

Fimea kehittää, arvioi ja informoi

JULKAISUSARJA 4/2015

RAMUSIRUMABI
EDENNEEN MAHASYÖVÄN
JA RUOKATORVI-
MAHALAUKKURAJAN
ADENOKARSINOOMAN
HOIDOSSA

fimea

RAMUSIRUMABI EDENNEEN MAHASYÖVÄN JA RUOKATORVI- MAHALAUKKURAJAN ADENOKARSINOOMAN HOIDOSSA

Fimea kehittää, arvioi ja informoi -julkaisusarja 4/2015

© 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

Jakelutiedot

www.fimea.fi/laaketieto/julkaisut

ISBN 978-952-5624-53-3

ISSN-L 1799-7135

ISSN 1799-7135 (painettu)

ISSN 1799-7143 (verkkojulkaisu)

ARVIOINTIRYHMÄ

Ulla Härkönen

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

Liisa Itkonen

Proviisori, KTK, lääketaloustieteilijä (29.5.2015 saakka)
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.

Tuomas Oravilahti

FM, proviisori, lääketaloustieteilijä
Lääkehoitojen arviointi -prosessi,
Lääkealan turvallisuus- ja kehittämiskeskus Fimea
Ei arviointiin liittyviä sidonnaisuuksia.

SISÄLLYSLUETTELO

| | | | |
|--|---|-------------------------------|----|
| TIIVISTELMÄ..... | 4 | 3 KLIININEN VAIKUTTAVUUS..... | 9 |
| RESUMÉ..... | 5 | 4 TURVALLISUUS..... | 13 |
| ABSTRACT..... | 6 | 5 KUSTANNUKSET..... | 15 |
| 1 JOHDANTO..... | 7 | LÄHTEET..... | 18 |
| 2 ARVIOITAVAN LÄÄKEHOIDON JA HOITOVAIHTOEHTOJEN KUVAUS..... | 8 | | |

TIIVISTELMÄ

Härkönen U, Itkonen L, Kiviniemi V, Oravilahti T. Ramusirumabi edenneen mahasyövän ja ruokatorvi-mahalaukkurajan adenokarsinooman hoidossa. Lääkealan turvallisuus- ja kehittämiskeskus Fimea. Fimea kehittää, arvioi ja informoi -julkaisusarja 4/2015. 19 s. ISBN 978-952-5624-53-3.

Ramusirumabi on tarkoitettu monoterapiana tai yhdessä paklitakselin kanssa pitkälle edenneen mahasyövän ja ruokatorvi-mahalaukkurajan adenokarsinooman hoitoon aikuisille potilaille, joiden tauti on edennyt aiemman platin- ja fluoropyrimidiinipohjaisen solunsalpaajahoidon jälkeen. Tutkimusnäyttö ramusirumabin ja paklitakselin yhdistelmähoidon tehosta ja turvallisuudesta perustuu vain yhteen satunnaistettuun faasin III tutkimukseen. Tässä RAINBOW-tutkimuksessa ramusirumabin ja paklitakselin yhdistelmähoitoa verrattiin paklitakseli-monoterapiaan.

Ramusirumabin ja paklitakselin yhdistelmähoitoa saaneilla potilailla kokonaiselossaoloajan mediaani oli 2,2 kuukautta pidempi kuin paklitakseliyöryhmän potilailla (9,6 kk vs. 7,4 kk; hasardisuhte 0,81; 95 %:n luottamusväli 0,68–0,96). Elossaoloajan mediaani ennen taudin etenemistä (progression-free survival, PFS) oli ramusirumabin ja paklitakselin yhdistelmähoitoa saaneilla potilailla 1,5 kuukautta pidempi kuin paklitakseliyöryhmän potilailla (4,4 kk vs. 2,9 kk; hasardisuhte 0,64; 95 %:n luottamusväli 0,54–0,75). Joidenkin arvioiden mukaan tämänsuuruisia vaikutuksia kokonaiselossaoloaikaan ei voida pitää kliinisesti merkittävänä. Lisäksi alaryhmäanalyysin tulokset viittaavat siihen, että hoidon vaikutus voi olla vaatimattomampi mahasyövässä kuin ruokatorvi-mahalaukkurajan adenokarsinoomassa. Käytettävissä olevat alaryhmäanalyysien tulokset eivät kuitenkaan mahdollista asian tarkempaa selvittämistä.

Vakavia (vähintään gradus 3) haittatahtumia esiintyi useammin ramusirumabin ja paklitakselin yhdistelmähoitoa saaneilla potilailla (82 %) kuin paklitakseliyöryhmän potilailla (63 %). Hoidon keskeyttäminen haittojen vuoksi oli kuitenkin yhtä yleistä molemmissa ryhmissä. Yleisimpiä ramusirumabin ja paklitakselin yhdistelmähoitoon liittyviä vakavia haittoja olivat neutropenia (41 %), leukopenia (17 %), hypertensio (14 %) ja uupumus (12 %).

Ramusirumabin ja paklitakselin yhdistelmähoito potilasta kohden maksaa noin 35 000 euroa enemmän kuin pelkkä paklitakselihoito. Kustannusten erotus muodostuu lähes kokonaan ramusirumabin lääkekustannuksista. Suomessa on vuosittain arviolta 25–85 potilasta, jotka saavat toisen linjan hoitoa edenneeseen mahasyöpään tai ruokatorvi-mahalaukkurajan adenokarsinoomaan. Mikäli kaikille näille potilaille annetaan ramusirumabin ja paklitakselin yhdistelmähoitoa paklitakselihoitoon sijaan, vuosittaiset lääkekustannukset lisääntyvät noin 0,9–3,0 miljoonaa euroa.

Ramusirumabin ja paklitakselin yhdistelmähoidon kustannukset ovat huomattavan korkeat suhteessa sen hoidollisiin vaikutuksiin. Lisäksi hoitoon liittyy vakavia haittavaikutuksia. On mahdollista, että suurin hoidollinen hyöty on saavutettavissa ruokatorvi-mahalaukkurajan adenokarsinoomaa sairastavilla potilailla, ja hyöty mahasyövässä jää vähäiseksi. Tämän johtopäätöksen vahvistamiseksi tarvittaisiin yksityiskohtaista lisätietoa alaryhmäanalyysin tuloksista. Tällaista tietoa ei saatu arviointiin.

Lääkealan turvallisuus- ja kehittämiskeskus Fimean tehtäviin kuuluu lääkkeiden hoidollisen ja taloudellisen arvon arviointien tuottaminen ja kokoaminen. Tähän tehtävään liittyen Fimea tuottaa nopeita arviointeja uusista sairaalaympäristössä käytettävistä lääkkeistä.

Arvioinnin tavoitteena on koota ja tuottaa tietoa lääkkeen hoidollisista ja taloudellisista vaikutuksista. Tässä arvioinnissa esitetyt tulokset ja näkökulmat eivät korvaa yksittäisen potilaan hoitopäätösten kohdalla terveydenhuollon ammattilaisen tekemää arviota, jossa otetaan tarkemmin huomioon potilaan yksilöllinen tilanne, esimerkiksi muut sairaudet.

RESUMÉ

Härkönen U, Itkonen L, Kiviniemi V, Oravilahti T. Ramucirumab vid behandling av avancerad magsäckscancer och cancer i övergången mellan matstrupen och magsäcken. Säkerhets- och utvecklingscentret för läkemedelsområdet Fimea. Publikationsserien Fimea utvecklar, utvärderar och informerar 4/2015. 19 s. ISBN 978-952-5624-53-3.

Ramucirumab är avsedd som monoterapi eller tillsammans med paclitaxel vid behandling av långt framskriden magsäckscancer och cancer i övergången mellan matstrupen och magsäcken hos vuxna patienter vars sjukdom har framskridit trots tidigare behandling med platin- och fluoropyrimidinbaserad cytostatikabehandling. Forskningsunderlaget om effekten av och säkerheten hos kombinationsbehandling med ramucirumab och paclitaxel grundar sig endast på en randomiserad fas III studie. I denna RAINBOW-studie jämfördes kombinationsbehandling av ramucirumab och paclitaxel med paclitaxel-monoterapi.

Medianen för total överlevnad för patienter som behandlats med en kombination av ramucirumab och paclitaxel var 2,2 månader längre än för patienter som behandlats med paclitaxel (9,6 mån. vs. 7,4 mån., riskkvot 0,81; 95 % konfidensintervall (KI) 0,68–0,96). Medianen för progressionsfri överlevnad (PFS) för patienter som behandlats med en kombination av ramucirumab och paclitaxel var 1,5 månader längre än för patienter som behandlats med paclitaxel (4,4 mån. vs. 2,9 mån., riskkvot 0,64; 95 % KI 0,54–0,75). Enligt vissa bedömningar kan effekter av denna storleksklass på den totala överlevnadstiden inte anses vara kliniskt betydelsefulla. Resultatet av undergruppsanalyser pekar på att effekten av behandlingen kan vara mer anspråkslös vid magsäckscancer än vid cancer i övergången mellan matstrupen och magsäcken. De undergruppsanalyser som är tillgängliga ger dock inte en möjlighet att utreda frågan närmare.

Allvarliga (minst gradus 3) biverkningar förekom oftare hos patienter som behandlats med en kombination av ramucirumab och paclitaxel (82 %) än hos patienter som behandlats med paclitaxel (63 %). Det var dock lika vanligt i båda grupperna att behandlingen avbröts på grund av biverkningar. De vanligaste allvarliga biverkningarna i samband med kombinationsbehandling var neutropeni (41 %), leukopeni (17 %), hypertoni (14 %) och utmattnings (12 %).

Kombinationsbehandling med ramucirumab och paclitaxel kostar cirka 35 000 euro mer per patient än behandling enbart med paclitaxel. Skillnaden i kostnaderna uppstår nästan helt och hållet av läkemedelskostnaderna för ramucirumab. Det finns årligen uppskattningsvis 25–85 patienter i Finland som får behandling i andra linjen av framskriden magsäckscancer eller cancer i övergången mellan matstrupen och magsäcken. Om alla dessa patienter behandlas med en kombination av ramucirumab och paclitaxel i stället för paclitaxel ökar de årliga läkemedelskostnaderna med cirka 0,9-3,0 miljoner euro.

Kostnaderna för kombinationsbehandling med ramucirumab och paclitaxel är avsevärt höga i förhållande till dess terapeutiska effekter. Behandlingen har även allvarliga biverkningar. Det är möjligt att den största terapeutiska nyttan uppnås hos patienter med cancer i övergången mellan matstrupen och magsäcken och att nyttan beträffande magsäckscancer förblir liten. För att kunna bekräfta denna slutsats krävs detaljerad tilläggsinformation om resultatet av undergruppsanalysen. Sådan information var inte tillgängligt i utvärderingen.

Till Säkerhets- och utvecklingscentret för läkemedelsområdet Fimeas uppgifter hör att producera och sammanställa utvärderingar av det terapeutiska och ekonomiska värdet av läkemedel. I anslutning till denna uppgift producerar Fimea snabba utvärderingar av nya läkemedel som används i sjukhusmiljö.

Syftet med utvärderingen är att samla och producera information om läkemedlets behandlingsmässiga och ekonomiska effekter. De resultat och aspekter som framförs i föreliggande utvärdering 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.

ABSTRACT

Härkönen U, Itkonen L, Kiviniemi V, Oravilahti T. Ramucirumab in the treatment of advanced gastric cancer and gastro-esophageal junction adenocarcinoma Finnish Medicines Agency Fimea. Serial Publication Fimea Develops, Assesses and Informs 4/2015. 19 p. ISBN 978-952-5624-53-3.

Ramucirumab as monotherapy, or in combination with paclitaxel, is indicated for the treatment of adult patients with advanced gastric cancer or gastro-esophageal junction adenocarcinoma with disease progression after prior fluoropyrimidine- or platinum-containing chemotherapy. Evidence of the efficacy and safety of combination therapy with ramucirumab and paclitaxel is based on a single randomised phase III trial. In this RAINBOW study, combination therapy with ramucirumab and paclitaxel was compared with paclitaxel monotherapy.

In patients receiving combination therapy with ramucirumab and paclitaxel, the median overall survival was 2.2 months longer than in patients receiving paclitaxel (9.6 months vs. 7.4 months; hazard ratio 0.81; 95% confidence interval 0.68–0.96). The median progression-free survival in patients receiving combination therapy with ramucirumab and paclitaxel was 1.5 months longer than in patients receiving paclitaxel (4.4 months vs. 2.9 months; hazard ratio 0.64; 95% confidence interval 0.54–0.75). According to some assessments, such effects on overall survival cannot be regarded as clinically significant. Furthermore, the results of the subgroup analysis point to the fact that the therapeutic effect may be more modest in gastric cancer than in gastro-esophageal junction adenocarcinoma. However, the subgroup analysis results available do not allow any further conclusions of this matter.

Serious (at least gradus 3) adverse events were more common in patients receiving combination therapy with ramucirumab and paclitaxel (82%) than in patients receiving paclitaxel (63%). Discontinuation of the treatment due to adverse events was, however, equally common in both groups. The most common serious adverse events related to combination therapy with ramucirumab and paclitaxel were neutropenia (41%), leukopenia (17%), hypertension (14%) and fatigue (12%).

Combination therapy with ramucirumab and paclitaxel costs about 35 000 euro more than single-agent paclitaxel therapy. The difference in cost consists almost entirely of drug costs. There are approximately 25–85 patients in Finland each year who receive second line treatment for advanced gastric cancer or gastro-esophageal junction adenocarcinoma. If combination treatment with ramucirumab and paclitaxel is administered to all of these patients instead of paclitaxel treatment, the yearly drug costs will increase by approximately 0.9–3.0 million euro.

The costs of combination treatment with ramucirumab and paclitaxel are remarkably high. Furthermore, the treatment is associated with serious adverse events. It is possible that the greatest benefit is achieved in patients with gastro-esophageal junction adenocarcinoma whereas benefit in gastric cancer may remain low. For this conclusion to be confirmed, detailed further information on results of a subgroup analysis is necessary. No such information was provided for the assessment.

The duties of the Finnish Medicines Agency Fimea include assessing the therapeutic and economic value of pharmacotherapies. These activities include producing rapid assessments of new medicines used in hospital environment.

The purpose of such an assessment is to review and assess the therapeutic effects and costs of the pharmacotherapy. The results and perspectives presented in this assessment do not substitute the clinical decision 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 comorbidities and prior medical history.

1 JOHDANTO

Mahasyöpään (ICD-10-koodi C16) sairastuu Suomessa vuosittain noin 600 henkilöä (Suomen Syöpärekisteri). Diagnoosihetkellä tauti on usein jo edennyt, eivätkä kaikki potilaat ole riittävän hyväkuntoisia saadakseen ensimmäisen linjan kemoterapiaa. Vaikka ensimmäisen linjan hoito onnistuisi, on varsin tavallista, että etäpesäkkeisen taudin eteneminen jatkuu hoidon jälkeen. (EUnetHTA 2015.)

Ramusirumabi on tarkoitettu yhdessä paklitakselin kanssa pitkälle edenneen mahasyövän ja ruokatorvi-mahalaukkurajan adenokarsinooman hoitoon aikuisille potilaille, joiden tauti on edennyt aiemman platina- ja fluoropyrimidiinipohjaisen solunsalpaajahoidon jälkeen. Sitä voidaan käyttää myös monoterapiana samaan käyttöaiheeseen, mikäli hoito yhdessä paklitakselin kanssa ei ole tarkoituksenmukaista. Ramusirumabi on toistaiseksi ainoa lääkevalmiste, jolle on myönnetty käyttöaihe pitkälle edenneen mahasyövän tai ruokatorvi-mahalaukkurajan adenokarsinooman toisen linjan hoitoon.

Tässä arvioinnissa ramusirumabin ja paklitakselin yhdistelmähoitoa verrataan ensisijaisesti paklitakselin ja lumeen yhdistelmään. Lisäksi vertailukohteena ovat dosetakseli-monoterapia, irinotekaani-monoterapia ja paras mahdollinen tukihoido siinä määrin kuin tutkimusnäyttöä näiden osalta on saatavilla. Eurooppalaisten onkologijärjestöjen (ESMO-ESSO-ESTRO) suosituksen mukaan kyseisiä hoitoja on käytetty niin sanottuina off bel -hoitoina edenneen mahasyövän toisessa hoitolinjassa (EUnetHTA 2015, Waddel ym. 2013). Arviointikohteen määrittely ja rajaus on esitetty **taulukossa 1**. Arviointi perustuu soveltuvin osin yhteiseurooppalaisen arviointiverkoston tuottamaan arviointiraporttiin (EUnetHTA 2015). Ramusirumabi-arviointi on toinen pilotti, jolla testataan kehitteillä olevaa sairaalalääkkeiden nopean arvioinnin prosessia (Fimea 2015).

Taulukko 1. Arviointikohteen määrittely.

| | |
|------------------------------|--|
| Väestö | <ul style="list-style-type: none">• Pitkälle edennyttä mahasyöpää tai ruokatorvi-mahalaukkurajan adenokarsinoomaa sairastavat aikuiset, joiden tauti on edennyt aiemman platina- ja fluoropyrimidiinipohjaisen solunsalpaajahoidon jälkeen• ICD-10-diagnoosit C16 ja C16.0• Suorituskykyluokka: ECOG 0–1 |
| Arvioitava lääkehoito | Ramusirumabi yhdessä paklitakselin kanssa (toisen linjan hoitona) |
| Vertailuhoito | <ul style="list-style-type: none">• Dosetakseli-monoterapia• Paklitakseli-monoterapia• Irinotekaani-monoterapia• Tukihoido |
| Lopputulokset | <ul style="list-style-type: none">• Kokonaiselossaoloaika• Elossaoloaika ennen taudin etenemistä• Objektiiivinen hoitovaste• Terveysteen liittyvä elämänlaatu• Haittavaikutukset• Kustannukset |
| Aikahorisontti | Ei rajoituksia |
| Hoitoympäristö | Sairaala tai vastaavat olosuhteet |

2 ARVIOITAVAN LÄÄKEHOIDON JA HOITOVAIHTOEHTOJEN KUVAUS

2.1 Millainen on levinneen mahasyövän nykyinen hoitokäytäntö?

Ramusirumabi monoterapiana tai paklitakseliin yhdistettynä on ensimmäinen myyntiluvallinen lääkevalmiste, jolla on käyttöaihe edenneen mahasyövän tai ruokatorvi-mahalaukkurajan adenokarsinooman toisen linjan hoitoon. Suomessa ei tiettävästi ole mahasyövän Käypä hoito -suositusta tai muuta valtakunnallista hoitolinjausta. Eurooppalaisten onkologijärjestöjen (ESMO-ESSO-ESTRO) mukaan voidaan toisen linjan hoitona harkita annettavan samaa hoitoa, jota käytettiin ensilinjan hoitona, mikäli ensilinjan hoidosta on kullunut vähintään 3 kuukautta. Lisäksi on osoitettu, että irinotekaania, dosetakselia tai paklitakselia sisältävät hoidot ovat parantaneet potilaiden kokonaiselossaoloaikaa ja elämänlaatua toisen linjan hoidossa tukihoidon verrattuna (EUnetHTA 2015).

Eurooppalaisten onkologijärjestöjen suositus on laadittu vuonna 2013 eli ennen ramusirumabin tuloa markkinoille. Amerikkalainen syöpäkeskusten verkosto NCCN (National Comprehensive Cancer Network) suosittelee tuoreessa mahasyövän hoitosuosituksessa ramusirumabia etäpesäkkeisen tai paikallisesti levinneen mahasyövän toisen linjan hoitoon. (EUnetHTA 2015.)

2.2 Mikä arvioitava lääke on ja mihin sitä käytetään?

Ramusirumabi on verisuonten endoteelikasvutekijän (VEGF) reseptori 2:n vasta-aine. Ramusirumabin sitoutuminen estää VEGF-A:n, VEGF-C:n ja VEGF-D:n sitoutumisen tähän reseptoriin ja siten VEGF-reseptori 2:n välittämiä verisuonten kasvua stimuloivia vaikutuksia (valmisteyhteenveto).

Ramusirumabi on tarkoitettu yhdessä paklitakselin kanssa pitkälle edenneen mahasyövän tai ruokatorvi-mahalaukkurajan adenokarsinooman hoitoon aikuisille potilaille, joiden tauti on edennyt aiemman platina- ja fluoropyrimidiinipohjaisen solunsalpaajahoidon jälkeen. Ramusirumabia voidaan käyttää myös monoterapiana, jos yhdistelmähoito paklitakselin kanssa ei ole tarkoituksenmukaista (valmisteyhteenveto). Tämä arviointi käsittelee ramusirumabin ja paklitakselin yhdistelmähoitoa.

Ramusirumabille myönnettiin myyntilupa joulukuussa 2014. Edellä mainitun lisäksi ramusirumabilla ei toistaiseksi ole Euroopassa muita käyttöaiheita. Yhdysvalloissa sille on myönnetty käyttöaihe myös paksu- ja peräsuolisyövän hoitoon huhtikuussa 2015 (FDA 2015).

2.3 Miten arvioitavaa lääkettä käytetään?

Ramusirumabia käytetään yhdessä paklitakselin kanssa. Suositeltu ramusirumabiannos on 8 mg/kg 28 päivän syklin päivinä 1 ja 15 ennen paklitakseli-infuusiota. Suositeltu paklitakseliannos on 80 mg/m² infuusiona laskimoon noin 60 minuutin aikana 28 päivän syklin päivinä 1, 8 ja 15. Potilaan täydellinen verenkuva ja veren kemiallinen koostumus on tutkittava maksan toiminnan selvittämiseksi ennen jokaista paklitakseli-infuusiota. (Valmisteyhteenveto.)

Esilääkitystä H1-antihistamiinilla (esim. difenhydramiinilla) suositellaan ennen ramusirumabi-infuusiota. Mikäli potilaalle kehittyy asteen 1 tai 2 infuusioreaktio, esilääkitys on annettava kaikkien tulevien infuusioiden yhteydessä. Mikäli infuusioreaktio toistuu, potilaalle annetaan myös deksametasonia. (Valmisteyhteenveto.)

3 KLIININEN VAIKUTTAVUUS

3.1 Missä tutkimuksissa arvioitavan lääkkeen vaikutuksia on arvioitu?

Satunnaistettuja alkuperäistutkimuksia haettiin PubMed- ja Ovid Medline -tietokannoista hakulausekkeella (*ramucirumab AND ("gastric cancer" OR "gastro-oesophageal junction adenocarcinoma" OR "gastro-esophageal junction adenocarcinoma") AND "phase 3" AND "randomized controlled trial"*). Haku suoritettiin 27.4.2015, ja molemmista tietokannoista saatiin tulokseksi samat kaksi julkaisua (Fuchs ym. 2014 ja Wilke ym. 2014). REGARD-tutkimuksessa (NCT00917384, Fuchs ym. 2014) vertailuhoitona oli vain tukihoito, joten lähempään tarkasteluun otettiin RAINBOW-tutkimus (NCT01170663, Wilke ym. 2014).

Kaksoissokkoutetussa ja satunnaistetussa RAINBOW-tutkimuksessa oli mukana 665 potilasta, joilla oli paikallisesti levinnyt, etäpesäkkeitä lähettänyt tai leikkaushoitoon soveltumaton mahasyöpä tai ruokatorvi-mahalaukkurajan adenokarsinooma. Heidän tautinsa oli edennyt 4 kuukauden kuluessa platina- ja fluoropyrimidiinipohjaisen solunsalpaajahoidon jälkeen. Poissulkukriteerejä olivat esimerkiksi levyepiteelisyöpä tai erilaistumaton mahasyöpä, maha-suolikanavan perforaatio tai fisteli, 6 kuukauden sisällä esiintynyt tromboembolinen valtimotapahtuma, 3 kuukauden sisällä esiintynyt laskimotukos, merkittävä maha-suolikanavan verenvuoto tai huonossa hoitotasapainossa oleva verenpainetauti.

Potilaiden keski-ikä oli 61 vuotta (vaihteluväli 24–84 vuotta), ja he olivat oireettomia tai vähäoireisia (suorituskyky ECOG-asteikolla 0–1). Suurin osa potilaista (79 %) sairasti mahasyöpää, ja 21 %:lla diagnoosina oli ruokatorvi-mahalaukkurajan adenokarsinooma. Heidät satunnaistettiin suhteessa 1:1 saamaan ramucirumabin ja paklitakselin yhdistelmähoitoa (n = 330) tai paklitakselin ja lumeen yhdistelmää (jäljempänä paklitakselihoito, n = 335). Ramucirumabia annosteltiin 8 mg/kg laskimonsisäisenä infuusiona päivinä 1 ja 15. Paklitakselia annosteltiin 80 mg/m² laskimonsisäisenä infuusiona päivinä 1, 8 ja 15. Hoitosyklin pituus oli 28 vuorokautta. Hoitoa jatkettiin, kunnes havaittiin taudin eteneminen, ilmaantui sietämätöntä toksisuutta tai potilas itse halusi keskeyttää hoidon. Vaihtoa toiseen hoitoryhmään ei sallittu.

Ensisijainen lopputulosmuuttuja oli kokonaiselossaoloaika (overall survival), jolla tarkoitettiin satunnaistamishetkestä kuolemaan kulunutta aikaa. Toissijaisista lopputulosmuuttujista keskeisimpiä olivat elossaoloaika ennen taudin etenemistä (progression free survival), objektiivinen hoitovaste (objective tumour response), elämänlaatu ja turvallisuus. Elosaoloajalla ennen taudin etenemistä tarkoitettiin aikaa satunnaistamishetkestä kuolemaan tai kuvantamistutkimuksilla todettuun taudin etenemiseen.

RAINBOW-alkuperäistutkimuksen lisäksi hyödynnettiin soveltavin osin EUnetHTA-verkoston julkaisemaa arviointiraporttia (2015). EUnetHTA arvioi RAINBOW-tutkimuksen harhan riskiä "Cochrane risk of bias" -työkalun avulla ja totesi harhan riskin olevan pieni tutkimuksen kokonaistasolla sekä keskeisten tulosten tasolla.

3.2 Mitä tutkimuksia arvioitavan lääkkeen vaikutuksista on vielä meneillään tai julkaisematta?

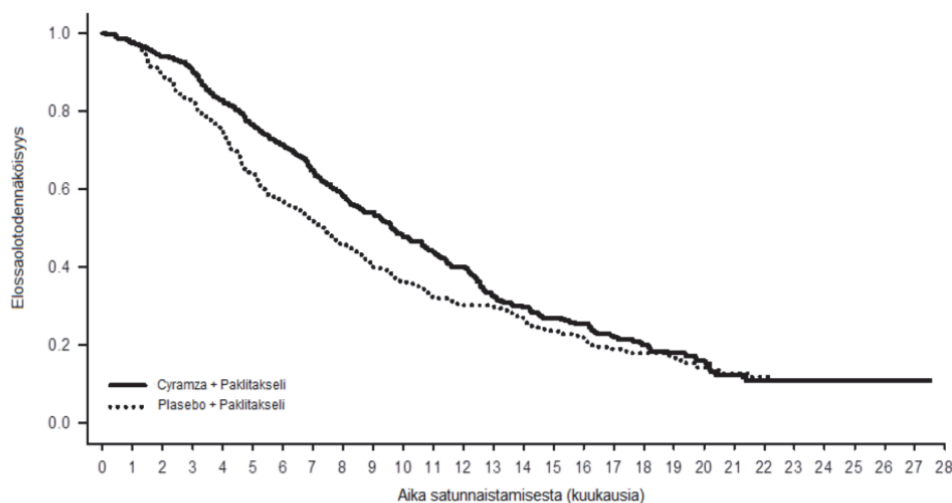
Meneillään olevien faasin III tutkimuksia etsittiin ClinicalTrials.gov-tietokannasta 16.4.2015 hakulausekkeella *"ramucirumab or cyramza | Open Studies | Phase 3"*. Haun tuloksena oli kaksi tutkimusta, joista toinen hylättiin, koska se käsitteli ramucirumabin käyttöä keuhkosyövän hoidossa (NCT02411448).

Jäljelle jäi RAINFALL-tutkimus (NCT02314117), jossa ramucirumabin, kapesitabiinin ja sisp-latiinin yhdistelmää verrataan kapesitabiinin ja sisp-latiinin yhdistelmään. Kyseessä on satunnaistettu kaksoissokkoutettu tutkimus potilailla, jotka saavat ensimmäisen linjan hoitoa levinneeseen mahasyöpään tai ruokatorvi-mahalaukkurajan adenokarsinoomaan. Tutkimuksen ensisijainen lopputulosmuuttuja on elossaoloaika ennen taudin etenemistä, ja tulosten odotetaan valmistuvan vuonna 2018.

3.3 Mikä on arvioitavan lääkkeen vaikutus kokonaiselossaoloaikaan sen hoitovaihtoehtoihin verrattuna?

RAINBOW-tutkimuksessa kokonaiselossaoloajan mediaani oli ramusirumabin ja paklitakselin yhdistelmähoitoa saaneilla potilailla 9,6 kuukautta ja paklitakseliyryhmän potilailla 7,4 kuukautta. Näin ollen ramusirumabin ja paklitakselin yhdistelmähoitoa saaneilla potilailla kokonaiselossaoloajan mediaani oli 2,2 kuukautta pidempi kuin paklitakseliyryhmän potilailla (hazardisuhte 0,81; 95 %:n luottamusväli 0,68–0,96).

Kuusi kuukautta satunnaistamisen jälkeen ramusirumabin ja paklitakselin yhdistelmähoitoa saaneista potilaista oli elossa 72 % (95 %:n LV 66–76) ja paklitakseliyryhmän potilaista 57 % (95 %:n LV 51–62). Vastaavat luvut 12 kuukauden kohdalla olivat 40 % (95 %:n LV 35–45) ja 30 % (95 %:n LV 25–35). **Kuvio 1** havainnollistaa, kuinka ramusirumabin elossaoloaikaa pidentävä vaikutus tulee esiin 2 ensimmäisen hoitokuukauden jälkeen mutta ryhmien välinen ero kaventuu 13–14 kuukauden kohdalla. Toisin sanoen näyttää siltä, että 13–14 kuukauden kuluttua satunnaistamisesta elossaolotodennäköisyys oli lähes yhtä suuri riippumatta siitä, oliko potilas saanut ramusirumabin ja paklitakselin yhdistelmähoitoa vai pelkkää paklitakselihoitoa (yhdistettynä lumeeseen).



Potilaat, joilla edelleen riski

| | | | | | | | | | | | | | | | |
|----------------------|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|----|----|----|----|----|---|---|---|
| Cyramza + Paklitaxel | 330 | 308 | 267 | 228 | 185 | 148 | 116 | 78 | 60 | 41 | 24 | 13 | 6 | 1 | 0 |
| Placebo + Paklitaxel | 335 | 294 | 241 | 180 | 143 | 109 | 81 | 64 | 47 | 30 | 22 | 13 | 5 | 2 | 0 |

Kuvio 1. Kokonaiselossaoloajan Kaplan-Meier-käyrät RAINBOW-tutkimuksen aineistossa. Yhtenäinen viiva kuvastaa ramusirumabin ja paklitakselin yhdistelmähoitoa, katkoviiva paklitakselin ja lumeen yhdistelmää. (Valmisteyhteenveto.)

EUnetHTA (2015) arvioi epäsuorien vertailujen avulla irinotekaanin, dosetakselin ja parhaan mahdollisen tukihoidon vaikutusta ramusirumabin ja paklitakselin yhdistelmähoitoon verrattuna. Analyysiverkosto oli monivaiheinen – esimerkiksi ramusirumabin ja dosetakselin välinen vertailupolku kulki lyhyimmillään paklitakselin ja irinotekaanin kautta – joten epäsuoran vertailun tuloksia voidaan pitää korkeintaan suuntaa antavina. Lisäksi tutkimuspopulaatioiden sekä tutkimusasetelmien välillä oli heterogeenisuutta.

Kokonaiselossaoloaikaa koskevassa epäsuorassa vertailussa ramusirumabin ja paklitakselin yhdistelmähoidon hazardisuhteet (hazard ratio, HR) ja niiden 95 %:n luottamusvälit kokonaisuudessaan olivat alle yhden (< 1) verrattuna irinotekaaniin ja tukihoidon. Vertailu siis suosi ramusirumabin ja paklitakselin yhdistelmähoitoa. Dosetakselin osalta eroa ramusirumabin ja paklitakselin yhdistelmähoitoon ei epäsuorassa vertailussa pystytty osoittamaan. (EUnetHTA 2015.)

3.4 Mikä on arvioitavan lääkkeen vaikutus tautitapahtumien ilmaantumiseen ja hoitovasteeseen hoitovaihtoehtoihin verrattuna?

RAINBOW-tutkimuksessa elossaoloajan mediaani ennen taudin etenemistä oli ramusirumabin ja paklitakselin yhdistelmähoitoa saaneilla potilailla 1,5 kuukautta pidempi kuin paklitakseliiryhmän potilailla (4,4 kk vs. 2,9 kk, HR 0,64, 95 %:n LV 0,54–0,75).

Objektiivisesti arvioitun täydellisen tai osittaisen hoitovasteen saavutti 28 % (n = 92) ramusirumabipaklitakseliiryhmän potilaista ja 16 % paklitakseliiryhmän potilaista (n = 54). Tutkijat arvioivat taudin etenemistä ja hoitovastetta RECIST 1.1 -kriteereiden perusteella.

Taudin eteneminen oli yleisin syy hoidon keskeyttämiselle, ja sitä tapahtui lähes yhtä usein molemmissa ryhmissä. Ramusirumabin ja paklitakselin yhdistelmähoitoa saaneista potilaista 72 % (n = 236) ja paklitakseliiryhmän potilaista 76 % (n = 255) keskeytti hoidon taudin etenemisen vuoksi.

Epäsuoran vertailun mukaan ramusirumabin ja paklitakselin yhdistelmähoitoa saaneilla potilailla elossaoloaika ennen taudin etenemistä oli pidempi kuin irinotekaania saaneilla potilailla. Sen sijaan ramusirumabi-paklitakseliin ja dosetakselin välillä eroa ei pystytty osoittamaan. Ramusirumabi-paklitakseliin ja tukihoidon välistä vertailutietoa ei ollut käytettävissä. Epäsuoran vertailun osalta näytön aste oli erittäin matala. (EUnetHTA 2015.)

3.5 Mikä on arvioitavan lääkkeen vaikutus potilaiden raportoihin lopputuloksiin (esim. elämänlaatu, toimintakyky) hoitovaihtoehtoihin verrattuna?

RAINBOW-tutkimuksessa terveyteen liittyvää elämänlaatua arvioitiin EQ-5D-mittarilla (EuroQol five-dimension health questionnaire) ja syöpäsairauksiin kohdennetulla EORTC QLQ-C30-mittarilla (European Organisation for Research and Treatment of Cancer quality-of-life questionnaire). Kummallakaan mittarilla ei löytynyt merkittävää eroa elämänlaadussa hoitoryhmien välillä (Wilke ym. 2014).

3.6 Mikä on arvioitavan lääkkeen vaikutus korvikelopputuloksiin (esim. laboratorioarvot) hoitovaihtoehtoihin verrattuna?

RAINBOW-tutkimuksessa ei käytetty korvikelopputuloksia hoidon vaikuttavuuden mittareina.

3.7 Onko hoidon vaikutus erilainen eri potilasryhmissä?

RAINBOW-tutkimuksessa tehtiin useita ennalta määriteltyjä alaryhmäanalyysejä. Lähes kaikissa alaryhmissä ramusirumabin ja paklitakselin yhdistelmähoito pidensi kokonaiselossaoloaikaa sekä elossaoloaikaa ennen taudin etenemistä enemmän kuin paklitakselin ja lumen yhdistelmä.

Arviointiryhmä kiinnitti erityistä huomiota tuumorin sijaintia koskevaan alaryhmäanalyyysiin. Alaryhmäanalyyysin tulosten perusteella ramusirumabin ja paklitakselin yhdistelmähoito pidentää mahasyöpää sairastavien potilaiden kokonaiselossaoloaikaa vain hieman enemmän kuin paklitakseliin ja lumen yhdistelmä (HR 0,90; 95 %:n LV 0,74–1,1). Sen sijaan ruokatorvi-mahalaukkurajan adenokarsinoomaa sairastavilla potilailla kokonaiselossaoloajassa saavutettu hyöty näyttäisi olevan suurempi (HR 0,52; 95 %:n LV 0,35–0,78). Tulokset ovat samansuuntaiset myös taudin etenemistä edeltävän elossaoloajan suhteen: mahasyöpää sairastavilla potilailla hasardisuhde (ramusirumabin eduksi) on 0,69 (95 %:n LV 0,58–0,84) ja ruokatorvi-mahalaukkurajan adenokarsinoomaa sairastavilla potilailla 0,39 (95 %:n LV 0,26–0,59). Tutkimuspopulaatiosta 79 %:lla (n = 528) oli mahalaukun syöpä ja 21 %:lla (n = 137) ruokatorvi-mahalaukkurajan adenokarsinooma.

Tuumorin sijainnista huolimatta kaikki potilaat näyttäisivät siis hyötävän ramusirumabihoidosta. Hyöty on kuitenkin mahdollisesti suurempi potilailla, joiden diagnoosina on ruokatorvi-mahalaukkurajan adenokarsinooma. Tuloksia tulkittaessa on huomioitava, että ne perustuvat yksittäisen tutkimuksen alaryhmäanalyyysiin. Suoraviivaisia johtopäätöksiä näiden perusteella ei voida tehdä käytettävissä olevan materiaalin pohjalta. Arviointiryhmä pyysi myyntiluvan haltijalta kyseisestä alaryhmäanalyyseistä lisämateriaalia, jonka avulla olisi voinut selvittää yksityiskohtaisemmin vaikutuksen vaihtelua syövän anatomisen sijainnin mukaan. Myyntiluvan haltija kieltäytyi toimittamasta kyseistä materiaalia.

3.8 Pohdinta

Kokonaiselossaoloaika voidaan pitää tärkeimpänä mittarina, kun pohditaan tutkimustulosten kliinistä merkittävyyttä syöpätautien näkökulmasta. Uuden intervention tulisi parantaa kokonaiselossaoloajan mediaania vähintään 20 % aiempaan hoitoon verrattuna (eli hasardisuhteen tulisi olla alle 0,80), jotta vaikutusta voisi pitää kliinisesti merkittävänä. Ajallisesti kokonaiselossaoloajan tulisi pidentyä 2,5–6,0 kuukautta. Mikäli uudella hoidolla on aiempaa hoitoa vähemmän haittavaikutuksia, voidaan myös yllä mainittua pienempi vaikutus kokonaiselossaoloaikaan katsoa kliinisesti merkitykselliseksi. Toisaalta runsaammat haittavaikutukset ovat hyväksyttäviä, jos uusi hoito tuo olennaista lisähyötyä potilaille. (Ellis ym. 2014.)

Ramusirumabin osalta yllä esitetyt kliinisen vaikuttavuuden kriteerit eivät täyty. Ramusirumabin ja paklitakselin yhdistelmähoito pidensi kokonaiselossaoloajan mediaania 2,2 kuukaudella paklitakselihoitoon verrattuna, ja hasardisuhte oli 0,81. Lisäksi ramusirumabin ja paklitakselin yhdistelmähoitoa saaneilla potilailla esiintyi enemmän vakavia haittoja kuin paklitakselihoitoa saaneilla potilailla (ks. luku 4). Ramusirumabi on kuitenkin toistaiseksi ainoa lääke, jolla on virallinen käyttöaihe mahasyövän toisen linjan hoidossa. Lisäksi ramusirumabi täyttää EUnetHTA:n (2015) arvion mukaan harvinaislääkkeen (orphan drug) määritelmän, koska mahasyöpää ja ruokatorvi-mahalaukkurajan adenokarsinoomaa sairastavien potilaiden yhteenlaskettu määrä Euroopassa on alle viisi henkilöä jokaista 10 000:ta asukasta kohden. Ramusirumabille (Cyramza®) on myönnetty harvinaislääkkeen status Euroopassa.

Näyttö ramusirumabin tehosta ja turvallisuudesta perustuu toistaiseksi vain yhteen satunnaistettuun faasin III tutkimukseen, jossa ramusirumabia verrataan aktiiviseen hoitoon (paklitakseliin).

EUnetHTA (2015) arvioi epäsuorien vertailujen avulla irinotekaaniin ja dosetakseliin vaikutusta ramusirumabin ja paklitakselin yhdistelmähoitoon verrattuna. Ramusirumabin ja paklitakselin yhdistelmähoito näyttäisi pidentävän kokonaiselossaoloaika ja elossaoloaika ennen taudin etenemistä enemmän kuin irinotekaani, mutta eroa dosetakseliin verrattuna ei pystytty osoittamaan. Epäsuoriin vertailuihin liittyy huomattavia epävarmuustekijöitä, joten suora vertailutieto olisi tarpeen erityisesti dosetakselin osalta.

RAINBOW-tutkimuksen alaryhmäanalyyysien tulos oli pääasiassa johdonmukainen siten, että lähes kaikki alaryhmät hyötyivät ramusirumabin ja paklitakselin yhdistelmähoidosta paklitakselin ja lumeen yhdistelmään verrattuna. Mahdollisesti muita ryhmiä enemmän hyötyivät potilaat, joiden diagnoosina oli ruokatorvi-mahalaukkurajan adenokarsinooma. Suurempi hyöty näkyi johdonmukaisesti sekä kokonaiselossaoloajassa että elossaoloajassa ennen taudin etenemistä. Lisäksi eroa ramusirumabihoidon vaikutuksissa kasvaimen sijainnin mukaan voidaan pitää kliinisesti merkittävänä. Tilastollisessa mielessä eroa ei voida suoraan osoittaa, koska tutkimusta ei ole lähtökohtaisesti mitoitettu tämän asian selvittämiseen. Myyntiluvan haltijalta pyydettiin arviointiryhmän käyttöön lisämateriaalia, joka olisi mahdollistanut asian tarkemman selvittämisen ja alaryhmäanalyyysin selkeämmän tulkinnan. Asiaa harkittuun myyntiluvan haltija kieltäytyi toimittamasta materiaalia.

4 TURVALLISUUS

4.1 Millaisia haittoja arvioitavan lääkkeen käyttö voi aiheuttaa potilaalle?

RAINBOW-tutkimuksessa seuraavia haittoja esiintyi vähintään 10 %:lla ramusirumabin ja paklitakselin yhdistelmähoitoa saaneista potilaista (yleisyyssjärjestyksessä): uupumus, neutropenia, neuropatia, alentunut ruokahalu, vatsakipu, pahoinvointi, anemia, leukopenia, alopesia, ripuli, nenäverenvuoto, oksentelu, perifeerinen ödeema, hypertensio, ummetus, voimattomuus (astenia), stomatiitti, kuume, proteinuria, syöpätaudin eteneminen, perifeerinen neuropatia, painonlasku, trombosytopenia, hengenahdistus, yskä, selkäkipu, ihottuma, hyposalbuminemia, lihaskipu ja askites.

Vakavista haitoista (vähintään gradus 3) yleisimpiä olivat neutropenia (41 %), leukopenia (17 %), hypertensio (14 %) ja uupumus (12 %).

4.2 Millainen on arvioitavan lääkkeen turvallisuus hoitovaihtoehtoihin verrattuna?

RAINBOW-tutkimuksen turvallisuusaineistossa oli mukana 327 ramusirumabin ja paklitakselin yhdistelmähoitoa saanutta potilasta ja 329 paklitakselihoitoa saanutta potilasta. Ramusirumabin ja paklitakselin yhdistelmähoitoa saaneista potilaista 99 % (n = 324) ja paklitakselihoitoa saaneista potilaista 98 % (n = 322) koki vähintään yhden haittatapahtuman. Ramusirumabin ja paklitakselin yhdistelmähoitoa saaneilla potilailla haitat olivat useimmiten vakavia tai henkeä uhkaavia (gradus 3–4), ja paklitakselihoitoa saaneissa haittatapahtumissa painottui lievempiin haittoihin (gradus 1–3). Henkeä uhkaavia (gradus 4) haittoja esiintyi 22 %:lla ramusirumabihoitoa saaneista potilaista (n = 73) ja 8 %:lla paklitakselihoitoa saaneista potilaista (n = 27).

Vakavista haitoista (vähintään gradus 3) seuraavia esiintyi ramusirumabin ja paklitakselin yhdistelmähoitoa saaneilla potilailla useammin kuin paklitakselihoitoa saaneilla potilailla: neutropenia (41 % vs. 19 %), leukopenia (17 % vs. 7 %), hypertensio (14 % vs. 2 %), uupumus (12 % vs. 5 %), neuropatia (8 % vs. 5 %), vatsakipu (6 % vs. 3 %), ripuli (4 % vs. 2 %) ja proteinuria (1 % vs. 0 %). RAINBOW-tutkimuksessa tarkasteltiin erityisesti haittoja, joiden arvioitiin välittyvän VEGF-mekanismien kautta. Tällaisia vakavia haittoja, joita esiintyi useammin ramusirumabin ja paklitakselin yhdistelmähoitoa saaneilla potilailla, olivat hypertensio (15 % vs. 3 %), verenvuodot mukaan lukien maha-suolikanavan vuodot (8 % vs. 4 %) ja proteinuria (1 % vs. 0 %).

Haittojen vuoksi jouduttiin pienentämään 16 potilaan (5 %) ramusirumabiannosta ja kolmen potilaan (< 1 %) lumeannosta. Paklitakselihoitoannosta pienennettiin 78 potilaalla (24 %), jotka saivat ramusirumabin ja paklitakselin yhdistelmähoitoa, ja 24 potilaalla (7 %), jotka saivat paklitakselihoitoa.

Hoidon keskeyttäminen haittojen vuoksi oli yhtä yleistä molemmissa hoitoryhmissä (ramusirumabipaklitakselihoitoa saaneissa 12 % ja paklitakselihoitoa saaneissa 11 %). Kuolemaan johtaneita haittoja raportoitiin 39 potilaalla (12 %), jotka saivat ramusirumabin ja paklitakselin yhdistelmähoitoa, ja 51 potilaalla (16 %), jotka saivat paklitakselihoitoa. Kausaalinen yhteys lääkitykseen oli osoitettavissa kuitenkin vain viidellä (2 %) ramusirumabiryhmän potilaalla ja kuu-della (2 %) paklitakselihoitoa saaneilla potilailla.

4.3 Ovatko tietyt potilasryhmät muita alttiimpia arvioitavan lääkkeen haitoille?

Ramusirumabihoitoa ei saa aloittaa potilaille, joilla aiemmin todettu verenpainetauti ei ole hallinnassa. Ramusirumabihoiton aikana potilaiden verenpainetta on seurattava, ja hoito keskeytetään, jos potilaalle kehittyy vaikea hypertensio. (Valmisteyhteenveto.)

Mikäli potilaalla on verenvuodolle altistava sairaus tai hän saa antikoagulaatiohoitoa tai samanaikaisesti muita verenvuotoriskiä suurentavia lääkevalmisteita, on verenkuvaa ja hyytymisarvoja seurattava huolellisesti ramusirumabihoiton aikana. (Valmisteyhteenveto.)

Ramusirumabi estää verisuonien muodostusta (angiogeneesiä), mikä saattaa heikentää haavojen paranemista. Lääkkeen vaikutusta ei ole arvioitu potilailla, joilla on vakavia tai huonosti paranevia haavoja. Valmisteyhteenvedon mukaan suositellaan kuitenkin ramusirumabihoidon keskeyttämistä vähintään 4 viikon ajaksi ennen elektivistä leikkausta.

Ramusirumabi lisää vakavien tromboemolisten valtimotapahtumien, maha-suolikanavan perforaatioiden ja vaikeiden verenvuotojen riskiä. Mikäli potilaalle ilmaantuu jokin näistä tapahtumista, hoito on lopetettava pysyvästi. Lisäksi ramusirumabia on käytettävä varoen potilaille, joilla on vaikea maksakirroosi. Ramusirumabihoidon turvallisuutta ei ole tutkittu potilaille, jotka sairastavat vaikeaa munuaisten vajaatoimintaa. (Valmisteyhteenveto.)

Avaintutkimusten mukaan näyttää siltä, että 65-vuotiailla tai vanhemmilla potilailla ei ole suurentunutta haittavaikutusten riskiä nuorempiin verrattuna. Annoksen pienentäminen iäkkäillä potilailla ei ole tarpeen. Ramusirumabin turvallisuutta ja tehoa ei ole varmistettu alle 18-vuotiailla potilailla, joten hoitoa ei suositella annettavaksi tälle ikäryhmälle. (Valmisteyhteenveto.)

4.4 Pohdinta

Ramusirumabin ja paklitakselin yhdistelmähoitoa saaneilla potilailla esiintyi vakavia haittapahtumia useammin kuin paklitakseliyryhmän potilailla. Haittoihin liittyvissä hoidon keskeytyksissä ja kuolemantapauksissa ei kuitenkaan ollut merkittävää eroa hoitoryhmien välillä. Toistaiseksi tulokset perustuvat vain yhteen satunnaistettuun ja vertailevaan faasin III tutkimukseen.

RAINBOW-tutkimuksen molemmissa hoitoryhmissä lähes kaikki potilaat kokivat jonkinlaisia haittavaikutuksia. Molempien ryhmien potilaat saivat paklitakselia, ja sen lisäksi toisen ryhmän potilaat saivat ramusirumabia. Osa ramusirumabin ja paklitakselin haitoista voi olla päällekkäisiä, ja siten pelkästään ramusirumabista johtuvien haittojen arvioiminen hankaloituu.

Valmisteyhteenvedon mukaan ramusirumabia voidaan käyttää yhdistelmänä paklitakselin kanssa tai monoterapiana, mikäli yhdistelmähoito paklitakselin kanssa ei ole tarkoituksenmukaista. REGARD-tutkimuksessa (Fuchs ym. 2014) ramusirumabi-monoterapiaa verrattiin tukihoidon, ja haittaprofiili poikkesi jonkin verran RAINBOW-tutkimuksen haittaprofiilista. REGARD-tutkimuksen ramusirumabiryhmässä vakavia (vähintään gradus 3) haittoja esiintyi yhtä paljon kuin tukihoidoryhmässä (57 % vs. 58 %), mutta hoidon keskeyttäminen haittojen vuoksi oli kuitenkin yleisempää ramusirumabihoitoa saaneilla potilailla (11 % vs. 6 %). Vakavista haitoista ainoastaan hypertensiota (8 % vs. 3 %) ja vatsakipua (6 % vs. 3 %) esiintyi ramusirumabiryhmässä useammin kuin tukihoidoryhmässä. RAINBOW-tutkimuksessa vakavia (vähintään gradus 3) haittoja esiintyi ramusirumabin ja paklitakselin yhdistelmähoitoa saaneilla potilailla enemmän kuin paklitakseliyryhmän potilailla (82 % vs. 63 %), mutta hoidon keskeyttäminen haittojen vuoksi oli yhtä yleistä molemmissa hoitoryhmissä.

RAINBOW-tutkimuksen potilaat olivat hyväkuntoisia (ECOG 0–1), joten olisi mielenkiintoista nähdä, onko haittaprofiili erilainen heterogeenisemmässä aineistossa, jossa potilailla on enemmän liitännäissairauksia. Huonossa hoitotasapainossa oleva verenpainetauti, antikoagulaatiolääkityksen käyttö, tromboemoliset valtimotapahtumat ja diabeetikkojen huonosti paranevat haavat ovat varsin yleisiä ongelmia väestötasolla. Ramusirumabin käyttöön näille potilasryhmille liittyy erityisiä riskejä, joiden vuoksi hoidon aloittaminen täytyy aina arvioida potilaskohtaisesti.

5 KUSTANNUKSET

5.1 Mikä on arvioitavan lääkkeen ja sen hoitovaihtoehtojen hinta?

Taulukossa 2 on esitetty vertailtavien lääkkeiden hinnat, joita on käytetty hoidon kustannusten laskennan perusteena.

Taulukko 2. Vertailtavien lääkkeiden hinnat.

| Hoito | Myyntipakkaus | Vähittäismyyntihinta (€) ¹ | Tukkuhinta (€) ² |
|--------------|------------------|---------------------------------------|-----------------------------|
| Ramusirumabi | 10 ml (10 mg/ml) | 814,32 | 639,67 |
| | 50 ml (10 mg/ml) | 3909,06 | 3197,31 |
| Paklitakseli | 25 ml (6 mg/ml) | 26,11 | 16,90 |
| | 50 ml (6 mg/ml) | 38,21 | 25,05 |
| Irinotekaani | 2 ml (20 mg/ml) | 15,70 | 9,89 |
| | 5 ml (20 mg/ml) | 21,88 | 14,05 |
| | 25 ml (20 mg/ml) | 84,06 | 56,70 |
| Dosetakseli | 2 ml (10 mg/ml) | 15,86 | 10,00 |
| | 8 ml (10 mg/ml) | 50,02 | 33,00 |
| | 16 ml (10 mg/ml) | 87,22 | 59,00 |

¹ Vähittäismyyntihinta sisältäen arvonlisäveron.

² Laskettu vähittäismyyntihinnasta.

Hoitosyklin hinta laskettiin potilaalle, jonka paino on noin 70 kg ja pinta-ala 1,8 m². Tämä vastaa 166 cm:n pituista potilasta. Esimerkkipotilaalla yhteen hoitokertaan tarvitaan 560 mg ramusirumabia (annostus 8 mg/kg) mikä tarkoittaa yhtä 50 ml:n ja yhtä 10 ml:n ramusirumabi-injektiopulloa. Yhdessä 28 päivän hoitosyklissä on kaksi hoitokertaa. Näillä oletuksilla yhden hoitosyklin lääkekustannus tukkuhintaan perustuen on ramusirumabin ja paklitakselin yhdistelmähoidolla noin 7 700 euroa (**taulukko 3**). Hoitokerran hintaa laskettaessa oletettiin, että yli jäävää osuutta ei voida hyödyntää. Paklitakselihoiton vastaava lääkekustannus on noin 50 euroa.

Taulukko 3. Yhtä hoitosykliä vastaavat ja kuukausittaiset lääkekustannukset potilasta kohti. Laskelmassa oletettiin, että yli jäävää osuutta injektiopullosta ei voida hyödyntää. Laskelmassa käytettiin tukkuhintoja.

| Hoito | 4 viikon hoitosyklin lääkekustannukset (€) ¹ | Lääkkekustannukset kuukaudessa (€) ² |
|-----------------------------|---|---|
| Ramusirumabi + paklitakseli | 7724,67 | 8391,38 |
| Paklitakseli | 50,70 | 55,08 |
| Irinotekaani | 84,32 | 91,59 |
| Dosetakseli | 59,00 ³ | 85,46 |

¹ Hoitosyklin hinta on laskettu potilaalle, jonka paino on 70 kg ja ihon pinta-ala 1,8 m².

² Kuukausikustannus = ((syklin kustannus/28) * 365)/12

³ Hoitosyklin pituus 21 päivää.

5.2 Mitkä ovat arvioitavan hoidon lääkekustannukset sairaalalle potilasta kohti?

Ramusirumabista aiheutuvat lääkekustannukset riippuvat olennaisesti hoidon kestosta. RAINBOW-tutkimuksessa hoidon kesto (mediaani) oli 18 viikkoa, mikä vastaa 4,5 hoitosykliä. Tätä vastaava ramusirumabin ja paklitakselin yhdistelmähoidosta syntyvä lääkekustannus on noin 35 000 euroa potilasta kohden.

Ramusirumabin ja paklitakselin yhdistelmähoitoa käytetään valmisteyhteenvedon mukaan taudin etenemiseen saakka, ellei hoitoa jouduta keskeyttämään haittavaikutusten vuoksi. RAINBOW-tutkimuksessa taudin etenemistä edeltävä elinaika oli 4,4 kuukautta (95 %:n LV 4,2–5,3). Tätä hoitoaikaa vastaava lääkekustannus on noin 37 000 euroa potilasta kohden (35 000–44 000 euroa).

5.3 Millainen on arvioitavan lääkehoidon kokonaiskustannus potilasta kohti hoitovaihtoehtoihin verrattuna?

Kaikki tarkasteltavat hoidot annetaan infuusiona 2–3 kertaa kuukaudessa, joten hoidon annosteluun liittyvissä kustannuksissa ei ole merkittäviä eroja.

Ramusirumabin ja paklitakselin yhdistelmähoidon haittaprofiilissa pelkkään paklitakseliin verrattuna ei ole sellaisia eroja, jotka voisivat muuttaa merkittävästi hoitojen kokonaiskustannusten välistä erotusta. Haittoista eniten kustannuksia aiheuttaa neutropenia, joka on yleisempää, jos paklitakseliin yhdistetään ramusirumabi (41 % vs. 19 %, ks. alaluku 4.2). Lisääntyneen neutropenian filgrastiimihoito aiheuttaa arviolta kuitenkin vain noin 200 euron lisäkustannuksen potilasta kohden vertailuhoitoon verrattuna. Näin ollen hoitojen kokonaiskustannusten erotus syntyy suurelta osin erosta hoitojen lääkekustannuksissa. Hoitojen lääkekustannukset 4,5 hoitosyklin ajalta on esitetty **taulukossa 4**.

Taulukko 4. Vertailtavien hoitojen lääkekustannukset potilasta kohti.

| | Ramusirumabi+ paklitakseli (€) | Paklitakseli (€) | Irinotekaani (€) | Dosetakseli (€) |
|--------------|--------------------------------|------------------|------------------|-----------------|
| Listahinta | 34 761 | 228 | 379 | 266 |
| Alennus 5 % | 33 023 | 217 | 360 | 252 |
| Alennus 10 % | 31 285 | 205 | 341 | 239 |

5.4 Mitä epävarmuustekijöitä arvioihin liittyy?

Lääkkeen kulutus

Arvioitu hoidon kesto eli hoitosyklien lukumäärä sekä tarvittava ramusirumabin määrä ovat keskeisiä tekijöitä lääkekustannusten ja siten myös hoidon kokonaiskustannusten muodostumisessa.

Hoidon kustannukset on laskettu potilaalle, jonka paino on 70 kg ja pinta-ala 1,8 m². Tämä vastaa 166 cm:n pituista potilasta. Ramusirumabia käytetään yhdellä hoitokerralla 8 mg yhtä painokiloa kohti, eli esimerkkipotilaan hoitoon tarvitaan yhdellä hoitokerralla 560 mg ramusirumabia. Tämä määrä saadaan käyttämällä yksi 50 ml:n ja yksi 10 ml:n injektiopullo ramusirumabia.

Yhdessä 50 ml:n ja yhdessä 10 ml:n injektiopullossa on yhteensä 600 mg ramusirumabia. Tämä määrä riittäisi enimmillään 75 kg:n painoiselle potilaalle, jonka hoidon kustannukset olisivat siis samat. Toisaalta yksi 50 ml:n pullo riittää 62 kg:n painoiselle potilaalle, joten hoidon kustannukset ovat esitetyn mukaiset 63–75 kg painavalla potilaalla.

Jos oletetaan, että ylijäävä osuus voidaan hyödyntää kokonaan seuraavan potilaan hoidossa ja hävikkiä ei synny ollenkaan, yhden potilaan hoidon lääkekustannukset 4,5 hoitosyklin ajalta ovat jonkin verran matalammat, noin 32 000 euroa.

Muut kustannukset

Hoidon aikaiset lisäkustannukset (esim. mahdollisten lisääntyneiden haittojen hoidosta johtuvat kustannukset) eivät vaikuta merkittävästi arvioon hoidon aikaisista kustannuksista tai niiden erotuksesta.

Alaluvuissa 5.2 ja 5.3 esitetyissä arvioissa ei huomioitu lääkärikäynteihin, lääkkeen käyttökuntoon saattamiseen ja annosteluun liittyviä kustannuksia eikä mahdollisia potilaalle koituvia matkakustannuksia. Näiden suuruusluokka on kuitenkin pieni ramusirumabihoidon hintaan suhteutettuna. Haittaprofiilien eroja ja haittojen hoidon kustannuksiin liittyvää epävarmuutta ei myöskään tarkasteltu lähemmin. Odotettavaa kuitenkin on, että suurin osa hoidon aikaisten kustannusten erosta syntyy tässä tapauksessa eroista lääkekustannuksissa.

5.5 Pohdinta

Kustannuslaskelmien lähtökohdista oli tilannetta yksinkertaistava oletus, jonka mukaan hoitoihin liittyvät muut kustannukset ovat hyvin samankaltaiset eri hoitoharoissa, ja näin ollen muista kuin lääkekustannuksista johtuva vaikutus eroon hoitojen kokonaiskustannuksissa on

pieni. Tässä tapauksessa ero hoitojen aiheuttamissa kustannuksissa syntyy pääosin lääkekustannuksista.

On huomattava, että tässä esitettyjä ramusirumabin ja paklitakselin yhdistelmähoitoa koskevia tuloksia ei voi käsittää arviona hoitojen kokonaiskustannuksista, koska näihin lukuihin sisältyvät vain hoidon lääkekustannukset. Sen sijaan kustannusten erotus (noin 35 000 euroa) on todennäköisesti lähellä hoitojen todellisten kokonaiskustannusten erotusta, ja sitä voi käyttää lähtökohtana potilaskohtaisten lisäkustannusten arvioinnille.

Vuonna 2013 Suomessa todettiin 616 uutta mahasyöpätapausta (Suomen Syöpärekisteri, ICD-10-koodi C16). EUnetHTA-arviointiraportin tietojen mukaan 80 %:lla potilaista mahasyöpä on levinnyt jo diagnoosihetkellä. Potilaista, joiden tauti on levinnyt, 66 %:n syöpää ei voi hoitaa leikkaamalla. Näistä 53 % on riittävän hyväkuntoisia ensilinjan hoitoon. (EUnetHTA 2015.) Ensilinjan hoitoa saisi siis tämän arvion mukaan noin 170 potilasta. Toisen linjan hoitoa saa 15–50 % ensilinjan hoitoa saaneista eli 25–85 potilasta vuosittain. Mikäli kaikille näille potilaille annetaan ramusirumabin ja paklitakselin yhdistelmähoitoa paklitakselihoiton sijaan, vuosittaiset kustannukset lisääntyvät noin 0,9–3,0 miljoonaa euroa.

LÄHTEET

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.

EUnetHTA Joint Action 2 WP5 Strand A, Rapid assessment of pharmaceutical. Ramucirumab in combination with paclitaxel as second-line treatment for adult patients with advanced gastric or gastro-oesophageal junction adenocarcinoma [siteerattu 23.4.2015]. www.eunetha.eu/sites/5026.fedimbo.belgium.be/files/WP5-SA-4_RAMUCIRUMAB%20for%20the%20treatment%20of%20gastric%20cancer.pdf

FDA. Ramucirumab mCRC [siteerattu 29.5.2015].
www.fda.gov/Drugs/InformationOnDrugs/ApprovedDrugs/ucm444496.htm

Fimea. Sairaalalääkkeiden nopea arviointi, prosessiluonnos 2.7.2015 [siteerattu 16.7.2015].
http://www.fimea.fi/download/29570_150702_Sairaalalääkkeiden_arviointi_ehdotus_toimintamallista.pdf

Fuchs CS, Tomasek J, Yong CJ, ym. Ramucirumab monotherapy for previously treated advanced gastric or gastro-oesophageal junction adenocarcinoma (REGARD): an international, randomised, multicentre, placebo-controlled, phase 3 trial. *Lancet* 2014;383(9911):31–9.

Suomen Syöpärekisteri. www.syoparekisteri.fi [siteerattu 29.4.2015]

Valmisteyhteenveto, Cyramza. www.ema.europa.eu/docs/fi_FI/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/002829/WC500180724.pdf [siteerattu 23.4.2015]

Waddell T, Verheij M, Allum W, ym. Gastric cancer: ESMO-ESSO-ESTRO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol* 2013;Suppl. 6:vi57–63.

Wilke H, Muro K, Van Cutsem E, ym. Ramucirumab plus paclitaxel versus placebo plus paclitaxel in patients with previously treated advanced gastric or gastro-oesophageal junction adenocarcinoma (RAINBOW): a double-blind, randomised phase 3 trial. *Lancet Oncol* 2014;11:1224–35.



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

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