

Pertutsumabi varhaisvaiheen HER2-positiivisen rintasyövän liitännäishoidossa (Fimea KAI 13/2018):

Fimean vastaus myyntiluvan haltijan kommentteihin

Fimea julkaisi 4.10.2018 arviointiraportin, jossa selvitettiin pertutsumabin vaikutuksia ja kustannuksia varhaisvaiheen HER2-positiivisen rintasyövän liitännäishoidossa. Julkaisemisen jälkeen sidosryhmillä oli mahdollisuus kommentoida raporttia, ja määräaikaan mennessä ainoastaan pertutsumabin myyntiluvan haltija (Roche Oy) lähetti kommenttinsa. Kommentit on julkaistu erillisenä liitteenä. Kiitämme kommentteista ja saadusta palautteesta. Kommenttien perusteella emme kuitenkaan katso aiheelliseksi muuttaa dokumentaatiotamme tutkimusnäytöstä ja sen tulkinnasta. Nostamme tässä yhteydessä esiin joitakin yksittäisiä näkökohtia, joita haluamme vielä selventää.

Päätetapahtumat

APHINITY-tutkimuksen ensisijaisena päätetapahtumana käytettiin elossaoloaika ilman invasiivista tautia (IDFS). Sillä tarkoitettiin aikaa satunnaistamisesta invasiivisen rintasyövän paikalliseen tai alueelliseen ensimmäiseen uusiutumiseen samassa rinnassa, uusiutumiseen etäpesäkkeenä, invasiivisen rintasyövän ilmaantumiseen toisessa rinnassa tai kuolemaan mistä tahansa syystä.

Eräiden asiantuntijoiden mukaan edellistä sopivampi korvikemuuttuja kokonaiselossaoloajalle (OS) olisi kuitenkin muuttuja, joka mittaa aikaa ainoastaan levinneen rintasyövän kehittymiseen (mm. Vogl, 2017). Ajatuksena on, että juuri rintasyövän kehittyminen levinneeksi johtaa rintasyövästä johtuvaan elinajan lyhenemiseen. APHINITY-tutkimuksessa ei hyödynnetty tässä yhteydessä tyypillisesti käytettyä DDFS (Distant Disease Free Survival) päätetapahtumaa kokonaiselinajan korvikemuuttujana. Käytävissä olevista tiedoista lähinnä edellistä on APHINITY:n toissijainen päätetapahtuma DRFI, joka huomioi ainoastaan syövän uusiutumisen etäpesäkkeisenä.

Fimea katsoo, että kokonaiskuvan muodostamiseksi tulisi pyrkiä tarkastelemaan kaikkea saatavilla olevaa informaatiota. Erityisesti tilanteessa, jossa tulosten tilastollinen merkitsevyys ensisijaisen päätetapahtuman suhteen saavutetaan niukasti, tulisi pohtia tuloksen herkkyyttä päätetapahtuman määrittelyn suhteen. Aiemmasta tutkimuksesta tiedetään, että päätetapahtuman valinnalla voi olla ratkaiseva merkitys varhaisvaiheen rintasyövän liitännäislääkehoidon tutkimuksen tuloksiin (Nout ym. 2008). Erityisesti HTA-toiminnassa kokonaiskuvan saamiseksi on ensisijaisen päätetapahtuman ohella tärkeää tarkastella myös toissijaisten päätetapahtumien tuloksia, ja tuoda esiin sellaisia keskeisiä päätetapahtumia, joista tuloksia ei ole saatavilla.

Tutkimussuunnitelman muutos

Fimean näkemyksen mukaan on hyvin mahdollista, että APHINITY-tutkimuksen hoitoaiepopulaatiossa ei olisi saavutettu tilastollisesti merkitsevää tulosta, mikäli tutkimukseen rekrytointia olisi jatkettu loppuun saakka alkuperäisen protokollan mukaisesti. Aiempien tutkimusten perusteella tiedettiin ennakolta, että taudin uusiutumistodennäköisyys on keskimääräistä suurempi potilailla, joilla syöpä on edennyt imusolmukkeisiin. Tämä puolestaan johtaa korkeampaan tapahtumien ilmaantumiseen ja sitä kautta todennäköisesti riittävään tapahtumamäärään tilastollisen vaikutuksen havaitsemiseksi.

Myös pertutsumabin hoitovaikutus saavutettiin lähinnä potilailla, joilla syöpä oli levinnyt imusolmukkeisiin. Sen sijaan ilman imusolmukelevinneisyyttä potilaat eivät hyötäneet pertutsumabi lisälääkkeestä. Tämä tulos toki ilmeni viime kädessä vasta APHINITY-tutkimuksen kuluessa, eikä sitä voitu varmuudella ennakoita. Pertutsumabin hoitovaikutus hoitoaiepopulaatioissa jäi tutkimuksen tilastollisissa voimalaskelmissa ennakoitua pienemmäksi.

Tarkoituksena protokollan muutokseen ja otoskoon suurentamiseen liittyvässä maininnassa ei ole antaa mielikuvaa, että menettely olisi tehty virheellisesti tai tieteellisessä mielessä epävalidisti. Sen sijaan haluttiin tuoda esiin sitä, että hoitoaiepopulaatioissa hoitovaikutus on vaatimaton ja ilman protokollamuutosta on todennäköistä, että se olisi vielä vaatimattomampi.

Valmisteyhteenvedon mukaista lyhyemmät HER2-spesifiset hoidot

Useiden tutkijoiden mukaan optimaalista HER2-spesifisen trastutsumabi-liitännäislääkehoidon optimaalista kestoja ei tunneta. Hoidon keston optimointi on ollut intensiivisen tutkimuksen kohteena trastutsumabitutkimuksissa ja on oletettavaa, että kyseistä tutkimusta tullaan tekemään myös pertutsumabin osalta. Myös APHINITY-tutkimuksen päätutkija von Minckwitz toteaa haastattelussa pertutsumabi-liitännäishoidon jatkotutkimustarpeista: "We also need more research to determine the optimal duration of adjuvant therapy. It is possible that patients may not need a full year of treatment after surgery; 6 months may be enough" (The ASCO Post 2017). Fimea kuitenkin korostaa, että hoitojen lyhentäminen edellyttää uutta tutkimustietoa, joka vahvistaisi hypoteesin hoitovaikutuksen säilymisestä nykyistä lyhyemmällä hoidon kestolla.

Potilasmäärä

Myyntiluvan haltijan mukaan potilaat, jotka ovat saaneet pertutsumabia neoadjuvanttihoitona, saavat 12–15 lisäsykliä leikkauksen jälkeen. Arvioinnin kohteena oli adjuvanttihoito, ja Fimean potilasmäärälaskelmassa ei huomioitu lainkaan potilaita, jotka saavat pertutsumabia neoadjuvanttihoitona (noin 10 % katso taulukko 6). Näin ollen myyntiluvan haltijan oletus pienemmästä lisäkustannuksesta on virheellinen.

Pertutsumabihoidon budjettivaikutuksessa ratkaisevin tekijä on edellisestä riippumatta potilaiden lukumäärä. Kuten raportissa todetaan, potilasmäärän arviointiin liittyy runsasta epävarmuutta johtuen siitä, että adjuvanttihoitoon soveltuvien potilaiden lukumäärä ei ole tiedossa tai saatavissa potilasjärjestelmistä koko Suomen osalta.

Taloudelliset vaikutukset

Fimea pitää positiivisena myyntiluvan haltijan halukkuutta neuvotella sairaaloiden kanssa hallitun käyttöönoton sopimuksista ja hintamalleista.

Lähteet

The ASCO Post 2017: The APHINITY Trial: Adding a Second HER2 Blocker May Lower Chance of Invasive Breast Cancer for Some Women. Posted: 6/5/2017 11:02:24 AM. Last Updated: 6/5/2017 11:02:24 AM. <http://www.ascopost.com/News/55710>

Nout R.A., Fiets W.E. ym. The in- or exclusion of non-breast cancer related death and contralateral breast cancer significantly affects estimated outcome probability in early breast cancer. Breast Cancer Res Treat. 2008 Jun; 109(3): 567–572. Published online 2007 Jul 28. doi: [10.1007/s10549-007-9681-x]

Vogl, S. Adjuvant Pertuzumab in HER2-Positive Breast Cancer: Value Yet to Be Demonstrated. The ASCO Post 2017. www.ascopost.com/issues/october-10-2017/adjuvant-pertuzumab-in-her2-positive-breast-cancer-value-yet-to-be-demonstrated/