

Anaplastisen lymfoomakinaasin estäjien peräkkäinen käyttö ja hoitolinjojen kesto Suomessa: retrospektiivinen rekisteritutkimus vuosilta 2013–2024

Juha Laine*

Nordic Health Economics Manager and Real World Data Advisor, Työelämäprofessori
Roche Oy, InFLAMES, Turun yliopisto
jurlai@utu.fi; juha.laine@roche.com

Anna-Mari Viita

Market Access Lead
Roche Oy

Jarkko Ahvonen

Syöpätautien erikoislääkäri
Tays Syöpäkeskus, Tampereen yliopistollinen sairaala, Pirkanmaan hyvinvointialue

Maria Silvoniemä

Keuhkosairauksien erikoislääkäri
Turun yliopistollinen keskussairaala (Tyks),
Varsinais-Suomen hyvinvointialue

Mikko Myllynen

Medical Partner
Roche Oy

*Kirjeenvaihto

Laine J, Viita A-M, Ahvonen J, Silvoniemä M, Myllynen M: Anaplastisen lymfoomakinaasin estäjien peräkkäinen käyttö ja hoitolinjojen kesto Suomessa: retrospektiivinen rekisteritutkimus vuosilta 2013–2024. Dosis 2026;42(3):306–23.

Tiivistelmä

Johdanto

Lääkehoidot kehittyvät tyypillisesti asteittain perustutkimuksen ja sen jälkeisen kliinisen tutkimuksen ja käyttökokemuksen tuottaman tiedon perusteella. Tässä tutkimuksessa tarkastellaan Suomessa käytössä olevien suun kautta annosteltavien anaplastisen lymfoomakinaasin (ALK) estäjien peräkkäistä käyttöä, hoitolinjojen vaihtuvuutta ja hoidon kestoä. ALK-estäjät ovat esimerkki sukupolvittain kehitetystä kohdennetusta lääkeinnovaatiosta.

Aineisto ja menetelmät

Retrospektiivinen korvattu ALK-estäjälääkeostoja (kritisotinibi, alektinibi, brigatinibi, lorlatinibi) sisältävä aineisto kerättiin Kelan sairausvakuutuksesta korvattavien lääketoimitusten rekisteristä 1.1.2013–30.11.2024. Yksilötason aineistoa täydennettiin Kelaan aiemmin tehdyllä tilastotietopyynnöllä. ALK-lääkityksen tai -hoitolinjan kesto määritettiin sekä lääkevaihdon että aikaperusteisen säännön perusteella. Hoitolinjojen kestoä arvioitiin Kaplan–Meier-menetelmällä huomioiden seurannan päättymiseen liittyvä sensurointi.

Tulokset

Tilastoaineiston (n = 139) potilaiden keski-ikä oli 65,3 vuotta, ja 68 prosenttia oli naisia. Yksilötason aineiston 270 potilaasta 186 käytti yhtä, 61 kahta, 15 kolmeä ja 8 neljää erilaista ALK-estäjää peräkkäin. Lääkkeiden ostoväli oli keskimäärin 26–39 päivää. Ensilinjan hoitona käytettiin alkuvuosina kritisotinibia ja myöhemminä vuosina pääasiassa alektinibia. Potilaat käyttivät ALK-estäjiä enimmillään kuudessa lääkevaihtoperusteisesti määritellyssä hoitolinjassa. Ensimmäisten kolmen hoitolinjan (1.–3.) mediaanikestot olivat 379, 412 ja 332 päivää.

Johtopäätökset

Syöpälääkkeiden tutkimus- ja kehitystyö tuottaa arvoä, joka realisoituu ja kumuloituu ajan mittaan aiempaa monipuolisempina hoitomahdollisuuksina. Suomessa 1.–3. sukupolven ALK-estäjien peräkkäinen käyttö on esimerkki siitä, miten kehittyvät hoidot mahdollistavat potilaille laajemman lääkehoidokirjon ja uusien lääkesukupolvien tuoman potentiaalisen lisähyödyn. Resistenssi-ilmiön vuoksi tarvitaan kuitenkin edelleen uutta tutkimus- ja kehitystyötä.

Avainsanat: ei-pienisoluinen keuhkosyöpä, anaplastinen lymfoomakinaasi, ALK-estäjät, syöpälääkkeet, terveystaloustiede, rekisteritutkimus

Syöpälääkkeiden tutkimisen ja kehittämisen erityispiirteet

Lääkkeiden tutkimus- ja tuotekehitys (T&K) on riskialtista. Vuosina 2011–2020 vain 7,9 prosenttia vaiheeseen I edenneistä lääkeaihioista eteni myyntilupa (1). Kun huomioidaan myös varhaisimmat vaiheet, kokonaisuonnistumistodennäköisyys koko T&K-ketjulle on vieläkin pienempi (2).

Syöpälääketiede on edistynyt huomattavasti. Sairauksien biologinen ymmärrys on syvennyt. Esimerkiksi ei-pienisoluisessa keuhkosyövässä (non-small cell lung cancer, NSCLC) on pystytty tunnistamaan suuri määrä geenimuutoksia, joihin on kehitetty täsmälääkkeitä (3). Syöpälääketutkimusten osuus kaikista kliinisistä lääketutkimuksista on noin 40 prosenttia mutta syöpälääkekehitysohjelmien onnistumistodennäköisyys on kuitenkin edelleen alhainen (4).

Tutkimus- ja tuotekehitykseen liittyvien tieteellisten haasteiden lisäksi myös kliinisten lääketutkimusten tutkimusasetelmiin liittyy haasteita. Syöpälääkkeiden myyntiluvat voivat perustua esimerkiksi lyhytkestoiseen yksishaaraiseen eli vertailuhaarattomaan tutkimukseen (5). Satunnaistettu vertaileva tutkimus on usein myyntiluvan jatkumisen tai jopa korvattavuuden ehtona, mutta tällaisen tutkimuksen toteuttaminen pienissä potilasryhmissä ei aina ole yksinkertaista (6). Toinen tyypillinen haaste tutkimusasetelmissä on hoitohaaran vaihto, jolloin potilaat siirtyvät kontrollihoitoryhmästä interventiohoitoryhmään. Tällöin tehoerojen osoittaminen hoitoryhmien välillä voi olla vaikeaa.

Syöpälääkehoidot kuten muutkin lääkehoidot kehittyvät tyypillisesti inkrementaalisesti mukaillen sitä, miten tieteellisen ymmärryksen määrä lisääntyy perustutkimuksessa (7–8). Perustutkimusta seuraa soveltava tutkimus ja lääkkeen kansainvälinen käyttöönotto. Perustutkimuksen jälkeiset vaiheet edellyttävät usein kansainvälisesti toimivan lääkeyrityksen panosta, jotta riskejä voidaan hallita ja jotta tuote voidaan tuoda markkinoille maailmanlaajuisesti. Esimerkkinä tästä on Orionin ja Bayerin yhteistyö Suomessa alun perin kehitetyn eturauhassyöpälääke darolutamidin kehi-

tystyössä ja lääkkeen tuomisessa kansainvälisille markkinoille (9).

Perustutkimuksesta potilaskäyttöön

ALK-fuusiogeeniä pidetään syöpää aiheuttavana onkogeeninä. ALK-geenifuusioita esiintyy noin 3–5 prosentissa ei-pienisoluisista keuhkosyöpää sairastavien potilaiden kasvaimista (10). Potilaat ovat tyypillisesti keskimääräistä keuhkosyöpäpotilasta nuorempia ja lähes aina tupakoimattomia (11). Normaalityyppisessä ALK-geeni säätelee hermoston kehittymistä erityisesti sikiövaiheessa, mutta geenifuusion myötä syntyvä proteiini pysyy jatkuvasti aktiivisessa tilassa johtaen hallitsemattomaan solujen jakautumiseen (12–13). Tätä aktiivisuutta estämään on kehitetty useita eri ALK-estäjiä.

ALK-geeni tunnistettiin ensimmäisen kerran vuonna 1994 (14). Ihmisillä tehdyt lääketutkimukset aloitettiin vuonna 2006 kiinteissä kasvaimissa. ALK-geenin yhteys ei-pienisoluisen keuhkosyöpään raportoitiin vuonna 2007. Vaiheen I tutkimus NSCLC-potilailla rekisteröitiin ClinicalTrials.gov-tietokantaan vuonna 2008. Ensimmäinen ALK-estäjä (kritisotinibi) sai FDA:lta myyntiluvan elokuussa 2011 ja EMA:n myyntiluvan lokakuussa 2012. Tieteellisen tiedon ja ymmärryksen kertyminen vei tässä tapauksessa pitkään, mutta T&K-prosessin loppuosa oli nopea. Ensimmäiset näihin lääkeaineisiin liittyvät patentit tietyissä patenttiluokissa ovat jo päättyneet.

Kuluneen 15 vuoden aikana ALK-positiivisen metastaattisen keuhkosyövän hoito on kehittynyt nopeasti. ALK-lääkkeitä on kehitetty jo kolme sukupolvea. Ensimmäiseen sukupolveen kuuluu kritisotinibi, toiseen sukupolveen seritinibi, alektinibi ja brigatinibi, ja kolmanteen sukupolveen lorlatinibi. Nämä lääkkeet ovat nykyisin kliinisessä käytössä ja ne ovat parantaneet merkittävästi potilaiden ennustetta (15–17). Uusia neljännen sukupolven ALK-estäjiä (esim. neladalkibi) on edelleen kehitysvaiheessa, mikä on havaittavissa myös patenteista (14).

Potilaiden syöpäsoluihin kehittyä yleensä ajan myötä erilaisia resistenssimekanismeja ALK-estäjiä vastaan (18). Vaikka nykyiset ALK-estäjät tuottavat hyötyä, tarvitaan resistenssi-ilmiön vuoksi yhä uutta tutkimus- ja kehitystyötä. Aiempiin ALK-estäjiin verrattuna uudemman sukupolven ALK-estäjät pystyvät

säilyttämään tehon useampia resistenssimutaatioita vastaan (19). Keuhkosyövän täsmälääkkeiden, kuten ALK-estäjien, yhdistämistä myös muihin hoitomodalityetteihin kuten solunsalpaajiin tai sädehoitoon tutkitaan. Tämän lisäksi on havaittavissa, että käyttöaiheet laajenevat metastaattisesta syövästä varhaisvaiheeseen (20–22). Kun käytettävissä on useampia samaan kohteeseen kohdennettuja lääkehoitoja, on mahdollisuuksia hoitojen sekventiaaliseen käyttöön ja mahdolliseen uudelleenkäyttöön (re-challenge). Taudin edetessä tietyn hoidon aikana, on useasti osoitettavissa jokin selkeä resistenssimekanismi, joka perustuu syövän klonaaliseen evoluutioon (18). Käytännössä Suomessa resistenssimekanismiin liittyvää testausta ei kuitenkaan tapahdu ALK-positiivisen keuhkosyövän hoidossa kuin poikkeustilanteissa. Helpomman uusintanäytteenoton mahdollistava nestebiopsia ei ole vielä saavuttanut vakiintunutta asemaa suomalaisessa hoitokäytännössä huolimatta Euroopan onkologiajärjestö ESMO:n suosituksesta käyttää kiertävää kasvain-DNA:ta resistenssimekanismien määrittämiseen ei-pienisoluisessa keuhkosyövässä (23). Siksi ALK-estäjien käytösekvenssi yleisellä tasolla perustuu todistettuun tai koettuun teho- ja turvallisuusprofiiliin eri lääkkeillä sekä korvattavuusehtojen asettamiin rajoituksiin. Esimerkkinä viimeksi mainitusta on se, että Suomessa lorlatinibi voidaan korvata alektinibin jälkeen, mutta jos käytetään lorlatinibia ensin, ei voida määrätä seuraavaksi alektinibiä käyttämättä kritisotinibiä välissä.

Kehittyvät hoitomahdollisuudet asettavat myös vaatimuksia diagnostiikalle. ALK-testauksesta on tullut reilussa 10 vuodessa rutinia Suomessa (24). Potilasmäärien kehityksestä voidaan päätellä tämän tapahtuneen asteittain, vaikka hoidossa olevien potilaiden määrään vaikuttaa myös hoitojen kumuloituminen. Ensimmäisen ALK-estäjän tullessa markkinoille, oli se vasta toinen täsmälääke ei-pienisoluisen keuhkosyöpään, joten testaamisen mahdollistaminen on vaatinut alussa perehtymistä terveydenhuollossa (25). EGFR-estäjät (epidermal growth factor receptor) olivat ensimmäisiä testauksessa vaativia lääkkeitä. Nykyään ei-pienisoluisen keuhkosyöpään on olemassa useita eri täsmälääkekohteita (3,17). ESMO suositteleekin laajan NGS-paneelin (Next Generation Sequen-

cing) käyttöä jo keuhkosyövän diagnostiikkavaiheessa (23). Testaamiskäytännöissä on kuitenkin yhä alueellista vaihtelua niin Suomen sisällä kuin laajemminkin Euroopassa ja laajojen NGS-paneelien käyttöönotto on Suomessa jäänyt syövän hoidossa osittain toteutumatta (24–27).

Kustannukset, hyöty ja lisäarvo

Perustutkimuksen, soveltavan tutkimuksen ja kliinisten tutkimusten jälkeen lääkkeen arviointi jatkuu. Lääkettä ei sisällytetä osaksi terveydenhuollon palveluvalikoimaa eikä lääke tule laajaan käyttöön ennen kuin sen hoidollinen ja taloudellinen arvo on arvioitu. Suomessa syövän hoidon ja syöpälääkkeiden kustannuksista on käyty keskustelua vuosikymmeniä (28–30). Suun kautta annosteltavista ALK-estäjähoitoista maksettiin korvauksia 6,1 miljoonaa euroa vuonna 2024. Valmisteet kuuluvat ehdollisen korvattavuuden piiriin. Se on vuodesta 2017 alkaen vauhdittanut uusien lääkkeiden käyttöönottoa Suomessa (31).

Kustannusten ohella keskustelua käydään myös uusien syöpälääkkeiden hyödyistä ja lisähyödyistä (32). Hyödyllä tarkoitetaan yleensä lääkkeen absoluuttista lääketieteellistä hyötyä ja riski-hyötysuhdetta. Lisähyödyllä viitataan puolestaan lääkkeen lisähyötyyn johonkin vertailuhoitoon verrattuna. Kansainvälisesti eräs tunnetuimmista arviointitahoista on Ranskan HAS (Haute Autorité de Santé), jonka tekemiin hyötyluokituksiin viitataan Suomessakin usein (32,33). HAS on kansallinen terveysviranomaisen, joka vastaa terveydenhuollon laadun ja potilasturvallisuuden edistämisestä sekä lääkkeiden ja hoitomenetelmien arvioinnista. Saksassa luokituksista päättää samansuuntaisilla kriteereillä G-BA (Gemeinsamer Bundesausschuss). Suomessa lääkkeiden arviointijärjestelmässä on piirteitä näistä maista mutta myös englantilaisesta järjestelmästä, jossa asiantuntijalaitos National Institute for Health and Care Excellence (NICE) vastaa terveydenhuollon menetelmien arvioinnista.

Käsitlemme seuraavaksi lyhyesti HAS:n arviointiviitekehyksen, koska se tarjoaa havainnollistavan esimerkin ALK-estäjähoitojen arvioinnista. HAS:n SMR-luokitus (Service Médical Rendu) arvioi ensiksi lääkkeen lääketieteellisen hyödyn eli sen, onko hoito tarpeellinen ja

korvattavaksi soveltuva. Tämän jälkeen ASMR-luokitus (Amélioration du Service Médical Rendu) arvioi lääkkeen lisähyötyä vakiintuneeseen hoitokäytäntöön verrattuna. Tyypillisesti uusi lääke, jonka teho ja turvallisuus on uskottavasti osoitettu, saa lähes aina vähintään keskitason SMR-luokituksen, vaikka markkinoilla olisi jo vastaavia hoitoja. Tällöin ASMR-luokitus vaikuttaa lähinnä hinnanmuodostukseen. HAS, kuten myös G-BA, ovat arvioineet ALK-estäjien tuottavan jossakin määrin hyötyä mutta hyvin rajallisesti, jos ollenkaan lisähyötyä. HAS on johdonmukaisesti arvioinut ALK-lääkkeiden hoidollisen lisäarvon korkeintaan vähäiseksi tai olemattomaksi (ASMR IV–V) lukuun ottamatta kritsotinibin toisen hoitolinjan käyttöaihetta, joka sai ASMR-luokituksen III. Mahdollisina selityksinä johtopäätöksille voivat olla hoitohäärän vaihto ja se, että kokonaiselossaolohyötyä ei arviointihetkellä ollut riittävästi osoitettu.

Lainsäädäntöön perustuvien luokitusten ohella käytössä on myös lääketieteen yhteisön arviointiviitekehelyksiä, kuten esimerkiksi ESMO:n Magnitude of Clinical Benefit Scale. Erilaiset arviointiviitekehelykset ovat loppujen lopuksi vaihtelevia eivätkä välttämättä yksiselitteisiä ja erot eri maiden ja HTA (Health Technology Assessment) -yksiköiden välillä eivät ole poikkeuksellisia (34).

Tyypillisesti lääkkeen hyötyä tarkastellaan lääketieteellisen ja kliinisen hyödyn näkökulmasta. Terveystaloustieteen taloudellisen arvioinnin näkökulmasta kokonaiskustannusten ja terveyshyötyjen yhtäaikaista tarkastelemista pidetään menetelmällisesti oikeaoppisena lähestymistapana (35). Terveystaloustieteen näkökulmasta voidaan myös tunnistaa monia muita arvon tai hyödyn ulottuvuuksia, joita voitaisiin ottaa huomioon (36). Luokassaan ensimmäiset (first-in-class, FIC) lääkkeet voivat tarjota merkittävää hyötyä potilaille. Niiden käyttöön-otto kuitenkin kestää usein pidempään, sillä ne hylätään terveysteknologian arviointielimissä todennäköisemmin kuin myöhemmin samaan luokkaan kehitetyt lääkkeet (advance-in-class, AIC- tai addition-to-class, AdIC -lääkkeet) (37). Tässä jaottelussa advance-in-class-lääkkeillä tarkoitetaan saman lääkeluokan myöhempiä lääkkeitä, jotka tuovat kliinisesti merkityksellistä lisäarvoa suhteessa aiempiin saman luokan lääkkeisiin. Addition-to-class-lääkkeet

puolestaan laajentavat lääkeluokkaa ilman yhtä selvästi osoitettua lisähyötyä, ja niitä kutsutaan toisinaan me-too-lääkkeiksi. Toisen ja kolmannen sukupolven ALK-estäjät ei-pienisoluisen keuhkosyövän hoidossa voivat tuottaa lisäarvoa sekä kliinisestä että taloudellisesta näkökulmasta, jolloin ne olisivat luonteeltaan enemmän AIC-tyyppisiä kuin AdIC-tyyppisiä lääkkeitä. Reaaliarvo on yksi uusista terveystaloustieteen arvoelementeistä. Sillä tarkoitetaan arvoa, joka syntyy, kun nykyiset lääkkeet parantavat eloonjäämistä tai hidastavat taudin etenemistä, mikä puolestaan lisää potilaan todennäköisyyttä saada tulevia lääkkeitä (38).

Terveystaloustieteen menetelmien arviointitoiminnassa voidaan myyntiluvan jälkeisten tutkimusten ja havainnoivien tutkimusten avulla arvioida lääkkeen hyötyä terveydenhuollon arjessa ja sitä, vastaavatko hyödyt alkuperäistutkimusten tuloksia. Esimerkiksi FDA ei muuttanut KRAS-estäjä sotorasibin accelerated approval -statusta tavalliseksi hyväksynnäksi. Faasi III -tutkimuksen ei katsottu tuottaneen riittäviä tietoja aiemmin faasi II:n perusteella tapahtuneen myyntilupahyväksynnän jälkeen (39).

Suun kautta annosteltavien 1., 2. ja 3. sukupolven ALK-lääkkeiden käyttö Suomessa

ALK-lääkkeiden käyttöä on tutkittu Suomessa vähän. Loponen ym. (40) tutkivat ALK-lääkehoidon käyttöä Suomessa vuosina 2013–2018 silloisten Varsinais-Suomen ja Helsinki-Uudenmaan sairaanhoitopiirien alueella. Mediaanikaikana oli 11,0 kuukautta (95 %:n luottamusväli 5,0–35,0) ja solunsalpaajahoidon aikana 7,0 kuukautta (95 %:n luottamusväli 5,0–11,0), kun arvio tehtiin yhdistettynä hoitolinjasta riippumatta ($p = 0,08$). Potilailla, jotka saivat vähintään yhden ALK-estäjähoitajakson seuranta-aikana, mediaani kokonaiselossaoloaika diagnoosista lähtien oli 33,6 kuukautta (95 %:n luottamusväli 16,9–ei saavutettu) verrattuna 11,5 kuukautteen (95 %:n luottamusväli 4,6–ei saavutettu) potilailla, jotka saivat vain solunsalpaajahoidon ($p = 0,054$). Loposen ym. (40) tutkimuksesta voidaan jo havaita hoitokäytännön muutos ja uuden ALK-estäjähoitajakson tuoma lisäarvo perinteiseen solunsalpaajahoitokäyttöön nähden.

Tavoitteet

Suomessa käydään keskustelua uusien lääkkeiden ja erityisesti syöpälääkkeiden hyödyistä (33). Toisaalta Suomessa myös panostetaan lääkekehitykseen esimerkiksi Lääkekehityskeskusten kautta. Ajankohtainen keskustelu toimii analyysimme viitekehelyksenä.

Tarkastelemme artikkelissa syöpälääkkeiden kehitystyötä, arvon arviointia ja käyttöön-ottoa suomalaisen lääkepoliittisen keskustelun ja lääkemarkkinoiden näkökulmista ottaen huomioon myös eurooppalaisen viitekehelyksen. Käsitlemme näitä kysymyksiä sekä kirjallisuuden avulla että analysoimalla suomalaisia rekisteriaineistoa. Käytämme esimerkkinä ALK-geenin (anaplastinen lymfoomakinaasi) uudelleenjärjestymää ja siihen liittyvää ALK-estäjähoitoa. Ne ovat hyvä esimerkki, koska perustutkimuksella on saatu kehitettyä pienelle potilasryhmälle useita lääkeaineita. Toisaalta näiden lääkkeiden tutkimusasetelmiin liittyy edellä mainittuja erityispiirteitä. Tarkastelemme yksityiskohtaisemmin eri sukupolvien ALK-estäjähoitojen peräkkäistä käyttöä Suomessa tilanteessa, jossa niiden käyttö on vakiintunut välttämättömäksi hoitokäytännöksi. Oletuksena oli, että useamman kuin yhden suun kautta annettavan ALK-estäjälääkkeen käyttö, eri sukupolvien (1., 2. ja 3.) ALK-lääkkeiden hyödyntäminen, hoitolinjojen välinen vaihtuvuus sekä lääkehoidon kesto kuvastavat innovatiivisten kohdennettujen lääkkeiden käytön jatkuvuutta ja mahdollista (lisä)arvoa reaalielämän hoitokäytännössä.

Aineisto ja menetelmät

Retrospektiivinen yksilötason aineisto poimitiin Kelan Sairausvakuutuksesta korvattavat lääketöimitukset -rekisteristä. Pyydetty tiedot rajattiin niihin muuttujiin, joita Kela voi yksin luvittaa Aineistokatalogiin perustuen. Tutkimukseen sisällytettiin kaikki henkilöt, jotka saivat vähintään kerran ALK-estäjälääkeostosta korvausta 1.1.2013–30.11.2024. Lääkkeet eriteltiin ATC-luokan mukaan (L01ED01 / L01XE16, L01ED03 / L01XE36, L01ED04 / L01XE43 ja L01ED05 / L01XE44). Kliinisiä käyttöaihteita ei voida eritellä Kelan rekisterissä, joten aineistossa ei voitu eritellä kritsotinibin ROS1-käyttöaihetta.

Rekistereistä ei ole saatavissa muuttujaa, joka kertoisi tarkan ALK-estäjähoitokäytännön päättymisen, vaihtopäivämäärän tai vaihdon syyn. Tässä tutkimuksessa ALK-estäjähoitolinjan aloitus ja kesto määritettiin lääkeostoihin perustuvien laskennallisten sääntöjen avulla. Ensimmäinen kuvaileva analyysi perustui lääkevaihtoperusteisesti määriteltäviin hoitolinjoihin ja aikaperusteista ostovälisääntöä käytettiin herkkyysanalyysinä. Ensimmäisessä analyysissä hoitolinjan vaihto määriteltiin lääkeaineen vaihtumisen perusteella. Vaihto toiseen ALK-estäjään tulkittiin aina uuden hoitolinjan aluksi riippumatta ostojen välisestä ajasta tai ostojen lukumäärästä. Saman ALK-estäjän peräkkäiset ostot kuuluivat samaan hoitolinjaan. Hoitolinjan kesto laskettiin kyseisen lääkeaineen ensimmäisestä ostosta viimeiseen ostoon, johon lisättiin 30 päivää.

Tällöin oletetaan, että saman lääkeaineen ostojen väliset tauot sisältyvät hoitolinjan keston ja potilas käyttää myös viimeisen ostetun lääkepakkauksen. Samaa 30 päivän lisäystä sovellettiin yhdenmukaisesti kaikkiin tutkimusvuosiin. Lisäksi tarkastelimme herkkyysanalyysinä aikaperusteista määritelmää, jossa pitkä tauko saman lääkkeen ostoissa katkaisi hoitolinjan. Tällöin uusi hoitolinja alkoi, jos ALK-estäjä vaihtui tai jos saman ALK-estäjän peräkkäisten ostojen väli oli yli 134 päivää. Saman ALK-estäjän ostot katsottiin kuuluviksi edelleen samaan hoitolinjaan, jos ostojen väli oli enintään 134 päivää. Tällainen määritelmä sallii verrattain pitkät ostovälit saman hoitolinjan sisällä, mutta katkaisee hoitolinjan pidempien lääkeostotaukojen kohdalla. Kyseessä on tutkimuksen laskennallinen hoitolinjamääritelmä eikä suoraan lääkekorvausjärjestelmän enimmäistoimitusmäärän määritelmä. Ennen vuotta 2017 lääkkeitä sai ostaa kolmen kuukauden määrän kerralla. Nykyisin kalliiden lääkkeiden, eli yli 1 000 euroa pakkausta kohden maksavien lääkkeiden, korvausraja on yksi kuukausi, kun taas tätä edullisimmilla lääkkeillä se on edelleen kolme kuukautta. Yli 134 päivän ostotauko voidaan tulkita mahdolliseksi hoidon keskeytymiseksi tai muuksi hoidoksi esimerkiksi sairaalassa, minkä vuoksi tauon jälkeinen ALK-estäjäosto määriteltiin uudeksi hoitolinjaksi myös silloin, kun lääkeaine oli sama kuin ennen taukoa. Hoitolin-

jat, joiden laskennallinen päättymispäivä ylitti seurannan päättymispäivän 30.11.2024, sensuroitiin molemmissa laskentatavoissa seurannan päättymispäivään.

Tutkimus oli retrospektiivinen rekisteritutkimus, joka toteutettiin sosiaali- ja terveys-tietojen toissijaisesta käytöstä annetun lain (552/2019) mukaisesti. Tutkimuksessa käytettyjen aineistojen käyttöön saatiin lupa Kelasta (tietolupa KELA/6516/2024). Potilaskohtainen aineisto analysoitiin Findatan suojatussa tietojen käsittely-ympäristö Kapselissa R 4.2.1. ohjelmistolla. Findatan käytännön mukaisesti alle kolmen havainnon solufrekvenssejä ei ollut lupa raportoida. Analyysit perustuivat kuvaileviin tilastollisiin menetelmiin. Hoitolinjoi-
jen kestoa arvioitiin Kaplan–Meier-menetelmällä huomioiden seurannan päättymiseen liittyvä sensurointi. Tapahtumana oli hoitolinjan päättymisen.

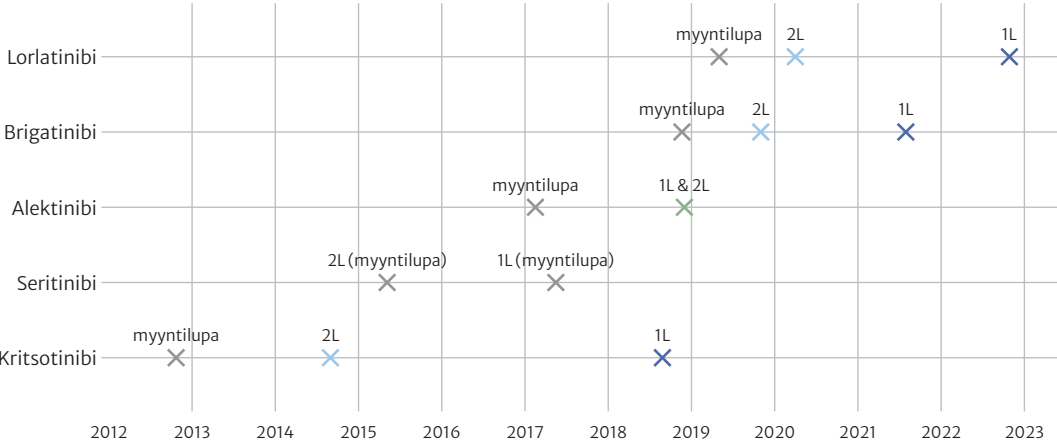
Yksilötason aineistoa täydennettiin tilastotasoisella vastaavista ALK-estäjistä korvausta saaneiden ikä- ja sukupuolitiedoilla, jotka saatiin aiemmin Kelaan tehdystä tutkimusryhmän käytössä olevasta erillisestä aggregaattitason tilastotietopyynnöstä ajalta 1/2019–5/2024. Lisäksi käytimme Kelan, lääk-

keiden hintalautakunnan, Euroopan lääkeviraston (EMA) ja HAS:n internetsivuillaan julkaisemaa tietoa.

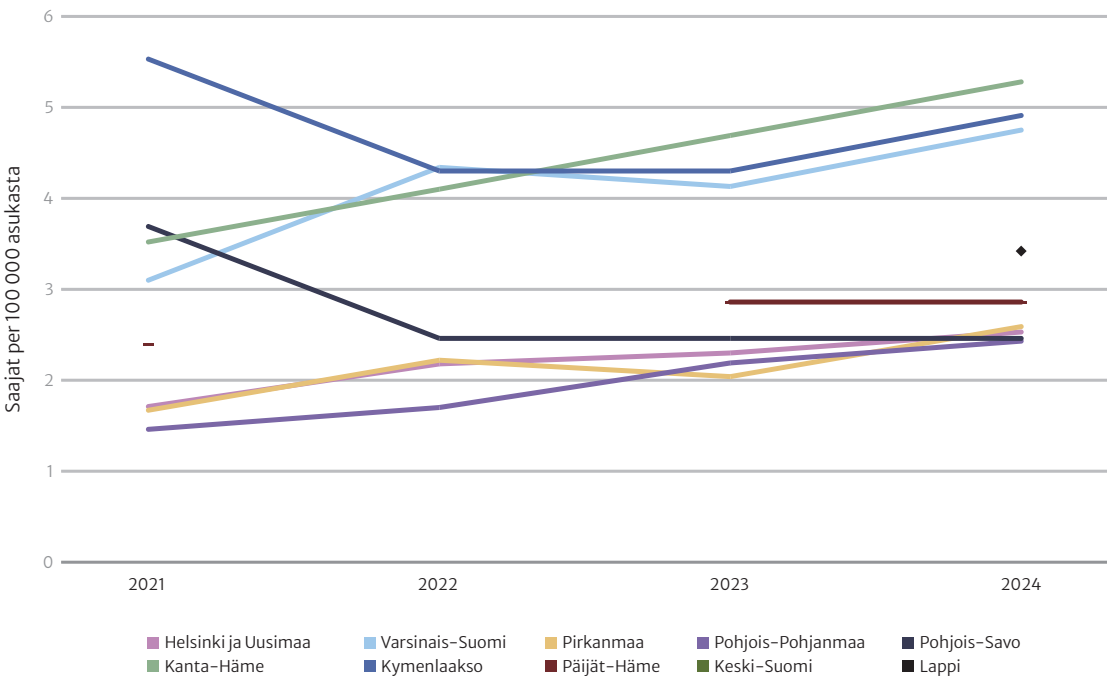
Tulokset

Suomessa viidestä markkinoilla olevasta suun kautta annosteltavasta ALK-lääkkeestä neljä kuuluu lääkekorvausjärjestelmään (Kuva 1). ALK-estäjien käyttö ja lukumäärä on laajentunut asteittain laajentuvien käyttöaiheiden ja korvattavuuksien myötä. Ensimmäisen korvattavuuden saamiseen kului kritsotinibilla ja alektinibilla noin 22 kuukautta ja brigatinibilla ja lorlatinibilla noin 11 kuukautta.

Kelan korvaamien ALK-lääkeostojen perusteella alueiden välillä on eroja hoitojen yleisyydessä, koska tietyillä alueilla ostoja on säännöllisesti enemmän väestömäärään suhteutettuna (Kuva 2). Tähän voi olla monia syitä kuten esimerkiksi alueelliset erot testauskäytännöissä, potilaiden kuntoisuudessa sekä pieniin potilasmääriin ja pieniin alueisiin liittyvä satunnaisvaihtelu. Kelan Tietotarjottimen aineistosta ei voi yksilöidä vuosittaisia uusia potilaita, vaan se sisältää myös potilaat, jotka saavat usean vuoden ajan hoitoa.



Kuva 1. ALK-estäjien ensimmäinen EMA:n myöntämä myyntilupa ja ALK-käyttöaiheen korvattavuuden voimaantulo Suomessa. Tiedot kuvan piirtämiseksi on kerätty Lääkkeiden hintalautakunnan julkaisemista Korvattavat myyntiluvalliset lääkevalmisteet -luetteloista (www.hila.fi/luettelot/korvattavat-myyntiluvalliset-laakevalmisteet/) sekä EMA:n julkisista EPAR-arviointiraporteista (European Public Assessment Report, www.ema.europa.eu/en/medicines.) L = linja, esimerkiksi 2L = toinen hoitolinja. Kritsotinibin ROS1-käyttöaihetta ei voitu huomioida. EMA:n myyntilupa siihen on saatu 8/2016 ja Suomessa korvattavuus 1.9.2018. Seritinibillä ei ole korvattavuutta Suomessa.



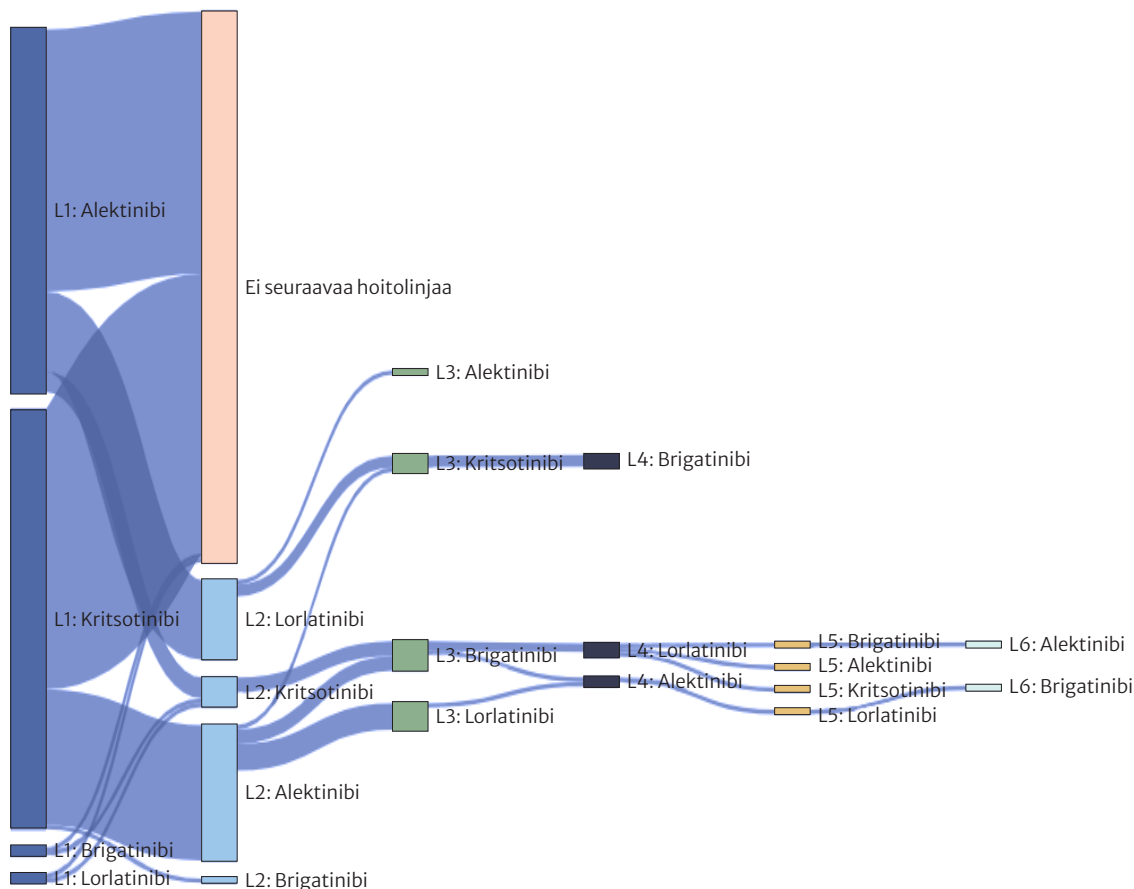
Kuva 2. ALK-estäjälääkettä saaneiden määrä alueittain per 100 000 asukasta. Aineisto on ladattu Kelan tietotarjottimelta 3.12.2025. Alueet, joilla ei ole tapahtunut korvattavia lääkeostoja, on poistettu kuvasta. Kuva voi sisältää puuttuvia tietoja niiden alueiden kohdalla, joille ei ole merkitty lääkekorvattuja ALK-estäjän ostoja kaikkina aikajakson vuosina. Kelan tilastoissa koko maan ALK-estäjiä saaneiden määrä ja yksittäisten alueiden yhteenlaskettu määrä eivät ole täsmälleen samoja. Osalle alueista on palvelussa merkitty nollan sijasta vain puuttuva tieto. Kelan tilastoissa ei ole näkyvissä määriä, mikäli se on jonakin vuonna ollut kolme tai vähemmän, mikä selittää epäjatkavuuskohdat kuvaajan janoissa.

Tilastoaineiston (n = 139) mukaan potilaiden keski-ikä oli 65,3 vuotta (keskihajonta 13,4) ja 68 prosenttia oli naisia. Yksilötason tutkimusaineiston 270 potilaasta 186 oli käyttänyt yhtä, 61 kahta ja 15 kolmea ja 8 neljää peräkkäistä eri ALK-estäjälääkettä. Lääkkeitä käyttävien (korvausta saaneiden) lukumäärä on lisääntynyt vuosittain (Taulukko 1). Keskimäärin potilaat ostivat ALK-lääkkeitä noin 30 päivän välein. Ostovälin keskiarvo oli ALK-estäjälääkkeestä riippuen 26–39 päivää ja mediaani 28–31 päivää. Ostopäivämäärien perusteella pieni osa potilaista piti useiden kuukausien tai vuosien mittaisia taukoja suun kautta annettavasta lääkityksestä. Vaikka tarkasteltavia ALK-lääkkeitä oli neljä, potilaat saattoivat käyttää ALK-estäjälääkettä jopa kuudessa eri laskennallisessa hoitolinjassa (Kuva 3). Tämä tarkoittaa, että osa potilaista aloitti määritellyn tauon jälkeen

Taulukko 1. ALK-estäjälääkkeestä korvausta saaneiden lukumäärä vuosittain 2014–2024.

Vuosi	Korvausta saaneita henkilöitä
2014	9
2015	20
2016	24
2017	34
2018	51
2019	69
2020	95
2021	111
2022	126
2023	129
2024*	137

* 30.11.2024 saakka.

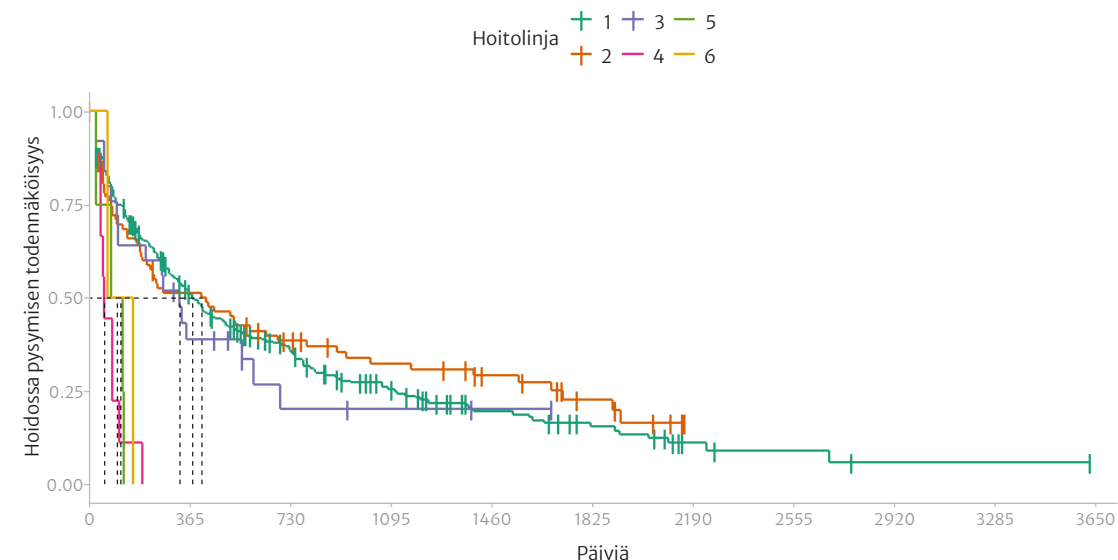


Kuva 3. ALK-lääkehoitolinjat Kelan korvaamien lääketojen mukaan vuosina 2014–2024 (L1 = ensimmäinen suun kautta annosteltavan ALK-estäjälääkkeen hoitolinja, L2 = toinen hoitolinja jne.).

uudelleen saman ALK-estäjälääkkeen, jonka käyttö oli aiemmin päättynyt tai keskeytynyt. Toteutetussa herkkyysanalyysissä yli 134 päivän tauko saman lääkkeen ostoissa havaittiin 30 hoitolinjaepisodissa, jotka koskivat 24 potilasta. Hoitolinjaepisodilla tarkoitettiin saman potilaan yhden ALK-estäjän yhtenäistä käyttöjaksoa. Tämän määrittelytavan mukaan hoitolinjojen enimmäismäärä potilasta kohden oli seitsemän. Raportoimme ALK-estäjälääkehoitolinjat yksityiskohtaisesti vain lääkevaihtoperusteisesti ilman ostopäivämääriin asetettua 134 päivän rajoitetta. Ensilinjan hoitoina (L1 kuvassa 3) oli alkuvuosina kritsotinibi ja vuoden 2020 jälkeen pääasiassa alektinibi.

Seuranta-ajan mediaani oli 24,5 kuukautta, kun seuranta-aika määriteltiin ensimmäises-

tä ALK-estäjäostosta laskennalliseen hoidon päättymiseen tai seurannan päättymispäivään (30.11.2024). Kuvasta 4 ja taulukosta 2 havaitaan, että lääkevaihtoperusteisesti määritettyjen 1.–3. hoitolinjojen Kaplan–Meier-estimoidut mediaanikestot olivat melko lähellä toisiaan: 379, 412 ja 332 päivää. Myöhemmät hoitolinjat olivat lyhyempiä, mutta pienten havaintomäärien vuoksi niistä ei voida tehdä vahvoja johtopäätöksiä. Herkkyysanalyysissä, jossa yli 134 päivän tauko saman lääkkeen ostoissa katkaisi hoitolinjaepisodin, tulosten laadullinen tulkinta säilyi samansuuntaisena. Mediaanikestot olivat kuitenkin lyhyempiä erityisesti toisessa hoitolinjassa; 1.–3. hoitolinjojen mediaanikestot olivat tällöin 328, 253 ja 293 päivää.



Hoitolinja											
1	270	128	77	45	25	15	5	3	<3	<3	0
2	84	41	28	21	15	8	0	0	0	0	0
3	25	9	3	<3	<3	0	0	0	0	0	0
4	9	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
5	4	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
6	<3	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0

Kuva 4. ALK-estäjähoitolinjoissa pysyminen lääkevaihtoperusteisen määritelmän mukaan vuosina 2014–2024 Suomessa.

Taulukko 2. Lääkevaihtoperusteisesti määritettyjen ALK-estäjähoitolinjojen Kaplan–Meier-estimaatit mediaanikestolle vuosina 2014–2024 Suomessa.

Hoitolinja	n	Mediaani (päivää)
1	270	379
2	84	412
3	25	332
4	9	59
5	4	106
6	<3	118

Pohdinta

Potilaista 31 prosenttia oli käyttänyt enemmän kuin yhtä oraalista ALK-estäjää. Osa potilaista käytti samaa lääkettä uudemman kerran. Tutkimuksessamme ei ollut tiedossa diagnosoisin päivämäärää, joten lääkehoitolinjan kesto laskettiin lääkeostopäivämäärien perusteella. Hoitolinjoiden kestot olivat sairauden vakavuus ja laskentatapa huomioon ottaen melko pitkiä. Tuloksiamme ei voida aivan suoraan verrata Loposen ym. tutkimukseen (40), mutta tulokset heijastavat muuttunutta hoitokäytäntöä. Vuosina 2013–2017 korostuneesti ensimmäisessä hoitolinjassa oli käytössä solunsalpaajahoido, ja ensimmäisen polven ALK-estäjä oli käytössä aikaisintaan toisessa hoitolinjassa (40). Pääanalyysissä hoitolinjat määriteltiin lääkevaihtoperusteisesti. Aikaperusteista määritelmää, jossa yli 134 päivän tauko saman lääkkeen ostoissa katkaisi hoitolinjan, tarkasteltiin herkkyyssanalyysinä. Tämä määritelmä tuotti pääanalyysiä lyhyempiä mediaanikestoja, erityisesti toisessa hoitolinjassa. Tulosten laadullinen päätulkinta säilyi kuitenkin samankaltaisena.

Keskimääräisen ostovälin perusteella lääkehoidot toteutuvat valmisteyhteenvedon mukaisesti. Lääkkeen käyttöaihe ja Suomessa Kelan korvattavuuskäytännöt määrittävät osaltaan ALK-lääkehoitolinjoja. Esimerkiksi, jos alektinibia tai brigatinibia ei käytetä ensilinjassa, on käytettävä ensin kritsotinibia, jotta ko. lääkkeitä saisi korvattavuuden myöhemmässä linjassa. Hoitolinjoiden kesto ja peräkkäinen ALK-estäjien käyttö osoittavat, että ALK-estäjiä käytetään Suomessa useissa peräkkäisissä, laskennallisesti määritellyissä hoitolinjoissa. Rekisteriaineistomme ei mahdollistanut potilastason kliinisen hyödyn arviointia, mutta havaintomme ovat yhteensopivia sen kanssa, että eri lääkesukupolvet (FIC ja AIC-lääkkeet) ovat laajentaneet käytettävissä olevaa hoitokirjoa ja mahdollistaneet hoidon jatkumisen useammalla lääkevaihtoehdolla. Ottaen huomioon lääkkeiden markkinoille tulon ajankohdan, eri käyttöaiheet (hoitolinjat) ja usean eri lääkkeen käytön, osa potilaista on todennäköisesti pysynyt hyödyntämään ALK-estäjälääkkeisiin liittyvän optioarvon.

Neljä ALK-estäjää kuuluu Suomessa Kela-korvauksen ja ehdollisen korvattavuuden

piiriin. Se tarkoittaa, että terveydenhuoltojärjestelmä, eli tässä tapauksessa Lääkkeiden hintalautakunta, on arvioinut ko. lääkkeiden hoidollisen ja taloudellisen arvon ja kustannusvaikuttavuuden. Yhdellä ALK-estäjällä ei ole Suomessa korvattavuutta. Tämä on esimerkki lääkekehitykseen ja lääkkeen markkinoille tuloon liittyvistä riskeistä. Lääketoimialan riskit eivät ole vain tieteellisiä T&K-riskejä. Osa riskeistä liittyy lääkkeen elinkaaren myöhäisempiin vaiheisiin. Riskit voivat realisoitua vasta myyntilupavaiheessa, hintaa ja korvattavuutta haettaessa, pitkäaikaisseurannan aikana tai toimintaympäristön kuten esimerkiksi hinta- ja korvattavuussääntelyn muutosten seurauksena. Riskit voivat realisoitua eri maissa eri tavoin ja eri aikaan. Lääkekehityksen riskit ovat binaarisia. Lääke voi osoittautua turvalliseksi ja tehokkaaksi. Se saa myyntiluvan ja sen maailmanlaajuinen myyntituotto voi olla miljardiluokkaa. Toisaalta lääkekehitysprojekti voi epäonnistua. Koko kehitysprojekti päättyy ja seurauksena on satojen miljoonien eurojen menetys. Riskit voivat realisoitua myös hoidollisen ja taloudellisen arvon arvioinnin aikana. Lääke voi jäädä ilman korvattavuutta tai sen saaminen voi eri syistä kestää pitkään.

Kehittyviin lääkehoitoihin liittyy myös terveystaloustieteellisiä haasteita. Laskevien yksikkökustannusten ja ajan mittaan kohentuvien hoitotulosten seurauksena vaatimustaso seuraaville saman sairauden hoitoon tarkoitettuille lääkkeille kasvaa. Seuraavien lääkkeiden mahdollisuus osoittaa lisäarvoa ja kustannusvaikuttavuutta edellisen sukupolven lääkkeisiin verrattuna voi olla odotusarvoisesti laskeva riippuen siitä, missä kohtaa innovaatiokäyrällä lääketutkimuksessa mennään (41). Tähän vaikuttaa se, mihin lääkkeeseen nähden uuden lääkkeen hoidollista ja taloudellista arvoa arvioidaan. Vähenevän rajahyödyn ilmiö on läsnä lääkeryhmän sisällä, mutta toisinaan myöhemmän polven lääkkeet tai uudet käyttöaiheet näyttävät tarjoavan hoidollisen arvon hyppäksenomaisia parannuksia. Esimerkin tästä tarjoaa toisen sukupolven ALK-estäjä alektinibi, jonka kliinisten tutkimusten tulokset osoittivat merkittävää lisähyötyä aiempiin hoitoihin nähden (16,17).

Lääkekustannuksia ei tässä tutkimuksessa tarkasteltu yksityiskohtaisesti. Suomessa kor-

vattavien lääkkeiden hintasääntely johtaa kuitenkin siihen, että kaikkien Kela-korvattavien ALK-estäjien yksikköhintojen perusteella lasketut hoitokustannukset valmisteyhteenvedon mukaisilla annostuksilla ovat käytännössä yhtäläiset. Lääkeryhmän sisäisillä yksikköhinoilla ei tästä syystä vaikuta olevan yhteyttä lääkkeen hoidolliseen arvoon. Nykyiset yksikköhinnat asettavat referenssin seuraavien sukupolvien lääkkeille.

Tutkimuksemme puutteena on se, että käytimme vain Kelan Aineistokatalogista saatavia tietoja, joita Kela voi yksin luvittaa. Tästä syystä kliinisiä muuttujia, kuolemaa, sosioekonomisia muuttujia, VNR-tasoista tietoa lääkepakkauksista tai sairaalalääkkeitä ei voitu ottaa huomioon. Sairaalalääkkeiden puuttumisen vuoksi artikkelissa esitetty lääkehoitolinjat kuvaavat suun kautta annosteltavien ALK-estäjien laskennallisia lääkehoitolinjoja, eikä koko lääkehoitoepisodia. Toisaalta tutkimusaineiston ja kliinisen kokemuksemme perusteella on selvää, että nykyisin on harvinaista käyttää solunsalpaajia hoidettaessa ALK-positiivista keuhkosityöpää sairastavia potilaita. Emme myöskään voineet ottaa huomioon kritsotinibin ROS1-käyttöaihetta, jossa hoidon kesto on pidempi ja hyöty (PFS) suurempi kuin ALK-käyttöaiheessa (10,9 vs 19,3 kuukautta; 15,42). Toisaalta ROS1-muutoksen esiintyvyys on vain 1–2 prosenttia (3). Tämä käyttöaihe tuli korvattavaksi syksyllä 2018, mikä saattaa hie- man nostaa kritsotinibin vaikutusta ALK-hoitolinjoiden keston laskennassa. Kelan rekisterien puutteena on se, että ne kattavat vain sairausvakuutuksesta korvatut lääkeostot. On epätodennäköistä, että tämän tyyppisiä lääkkeitä ostettaisiin juurikaan itse maksaen. Aineiston vahvuutena on se, että Kelan rekisterit ovat hallinnollisia rekisterejä. Niiden sisältämää tietoa voidaan pitää kattavana ja luotettavana. Hoitolinjan keston laskentaan ei ole olemassa yhtä vakiintunutta tapaa, joten tarkastelimme lääkehoitolinjan kestoa kahdella tavalla. Tyypillisessä suomalaisessa retrospektiivisessä rekisteritutkimuksessa lääkehoitolinjat joudutaan muodostamaan erityyppisten päätöksenteosääntöjen pohjalta. Tämä aiheuttaa epävarmuutta. Soveltamamme laskentatavat antoivat kuitenkin samansuuntaisen tuloksen eri hoitolinjoiden suhteellisesta kestosta.

ALK-estäjät ovat hyvä esimerkki siitä, millainen merkitys perustutkimuksella, soveltavalla tutkimuksella ja toisaalta tuotekehitykseen ja markkinoille tuloon liittyvällä sääntelyllä ja yritysten välisellä kilpailulla on. Syöpälääkkeiden tutkimus- ja kehitystyöllä on arvoa, joka parhaimmillaan realisoituu ja ajan mittaan kumuloituu.

Johtopäätökset

Tulokset havainnollistavat, että syöpälääkkeiden tutkimus- ja kehitystyön tuottama arvo syntyy usein vaiheittain ja tulee näkyväksi vasta pidemmällä aikavälillä, kun samaan biologiseen kohteeseen kehitetään useita peräkkäisiä hoitovaihtoehtoja. Suomessa 1.–3. sukupolven ALK-estäjien käyttö useissa hoitolinjoissa osoittaa, että lääkeinnovaatio on laajentanut potilaiden käytettävissä olevaa hoitokirjoa ja mahdollistanut hoidon jatkumisen eri lääkesukupolvien avulla. Vaikka rekisteriaineisto ei mahdollista potilastason kliinisen hyödyn suoraa arviointia, havainnot tukevat käsitystä ALK-estäjien kumuloituvasta arvosta reaali maailman hoitokäytännössä. Samalla resistenssin kehittyminen korostaa tarvetta jatkaa uuden tutkimustiedon, diagnostisten menetelmien ja seuraavien hoitovaihtoehtojen kehittämistä.

Summary

Sequential use of anaplastic lymphoma kinase inhibitors and duration of treatment lines in Finland: A retrospective register study from 2013 to 2024

Juha Laine*

Nordic Health Economics Manager and Real World Data Advisor, Työelämäprofessori
Roche Oy, InFLAMES, Turun yliopisto
jurlai@utu.fi; juha.laine@roche.com

Anna-Mari Viita

Market Access Lead
Roche Oy

Jarkko Ahvonen

Syöpätautien erikoislääkäri
Tays Syöpäkeskus, Tampereen yliopistollinen sairaala, Pirkanmaan hyvinvointialue

Maria Silvoniemä

Keuhkosairauksien erikoislääkäri
Turun yliopistollinen keskussairaala (Tyks),
Varsinais-Suomen hyvinvointialue

Mikko Myllynen

Medical Partner
Roche Oy

*Correspondence

Introduction

Pharmacological treatments typically develop incrementally, based on knowledge generated through basic research and subsequent clinical research and real-world experience. This study examines the sequential use of orally administered anaplastic lymphoma kinase (ALK) inhibitors available in Finland, changes in treatment lines, and treatment duration. ALK inhibitors are an example of a targeted pharmaceutical innovation developed across successive generations.

Materials and methods

Retrospective data on reimbursed purchases of ALK inhibitors (crizotinib, alectinib, brigatinib, and lorlatinib) were collected from Kela's reg-

isters for the period 1 January 2013 to 30 November 2024. The individual-level data were supplemented with an earlier statistical data request submitted to Kela. The duration of ALK medication or treatment line was defined using both a drug-switching rule and a time-based rule. Treatment-line duration was assessed using the Kaplan–Meier method, accounting for censoring related to the end of follow-up.

Results

The mean age of patients in the aggregated dataset (n = 139) was 65.3 years, and 68% were women. Of the 270 patients in the individual-level dataset, 186 used one, 61 used two, 15 used three, and 8 used four different ALK inhibitors sequentially. The average interval between medicine purchases was 26–39 days. In the early years, crizotinib was used as first-line treatment, whereas in later years first-line treatment consisted mainly of alectinib. Patients used ALK inhibitors in up to six drug-switch-defined treatment lines. The median durations of the first three treatment lines (1st–3rd) were 379, 412, and 332 days.

Conclusions

Research and development in cancer medicines creates value that is realised and accumulates over time in the form of increasingly diverse treatment options. In Finland, the sequential use of first-, second-, and third-generation ALK inhibitors provides an example of how evolving treatments can offer patients a broader range of pharmacological treatment options and the potential additional benefits associated with newer generations of medicines. Nevertheless, the ongoing challenge of resistance underscores the continuous need for further research and development.

Keywords: non-small cell lung cancer (NSCLC), anaplastic lymphoma kinase, ALK inhibitors, oncology drugs, pharmacoeconomics, register study

Sidonnaisuudet

Juha Laine:

Ei sidonnaisuuksia

Anna-Mari Viita:

Ei sidonnaisuuksia

Jarkko Ahvonen:

Asiantuntijapalkkio: Accord, Amgen, AstraZeneca, Bristol-Myers Squibb, GSK, Johnson & Johnson, Merck, MSD, Pfizer, Roche, Takeda

Maria Silvoniemä:

Asiantuntija-/luennointitehtävät: Amgen, AstraZeneca, Bayer, Bristol-Myers Squibb, Johnson & Johnson, MSD, Novartis, Pfizer, Regeneron, Roche, Takeda

Mikko Myllynen:

Ei sidonnaisuuksia

Viitteet

- BIO. QLS Advisors. Informa Pharma Intelligence. Clinical Development Success Rates and Contributing Factors 2011–2020. [Internet] (viitattu 24.6.2026). Saatavissa: https://go.bio.org/rs/490-EHZ-999/images/ClinicalDevelopmentSuccessRates2011_2020.pdf
- Paul S, Mytelka D, Dunwiddie C, Persinger C, Munos B, Lindborg S ym. How to improve R&D productivity: the pharmaceutical industry's grand challenge. *Nature Reviews. Drug Discovery*. 2010;9:203–13.
- Thai A, Solomon B, Sequist L, Gainor J, Heist R. Lung cancer. *The Lancet*. 2021;398(7–13):535–54.
- IQVIA Institute for Human Data Science. Global Oncology Trends 2025: Adopting New Therapies as Modalities Shift and Expenditures Rise. IQVIA [Internet] (viitattu 24.6.2026). Saatavissa: www.iqvia.com/insights/the-iqvia-institute/reports-and-publications/reports/global-oncology-trends-2025
- Tenhunen O, Lasch F, Schiel A, Turpeinen M. Single-Arm Clinical Trials as Pivotal Evidence for Cancer Drug Approval: A Retrospective Cohort Study of Centralized European Marketing Authorizations Between 2010 and 2019. *Clin Pharmacol Ther*. 2020;108(3):653–60.
- Dienstmann R, Barlesi F, Roussy G, Wason J, Hackshaw A, Brinkley E ym. Opportunities in Evidence Generation for Tumor-agnostic Targeted Therapies to Better Support Health Technology Assessments in Europe. 2022. White Paper. IQVIA. [Internet] (viitattu 24.6.2026). Saatavissa: www.iqvia.com/-/media/iqvia/pdfs/library/white-papers/opportunities-in-evidence-generation-for-tumoragnostic-targeted-therapies.pdf
- Bosse D, Ong M. Evolution in upfront treatment strategies for metastatic RCC. *Nature Reviews Urology*. 2020;17:73–4.
- Hsieh J, Purdue M, Signoretti S, Swanton C, Albiges L, Schmidinger M ym. Renal cell carcinoma. *Nature Reviews Disease Primers*. 2017;3:17009.
- Bayer. Bayerin ja Orionin yhdessä kehittämälle Nubeqa-syöpälääkkeelle myyntilupa EU:ssa. (viitattu 25.8.2026). Saatavissa: www.bayer.com/fi/fi/suomi-bayerin-ja-orionin-yhdessa-kehittamalle-nubeqa-syopalaakkeelle-myyntilupa-eussa
- Choi CM. Overview of ALK and ROS1 Rearranged Lung Cancer. *Tuberc Respir Dis (Seoul)*. 2013;75(6):236–7.
- Kim H, Chung JH. Overview of clinicopathologic features of ALK-rearranged lung adenocarcinoma and current diagnostic testing for ALK rearrangement. *Transl Lung Cancer Res*. 2015;4(2):149–55.
- Crescenzo R, Inghirami G. Anaplastic lymphoma kinase inhibitors. *Curr Opin Pharmacol*. 2015;23:39–44.
- Holla V, Elamin Y, Bailey A, Johnson A, Litzenburger B, Khotskaya Y ym. ALK: a tyrosine kinase target for cancer therapy. *Cold Spring Harb Mol Case Stud*. 2017;Jan;3(1):a001115.
- Yadav V, Reang J, Vinita, Sharma P, Sharma K, Kumar D ym. Insight into systematic development of ALK (anaplastic lymphoma kinase) inhibitors towards NSCLC treatment. *European Journal of Medicinal Chemistry Reports*. 2024;10:100142.
- Solomon B, Mok T, Kim DW, Wu YL, Nakagawa K, Mekhail T ym. First-line crizotinib versus chemotherapy in ALK-positive lung cancer. *N Engl J Med*. 2014;371(23):2167–77.
- Mok T, Camidge D, Gadgeel S, Rosell R, Dziadziuszko R, Kim D-W ym. Updated overall survival and final progression-free survival data for patients with treatment-naïve advanced ALK-positive non-small-cell lung cancer in the ALEX study. *Ann Oncol*. 2020;31(8):1056–64.
- Khan M, Lin J, Liao G, Tian Y, Liang Y, Li R ym. ALK Inhibitors in the Treatment of ALK Positive NSCLC. *Front Oncol*. 2019;9:557.
- Xie J, Gao Y, Xu W, Zhu J. Mechanisms of Resistance to ALK Inhibitors and Corresponding Treatment Strategies in Lung Cancer. *Int J Gen Med*. 2025;18:2151–71.
- Koopman B, Groen H, Schuurin E, Jeroen T, Hiltermann N ym. Actionability of on-target ALK Resistance Mutations in Patients With Non-Small Cell Lung Cancer: Local Experience and Review of the Literature, Clinical Lung Cancer. 2022(23;2):e104–e115.
- Tsuboi M, Herbst RS, John T, Kato T, Majem M, Grohe C ym. Overall Survival with Osimertinib in Resected EGFR-Mutated NSCLC. *N Engl J Med*. 2023;389(2):137–47.
- Wu YL, Dziadziuszko R, Ahn JS, Barlesi F, Nishio M, Lee DH ym. Alectinib in Resected ALK-Positive Non-Small-Cell Lung Cancer. *N Engl J Med*. 2024;390(14):1265–76.
- Wu YL, Hochmair M, Yang Y, Yang XN, Tsuboi M, Paz-Ares L ym. Selpercatinib in Early-Stage RET Fusion-Positive Non-Small-Cell Lung Cancer. *N Engl J Med*. 2026.
- Pascual J, Attard G, Bidard FC, Curigliano G, De Mattos-Arruda L, Diehn M ym. ESMO recommendations on the use of circulating tumour DNA assays for patients with cancer: a report from the ESMO Precision Medicine Working Group. *Ann Oncol*. 2022;33(8):750–68.
- Andersen H, Aro M, Kaarteenaho R, Koivunen J, Mayranpää MI, Sihvo E ym. Lung Cancer in Finland. *J Thorac Oncol*. 2024;19(9):1265–71.
- Salmenkivi K, Knuutila A. Ei-pienisoluisen keuhkosyövän ALK-diagnostiikka. *Duodecim*. 2014;130(7):701–4.

26. Alanne E, Joensuu H, Elenius K. Geenidiagnostiikkaan perustuva syövän hoito - ovatko odotukset toteutuneet? Duodecim. 2021;137(13):1457–64.
27. Normanno N, Apostolidis K, Wolf A, Al Dieri R, Deans Z ym. Access and quality of biomarker testing for precision oncology in Europe. European Journal of Cancer. 2022;176:70–7.
28. Pyrhönen S. Uudet syöpälääkkeet. Duodecim. 2000;116(24):2841–52.
29. Tarkkanen M, Kataja V. Mitä syövän hoito saa maksaa? Duodecim. 2015;131(24):2309–11.
30. Syöpäjärjestöt. Uudet kalliit syöpälääkkeet haastavat terveydenhuoltoa. (viitattu 26.6.2026). Saatavissa: www.syopajarjestot.fi/uutinen/uudet-kalliit-syopalaakkeet-haastavat-terveydenhuoltoa-yhteiskunnan-on-ohjattava-laakkeiden-kayttoonottoa-paremmi/
31. Ihalmio P, Väättäin S, Soini E, Mankinen P, Nevalainen E, Price M. Faster Access to Innovative Therapies with Risk-Sharing Agreements - Cancer Medication Reimbursement Decisions from January 2012 to November 2021 in Finland. Value in Health. 2022;25(6):S1.

32. Kela. Uudet lääkkeet nostavat lääkekorvausten kustannuksia, tutkija peräänkuuluttaa näyttöä hoidon tehosta. [Internet] (viitattu 26.6.2024). Saatavissa: www.kela.fi/ajankohtaista/uudet-l%25C3%25A4%25C3%25A4kkeet-nostavat-l%25C3%25A4%25C3%25A4kekorvausten-kustannuksia-tutkija-per%25C3%25A4%25C3%25A4nkuuluttaa-n%25C3%25A4ytt-%25C3%25B6%25C3%25A4-hoidon-tehosta
33. Kärkkäjäjärvi O, Kurko T, Saastamoinen L, Rannanheimo P, Koskinen H. Kuinka nopeasti ja kattavasti uudet läkehoidot tulevat Suomessa käyttöön? Selvitys vuosina 2015–2024 EMAn myyntiluvan saaneista lääkkeistä. Kela; 2026. Raportteja 15.
34. Laine J. Kustannusvaikuttavuus, arvoperusteinen terveydenhuolto ja arvon arviointi. Dosis. 2021;37(4):430–43.
35. Drummond M, Sculpher M, Claxton K, Stoddart G, Torrance W. Methods for the Economic Evaluation of Health Care Programmes. Fourth edition. Oxford University Press. 2015.
36. Neumann P, Garrison L, Willke R. The History and Future of the “ISPOR Value Flower”: Addressing Limitations of Conventional Cost-Effectiveness Analysis. Value Health. 2022;25(4):558–65.
37. Kanavos P. 2025 Paying for Innovation webinar 13.5.2025. Life Science Access Academy.

38. Lee W, Wong W, Kowal S, Garrison L, Veenstra D, Li M. Modeling the Ex Ante Clinical Real Option Value in an Innovative Therapeutic Area: ALK-Positive Non-Small-Cell Lung Cancer. Pharmacoeconomics. 2022;40(6):623–31.
39. Ratain M, Kesselheim A. Sotorasib's Accelerated Approval: Wrong Dose and Indication. JAMA Oncol. 2025;11(5):479–80.
40. Lopenen H, Paajanen J, Vihervaara V, Ylä-Viteli S, Tamminen K, Torvinen S ym. Treatment Patterns and Outcomes in a Cohort of Finnish NSCLC Patients with ALK Rearrangement Reflect Rapid Evolution in Treatment Practices. International Journal of Clinical and Experimental Medical Sciences 2021;7(6):200–9.
41. Camejo R, McGrath C, Herings R. A dynamic perspective on pharmaceutical competition, drug development and cost effectiveness. Health Policy. 2011:18–24.
42. Shaw A, Riely G, Bang YJ, Kim DW, Camidge D ym. Crizotinib in ROS1-rearranged advanced non-small-cell lung cancer (NSCLC): updated results, including overall survival, from PROFILE 1001. Ann Oncol. 2019;30(7):1121–26.

Laine J, Viita A-M, Ahvonen J, Silvoniemi M, Myllynen M: Anaplastisen lymfoomakinaasin estäjien peräkkäinen käyttö ja hoitolinjojen kesto Suomessa: retrospektiivinen rekisteritutkimus vuosilta 2013–2024. Dosis 2026;42(3):306–23.