

# Uusien syöpälääkkeiden vilkas kehitys haastaa myös MYYNTILUPA-ARVIOINNIN KEHITTYMÄÄN

Jotta uusi syöpälääke pääsee markkinoille, edellytyksenä on lääkkeen positiivinen hyötyjen ja haittojen suhde. Useimmiten edellytetään näyttöä elossaoloajan pitenemisestä, ja toisinaan joudutaan hyväksymään vaikeitakin haittavaikutuksia.

**N**oin neljäsosa EU:ssa uuden myyntiluvan saavista alkuperäislääkkeistä on syöpälääkkeitä ja immuunivasteen muuntajia. Syöpäsairaudet ovatkin määrällisesti mitattuna keskeisin lääkekehityksen kohde, ja kehityksen on ennustettu jatkuvan samansuuntaisena. Uusien lääkkeiden vaikutusmekanismit ovat kuitenkin muuttuneet syöpätutkimuksen kehityksen mukana. Vielä 10–20 vuotta sitten uudet, syövän hoitoon myyntiluvan saaneet lääkkeet olivat pääasiassa perinteisiä solunsalpaajia. Viiden viime vuoden aikana markkinoille on tullut runsaasti proteiinikinaasin estäjiä, ja tällä hetkellä meneillään on immunoterapioiden läpimurto.

Uusien lääkkeiden myyntilupa perustuu tieteellisesti arvioituun, positiiviseen hyöty-haittasuhteeseen eli siihen, että lääkkeen hyödyt esitettyssä käyttöaiheessa ovat

haitallisia vaikutuksia suuremmat. Syöpälääkkeet eivät tässä suhteessa poikkea muista lääkkeitä, mutta niiden myyntiluvan arviointiin liittyy joitakin erityispiirteitä. Ilmeinen seuraus syöpäsairauksien vakavasta luonteesta on se, että syövän hoitoon tarkoitettulle lääkkeelle hyväksytään vaikeampien haittavaikutusten kirjo kuin esimerkiksi kohonneen verenpaineen hoitoon tarkoitettulle lääkkeelle. Toisaalta syöpälääkkeeltä odotetaan usein tehon suhteen vaikutusta elossaolomuuttujiin, mitä ei useinkaan voida edellyttää vähemmän vakavien sairauksien hoitoon tarkoitetuilta lääkkeiltä.

Kaikki uudet syöpälääkkeet saavat myyntilupansa niin sanotussa keskitetyssä myyntilupamenettelyssä, jota Euroopan lääkevirasto EMA (European Medicines Agency) koordinoi. Näin ollen uuden alkuperäislääkkeen

*Kaikki uudet syöpälääkkeet saavat myyntilupansa niin sanotussa keskitetyssä myyntilupamenettelyssä, jota Euroopan lääkevirasto koordinoi.*





myyntilupa tulee samanaikaisesti voimaan kaikissa EU:n jäsenvaltioissa. Myyntilupaprosessia edeltää usein tieteellinen neuvonta, jota EMA antaa lääkekehityksen aikana. EU:n jäsenmaiden kesken sovellettavassa tunnustamismenettelyssä, hajautetussa menettelyssä tai kansallisessa menettelyssä voidaan hyväksyä vain geneerisiä syöpälääkkeitä.

### **Varhaisen vaiheen kliinisistä tutkimuksista haetaan usein jo alustavaa näyttöä tehosta**

Syöpälääkkeen kliinistä kehitystä edeltää pääpiirteisään samanlainen lääkkeen laadullinen ja non-kliininen kehitysvaihe kuin muillakin uusilla lääkeaineilla. Tiettyjä non-kliinisiä toksisuustutkimuksia voidaan kuitenkin vaatia syöpälääkkeistä vähemmän, mikä myös johtuu sairausryhmän vakavasta luonteesta. Ennen kliiniseen kehitysvaiheeseen siirtymistä lääkkeen kehittäjällä tulee kuitenkin olla riittävästi dokumentaatiota lääkkeen vaikutusmekanismista, toksisuusprofiilista ja suuntaa antavasta annoksesta. Kaikille syöville ja syöpälääkkeille ei kuitenkaan ole olemassa toimivia non-kliinisiä malleja.

Tämä korostuu erityisesti niin sanottujen kehittyneiden terapioiden yhteydessä.

Syöpälääkkeen myyntilupahakemuksen kliinistä tehoa koskeva aineisto koostuu tyypillisesti yhdestä tai useammasta vaiheen (faasin) I ja II tutkimuksesta. Vaiheen III tutkimuksia on myyntiluvan myöntämisvaiheessa usein vain yksi, joskin niitä voi olla myös useampia. Määritelmän mukaan vaiheissa I ja II tutkitaan ensisijaisesti turvallisuutta ja annosvastetta. Syöpälääkkeen oikean annoksen löytäminen onkin vaiheiden I ja II tutkimusten erityinen haaste, johon vaikuttavat sekä teho- että turvallisuustekijät. Omat haasteensa asettavat myös lääkkeen erityisominaisuudet. Perinteisesti syöpälääkkeiden oikean annoksen hakemiseen käytetyt tutkimusasetelmat eivät välttämättä ole uusille lääkeaineille tarkoituksenmukaisia. Näin on esimerkiksi immunoterapioiden kohdalla, kun toksiset vaikutukset saattavat olla annoksesta riippumattomia ja voivat ilmetä viiveellä.

Käytännössä vaiheiden I ja II tutkimuksissa on yleensä haettu myös alustavaa näyttöä lääkkeen tehosta. Lääkkeen kehitys ei edes etene vaiheeseen III, mikäli viitteitä

*Perinteisesti syöpälääkkeiden oikean annoksen hakemiseen käytetyt tutkimusasetelmat eivät välttämättä ole uusille lääkeaineille tarkoituksenmukaisia. Näin on esimerkiksi immunoterapioiden kohdalla, kun toksiset vaikutukset saattavat olla annoksesta riippumattomia ja voivat ilmetä viiveellä.*

tehosta ei saada. Tehoa mittaavat päävastemuuttujat ovat usein kuitenkin erilaisia vaiheiden II ja III tutkimuksissa. Esimerkiksi kokonaisvasteisuus (overall response rate, ORR) on vaiheen II tutkimuksessa käyttökelpoinen tehon mittari mutta vaiheen III tutkimuksessa harvoin yksinään riittävä. Keskeisin uuden syöpälääkkeen myyntilupahakemuksen tehoa puoltava näyttö tulee vaiheen III kliinisistä tutkimuksista.

### **Uuden syöpälääkkeen tulee yleensä lisätä elinaikaa**

Esitetystä käyttöaiheesta, syöpäsairaudesta ja lääkeaineen ominaisuuksista riippuen vaiheen III tutkimusasetelmat voivat olla erilaisia. Asetelmassa voidaan pyrkiä osoittamaan lääkkeen paremmuus tai vertailukelpoisuus vakiintuneeseen lääkehoitoon verrattuna. Mikäli vakiintunutta lääkehoitoa ei vielä ole, lääkettä verrataan usein oireenmukaiseen hoitoon. Tutkimuksissa edellytetään satunnaistamista, mutta sokkoutus tai lumekontrollin käyttö eivät useinkaan ole mahdollisia jo lääkkeiden aiheuttamien haittavaikutusten vuoksi.

EU:ssa myyntilupaviranomainen edellyttää uuden syöpälääkkeen teholta vaikutusta potilaan elossaoloaikaan. Levinneissä syöpäsairauksissa tämä tarkoittaa pääsääntöisesti vaikutusta etenemisvapaaseen elossaoloaikaan (progression-free survival, PFS) tai kokonaiselossaoloaikaan (overall survival, OS) tai molempiin. Myyntiluvan arvioinnissa ei sovelleta mitään yksikäsittäviä aikakriteeriä, vaan asiaa arvioidaan tapauskohtaisesti potilasryhmän, sairauden ja lääkkeen haittavaikutusprofiiliin perusteella: etäpesäkkeitä lähettäneessä

haimasyövässä 2 tai 3 kuukauden lisäys elossaoloajan mediaaniin voi olla kliinisesti merkittävää, mutta hyvän ennusteen eturauhassyövässä sitä ei välttämättä pidetä oleellisena. Nyt myyntiluvan arvioinnissa kiinnitetään selvästi aiempaa enemmän huomiota myös elämänlaatumittareihin. Toistaiseksi niiden käyttöä tehon ensisijaisena mittarina ei kuitenkaan ole suositeltu.

### **Syöpälääkkeen turvallisuuden arvioiminen edellyttää tapauskohtaista harkintaa**

Vakavan sairauden hoidossa on usein väistämättä hyväksyttävä myös vakavia haittavaikutuksia. Lähtökohtaisesti syöpälääkkeen turvallisuuden osoittamisessa ja riskinhallinnassa menetellään kuitenkin samoin kuin muidenkin lääkkeiden kohdalla. Kattavat turvallisuustiedot raportoidaan kaikista kliinisistä ja myös non-kliinisistä tutkimuksista.

Lääkkeen haittavaikutustiedot ja riskinhallintasuunnitelma arvioidaan osana myyntilupaprosessia rinnakkain tehon kanssa. Pääsääntöisesti kliinisissä tutkimuksissa havaitut haittavaikutukset tulee raportoida vakiintuneita asteikkoja käyttäen sekä vakavuusasteen että esiintyvyyden mukaan.

Uuden syöpälääkkeen turvallisuuden arvioiminen vaatii ehkä vielä enemmän tapauskohtaista harkintaa kuin tehon arviointi. Itsestään selvää on, että eri syöpälääkeryhmät poikkeavat haittavaikutuksiltaan huomattavasti toisistaan. Solunsalpaajat, syövän täsmälääkkeet ja immunoterapiat voivat kaikki aiheuttaa vakavia ja pitkäkestoisia haittavaikutuksia, jotka ovat keskenään hyvin erityyppisiä. Syöpälääkkeiden kliinisten tutkimus-

## *Viranomaisten, lääketeollisuuden, lääkkeen määrääjien ja akateemisten tutkijoiden välillä käytävä vuoropuhelu tulee yhä tärkeämmäksi.*

ten haittavaikutusraportointia kehitetäänkin parhaillaan EU-tasolla, jotta esimerkiksi haittavaikutusten kesto tulisi jatkossa paremmin huomioituksi.

### **Myyntiluvan arvioinnissa ei oteta kantaa taloudellisiin näkökohtiin**

Syöpäsairauksien aktiivinen kliininen kehitys edellyttää, että myyntiluvan kriteerejä päivitetään jatkuvasti. On jopa esitetty, että luovuttaisiin perinteisistä lääkekehityksen tutkimusfaaseista ja korvattaisiin suuret, tiettyyn kliiniseen indikaatioon perustuvat vaiheen III tutkimukset muihin tekijöihin perustuvilla kliinisillä tutkimuksilla. Esimerkkinä tällaisesta mallista ovat tutkimukset, joihin kerättäisiin tietyn kliinisen indikaation sijasta eri syöpätyyppejä sairastavia potilaita kasvaimessa esiintyvän mutaation perusteella. Myyntilupien näkökulmasta näköpiirissä ei kuitenkaan vielä tällä hetkellä ole selkeää muutosta. Selvää kuitenkin on, että lääkkeiden käyttöaiheet kohdentuvat aiempaa tarkemmin ja hoidon tehoa ennustavilla biomarkkereilla sekä rinnakkain lääkekehityksen kanssa tehtävällä diagnostiikan kehityksellä on yhä enemmän merkitystä. Samalla viranomaisten, lääketeollisuuden, lääkkeen määrääjien ja akateemisten tutkijoiden välillä käytävä vuoropuhelu ja tieteellinen neuvonta käyvät yhä tärkeämmiksi.

Syöpälääkkeen myyntiluvan myöntäminen on tieteellinen arviointiprosessi, jossa käsitellään uuden lääkkeen laadullinen, non-kliininen ja kliininen dokumentaatio. Edellytyksenä on, että lääkkeen hyötyjen ja haittojen suhde on tieteellisen tutkimusnäytön perusteella positiivinen. Taloudellisiin näkökohtiin myyntilupakäsittely



KUVA: MIKKO TÖRMÄNEN

ei ota kantaa – niiden osalta ratkaisun tekevät lääkkeen käyttäjät ja esimerkiksi korvattavuuspäätöksistä vastaavat viranomaiset. Käytännössä toistaiseksi on ollut kuitenkin niin, että lähes kaikki myyntiluvan saaneet syöpälääkkeet ovat Euroopassa päätyneet myös käyttöaihettaan vastaavaan kliiniseen käyttöön. ■

### **Kirjallisuutta**

*Draft concept paper on the need to revise the "Guideline on the evaluation of anticancer medicinal products in man" in order to provide guidance on the reporting of safety data from clinical trials. EMA/130525/2015.*

*European Medicines Agency. Annual Report 2014. [www.ema.europa.eu](http://www.ema.europa.eu)*

*Guideline on the evaluation of anticancer medicinal products in man. EMA/CHMP/205/95/Rev.4.*

*ICH guideline S9 on nonclinical evaluation for anticancer pharmaceuticals. EMA/CHMP/ICH/646107/2008.*