaimen levinneisyys, erilaistumisaste ja PSA- eli prostataspesifinen antigeeni -arvo diagnoosihetkellä. (Käypä hoito -suositus 2014, Suomen Syöpärekisteri 2014.)

Eturauhassyövän riskitekijöitä ovat muun muassa ikä, etninen tausta, periytyvä alttius ja ulkoiset riskitekijät, kuten ruokavalio, tupakointi tai sukupuolitaudit. Varhaisvaiheen eturauhassyöpä on yleensä oireeton, ja ensioireet ovat usein samanlaisia kuin eturauhasen hyvänlaatuisessa liikakasvussa ja muissa virtsaamishäiriöitä aiheuttavissa sairauksissa. Joskus eturauhassyövän ensioireena voi olla etäpesäkkeistä johtuva luustokipu tai patologinen murtuma. (Käypä hoito -suositus 2014.)

Kliinisen asiantuntijan arvion mukaan iäkkään potilaan varhaisvaiheen eturauhassyöpää voidaan seurata ilman aktiivista hoitoa. Hoitoa vaativan eturauhassyövän ensisijaisena hoitona on joko eturauhasen poistoleikkaus tai radikaali sädehoito. Pienellä osalla potilaista todetaan etäpesäkkeitä diagnoosivaiheessa, ja arvion mukaan etäpesäkkeitä todetaan myöhemmässä vaiheessa noin joka neljännellä potilaalla. Hoitovastetta mitataan tyypillisesti PSA-arvon avulla. Kliinisen asiantuntijan arvion mukaan suuri osa levinnyttä eturauhassyöpää sairastavista hyötyy hormonihoitosta (androgeenideprivaatiohoito) LHRH-analogilla joko yksinään tai yhdistettynä antiandrogeenihoitoon. Aiemmin hoitona käytettiin kivestenpoistoleikkausta.

Levinnyttä eturauhassyöpää sairastavista potilaista 90 %:lla on etäpesäkkeitä luustossa (Hess ym. 2006). Luustoetäpesäkkeet ja niihin liittyvät komplikaatiot heikentävät eturauhassyöpäpotilaan toimintakykyä ja elämänlaatua sekä huonontavat potilaan ennustetta (esim. Briganti ym. 2014, Nørgaard ym. 2010, Parker ym. 2013).

## 2.2 Luustoon levinneen kastraatioresistentin eturauhassyövän hoito

Eturauhassyövän diagnostiikka ja hoitosuunnitelma tehdään erikoissairaanhoidossa. Hoito valitaan yksilöllisesti, ja siihen vaikuttavat syövän levinneisyyden ja uusiutumisen lisäksi myös potilaan ominaisuudet kuten ikä, yleiskunto, muut sairaudet ja odotettavissa oleva elinikä. (Käypä hoito -suositus 2014.)

Kastraatioresistentillä eturauhassyövällä tarkoitetaan tilannetta, jolloin tauti etenee androgeenideprivaatiohoidosta huolimatta, vaikka seerumin testosteronipitoisuus on lääkähoidon tai kivesten poistoleikkauksen jäljiltä kastraatiotasolla (< 1,73 nmol/l). Tällöin hoidon tavoitteena on oireiden lieventäminen ja elämänlaadun parantaminen. (Käypä hoito -suositus 2014.)

Jos androgeenideprivaatiohoidon aikana PSA nousee ja todetaan progressio, voidaan lisätä hoitoon antiandrogeeni (flutamidi, bikalutamidi, entsalutamidi). Kliinisen asiantuntijan mukaan androgeenideprivaatiota jatketaan kaikissa hoidon vaiheissa muusta lääkityksestä riippumatta.

Kastraatioresistentin eturauhassyövän hoitona käytetään ensisijaisesti dosetakseli-solunsalpaajahoitoa. Kabatsitakselia on käytetty toisen linjan solunsalpaajahoitona. Dosetakseli ja kabatsitakseli edellyttävät potilaalta kohtalaisen hyvää yleistilaa ja muiden sairauksien hallintaa. Solunsalpaajia annetaan yleensä 4–6 kuukauden ajan. Iäkkäille potilaille solunsalpaajahoito ei useinkaan ole mahdollista. Kliinisen asiantuntijan mukaan oireenmukainen hoito levinneen eturauhassyövän loppuvaiheessa voi sisältää esimerkiksi androgeenideprivaatiohoidon, prednisonin,

kipulääkityksen ja muun oireenmukaisen hoidon kuten sädehoidon luustopesäkkeiden aiheuttamiin kipuihin.

## 2.3 Radium-223-dikloridi

Radium-223 on alfahiukkasia säteilevä radioaktiivinen lääkevalmiste, jonka puoliintumisaika on 11,4 vuorokautta. Se jäljittelee kalsiumia ja sen vaikutus kohdistuu selektiivisesti luuhun, erityisesti luustometastaasien alueille. Se muodostaa yhdisteitä luun hydroksiapatiitin kanssa, ja suuren energiansiirtokykynsä avulla se hajottaa kasvainsolujen kaksisäikeisiä DNA-ketjuja. Alfahiukkasten kantama on lyhyt (< 0,1 mm), joten ympäröivän normaalin kudoksen vauriot jäävät mahdollisimman pieniksi. (Valmisteyhteenveto.)

Euroopan lääkevirasto (European Medicines Agency, EMA) myönsi radium-223-dikloridille (Xofigo®) myyntiluvan marraskuussa 2013. Lääkkeen käyttöaiheena on kastroaatioreseptentin eturauhassyövän hoito aikuisilla, joilla on oireilevia etäpesäkkeitä luustossa mutta ei tiedossa olevia sisäelimiin liittyviä etäpesäkkeitä. Valmistetta annostellaan laskimonsisäisenä injektiona, 50 kBq:n aktiivisuus painokiloa kohti kerrallaan, 4 viikon välein. Hoitojaksoon kuuluu yhteensä kuusi injektiota. Valmistetta saavat antaa vain radioaktiivisten aineiden käsittelyyn valtuutetut henkilöt tähän tarkoitukseen varatuissa kliinisissä tiloissa sen jälkeen, kun pätevä lääkäri on tutkinut potilaan. (Valmisteyhteenveto.)

## 2.4 Radium-223-dikloridin käyttö Suomessa

Luustoon levinneen kastroaatioreseptentin eturauhassyövän nykyisiä hoitokäytäntöjä kartoitettiin sairaanhoitopiireille lähetetyllä sähköpostikyselyllä. Kysely lähetettiin joulukuussa 2014 kaikkiin Manner-Suomen sairaanhoitopiireihin (n = 19). Vastaus saatiin 11 sairaalasta, joista kolme oli yliopistosairaaloita ja kahdeksan keskussairaaloita.

Hoitokäytännöissä ei ilmennyt sairaanhoitopiirien välillä suuria eroja. Ensisijaisena solunsalpaajahoidon mainittiin useimmiten dosetakseli. Se on muihin lääkkeisiin verrattuna halpaa, ja tämänhetkisten kriteereiden mukaan sen käyttö on myös edellytys kalliimpien toisen linjan lääkkeiden korvattavuudelle (Kela 2014). Toisen linjan lääkkeinä käytetään abirateronia, entsalutamidia sekä kabatsitakselia. Lisäksi käytetään tilanteen mukaan ulkoista sädehoitoa ja luustolääkkeitä kuten bisfosfonaatteja tai denosumabia (yhdessä kalsiumin ja D-vitamiinin kanssa). Kaksi sairaanhoitopiiriä mainitsi käyttäneensä samarium-radioisotooppihoitoa yksittäisille potilaille. Myös radium-223:a on käytetty muutamassa sairaanhoitopiirissä. Sen käyttö hakee vielä omaa paikkaansa ja on pääosin ollut niin sanottua kolmannen linjan hoitoa tai osa tutkimusprotokollaa.

Sähköpostikyselyyn vastanneista yliopistosairaaloista kaksi ilmoitti käyttäneensä radium-223:a ja yksi ilmoitti tehneensä päätöksen, ettei sitä ainakaan toistaiseksi oteta käyttöön. Yliopistosairaaloista kaksi ei vastannut kyselyyn, mutta niiden erityisvastuualueella toimivat keskussairaalat kertoivat lähettäneensä potilaita radium-223-hoitoa varten kyseisiin yliopistosairaaloihin. Näin ollen voitiin olettaa, että radium-223-hoito on saatavilla yhteensä neljässä yliopistosairaalassa. Kaksi keskussairaala ilmoitti käyttäneensä radium-223:a, ja näiden lisäksi kolmessa keskussairaalassa käyttöönottoa on suunniteltu ja hoitovalmiuksia on rakennettu, mutta yhtään potilasta ei ole vielä hoidettu. Neljä keskussairaala kertoi lähettäneensä tai suunnittele tarvittaessa lähettävänsä potilaita hoidettavaksi yliopistosairaalaan. Radium-223:n käyttöä kuvaavat luvut sairaalatyyppin mukaan on esitetty **taulukossa 2**.

**Taulukko 2.** Radium-223:n käyttö suomalaisissa sairaaloissa.

	Yliopistosairaalat (n)	Keskussairaalat (n)	Yhteensä
Radium-223 käytössä	4*	2	6*
Käyttöönottoa valmisteltu		3	3
Radium-223 ei käytössä	1	3	4
Yhteensä	5	8	13

\* Kaksi yliopistosairaala ei vastannut kyselyyn, mutta muiden vastaajien kommentteista ilmeni, että kyseisissä sairaaloissa käytetään radium-223-hoitoa.

Osa Suomessa toteutuneista radium-223-hoidoista on annettu potilaille, jotka ovat osallistuneet klinisiin tutkimuksiin. Tutkimusten ulkopuolella neljässä kyselyyn vastanneessa sairaalassa hoito oli joulukuuhun 2014 mennessä aloitettu yhteensä 12 potilaalle. Hoitoindikaatiot ovat pääosin olleet ALSYMPCA-tutkimuksen mukaiset (ks. 3.2.1), tai radium-223:a on käytetty vasta kolmannen linjan hoitona. Hoito on harkittu aina tapauskohtaisesti, ja tarpeen mukaan hoitopäätökselle on pyydetty yllilääkärin tai muun kollegan hyväksyminen (tapausmeeting tai muu konsultaatio). Suurin

osa vastaajista kommentoi, että radium-223:n kallis hinta vaikuttaa hoitopäätökseen ainakin jonkin verran.

Radium-223-hoitoa toteuttaneet sairaalat totesivat, että potilaat ovat sietäneet hoidon hyvin ja sillä on saatu merkittävää vastetta muun muassa kipujen vähenemisenä sekä PSA- ja AFOS- eli alikalinen fosfataasi -arvojen laskuna. Osalla potilaista hoito oli kyselyyn vastatessa kuitenkin vielä kesken ja seuranta-aika varsin lyhyt myös niillä potilailla, joiden hoito oli jo päättynyt.

# 3 RADIUM-223-DIKLORIDIN VAIKUTTAVUUS JA TURVALLISUUS

---

## 3.1 Tausta ja menetelmät

Kirjallisuushaulla löytyi vain yksi satunnaistettu, kaksoissokkoutettu, lumekontrolloitu faasin III tutkimus, jossa selvitetään radium-223:n tehoa ja turvallisuutta kastroatioresistentin eturauhassyövän hoidossa (Parker ym. 2013). Tämän lisäksi arviointikooste perustuu saksalaisen IQWiG:n (Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen 2014) ja itävaltalaisen LBI:n (Ludwig Boltzmann Institut 2014) laatimiin HTA-raportteihin. Näissä tutkimuksissa radium-223:a verrataan parhaan käytettävissä olevan tukihoidon (best supportive care) ja lumeen yhdistelmään. Toistaiseksi ei ole julkaistu yhtään tutkimusta, jossa radium-223:a olisi suoraan verrattu muihin lääkehoitoihin.

## 3.2 Kliininen vaikuttavuus ja turvallisuus

### 3.2.1 Tutkimusväestö ja -asetelma

Radium-223:lle (Xofigo®) myönnettiin myyntilupa ns. ALSYMPCA-tutkimuksen (Alpharadin in Symptomatic Prostate Cancer Patients) perusteella (Parker ym. 2013). Tutkimusväestö oli 921 miestä, joilla oli histologisesti varmennettu luustoon levinnyt etenevä kastroatioresistentti eturauhassyöpä. Potilaiden ikäjakauma oli 44–94 vuotta (mediaani 71 vuotta). Luustometastaaseja täytyi olla vähintään kaksi, ja niiden tuli olla oireilevia siten, että potilas oli edeltävän 12 viikon aikana käyttänyt säännöllisesti kipulääkitystä tai saanut kehon ulkoista sädehoitoa. Osa potilaista oli saanut edeltävän dosetakselihoidon, osa ei terveydentilan perusteella soveltunut dosetakselihoitoon, joissakin tapauksissa dosetakselia ei ollut saatavilla tai potilas itse kieltäytyi dosetakselihoitosta. PSA-arvon tuli olla progressiivisesti nouseva ja hoidon alkaessa vähintään tasolla 5 ng/ml. Suorituskyvyn vaatimuksena oli kuusiportaisen ECOG-asteikon (Eastern Cooperative Oncology Group) yläpäähän sijoittuva taso 0–2. Odotettavissa olevan elinajan täytyi olla vähintään 6 kuukautta, ja hematologiaa sekä maksa- ja munuaisfunktioita kuvaavien parametrien tuli olla riittävällä tasolla. Poissulkukriteereinä olivat sisäelimiin liittyvät metastaasit, edeltävien 4 viikon aikana annettu kemoterapia tai edelleen jatkuvat kemoterapian haittavaikutukset sekä uhkaava tai olemassa oleva selkäydinkompressio. Rajoituksia liittyi myös edeltävään sädehoitoon, verensiirtoihin ja maligniin lymfadenopatiaan.

Potilaat satunnaistettiin suhteessa 2:1 saamaan radium-223:a (n = 614) tai lumehoitoa eli fysiologista suolaliuosta (n = 307). Lisäksi molemmille ryhmille tarjottiin parasta mahdollista tukihoidoa (esim. ulkoinen sädehoito, kortisoni, antiandrogeeni, ketokonatsoli ja/tai estrogeeni). Radium-223:a annosteltiin laskimonsisäisesti 50 kBq painokiloa kohden 4 viikon välein, yhteensä 6 kertaa. Seuranta-aika oli 3 vuotta. Tässä tekstissä radium-223-hoidolla tarkoitetaan radium-223:n ja tukihoidon yhdistelmää ja tukihoidolla lumeen ja tukihoidon yhdistelmää.

Ensisijainen tulosmuuttuja oli kokonaiselossaoloaika, ja toissijaisina tulosmuuttujina mitattiin ensimmäisen oireilevan luustotapahtuman ilmaantumiseen kuluva aika, AFOS- ja PSA-arvoja, haittavaikutuksia sekä elämänlaatua. Oireilevalla luustotapahtumalla tarkoitetaan tilannetta, jolloin ilmenee uusi oireileva patologinen murtuma, selkäydinkompressio, tuumoriin liittyvä ortopedisen kirurgian tarve tai luustokivun hoitoon kohdennetun ulkoisen sädehoidon tarve.

### 3.2.2 Vaikuttavuus

#### *Elossaoloaika*

ALSYMPCA-tutkimuksesta raportoitiin ennakkosuunnitelman mukaisesti välialalyysin tulokset, kun kuolemantapauksia oli noin puolet odotettavissa olevasta määrästä (n = 314). Välialalyysissä oli mukana yhteensä 809 potilasta. Tulosten perusteella todettiin, että radium-223:a saaneiden ryhmässä kuolemia oli merkittävästi vähemmän ja kokonaiselossaoloajan mediaani oli 2,8 kuu-

kautta pidempi kuin tukihoidon saaneiden ryhmässä (**taulukko 3**). Tämän vuoksi sokkouttaminen purettiin ja tukihoidoryhmän potilaille annettiin mahdollisuus siirtyä radium-223-ryhmään. 26 potilasta vaihtoi ryhmää, mutta ryhmänvaihtoa edeltävästi raportoitiin vielä päivitetyn analyysin tulokset. Päivitetystä analyysistä oli mukana 921 potilasta. Edelleen radium-223:sa saaneiden ryhmässä kuolemia oli merkittävästi vähemmän ja kokonaiselossaoloajan mediaani oli 3,6 kuukautta pidempi kuin tukihoidoryhmässä (**taulukko 3**). Riskisuhde (hazard ratio, HR) oli välianalyysissä ja päivitetystä analyysissä sama.

**Taulukko 3.** ALSYMPCA-tutkimuksen elossaolotulokset (Valmisteyhteenvedo).

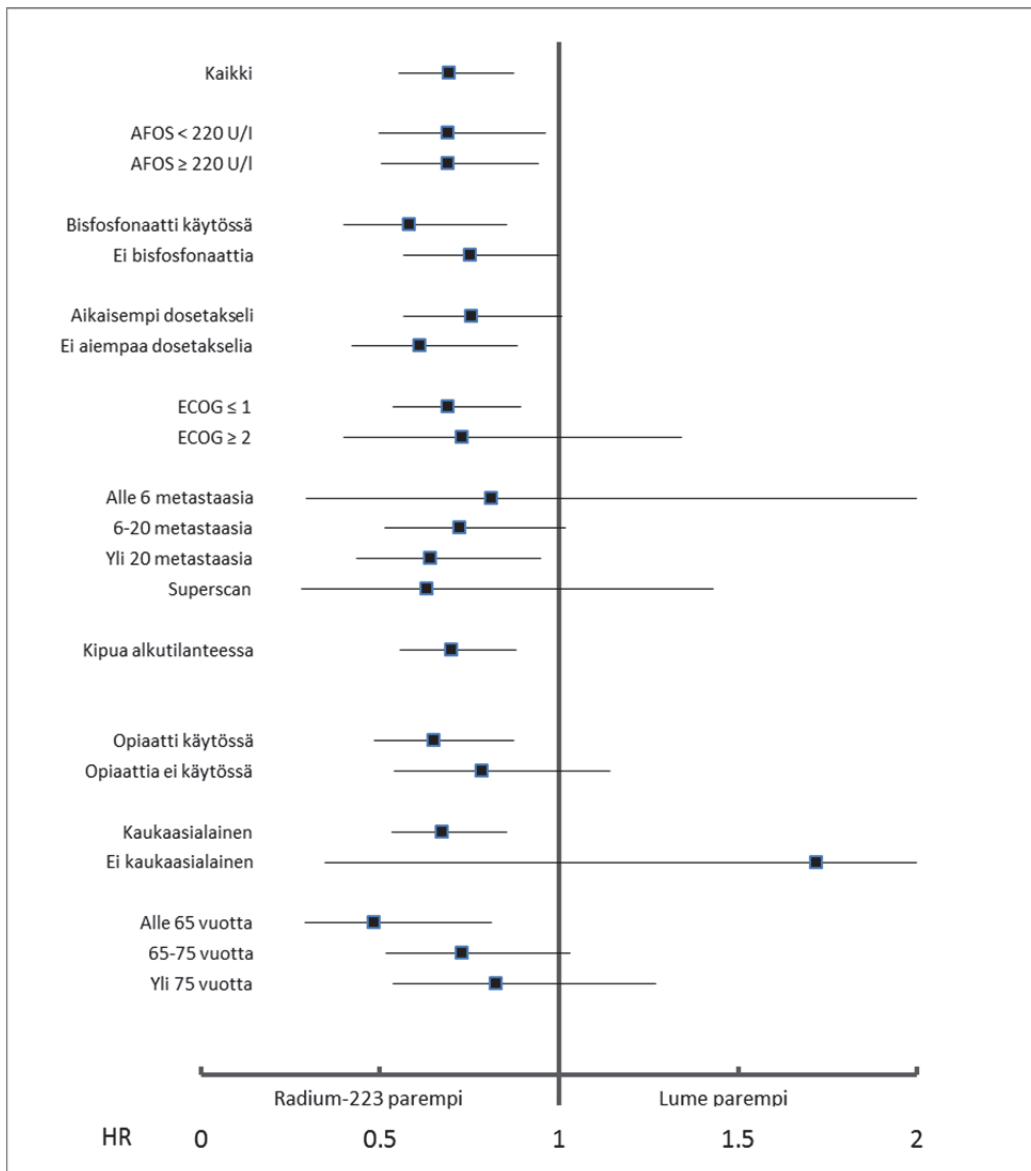
	Radium-223	Tukihoido
<b>Välianalyysi</b>	n = 541	n = 268
Kuolemantapauksia (%)	191 (35,3 %)	123 (45,9 %)
Kokonaiselossaoloajan mediaani (kk) (95 %:n LV)	14,0 (12,1–15,8)	11,2 (9,0–13,2)
Riskisuhde** (95 %:n LV)	0,695 (0,552–0,875)	
p-arvo* (2-suuntainen)	0,00185	
<b>Päivitetty analyysi</b>	n = 614	n = 307
Kuolemantapauksia (%)	333 (54,2 %)	195 (63,5 %)
Kokonaiselossaoloajan mediaani (kk) (95 %:n LV)	14,9 (13,9–16,1)	11,3 (10,4–12,8)
Riskisuhde** (95 %:n LV)	0,695 (0,581–0,832)	

LV = luottamusväli

\* Faasin III ALSYMPCA-tutkimus lopetettiin tehon vuoksi välianalyysin jälkeen. Koska päivitetty analyysi esitetään vain kuvailuvassa tarkoituksessa, p-arvoa ei esitetä.

\*\* Riskisuhde (radium-223:n ero tukihoidon verrattuna) < 1 suosii radium-223:sa.

FDA (U.S. Food and Drug Administration 2013) selvitti radium-223:n vaikutusta kokonaiselossaoloaikaan erilaisten alaryhmien mukaan (**kuvio 1**). Radium-223:n vaikutus kokonaiselossaoloaikaan tukihoidon verrattuna todettiin yhdenmukaiseksi lähes kaikissa alaryhmissä. Keskeisimpiä alaryhmäanalyysijä on tarkasteltu lähemmin alaluvussa 3.2.4.



AFOS: alkalinen fosfataasi; ECOG (The Eastern Cooperative Oncology Group): suorituskyvyn luokitus asteikolla 0–5; Superscan: diffuusit luustometastaasit (merkkiaineen kertyminen diffuusisti luustoon, ilman munuais- tai tausta-aktiivisuutta); HR (hazard ratio): riskisuhde

**Kuvio 1.** Radium-223:n vaikutus kokonaiselossaoloaikaan, alaryhmittäin (välianalyysin tulokset,  $n = 809$ ) (mukaan FDA 2013).

### Luustotapahtumat

Toissijaisista lopputulosmuuttujista tulokset raportoitiin vain päivitettyssä analyysissä, jolloin mukana oli 921 potilasta mutta ryhmänvaihtoa ei ollut vielä tapahtunut. Radium-223:a saaneiden ryhmässä oireinen luustotapahtuma ilmaantui 5,8 kuukautta myöhemmin kuin tukihoidoryhmässä: luustotapahtumien ilmaantumisaikojen mediaani radium-223-ryhmässä oli 15,6 kuukautta ja tukihoidoryhmässä 9,8 kuukautta (riskisuhde 0,66; 95 %:n luottamusväli 0,52–0,83). Samanaikaisella bisfosfonaatin käytöllä näyttäisi kuitenkin olevan vaikutusta luustotapahtumien ilmaantumiseen (ks. 3.2.4).

Luustokipua ilmeni 50 %:lla radium-223-ryhmän potilaista ja 62 %:lla tukihoidoryhmän potilaista. ALSYMPCA-tutkimuksessa luustokipua käsiteltiin haittavaikutuksena, mutta on syytä huomioida, että radium-223:n käyttöaiheena on nimenomaan oireilevien luustoetäpesäkkeiden hoito. Näin ollen näyttäisi, että radium-223:lla on luustokipua vähentävä vaikutus.

## AFOS- ja PSA-arvot

AFOS- ja PSA-arvojen osalta hoitovaste oli radium-223-ryhmässä parempi kuin tukihoitoryhmässä: AFOS-arvon suurenemiseen kuluvan ajan mediaani oli radium-223-ryhmässä 7,4 kuukautta ja tukihoitoryhmässä 3,8 kuukautta (riskisuhde 0,17; 95 %:n luottamusväli 0,13–0,22). PSA-arvon suurenemiseen kuluvan ajan mediaani oli radium-223-ryhmässä 3,6 kuukautta ja tukihoitoryhmässä 3,4 kuukautta (riskisuhde 0,64; 95 %:n luottamusväli 0,54–0,77). Lisäksi AFOS- ja PSA-arvojen madaltumista tapahtui radium-223-ryhmässä enemmän kuin tukihoitoryhmässä. AFOS-arvon suurenemisella tarkoitettiin vähintään 25 %:n nousua lähtötilanteeseen tai alimpaan arvoon verrattuna. PSA-arvon suurenemisella tarkoitettiin vähintään 25 %:n nousua sekä absoluuttisen arvon osalta vähintään 2 ng/ml:n nousua lähtötilanteeseen tai alimpaan arvoon verrattuna.

## Elämänlaatu

ALSYMPCA-tutkimuksessa elämänlaatua arvioitiin FACT-P-kyselylomakkeen avulla (Functional Assessment of Cancer Therapy-Prostate). Tulokset antoivat viitteitä siitä, että 16 viikon seuranta-aikana elämänlaatu huonontui molemmissa ryhmissä, mutta radium-223-ryhmässä huononemista tapahtui vähemmän kuin tukihoitoryhmässä (Parker ym. 2013). IQWiG (2014) analysoi elämänlaadun osalta tuloksia tarkemmin, ja sillä oli käytettävissä enemmän informaatiota kuin Parker työryhmineen julkaisi vuonna 2013. IQWiG:n raportin mukaan elämänlaatukselyssä oli runsaasti (> 30 %) puuttuvia vastauksia ja tämä aiheutti harhaisuutta, jonka vuoksi radium-223:n vaikuttavuutta elämänlaadun suhteen ei voitu osoittaa. Näin ollen elämänlaadun osalta radium-223:n vaikuttavuuteen täytynee suhtautua varauksin.

### 3.2.3 Turvallisuus

ALSYMPCA-tutkimuksen turvallisuusaineistossa oli mukana 901 potilasta, jotka olivat saaneet vähintään yhden annoksen radium-223:a tai lumehoitoa. Tutkimuksen keskeytti yhteensä 387 potilasta (42 % alkuperäisestä 921 hengen tutkimusväestöstä). Radium-223-ryhmän potilaista 225 (37 %) keskeytti tutkimuksen, ja tukihoitoryhmässä keskeyttäneitä oli 162 (53 %). Haittavaikutusten tai kuoleman vuoksi tapahtuneita keskeytyksiä oli 216 (56 % kaikista keskeytyksistä). (IQWiG 2014.)

Radium-223-ryhmässä haittavaikutuksia esiintyi vähemmän kuin tukihoitoryhmässä. Tavallisimpia haittavaikutuksia olivat pahoinvointi, anemia, ripuli ja oksentelu. ALSYMPCA-tutkimuksessa myös luustokipua käsiteltiin haittavaikutuksena, vaikka radium-223:n käyttöaiheen mukaisesti luustokipu sopisi myös hoidon vaikuttavuuden mittariksi. IQWiG toteaaakin raportissaan, että haittavaikutusten arviointiin liittyy korkea harhan riski.

Kun luustoon liittyvät oireet jätettiin analyysin ulkopuolelle, haittavaikutusten vuoksi tapahtuneissa keskeytyksissä ei ollut tilastollisesti merkitsevää eroa ryhmien välillä. Radium-223-ryhmän potilaista 16 % ja tukihoitoryhmän potilaista 19 % keskeytti tutkimuksen haittatapahtumien vuoksi. Radium-223-ryhmän potilaista 93 % ja tukihoitoryhmän potilaista 95 % koki vähintään yhden haittatapahtuman. Vakavia tai henkeä uhkaavia haittatapahtumia (CTCAE-asteikon luokat 3–4) esiintyi 54 %:lla radium-223-ryhmän potilaista ja 59 %:lla tukihoitoryhmän potilaista. IQWiG:n arvion mukaan radium-223:lle suosiollinen haittavaikutusprofiili saattoi johtua siitä, että tukihoitoryhmässä käytettiin enemmän lääkkeitä (esim. särkylääkkeitä). (IQWiG 2014.)

Ripuli erottui muiden haittavaikutusten joukosta, koska sitä esiintyi radium-223:a saaneilla potilailla selvästi enemmän kuin tukihoitoryhmässä (25 % vs. 15 %). Tämä liittyy mahdollisesti siihen, että erittyminen ulosteeseen on radium-223:n tärkein poistumistie elimistöstä. Myös trombosytopeniaa (12 % vs. 6 %) ja neutropeniaa (5 % vs. 1 %) esiintyi radium-223-ryhmässä enemmän kuin tukihoitoryhmässä.

EU ylläpitää tietokantaa, jonne kootaan ilmoituksia lääkkeiden epäillyistä haittavaikutuksista ([www.adrreports.eu](http://www.adrreports.eu)). Tietokanta on tarkoitettu ensisijaisesti Euroopan lääkeviraston sidosryhmien käyttöön, eikä sinne koottujen haittailmoitusten yhteyttä lääkkeeseen ole varmennettu. Tietokantaan oli marraskuuhun 2014 mennessä ilmoitettu 200 tapausta, joissa epäiltiin ilmenneen radium-223:n (Xofigo®) haittavaikutuksia. Erilaisia haittatapahtumia mainittiin yhteensä 391 kappaletta, eli yhdellä henkilöllä saattoi esiintyä enemmän kuin yksi haittatapahtuma. Yleisimmin raportoituja haittoja olivat tutkimukseen liittyvät haitat (investigations) (n = 64), yleisoireet tai pistoskohdan reaktiot (n = 62) sekä veri- ja lymfajärjestelmän häiriöt (n = 35). Kuolemaan johtaneita haittavaikutusepäilyjä raportoitiin yhteensä 39 kappaletta, ja ne olivat useimmiten yleisoireita (n = 21), hyvän- ja pahanlaatuisia tai määrittämättömiä kasvaimia (n = 5) tai veri- ja lymfajärjestelmän häiriöitä (n = 4).

### 3.2.4 Alaryhmäanalyysit

#### Ikä

ALSYMPCA-tutkimuksen potilaista 25 % oli alle 65-vuotiaita (n = 231), ja 75 % oli 65 vuotta täytäneitä ja sitä vanhempia (n = 690). Nuoremmassa ikäryhmässä radium-223 pidensi kokonaiselossaoloajan mediaania tukihoitoon verrattuna 5,5 kuukautta (riskisuhde 0,57; 95 %:n luottamusväli 0,39 – 0,82) ja vanhemmassa ikäryhmässä 2,8 kuukautta (riskisuhde 0,78; 95 %:n luottamusväli 0,63 – 0,95). (IQWiG 2014.) Myös **kuvio 1** havainnollistaa radium-223:n tuomaa lisähyötyä nuoremmassa ikäryhmässä.

#### Samanaikainen bisfosfonaatin käyttö

ALSYMPCA-tutkimuksen populaatiosta 41 % (n = 374) käytti tutkimusta edeltävästi bisfosfonaattihoidoa ja jatkoi sen käyttöä myös tutkimusjakson aikana. Bisfosfonaatin käyttäjien ryhmässä radium-223 pidensi oireisen luustotapahtuman ilmaantumisaikaa mediaania tukihoitoon verrattuna 9,4 kuukautta (riskisuhde 0,49, 95 %:n luottamusväli 0,33–0,74). Oireisen luustotapahtuman ilmaantumisaika pidentyi radium-223-ryhmässä 3,4 kuukautta myös niillä potilailla, jotka eivät saaneet bisfosfonaattihoidoa (riskisuhde 0,77; 95 %:n luottamusväli 0,58–1,02). (IQWiG 2014.)

Bisfosfonaattien ja radium-223:n vaikutusmekanismit luustossa ovat erilaiset. Ne vähentävät luustotapahtumien riskiä mahdollisesti toisistaan riippumatta. (Sartor ym. 2014.)

Bisfosfonaatin käytön vaikutusta kokonaiselossaoloaikaan tutkittiin 809 potilaan välianalyysissä (FDA 2013). Radium-223:n todettiin pidentävän kokonaiselossaoloaikaan tukihoitoon verrattuna riippumatta siitä, käyttikö potilas bisfosfonaattia vai ei. Bisfosfonaatin käyttäjillä kokonaiseloaikaa mediaani pidentyi 4,1 kuukautta (riskisuhde 0,58; 95 %:n luottamusväli 0,40–0,95), ja niillä potilailla, jotka eivät käyttäneet bisfosfonaattia, kokonaiseloaikaa mediaani pidentyi 1,4 kuukautta (riskisuhde 0,75; 95 %:n luottamusväli 0,57 – 1,00) (**kuvio 1**).

#### Aikaisempi dosetakselihoito

ALSYMPCA-tutkimuksen potilaista 57 % oli saanut dosetakselihoitoa ennen tutkimuksen alkua. Nämä potilaat olivat muihin potilaisiin verrattuna jonkin verran nuorempia (mediaani-ikä 69 vs. 74 vuotta) ja heidän tautinsa oli edennyt pidemmälle (alkutilanteen PSA-arvo oli suurempi, kipuoireita oli enemmän ja sellaisten potilaiden osuus oli suurempi, joilla oli yli 20 luustometastaasia).

Päivitetystä analyysistä (n = 921) radium-223 pidensi kokonaiselossaoloajan mediaania tukihoitoon verrattuna riippumatta siitä, oliko potilas saanut edeltävän dosetakselihoitoa vai ei: dosetakselihoitoa saaneilla riskisuhde oli 0,70 (95 %:n luottamusväli 0,56–0,88) ja potilailla, jotka eivät saaneet edeltävää dosetakselihoitoa, riskisuhde oli 0,69 (95 %:n luottamusväli 0,52–0,92). (Hoskin ym. 2014.)

Sartorin ja kumppaneiden (2014) monimuuttuja-analyysin mukaan edeltävä dosetakselihoito lisäsi oireisten luustotapahtumien riskiä verrattuna potilaisiin, jotka eivät olleet saaneet dosetakselihoitoa (riskisuhde 1,39; 95 %:n luottamusväli 1,08–1,80). Tämän arveltiin johtuvan pidemmälle edenneestä perustaudista. Hoskin työryhmä (2014) kuitenkin totesi, että dosetakselihoitoa saaneilla potilailla radium-223 pidensi oireisen luustotapahtuman ilmaantumisaikaa tukihoitoon verrattuna (riskisuhde 0,62; 95 %:n luottamusväli 0,46–0,82). Radium-223:lla ei ollut tilastollisesti merkitsevää vaikutusta luustotapahtumien ilmaantumisaikaan niillä potilailla, jotka eivät olleet saaneet edeltävää dosetakselihoitoa (Hoskin ym. 2014).

## 3.3 Meneillään olevat tutkimukset

Clinical Trials -tietokannasta ([www.clinicaltrials.gov](http://www.clinicaltrials.gov)) löytyi hakusanalla ”radium 223” 10.12.2014 suoritetussa haussa 32 meneillään olevaa tutkimusta. Näistä suuri osa oli luustoon levinneen eturauhassyövän hoitoon liittyviä tutkimuksia, mutta radium-223:n käyttöä tutkitaan myös muiden maligniteettien yhteydessä, kuten osteosarkooman, rintasyövän ja keuhkosityövän hoidossa.

Alle on koottu poimintoja tutkimuksista, joissa radium-223:a verrataan eturauhassyövän hoidossa muuhun kuin tukihoitoon:

- Faasin III satunnaistettu, kaksoissokkoutettu lumekontrolloitu tutkimus, jossa radium-223:n ja abirateronin yhdistelmää verrataan lumeen ja abirateronin yhdistelmään luustoon levinneen kastraatioresistentin eturauhassyövän hoidossa. Potilaat oireettomia tai lieväoireisia eivätkä ole saaneet edeltävää kemoterapiaa. (NCT02043678)



- Faasin III satunnaistettu sokkouttamaton tutkimus, jossa radium-223:n ja entsalutamidin yhdistelmää verrataan pelkkään entsalutamidiin luustoon levinneen kastroaatioresistentin eturauhassyövän hoidossa oireettomilla tai lievöireisillä potilailla. (NCT02194842)
- Faasin IIa satunnaistettu sokkouttamaton teho- ja turvallisuustutkimus, jossa verrataan radium-223:a abirateroni-radium-223-yhdistelmään tai entsalutamidi-radium-223-yhdistelmään luustoon levinneen kastroaatioresistentin eturauhassyövän hoidossa. (NCT02034552)
- Faasin I–IIa satunnaistettu sokkouttamaton tutkimus, jossa radium-223:n ja dosetakseliin yhdistelmää verrataan pelkkään dosetakseliin luustoon levinneen kastroaatioresistentin eturauhassyövän hoidossa. Annoseskalaatiotutkimus. (NCT01106352)

### 3.4 Pohdinta

Radium-223:lla on selkeästi osoitettu kokonaiselossaoloaika pidentävä vaikutus tukihoitoon verrattuna. Radium-223 pidensi kokonaiselossaoloajan mediaania 3,6 kuukautta tukihoitoon verrattuna, ja alle 65-vuotiailla elossaoloaika pidentyi jopa 5,5 kuukautta. Hoidon vaikutuksista elämälaatuun ei voida tehdä yksiselitteisiä johtopäätöksiä.

Esimerkiksi amerikkalainen onkologiyhdistys (American Society of Clinical Oncology, ASCO) on pohtinut tutkimustulosten kliinistä merkittävyyttä ja päätenyt tulokseen, että uuden intervention tärkein kliininen vaikuttavuuden mittari on vaikutus kokonaiselossaoloaikaan (overall survival): mikäli riskisuhte on 0,8 tai pienempi ja uusi hoito parantaa kokonaiselossaoloajan mediaania 2,5–6 kuukautta standardihoitoon verrattuna, voidaan vaikutusta pitää kliinisesti merkityksellisenä (Ellis ym. 2014). Radium-223:n osalta nämä kriteerit toteutuvat tukihoitoon verrattuna, mutta toistaiseksi ei ole julkaistu tutkimustuloksia, joissa radium-223:sta olisi tehty suorilla vertailuilla muihin lääkkeisiin. Mahdollisissa vertailuhoidoissa on kuitenkin huomioitava, että radium-223:n käyttöaihe poikkeaa jonkin verran muiden eturauhassyöpälääkkeiden käyttöaiheista. Kliinisen asiantuntijan mukaan perinteisistä hoitomuodoista samarium-isotooppihoito vastaa käyttötarkoitukseltaan josain määrin radium-223-hoitoa. Samarium-hoidon tavoitteena on kuitenkin lähinnä luustokipujen lievitys, eikä sillä ole osoitettu olevan kokonaiselossaoloaika pidentävää vaikutusta.

Radium-223 pidensi oireisen luustotapahtuman ilmaantumisaajan mediaania 5,8 kuukautta tukihoitoon verrattuna, ja bisfosfonaattia käyttävillä potilailla ilmaantumisaika pidentyi jopa 9,4 kuukautta. On kuitenkin syytä huomioida, että radium-223:n ja bisfosfonaattien vaikutusmekanismit luustossa ovat erilaiset ja ne vähentävät luustotapahtumien riskiä mahdollisesti toisistaan riippumatta (Sartor ym. 2014). Lisäksi on huomioitava, että ALSYMPCA-tutkimuksessa lopputulosmuuttujana käytettiin oireilevia luustotapahtumia (symptomatic skeletal events) sen sijaan, että luustomuutoksia olisi etsitty esimerkiksi säännöllisillä kuvantamisilla, kuten monissa aikaisemmissa luustolääkkeitä koskevissa tutkimuksissa on tehty (Sartor ym. 2014). ALSYMPCA-tutkimuksessa lievät ja oireetomat luustomuutokset saattoivat siis jäädä havaitsematta, mutta pitkälle edenneessä syövässä lienee olennaisempaa nimenomaan oireilevien luustotapahtumien hoitaminen.

Kliinisen asiantuntijan mukaan radium-223-hoito ei ole varsinaisesti eturauhassyöpäspesifi vaan ennemmin luustometastaaseihin kohdistuva hoitomuoto. Suomessa luustometastaasien tukihoitona käytetään yleisesti denosumabia tai bisfosfonaatteja. Alaryhmäanalyysien perusteella näyttää siltä, että radium-223-hoidosta hyötyvät erityisesti bisfosfonaattia käyttävät ja alle 65-vuotiaat potilaat. ALSYMPCA-tutkimusta ei kuitenkaan lähtökohtaisesti suunniteltu alaryhmäanalyysia varten, ja alaryhmäanalyysiin liittyvää epävarmuutta onkin kommentoitu useissa lähteissä (Hoskin ym. 2014, IQWiG 2014, Sartor ym. 2014). Alaryhmäanalyysien tuloksia voidaan pitää ainoastaan kuvailevina.

Kokonaisuudessaan radium-223:n vahvuuksia ovat selkeästi osoitettu kokonaiselossaoloaika pidentävä vaikutus sekä todennäköisesti maltillinen haittaprofiili tukihoitoon verrattuna. Heikkoutena voidaan pitää tutkimusnäytön rajallisuutta: toistaiseksi on julkaistu vain yksi satunnaistettu lumenkontrolloitu faasin III tutkimus, eikä vertailevia tutkimuksia muihin lääkkeisiin ole julkaistu vielä lainkaan. Mahdollisissa vertailututkimuksissa on syytä huomioida eroavaisuudet lääkkeiden käyttöindikaatioissa. Verrattaessa radium-223-hoitoa muihin hoitoihin olisi mielenkiintoista huomioida myös hoidon käytettävyyteen liittyvä potilasnäkökulma (suonensisäisesti vs. suun kautta annosteltava lääke).

# 4 TALOUDELLISET NÄKÖKULMAT

## 4.1 Yksittäisen hoidon lääkekustannukset

Radium-223-hoidon kokonaiskustannuksia on vaikea arvioida täsmällisesti. Itse lääkkeen kertaannoksen veroton tukkuhinta on 4 642 euroa. Listahinnoin kokonainen kuuden annoksen hoitajakso maksaisi siten noin 28 000 euroa potilasta kohden. Laskelmassa ei ole huomioitu mahdollisia sairaala-alennuksia.

Yksittäisen hoidon kustannustoteuma riippuu myös siitä, kuinka pitkä hoito ehditään antaa. AL-SYMPCA-tutkimuksessa 37 % potilaista keskeytti hoidon. Tutkimuksessa potilaat saivat keskimäärin 5,1 hoitokertaa. Mikäli potilaat saavat keskimäärin 5,1 hoitoannosta, odotettavissa oleva potilaskohtainen hoidon lääkekustannus on listahinnoin noin 24 000 euroa.

## 4.2 Lääkkeeseen liittyvät budjettivaikutukset

Radium-223:n käyttöaihe on varsin tarkasti rajattu, ja potentiaalinen potilasjoukko Suomessa lie-nee pieni. Irlannin NCPE:n (National Centre for Pharmacoeconomics 2014) arvioinnissa pidettiin mahdollisena, että vuosittain hoidettavia potilaita olisi noin 150. Irlanti on 4,7 miljoonan väestöl-lään verrattavissa Suomeen. **Taulukossa 4** on laskettu radium-223:een liittyvät budjettivaikutuk-set arvioidun potilasmäärän ja hoitokertojen lukumäärän mukaan.

**Taulukko 4.** Arvio radium-223:n vuosittaisista lääkekustannuksista (miljoonaa euroa) verotto-min listahinnoin potilasmäärien ja hoitokertojen lukumäärän mukaan.

Hoitokertojen lkm	Potilaiden lkm			
	50	100	150	200
4 annosta	0,93	1,86	2,79	3,71
5,1 annosta	1,18	2,37	3,55	4,73
6 annosta	1,39	2,79	4,18	5,57

## 4.3 Muut hoitoon liittyvät kustannukset

Lääkkeen hinnan lisäksi hoitoon liittyy muita kustannuksia, kuten infuusion antoon tarvittavat henkilöresurssit, lääkkeen käyttövalmiiksi saattaminen, haittavaikutusten hoidon aiheuttamat kustannukset ja potilaan matkakustannukset. Radioaktiivinen lääke myös edellyttää erityistiloja ja koulutettua henkilöstöä sekä radium-223:n kohdalla lisäksi aktiivisuusmittaria. Lääkkeen hintaan suhteutettuna nämä kustannukset ovat kuitenkin pieniä, mikäli hoidettavia potilaita on enemmän. Rutiinikäytössä radium-223-infuusio lähestyy näiden kulujen osalta tavallista infuusiota. Radioaktiivisuus kuitenkin aiheuttaa sen, että lääke on puhtaasti sairaalaympäristössä käytettävä eikä sovellu esimerkiksi kotisairaanhoidon.

## 4.4 Ulkomaisten arviointiyksiköiden kustannusvaikuttavuusanalyseja

Julkishallinnon rahoittamien toimijoiden tuottamia hoidollisen ja taloudellisen arvon arviointeja haettiin Irlannin, Ison-Britannian, Kanadan ja Saksan arviointiyksiköiden julkaisuista. Haun tulok-sena oli kaksi arviointia (Iso-Britannia ja Irlanti), joissa oli mukana myös taloudellinen näkökulma. Ison-Britannian NICE:n (National Institute for Health and Care Excellence 2014) kannanotto on toistaiseksi vielä luonnosvaiheessa.

NICE:n laatimassa arviointiluonnoksessa radium-223:a suositellaan vain potilaille, joiden tauti etenee dosetakselihoitosta huolimatta. Lisäksi NICE edellyttää hinnan alennusta. NICE ei pitänyt radium-223:a tukihoidon verrattuna kustannusvaikuttavana potilailla, jotka eivät ole saaneet edel-tävää dosetakselihoitoa. Irlannin NCPE (National Centre for Pharmacoeconomics 2014) arvioi

omissa laskelmissaan, että ehdotetulla hinnalla radium-223-hoito ei ole kustannusvaikuttavaa hoitoa tukihoidon verrattuna. Arvioinnissa ei tarkasteltu erikseen aiemman dosetakselioidon vaikutusta.

NICE ja NCPE vertailivat epäsuorasti radium-223:a abirateroniin potilaille, jotka ovat saaneet edeltävän dosetakselioidon. Molempien arvioiden mukaan näillä kahdella lääkkeellä oli samankaltaiset vaikutukset taudin etenemiseen sekä elossaoloaikaan. NICE päätyi pitämään radium-223:a kustannusvaikuttavana hoitona abirateroniin verrattuna, mutta NCPE puolestaan ei.

Ulkomaisten kustannusvaikuttavuusanalyysien sovellettavuuteen liittyy useita rajoitteita. Lisäksi radium-223:n ja abirateronin välisen vertailun sovellettavuuden arvioinnissa on huomioitava valmisteiden käyttöaiheisiin liittyvät eroavaisuudet ja rajoitteet.

#### 4.5 Johtopäätökset

Radium-223-hoidon lääkekustannukset ovat noin 28 000 euroa potilasta kohden, mikäli hoitoa annetaan täydet kuusi annosta. Osalla potilaista on odotettavissa, että hoito keskeytyy. Mikäli vuosittain hoidetaan esimerkiksi sata potilasta, odotettavissa olevat hoidon lääkekustannukset kokonaisuudessaan ovat noin 2,4 miljoonaa euroa. Hoitoon liittyy myös muita kustannuksia, joista osa syntyy riippumatta siitä, käytetäänkö hoidossa radium-223:a.

Kokonaisuudessaan radium-223-hoitoon liittyvät lääkekustannukset ovat korkeahkot, ja muun muassa tästä syystä esimerkiksi NICE on alustavasti suosittelut hoidon käyttöä vain tietyin edellytyksin. Edellytyksinä kyseisessä suosituksessa ovat aikaisempi dosetakselihoito ja hinnan alennus. Korkeita kustannuksia pohdittaessa on syytä muistaa, että radium-223-hoidolla vaikuttaisi olevan kliinisesti merkittävä kokonaiselossaoloaika pidentävä vaikutus tukihoidon verrattuna. Näyttöä tosin on vain yhdestä tutkimuksesta.

Hoidon korkeita kustannuksia asemoitaessa on lisäksi syytä huomioida, että uudet edenneiden syöpien hoitoon tarkoitetut lääkkeet ovat lähes poikkeuksetta kalliita. Radium-223 ei tässä mielessä juurikaan eroa muista edenneen syövän hoitoon tarkoitetuista uusista lääkehoidoista, kuten abirateronista, entsalutamidista ja kabatsitakselistä. Suomessa avohuollosta saatavien lääkkeiden kustannukset lankeavat monikanavarahoituksen vuoksi eri tahon maksettavaksi kuin sairaalalääkkeiden. Myös hoidon toteutus poikkeaa suun kautta annosteltavista hoidoista. Valmisteita vertailtaessa on tosin huomioitava, että niiden käyttöaiheet poikkeavat jonkin verran toisistaan ja että täsmälleen radium-223:n käyttöaihetta vastaavaa lääkehoitoa ei ole. Kokonaisuudessaan edellä mainittujen kalliiden hoitojen käyttö levinneen eturauhassyövän hoidossa voi viivästyttää sairaalahoidon ja muun lääkehoidon tarvetta.

Hoidon tehon ja turvallisuuden näkökulmasta radium-223:n käytölle ei näyttäisi olevan estettä. Korkeiden kustannusten vuoksi hoidon järjestäminen ja kohdentaminen tulee harkita huolellisesti, yhdenvertainen hoitoon pääsyn mahdollisuus huomioiden.

# LÄHTEET

---

- Briganti Alberto, Suardi Nazareno, Gallina Andrea, ym.. Predicting the risk of bone metastasis in prostate cancer. *Cancer Treat Rev* 2014;40(1):3–11. doi: 10.1016/j.ctrv.2013.07.001
- Ellis LM, Bernstein DS, Voest EE, ym. American Society of Clinical Oncology perspective: Raising the bar for clinical trials by defining clinically meaningful outcomes. *J Clin Oncol* 2014;32(12):1277–80. doi: 10.1200/JCO.2013.53.8009
- Eturauhassyöpä. Käypä hoito -suositus 2014. Suomalaisen Lääkäriseuran Duodecimin ja Suomen Urologiyhdistys ry:n asettama työryhmä. Helsinki: Suomalainen Lääkäriseura Duodecim 2014 [päivitetty 27.5.2014]. [www.kaypahoito.fi](http://www.kaypahoito.fi)
- Hess Kenneth R, Varadhachary Gauri R, Taylor Sarah H, ym. Metastatic Patterns in Adenocarcinoma. *Cancer* 2006;106(7):1624–33. doi 10.1002/cncr.21778
- Hoskin P, Sartor O, O'Sullivan JM, ym. Efficacy and safety of radium-223 dichloride in patients with castration-resistant prostate cancer and symptomatic bone metastases, with or without previous docetaxel use: a prespecified subgroup analysis from the randomised, double-blind, phase 3 ALSYMPCA trial. *Lancet Oncol* 2014;15(12):1397–406. doi: 10.1016/S1470-2045(14)70474-7
- Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) 2014. Radium-223 dichloride – Benefit assessment according to §35a Social Code Book V. IQWiG Reports – Commission No. A14-02 [siteerattu 17.12.2014]. [www.iqwig.de/download/A14-02\\_Radium-223-dichloride\\_Extract-of-dossier-assessment.pdf](http://www.iqwig.de/download/A14-02_Radium-223-dichloride_Extract-of-dossier-assessment.pdf)
- Kansaneläkelaitos (Kela) 2014. Edellytykset abirateronin ja entsalutamidin peruskorvausoikeudelle (352): [www.kela.fi/laake352](http://www.kela.fi/laake352) Edellytykset abirateronin erityskorvausoikeudelle (163): [www.kela.fi/laake163](http://www.kela.fi/laake163) [siteerattu 30.12.2014]
- Ludwig Boltzmann Institut (LBI) 2014. Horizon Scanning in Oncology. Radium-223 dichloride (Xofigo®) for the treatment of patients with castration-resistant prostate cancer, symptomatic bone metastases and no known visceral metastatic disease [siteerattu 17.12.2014]. [http://eprints.hta.lbg.ac.at/1024/1/DSD\\_HSO\\_Nr.44.pdf](http://eprints.hta.lbg.ac.at/1024/1/DSD_HSO_Nr.44.pdf)
- National Centre for Pharmacoeconomics (NCEP Ireland) 2014. Cost Effectiveness of radium-223 (Xofigo®) for castration-resistant prostate cancer with symptomatic bone metastases and no known visceral metastases [siteerattu 14.1.2015]. [www.ncep.ie/wp-content/uploads/2013/12/Xofigo-12122014\\_final.pdf](http://www.ncep.ie/wp-content/uploads/2013/12/Xofigo-12122014_final.pdf)
- National Institute for Health and Care Excellence (NICE) 2014. Appraisal consultation document. Radium-223 dichloride for treating hormone-relapsed prostate cancer with bone metastases [siteerattu 7.1.2015]. [www.nice.org.uk/guidance/gid-tag345/resources/prostate-cancer-hormone-relapsed-bone-metastases-radium223-dichloride-id576-appraisal-consultation-document-22](http://www.nice.org.uk/guidance/gid-tag345/resources/prostate-cancer-hormone-relapsed-bone-metastases-radium223-dichloride-id576-appraisal-consultation-document-22)
- Nørgaard M, Jensen AØ, Jacobsen JB, ym. Skeletal related events, bone metastasis and survival of prostate cancer: a population based cohort study in Denmark (1999 to 2007). *J Urol* 2010;184(1):162-7. doi: 10.1016/j.juro.2010.03.034
- Parker C, Nilsson S, Heinrich D, ym. Alpha Emitter Radium-223 and Survival in Metastatic Prostate Cancer. *N Engl J Med* 2013;369(3):213–23. doi: 10.1056/NEJMoa1213755
- Sartor O, Coleman R, Nilsson S, ym. Effect of radium-223 dichloride on symptomatic skeletal events in patients with castration-resistant prostate cancer and bone metastases: results from a phase 3, double-blind, randomised trial. *Lancet Oncol* 2014;15(7):738–46. doi: 10.1016/S1470-2045(14)70183-4
- Suomen Syöpärekisteri [siteerattu 9.12.2014]. [www.syoparekisteri.fi](http://www.syoparekisteri.fi)
- U.S. Food and Drug Administration (FDA), Center for Drug Evaluation and Research 2013. Medical Review.
- Valmisteyhteenvedo, Xofigo [siteerattu 9.12.2014]. [www.ema.europa.eu/docs/fi\\_FI/document\\_library/EPAR\\_-\\_Product\\_Information/human/002653/WC500156172.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/fi_FI/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/002653/WC500156172.pdf)



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

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