

Johanna Mattson ja Maija Tarkkanen

Yhteisvoimin kohti yhä vaikuttavampaa syövän lääkehoitoa

On arvioitu, että viime vuosikymmeninä parantuneista syövän hoitotuloksista 50–60 % on syöpälääkehoitojen ansiota (1). Suomessa kymmenen viime vuoden aikana syöpään sairastuneiden keskimääräinen viiden vuoden suhteellinen elossaolo-osuus on suurentunut noin 5 %, ja se on naisilla 69 % ja miehillä 67 % (2).

Vuosina 2009–2013 Euroopassa sai myyntiluvan 48 uutta syöpälääkettä ja 68 uutta käyttöaihetta. Näistä kolmasosan oli osoitettu pidentävän elinaikaa keskimäärin 2,7 kk (vaihteluväli 1–5,8 kk) ja joka kymmenennen parantavan elämänlaatua (3). Myyntiluvan myöntämisen jälkeisen seurannan aikana puolesta valmis-teista tai käyttöaiheista kertyi näyttöä elinajan odotteen pitenemisestä tai paremmasta elämänlaadusta.

Yhdysvaltojen (ASCO) ja Euroopan (ESMO) syöpäjärjestöt ovat laatineet suositukset uusien syöpälääkkeiden tehon kliinisesti merkittävälle hyödyille (4,5). ASCO:n mukaan lääkkeen tulisi pienentää taudin etenemisen tai kuoleman riskiä vähintään 25 % ja hidastaa taudin etenemistä tai pidentää elinaikaa vähintään 2,5 kk. Vain puolella Yhdysvaltain elintarvike- ja lääkeviranomaisen (FDA) vuosina 2014–2016 hyväksymistä syöpälääkkeistä saavutettiin tämä tavoite taudin etenemisen ja viidesosalla elinajan pitenemisen osalta (6).

Lääkkeelle voidaan nykyään myöntää myyntilupa nopeutetusti ilman satunnaistettua kolmannen vaiheen tutkimusta, jos lääkkeen käyttöaiheeseen ei vielä ole standardihoitoa.

Uusista lääkehoidoista saatavan hyödyn arviointia tulee jatkaa käyttöönoton jälkeenkin keräämällä tutkimustietoa sairaaloiden tietokannoista

Esimerkiksi pembrolitsumabin myyntilupa edenneen melanooman ja ei-pienisoluisen keuhkosyövän hoitoon perustui ensimmäisen ja toisen vaiheen yksihaaraiseen tutkimukseen, jossa hoidettiin satoja potilaita (7). Erityistilanteissa saattaa olla perusteltua ottaa uusi lupaava lääke nopeasti käyttöön, mutta vähintään yhtä tärkeää on myöhemmin varmistua hoidon tehosta ja vaikuttavuudesta.

Esimerkiksi olaratumabi doksorubiiniin yhdistettynä ja yhdistelmähoidon jälkeisenä ylläpitohoitona pidensi vaiheiden I b–II tutkimuksessa edennyttä pehmytkudossarkoomaa sairastavien potilaiden elinaikaa ennennäkemättömät 12 kuukautta verrattuna pelkkään solunsalpaajaan. Lääke sai nopeutetusti ehdollisen myyntiluvan, joka peruttiin, kun hyötyä ei pystytty kolmannen vaiheen tutkimuksessa varmistamaan (8). Potilaat altistuivat siis hoidolle, joka ei tuottanut toivottua lisätehoa, aiheutti haittavaikutuksia ja lisäsi hoitoyksiköiden kustannuksia (9).

Euroopassa syöpälääkekustannukset yli kaksinkertaistuivat vuosina 2005–2014 kahdeksasta miljardista 19,8 miljardiin euroon (10). Suomessa syöpälääkehoidon kustannukset suurenevät vastaavana ajanjaksona noin 10 % vuosittain (11). Tämä johtuu uusien syöpälääkkeiden kallistuneista hinnoista, uusien syöpätaipautusten yleistymisestä, useiden kasvainryhmien hoidossa lisääntyneestä liitännäishoitojen käytöstä, levinneen syövän hoitolinjojen lisääntymisestä ja potilaiden uusien hoitojen myötä pidentyneestä elinajasta.

Lääkkeiden hinnoitteluun on kaivattu läpinäkyvyyttä (12). Lääkeyhtiöiden julkiset listahinnat poikkeavat maksetuista hinnoista, jotka ovat salaisia. Alennukset saattavat olla jopa kymmeniä prosentteja, mikä herättää kysymyksen listahinnan perusteista (13). Lääkekustannusten lisääntymistä voitaisiin hillitä laajentamalla hankintarenkaita sairaaloiden ja sairaanhoitoalueiden kansallisella ja kansainvälisellä verkostoitumisella. Uutena toimintamallina yliopistosairaaloiden hankintarenkaat aloittavat yhteiset sopimusneuvottelut uusien, kalliiden sairaalalääkkeiden hankinnoista.

Lääkekuluista 70 % kohdistuu patenttisuojassa oleviin lääkkeisiin (14). Viime vuosina uuden syöpälääkkeen kustannus potilasta kohden on ollut noin 100 000 euroa vuodessa (15). Lääkkeen kehitystyöhön kuluu keskimäärin vähintään kymmenen vuotta ja Tufts CSDD:n (Tufts Center for the Study of Drug Development) laskelmien mukaan jopa 2,7 miljardia dollaria (14). Myös huomattavasti pienempiä arvioita on esitetty (16). Jopa 70 % suurten lääkeyritysten tuloista saattaa muodostua alun perin start-up-yrityksiltä ostetuista valmisteista, jolloin yrityksen omat kulut valmistetta kohden kutistuvat noin neljäsosaan. Lääkkeen hinta suurenee yleensä lanseerauksen jälkeenkin jopa useita kymmeniä prosentteja (17). WHO onkin esittänyt, että patenttisuoja sidottaisiin valmisteen tuottoon eikä aikaan.

Harvinaissairauksien hoidossa on yleisesti hyväksyttyä, että lääkkeen hinta määräytyy vähäisemmän käytön vuoksi keskimääräistä suuremmaksi (18). Diagnostisten menetelmien kehityksen myötä yleistenkin syöpien alatyypien kohdenneet hoidot saatetaan tulkita harvinaissairauksien hoidoksi. Täsmälääkkeiden hinnat pysyvät yleensä kalliina, vaikka käyttöaiheet laajentuisivatkin.

Markkinoille on tullut jopa lähes puoli miljoonaa euroa maksavia soluterapiahoitoja, joissa potilaan omia puolustussoluja muokataan geeniteknologian menetelmin. Esimerkiksi CAR-T-soluhoidolla (kimeerinen antigeenireseptori, CAR) on pystytty parantamaan standardihoidoille resistenttiin akuuttiin leuke-

miaan sairastuneita lapsia ja nuoria aikuisia (19). Näin kalliiden hoitojen käyttöönoton mahdollistamiseksi on esitetty mallia kustannusten jakamiseksi useammalle vuodelle (20).

Lääketeollisuus on ilahduttavasti osallistunut arvo- ja riskiperusteisten hinnoittelumallien kehittämiseen. Niissä sairaalat maksavat vain hoidosta hyötyvien potilaiden lääkkeit. On tärkeää, että uusista läkehoidoista saatavan hyödyn arviointia jatketaan käyttöönoton jälkeenkin keräämällä potilaiden reaaliaikaisen tutkimustietoa (real world data) sairaaloiden tietokannoista. Suomessa edetään syöpähoitojen vaikuttavuuden järjestelmällisempään arviointiin sairaaloiden tietokantoja hyödyntämällä. Arkivaikuttavuustiedon avulla voidaan myös oppia kohdentamaan hoitoja yhä paremmin niistä hyötyville.

Yhteistyö, jossa lääkeyritys säästää kehityskustannuksissa ja sairaala saa lääkkeen edullisemmin, hyödyttäisi molempia osapuolia. Esimerkiksi hollantilaisessa DRUP-tutkimuksessa (drug rediscovery protocol) tähdätään jo olemassa olevien syöpälääkkeiden käyttöaiheiden laajentamiseen (21). Lääkeyritykset maksavat tutkittavien valmisteiden käytön neljän kuukauden ajan, minkä jälkeen hoidosta hyötynneiden kustannukset siirtyvät terveydenhuoltojärjestelmälle.

Suomessa rahoitusjärjestelmä on monikanaavainen. Täällä uudet suun kautta otettavat läkehoidot arvioi Euroopan lääkeviranomaisen (EMA) myöntämän myyntiluvan jälkeen Lääkkeiden hintalautakunta. Sairaalalääkkeistä suosituksia antavat ensisijaisesti sosiaali- ja terveysministeriön yhteydessä toimiva Palveluvalikoimaneuvosto ja toissijaisesti kansallisen menetelmäarviointiyksikön arviointiylieläkärit.

Kansallisen syöpäkeskuksen myötä toivottavimmaksi, että kaikissa näissä arvioinneissa hyödynnettäisiin yhä enemmän syöpätautikohtaisen kansallisten asiantuntijaryhmien näkemyksiä. Kaikkien sidosryhmien yhteisiä ponnisteluja tarvitaan, jotta aiempaa tehokkaampia tai paremmin siedettäviä syöpälääkkeitä jatkossakin kehitetään ja saadaan viiveettä potilaiden käyttöön. ■

KIRJALLISUUTTA

1. Lichtenberg FR. The expanding pharmaceutical arsenal in the war on cancer. Working paper. National Bureau of Economic Research 2004. www.nber.org/papers/w10328.
2. Seppä K. Syöpäpotilaiden eloonjääminen. Syöpä Suomessa. 2016.
3. Davis C, Naci H, Gulpinar E, ym. Availability of evidence of benefits on overall survival and quality of life of cancer drugs approved by European Medicines Agency: retrospective cohort study of drug approvals 2009–13. *BMJ* 2017;359:j4530.
4. 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;32:1277–80.
5. Cherny NI, Sullivan R, Dafni U, ym. A standardised, generic, validated approach to stratify the magnitude of clinical benefit that can be anticipated from anti-cancer therapies: The European Society for Medical Oncology Magnitude of Clinical Benefit Scale (ESMO-MCBS). *Ann Oncol* 2015;26:1547–73.
6. Kumar H, Fojo T, Mailankody S. An appraisal of clinically meaningful outcomes guidelines for oncology clinical trials. *JAMA Oncol* 2016;2:1238–40.
7. Kang SP, Gergich K, Lubiniecki GM, ym. Pembrolizumab KEYNOTE-001: an adaptive study leading to accelerated approval for two indications and a companion diagnostic. *Ann Oncol* 2017;28:1388–98.
8. Tap WD, Wagner AJ, Schöffski P, ym. Effect of Doxorubicin plus Olaratumab vs Doxorubicin plus placebo on survival in patients with advanced soft tissue sarcomas: the ANNOUNCE randomized clinical trial. *JAMA* 2020;323:1266–76.
9. Pontes C, Zara C, Torrent-Farnell J, ym. Time to review authorisation and funding for new cancer medicines in Europe? Inferences from the case of Olaratumab. *Appl Health Econ Health Policy* 2020;18:5–16.
10. Jönsson B, Hofmarcher T, Lindgren P, ym. Comparator report on patient access to cancer medicines in Europe revisited. IHE Report 2016:4. Lund: The Swedish Institute for Health Economics 2016. www.ihe.se/en/publicering/cancer-medicines-in-europe-2/.
11. Torkki P, Leskelä RL, Linna M, ym. Cancer costs and outcomes in the Finnish population 2004–2014. *Acta Oncol* 2018;57:297–303.
12. Vogler S, Vitry A, Babar ZUD. Cancer drugs in 16 European countries, Australia, and New Zealand: a cross-country price comparison study. *Lancet Oncol* 2016;17:39–47.
13. van Harten WH, Wind A, de Paoli P, ym. Actual costs of cancer drugs in 15 European countries. *Lancet Oncol* 2016;17:18–20.
14. Gozner M. A much-needed corrective on drug development costs. *JAMA Intern Med* 2017;177:1575–6.
15. Mailankody S, Prasad V. Five years of cancer drug approvals: innovation, efficacy, and costs. *JAMA Oncol* 2015;1:539–40.
16. Prasad V, Mailankody S. Research and development spending to bring a single cancer drug to market and revenues after approval. *JAMA Intern Med* 2017;177:1569–75.
17. Gordon N, Stemmer SM, Greenberg D, ym. Trajectories of injectable cancer drug costs after launch in the United States. *J Clin Oncol* 2018;36:319–25.
18. Van Der Gronde T, Uyl-De Groot CA, Pieters T. Addressing the challenge of high-priced prescription drugs in the era of precision medicine: a systematic review of drug life cycles, therapeutic drug markets and regulatory frameworks. *PLoS One* 2017;12:e0182613.
19. Maude SL, Laetsch TW, Buechner J, ym. Tisagenlecleucel in children and young adults with B-cell lymphoblastic leukemia. *N Engl J Med* 2018;378:439–48.
20. Schaffer SK, Messner D, Mestre-Ferrandiz J, ym. Paying for cures: perspectives on solutions to the “affordability issue”. *Value Health* 2018;21:276–9.
21. van der Velden DL, Hoes LR, van der Wijngaart H, ym. The Drug Rediscovery protocol facilitates the expanded use of existing anticancer drugs. *Nature* 2019;574:127–31.



JOHANNA MATTSSON, toimialajohtaja, lääketieteen tohtori, kliinisen onkologian dosentti
HYKS, Syöpäkeskus ja Helsingin yliopisto



MAIJA TARKKANEN, syöpätautien ja sädehoidon erikoislääkäri, lääketieteen tohtori, kliinisen onkologian dosentti
HYKS, Syöpäkeskus ja Helsingin yliopisto (31.8.2020 asti)
Ylilääkäri, Fimea (1.9.2020 lähtien)
Toimitussihteeri, Aikakauskirja Duodecim

SIDONNAISUUDET

Johanna Mattsson: Luentopalkkio/asiantuntijapalkkio (Pfizer, Pierre-Fabre, Astra-Zeneca, Eli-Lilly, Takeda), luottamustoimet (Suomen Rintasyöpäryhmän varapuheenjohtaja), muut sidonnaisuudet (osallistuminen Bayerin, BMS:n, MSD:n, PUMA:n ja FinBB:n toimeksiantamiin klinisiin tutkimuksiin)

Maija Tarkkanen: Luentopalkkio/asiantuntijapalkkio (Ipsen, Suomen Gastroenterologiyhdistys, Novartis, Bayer), korvaukset koulutus- ja kongressikuluista (Novartis), luottamustoimet (Lääkkeiden hintalautakunnan asiantuntijaryhmän varajäsen, Kelan sosiaalilääketieteellisen neuvottelukunnan lääkejaoston jäsen, PALKOn lääkejaoston jäsen, Potilasvahinkolautakunnan asiantuntija), muut sidonnaisuudet (Tale Verum Oy, osakkuus)