

Fimea kehittää,
arvioi ja informoi

JULKAISUSARJA 3/2015

TRASTUTSUMABIEMTANSIINI
HER2-POSITIIVISEN
RINTASYÖVÄN HOIDOSSA

fimea

TRASTUTSUMABIEMTANSIINI HER2-POSITIIVISEN RINTASYÖVÄN HOIDOSSA

Fimea kehittää, arvioi ja informoi -julkaisusarja 3/2015

© 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 978-952-5624-52-6

ISSN-L 1799-7135

ISSN 1799-7135 (painettu)

ISSN 1799-7143 (verkkopainettu)

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	10
RESUMÉ.....	5	4 TURVALLISUUS	15
ABSTRACT	6	5 KUSTANNUKSET	17
1 JOHDANTO.....	7	LÄHTEET	20
2 ARVIOITAVAN LÄÄKEHOIDON JA HOITOVAIHTOEHTOJEN KUVAUS	8	LIITTEET	21

TIIVISTELMÄ

Härkönen U, Itkonen L, Kiviniemi V, Oravilahti T. Trastutsumabiehmansiini HER2-positiivisen rintasyövän hoidossa. Lääkealan turvallisuus- ja kehittämiskeskus Fimea. Fimea kehittää, arvioi ja informoi -julkaisusarja 3/2015. 24 s. ISBN 978-952-5624-52-6.

Trastutsumabiehmansiini (T-DM1) on tarkoitettu HER2-positiivisen, leikkaushoitoon soveltumattoman levinneen rintasyövän hoitoon aikuisille, jotka ovat aiemmin saaneet trastutsumabia tai jotakin taksaania erikseen tai yhdistelmänä.

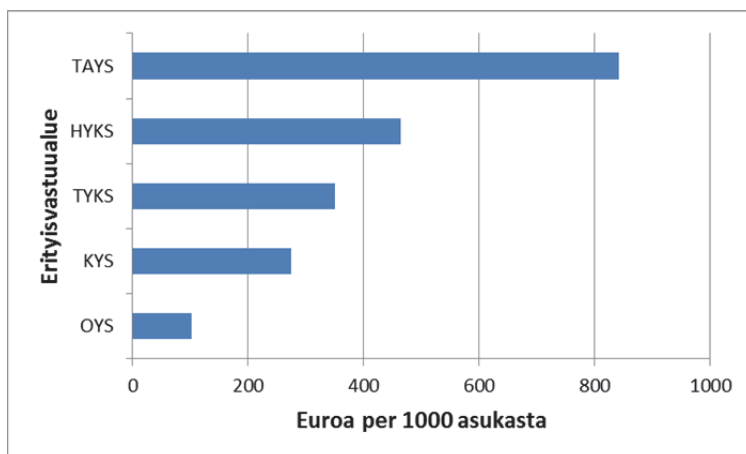
T-DM1:n tehoa ja turvallisuutta on tutkittu kahdessa satunnaistetussa faasin III tutkimuksessa: EMILIA-tutkimuksessa vertailuhoitona oli lapatinibin ja kapesitabiinin yhdistelmä ja TH3RESA-tutkimuksessa lääkärin valitsema hoito. EMILIA-tutkimuksessa T-DM1-hoito pidentäsi kokonaiselossaoloajan mediaania 5,8 kuukaudella lapatinibi-kapesitabiinihoitoon verrattuna (30,9 kk vs. 25,1 kk; hasardisuhde 0,68; 95 %:n luottamusväli 0,55–0,85). Lisäksi se pidentäsi elossaoloaikaa ennen taudin etenemistä (progression-free survival, PFS) 3,2 kuukautta enemmän kuin lapatinibin ja kapesitabiinin yhdistelmähoito (mediaani 9,6 kk vs. 6,4 kk; hasardisuhde 0,65; 95 %:n luottamusväli 0,55–0,77).

T-DM1-hoidon tavallisimpia haittavaikutuksia ovat verenvuodot, trombosytopenia, uupumus ja suurentuneet transaminaasipitoisuudet. Haitoista huolimatta hoitoa voidaan useimmiten jatkaa T-DM1-annosta pienentämällä.

T-DM1-hoidon kustannukset ovat potilasta kohden noin 71 700 euroa ja lapatinibi-kapesitabiinihoidon kustannukset 20 300 euroa. T-DM1-hoidon kustannukset potilasta kohden ovat siis noin 51 000 euroa suuremmat kuin lapatinibin ja kapesitabiinin yhdistelmähoitossa. Fimean arvion mukaan T-DM1-hoitoon soveltuvia potilaita on Suomessa vuosittain todennäköisesti 50–100. Tällä potilasmäärällä vuotuinen budjettivaikutus (lisäkustannus) on noin 2,6–5,1 miljoonaa euroa, mikäli T-DM1-hoitoa käytetään aina lapatinibin ja kapesitabiinin yhdistelmähoitoon sijaan.

Trastutsumabiehmansiinin tukkumyynti Suomessa vuonna 2014 oli noin 2,4 miljoonaa euroa. Erityisvastuualueiden välillä on suuria eroja hoidon käytössä (**kuvio 1**).

Tutkimusnäyttö perustuu lähinnä hyväkuntoisiin (ECOG 0–1) ja alle 75-vuotiaisiin potilaisiin. Ennalta määriteltujen alaryhmäanalyysien perusteella hoidon vaikutus on mahdollisesti parempi potilailla, joilla on sisäelimiin liittyviä (viskeraalisia) etäpesäkkeitä. Näiden tekijöiden merkitystä voidaan harkita hoidon optimaalisessa kohdentamisessa.



Kuvio 1. Trastutsumabiehmansiinin tukkumyynti 1 000:ta asukasta kohden erityisvastuualueittain v. 2014 (Fimean tukkumyyntirekisteri, Sotkanet/THL).

RESUMÉ

Härkönen U, Itkonen L, Kiviniemi V, Oravilahti T. Trastuzumabemtansin i behandling av HER2-positiv bröstcancer. Säkerhets- och utvecklingscentret för läkemedelsområdet Fimea. Publikationsserien Fimea utvecklar, utvärderar och informerar 3/2015. 24 s. ISBN 978-952-5624-52-6.

Trastuzumabemtansin (T-DM1) är avsedd för behandling av HER2-positiv, spridd bröstcancer som inte kan opereras, hos vuxna som tidigare behandlats med trastuzumab eller med en taxan antingen separat eller i kombination.

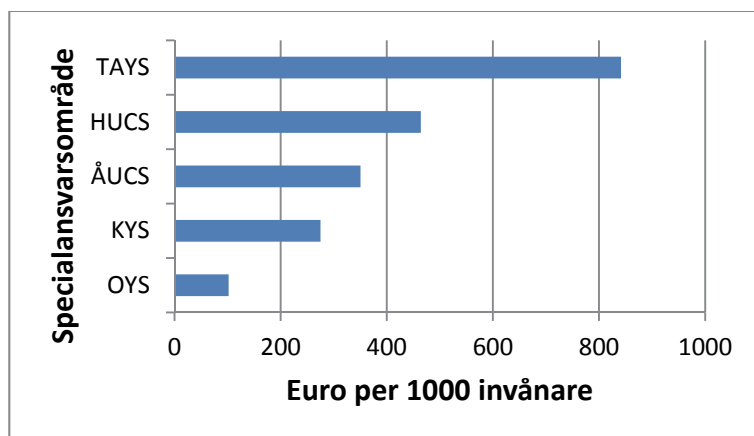
Effekten och säkerheten hos T-DM1 har undersökts i två randomiserade fas III-studier. I studien EMILIA var referensbehandlingen en kombination av lapatinib och capecitabin och i studien TH3RESA en behandling som läkaren valt. I studien EMILIA förlängde T-DM1-behandlingen medianen för den totala överlevnadstiden med 5,8 månader jämfört med lapatinib-capecitabin-behandlingen (30,9 mån. vs. 25,1 mån., hasardkvot 0,68; 95% konfidensintervall (KI) 0,55-0,85). Vidare förlängde den överlevnadstiden innan sjukdomen framskred (progression-free survival, PFS) med 3,2 månader mer än kombinationsbehandlingen med lapatinib och capecitabin (medianen 9,6 mån. vs. 6,4 mån., hasardkvot 0,65; 95% KI 0,55-0,77).

De vanligaste biverkningarna av T-DM1-behandlingen är blödningar, trombocytopeni, utmattning och förhöjda transaminashalter. Trots biverkningarna är det i de flesta fall möjligt att fortsätta behandlingen genom att minska T-DM1-dosen.

Kostnaderna för T-DM1-behandlingen är omkring 71 700 euro per patient och kostnaderna för lapatinib-capecitabinbehandling 20 300 euro. Kostnaderna för T-DM1-behandling per patient är alltså cirka 51 000 euro högre än för kombinationsbehandling med lapatinib och capecitabin. Fimea uppskattar att det finns sannolikt 50–100 patienter årligen i Finland för vilka T-DM1-behandlingen är lämplig. Med denna patientmängd är den årliga inverkan på budgeten (tilläggskostnaden) omkring 2,6–5,1 miljoner euro, om T-DM1-behandling används alltid i stället för kombinationsbehandling med lapatinib och capecitabin.

Partiförsäljningen av trastuzumabemtansin uppgick i Finland till cirka 2,4 miljoner euro 2014. Det förekommer stora skillnader mellan specialansvarsområdena beträffande användning av behandlingen (**figur 1**).

Forskningsunderlaget baserar sig i första hand på patienter som är i gott skick (ECOG 0–1) och yngre än 75 år. Utgående från undergruppsanalyser som är fastställda på förhand är det möjligt att behandlingens effekt är bättre på patienter som har metastaser i samband med de inre organen (viskerala metastaser). Betydelsen av dessa faktorer kan övervägas vid optimal inriktning av behandlingen.



Figur 1. Partiförsäljning av trastuzumab per 1 000 invånare enligt specialansvarsområde 2014. TAYS: Tammerfors universitetssjukhus; HUCS: Helsingfors universitetssjukhus; ÅUCS: Åbo universitetssjukhus; KYS: Kuopio universitetssjukhus; OYS: Uleåborg universitetssjukhus. (Fimeas partiförsäljningsregister, Sotkanet/THL.)

ABSTRACT

Härkönen U, Itkonen L, Kiviniemi V, Oravilahti T. Trastuzumab emtansine in the treatment of HER2 positive breast cancer. Finnish Medicines Agency Fimea. Serial Publication Fimea Develops, Assesses and Informs 3/2015. 24 p. ISBN 978-952-5624-52-6.

Trastuzumab emtansine (T-DM1) is intended for the treatment of HER2-positive inoperable metastatic breast cancer in adult patients who have been treated previously with trastuzumab or a taxane, either separately or as a combination regimen.

The safety and efficacy of T-DM1 has been studied in two randomised phase III trials: The EMILIA study compared trastuzumab emtansine to a combination of capecitabine and lapatinib, while the TH3RESA study compared it to the physician's choice of treatment. The EMILIA study demonstrated that T-DM1 treatment improved overall survival by 5.8 months compared to lapatinib-capecitabine treatment (median 30.9 vs. 25.1 months; hazard ratio 0.68; 95% confidence interval 0.55–0.85). In addition, it improved progression-free survival by 3.2 months compared to the group treated with a combination of lapatinib and capecitabine (median 9.6 months vs. 6.4 months; hazard ratio 0.65; 95% confidence interval 0.55–0.77).

The most common adverse events related to T-DM1 treatment are hemorrhage, thrombocytopenia, fatigue and elevated aminotransferase levels. In most cases, the treatment can be continued with a lower T-DM1 dose despite the adverse effects.

The cost per patient is approximately EUR 71,700 for the T-DM1 treatment and EUR 20,300 for lapatinib-capecitabine. The cost per patient of the T-DM1 treatment is EUR 51,500 higher than that of the lapatinib-capecitabine combination. Fimea estimates that the number of patients in Finland who are eligible for T-DM1 treatment totals around 50–100 per year. With this number of patients, the annual budget impact (additional cost) would be approximately EUR 2.6–5.1 million, if T-DM1 were used systematically instead of the lapatinib-capecitabine combination.

In Finland, the wholesale of trastuzumab emtansine in 2014 totalled EUR 2.4 million. There are significant differences in the uptake and use of trastuzumab emtansine between university hospital districts (**Figure 1**).

The research evidence is primarily based on patients aged under 75 with an ECOG performance status of 0–1. Predetermined subgroup analyses suggest that the treatment may be more effective in patients with visceral metastases. The relevance of these factors could be taken into account in the consideration of advanced breast cancer treatment guidelines.

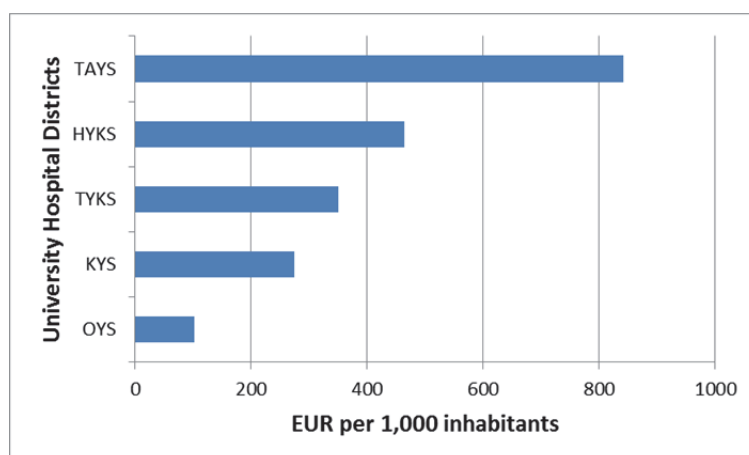


Figure 1. Wholesale of trastuzumab emtansine per 1,000 inhabitants in each University Hospital District in 2014. TAYS: Tampere University Hospital; HYKS: Helsinki University Hospital; TYKS: Turku University Hospital, KYS: Kuopio University Hospital; OYS: Oulu University Hospital. (Fimea's drug sales register, Sotkanet/National Institute for Health and Welfare.)

1 JOHDANTO

Trastutsumabiehmansiihoito on tarkoitettu HER2-positiiviseen, leikkaushoitoon soveltumattomaan paikallisesti edenneeseen tai metastasoituneeseen rintasyöpään, jota on aiemmin hoidettu trastutsumabilla ja jollakin taksaanilla erikseen tai yhdistelmänä. Tässä arvioinnissa trastutsumabiehmansiihin verrattiin ensisijaisesti lapatinibin ja kapesitabiinin yhdistelmähoitoon mutta myös muihin käytössä oleviin toisen linjan lääkehoitoin siinä määrin kuin tutkimusnäyttöä oli saatavilla. Arviointiaiheen määrittely ja rajaus on esitetty **taulukossa 1**.

Taulukko 1. Arviointiaiheen määrittely ja rajaus.

Väestö	Aikuiset potilaat, joilla on HER2-positiivinen, leikkaushoitoon soveltumaton paikallisesti edennyt tai metastasoitunut rintasyöpä, jota on aiemmin hoidettu trastutsumabilla ja jollakin taksaanilla erikseen tai yhdistelmänä
Arvioitava lääkehoito	Trastutsumabiehmansiihi
Vertailuhoito	Lapatinibi yhdessä kapesitabiinin kanssa Kapesitabiini Vinorelbiini Trastutsumabi yhdessä kapesitabiinin kanssa Trastutsumabi yhdessä vinorelbiinin kanssa
Lopputulokset	Elossaoloaika, elossaoloaika ennen taudin etenemistä (PFS), elämänlaatu, haitat, kustannukset
Aikahorisontti	Ei rajoituksia
Hoitoympäristö	Sairaala tai sairaalaa vastaavat olosuhteet

Trastutsumabiehmansiihin arviointi on ensimmäinen pilotti, jolla testataan kehitteillä olevaa sairaalalääkkeiden nopean arvioinnin prosessia. Arviointi käynnistettiin ja toteutettiin kuten Fimean aiemmin tuottamat arviointikoosteet, mutta tässä arvioinnissa raportin rakenne ja laajuus ovat sellaiset kuin sairaalalääkkeiden nopean arvioinnin prosessiin on ehdotettu. Lisäksi arvioinnissa kustannusten ja budjettivaikutusten arviointi perustui soveltuvien osien valmisteen myyntiluvan haltijan toimittamaan aineistoon.

Tämän pilotin ensisijaisena tavoitteena on antaa kuva arvioinnin laajuudesta ja siinä käsiteltävistä asioista. Seuraavissa piloteissa prosessia testataan myös muilta osin.

2 ARVIOITAVAN LÄÄKEHOIDON JA HOITOVAIHTOEHTOJEN KUVAUS

2.1 Mikä arvioitava lääke on ja mihin sitä käytetään?

Trastutsumabiemtansiini (T-DM1) on vasta-ainekonjugaatti, jossa trastutsumabiin on liitetty solunsalpaaja (DM1). Trastutsumabi on vasta-aine, joka estää HER2-välitteisen signaalinvälitysreitin toimintaa sekä välittää vasta-aineriippuvaista soluvälitteistä sytotoksisuutta. Trastutsumabiin kytkettynä solunsalpaaja kohdentuu erityisesti HER2:ta yli-ilmentäviin rintasyöpäsoluihin, joissa se estää mikrotubulusten muodostumista ja siten solunjakautumista. (Valmisteyhteenveto.)

Valmisteyhteenvedon mukaan T-DM1 on tarkoitettu käytettäväksi ainoana lääkeaineena aikuisten potilaiden HER2-positiivisen, leikkaushoitoon soveltumattoman, paikallisesti edenneen tai metastasoituneen rintasyövän hoitoon, kun potilas on aiemmin saanut trastutsumabia ja jotakin taksaania erikseen tai yhdistelmänä. Potilaan

- on pitänyt aiemmin saada hoitoa paikallisesti edenneeseen tai metastasoituneeseen tautiin tai
- taudin on pitänyt uusiutua adjuvanttihoidon aikana tai 6 kuukauden kuluessa adjuvanttihoidon päättymisestä.

2.2 Miten arvioitavaa lääkettä käytetään?

T-DM1:tä saa määrätä vain syöpäpotilaiden hoitoon perehtynyt lääkäri, ja sitä saa antaa vain syöpäpotilaiden hoitoon perehtyneen terveydenhuollon ammattilaisen valvonnassa (valmisteyhteenveto).

Suosittelun T-DM1-annos on 3,6 mg/kg, joka annetaan infuusiona laskimoon 3 viikon välein (21 vrk:n hoitosykli). Potilaan hoitoa jatketaan niin kauan, kunnes tauti etenee tai potilaalle ilmaantuu sietämätöntä toksisuutta. (Valmisteyhteenveto.)

2.3 Mitä hoitovaihtoehtoja arvioitavalle lääkkeelle on jo käytössä?

Toisen linjan hoito toteutetaan Suomen Rintasyöpäryhmän suosituksen mukaisesti HER2-lääkeyhdistelmällä, jota ei ole aikaisemmassa vaiheessa annettu (Suomen Rintasyöpäryhmä ry 2013). Yhdistelmähoitoina voi olla lapatinibi yhdistettynä kapesitabiiniin tai trastutsumabi yhdistettynä kapesitabiiniin tai vinorelbiiniin. Myös monoterapia kapesitabiinilla tai vinorelbiinillä saattaa tulla kyseeseen. Hoitovaihtoehdot on yksilöity **taulukossa 1**.

2.4 Miten arvioitava lääke eroaa nykykäytössä olevista hoitovaihtoehdoista?

T-DM1:ssä HER2-vasta-aine (trastutsumabi) on yhdistetty kovalenttisesti solunsalpaajaan (DM1). Sidos on verenkierrossa pysyvä. Solunsalpaajakomponentti vapautuu solun sisällä proteolyttisen hajotuksen vaikutuksesta (Roche 2013).

Rakenteensa vuoksi T-DM1:llä on monta toimintamekanismia. Trastutsumabi-komponenttiin liittyvät HER2-reseptorin esto ja vasta-aineriippuvainen soluvälitteinen sytotoksinen mekanismi (ADCC). HER2-reseptoriin sitoutunut T-DM1 endosytoidaan soluun, jossa trastutsumabikomponentin hajotessa DM1 vapautuu. Solun sisällä DM1 estää mikrotubulusten muodostumista ja siten solunjakautumista. Koska DM1 on sidottu vasta-aineeseen, tämä solun-

jakautumista estävä vaikutus kohdentuu HER2-reseptoria yli-ilmentäviin rintasyöpäsoluihin. Kohdentamisen tavoitteena on systeemisten haittojen vähentäminen.

2.5 Pohdinta

T-DM1 hakee vielä omaa paikkaansa HER2-positiivisen levinneen rintasyövän hoidossa. Valmisteyhteenvedon mukaan se on tarkoitettu toisen linjan (tai myöhemmän vaiheen) hoitoksi potilaille, jotka ovat aiemmin saaneet trastutsumabia ja taksaania. Toisen linjan hoitopäätökseen voivat vaikuttaa esimerkiksi ensimmäisen linjan lääkehoito, taudin etenemiseen kulunut aika (relapse-free interval) ja paikalliset hoitokäytännöt.

Rintasyövän valtakunnallinen diagnostiikka- ja hoitosuositus on kirjoitettu vuonna 2013, jolloin T-DM1 ei ollut vielä saanut myyntilupaa Suomessa (Suomen Rintasyöpäryhmä ry 2013). Suosituksessa mainitaan, että toisen linjan hoitona T-DM1 on tehokkaampi kuin lapatinibi-kapesitabiini, mutta käytössä olevat hoitovaihtoehdot huomioiden varsinaisena suosituksena on sellaisen HER2-lääkeyhdistelmän käyttö, jota ei ole aikaisemmassa vaiheessa annettu potilaalle (esimerkiksi kapesitabiini yhdistettynä trastutsumabiin tai lapatinibiin).

Eurooppalainen onkologiyhdistys ESMO (European Society of Medical Oncology) on päivittänyt edenneen rintasyövän kansainvälisen hoitosuosituksen syyskuussa 2014 eli T-DM1:n markkinoilletulon jälkeen (Cardoso ym. 2014). Tämän suosituksen mukaan T-DM1 on muita HER2-kohdennettuja hoitoja tehokkaampi toisen tai myöhemmän linjan hoito silloin, jos ensimmäisen linjan hoitona on käytetty trastutsumabia. Myös trastutsumabin ja lapatinibin yhdistelmähoitoa voidaan käyttää, jos tauti on edennyt trastutsumabihoidon aikana.

Amerikkalainen onkologiyhdistys ASCO (American Society of Clinical Oncology) toteaa omassa edenneen HER2-positiivisen rintasyövän hoitolinjauksessaan, että mikäli ensimmäisen linjan hoitona on annettu HER2-kohdennettua hoitoa, tulisi sellaista käyttää myös taudin uusiutuessa. Tällöin vaihtoehtoina ovat HER2-kohdennetun lääkkeen ja solunsalpaajan yhdistelmä, kahden HER2-kohdennetun lääkkeen yhdistelmä tai T-DM1. Näistä vaihtoehtoista T-DM1-hoitoa suositellaan ensisijaiseksi. (Giordano ym. 2014.)

Suomalainen, eurooppalainen ja amerikkalainen suositus ovat yhteneväisiä siltä osin, että ne suosittelevat HER2-kohdennetun hoidon jatkamista toisen linjan hoitona, mikäli sitä on käytetty myös ensilinjan hoidossa eikä potilaalla ole hoidolle vasta-aiheita. HER2-kohdennetuista hoidoista erityisesti T-DM1-hoitoa pidetään varsin tehokkaana ja haittavaiikutusprofiililtaan suotuisana hoitovaihtoehtona.

Tässä arvioinnissa koottua tietoa voidaan harkinnan mukaan hyödyntää, mikäli suomalaisen hoitosuosituksen päivittäminen tulee ajankohtaiseksi.

3 KLIININEN VAIKUTTAVUUS

3.1 Missä tutkimuksissa arvioitavan lääkkeen vaikutuksia on arvioitu?

Satunnaistettuja alkuperäistutkimuksia haettiin PubMed- ja Ovid Medline -tietokannoista hakusanoilla ("trastuzumab emtansine" OR Kadcyla) AND "randomized controlled trial". Haku suoritettiin 3.2.2015, ja molemmista tietokannoista saatiin tulokseksi samat viisi julkaisua. Näistä kolme liittyi EMILIA-tutkimukseen (NCT00829166) ja yksi käsitteli TH3RESA-tutkimusta (NCT01419197). Yksi julkaisu (Hurvitz ym. 2013) suljettiin pois abstraktin perusteella, koska se käsitteli ensilinjan hoitoa ja oli siten ristiriidassa arviointikohteen määrittelyn kanssa.

EMILIA-tutkimuksessa mukana oli 991 potilasta, joilla oli HER2-positiivinen, leikkaushoitoon soveltumaton, paikallisesti edennyt tai etäpesäkkeitä lähettänyt rintasyöpä. Kaikkia potilaita oli aiemmin hoidettu trastutsumabilla ja taksaanilla, joten kyseessä oli toisen tai myöhäisemmän linjan hoito. Tauti oli edennyt edellisen hoidon aikana tai 6 kuukauden kuluessa hoidon päättymisestä. Potilaat olivat oireettomia tai vähäoireisia (ECOG 0–1), ja mediaani-ikä oli 53 vuotta (vaihteluväli 24–84 vuotta). Potilaat satunnaistettiin suhteessa 1:1 saamaan T-DM1-hoitoa (n = 495) tai lapatinibin ja kapesitabiinin yhdistelmähoitoa (n = 496).

TH3RESA-tutkimuksessa oli mukana 602 potilasta, joilla oli HER2-positiivinen, leikkaushoitoon soveltumaton, paikallisesti edennyt tai etäpesäkkeitä lähettänyt rintasyöpä. Kaikkia potilaita oli aiemmin hoidettu trastutsumabilla ja lapatinibillä (toisen linjan tai myöhemmän vaiheen hoitona) sekä taksaanilla (missä tahansa hoidon vaiheessa). Tauti oli edennyt trastutsumabia ja lapatinibiä sisältävän hoidon aikana. Potilaiden tauti oli myöhäisemmässä vaiheessa EMILIA-tutkimuksen potilaisiin verrattuna, sillä tutkimusta edeltävien edenneeseen rintasyöpään annettujen hoitojen mediaani oli 4 (vaihteluväli 1–19). Potilaat satunnaistettiin suhteessa 2:1 saamaan T-DM1-hoitoa (n = 404) tai lääkärin valitsemaa hoitoa (n = 198). T-DM1-ryhmässä potilaiden mediaani-ikä oli 53 vuotta (vaihteluväli 27–89 vuotta) ja lääkärin valitsemaa hoitoa saaneilla 54 vuotta (vaihteluväli 28–85 vuotta). Potilaiden suorituskyky oli molemmissa ryhmissä ECOG-asteikolla 0–2, eli mukana oli jonkin verran huonokuntoisempia potilaita kuin EMILIA-tutkimuksessa.

EMILIA- ja TH3RESA-tutkimuksia on kuvattu tarkemmin **liitteessä 1**. Lisäksi tutkimusten validiteettia arvioitiin "Cochrane risk of bias" -työkalun avulla (Higgins ym. 2011). EMILIA-tutkimuksessa harhan osuus arvioitiin pieneksi lukuun ottamatta sitä, ettei tutkimus ollut sokkoutettu. Sokkouttamattomuuden ohella harhan riskiä TH3RESA-tutkimuksessa lisäsi riippumattoman arviointilautakunnan puute ja se, että vertailuhoitojen osalta tuloksia ei eritelty vaikuttavan aineen mukaan. Validiteetin arvioinnin tulokset kommentteineen on esitetty tarkemmin **liitteessä 2**.

Julkishallinnon rahoittamien toimijoiden tuottamia hoidollisen ja taloudellisen arvon arviointia haettiin Iso-Britannian, Ruotsin ja Saksan arviointiyksiköiden julkaisuista. Trastutsumabiemtansiinia koskevia arviointia löytyi Saksasta (IQWiG 2014), Ruotsista (TLV 2014) ja Isosta-Britanniasta (NICE 2014). Näistä kaksi viimeksi mainittua sisälsi hoidollisen arvioinnin ohella myös taloudellisen arvioinnin. Edellä mainittujen alkuperäistutkimusten sekä hoidollisen ja taloudellisen arviointien ohella tässä arvioinnissa hyödynnettiin valmisteytteenvedon tietoja.

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

Meneillään olevia tutkimuksia haettiin Clinical Trials -tietokannasta 10.2.2015 hakustrategialla "trastuzumab emtansine or kadcyla | Open Studies | Interventional Studies | Phase 3". Haun tuloksena oli seitsemän tutkimusta, joista yksi käsitteli mahasyöpää ja yksi ei ollut satunnaistettu. Tunnistettiin viisi meneillään olevaa satunnaistettua faasin III tutkimusta, joissa trastutsumabiemtansiinin käyttöä tai sen yhdistelmähoitoa pertutsumabin kanssa tutkitaan rintasyöpää sairastavilla potilailla. Vertailuhoitoina tutkimuksissa käytetään seuraavia lääkkeitä:

- trastutsumabi
- trastutsumabi + taksaani
- trastutsumabi + pertutsumabi
- trastutsumabi + pertutsumabi + taksaani
- trastutsumabiemtansiini + lume-pertutsumabi
- trastutsumabi + pertutsumabi + dosetakseli + karboplatiini

Kokonaiselossaoloaika ei ole ensisijaisena tulosmuuttujana yhdessäkään näistä tutkimuksista. Tutkimusten arvioidaan valmistuvan vuosina 2016–2023. Tarkempia tietoja meneillään olevista tutkimuksista on koottu **liitteeseen 3**.

3.3 Mikä on arvioitavan lääkkeen vaikutus kokonaiselossaoloaikaan sen hoitovaihtoehtoihin verrattuna?

EMILIA-tutkimuksen toisessa välianalyysissä arvioitiin kokonaiselossaoloaika ajanhetkellä, jolloin puolet odotettavissa olevista kuolemista oli tapahtunut (n = 331). T-DM1-hoito pidensi kokonaiselossaoloajan mediaania 5,8 kuukaudella lapatinibi-kapesitabiini-hoitoon verrattuna (30,9 kk vs. 25,1 kk; HR 0,68; 95 % LV 0,55–0,85). EMILIA- ja TH3RESA-tutkimusten keskeisiä tuloksia on kuvattu **taulukossa 2**.

EMILIA-tutkimuksessa arvioitu elossaolo-osuus (survival rate) yhden vuoden kohdalla oli T-DM1-ryhmässä 85,2 % (95 % LV 82,0–88,5) ja lapatinibi-kapesitabiini-ryhmässä 78,4 % (95 % LV 74,6–82,3). Vastaavat arviot kahden vuoden kohdalla olivat 64,7 % (95 % LV 59,3–70,2) ja 51,8 % (95 % LV 45,9–57,7). TH3RESA-tutkimuksen kokonaiselossaoloajat olivat lyhyempiä, mutta tämä johtunee siitä, että potilaiden tauti oli edennyt pidemmälle kuin EMILIA-tutkimuksen potilailla. Tutkijat arvioivat, että T-DM1-ryhmän potilaista 68,6 % (95 % LV 59,9–77,3) ja lääkärin valitsemaa hoitoa saaneista potilaista 56,9 % (95 % LV 42,2–71,6) olisi elossa yhden vuoden kohdalla.

Ensimmäiseen välianalyysiin mennessä 17 % TH3RESA-tutkimuksen potilasta (n = 105) oli kuollut. Kuolleisuus T-DM1-ryhmässä oli 15 % (n = 61) ja lääkärin valitsemaa hoitoa saaneiden ryhmässä 22 % (n = 44) (HR 0,55; 95 % LV 0,37–0,83). Lopulliset kokonaiselossaoloaika kuvaavat tulokset analysoidaan, kun kuolemantapauksia on 492 (Roche 2013). Näitä tuloksia ei ole vielä julkaistu.

Taulukko 2. Yhteenveto EMILIA- ja TH3RESA-tutkimusten keskeisistä tuloksista (Krop ym. 2014; Roche 2013).

	EMILIA		TH3RESA	
	Trastutsumabiemtansiini (T-DM1)	Lapatinibi + kapesitabiini	Trastutsumabiemtansiini (T-DM1)	Lääkärin valitsema hoito
PFS (kk)	9,6	6,4	6,2	3,3
	HR = 0,65; p < 0,0001		HR = 0,528; p < 0,0001	
OS (kk)	30,9	25,1	NA	14,9
	HR = 0,682; p = 0,0006		HR = 0,552; p = 0,0034	
ORR (%)	43,6	30,8	31,3	8,6
	p = 0,0006		p < 0,0001	

PFS = elossaoloaika ennen taudin etenemistä (progression-free survival); OS = kokonaiselossaoloaika (overall survival); ORR = hoitovasteen saavuttaneiden potilaiden osuus (objective response rate); HR = hasardisuhde (hazard ratio); NA = tieto ei saatavilla, hasardisuhde < 1 suosii trastutsumabiemtansiinihoitoa. TH3RESA-tutkimuksessa tutkijat arvioivat PFS- ja ORR-tulokset, EMILIA-tutkimuksessa käytettiin riippumatonta arviointilautakuntaa (independent review).

Suorien vertailujen lisäksi trastutsumabiemtansiinia on verrattu epäsuorasti kapesitabiini-monoterapiaan sekä trastutsumabin ja kapesitabiinin yhdistelmähoitoon. Myyntiluvan haltija (Roche 2013) teki epäsuorat vertailut Bayesin menetelmällä, kiinteiden efektien mallia käyttäen. **Taulukkoon 3** on koottu tulokset kyseisen mallin herkkyysanalyysistä, joka ei sisältänyt CEREBEL- ja Martin-tutkimuksia. Kyseiset tutkimukset jätettiin analyysin ulkopuolelle niihin liittyvän heterogeenisuuden ja epävarmuustekijöiden vuoksi. Myyntiluvan haltija teki epäsuoria vertailuja myös Bucherin menetelmällä, ja tulosten todettiin vastaavan hyvin Bayes-menetelmällä saatuja arvioita. Epäsuorien vertailuiden tulosten mukaan T-DM1-hoito pidentää kokonaiselossaoloaika enemmän kuin kapesitabiini-monoterapia tai trastutsumabin ja kapesitabiinin yhdistelmähoito (**taulukko 3**). Vertailutietoa vinorelbiini-monoterapiaan tai trastutsumabin ja vinorelbiinin yhdistelmähoitoon ei ollut saatavilla.

Taulukko 3. Epäsuorien vertailujen tulokset Bayesian menetelmän mukaisesti ja ORR:n osalta Bucherin menetelmän mukaisesti (Roche 2013, TLV 2014)

	Trastutsumabientansiini vs. trastutsumabi + kapesitabiini	Trastutsumabientansiini vs kapesitabiini-monoterapia
PFS: HR (95 %:n posterioriväli)	0,54 (0,32–0,87)	0,35 (0,25–0,51)
OS: HR (95 %:n posterioriväli)	0,58 (0,35–0,91)	0,52 (0,39–0,72)
ORR: HR (95 %:n posterioriväli)	1,27 (0,67–2,42)	1,99 (1,34–2,94)

PFS = elossaoloaika ennen taudin etenemistä (progression-free survival); OS = kokonaiselossaoloaika (overall survival); HR = hasardisuhde (hazard ratio); ORR = objektiivisesti arvioitu täydellinen tai osittainen hoitovaste (objective response rate), ts. kasvain hävinnyt tai pienentynyt vähintään 30 % lähtötilanteeseen verrattuna. Posterioriväli < 1 suosii trastutsumabientansiinihoitoa.

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

EMILIA-tutkimuksessa T-DM1-hoito pidensi elossaoloaikaa ennen taudin etenemistä (progression free survival) 3,2 kuukautta enemmän kuin lapatinibiin ja kapesitabiinin yhdistelmähoito (mediaani 9,6 kk vs. 6,4 kk; HR 0,65; 95 % LV 0,55–0,77). Elosaoloajalla ennen taudin etenemistä tarkoitettiin aikaa satunnaistamishetkestä taudin etenemiseen tai kuolemaan.

Objektiivisesti arvioitun täydellisen hoitovasteen saavutti T-DM1-ryhmässä neljä potilasta (1,0 %) ja lapatinibi-kapesitabiiniryhmässä kaksi potilasta (0,5 %). Osittaisen hoitovasteen saavutti 42,6 % T-DM1-ryhmän potilaista (n = 169) ja 30,3 % lapatinibi-kapesitabiiniryhmän potilaista (n = 118). Täydellisen tai osittaisen hoitovasteen keston mediaani oli T-DM1-ryhmän potilailla 12,6 kuukautta (95 % LV 8,4–20,8) ja lapatinibi-kapesitabiini-ryhmän potilailla 6,5 kuukautta (95 % LV 5,5–7,2). Hoitovaste määriteltiin tarkoitusta varten muokatus RECIST-kriteeristön perusteella (Response Evaluation Criteria on Solid Tumors, version 1.0). Arvioinnissa oli mukana 786 potilasta, joiden tauti oli mitattavissa tutkimuksen alkuhetkellä. Kuvauslaitteesta riippuen oli mahdollista havaita vähintään 10 mm:n tai 20 mm:n kokoinen kasvain.

TH3RESA-tutkimuksessa T-DM1 pidensi elossaoloaikaa ennen taudin etenemistä 2,9 kuukaudella lääkärin valitsemaan hoitoon verrattuna (mediaani 6,2 kk vs. 3,3 kk; HR 0,53; 95 % LV 0,42–0,66). Hoitovastetta ja sen kestoa arvioitiin objektiivisesti 508 potilaalta, joiden tauti oli mitattavissa tutkimuksen alkuhetkellä. T-DM1-ryhmän potilaista 31 % (n = 108) saavutti hoitovasteen, ja sen keston mediaani oli 9,7 kuukautta (95 % LV 6,6–10,5). Lääkärin valitsemaa hoitoa saaneista potilaista 9 % (n = 14) saavutti hoitovasteen, mutta sen kestoa ei ollut mahdollista arvioida kyseisessä välialalyysissa (aineisto 13.2.2013).

Taudin eteneminen oli yleisin syy tutkimuksen keskeyttämiselle sekä TH3RESA- että EMILIA-tutkimuksissa. TH3RESA-tutkimuksessa lääkärin valitsemaa hoitoa saaneista potilaista 22 % (n = 44) siirtyi T-DM1-ryhmään, kun heidän tautinsa eteni hoidon aikana.

Epäsuorien vertailujen mukaan T-DM1-hoito pidensi elossaoloaikaa ennen taudin etenemistä enemmän kuin kapesitabiini-monoterapia tai trastutsumabin ja kapesitabiinin yhdistelmähoito. Ruotsin TLV:n epäsuorissa vertailuissa arvioitiin myös objektiivista hoitovastetta, ja sen osalta tulos oli päinvastainen: hoitovaste saavutettiin useammin kapesitabiini-monoterapialla tai trastutsumabin ja kapesitabiinin yhdistelmähoidolla kuin T-DM1-hoidolla. 95 %:n posteriorivälit (credibility interval) olivat näissä vertailuissa kuitenkin huomattavan suuret (taulukko 3).

3.5 Mikä on arvioitavan lääkkeen vaikutus potilaiden raportointiin lopputuloksiin hoitovaihtoehtoihin verrattuna?

EMILIA-tutkimuksessa potilaiden kokemia oireita ja elämänlaatua kartoitettiin FACT-B TOI-PFB -kyselyn avulla (Functional Assessment of Cancer Therapy-Breast, Trial Outcome Index Physical/Functional/Breast, asteikko 0–92 pistettä). Oireiden katsottiin pahentuneen, kun potilaan pistemäärä ensimmäisen kerran laski vähintään viidellä pisteellä lähtötilanteeseen verrattuna. T-DM1-ryhmässä oireiden pahenemiseen kuluvan ajan mediaani oli 7,1 kuukautta ja lapatinibi-kapesitabiiniryhmässä 4,6 kuukautta (HR 0,80; 95 % LV 0,67–0,95).

EMILIA-tutkimuksen potilaista 90,3 % (n = 895) vastasi FACT-B TOI-PFB -kyselyyn tutkimuksen alussa ja vähintään kerran sen jälkeen. T-DM1-hoitoa saaneet potilaat vastasivat

kyselyyn jonkin verran aktiivisemmin kuin lapatinibi-kapesitabiiniryhmän potilaat. 55,3 % T-DM1-ryhmän potilaista ja 49,4 % lapatinibi-kapesitabiiniryhmän potilaista raportoi kliinisesti merkittävää oireiden lievittymistä hoidon aikana. Muutosta pidettiin kliinisesti merkittävänä, jos pistemäärä kyselyssä kasvoi vähintään viidellä pisteellä.

3.6 Mikä on arvioitavan lääkkeen vaikutus korvikelopputuloksiin hoitovaihtoehtoihin verrattuna?

Korvikelopputuloksia (surrogaatteja) ei käytetty hoidon vaikuttavuuden arvioinnissa.

3.7 Onko hoidon vaikutus erilainen eri potilasryhmissä?

EMILIA- ja TH3RESA-tutkimuksissa tehtiin runsaasti ennalta määriteltyjä alaryhmäanalyyssejä. Hoidon vaikutus oli pääsääntöisesti johdonmukainen eri alaryhmissä. Ennalta määriteltyjen alaryhmäanalyysien perusteella hoidon vaikutus on mahdollisesti vähäisempi potilailla, joilla ei ole sisäelimiin liittyviä (viskeraalisia) etäpesäkkeitä.

EMILIA-tutkimuksen potilaista 68 %:lla (n = 669) oli viskeraalisia etäpesäkkeitä ja 32 %:lla (n = 322) ei ollut. Viskeraalisia etäpesäkkeitä omaavilla potilailla T-DM1-hoito pidensi kokonaiselossaoloaikaa lapatinibi-kapesitabiinihoitoon verrattuna (HR 0,59; 95 % LV 0,46–0,76), mutta vastaavaa hyötyä ei havaittu potilailla, joilla viskeraalisia etäpesäkkeitä ei ollut (HR 1,05; 95 % LV 0,69–1,61). Samankaltainen tulos havaittiin myös elossaoloajassa ennen taudin etenemistä: viskeraalisia etäpesäkkeitä omaavilla potilailla T-DM1 pidensi elossaoloaikaa ennen taudin etenemistä lapatinibi-kapesitabiinihoitoon verrattuna (HR 0,55; 95 % LV 0,45–0,67), mutta vastaavan suuruista vaikutusta ei havaittu potilailla, joilla viskeraalisia etäpesäkkeitä ei ollut (HR 0,96; 95 % LV 0,71–1,30). Sen sijaan TH3RESA-tutkimuksessa T-DM1 pidensi elossaoloaikaa ennen taudin etenemistä lääkärin valitsemaan hoitoon verrattuna riippumatta siitä, oliko potilaalla viskeraalisia etäpesäkkeitä (HR 0,56; 95 % LV 0,44–0,72) vai ei (HR 0,41; 95 % LV 0,26–0,64).

3.8 Pohdinta

EMILIA-tutkimuksessa T-DM1:n on osoitettu pidentävän kokonaiselossaoloaikaa sekä elossaoloaikaa ennen taudin etenemistä kapesitabiini-lapatinibihoitoon verrattuna. TH3RESA-tutkimuksessa T-DM1:tä verrattiin lääkärin valitsemaan hoitoon, joka oli heterogeeninen joukko erilaisia hoitovaihtoehtoja. Kansainvälisessä monikeskustutkimuksessa näiden hoitojen kokonaisuus edustanee varsin hyvin sitä todellisuutta, jossa potilaita hoidetaan, mutta tutkimusasetelma ei mahdollistanut suoraa vertailua yksittäisten lääkehoitojen tai niiden yhdistelmien välillä. Myös epäsuoriin vertailuihin liittyy epävarmuustekijöitä, ja niiden näytön aste on huomattavasti suoraa vertailua alaisempi.

EMILIA-tutkimuksen tuloksia tulkittaessa on huomioitava, että potilaat olivat oireettomia tai vähäoireisia (ECOG 0–1) eli parempikuntoisia kuin T-DM1-hoidon kohderyhmään kuuluvat potilaat usein ovat. Arviolta kolmannes kohderyhmän potilaista kuuluu ECOG-suorituskykyluokkaan 2, joten EMILIA-tutkimuksessa tähän ryhmään kuuluvia potilaita ei ollut mukana lainkaan ja TH3RESA-tutkimuksessakin vain 6 % (NICE 2014). Näin ollen tutkimustulokset kuvaavat hoidon vaikutusta lähinnä hyväkuntoisessa potilasjoukossa.

Tutkimusnäyttö T-DM1-hoidon tehosta ja turvallisuudesta perustuu pääasiassa alle 75-vuotiailla potilailla tehtyihin tutkimuksiin: EMILIA-tutkimuksen potilaista 97 % (n = 966) ja TH3RESA-tutkimuksen potilaista 97 % (n = 583) oli alle 75-vuotiaita. Suomalaisessa väestössä merkittävä osa rintasyöpäpotilaista on kuitenkin ikääntyneitä. Suomessa vuosina 2008–2012 rintasyöpädiagnoosin saaneista naisista keskimäärin 20 % oli 75-vuotiaita tai vanhempia, ja rintasyöpään kuolleista naisista tämän ikäryhmän osuus oli keskimäärin 40 % (Suomen Syöpärekisteri). Lisää tutkimustietoa tarvitaan T-DM1-hoidon vaikutuksista ja turvallisuudesta ikääntyneessä väestössä.

EMILIA-tutkimuksessa T-DM1-hoidosta osoitettiin olevan hyötyä potilaille, joilla on viskeraalisia etäpesäkkeitä, mutta samankaltaista hyötyä ei havaittu potilailla, joilla ei ollut viskeraalisia etäpesäkkeitä. Sen sijaan TH3RESA-tutkimuksessa vastaavaa vaikutuksen heterogeenisuutta ei havaittu (ks. alaluku 3.7).

Viskeraalisia metastaaseja koskevien alaryhmäanalyysien tulosten eriväisyydelle tutkimusten välillä voi olla useita syitä. Tutkimuspopulaatiot eroavat tutkimusten välillä. TH3RESA-tutkimuksen potilaat olivat todennäköisesti huonompikuntoisia kuin EMILIA-tutkimuksen potilaat, ja tutkimus käsittelee pääsääntöisesti myöhempien linjojen hoitoa. Lisäksi TH3RESA-

tutkimuksessa T-DM1-hoitoa verrattiin lääkärin valitsemaan hoitoon, joka oli heterogeeninen joukko erilaisia hoitovaihtoehtoja.

Myyntiluvan haltija toi omassa selvityksessään esiin EMILIA-tutkimuksen retrospektiivisen alaryhmäanalyysin, jossa tarkasteltiin T-DM1:n tehoa keskushermostometastaasin omaavilla potilailla (Krop ym. 2015). Tutkimuksen alkutilanteessa T-DM1-ryhmän potilaista 45:llä ja kapesitabiini-lapatinibi-ryhmän potilaista 50:llä oli keskushermoston etäpesäke. Kokonaisuudessaan mediaani oli T-DM1-ryhmässä 26,8 kuukautta ja kapesitabiini-lapatinibi-ryhmässä 12,9 kuukautta (HR 0,38; 95 % LV 0,18–0,80). Kuitenkin elossaoloaika ennen taudin etenemistä oli yhtä pitkä hoitolinjasta riippumatta. Taudin eteneminen keskushermostossa oli hieman yleisempää T-DM1-ryhmän potilailla (22 % vs. 16 %), mutta ero ei ollut tilastollisesti merkitsevä. Tilastollisesti merkitsevää eroa ei myöskään havaittu niiden potilaiden määrässä, joilla keskushermostometastaasia ei ollut alkutilanteessa mutta sellainen ilmaantui tutkimuksen aikana (T-DM1-ryhmässä yhdeksän potilasta ja kapesitabiini-lapatinibi-ryhmässä kolme potilasta).

Keskushermoston etäpesäkkeitä koskevaan alaryhmäanalyysiin liittyy merkittäviä rajoitteita, kuten ennaltamäärittelemättömyys ja potilasmäärältään pieni aineisto. Lisäksi hoitoryhmien välillä oli heterogeenisuutta: kapesitabiini-lapatinibi-ryhmässä potilaiden tauti oli useammin hormonireseptorinegatiivinen (54 % vs. 42 %) ja useampi potilas oli saanut koko aivojen sädehoidon (60 % vs. 51 %), ja T-DM1-ryhmässä oli enemmän aasialaista väestöä (33 % vs. 16 %). Aineiston ulkopuolelle jäivät potilaat, joiden keskushermostometastaasit olivat progressiivisia tai oireilevia.

Valmisteyhteenvedon mukaan T-DM1-hoitoa jatketaan niin kauan kunnes tauti etenee tai potilaalle ilmaantuu sietämätöntä toksisuutta. EMILIA-tutkimuksessa taudin etenemistä edeltävän elossaoloajan mediaani T-DM1-hoitoa saaneilla potilailla oli 9,6 kuukautta ja TH3RESA-tutkimuksessa 6,2 kuukautta, mutta osalla potilaista hoidon kesto voi olla huomattavasti mediaania pidempi tai lyhyempi. Hoidon kustannukset määrittyvät pitkälti hoidon keston mukaisesti (ks. luku 5), eikä T-DM1-hoidon tai muun HER2-kohdennetun hoidon optimaalista kestoa toistaiseksi ole määritetty (esim. Cardoso ym. 2014, Giordano ym. 2014). Toisin sanoen ei ole tutkittua tietoa siitä, olisiko nykyistä käytäntöä lyhyemmällä hoitojaksolla mahdollista saavuttaa samankaltainen hoitovaste.

4 TURVALLISUUS

4.1 Millaisia haittoja arvioitavan lääkkeen käyttö voi aiheuttaa potilaalle?

Tavallisimpia T-DM1-hoidon haittavaikutuksia ovat verenvuodot (ml. nenäverenvuoto), trombosytopenia, suurentuneet transaminaasipitoisuudet (ALAT, ASAT), uupumus, tuki- ja liikuntaelimestön kipu sekä päänsärky. Suurin osa haittavaikutuksista on vaikeusasteeltaan lieviä tai kohtalaisia (gradus 1–2). Vakavia tai henkeä uhkaavia (gradus 3–4) haittavaikutuksia ovat olleet trombosytopenia, uupumus, suurentuneet transaminaasipitoisuudet, anemia, hypokalemia, tuki- ja liikuntaelimestön kipu sekä neutropenia. (Valmisteyhteenveto.)

4.2 Ovatko tietyt potilasryhmät muita alttiimpia arvioitavan lääkkeen haittoille?

Kliinisissä tutkimuksissa T-DM1-hoitoa saaneilla potilailla on havaittu keuhkotoksisuutta, maksatoksisuutta, neurotoksisuutta (perifeerinen neuropatia) sekä lisääntynyt riski sydämen vasemman kammion toimintahäiriöille. Maksan toimintaa on seurattava ennen hoidon aloittamista ja ennen jokaista hoitoannosta. Sydämen toimintaa on seurattava kaikukuvauksella tai tasapainoteknisellä gammakuvauksella (MUGA-tutkimus, Multi Gated Acquisition Scan) ennen hoidon aloittamista ja säännöllisesti hoidon aikana, esimerkiksi 3 kuukauden välein. Trombosyyttimäärä on kontrolloitava ennen jokaista hoitoannosta. Valmisteyhteenvedossa on ohjeet T-DM1-annoksen muuttamiseen, hoidon keskeyttämiseen tai lopettamiseen seuraavissa tilanteissa: transaminaasipitoisuuksien suureneminen, hyperbilirubinemia, trombosytopenia, vasemman kammion toimintahäiriö, perifeerinen neuropatia, interstitiaalinen keuhkosairaus tai pneumoniitti. (Valmisteyhteenveto.)

75 vuotta täyttäneiden potilaiden hoidosta on vain vähän tutkittua tietoa, joten T-DM1:n tehosta ja turvallisuudesta tässä ikäryhmässä ei ole varmuutta. Populaatiofarmakokineettisen analyysin mukaan iällä ei kuitenkaan ole kliinisesti merkittävää vaikutusta T-DM1:n farmakokinetiikkaan. (Valmisteyhteenveto.)

4.3 Millainen on arvioitavan lääkkeen turvallisuus hoitovaihtoehtoihin verrattuna?

EMILIA-tutkimuksen turvallisuuspopulaatiossa oli mukana 978 potilasta, jotka olivat saaneet vähintään yhden annoksen T-DM1- tai lapatinibi-kapesitabiinihoitoa. Haittatapahtumia esiintyi T-DM1-hoitoa saaneilla potilailla vähemmän kuin lapatinibi-kapesitabiinihoitoa saaneilla potilailla. Haittojen vuoksi tutkimuksen keskeytti lapatinibi-kapesitabiiniryhmässä 44 potilasta (9,0 %) ja T-DM1-ryhmässä 26 potilasta (5,3 %). Haittavaikutusten vuoksi lapatinibin annostelua jouduttiin pienentämään 27,3 %:lla potilaista, kapesitabiinin annostelua 53,4 %:lla potilaista ja T-DM1:n annostelua 16,3 %:lla potilaista. Kuolemaan johtaneita haittatapahtumia oli T-DM1-ryhmässä yksi (0,2 %) ja lapatinibi-kapesitabiiniryhmässä neljä (0,8 %).

T-DM1-ryhmässä jonkinlainen haittatapahtuma ilmeni 95,9 %:lla ja vakava haitta (vähintään gradus 3) 40,8 %:lla potilaista. Lapatinibi-kapesitabiiniryhmässä vastaavat luvut olivat 97,7 % ja 57,0 %. Vakavista haittatapahtumista ripulia (20,7 % vs. 1,6 %) ja palmoplantaa-rista erythrodesesiaa eli käsi- jalkaoireyhtymää (16,4 % vs. 0 %) esiintyi useammin lapatinibi-kapesitabiinihoitoa saaneilla potilailla kuin T-DM1-ryhmän potilailla.

Vakavista haittavaikutuksista seuraavia esiintyi useammin T-DM1-hoidetuilla potilailla kuin lapatinibi-kapesitabiiniryhmän potilailla: trombosytopenia (12,9 % vs. 0,2 %), transaminaasipitoisuuksien suureneminen (ASAT 4,3 % vs. 0,8 %; ALAT 2,9 % vs. 1,4 %), ja anemia (2,7 % vs. 1,6 %). Kun huomioitiin myös lievät ja kohtalaiset haitat, esiintyi T-DM1-hoitoa saaneilla potilailla vertailuryhmää useammin verenvuotoja (29,8 % vs. 15,8 %), trombosytopeniaa (28,0 % vs. 2,5 %), suurentuneita transaminaasipitoisuuksia (ASAT 22,4% vs. 9,4 %; ALAT 16,9 % vs. 8,8 %), uupumusta (35,1 % vs. 27,9 %), tuki- ja liikuntaelimestön kipua (50,8 % vs. 36,9 %) sekä päänsärkyä (27,1 % vs. 13,9 %).

TH3RESA-tutkimuksen turvallisuuspopulaatioissa oli mukana 587 potilasta, jotka olivat saaneet vähintään yhden annoksen T-DM1-hoitoa tai lääkärin valitsemaa hoitoa. Jonkinlainen haittatapahtuma esiintyi T-DM1-ryhmässä hieman useammin kuin lääkärin valitsemaa hoitoa saaneilla potilailla (94 % vs. 89 %). Sen sijaan vakavia haittoja (32 % vs. 43 %), haittojen vuoksi tapahtuneita keskeytyksiä (7 % vs. 11 %) ja tarvetta hoitoannoksen pienentämiseen (9 % vs. 20 %) ilmeni lääkärin valitsemaa hoitoa saaneilla potilailla enemmän kuin T-DM1-ryhmän potilailla. Vakavista haittatapahtumista T-DM1-ryhmän potilailla esiintyi vertailuryhmiä useammin trombosytopeniaa ja verenvuotoja. Haittoihin liittyviä kuolemantapauksia oli T-DM1-ryhmässä viisi (pneumonia, sepsis, hepaattinen enkefalopatia, lukinkalvon alainen verenvuoto, pneumoniitti) ja lääkärin valitsemaa hoitoa saaneiden ryhmässä kolme (*Clostridium*-bakteremia, ei-sydänperäinen keuhkoödeema ja keuhkoembolia).

4.4 Onko arvioitavalla lääkkeellä todettu haitallisia yhteisvaikutuksia?

Varsinaisia yhteisvaikutustutkimuksia ei ole tehty. *In vitro* -metaboliatutkimukset antavat viitteitä siitä, että T-DM1:n komponentti DM1 metaboloituu pääasiassa CYP3A4:n välityksellä ja vähemmässä määrin CYP3A5:n välityksellä. Voimakkaiden CYP3A4-estäjien samanaikaista käyttöä on syytä välttää, koska se saattaa lisätä DM1-altistusta ja -toksisuutta. (Valmisteyhteenveto.)

4.5 Pohdinta

EMILIA- ja TH3RESA-tutkimukset ovat sokkouttamattomia, mikä voi vaikuttaa erityisesti potilaiden raportointiin lopputuloksiin. Esimerkiksi EMILIA-tutkimuksessa T-DM1-hoitoa saaneet potilaat vastasivat oire- ja elämänlaatukyselyyn aktiivisemmin kuin lapatinibi-kapesitabiiniryhmän potilaat. Kysely täytettiin aina hoitosyklin ensimmäisenä päivänä, mikä myös voi vaikuttaa tuloksiin varsinkin, jos eri hoitoryhmissä käytettävillä lääkkeillä on erilainen kinetiikka ja haittavaikutukset ilmenevät erilaisella viiveellä (Welslau ym. 2014). Potilaskyselyjen ohella haittoja arvioitiin myös objektiivisesti sekä EMILIA- että TH3RESA-tutkimuksissa.

Erityisesti EMILIA-tutkimuksen subjektiivisessa oire- ja elämänlaatukyselyssä T-DM1 näytettiin positiivisemmassa valossa kuin lapatinibi-kapesitabiinihoito. Tämä saattaa johtua sokkouttamattomuuden ohella myös siitä, että lapatinibi-kapesitabiinihoitoon liittyvät haitat ilmenevät fyysisinä oireina (ripuli, palmoplantaarinen erytrodysestesia), kun taas T-DM1-hoidon haitat ovat useimmiten mitattavissa laboratorioparametrien avulla (trombosytopenia, transaminaasipitoisuuksien suureneminen, anemia). (Welslau ym. 2014.)

Alaluvussa 3.1 kuvatun kirjallisuushaun ulkopuolelta myyntiluvan haltija toi esiin turvallisuustutkimuksen (Diéras ym. 2014), jossa yhdisteltiin tietoja kuudesta faasin I–III tutkimuksesta. Tässä 884 potilaan aineistossa T-DM1-hoidon haitat olivat samankaltaisia kuin alaluvussa 4.1 esitetyt haitat, ja näiden lisäksi yleisinä haittoina mainittiin myös pahoinvointi ja ummetus. Uupumusta lukuun ottamatta vakavat haitat (vähintään gradus 3) olivat oireettomia laboratorioarvojen muutoksia, ja hoidon jatkaminen oli mahdollista T-DM1-annoksen pienentämisen myötä. Haittatapahtumien vuoksi 62 potilasta (7 %) keskeytti hoidon. Kuolemantapauksia ilmeni 12 (1,4 %), joista seitsemän epäiltiin liittyvän T-DM1-hoidon aiheuttamiin haittoihin. Aasialaisilla ja 65 vuotta täyttäneillä henkilöillä esiintyi vakavia haittoja useammin kuin muilla potilasryhmillä, ja aasialaisessa väestössä erityisesti trombosytopeniaa esiintyi enemmän.

Liitteessä 3 mainittujen meneillään olevien tutkimusten lisäksi myyntiluvan haltija mainitsi kommentissaan KAMILLA-tutkimuksen (NCT01702571). Sen ensisijaisena tavoitteena on selvittää T-DM1:n turvallisuutta HER2-positiivista levinnyttä rintasyöpää sairastavilla potilailla, jotka ovat saaneet edeltävän HER2-kohdennetun hoidon ja kemoterapian. Tämä faasin III tutkimus perustuu kahteen kohorttiaineistoon, eikä siinä ole mukana vertailuhoitoa. Tutkimuksessa on mukana myös suomalaisia potilaita.

5 KUSTANNUKSET

T-DM1-hoidon kustannusten ja budjettivaikutusten arviointi perustui valmisteen myyntiluvan haltijan toimittamaan aineistoon. Aineistoon sisältyi selvitys, jossa oli kuvattu kustannusten ja budjettivaikutusten arviointiin käytetyt menetelmät sekä tulokset. Lisäksi aineistoon sisältyi budjettivaikutusmallin tietotekninen sovellus.

Myyntiluvan haltijan toimittamassa analyysissä vertailtavien hoitojen kokonaiskustannusten laskennassa huomioitiin lääkekustannusten lisäksi annostelukustannukset ja haittojen hoitoon liittyvät kustannukset. Budjettivaikutusten arvioinnissa huomioitiin arvioitun potilasmäärän lisäksi eri hoitojen markkinaosuudet. Hävikkiä ei huomioitu laskelmissa.

Analyysissä lääkkeiden, annostelukustannusten ja haittojen hoitamisen yksikköhinnat perustuivat suomalaisiin tilastoihin. T-DM1-hoidon kestoksi arvioitiin 9,6 kuukautta ja lapatinibin ja kapesitabiinin yhdistelmähoiton kestoksi 6,4 kuukautta. Hoidon kesto vastaa EMILIA-tutkimuksen PFS-tuloksia. Analyysissä henkilön painoksi arvioitiin 74,5 kg, pituudeksi 164 cm ja ihon pinta-ala 1,84 m².

Tässä osa-alueessa on esitetty lyhyesti myyntiluvan haltijan toimittamassa analyysissä käytetyt menetelmät sekä analyysin tulokset. Fimean menetelmiin ja tuloksiin liittyvät kommentit sekä mahdollisten lisäanalyysien tulokset ovat esitetty kunkin osuuden jälkeen. Kustannuksia ja budjettivaikutuksia arvioitiin ainoastaan lapatinibin ja kapesitabiinin yhdistelmähoitoon verrattuna.

5.1 Mikä on arvioitavan lääkkeen ja sen hoitovaihtoehtojen hinta?

5.1.1 Myyntiluvan haltijan toimittamat tulokset

Myyntiluvan haltija esitti laskelman hoidon kustannuksista potilaalle, jonka paino on 74,5 kg ja pinta-ala on 1,84 m². Näillä oletuksilla yhden hoitosyklin hinnaksi tulee T-DM1-hoidossa 4 874,51 euroa ja hoidon kuukausihinnaksi 7 056,43 euroa. Lapatinibin ja kapesitabiinin yhdistelmähoiton kuukausihinnaksi tulee yrityksen käyttämällä oletuksilla 2 969,23 euroa. Lääkkeiden hinnat on esitetty **taulukossa 4**.

Taulukko 4. Myyntiluvan haltijan analyysissä käytetyt lääkkeiden hintatiedot.

Hoito	Myyntipakkaus	Vähittäismyyntihinta (€, sis. alv)	Vähittäismyyntihinta (€, ilman alv)	Tukkuhinta (€)
T-DM1	100 mg	2239,49	2035,90	1817,50
	160 mg	3558,90	3235,36	2907,92
Lapatinibi	250 mg, 70 tabl.	1388,33	1262,12	1114,06
Kapesitabiini	500 mg, 120 tabl.	134,88	122,62	93,66

5.1.2 Fimean kommentit

Myyntiluvan haltijan arvio hoitojen hinnoista (**taulukko 4**) vastaa Fimean näkemystä. Mahdollisia sairaalalle annettavia alennuksia ei ole huomioitu esitetyissä luvuissa.

EMILIA-tutkimuksessa T-DM1-haarassa hoitojen kesto vaihteli paljon. Yksilötasolla lääkeshoidon kesto vaikuttaa oleellisesti lääkehoidon kokonaiskustannukseen. **Taulukossa 5** on esitetty T-DM1:n hoidon lääkekustannukset luokiteltuna EMILIA-tutkimuksen hoitosyklien lukumäärän mukaisesti. (Roche 2013.)

Lääkekustannusten lisäksi hoidosta aiheutuu muita kustannuksia, kuten hoidon annosteluun, haittojen hoitoon ja lääkärikäynteihin liittyviä kuluja.

Taulukko 5. T-DM1- hoidon potilaskohtaiset lääkekustannukset EMILIA-tutkimuksessa havaittujen hoitosyklien lukumäärän mukaan laskettuna. Yhden hoitosyklin kesto on 3 viikkoa.

Hoitosyklien lukumäärä	Osuus potilaista (%)	Lääkekustannus (€)
≤ 6	32	≤ 28 400
6–12	31,8	28 400–56 700
12–18	17,1	56 700–85 100
18–24	9,8	85 100–113 400
> 24	10,2	> 113 400

5.2 Millainen on arvioitavan lääkehoidon kokonaiskustannus potilasta kohti hoitovaihtoehtoihin verrattuna?

5.2.1 Myyntiluvan haltijan toimittamat tulokset

Myyntiluvan haltijan toimittaman analyysin mukaan potilaskohtaiset kokonaiskustannukset ovat T-DM1-hoidossa noin 72 000 euroa ja lapatinibin ja kapesitabiinin yhdistelmähoitossa hieman yli 20 000 euroa (**taulukko 6**). Hoitojen kokonaiskustannusten erotus on noin 51 000 euroa potilasta kohti.

Taulukko 6. Yrityksen toimittama arvio T-DM1-hoidon ja lapatinibin ja kapesitabiinin yhdistelmähoitokokonaiskustannuksista.

Hoito	Lääkekustannukset (€)	Haittojen hoidon kustannukset (€)	Annostelukustannukset (€)	Yhteensä (€)
T-DM1	67 742	930	3 057	71 729
Lapatinibi + kapesitabiini	19 003	1 339	0	20 342
Erotus	48 739	-409	3 057	51 387

5.2.2 Fimean kommentit

Yrityksen toimittama analyysi vastaa hyvin tarkasti Fimean omia laskelmia lääkehoitojen kokonaiskustannuksista.

T-DM1-hoidon haittaprofiilia voidaan pitää melko suotuisana lapatinibin ja kapesitabiinin yhdistelmähoitoon verrattuna. Hoidon kokonaiskustannusten näkökulmasta haittojen hoidon tai lääkkeen annostelun kustannuksilla ei ole kuitenkaan merkitystä. Hoitojen välinen ero kokonaiskustannuksissa johtuu lähes pelkästään lääkekustannuksista.

5.3 Mitä epävarmuustekijöitä arvioihin liittyy?

5.3.1 Myyntiluvan haltijan toimittamat tulokset

Myyntiluvan haltijan toimittamassa analyysissä ei ollut tarkasteltu epävarmuustekijöitä.

5.3.2 Fimean kommentit

Arvioitavan hoidon kustannuksiin liittyviä epävarmuustekijöitä tarkasteltiin herkkyysoanalyysien avulla vaihdellen hoidon kestoja ja hintaa sekä tarkastelemalla hävikkiä (**taulukko 7**). Vertailuhoitona laskelmissa käytettiin lapatinibin ja kapesitabiinin yhdistelmähoitoa.

Skenaariossa 1 T-DM1-hoidon hintaa on alennettu 10 % listahinnasta. T-DM1-hoito kestää perusanalyysin mukaisesti 9,6 kuukautta ja lapatinibi-kapesitabiinihoito 6,4 kuukautta.

Skenaariossa 2 hoitojen hinnat olivat perusanalyysin mukaiset, mutta hoitojen kestoja lyhennettiin 50 %. Tällöin T-DM1-hoidon oletettiin kestävän 4,8 kuukautta ja lapatinibin ja kapesitabiinin yhdistelmähoito 3,2 kuukautta.

Skenaariossa 3 hoitojen hinnat olivat perusanalyysin mukaiset, mutta hoitojen kestoja pidentettiin 50 %. Tällöin T-DM1-hoidon oletettiin kestävän 14,4 kuukautta ja lapatinibin ja kapesitabiinin yhdistelmähoidon 9,6 kuukautta.

Skenaariossa 4 huomioidaan lääkehukka. Perusanalyysissa T-DM1:n lääkekustannukset on laskettu lääkkeen milligrammahinnan perusteella 74,5 kg:n painoiselle potilaalle. T-DM1:tä annostellaan 3,6 mg/kg, joten yhdellä hoitokerralla kuluu 268 mg T-DM1:tä. Tämä tarkoittaa kolmea 100 mg:n injektiopulloa, jos oletetaan, että ylijäävää osuutta ei voida hyödyntää.

Taulukko 7. Herkkyysanalyysien tulokset: hoidon kokonaiskustannukset potilasta kohden (€).

	Fimean perusanalyysi	Skenaario 1: T-DM1 hoidon hinta -10 %	Skenaario 2: Hoidon kesto 50 % lyhyempi	Skenaario 3: Hoidon kesto 50 % pidempi	Skenaario 4: Lääkehävikki huomioidaan
T-DM1	71 729	64 955	36 330	107 129	79 762
Lapatinibi + kapesitabiini	20 342	20 342	10 841	29 844	20 342
Erotus	51 387	44 613	25 489	77 285	59 419

Hoidon hintaan liittyvät mahdolliset sairaalalle myönnetyt alennukset tai sopimushinnat luonnollisesti vaikuttavat jonkin verran tuloksiin, kuten skenaariosta 1 voi todeta.

Arvioitu hoidon kesto on keskeinen tekijä lääkekustannusten ja myös hoidon kokonaiskustannusten muodostumisessa (skenaariot 2 ja 3). Käytännön hoitotilanteissa arvioon hoidon kestosta liittyy epävarmuutta ja vaihtelua, joka vaikuttaa merkittävästi myös T-DM1-hoidon inkrementaalisiin eli lisäkustannuksiin.

Hoidon kustannukset on laskettu potilaalle, jonka paino on 74,5 kg ja pinta-ala 1,84 m². Tämä vastaa 164 cm:n pituista potilasta. Perusanalyysissa lääkekustannukset lasketaan milligrammahintaan perustuen, mikä ei huomioi lääkehävikkiä. Tämä tarkoittaa, että injektiopullosta yli jäävä osuus voidaan hyödyntää täysimääräisesti jonkun toisen potilaan hoidossa.

Käytännössä 74,5 kg painavan potilaan yhteen hoitokertaan tarvitaan kolme 100 mg:n injektiopulloa. Mikäli ylijäävää osuutta ei voi käyttää muiden potilaiden hoidossa, näiden injektiopullojen kustannus jää kokonaisuudessaan yhden hoitokerran kustannukseksi. Jos tämä hävikki huomioidaan laskelmassa, kustannukset nousevat merkittävästi (ks. skenaario 4).

5.4 Pohdinta

Selvästi suurin vaikutus kustannuksiin on hoidon kestolla ja muilla suoraan lääkekustannuksiin vaikuttavilla tekijöillä, kuten lääkkeestä maksettavalla hinnalla ja tarvittavalla annoskoolla.

Ruotsin ja Ison-Britannian arvioiteja suorittavat viranomaiset ovat tehneet laskelmia päätösanalyttisillä malleilla eri kustannustekijät laajasti huomioiden (TLV 2014, NICE 2014). Myös näiden arviointien tulosten perusteella voidaan todeta, että lääkekustannukset muodostavat selvästi suurimman osan hoidon kokonaiskustannuksista sekä T-DM1-hoidon aiheuttamista inkrementaalisisista kustannuksista.

Oletettava budjettivaikutus on noin 51 000 euroa potilasta kohti, jos T-DM1-hoitoa käytetään lapatinibin ja kapesitabiinin yhdistelmähoidon sijaan. Fimean arvion mukaan T-DM1-hoitoon soveltuvia potilaita on Suomessa vuosittain todennäköisesti 50–100. Tällä potilasmäärällä budjettivaikutus olisi kokonaisuudessaan 2,6–5,1 miljoonaa euroa, mikäli lapatinibin ja kapesitabiinin yhdistelmähoido korvataan T-DM1-hoidolla.

Cardoso F, Costa A, Norton L ym. ESO-ESMO 2nd international consensus guidelines for advanced breast cancer (ABC2). *Ann Oncol* 2014;00:1–18.

Diéras V, Harbeck N, Budd GT, ym. Trastuzumab emtansine in human epidermal growth factor receptor 2-positive metastatic breast cancer: an integrated safety analysis. *J Clin Oncol* 2014;32(25):2750-7. doi: 10.1200/JCO.2013.54.4999

Giordano SH, Temin S, Kirshner JJ, ym. Systemic Therapy for Patients With Advanced Human Epidermal Growth Factor Receptor 2–Positive Breast Cancer: American Society of Clinical Oncology Clinical Practice Guideline. *J Clin Oncol* 2014;32(19):2078–99.

Higgins Julian PT, Altman Douglas G, Sterne Jonathan AC, toim., on behalf of the Cochrane Statistical Methods Group and the Cochrane Bias Methods Group. Chapter 8: Assessing risk of bias in included studies. Teoksessa: Higgins Julian PT, Green S, toim. *Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions* version 5.1.0. <http://handbook.cochrane.org>

Hurvitz SA, Dirix L, Kocsis J, ym. Phase II randomized study of trastuzumab emtansine versus trastuzumab plus docetaxel in patients with human epidermal growth factor receptor 2-positive metastatic breast cancer. *J Clin Oncol* 2013;31(9):1157-63. doi: 10.1200/JCO.2012.44.9694

Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) 2014. Trastuzumab emtansine – Benefit assessment according to §35a Social Code Book V1. IQWiG Reports – Commission No. A14-01. www.iqwig.de/download/A14-01_Trastuzumab_Extract-of-dossier-assessment.pdf

Joensuu H, Kellokumpu-Lehtinen PL, Huovinen R, ym. Outcome of patients with HER2-positive breast cancer treated with or without adjuvant trastuzumab in the Finland Capecitabine Trial (FinXX). *Acta Oncol* 2014;53(2):186–94.

Krop IE, Kim SB, González-Martín A, ym. Trastuzumab emtansine versus treatment of physician's choice for pretreated HER2-positive advanced breast cancer (TH3RESA): a randomised, open-label, phase 3 trial. *Lancet Oncol* 2014;15(7):689–99. doi: 10.1016/S1470-2045(14)70178-0

Krop IE, Lin NU, Blackwell K, ym. Trastuzumab emtansine (T-DM1) versus lapatinib plus capecitabine in patients with HER2-positive metastatic breast cancer and central nervous system metastases: a retrospective, exploratory analysis in EMILIA. *Ann Oncol* 2015;26(1)113–9. doi: 10.1093/annonc/mdu486

National Institute for Health and Care Excellence (NICE) 2014. Trastuzumab emtansine for treating HER2-positive, unresectable locally advanced or metastatic breast cancer after treatment with trastuzumab and taxane [siteerattu 10.2.2015]. www.nice.org.uk/guidance/gid-tag350/documents/breast-cancer-her2-positive-unresectable-trastuzumab-emtansine-after-trastuzumab-taxane-final-appraisal-determination-document2

Roche 2013. Trastuzumab emtansine for treating HER2-positive, locally advanced or metastatic breast cancer after treatment with trastuzumab and a taxane. Specification for manufacturer submission of evidence [siteerattu 29.1.2015]. www.nice.org.uk/guidance/gid-tag350/documents/breast-cancer-her2-positive-unresectable-trastuzumab-emtansine-after-trastuzumab-taxane-evaluation-report4

Suomen Rintasyöpäryhmä ry 2013. Rintasyövän valtakunnallinen diagnostiikka- ja hoitosuositus. <http://rintasyoparyhma-yhdistysavain-fi-bin.directo.fi/@Bin/4b19f4ded4d4196d2da282e30e9929ed/1425379029/application/pdf/171266/www.terveysportti.fi-rintasyovanvaltakunnallinendiagnoosiikka-jaohitoisuus2013.pdf>

Suomen Syöpärekisteri [päivitetty 8.10.2014]. www.cancer.fi/syoparekisteri

Tandvårds- och läkemedelsförmånsverket (TLV) 2014: Kadcyla (trastuzumab-emtansin) Hälsoekonomiskt kunskapsunderlag [siteerattu 20.2.2015]. www.tlv.se/Upload/Halsoekonomiska_bedomningar/halsoekonomiskt-kunskapsunderlag-kadcyla.pdf

Valmisteyhteenveto: Trastuzumabemtansiini 3.12.2014. www.ema.europa.eu/docs/fi_FI/document_library/VALMISTEYHTEENVETO_-_Product_Information/human/002389/WC500158593.pdf

Verma S, Miles D, Gianni L, ym. Trastuzumab emtansine for HER2-positive advanced breast cancer. *N Engl J Med* 2012;367(19):1783–91. doi: 10.1056/NEJMoa1209124

Wang J, Song P, Schrieber S, ym. Exposure-response relationship of T-DM1: insight into dose optimization for patients with HER2-positive metastatic breast cancer. *Clin Pharmacol Ther* 2014;95(5):558–64. doi: 10.1038/clpt.2014.24

Welslau M, Diéras V, Sohn JH, ym. Patient-reported outcomes from EMILIA, a randomized phase 3 study of trastuzumab emtansine (T-DM1) versus capecitabine and lapatinib in human epidermal growth factor receptor 2-positive locally advanced or metastatic breast cancer. *Cancer* 2014;120(5):642–51. doi: 10.1002/cncr.28465

LIITE 1. Arviointiin mukaan otettujen tutkimusten ominaispiirteet.

Tutkimus	EMILIA (NCT00829166, TDM4370g / BO21977)
Aika	<ul style="list-style-type: none"> • Potilaiden rekrytointi: helmikuu 2009 – lokakuu 2011 • Ensimmäinen välianalyysi: tammikuu 2012 (seurannan mediaani-aika noin 13 kuukautta, tätä aikapistettä käytetty kaikkiin muihin paitsi kokonaiselossaoloaikaa kuvaaviin analyysihin) • Toinen välianalyysi: heinäkuu 2012 (seurannan mediaani-aika noin 19 kuukautta, tätä aikapistettä käytetty kokonaiselossaoloaikaa kuvaaviin analyysihin) • Hoidon kesto: hoitoa jatkettiin, kunnes havaittiin taudin eteneminen tai hallitsemattomat haittavaikutukset
Tutkimuksen tyyppi	Satunnaistettu sokkouttamaton faasin III kansainvälinen monikeskustutkimus
n	991
Interventio (n)	Trastutsumabi-emptansiini (T-DM1) 3,6 mg/kg suonensisäisesti annosteltuna 21 vuorokauden välein (495).
Vertailuhoito (n)	Lapatinibi 1 250 mg/vrk suun kautta annosteltuna + kapesitabiini 1 000 mg/m ² 12 tunnin välein suun kautta annosteltuna 21 vuorokautta kestävästä hoitosyklinä päivinä 1–14. Maksimiannos vuorokaudessa 2 000 mg/m ² . (496)
Väestö	<ul style="list-style-type: none"> • Aikuiset potilaat, joilla on HER2-positiivinen, leikkaushoitoon soveltumaton paikallisesti edennyt tai etäpesäkkeitä lähettänyt rintasyöpä, jota on aiemmin hoidettu trastutsumabilla ja taksaanilla. Tauti on edennyt edellisen hoidon aikana tai kuuden kuukauden kuluessa hoidon päättymisestä. • ECOG: 0-1 • Iän mediaani (molemmissa ryhmissä): 53 vuotta
Tulosmuuttajat	PFS, OS, haittavaikutukset, objektiivinen hoitovaste (response rate) RECIST-kriteerien mukaan, hoitovasteen kesto sekä oireiden etenemiseen kulunut aika. Lisäksi raportoitiin potilaiden kokemaa oireita ja hyvinvointia FACT-B-kyselyn avulla ja mitattiin altiste-vastesuhdetta (exposure-response relationship)
Julkaisut	<ul style="list-style-type: none"> • Verma ym. NEJM 2012;367(19):1783–91. • Wang ym. Clin Pharmacol Ther 2014;95(5):558–64. • Welslau ym. Cancer 2014;120(5):642–51.
Tutkimus	TH3RESA (NCT01419197, BO25734)
Aika	<ul style="list-style-type: none"> • 14.9.2011–11.2.2013 (data cut-off date) • Hoidon keston mediaani 2,66 kuukautta lääkärin valitsemaa hoitoa saaneilla ja 4,24 kuukautta trastutsumabiemtansiinia saaneilla potilailla.
Tutkimuksen tyyppi	Satunnaistettu sokkouttamaton faasin III monikeskustutkimus
n	602
Interventio (n)	Trastutsumabiemtansiini (T-DM1) 3,6 mg/kg suonensisäisesti annosteltuna 21 vuorokauden välein (404).
Vertailuhoito (n)	Lääkärin harkinnan mukaan annettu hoito, joka noudattaa paikallisia hoitokäytäntöjä ja huomioi potilaan tarpeet (198). Esimerkiksi erilaisina yhdistelminä (tai monoterapiana) annettu kemoterapia, hormonaalinen hoito tai HER2-kohdennettu hoito. Pelkkä tukihoido tai palliatiivinen sädehoito ilman systeemistä hoitoa olivat kiellettyjä.
Väestö	<ul style="list-style-type: none"> • Aikuiset potilaat, joilla on HER2-positiivinen, leikkaushoitoon soveltumaton paikallisesti edennyt tai etäpesäkkeitä lähettänyt rintasyöpä, jota on aiemmin hoidettu trastutsumabilla ja lapatinibillä (toisen linjan tai myöhemmän vaiheen hoitona) ja jollakin taksaanilla (missä tahansa hoidon vaiheessa). Tauti on edennyt trastutsumabia ja lapatinibiä sisältävän hoidon aikana. • ECOG: 0–2 • Iän mediaani: Lääkärin valinta -ryhmässä 54 vuotta, T-DM1-ryhmässä 53 vuotta • Edenneeseen rintasyöpään annettujen hoitojen lukumäärän mediaani molemmissa ryhmissä (ennen TH3RESA-tutkimusta): 4
Tulosmuuttajat	PFS, OS, objektiivinen hoitovaste RECIST-kriteerien mukaan, hoitovasteen kesto, 6 kk:n ja 12 kk:n elossaololuvut, yleinen terveydentila tai elämänlaatu, terveyteen liittyvä elämänlaatu, oireiden häiritsevyys (interference), kipu sekä haittavaikutukset
Julkaisut	Krop ym. Lancet Oncol 2014;15(7):689–99.
<p>ECOG = suorituskyvyn luokitus asteikolla 0–5 (The Eastern Cooperative Oncology Group); FACT-B = Functional Assessment of Cancer Therapy-Breast; PFS = elossaoloaika ennen taudin etenemistä (progression-free survival); RECIST = Response Evaluation Criteria in Solid Tumours; OS = kokonaiselossaoloaika (overall survival)</p>	

LIITE 2.

Validiteettiin liittyvien tekijöiden raportointi EMILIA- ja TH3RESA-tutkimuksissa. Validiteettia arvioitiin ”Cochrane risk of bias” -työkalun avulla (Higgins ym. 2011).

	Satunnaisjaksoiden tuotto	Ryhmien jaon naamiointi	Potilaiden ja henkilökunnan sokkouttaminen	Tulosmittauksen sokkouttaminen (OS)	Tulosmittauksen sokkouttaminen (PFS)	Tulostapahtumaa koskeva puuttuva tieto	Vaiikoiva raportointi	Muu harha
EMILIA	+	+	-	+	+ ¹	+	+	? ²
TH3RESA	+	+	-	+	? ³	+	+	- ⁴

+ = harha epätodennäköinen; - = harha todennäköinen; ? = harhan todennäköisyys epäselvä; OS = kokonaiselossaoloaika; PFS = elossaoloaika ennen taudin etenemistä

¹ Sokkouttamattomassa tutkimuksessa korvikelopputulosten (surrogaattien) arviointiin liittyvä harhan riski on pieni mutta mahdollinen. EMILIA-tutkimuksessa harhaa voidaan pitää epätodennäköisenä, koska tutkimuksessa käytettiin riippumatonta arviointilautakuntaa ja arviointi tehtiin tarkasti määriteltujen RECIST-kriteeristön perusteella.

² Muun harhan todennäköisyyttä on vaikea arvioida. Tässä yhteydessä on syytä huomioida, että tutkimuksen rahoittajana oli lääkkeen myyntiluvan haltija.

³ TH3RESA-tutkimuksessa ei käytetty riippumatonta arviointilautakuntaa, vaan tutkijat arvioivat surrogaattimuuttujien tulokset. Näin ollen harhattomuutta ei voida pitää aivan yhtä selkeänä kuin EMILIA-tutkimuksessa.

⁴ TH3RESA-tutkimuksessa vertailuhoidot esitettiin yhtenä ryhmänä (lääkärin valitsema hoito) eikä tuloksia ollut mahdollista tarkastella vaikuttavien aineiden mukaan. Lisäksi tutkimuksen rahoittajana oli lääkkeen myyntiluvan haltija, jolla oli myös vahva rooli tutkimuksen suunnittelussa, toteutuksessa ja tulosten raportoinnissa.

LIITE 3.

Meneillään olevat satunnaistetut faasin III tutkimukset, joissa tutkitaan trastutsumabiemtansiinin käyttöä rintasyövän hoidossa.

Tutkimus	Väestö	Tutkimushaarat	n	Ensi-sijainen tulosmuuttuja	Arvioitu valmistusaika
NCT02131064	<ul style="list-style-type: none"> • HER2-positiivista rintasyöpää sairastavat potilaat • ECOG: 0–1 • Ei vaiheen IV potilaita • Ei aikaisempaa hoitoa (pl. leikatut potilaat) • Yli 18-vuotiaat 	<ul style="list-style-type: none"> • Leikkausta edeltävästi: trastutsumabiemtansiini + pertutsumabi; leikkauksen jälkeen: trastutsumabiemtansiini + pertutsumabi • Leikkausta edeltävästi: trastutsumabi + pertutsumabi + dosetakseli + karboplatiini; leikkauksen jälkeen: trastutsumabi + pertutsumabi 	432	pCR	1/2018
NCT01966471	<ul style="list-style-type: none"> • Operoitavissa oleva, ei metastoitunut HER2-positiivinen rintasyöpä • ECOG: 0–1 • Tehty mastektomia tai muu leikkaus • Edeltävä hoito: 3–4 sykliä antrasykliinipohjaista kemoterapiaa • Yli 18-vuotiaat 	<ul style="list-style-type: none"> • Trastutsumabiemtansiini + pertutsumabi • Trastutsumabi + pertutsumabi + taksaani 	2 500	IDFS	2/2018
NCT01772472	<ul style="list-style-type: none"> • HER2-positiivista rintasyöpää sairastavat potilaat • Preoperatiivisen hoidon jälkeinen patologisesti todennettu jäännöstauti • ECOG: 0–1 • Ei vaiheen IV potilaita • Yli 18-vuotiaat 	<ul style="list-style-type: none"> • Trastutsumabiemtansiini • Trastutsumabi 	1 484	IDFS	3/2023
NCT01120184	<ul style="list-style-type: none"> • Edennyttä HER2-positiivista rintasyöpää sairastavat potilaat • ECOG: 0–1 • Ei aiempaa kemoterapiaa edenneeseen tautiin • Ei aikaisempaa trastutsumabiemtansiini tai pertutsumabihoitoa • Aiemmasta trastutsumabihoitosta vähintään 3 viikkoa • Yli 18-vuotiaat 	<ul style="list-style-type: none"> • Trastutsumabiemtansiini + pertutsumabi • Trastutsumabiemtansiini + lumepertutsumabi • Trastutsumabi + taksaani 	1 095	PFS	2/2016
NCT02144012	<ul style="list-style-type: none"> • HER2-positiivista rintasyöpää sairastavat potilaat • ECOG: 0–1 • Uusiutunut tai levinnyt tauti • Yli 18-vuotiaat 	<ul style="list-style-type: none"> • Trastutsumabiemtansiini • Trastutsumabi + dosetakseli 	561	PFS	10/2017

pCR = täydellinen vaste (pathological complete response); IDFS = invasive disease-free survival; PFS = elossaoloaika ennen taudin etenemistä (progression-free survival)



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

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