

Kannanotto Fimean arviointiraporttiin koskien atetsolitsumabin ja nab-paklitakselin yhdistelmähoitoa levinneen kolmoisnegatiivisen rintasyövän ensilinjan hoidossa

Suomen Rintasyöpäryhmän (SRSR:n) on päivittänyt hoitosuosituksen kolmoisnegatiivisen rintasyövän osalta, koska IMpassion130-tutkimuksessa on osoitettu atetsolitsumabin ja nab-paklitakselin yhdistelmähoidolla kliinisesti merkittävä elinaikaetu PD-L1-positiivista kolmoisnegatiivista rintasyöpää sairastavilla potilailla ja Euroopan lääkeviraston lääkevalmistekomitea on myöntänyt atetsolitsumabille myyntiluvan levinneen kolmoisnegatiivisen rintasyövän ensilinjan hoitoon.

Yleistä

Kolmoisnegatiivinen rintasyöpä (ER-, PR-, HER2-) on aggressiivinen rintasyövän alatyyppejä, jossa potilaiden ennuste on kaikkein huonoin rintasyövän alatyypeistä, uusiutumien tullessa yleensä jo ensimmäisten seurantavuosien aikana. Suurimmalla osalla tauti uusiutuu kaukoetäpesäkkeisenä, jolloin keskimääräinen elinaika on myöskin huomattavasti lyhyempi kuin muissa rintasyövän alatyypeissä taudin leviyttyä. Tämä johtuu siitä, että tämän alatyypin hoitoon ei ole aiemmin ollut muita lääkehoitoja kuin perinteisiä solunsalpaajia. Merkittävä osa kolmoisnegatiiviseen rintasyöpään sairastuvista potilaista on nuoria ja osalla heistä on periytyvä alttius kuten BRCA1-geenivirhe sairastua rintasyöpään.

Kliininen vaikuttavuus

IMpassion130-tutkimuksessa satunnaistettiin 902 levinnyttä tai leikkaukseen soveltumatonta kolmoisnegatiivista rintasyöpää sairastavaa potilasta saamaan ensilinjan hoitona nab-paklitakselia yhdistettynä atetsolitsumabiin tai plaseboon. Potilaiden yleistilan piti olla hyvä (WHO 0-1). Aiempi liitännäishoitona annettu solunsalpaajahoito oli sallittu, mikäli se oli päättynyt vähintään 12 kk aiemmin.

Atetsolitsumabin lisääminen ensilinjan nab-paklitakseli-hoitoon pidensi tautivapaata aikaa koko tutkimuspopulaatiossa 2.5 kk:lla (7.5 kk vs. 5.0 kk; riskisuhde 0.80 p =0.002) ja elinaikaa 3.7 kk:lla (21.3 vs. 17.6 kk; riskisuhde 0.84 p =0.08) (Schmid NEJM 2018). Ensimmäisen välianalyysin mukaan **Atetsolitsumabi-hoidosta hyötyivät erityisesti PD-L1-positiiviset potilaat** (PD-L1 positiivisuus \geq 1% tuumorikudoksen lymfosyyteissä), **sillä heillä kokonaiselinaika oli atetsolitsumabia saaneilla 9.5 kk pidempi (25.0 vs. 15.5 kk; riskisuhde 0.62) kuin plaseboryhmän potilailla.** Myös täydellisiä hoitovasteita oli enemmän atetsolitsumabi-ryhmässä verrattuna lumelääkettä saaneisiin sekä koko tutkimuksessa (7.1% vs. 1.6%) että PD-L1-positiivisten potilaiden alaryhmässä (10.3% vs. 1.1%). Toisessa välianalyysissä elinaikahyöty oli hieman vähentynyt koko tutkimuspopulaatiossa (21.0 vs. 18.7 kk; riskisuhde 0.86 p =0.078), mutta oli edelleen kliinisesti merkittävä 7 kk (25.0 kk vs. 18.0 kk; riskisuhde 0.71) PDL1-positiivisilla potilailla (Schmid Lancet Oncol 2020).

SRSR:n hoitosuositusryhmän mielestä **atetsolitsumabin ja nab-paklitakselin yhdistelmähoidolla saavutettu hyöty on kliinisesti merkittävä erityisesti PD-L1-positiivisilla potilailla (7 kk elinaikaetu).**

Turvallisuus

Atetsolitsumabi-hoitoon voi liittyä mikä tahansa immuunivälitteinen haittavaikutus ja vakaviin (gradus 3-4) haittoihin pitää osata varautua. Vakavien haittavaikutusten riski on kuitenkin hyvin pieni. Uusia immunologisia hoitoja käytetään Suomessa monen eri syöpäryhmän hoidossa ja kokemustemme mukaan vakavien haittojen riski saattaisi olla PD-L1-estäjillä hivenen pienempi verrattuna PD-1-estäjiin.

Kustannukset

Fimea on arvioinut 12/2019 antamassaan lausunnossa atetsolitsumabin ja nab-paklitakselin yhdistelmähoiton kustannusvaikuttavuutta kolmoisnegatiivisessa rintasyövässä. Fimean arvion mukaan korkeat kustannukset olisivat merkittävien käyttöä rajoittava tekijä.

Fimean lausunnosta poiketen SRSR:n hoitosuositusryhmä arvioi, että Suomessa olisi vuosittain vain noin 40 atetsolitsumabin ja nab-paklitakselin yhdistelmähoitoon soveltuvaa potilasta, jotka täyttäisivät IMpassion130-tutkimuksen kriteerit. Huomattavasti Fimean arviointia (70 potilasta) matalampi luku perustuu useaan eri tekijään. Kolmoisnegatiivisen rintasyövän uusimia on nykyisin aiempaa vähemmän liitännäishoitojen tehostumisen myötä. Suomen rintasyöpäryhmän toimeksi antaman tutkijalähtöisen FinXX-tutkimuksen tulokset osoittivat, että kapesitabiinin lisääminen liitännäishoitoon esti joka kolmannen kolmoisnegatiivisen rintasyövän uusiman. Myös leikkausta edeltävien platinapohjaisten neoadjuvanttisolunsalpaajahoitojen yleistyminen kolmoisnegatiivisen rintasyövän hoidossa on vähentänyt taudin uusiutumia parantaen potilaiden ennustetta. Lisäksi osa potilaista ei täytä IMpassion130-tutkimuksen kriteerejä, koska heidän yleistilansa on heikentynyt (WHO 2-3) tai tauti on ehtinyt uusia jo ensimmäisen seurantavuoden aikana. Vain noin 30-40% kolmoisnegatiivisista rintasyövästä on PD-L1-positiivisia.

Yhteenveto

SRSR:n päivitettyssä hoitosuosituksessa (liitteenä) suositellaan levinneen tai leikkaukseen soveltumattoman kolmoisnegatiivisen rintasyövän ensilinjan hoidoksi PD-L1-positiivisille potilaille nab-paklitakselin ja atetsolitsumabin yhdistelmähoitoa, mikäli aiemmasta liitännäishoitona annetusta solunsalpaajahoidosta on kulunut vähintään 12 kk ja potilaan yleistila on hyvä (WHO 0-1).

15.1.2020 Suomen Rintasyöpäryhmän hallituksen ja hoitosuositusryhmän puolesta

Minna Tanner dosentti, osastonylilääkäri TAYS Syöpäkeskus Suomen rintasyöpäryhmän puheenjohtaja

Johanna Mattson HUS dosentti, johtava ylilääkäri HUS Syöpäkeskus, Suomen rintasyöpäryhmän varapuheenjohtaja

Riikka Huovinen dosentti, erikoislääkäri TYKS Syöpäkeskus, Suomen rintasyöpäryhmän sihteeri

Peeter Karihtala dosentti, erikoislääkäri OYS Syöpäkeskus, Suomen rintasyöpäryhmän hallituksen jäsen

Päivi Auvinen dosentti, apulaisyylilääkäri KYS Syöpäkeskus, Suomen rintasyöpäryhmän taloudenhoitaja

Liite 1: SRSR:n päivitetty hoitosuositus levinneen rintasyövän solunsalpaajahoidon osalta

Liitteet 2 ja 3: Julkaisut Schmid et al NEJM 2018 ja Lancet Oncol 2020