

# Fimea kehittää, arvioi ja informoi

JULKAISUSARJA 13/2018

## PERTUTSUMABI VARHAISVAIHEEN HER2- POSITIIVISEN RINTASYÖVÄN LIITÄNNÄISHOIDOSSA

Uusien sairaalalääkkeiden arviointi

fimea

## PERTUTSUMABI VARHAISVAIHEEN HER2-POSITIIVISEN RINTASYÖVÄN LIITÄNNÄISHOIDOSSA

Fimea kehittää, arvioi ja informoi -julkaisusarja 13/2018

Julkaisuajankohta lokakuu 2018

© Lääkealan turvallisuus- ja kehittämiskeskus Fimea  
2018

### Julkaisija

Lääkealan turvallisuus- ja kehittämiskeskus Fimea  
Postiosoite: PL 55, 00034 FIMEA  
Puh. vaihde: 029 522 3341  
www.fimea.fi

### Jakelutiedot

www.fimea.fi/tietoa\_fimeasta/julkaisut

ISBN 978-952-5624-93-9

ISSN-L 1799-7135

ISSN 1799-7143 (verkkojulkaisu)

## ARVIOINTIRYHMÄ

### Antti Hyvärinen

MMT, VTM, lääketaloustieteilijä  
Lääkehoitojen arviointi -prosessi,  
Lääkealan turvallisuus- ja kehittämiskeskus Fimea  
*Ei arviointiin liittyviä sidonnaisuuksia.*

### Ulla Härkönen

LL, TtM, terveydenhuollon erikoislääkäri, tutkijalääkäri  
Lääkehoitojen arviointi -prosessi,  
Lääkealan turvallisuus- ja kehittämiskeskus Fimea  
*Ei arviointiin liittyviä sidonnaisuuksia.*

### Vesa Kiviniemi

FL, arviointipäällikkö  
Lääkehoitojen arviointi -prosessi,  
Lääkealan turvallisuus- ja kehittämiskeskus Fimea  
*Ei arviointiin liittyviä sidonnaisuuksia.*

### Tuomas Oravilahti

FM, prov., ON, lääketaloustieteilijä  
Lääkehoitojen arviointi -prosessi,  
Lääkealan turvallisuus- ja kehittämiskeskus Fimea  
*Ei arviointiin liittyviä sidonnaisuuksia.*

## KLIININEN ASIAANTUNTIJA

### Liisa Pyökkänen

LT, dosentti, syöpätautien erikoislääkäri  
Ylilääkäri  
Lääkevalmisteiden arviointi -prosessi,  
Lääkealan turvallisuus- ja kehittämiskeskus Fimea  
*Ei arviointiin liittyviä sidonnaisuuksia.*

*Kliininen asiantuntija osallistuu arvioinnin suunnitteluun ja arviointiaiheen rajaukseen sekä kommentoi arviointiryhmän tuottamaa materiaalia, mutta ei osallistu arviointiraportin kirjoittamiseen. Arviointiryhmä huomioi kliinisen asiantuntijan kommentit arvioinnissa tarpeelliseksi katsomassaan laajuudessa. Arviointiraportin lopullisesta sisällöstä vastaa kokonaisuudessaan arviointiryhmä.*

# SISÄLLYSLUETTELO

TIIVISTELMÄ.....	4
RESUMÉ.....	5
ABSTRACT.....	6
LYHENTEET.....	7
1 JOHDANTO.....	8
2 ARVIOITAVA LÄÄKEHOITO JA VERTAILUHOIDOT.....	10
2.1 Pertutsumabi ja sen käyttöaiheet.....	10
2.2 Hoitovaihtoehdot varhaisvaiheen HER2- positiivisen rintasyövän hoidossa.....	11
3 KLIININEN VAIKUTTAVUUS JA TURVALLISUUS.....	13
3.1 Pertutsumabin vaikutuksia koskevat tutkimukset.....	13
3.2 Meneillään olevan tutkimukset.....	14
3.3 Pertutsumabi-hoidon vaikutus hoidon loputuloksiin.....	14
3.4 Alaryhmäanalyysit.....	16
3.5 Pertutsumabi-hoidon turvallisuus.....	17
3.6 Pohdinta.....	19
4 KUSTANNUKSET.....	20
4.1 Kustannusten arvioinnissa käytetyt menetelmät.....	20
4.2 Pertutsumabin ja sen hoitovaihtoehtojen hinta..	20
4.3 Pertutsumabi-hoidon kokonaiskustannus potilasta kohti hoitovaihtoehtoihin verrattuna....	21
4.4 Pertutsumabi-hoidon budjettivaikutus.....	21
4.5 Budjettivaikutuksen arviointiin liittyvät epävarmuustekijät.....	22
5 JOHTOPÄÄTÖKSET.....	24
LÄHTEET.....	25
LIITTEET.....	27

# TIIVISTELMÄ

---

**Hyvärinen A, Härkönen U, Kiviniemi V, Oravilahti T. Pertutsumabi varhaisvaiheen HER2-positiivisen rintasyövän liitännäishoidossa. Lääkealan turvallisuus- ja kehittämiskeskus Fimea. Fimea kehittää, arvioi ja informoi -julkaisusarja 13/2018. 33 s. ISBN 978-952-5624-93-9.**

Rintasyöpä on naisten yleisin syöpä Suomessa. Valtaosalla potilaista syöpä löydetään varhain, eikä diagnoosihetkellä todeta etäpesäkkeitä. Varhaisen vaiheen rintasyövällä tarkoitetaan ei-metastasoitunutta, primaarista, invasiivista rinnan syöpäkasvainta, jossa kainalon imusolmukkeet voivat olla positiivisia tai negatiivisia. Varhaisvaiheen rintasyövän hoidossa tavoitteena on potilaan paraneminen, ja leikkauksen jälkeen annettavalla liitännäislääkehoidolla pyritään pienentämään taudin uusiutumisriskiä. HER2-positiivisella rintasyövällä tarkoitetaan sellaista syöpää, jossa HER2-geeni on mutaation seurauksena monistunut normaaliin verrattuna. HER2-positiivisten syöpien osuudeksi arvioidaan noin 15 %. HER2-positiivisten rintasyöpien uusiutumisriski luokitellaan korkeaksi ja liitännäislääkehoito (adjuvanttihoito) annetaan siksi lähes kaikille HER2-positiivisille potilaille myös varhaisvaiheen rintasyövässä.

Pertutsumabi on monoklonaalinen vasta-aine, jonka vaikutuskohteena on syöpäsolujen HER2-reseptori (anti-HER2-lääke). Pertutsumabin käyttöaiheen mukaisesti varhaisvaiheen rintasyövän liitännäishoito edellytetään kohdennettavaksi suuren uusiutumisriskin potilaisiin. Näillä tarkoitetaan potilaita, joiden syöpä on edennyt imusolmukkeisiin tai joiden kasvain on hormonireseptorinegatiivinen. Näyttö pertutsumabin vaikutuksista tässä käyttöaiheessa perustuu satunnaistettuun faasin III APHINITY-tutkimukseen, jossa 4 805 potilasta sai trastutsumabin ja solunsalpaajan yhdistelmähoitoa pertutsumabin kanssa tai ilman.

Potilaista, joiden tauti oli levinnyt imusolmukkeisiin, pertutsumabi-ryhmässä arviolta 89,9 % ja standardihoitoryhmässä 86,7 % oli elossa eikä invasiivinen syöpä ollut levinnyt paikallisesti, alueellisesti tai kauemmaksi (4 vuoden arvioitu IDFS-osuus). Ero riskissä oli siis 3,2 % pertutsumabin hyväksi (HR 0,77 ja 95 %:n LV 0,66–0,96). Alaryhmäanalyysien tulokset eivät sellaisenaan anna viitteitä siitä, että suhteellinen teho olisi oleellisesti erilainen hormonireseptoripositiivisten tai -negatiivisten kasvainten hoidossa. Absoluuttinen hyöty hormonireseptorinegatiivisten kasvainten hoidossa on kuitenkin suurempi kuin hormonireseptoripositiivisilla kasvaimilla johtuen suuremmasta uusiutumisriskistä näillä potilailla. Tutkimuksen seuranta-aika on vielä toistaiseksi liian lyhyt elossaoloaikatulosten (OS) tarkasteluun. Tämänhetkinen tutkimusnäyttö ei myöskään riitä perusteeksi hoidon rajaamiselle potilaan iän, kasvaimen koon tai HER2-pitoisuuden perusteella.

Yhden potilaan keskimääräiset lääkekustannukset listahinnoin ovat 76 000 euroa, kun potilas saa pertutsumabin, trastutsumabin ja solunsalpaajan yhdistelmähoitoa. Ilman pertutsumabia kustannukset ovat vastaavasti 29 300 euroa, eli pertutsumabi-hoidon lisäkustannukset ovat keskimäärin 46 700 euroa potilasta kohti. Mikäli 200 potilasta Suomessa vuosittain saisi trastutsumabi- ja solunsalpaajahoidon lisäksi myös pertutsumabia, vuosittainen lisäkustannus olisi noin 9,3 miljoonaa euroa verrattuna siihen, että pertutsumabia ei käytetä tässä käyttöaiheessa. Arvioinnissa ei tehty erillistä kustannusvaikuttavuusanalyysia, mutta esimerkiksi NICE:n alustavien tulosten perusteella hoito tuskin on kustannusvaikuttavaa ainakaan sen listahinnalla.

Kokonaisuudessaan pertutsumabi-hoidon tuoma lisähyöty on vähäinen varhaisvaiheen HER2-positiivisen rintasyövän liitännäishoitona huolimatta siitä, että hoitoa kohdennetaan korkean uusiutumisriskin potilaisiin. Toisaalta uusiutumisriskin vähäiselläkin pienentämisellä on suuri merkitys hoidettaessa sairauksia, joissa potilasjoukko on suuri ja taudin leviämisen seuraukset ovat vakavia.

Lääkealan turvallisuus- ja kehittämiskeskus Fimean lakisääteisiin tehtäviin kuuluu lääkkeiden hoidollisen ja taloudellisen arvon arviointien tuottaminen ja kokoaminen. Arvioinnissa esitetyt tulokset ja näkökulmat eivät korvaa yksittäisen potilaan hoitopäätösten kohdalla terveydenhuollon ammattilaisen tekemää arviota, jossa otetaan tarkemmin huomioon potilaan yksilöllinen tilanne, esimerkiksi muut sairaudet.

# RESUMÉ

---

**Hyvärinen A, Härkönen U, Kiviniemi V, Oravilahti T. Pertuzumab i adjuvant behandling av tidig HER2-positiv bröstcancer. Säkerhets- och utvecklingscentret för läkemedelsområdet Fimea. Publikationsserien Fimea utvecklar, utvärderar och informerar 13/2018. 33 s. ISBN 978-952-5624-93-9.**

Bröstcancer är den vanligaste cancerformen hos kvinnor i Finland. Hos största delen av patienterna hittas canceren tidigt. En tidig bröstcancer betyder cancer som är primär, invasiv, inte metastaserad, och regionala lymfkörtlarna kan vara positiva eller negativa. Målet för behandling av denna tidiga bröstcancer är att patienten ska bli återställd och att adjuvant behandling efter operationen ska minska risken för återfall i sjukdomen. Med HER2-positiv bröstcancer avses cancer där HER2-genen till följd av mutation har förökats jämfört med det normala. Andelen HER2-positiva cancerformer uppskattas till cirka 15 %. Risken för återfall av HER2-positiva bröstcancerformer klassas som hög och adjuvant behandling ges därför nästan till alla HER2-positiva patienter även vid tidig bröstcancer.

Pertuzumab är en monoklonal antikropp vars effekt riktar sig mot cancercellernas HER2-receptor (anti-HER2-läkemedel). I terapeutiska indikationen för pertuzumab förutsätts adjuvant behandling av tidig bröstcancer riktas till patienter med hög återfallsrisk. Med dessa avses patienter med lymfkörtelpositiv eller hormonreceptornegativ sjukdom. Evidens på effekterna av pertuzumab vid denna indikation baserar sig på den randomiserade studien AP-HINITY i fas III där 4 805 patienter fick kombinationsbehandling med trastuzumab och kemoterapi tillsammans med eller utan pertuzumab.

Av de patienter med lymfkörtelpositiv sjukdom levde uppskattningsvis 89,9 % i pertuzumabgruppen och 86,7 % i standardbehandlingsgruppen och invasiv cancer hade inte spridit sig lokalt, regionalt eller längre bort (4 års uppskattad IDFS-andel). Riskskillnaden var således 3,2 % till fördel för pertuzumab (hazardkvot 0,77 och 95 % konfidensintervall 0,66–0,96). Resultaten av subgruppsanalyserna tyder inte direkt på att den relativa effekten skulle vara märkbart annorlunda vid behandling av hormonreceptorpositiva eller hormonreceptornegativa tumörer. Den absoluta nyttan vid behandling av hormonreceptornegativa tumörer är emellertid större än vid hormonreceptorpositiva tumörer beroende på högre återfallsrisk hos dessa patienter. Studiens uppföljningstid är hittills för kort för en granskning av resultaten gällande överlevnadstid (OS). De nuvarande evidens räcker inte heller som grund för att begränsa behandlingen enligt patientens ålder, tumörens storlek eller HER2-koncentrationen.

De genomsnittliga läkemedelskostnaderna för en patient uppgår enligt listpriset till 76 000 euro när patienten får en kombinationsbehandling med pertuzumab, trastuzumab och kemoterapi. Utan pertuzumab är motsvarande kostnader 29 300 euro, dvs. extrakostnaderna för behandlingen med pertuzumab uppgår i genomsnitt till 46 700 euro per patient. Om 200 patienter i Finland årligen skulle få pertuzumab utöver trastuzumab- och kemoterapibehandlingen skulle den årliga extrakostnaden uppgå till cirka 9,3 miljoner euro jämfört med att pertuzumab inte används för denna indikation. I utvärderingen gjordes ingen separat analys av kostnadseffektiviteten, men till exempel enligt de preliminära resultaten från NICE är behandlingen knappast kostnadseffektiv, åtminstone inte med listpriset.

Totalt sett är tilläggsnyttan med pertuzumab liten som adjuvant behandling av HER2-positiv tidig bröstcancer trots att behandlingen riktas till patienter med hög återfallsrisk. Å andra sidan har även en liten minskning av återfallsrisken stor betydelse vid behandling av sjukdomar där patientgruppen är stor och följderna av sjukdomsspridning är allvarliga.

Till Säkerhets- och utvecklingscentret för läkemedelsområdet Fimeas lagtima uppgifter hör att producera och sammanställa utvärderingar av det terapeutiska och ekonomiska värdet av läkemedel. De resultat och aspekter som framförs i föreliggande utvärdering ersätter inte en utvärdering som hälso- och sjukvårdspersonal har gjort beträffande en enskild patients behandlingsbeslut i vilken patientens individuella situation, exempelvis övriga sjukdomar, tas mer exakt i beaktande.

# ABSTRACT

---

**Hyvärinen A, Härkönen U, Kiviniemi V, Oravilahti T. Pertuzumab in the adjuvant treatment of early-stage HER2-positive breast cancer. Finnish Medicines Agency Fimea. Serial Publication Fimea Develops, Assesses and Informs 13/2018. 33 p. ISBN 978-952-5624-93-9.**

Breast cancer is the most common cancer in women in Finland. In the majority of patients, cancer is diagnosed at an early stage. An early-stage breast cancer means a non-metastatic primary invasive tumour, with positive or negative axillary lymph nodes. In the treatment of such early-stage breast cancer, the objective is to cure the patient, and the adjuvant treatment aims at reducing the risk of recurrence. HER2-positive breast cancer means a cancer where the HER2 gene has multiplied as compared to normal as a result of a mutation. The proportion of HER2-positive cancers is estimated to be around 15%. HER2-positive cancers are classified as having a high risk of recurrence, for which reason adjuvant treatment is administered to nearly all HER2-positive patients also in the case of an early-stage breast cancer.

Pertuzumab is a monoclonal antibody that acts on the HER2 receptor of cancer cells (anti-HER2 medicine). In the therapeutic indication of pertuzumab, the adjuvant treatment of early-stage breast cancer is required to be targeted at patients with a high risk of recurrence. These mean patients whose cancer has progressed to the lymph nodes or whose tumour is hormone receptor negative. Evidence of the effects of pertuzumab for this indication is based on a randomised phase III APHINITY trial where 4,805 patients received a combination of trastuzumab and chemotherapy with or without pertuzumab.

Of the patients whose cancer has progressed to the lymph nodes, approximately 89.9% in the pertuzumab group and 86.7% in the standard treatment group were alive and the invasive cancer had not spread locally, regionally or further (the estimated 4-year IDFS rate). The risk difference was thus 3.2% in favour of pertuzumab (HR 0.77; 95% CI 0.66–0.96). The results of subgroup analyses do not, as such, imply that the relative efficacy would be essentially different in the treatment of hormone receptor positive or hormone receptor negative tumours. However, the absolute benefit in the treatment of hormone receptor negative tumours is greater than in the treatment of hormone receptor positive tumours due to a higher risk of recurrence in these patients. To date, the follow-up time of the trial is too short for assessing the overall survival (OS) results. The current research evidence is also insufficient for targeting the treatment based on the patient's age, the size of the tumour or HER2 concentration.

The average pharmaceutical costs of a single patient at list prices amount to EUR 76,000 when the patient receives a combination of pertuzumab, trastuzumab and chemotherapy. Conversely, without pertuzumab, the costs amount to EUR 29,300, meaning that the additional costs of pertuzumab treatment are EUR 46,700 per patient on average. If 200 patients in Finland were to also receive pertuzumab in addition to trastuzumab and chemotherapy, the annual additional costs would amount to EUR 9.3 million compared to a situation where pertuzumab was not used for this therapeutic indication. No separate cost-effectiveness analysis was carried out in the assessment, but based on NICE's preliminary results, for example, the treatment would hardly be cost-effective, at least with its list price.

Overall, pertuzumab has a minor additional benefit as an adjuvant treatment of early-stage HER2-positive breast cancer regardless of targeting the treatment at patients with a high risk of recurrence. On the other hand, even a minor reduction in the risk of recurrence is of great significance, when the patient population is large and the consequences of disease progression are severe.

The legislative duties of the Finnish Medicines Agency Fimea include providing assessments of the therapeutic and economic value of pharmacotherapies. The results and perspectives presented in this assessment do not substitute the clinical decision made by a health care professional regarding an individual patient's treatment, in which more attention is given to the patient's individual situation, including comorbidities and prior medical history.

# LYHENTEET

---

ADCC	antibody-dependent cell-mediated cytotoxicity, vasta-aineriippuvainen soluvälitteinen sytotoksisuus
anti-HER2-lääke	HER2-reseptoriin kohdentuva lääkeaine
CEP17	chromosome enumeration probe 17
CHMP	Committee for Medicinal Products for Human Use, Euroopan lääkeviraston ihmislääkekomitea
DFS	disease-free survival, tauditon elossaoloaika.
DRFI	distant recurrence-free interval, etäpesäkkeiden uusiutumismvapaa aika. DRFI oli APHINITY-tutkimuksen toissijainen tulomuuttuja ja sillä tarkoitettiin aikaa satunnaistamisesta rintasyövän uusiutumiseen etäpesäkkeisenä.
EPAR	Euroopan lääkeviraston (EMAn) arviointilausunto (European public assessment report)
FEC	solunsalpaajahoito, joka sisältää fluorourasiilia + epirubisiinia + syklofosfamidia
HER2	human epidermal growth factor receptor 2, ihmisen epidermaalisen kasvutekijän reseptori 2
HR	hazard ratio, hasardisuhde
IDFS	invasive disease free survival, elossaoloaika ilman invasiivista tautia. IDFS oli APHINITY-tutkimuksen ensisijainen tulomuuttuja ja 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. Muita uusia primaarisyöpiä kuin rintasyöpää ei laskettu tapahtumaksi.
i.v.	annostelu laskimoon
NICE	National Institute for Health and Care Excellence, Englannin ja Walesin arviointiviranomainen
pCR	pathological complete response, täydellinen patologinen hoitovaste
RFI	recurrence-free interval, taudin uusiutumismvapaa aika
s.c.	annostelu ihon alle
STEEP	standardized definitions for efficacy end points in adjuvant breast cancer trials, järjestelmä rintasyövän adjuvanttihoidon kliinisten kokeiden tehon lopputulosmuuttujien standardoimiseksi

# 1 JOHDANTO

---

Rintasyöpä on yleisin naisten syöpä Suomessa, ja uusien diagnoosien määrä on viime vuosikymmenien aikana jatkuvasti lisääntynyt. Rintasyövän ikävakioitu ilmaantuvuus on 2,3-kertaistunut Suomessa viimeisten 40 vuoden aikana. Vuonna 2015 uusia rintasyöpiä diagnosoitiin 5 161 naisella, mikä vastaa noin kolmasosaa kaikista naisilla todetuista uusista syövistä. Vuonna 2015 rintasyöpään kuoli 841 naista, mikä oli noin 15 % kaikista syöpäkuolemista naisilla. (Suomen Syöpärekisteri 2018).

Rintasyövän todetaan levinneen diagnoosihetkellä muihin elimiin vain noin 10 %:lla potilaita. Valtaosalla potilaista syöpä löydetään varhain, eikä diagnoosihetkellä todeta etäpesäkkeitä. Varhaisen vaiheen rintasyövällä tarkoitetaan ei-metastasoitunutta, primaarista, invasiivista rinnan syöpäkasvainta, jossa kinalon imusolmukkeet voivat olla positiivisia tai negatiivisia. Näillä varhaisvaiheen rintasyöpäpotilailla hoidon tavoite on parantaa potilas (Joensuu & Huovinen 2013).

Rintasyöpä on usein levinnyt rinnan ja alueellisten imusolmukkeiden ulkopuolelle huolimatta siitä, ettei metastaaseja todeta diagnoosihetkellä. Näiden subkliinisten metastaasien tuhoamiseksi annetaan useimmille potilaille heti leikkauksen jälkeen liitännäislääkehoito (adjuvanttihoito). Liitännäislääkehoitojen valinta perustuu ennen kaikkea syövän biologisen alatyypin ja levinneisyyden mukaan määritettävään uusiutumisriskiin ja odotettavissa oleviin hoitovasteisiin eri lääkkeille. (Joensuu & Huovinen 2013).

HER2-positiivisella rintasyövällä tarkoitetaan sellaista syöpää, jossa HER2-geeni on mutaation seurauksena monistunut normaaliin<sup>1</sup> verrattuna. HER2-geenin kopioiden määrän kasvu johtaa ihmisen epidermaalisen kasvutekijän reseptori 2:n yli-ilmentymiseen. Tämä voi saada solut jakautumaan ja kasvamaan normaalia nopeammin, mikä puolestaan voi johtaa rintasyövän kehittymiseen. HER2-status tutkitaan potilaan kudospäätteestä HER2-proteiinin ilmentymistä tutkivaa immuuniväryästä ja/tai geenikopioiden määrää tutkivaa in situ -hybridisaatiotestiä hyödyntäen. Suomessa käytetään ensisijaisesti in situ -hybridisaatiomenetelmää.

Arviot HER2-positiivisten rintasyöpien osuudesta vaihtelevat kirjallisuudessa 10–30 % välillä ja nykyisin osuudeksi arvioidaan usein noin 15 % tai hieman alle (Köninki ym. 2009; Ryden ym. 2009). HER2-positiivisia rintasyöpiä pidetään keskimääräistä aggressiivisempina ja niiden uusiutumisriski luokitellaan korkeaksi<sup>2</sup>. Tämän vuoksi liitännäislääkehoito on osa HER2-positiivisten kasvainten standardihoitoa myös varhaisvaiheen rintasyövässä. Nykyinen HER2-positiivisten kasvainten liitännäislääkehoito sisältää tyypillisesti HER2-reseptoriin kohdentuvan trastutsumabin yhdistettynä solunsalpaajahoitoon (Suomen Rintasyöpäryhmä 2018). Trastutsumabin käyttöönotto liitännäislääkehoitona on parantanut merkittävästi aiemmin huonoennusteisina pidettyjen HER2-positiivisten rintasyöpäpotilaiden ennustetta (mm. Cameron 2017).

Tämän arvioinnin aihe on määritelty **taulukossa 1**. Arvioinnissa käsitellään pertutsumabin käyttöä lisälääkkeenä HER2-positiivisen varhaisvaiheen suuren uusiutumisriskin rintasyöpien liitännäishoidossa. Suurella uusiutumisriskillä viitataan tässä potilaisiin, joiden kasvain on hormonireseptorinegatiivinen tai syöpä on levinnyt imusolmukkeisiin. Anti-HER2-lääke pertutsumabia annostellaan yhden vuoden ajan yhdessä toisen anti-HER2-lääkkeen, trastutsumabin, kanssa. Lisäksi hoidon alussa annetaan solunsalpaajahoitoa, jonka kesto on lyhyempi. Arvioinnissa pertutsumabin vaikutuksia ja kustannuksia verrataan nykyisin käytössä olevan standardihoidon, eli solunsalpaajan ja trastutsumabin yhdistelmään.

<sup>1</sup> Pitäisi olla yksi kopio kummaltakin vanhemmalta.

<sup>2</sup> Lukuun ottamatta aivan pieniä 1–5 mm primaarikasvaimia ilman ainoatakaan imusolmukemetastaasia (pT1aN0) (Suomen Rintasyöpäryhmä 2018). Matalan uusiutumisriskin ilman liitännäislääkehoitoa havaitsee myös Fehrenbacher ym. 2014 HER-positiivisella potilasryhmällä, joilla kasvain < 1 cm eikä imusolmukemetastasoitua ole.



**Taulukko 1.** *Arviointiaiheen määrittely ja rajaus.*

<b>Väestö</b>	Liitännäis- eli adjuvanttihoito aikuispotilaille, joilla on HER2-positiivinen varhaisvaiheen rintasyöpä ja taudin suuri uusiutumisriski <ul style="list-style-type: none"><li>• imusolmukepositiiviset kasvaimet</li><li>• hormonireseptorinegatiiviset kasvaimet</li></ul>
<b>Arvioitava lääkehoito</b>	Pertutumabi + trastutumabi + solunsalpaaja
<b>Vertailuhoito</b>	Trastutumabi + solunsalpaaja
<b>Lopputulokset</b>	Elossaoloaika ilman invasiivista tautia (IDFS) Etäpesäkkeiden uusiutumismvapaa aika (DRFI) Kokonaiselossaoloaika (OS) Haittavaikutukset Kustannukset ja budjettivaikutus (Kustannusvaikuttavuus)

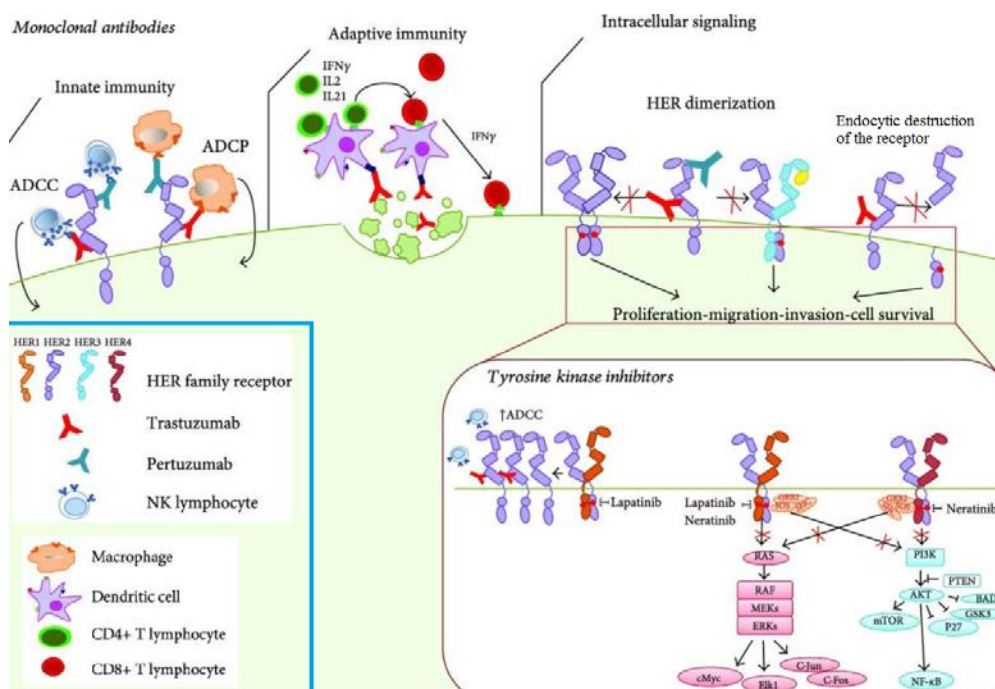
# 2 ARVIOITAVA LÄÄKEHOITO JA VERTAILUHOIDOT

## 2.1 Pertutsumabi ja sen käyttöaiheet

Ihmisen epidermaalisen kasvutekijän reseptori 2 (HER2) on solukalvoreseptori, jonka aktivoituminen johtaa kasvusignaalin välittymiseen solun tumaan (Isola ym. 2000). Aktivoituminen edellyttää dimeerin muodostumista toisen HER2-reseptorin tai jonkin muun HER-perheen reseptorin kanssa (Spector & Blackwell 2009).

Pertutsumabi on monoklonaalisiin vasta-aineisiin kuuluvasyöpälääke, jonka vaikutuskohteena on HER2-reseptorin solunulkoisen osa (anti-HER2-lääke). Pertutsumabin sitoutuminen HER2:een estää heterodimeerimuodostusta HER-perheen muiden reseptorien kanssa (**kuvio 1**). Näistä keskeisin on HER2/HER3-heterodimeerin muodostumisen estyminen. Pertutsumabi sitoutuu eri kohtaan HER2-reseptoria kuin trastutsumabi, jonka toiminta perustuu HER2/HER2-homodimeerin syntymisen estämiseen. Pertutsumabin sitoutuminen estää solunsisäistä signaalinvälitystä. Signaloitireittien estyminen voi johtaa solun kasvun pysähtymiseen ja ohjelmoitua solukuolemaan. Pertutsumabi toimii lisäksi vasta-aineriippuvaisen soluvälitteisen sytotoksisuuden (ADCC) välittäjänä (Pertutsumabi-valmisteyhteenveto).

Pertutsumabia käytetään rintasyövän liitännäishoitona yhdessä trastutsumabin kanssa. Myös trastutsumabi sitoutuu HER2:een, mutta sen vaikutusmekanismi on erilainen (**kuvio 1**). Pertutsumabin ja trastutsumabin vaikutusmekanismien ajatellaan olevan toisiaan täydentäviä. Trastutsumabia ei siksi ole tarkoituksenmukaista korvata pertutsumabilla, vaan käyttää pertutsumabia lisälääkkeenä yhdistelmässä (Pertutsumabi-valmisteyhteenveto).



**Kuvio 1.** Pertutsumabin, trastutsumabin ja tyrosiinikinaasin estäjien vaikutusmekanismi. Lähde: Di Modica ym. 2017.

Varhaisvaiheen rintasyövän hoidossa pertutsumabi on tarkoitettu käytettäväksi yhdistelmänä trastutsumabin ja solunsalpaajahoidon kanssa:

- HER2-positiivista, paikallisesti edennyttä, tulehduksellista tai varhaisvaiheen rintasyöpää sairastavien aikuispotilaiden neoadjuvanttihoitoon, kun taudin uusiutumisen riski on suuri
- varhaisvaiheen HER2-positiivista rintasyöpää sairastavien aikuispotilaiden adjuvanttihoitoon, kun taudin uusiutumisen riski on suuri.

Tässä arvioinnissa käsiteltävässä adjuvanttihoitossa pertutsumabia annetaan yhdistelmänä trastutsumabin kanssa yhteensä yhden vuoden ajan (18 hoitosykliin asti tai kunnes tauti uusiutuu tai ilmaantuu haittavaikutuksia, jotka eivät ole hoidettavissa) osana varhaisvaiheen rintasyövän kokonaisuhoitoa. Hoitoon pitää kuulua tavanomainen solunsalpaajahoito (Pertutsumabi-valmisteyhteenveto).

Kun pertutsumabi annostellaan trastutsumabin kanssa, annetaan kumpaakin lääkettä kolmen viikon välein. Suositeltu pertutsumabin aloitusannos on 840 mg 60 minuutin kestoisena infuusiona laskimoon, jonka jälkeen annetaan kolmen viikon välein ylläpitoannoksena 420 mg 30–60 minuutin kestoisena infuusiona (Pertutsumabi-valmisteyhteenveto).

Varhaisvaiheen rintasyövän käyttöaiheiden ohella pertutsumabilla on käyttöaihe myös etäpesäkkeisen rintasyövän hoitoon. Etäpesäkkeisen rintasyövän hoito on oma kokonaisuutensa, eikä sitä käsitellä tässä arvioinnissa.

## 2.2 Hoitovaihtoehdot varhaisvaiheen HER2-positiivisen rintasyövän hoidossa

Varhaisvaiheen liitännäislääkehoitojen tavoitteena on pienentää syövän uusiutumisen riskiä. Erityisesti halutaan ehkäistä etäpesäkkeisen taudin kehittymistä, koska nimenomaan tämä johtaa potilaan elinajan lyhenemiseen. Syövän uusiutuessa etäpesäkkeisenä, parantava hoito ei tyypillisesti ole enää mahdollista. Tällöin keskitytään potilaan taudin etenemisen hidastamiseen ja potilaan elinajan pidentämiseen sitä kautta sekä levinneeseen rintasyövän aiheuttaminen oireiden hoitoon ja elämänlaadun säilyttämiseen.

### Varhaisvaiheen HER2-positiivisen rintasyövän nykyinen liitännäislääkehoito

Suomen Rintasyöpäryhmä on päivittänyt rintasyövän hoitosuosituksen keväällä 2018, jolloin pertutsumabilla ei vielä ollut käyttöaihetta HER2-positiivisen varhaisvaiheen rintasyövän liitännäishoitoon. Mahdollisesti siitä syystä suosituksessa ei oteta kantaa pertutsumabin käyttöön tässä käyttöaiheessa.

Varhaisvaiheen HER2-positiivisen rintasyövän liitännäishoitona annetaan suomalaisen hoitosuosituksen mukaan 6–8 sykliä solunsalpaajaa kolmen viikon välein ja trastutsumabihoitoa yhden vuoden ajan. Solunsalpaajien käyttöä saattavat rajoittaa potilaan ikä ja muut sairaudet (Suomen Rintasyöpäryhmä 2018). Suomalaisessa käytännössä liitännäislääkehoito annetaan valtaosalle potilaista leikkauksen jälkeen. Kliinisen asiantuntijan mukaan leikkausta edeltävän neoadjuvanttihoitoon käyttö varhaisvaiheen rintasyövän hoidossa on kokonaisuutena ottaen Suomessa verrattain harvinaista. Se rajoittuu lähinnä primaaristi ei-leikattavissa oleviin syöpiin ja hyvin aggressiivisiin rintasyöpiin. HER2-positiivista rintasyöpää sairastavien osalta neoadjuvanttihoitoa käytetään myös varhaisvaiheen rintasyövässä, kun taudin uusiutumisen riski on suuri.

Solunsalpaajahoidoksi löytyy hoitosuosituksesta useita vaihtoehtoja. Standardihoitossa aloitetaan kolmella sykliä dosetakselia (80 mg/m<sup>2</sup>), jonka jälkeen annetaan kolme sykliä FEC75-hoitoa. FEC75 sisältää syklofosfamidia 600 mg/m<sup>2</sup>, epirubisiinia 75 mg/m<sup>2</sup> ja fluorasiilia 600 mg/m<sup>2</sup>. Epirubisiini-annosta voidaan pienentää tai korvata se kokonaan esimerkiksi metotreksaatilla, mikäli potilaan yleiskunto tai mahdollinen sydänsairaus estävät täyden annoksen käytön (Suomen Rintasyöpäryhmä 2018).

Lisäksi rinnan säästävän operaation jälkeen annetaan sädehoito lähes kaikille potilaille ainakin rinnan alueelle. Rinnan poiston jälkeen sädehoitoa suositella kinalometastasoinnin yhteydessä, mutta muutoin vain T3- ja T4- luokan (ihoinvaasio) kasvaimissa (Suomen Rintasyöpäryhmä 2018).

On mahdollista, että HER2-positiivinen rintasyöpä on lisäksi myös hormonireseptoriposiitivinen (estrogeeni- ja/tai progesteronireseptoriposiitivinen). Tällöin liitännäislääkehoitoon lisätään yleensä myös hormonihoido. Hormonireseptoriposiitivisia potilaita arvioidaan olevan noin 50 % HER2-positiivisista rintasyövästä (mm. Lal ym. 2005; Cameron ym. 2017).

## Trastutsumabiin liittyvät tulokset

Trastutsumabia on käytetty varhaisvaiheen HER2-positiivisen rintasyövän liitännäishoidossa jo runsaan kymmenen vuoden ajan. Suurimmat trastutsumabin vaikutuksia koskevat tutkimukset tässä käyttöaiheessa ovat HERA (HERceptin Adjuvant), BCIRG-006 sekä yhdistetty aineisto NSABP B-31- ja NCCTG N9831 -kokeista. Kaikissa mainituissa tutkimuksissa on havaittu trastutsumabin vähentävän taudin uusiutumiseriskiä merkittävästi verrattuna pelkkään solunsalpaajahoitoon. Tutkimusten keskeisimmät tulokset on koottu **taulukkoon 2**. (Perez ym. 2014; Slamon ym. 2015; Cameron ym. 2017).

**Taulukko 2.** Trastutsumabin hoitotulokset adjuvanttitutkimuksissa.

	HERA (ITT-populaatio)		BCIRG-006 <sup>b</sup>		NSABP B-31 & NCCTG N9831	
Mediaani seuranta-aika (vuotta)	11,0		10,3		8,4	
N	1 702	1 697	1 074	1 073	2 028	2 018
Koehaara	T <sup>a</sup>	L	T <sup>c</sup>	L	T	L
DFS-vapaa osuus, % viimeisin analyysi	69,3 %	62,5 %	74,6 %	67,9 %	73,7 %	62,2 %
OS-osuus, % viimeisin analyysi <sup>d</sup>	79,4 %	72,9 %	85,9 %	78,7 %	84,0 %	75,2 %

T = trastutsumabi; L = lume. <sup>a</sup>raportoidaan yhden vuoden trastutsumabi saaneiden tulokset; <sup>b</sup> Lähde: CCO 2015; <sup>c</sup> solunsalpaaja AC-TH-haaran (doksorubiini + syklofosfamidi, jota seuraa dosetakseli ja trastutsumabi) tulokset

HERA-tutkimuksessa havaittiin, ettei kahden vuoden trastutsumabi-hoito pienennä taudin uusiutumiseriskiä yhden vuoden pituiseen hoitoon verrattuna (Goldhirsch ym. 2013). Suomalaiset tutkijat ovat tutkineet, tarvitaanko trastutsumabi-hoitoa yhden vuoden ajan vai päättäisiinkö lyhyemmälläkin hoidolla yhtä hyvin tuloksiin. SOLD-tutkimuksen tulosten perusteella 9 viikon mittaista trastutsumabi-hoitoa ei kuitenkaan voida pitää yhtä hyvänä kuin vuoden pituista (Joensuu ym. 2018). Sen sijaan PERSEPHONE-tutkimuksen tulosten mukaan 6 kuukauden trastutsumabi-hoidon tulokset eivät eronneet 12 kuukauden hoidon tuloksista (Earl ym. 2018).

## Neratinibi

Varhaisvaiheen HER2-positiivisten rintasyöpäpotilaiden hoidossa on tutkittu useita erilaisia lisälääkkeitä, joilla taudin uusiutumiseriskiä voitaisiin pienentää. **Neratinibi** on EGFR-, HER2- ja HER4-toimintaa estävä tyrosiinikinaasin estäjä. ExteNET-tutkimukseen osallistui 2 840 HER2-positiivista varhaisvaiheen rintasyöpää sairastavaa naista, ja pääasiallisena lopputuloksena tutkittiin elossaoloaika ilman invasiivista tautia (IDFS)<sup>3</sup>. Potilaat satunnaistettiin saamaan joko lumetta tai neratinibia yhden vuoden ajan trastutsumabi-liitännäishoidon jälkeen. Tutkimus antoi viitteitä siitä, että hormonireseptoripositivisten alaryhmä voisi hyötyä neratinibi-hoidosta keskimääräistä enemmän (HR 0,58 ja 95 %:n LV: 0,41–0,82). (Martin ym. 2017.)

Syyskuussa 2018 Euroopan komissio myönsi neratinibille myyntiluvan varhaisvaiheen HER2-positiivisen rintasyövän hoidossa. Hoito on tarkoitettu trastutsumabia sisältävän liitännäishoidon jatkohoidoksi (Neratinibi-valmisteyhteenveto). Siksi neratinibi ei suoraan sovellu pertutsumabin vertailuhoidoksi tässä Fimean arvioinnissa.

<sup>3</sup> Lopputulosmuuttujan määrittely poikkesi standardoidusta STEEP kriteeristä niin, ettei muiden kuin rintasyövän uusia primaarikasvaimia luettu tapahtumiksi. Syynä tällä määrittelyllä oli lupaviranomaisten (FDA & CHMP) palaute.

# 3 KLIININEN VAIKUTTAVUUS JA TURVALLISUUS

## 3.1 Pertutsumabin vaikutuksia koskevat tutkimukset

Pertutsumabilla saadut suotuisat hoitotulokset HER2-positiivisen etäpesäkkeisen rintasyövän hoidossa (CLEOPATRA) sekä paikallisesti edenneen tai varhaisvaiheisen HER2-positiivisen rintasyövän neoadjuanttihoidossa (NeoSphere) antoivat aiheen tutkia pertutsumabin mahdollista hyötyä myös varhaisvaiheisen rintasyövän liittämisestä lääkehoitona. Asiaa tutkittiin APHINITY-tutkimuksen avulla. Kirjallisuushaussa ei tunnistettu muita oleellisia arvioinnin kohteena olevaa valmistetta ja tässä käsiteltävää käyttöaihetta koskevia tutkimuksia.

### APHINITY-tutkimus (BO25126, NCT01358877)

APHINITY on satunnaistettu, kaksoissokkoutettu, lumekontrolloitu faasin III monikeskustutkimus. Syövän tuli olla joko levinnyt alueellisiin imusolmukkeisiin tai primaarikasvaimen läpimitan tuli olla > 1cm. Kuitenkin rekrytoinnin alussa (protokolla A) mukaan hyväksyttiin myös imusolmukenegatiivista syöpää sairastavat potilaat, joilla primaarikasvain oli 0,5–1,0 cm, mikäli heillä esiintyi ainakin yksi muu riskitekijä<sup>4</sup> (von Minckwitz ym. 2017).

Tutkimuksen sisäänottokriteereitä muutettiin, kun 3 655 potilasta oli saatu rekrytoitua (protokolla A). Samalla tutkimukseen rekrytoitavien kokonaismäärää kasvatettiin 4 800:aan. Alussa rekrytoituissa havaittiin ennakoitua suurempi osuus potilaita, joilla tauti ei ollut levinnyt imusolmukkeisiin. Tällaisten potilaiden mukaan ottamista rajoitettiin rekrytoinnin loppuvaiheen ajaksi, koska tutkimukseen haluttiin imusolmukepositiivisia kasvaimia suunnitteluvaiheessa ennakoitun osuuden mukaan (protokolla B). Tutkijat eivät osaa sanoa syytä imusolmukenegatiivisten potilaiden ennakoitua suurempaan määrään rekrytointivaiheessa. Tutkimuksen tähänastiset tulokset vaikuttavat imusolmukepositiivisten potilaiden osalta yhteneväisiltä rekrytointiprotokollasta riippumatta (von Minckwitz ym. 2017).

Tutkimukseen osallistui siis 4 805 varhaisvaiheen HER2-positiivista rintasyöpää sairastavaa potilasta, joiden primaarikasvain oli poistettu leikkauksella ennen satunnaistamista (von Minckwitz ym. 2017). Potilaista 53–55 %:lle oli tehty rinnan poistoleikkaus ja lopuille rinnan säästävä leikkaus (EPAR 2018). Potilaiden HER2-status varmistettiin keskitetysti IHC- ja FISH-testejä hyödyntäen. Potilaalla ei saanut olla aikaisempaa rintasyöpädiagnoosia. Potilaat satunnaistettiin saamaan joko pertutsumabia tai lumetta yhdistelmänä trastutsumabin ja solunsalpaajan kanssa (von Minckwitz ym. 2017).

Tutkijat valitsivat potilaille yksilöllisesti yhden seuraavista solunsalpaajahoidoista:

- 3 tai 4 hoitosykliä 5-fluorourasiilia, epirubisiinia ja syklofosfamidia (FEC-hoitoa) tai 5-fluorourasiilia, doksorubisiinia ja syklofosfamidia (FAC-hoitoa), jonka jälkeen 3 tai 4 hoitosykliä dosetakselia tai 12 hoitosyklin ajan viikoittain paklitakselia
- 4 hoitosykliä doksorubisiinia ja syklofosfamidia (AC-hoitoa) tai epirubisiinia ja syklofosfamidia (EC-hoitoa), jonka jälkeen 3 tai 4 hoitosykliä dosetakselia tai 12 hoitosyklin ajan viikoittain paklitakselia
- 6 hoitosykliä dosetakselia yhdistelmänä karboplatiinin kanssa.

Noin 78 % potilaista sai antrasykliiniä eli epirubisiinia tai doksorubisiinia sisältävää solunsalpaajaa ja loput 22 % dosetakselin ja karboplatiinin yhdistelmää. Trastutsumabi ja pertutsumabi aloitettiin vasta mahdollisen antrasykliini-solunsalpaajan jälkeen (von Minckwitz ym. 2017).

Ensisijainen päätetapahtuma tutkimuksessa oli elossaoloaika ilman invasiivista tautia (invasive disease-free survival, IDFS). Tämä määriteltiin ajaksi satunnaistamisesta invasiivisen

<sup>4</sup> Histologinen erilaistumisaste (grade) 3, estrogeeni- tai progesteroninegatiivisuus, ikä alle 35.

rintasyövän paikalliseen tai alueelliseen ensimmäiseen uusiutumiseen samassa rinnassa, uusiutumiseen etäpesäkkeenä, invasiivinen rintasyövän ilmaantumiseen toisessa rinnassa tai kuolemaan mistä tahansa syystä. Muita uusia primaarisyöpiä kuin rintasyöpää ei laskettu tapahtumaksi.

Toissijaisia tehon päätetapahtumia olivat elossaoloaika ilman invasiivista tautia, mukaan lukien uusi muu primaarisyöpä (IDFS tai IDFS-SPNBC), kokonaiselossaoloaika (OS), tauditon elossaoloaika (DFS), taudin uusiutumismisvapaa aika (RFI) ja etäpesäkkeiden uusiutumismisvapaa aika (DRFI).

APHINITY-tutkimusväestön ominaispiirteet on esitetty **liitteessä 1**. Pertutsumabi- ja lumeryhmän potilaat vaikuttavat vastaavan toisiaan hyvin ominaispiirteiden jakaumien suhteen niin koko hoitoaiepopulaatiossa (ITT-populaatiossa) kuin imusolmukepositiivisten ja hormonireseptorinegatiivisten kasvainten ryhmässäkin (myyntiluvan haltijan toimittama aineisto).

Tämä arviointi perustuu analyysituloksiin, kun tutkimuksen seuranta-ajan mediaani oli noin 45 kuukautta (data cut-off 19.12.2016). APHINITY-tutkimuksen seurannan on myös suunniteltu jatkuvan noin 10 vuoteen asti potilaiden satunnaistamisesta (EPAR 2018).

### 3.2 Meneillään olevat tutkimukset

Pertutsumabia tutkittiin rintasyövän hoidossa ensiksi etäpesäkkeisen taudin hoitona (CLEOPATRA) sekä rintasyövän neoadjuvanttihoitona (mm. NeoSphere, TRYPHAENA). Näistä tutkimuksista saatujen tulosten nojalla, pertutsumabi-hoitoa on alettu tutkia myös varhaisvaiheen HER2-positiivisen rintasyövän liitännäislääkehoitona. ClinicalTrials-tietokantaan tehtiin haku (18.7.2018) hakusanoilla "pertutsumab" ja "adjuvant". Haun tulokset on kuvattu **liitteessä 2**. Tässä alaluvussa kuvataan arviointiaiheen kannalta merkityksellisimmät meneillään olevat tutkimukset, joiden tuloksia on odotettavissa lähivuosina.

BERENICE- (NCT02132949), KRISTINE- (NCT02131064) ja PEONY- (NCT02586025) tutkimuksissa tutkitaan sellaista trastutsumabin ja pertutsumabin yhdistelmähoitoa varhaisvaiheen HER2-positiivisessä rintasyövässä, joka alkaa neoadjuvanttihoitona ja jatkuu tämän jälkeen adjuvanttihoitona yhteensä vuoden ajan.

Arvioinnin kannalta erityisen mielenkiintoinen on faasin III BOLD-1-tutkimus (NCT02625441). Tässä tutkimuksessa verrataan nykyistä lyhyemmän (latausannos ja sitten kolme hoitosykliä) pertutsumabi-lisälääkehoidon hoitovaikutuksia standardipituisen yhden vuoden hoitoon neoadjuvantti- tai adjuvanttihoitoa saavilla potilailla. Mikäli lyhyt hoito osoittautuisi teholtaan standardihoitoa vastaavaksi, saavutettaisiin merkittäviä säästöjä sekä ehkäistäisiin lääkehaittoja. (ClinicalTrials 2018)

Faasin III tutkimuksessa (NCT03493854) verrataan satunnaistetussa asetelmassa pertutsumabin ja trastutsumabin ihonalaista (s.c.) kiinteän annoksen annostelua perinteiseen suonsisäiseen annosteluun (i.v.). Mikäli hoitotulokset eivät poikkea toisistaan eri tutkimushaarojen välillä, voidaan harkita siirtymistä potilaan ja hoitohenkilökunnan kannalta i.v.-annostelua helpompaan s.c.-annosteluun.

Maininnan arvoinen on myös faasin III KAITLIN-tutkimus (NCT01966471), jossa verrataan trastutsumabin ja pertutsumabin yhdistelmähoitoa pertutsumabin ja trastutsumabiantansiniin (T-DM1) yhdistelmähoitoon varhaisvaiheen HER2-positiivisen rintasyövän liitännäishoitona.

### 3.3 Pertutsumabi-hoidon vaikutus hoidon lopputuloksiin

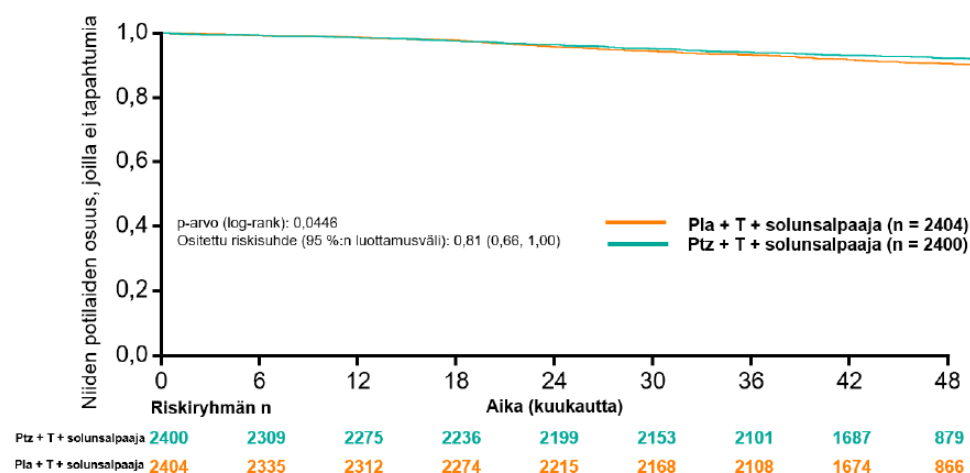
APHINITY-tutkimuksessa seurannan mediaani arvion ajankohtana oli 45,4 kuukautta. Tehonäytön keskeisimmät tulokset APHINITY-tutkimuksen hoitoaiepopulaatiosta (ITT) on koottu **taulukkoon 3**. Kokonaiselossaoloajan (OS) suhteen ei vielä voida tehdä päätelmiä, koska seuranta-aika tämän päätetapahtuman tutkimiseksi on liian lyhyt ja tapahtumia on vähäinen määrä.

**Taulukko 3.** Pertutsumabin hoitovaikutukset APHINITY-tutkimuksessa, mediaaniseuranta-aika 45,4 kk (EPAR 2018).

		Pertutsumabi + trastutsumabi + solunsalpaaja N = 2 400	Trastutsumabi + solunsalpaaja N = 2 404	Hasardisuhde (HR) (95 %:n luottamusväli)
<b>Ensisijainen päätetapahtuma (potilaita, joilla tapahtuma)</b>				
IDFS	N (%)	171 (7,1)	210 (8,7)	0,81 (0,66–1,00)
<b>Toissijaiset päätetapahtumat (potilaita, joilla tapahtuma)</b>				
IDFS-SPNBC	N (%)	189 (7,9)	230 (9,6)	0,82 (0,68–0,99)
DFS	N (%)	192 (8,0)	236 (9,8)	0,81 (0,67–0,98)
RFI	N (%)	138 (5,8)	173 (7,2)	0,79 (0,63–0,99)
OS	N (%)	80 (3,3)	89 (3,7)	0,89 (0,66–1,21)
DRFI	N (%)	119 (5,0)	145 (6,0)	0,82 (0,64–1,04)

<sup>a</sup> **IDFS** = elossaoloaika ennen invasiivista tautia; **IDFS-SPNBC** = IDFS + uusi muu primaarisyöpä kuin rintasyöpä; **DFS** = tauditon elossaoloaika; **RFI** = taudin uusiutumismvapaa aika; **OS** = kokonaiselossaoloaika; **DRFI** = etäpesäkkeiden uusiutumismvapaa aika

Ensisijaisia päätetapahtumia (IDFS) oli pertutsumabi-ryhmässä 171 kappaletta ja lumeryhmässä 210 kappaletta. Invasiivisesta taudista vapaiden potilaiden Kaplan-Meier-käyrästä esitöoitu osuus 4 vuoden kohdalla oli pertutsumabi-hoitoa saaneessa ryhmässä 92,3 % verrattuna lumeryhmän 90,6 %:iin. Absoluuttisesti ero on siis pertutsumabi-ryhmän hyväksi 1,7 prosenttiyksikköä. Tällöin ositettu hasardisuhde: HR = 0,81, 95 %:n luottamusväli 0,66–1,00 ja  $p=0,045$  (Pertutsumabi-valmisteyhteenveto)<sup>5</sup>. Aiemmassa analyysissä kolmen vuoden kohdalla invasiivisesta taudista vapaiden potilaiden Kaplan-Meier-käyrästä esitöoitu osuus oli 94,1 % pertutsumabi-ryhmässä ja 93,2 % lumeryhmässä (von Minckwitz ym. 2017). **Kuvio 2** nähdään, että hoitohaarojen Kaplan-Meier-käyrät kulkevat aluksi aivan päällekkäisinä. Vasta noin 24 kuukauden kohdalla käyrät alkavat hiukan erota.



**Kuvio 2.** Ensisijaisen päätetapahtuman (IDFS) Kaplan-Meier-käyrä. Pla = lume; Ptz = pertutsumabi; T = trastutsumabi. Lähde: Pertutsumabi-valmisteyhteenveto.

Etäpesäkkeisinä uusiutuneita tauteja (DRFI-tapahtuma) oli pertutsumabi-ryhmässä 119 (5,0 %) ja lumeryhmässä 145 (6,0 %) (EPAR 2018). Kuolema ilman taudin uusiutumista oli ensimmäinen IDFS-tapahtuma 28 potilaalla pertutsumabi-ryhmässä (16 % tapahtumista) ja 26 potilaalla lumeryhmässä (12 % tapahtumista). Jätettäessä ilman taudin uusiutumista kuolleet tarkastelun ulkopuolelle, oli paikallisina uusiutuneiden tautien osuus uusiutuneista siis 22–25 %<sup>6</sup> (von Minckwitz ym. 2017).

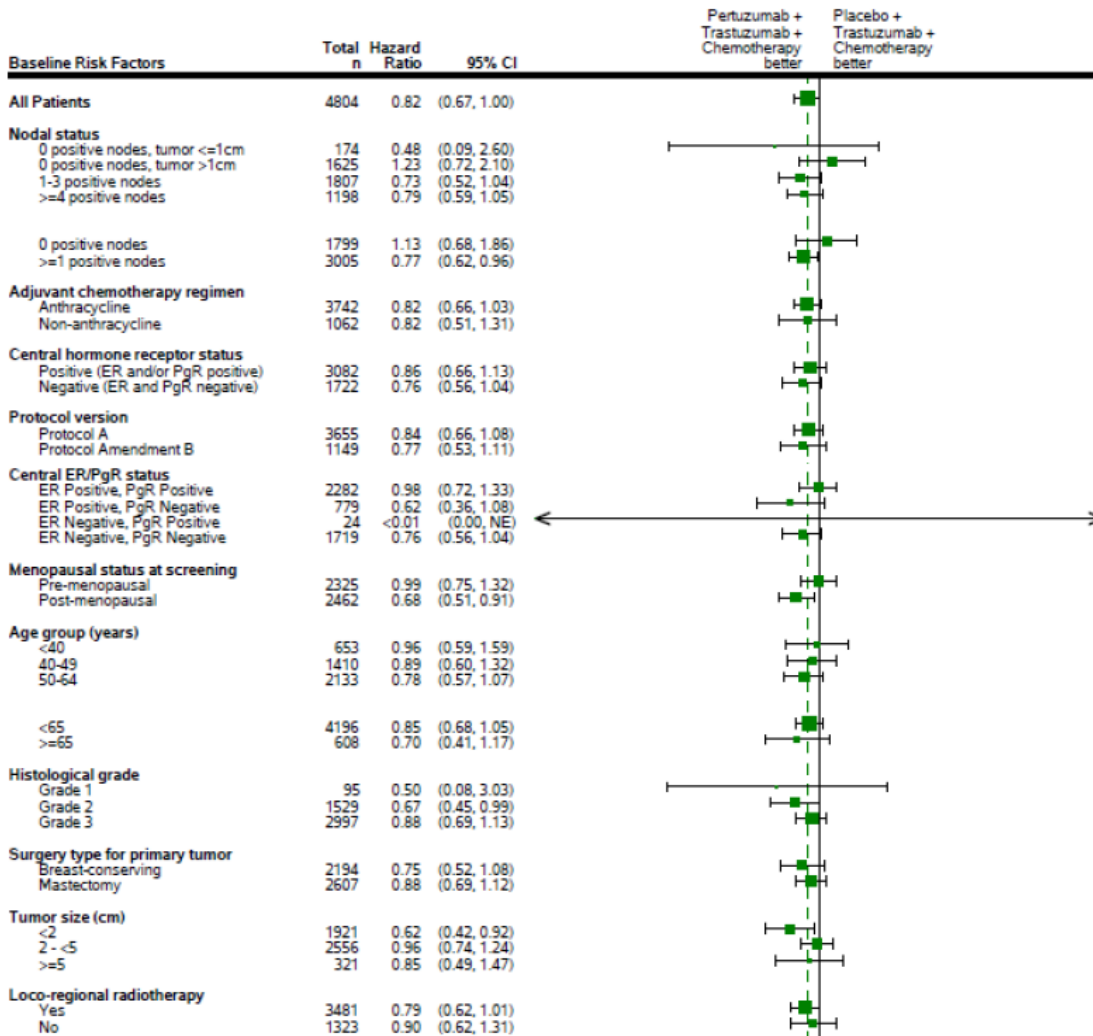
<sup>5</sup> Ositus imusolmu- ja hormonireseptoristatuksen, rekrytointiprotokollan ja käytetyn solunsalpaajan mukaan. Osittamaton HR: 0,82, 95 % LV=(0,67–1,00) ja  $p=0,0549$ .

<sup>6</sup>  $31/(171-28)*100\approx 22\%$  ja  $45/(210-26)*100\approx 25\%$ . Laskettu ensimmäisen havaitun syövän uusiutumisen mukaan, jolloin paikallisesti uusiutuneita syöpiä oli 31 pertutsumabi-ryhmässä ja 45 lumeryhmässä.

Potilaiden raporttoimassa elämänlaadussa ei esiintynyt merkittäviä eroja eri hoitoa saaneiden ryhmien välillä. Solunsalpaajahoidon aikana potilaiden yleinen elämänlaatu (EORTC QLQ-C30 Global Health Status) ja fyysinen toimintakyky (EORTC QLQ-C30 Physical Functioning) heikkeni molemmissa tutkimusryhmissä, mutta palautui entiselle tasolle hoidon loputtua. Ripulioireita raportoitiin taksaanihoidon ja anti-HER2-hoidon aikana molemmissa ryhmissä, ja ne olivat kliinisesti merkittäviä ( $\geq 10$  pisteen muutos alkutilanteesta) erityisesti pertutsumabi-ryhmässä. EQ-5D-kyselyn tuloksissa ei ollut eroa ryhmien välillä. (EPAR 2018).

### 3.4 Alaryhmäanalyysit

APHINITY-tutkimuksen hoitoaiepopulaatio ei vastaa pertutsumabin käyttöaihetta HER2-positiivisen varhaisvaiheen rintasyövän liitännäislääkehoidossa. Lääke on tarkoitettu käytettäväksi korkean riskin potilaille, eli potilaille, joiden kasvain on imusolmukepositiivinen tai hormonireseptorinegatiivinen. Alaryhmäanalyysien tulokset näistä sekä muista alaryhmistä ensisijaisen päätetapahtumamuuttujan (IDFS) suhteen on esitetty **kuviossa 3**.



**Kuvio 3.** Pertutsumabi- ja lumeryhmien väliset hasardisuhteet eri alaryhmissä ensisijaisen päätetapahtuman (IDFS) suhteen. Lähde: EPAR 2018.

### Imusolmukestatus

IDFS-vapaiden potilasosuuksien estimaatit alaryhmässä, jossa potilaiden tauti oli levinnyt imusolmukkeisiin, olivat 4 vuoden seurannalla pertutsumabi-ryhmässä 89,9 % verrattuna 86,7 %:iin lumeryhmässä, jolloin ero riskissä oli 3,2 % pertutsumabin hyväksi (HR 0,77 ja 95 %:n LV 0,66–0,96). Imusolmukenegatiivisilla IDFS:n hasardisuhde oli 1,13 (0,68–1,86), mikä tarkoittaa että nämä potilaat eivät todennäköisesti hyödy pertutsumabi-hoidosta. Lisäk-



si mahdollinen taudin uusiutuminen tapahtunee imusolmukepositiivisilla potilailla muita aiemmin, jolloin tutkimusaineisto on tämän ryhmän osalta keskimääräistä ”kypsempää” sisältäen tarpeeksi tapahtumia. Käyttöaihetta on osin myös rajoitettu imusolmukestatuksen mukaan.

### Hormonireseptoristatus

Hormonireseptorinegatiivisten kasvainten alaryhmässä IDFS-vapaiden potilasosuuksien estimaatit olivat neljän vuoden seurannalla pertutsumabi-ryhmässä 91,0 % verrattuna 88,7 %:iin lumeryhmässä, jolloin ero riskissä oli 2,3 % pertutsumabin hyväksi (HR 0,76 ja 95 %:n LV 0,56–1,04). Hormonireseptoriposiitivisilla IDFS:n hasardisuhde oli 0,86 (0,66–1,13). Käyttöaihetta on osin myös rajoitettu hormonireseptoristatukseen mukaan. Alaryhmäanalyysien tulokset eivät sellaisenaan anna viitteitä siitä, että suhteellinen teho olisi oleellisesti erilainen hormonireseptoriposiitivisten tai -negatiivisten kasvainten hoidossa. Absoluuttinen hyöty potilailla, joilla on hormonireseptorinegatiivinen kasvain, on kuitenkin suurempi johtuen suuremmasta taudin uusiutumiskististä näillä potilailla.

### Potilaan ikä ja kasvaimen koko

Alaryhmäanalyysien tulokset antavat jonkin verran viitteitä siitä, että pertutsumabi-ryhmän tulokset ovat hieman parempia potilailla, joiden kasvain on pienikokoinen (< 2 cm). Lisäksi teho vaikuttaa hieman paremmalta iäkkäämmillä potilailla, mikä näkyy myös menopausstiatukseen liittyvästä alaryhmäanalyysistä (**kuvio 3**). Tulos on sikäli yllättävä, että tyypillisesti nuoria potilaita pidetään taudin uusiutumisen kannalta riskiryhmänä, ja juuri tässä ryhmässä pertutsumabin teho vaikuttaa vaatimattomalta. Hieman ristiriitaisia viitteitä antaa myös kasvaimen kokoon liittyvä tulos, sillä suuri kasvaimen koko voi liittyä korkeampaan uusiutumiskistiin, ja myös tässä ryhmässä teho vaikuttaa vaatimattomammalta kuin matalamman uusiutumiskistiin pienemmissä kasvaimissa. Nämä havainnot eivät kuitenkaan mahdollista hoidon rajaamista iän tai kasvaimen koon mukaan. Tulosten perusteella ei voida suoraan päätellä, missä määrin potilaan ikä tai kasvaimen koko ovat itsenäisiä hoidon vaikutusta muovaavia tekijöitä.

### HER2-geenin kopioiden määrä

APHINITY-tutkimuksen HER2-geenin kopioiden määrää kuvaavien alaryhmäanalyysien (36 kuukauden seuranta) tuloksista havaitaan, että FISH-suhdeluvun  $\geq 4$  mukaan muodostetun alaryhmän (N = 1 792) tulos (HR 0,73 ja 95 %:n LV 0,57–0,93) on parempi kuin alaryhmällä, jolla FISH < 4 (HR 1,10 ja 95 %:n LV 0,76–1,60) (EPAR 2018)<sup>7</sup>. Tämän perusteella pertutsumabin teho vaikuttaa hieman paremmalta silloin, kun HER2-geenin kopioiden määrä on suuri. Tuloksia voidaan tässä vaiheessa pitää korkeintaan suuntaa antavina, mutta HER2-ilmentymisen taso voi aikanaan muodostua kliinisesti merkittäväksi biomarkkereiksi hoidon kohdentamisessa (EPAR 2018).

Alaryhmäanalyysien ohella aiemmissä etäpesäkkeistä tai paikallisesti edennyttyä tautia käsitellessä pertutsumabi-tutkimuksissa on havaittu viitteitä HER2-pitoisuuden yhteydestä täydelliseen hoitovasteeseen (pCR, ns. patologinen täydellinen hoitovaste) (Baselga ym. 2014; Schneeweiss ym. 2014; Bianchini ym. 2017). Sen sijaan varhaisvaiheen rintasyövän liitännäislääkehoitoa käsitellessä tutkimuksissa HER2-pitoisuus ei osoittautunut ennusteeseen vaikuttavaksi tai hoidon vaikutusta muovaavaksi tekijäksi (lopputuloksena näissä tutkimuksissa oli tauditon elossaoloaika, DFS)<sup>8</sup>. Eräät tutkijat ovat myös kyseenalaistaneet pCR:n käytön surrogaattina taudittomalle elossaoloajalle (Cortazar ym. 2014).

## 3.5 Pertutsumabi-hoidon turvallisuus

APHINITY-tutkimuksessa haittavaikutuksia arvioitiin Common Toxicity Criteria (CTC) -arviointimenetelmän mukaisesti. Seuranta-ajan ollessa 45,4 kuukautta yleisimmät raportoidut asteen 1–5 haittavaikutukset olivat pahoinvointi, karvojen lähtö (alopecia), ripuli ja uupumus. Näistä haittavaikutuksista ripulia esiintyi pertutsumabia saaneilla yleisemmin (71,2 %) verrattuna lumetta saaneisiin (45,2 %), ja muita haittoja suunnilleen yhtä paljon kummassakin hoitohaarassa (EPAR 2018). APHINITY-tutkimuksen pertutsumabi-ryhmässä 7,0 % ja lumeryhmässä 5,8 % potilasta keskeytti hoidon haittavaikutuksen vuoksi.

<sup>7</sup> FISH-testin tuloksena saadaan HER2-geenin monistumasuhdeluku (HER2/ CEP17-suhde, missä CEP17= chromosome enumeration probe 17.

<sup>8</sup> Kenties pois lukien Loi ym. 2016 trastutsumabin osalta.

Yleisimmät vakavat (haitta-aste  $\geq 3$ ) haittavaikutukset on esitetty **taulukossa 4**. Niitä olivat leukopenia, ripuli, limakalvotulehdus, infuusioon liittyvät reaktiot ja ihottuma. Näistä erityisesti ripulia esiintyi pertutsumabi-ryhmässä enemmän (9,8 %) kuin lumeryhmässä (3,7 %) (EPAR 2018). Vakavaa ripulia esiintyi erityisesti taksaania ja pertutsumabia yhtäaikaaisesti (yhdeksän viikon jakso) saaneilla (18 %). Tällä ryhmällä ripulin vaikutus oli nähtävissä myös potilaan raportoimissa elämänlaatumittareissa (EPAR 2018).

Primaariset sydäntapahtumat olivat kaiken kaikkiaan harvinaisia, mutta niitä oli pertutsumabi-ryhmässä (0,7 %) kaksinkertainen määrä lumeryhmään verrattuna (0,3 %). Nämä tapahtumat olivat valtaosin NYHA (New York Heart Association) luokan III tai IV tapahtumia, joihin liittyi vasemman kammion ejektiofraktion aleneminen (pertutsumabi 0,6 % ja lume 0,3 %). Sydänperäisiä kuolemia tapahtui kaksi kummassakin hoitohaarassa, ja kaikki kuolleet olivat saaneet antrasykliiniä sisältävää solunsalpaajaa. Potilaiden toipumista primaarista sydäntapahtumasta on seurattu. Viimeisimmän (data cut-off 15.5.2017) tiedon mukaan kahdeksan potilasta pertutsumabi-ryhmässä ja kaksi potilasta lumeryhmässä eloon jääneistä primaarisen sydäntapahtuman kokeneista potilaista ei ollut toipunut (EPAR 2018).

On esitetty, että raportoidut haittavaikutusluvut ovat lisäksi hieman harhaisia, koska lumehaarassa haittavaikutusten tutkimiseen käytetty populaatio kattaa kaikki solunsalpaajaa saaneet (N = 2 405), mutta pertutsumabi-ryhmässä vain ne, jotka saivat pertutsumabia<sup>9</sup> (N = 2 364). Näin ollen voisi olla mahdollista, että osa pertutsumabi-ryhmään allokoituista potilaista ei saanut pertutsumabia, koska koki sydänhaittoja sitä edeltävästä antrasykliini-solunsalpaajasta johtuen. Lumehaaran haittavaikutusluvuissa tällaiset potilaat ovat kuitenkin mukana. Jos kaikki hoitoaipepopulaation mukaiset potilaat otettaisiin mukaan pertutsumabi-ryhmän haittavaikutusanalyysiin, voisi ero sydäntapahtumariskissä olla raportoitua suurempi (Miller 2017). EMAn julkisessa arviointilausunnossa (EPAR 2018) kuitenkin todetaan, että tällaisia potilaita oli vain yksi. Näin ollen tästä johtuva harha on käytännössä olematon.

**Taulukko 4.** Yleisimmät APHINITY-tutkimuksessa koetut haittavaikutukset (EPAR 2018).

	Pertutsumabi + trastutsumabi + solunsalpaaja N = 2 364	Trastutsumabi + solunsalpaaja N = 2 405
<b>Haittavaikutus, % potilaista</b>		
Vähintään yksi haitta (aste 1–5)	99,9 %	99,5 %
Vähintään yksi haitta (aste 3–5)	64,2 %	57,3 %
Vakava haitta	29,3 %	24,3 %
Hoidon keskeytykseen johtanut haitta <sup>a</sup>	13,1 %	11,5 %
Pertutsumabin/ lumeen keskeytykseen johtanut haitta	7,0 %	5,8 %
Kuolemaan johtanut haitta <sup>b</sup>	0,8 %	0,8 %
Kuolema muusta syystä <sup>c</sup>	0,3 %	0,5 %
<b>Sydänturvallisuus</b>		
Primaarinen sydäntapahtuma <sup>d</sup>	0,7 %	0,3 %
Sekundaarinen sydäntapahtuma <sup>e</sup>	2,7 %	2,8 %
<b>Asteen <math>\geq 3</math> seuratut haittavaikutukset, % potilaista</b>		
Leukopenia	37,3 %	35,0 %
Ripuli	9,9 %	3,7 %
Limakalvontulehdus	4,9 %	2,3 %
Infuusioon liittyvä reaktio	2,7 %	2,1 %
Ihottuma	2,5 %	1,5 %

<sup>a</sup> sisältää solunsalpaajakaksoa; <sup>b</sup> sisältää sekundaarisyöpien aiheuttamat kuolemat (9 kpl pertutsumabi ja 8 kpl lume); <sup>c</sup> muusta kuin taudin etenemisestä tai haittavaikutuksesta johtuvat; <sup>d</sup> NYHA luokan III tai IV tapahtumat ja LVEF:n lasku 10 pistettä alkutilanteesta ja alle 50 %:n, tai sydänkuolema; <sup>e</sup> NYHA luokan II tapahtumat ja LVEF:n lasku 10 pistettä alkutilanteesta ja alle 50 %:n

<sup>9</sup> 38 pertutsumabi-ryhmään satunnaistettua potilasta sai solunsalpaajaa, mutta ei pertutsumabia. Heidät siirrettiin lumeryhmään ja lumeryhmästä 24 potilasta siirtyi pertutsumabi-ryhmään. Lisäksi 22 pertutsumabi-ryhmän ja 12 lumeryhmän potilasta keskeytti jo ennen solunsalpaajahoidon (von Minckwitz ym. 2017 appendix S2).

### 3.6 Pohdinta

Tutkimusnäyttö pertutsumabista varhaisvaiheen HER2-positiivisen rintasyövän liitännäishoitona perustuu pääasiassa yhteen suureen satunnaistettuun tutkimukseen. Tässä tutkimuksessa pertutsumabin lisääminen trastutsumabin ja solunsalpaajan yhdistelmään toi pienen parannuksen nykyiseen hoitoon verrattuna. Tutkijat havainnollistavat kolmen vuoden seurantaan perustuen tehonäyttöä siten, että hoitamalla 112 hoitoaiepopulaation potilasta pertutsumabilla standardihoidon lisäksi, voidaan välttää yhden rintasyövän uusiutuminen. Imusolmukepositiivisten potilaiden ryhmässä täytyisi saatujen tulosten valossa hoitaa vastaavasti 56 potilasta ja hormonireseptorinegatiivisten ryhmässä 63 potilasta (von Minckwitz ym. 2017).

Ensisijaisen päätetapahtuman (IDFS) suhteen tilastollisen merkitsevyyden raja-arvo hoitoaiepopulaatiossa saavutetaan vain hiuksenhienosti ( $p = 0,045$ ). Euroopan lääkeviraston julkisessa arviointilausunnossa (EPAR 2018) näyttöä ei koko hoitoaiepopulaation osalta pidetä riittävänä osoituksena pertutsumabin tehosta varhaisvaiheen HER2-positiivisen rintasyövän liitännäislääkehoidossa. Tämän vuoksi EPARin yhteenvetona todetaan pertutsumabin tehon tulleen todistetuksi vain suuren uusiutumisriskin taudissa eli potilailla, joiden syöpä on imusolmukepositiivinen tai hormonireseptorinegatiivinen. Englannin ja Walesin arviointiviranomainen NICE (National Institute for Health and Care Excellence) on alustavassa arviossaan todennut, että hoidon kliiniseen tehoon liittyy epävarmuutta, vaikka arvioinnin kohteena oli nimenomaan korkean uusiutumisriskin potilasjoukko (NICE 2018a).

APHINITY-tutkimusta suunniteltaessa ennakoitiin tutkimukseen rekrytoitavan enemmän huonon ennusteen potilaita ja tämän valossa pertutsumabin hoitovaikutuksen arvioitiin olevan ennakoitua suurempi. Tästä syystä tutkimuksen rekrytointikriteerejä muutettiin ja otoskokoa suurennettiin tilastollisen vaikutuksen havaitsemiseksi. Myös nämä muutokset voivat kuvastaa oletettua vaatimattomampaa hoitovaikutusta tai ne voivat viitata siihen, että hoitoa olisi tarpeellista kohdentaa rajatummin kuin alun perin tutkimusta suunniteltaessa arvioitiin. Osin pertutsumabin pientä hoitovaikutusta selittänee myös se, että tutkimuksen standardihoitoryhmä pärjäsikin oletettua paremmin. Tämä saattaa kertoa standardihoidon tulosten parantumisesta ajan kuluessa.

Ensisijaisena päätetapahtumana tutkimuksessa käytettiin elossaoloaika ilman invasiivista tautia (IDFS). Lopulta kiinnostuksen kohteena on kuitenkin syöpäpotilaiden elinajan piteneminen, mutta tämän tutkiminen suoraan on epäkäytännöllistä, koska se edellyttäisi huomattavan pitkää seuranta-aikaa. Koska erityisesti etäpesäkkeinen tauti johtaa elinajan lyhentymiseen, olisi etäpesäkkeiden uusiutumisvapaa aika (APHINITY-tutkimuksessa DRFI) joidenkin asiantuntijoiden mukaan parempi surrogaattimuuttuja kokonaiselinajalle kuin nyt käytetty IDFS (Vogl 2017). DRFI- ja IDFS- päätetapahtumat eroavat siinä, että jälkimmäiseen sisällytetään tapahtumiksi syövän paikallinen uusiutuminen, mutta DRFI:aan tätä ei lasketa. DRFI-päätetapahtuman suhteen pertutsumabi-ryhmä ei APHINITY-tutkimuksessa ole ainaakaan vielä käytettävissä olevalla seuranta-ajalla osoittautunut lumeryhmää merkitsevästi paremmaksi ( $p = 0,1007$ ).

APHINITY-tutkimuksen seuranta-aika ei ole vielä kovin pitkä (mediaani 45 kuukautta) taudin vaiheeseen ja ennusteeseen nähden. Toisaalta trastutsumabilla tehtyjen pitkän seuranta-ajan tutkimusten nojalla tiedetään, että valtaosa trastutsumabi-hoidon jälkeisistä taudin uusiutumisista tapahtuu jo aikaisessa vaiheessa. Siksi on epätodennäköistä, että APHINITY-tutkimuksen tulokset radikaalisti muuttuisivat seuranta-ajan kasvaessa (Miller 2017).

Alaryhmäanalyysit ovat luonteeltaan kuvailevia, ja näiden tulkinnessa tulee noudattaa varovaisuutta. Kuitenkin APHINITY-tutkimuksen tuloksista havaitaan, että hoitovaikutus saadaan lähinnä imusolmukkeisiin levinneiden syöpien alaryhmässä. Imusolmukenegatiivista syöpää sairastavat potilaat taas eivät näytä hyötävän pertutsumabista. Alaryhmäanalyysien tulokset eivät sellaisenaan anna viitteitä siitä, että suhteellinen teho olisi oleellisesti erilainen hormonireseptoriposiitivisten tai -negatiivisten kasvainten hoidossa. Absoluuttinen hyöty potilaille, joilla on todettu hormonireseptorinegatiivinen rintasyöpä, on kuitenkin suurempi johtuen suuremmasta taudin uusiutumisriskistä näillä potilailla. Tämänhetkinen tutkimusnäyttö ei anna riittäviä perusteita hoidon rajaamiselle potilaan iän, kasvaimen koon tai HER2-pitoisuuden perusteella.

Kokonaisuudessaan pertutsumabi-hoidon tuoma lisähyöty on vähäinen varhaisvaiheen HER2-positiivisen rintasyövän liitännäishoitona huolimatta siitä, että hoitoa kohdennetaan korkean uusimisriskin potilaisiin. Toisaalta uusiutumisriskin vähäiselläkin pienentämisellä on suuri merkitys hoidettaessa sairauksia, joissa potilasjoukko on suuri ja taudin leviämisen seuraukset ovat vakavia.

# 4 KUSTANNUKSET

## 4.1 Kustannusten arvioinnissa käytetyt menetelmät

Fimean kustannuslaskelmat perustuvat vertailuasetelmaan, jossa potilas saa trastutsumabia ja solunsalpaajahoitoa (dosetakseli + FEC) joko pertutsumabin kanssa tai ilman pertutsumabia.

Lääkkeiden hinnat laskettiin tukkumyyntihinnoin esimerkkipotilaalle, jonka pituus on 162,8 cm, paino 73 kg ja ihon pinta-ala 1,82 m<sup>2</sup>. Pituus- ja painotiedot ovat FinTerveys 2017 -tutkimuksen mukaisia vähintään 30-vuotiaiden naisten keskimääräisiä mittoja (Koponen ym. 2018), joista ihon pinta-ala on laskettu Mostellerin (1987) kaavalla. Potilaiden mittatiedoilla on vaikutusta vain FEC- ja dosetakseli-solunsalpaajien annosteluun.

Laskelmissa on huomioitu edullisin mahdollinen lääkepakkaus tai pakkausten yhdistelmä, heinäkuun 2018 hintatiedoin. Mahdollisia sairaalakohtaisia alennuksia lääkkeen hinnassa ei huomioitu. Mahdollinen lääkehävikki laskettiin mukaan kustannuksiin eli oletuksena oli, ettei pakkauksesta mahdollisesti yli jäävää lääkettä voida hyödyntää muiden potilaiden hoidossa.

Annostelukustannuksia ei huomioitu erikseen. Molemmissa hoidoissa hoitokäyntejä oletetaan olevan yhtä paljon. Jos yhden käynnin annostelukustannus olisi esimerkiksi 308 euroa<sup>10</sup> ja potilas saisi kaikki suunnitellut lääkeannokset, annostelukustannukset 21 käynniltä<sup>11</sup> olisivat yhteensä noin 6 500 euroa. Käytännössä on mahdollista, että trastutsumabihoidossa eli standardihoidossa annostelukustannukset ovat hieman pienemmät kuin pertutsumabia sisältävässä hoidossa, erityisesti jos trastutsumabi annostellaan ihonalaisesti. Asian merkitys pertutsumabin aiheuttamissa lisäkustannuksissa on kuitenkin vähäinen.

Laskelmassa ei huomioitu mahdollisia muita kustannuksia, kuten esilääkitykseen tai haittavaikutusten hoitoon liittyviä kustannuksia. Potilaat voivat saada myös muuta hoitoa kuten hormonihoitoa tai sädehoitoa. Niiden kustannuksia ei huomioitu, koska niiden antaminen ei vaikuta pertutsumabi- tai trastutsumabi-hoidon käyttöön. Myöskään matkakustannuksia, sairauspoissaoloihin liittyviä kustannuksia tai muita epäsuoria kustannuksia ei huomioitu. Oletuksena oli, että annostelukäyntejä ja matkakustannuksia kertyy saman verran riippumatta siitä, saako potilas pertutsumabia vai ei. Työkyvyttömyyteen liittyvien epäsuorien kustannusten arvioiminen ei ole mahdollista, koska ei tiedetä, miten pertutsumabi vaikuttaa potilaan työkykyyn.

## 4.2 Pertutsumabin ja sen hoitovaihtoehtojen hinta

Pertutsumabia on saatavilla 420 mg:n pakkauksessa. Ensimmäisellä annostelukerralla suositeltu annos on 840 mg (kaksi pakkausta) ja seuraavilla annostelukerroilla 420 mg (yksi pakkaus) potilaan painosta riippumatta. Yhden pakkauksen tukkumyyntihinta on 2 690 euroa. Annosteluväli on 3 viikkoa. Pertutsumabin annostelusta ei synny lääkehävikkiä.

Trastutsumabia voidaan annostella laskimoon (i.v.) tai ihon alle (s.c.). Laskimoon annosteltaessa trastutsumabin annostelu perustuu potilaan painoon, mutta ihonalainen kerta-annos on 600 mg potilaan painosta riippumatta. Esimerkkipotilaalle ihonalaisesti annosteltava trastutsumabi on hieman halvempi kuin laskimoon annosteltava, ja siksi Fimean laskelmassa käytettiin ihonalaista annostelumuotoa (1 704 euroa/annos). Lisäksi ihonalainen annostelu on nopeampaa – se säästää potilaan ja henkilökunnan aikaa. Annosteluväli on 3 viikkoa, eikä tässä annostelumuodossa synny lääkehävikkiä.

Laskelmassa käytettyjen dosetakseli- ja FEC-solunsalpaajahoitojen annostelut on esitetty **taulukossa 5** ja ne perustuvat Suomen Rintasyöpäryhmän suositukseen (2018, s. 45).

<sup>10</sup> Tämä vastaa syöpätautien erikoissairaanhoidon avohoitokäynnin yksikkökustannusta, joka on indeksikorjattu vastaamaan vuoden 2018 ensimmäisen neljänneksen hintatasoa (Kapiainen ym. 2014, Tilastokeskus 2018).

<sup>11</sup> Pertutsumabia ja trastutsumabia annetaan enintään 18 hoitosykliä, dosetakselia 3 sykliä ja FEC-yhdistelmähoitoa 3 sykliä. Pertutsumabia, trastutsumabia ja dosetakselia voidaan annostella samanaikaisesti. Pertutsumabin ja antrasykliinien (esim. epirubiiniin) samanaikaiseen käyttöön voi liittyä suurentunut sydäntoksisuuden riski, jonka vuoksi FEC:n annostelua ei suositella samaan aikaan pertutsumabin kanssa. Näin ollen hoitosyklien kokonaismäärä on enimmillään 21 (3 + 18). (Pertutsumabi-valmisteyhteenveto).

Edullisimpien pakkausyhdistelmien hinnoilla laskettuna dosetakselin lääkekustannukset annostelukertaa kohden ovat 59 euroa ja FEC:n kustannukset 124 euroa.

**Taulukko 5.** Yhden potilaan lääkekustannukset hoitosykliä tai annostelukertaa kohden (jokaisessa syklissä on yksi annostelukerta).

Lääke tai lääkeyhdistelmä	Annostelu	Lääkekustannukset* per hoitosykli (syklin pituus 3 viikkoa)
Pertutsumabi, ensimmäinen hoitosykli	840 mg	5 380 €
Pertutsumabi, seuraavat hoitosykli	420 mg	2 690 €
Trastutsumabi (s.c.)	600 mg	1 704 €
Dosetakseli	80 mg/m <sup>2</sup>	59 €
FEC	fluorourasiili 600 mg/m <sup>2</sup> epirubisiini 75 mg/m <sup>2</sup> syklofosfamidi 600 mg/m <sup>2</sup>	124 €

\*Kustannukset on laskettu tukkumyyntihinnoin esimerkkipotilaalle, jonka pituus on 162,8 cm, paino 73 kg ja ihon pinta-ala 1,82 m<sup>2</sup>. Potilaan koko ei vaikuta pertutsumabin eikä ihonalaisesti annosteltavan trastutsumabin lääkekustannuksiin.

### 4.3 Pertutsumabi-hoidon kokonaiskustannus potilasta kohti hoitovaihtoehtoihin verrattuna

Hoidon suosittelu kesto on yksi vuosi (18 hoitosykliä) riippumatta siitä, saako potilas standardihoidon lisäksi pertutsumabia vai ei. Osalla potilaista hoito joudutaan keskeyttämään aiemmin esimerkiksi taudin uusiutumisen tai haittavaikutusten vuoksi. APHINITY-tutkimuksessa 84,5 % pertutsumabi-ryhmän ja 87,4 % standardihoitoryhmän potilaista sai kaikki suunnitellut lääkeannokset. Fimean laskelmassa oletettiin näihin tietoihin perustuen, että 15,5 % ja 12,6 % potilaista keskeyttää hoidon. Keskeyttäneille laskettiin puolet pertutsumabi- ja trastutsumabi-hoidon lääkekustannuksista, mutta heidän oletettiin saavan dose-takseli- ja FEC-hoidon kokonaisuudessaan. Dosetakselin ja FEC:n lääkekustannukset 3 hoitosyklin ajalta (177 ja 371 euroa) ovat vaatimattomat suhteessa pertutsumabin ja trastutsumabin kustannuksiin.

Edellä mainittuihin tietoihin ja oletuksiin perustuen keskimääräiset lääkekustannukset potilasta kohden ovat 76 000 euroa, kun potilas saa pertutsumabin, trastutsumabin ja solunsalpaajan yhdistelmähoitoa. Trastutsumabin ja solunsalpaajan yhdistelmähoidossa kustannukset ovat vastaavasti 29 300 euroa, eli pertutsumabi-hoidon lisäkustannukset ovat keskimäärin 46 700 euroa potilasta kohti.

### 4.4 Pertutsumabi-hoidon budjettivaikutus

Fimean arvion mukaan pertutsumabi-liitännäishoitoon soveltuvia potilaita voisi olla Suomessa vuosittain noin 200 (taulukko 6). Mikäli 200 potilasta saisi tavanomaisen trastutsumabi- ja solunsalpaajahoidon lisäksi myös pertutsumabi-hoitoa, vuosittainen budjettivaikutus eli pertutsumabi-hoidon lisäkustannus olisi noin 9,3 miljoonaa euroa verrattuna siihen, että pertutsumabia ei käytetä. Budjettivaikutuksen arviointiin liittyy kuitenkin merkittäviä epävarmuustekijöitä, joita käsitellään tarkemmin alaluvussa 4.5.

**Taulukko 6.** Fimean arvio potilasmäärästä.

	%	n	Perustelut
<b>Uusia rintasyöpiä v. 2015</b>	-	5 191	(Suomen Syöpärekisteri 2018)
<b>HER2+</b>	14 %	727	Pirkanmaan sairaanhoitopiirin aineistossa (Köninki ym. 2009) HER2-positiivisten rintasyöpien osuus on vähentynyt vuosina 1982–2005, mutta niiden ikävakiointu ilmaantuvuus on pysynyt ennallaan. Vuosina 2004–2005 HER2-positiivisten kasvainten osuus oli 13,6 %.
<b>Varhaisen vaiheen syöpä</b>	90 %	654	Noin 10 % rintasyövistä on diagnoosihetkellä levinnyt muihin elimiin (Joensuu ja Huovinen 2013).
<b>Liitännäishoidon kohderyhmä</b>	90 %	589	Noin 10 %:lla potilaista saa pertutsumabin ja trastutsumabin yhdistelmähoitoa jo leikkausta edeltävästi, neoadjuvanttihoitona (myyntiluvan haltijan toimittama arvio).
<b>Korkea uusiutumiskorkeus</b> (imusolmukepositiivinen tai hormonireseptorinegatiivinen syöpä)	76 %	447	Arvio imusolmukepositiivisten tai hormonireseptorinegatiivisten kasvainten osuudesta on Fimean laskema, ja se perustuu myyntiluvan haltijan toimittamaan lisätietoon APHINITY-tutkimuksen populaatiosta.
<b>Pertutsumabi-hoitoon soveltuvien potilaiden määrä</b>	50 %	224	Esimerkiksi sydänsairaudet voivat rajoittaa potilaiden soveltumista pertutsumabi-hoitoon. Fimealla ei ole tarkkaa tietoa siitä, kuinka suuri osuus käyttöaiheen mukaisesta potilasjoukosta todellisuudessa soveltuu saamaan tai ylipäänsä saa pertutsumabia adjuvanttihoitona. Budjettilaskelma on tehty 200 potilaalle.

#### 4.5 Budjettivaikutuksen arviointiin liittyvät epävarmuustekijät

Potilasmäärä on keskeisin budjettivaikutuksen arviointiin liittyvä epävarmuustekijä. Uusien rintasyöpäpotilaiden määrä tiedetään varsin tarkasti, mutta hoidon kohderyhmän rajaamiseen liittyy useita epävarmuustekijöitä. Siksi Fimean arvio pertutsumabi-hoitoa saavien potilaiden määrästä poikkeaa huomattavasti myyntiluvan haltijan arviosta (vajaat 100 potilasta vuosittain). Keskeisimmät erot Fimean ja myyntiluvan haltijan arvioiden välillä liittyvät korkean riskin potilaiden osuuden arviointiin sekä BOLD-1-tutkimuksen<sup>12</sup> huomioimiseen. Lisäksi myyntiluvan haltija arvioi HER2-positiivisten kasvainten osuuden jonkin verran pienemmäksi.

Fimean arvioima potilasmäärä kuvastaa lähinnä niiden korkean uusiutumiskorkeuden omaavien potilaiden arvioitua kokonaisuutta, jotka soveltuvat saamaan jotakin anti-HER2-hoitoa (pertutsumabilla tai ilman) yhdessä solunsalpaajan kanssa. Pertutsumabia mahdollisesti saavien potilaiden määrä voi olla kuitenkin arvioitua pienempi, mikäli osa potilaista saa nykykäytännön mukaisesti vain trastutsumabia ja solunsalpaajaa. Tällä hetkellä ei tiedetä, millaiseksi hoitokäytännöt muodostuvat ja kuinka suuri osa potilaista voisi saada ”lisälääkettä” myös pertutsumabia. Vuonna 2018 päivitetty Suomen Rintasyöpäryhmän suositus ei ota selkeästi kantaa pertutsumabin käyttöön liitännäishoitona.

Potilasmäärä voi todellisuudessa olla Fimean arvioimaa pienempi myös siksi, että laskelmassa ei ollut mahdollista huomioida kaikkia hoidon kohderyhmää rajaavia tekijöitä. Esimerkiksi pienellä osalla potilaista kasvain voi olla niin pieni (≤ 5 mm, TNM-luokitus pT1aNO), ettei liitännäishoito ole tarpeen (Suomen Rintasyöpäryhmä 2018).

Myös lääkekustannuksiin liittyy epävarmuutta. Kustannukset on laskettu tukkumyyntihinnoin eikä laskelmissa ole huomioitu mahdollisia sairaalakohtaisia alennuksia. Pertutsumabille ei toistaiseksi ole yhtään biosimilaarivalmistetta. Laskimoon annosteltavalle trastutsumabille on joitakin myyntiluvallisia biosimilaareja, mutta tukkumyyntitilaston mukaan niitä ei ole vielä käytetty Suomessa (IQVIA 2018). Kustannuksiltaan mahdollisesti edullisemmän trastutsumabin biosimilaarin käytöllä ei kuitenkaan ole vaikutusta pertutsumabi-hoidon lisäkustannuksiin.

**Kuvio 4** havainnollistaa, miten potilasmäärän vaihtelu ja hinnanalennuksen suuruus vaikuttavat pertutsumabi-hoidon lisäkustannuksiin.

<sup>12</sup> BOLD-1 (NCT02625441) on meneillään oleva suomalainen faasin III tutkimus, johon rekrytoidaan 1 366 adjuvantti- tai neoadjuvanttihoitoa saavaa potilasta. Tutkimus on käynnistynyt vuonna 2015 ja aineistonkeruun odotetaan päättävän ensisijaisen tulomuuttujan (IDFS) osalta joulukuussa 2022. Tällä hetkellä siis on mahdollista, että merkittävä osa HER2-positiivisen rintasyövän adjuvanttihoitoa saavista potilaista hoidetaan BOLD-1-tutkimuksen puitteissa. Fimean laskelmassa tämän tutkimuksen vaikutusta potilasmäärään ei kuitenkaan huomioitu.

Hinnanalennus (%)	0	4,7	9,3	14,0	18,7
	10	4,2	8,4	12,6	16,8
	20	3,7	7,5	11,2	14,9
	30	3,3	6,5	9,8	13,1
	40	2,8	5,6	8,4	11,2
	50	2,3	4,7	7,0	9,3
		100	200	300	400
		Vuositainen potilasmäärä			

**Kuvio 4.** *Pertutsumabi-hoidon vuotuinen budjettivaikutus eli lisäkustannus potilasmäärän ja pertutsumabin hinnanalennuksen mukaan (miljoonaa euroa).*

# 5 JOHTOPÄÄTÖKSET

---

- Pertutsumabia on tutkittu varhaisvaiheen HER2-positiivisen rintasyövän liittämissä-lääkehoitona yhdessä satunnaistetussa faasin III APHINITY-tutkimuksessa, jossa oli mukana yli 4 800 potilasta. Hoidon käyttöaihe on rajattu korkean uusiutumiskin potilaisiin, joiden primaari rintasyöpä on joko kainaloon levinnyt tai hormonireseptorinegatiivinen. Käyttöaihe on siis tutkimuksen hoitoaiepopulaatiota suppeampi. Pertutsumabi-hoidon vaikutuksen suuruuden arviointiin sisältyy epävarmuutta johtuen osin siitä, että suotuisat tulokset saadaan lähinnä tietyissä alaryhmissä.
- Pertutsumabin suotuisa vaikutus elossaoloaikaan ilman invasiivista tautia (IDFS) on havaittavissa lähinnä niiden potilaiden ryhmässä, joiden syöpä on edennyt imusolmukkeisiin. Tulosten nojalla ei voida suoraan sanoa pertutsumabin tehon poikkeavan hormonireseptorinegatiivisten ja -positiivisten kasvainten välillä.
- Vaikutuksia elossaoloaikaan (OS) ei tiedetä, koska suurin osa APHINITY-tutkimuksen potilasta oli edelleen elossa, kun seuranta-ajan mediaani oli 45 kuukautta. Elosaolutulosten odotetaan valmistuvan vuonna 2023, jolloin on kulunut 10 vuotta viimeisen tutkimuspotilaan satunnaistamisesta (EPAR 2018).
- Pertutsumabilla ei ole toistaiseksi osoitettu vaikutusta taudin uusiutumiseen etäpesäkkeisenä (DRFI). Tutkimuksen ensisijainen päätetapahtuma on yhdistelmämuuttuja IDFS, joka pitää sisällään kuoleman ja etäpesäkkeiden lisäksi myös invasiivisen taudin paikallisen ja alueellisen uusiutumisen.
- Yhden potilaan keskimääräiset lääkekustannukset listahinnoin ovat 76 000 euroa, kun potilas saa pertutsumabin, trastutsumabin ja solunsalpaajan yhdistelmähoitoa. Ilman pertutsumabia kustannukset ovat vastaavasti 29 300 euroa, eli pertutsumabi-hoidon lisäkustannukset ovat keskimäärin 46 700 euroa potilasta kohti.
- Mikäli 200 potilasta Suomessa vuosittain saisi trastutsumabi- ja solunsalpaajahoidon lisäksi myös pertutsumabia, vuosittainen lisäkustannus olisi noin 9,3 miljoonaa euroa verrattuna siihen, että pertutsumabia ei käytetä tässä käyttöaiheessa. Potilasmäärän arviointiin liittyy huomattavaa epävarmuutta.

Arvioinnissa ei arvioitu erikseen pertutsumabi-hoidon kustannusvaikuttavuutta. NICE on julkaissut alustavia tuloksia pertutsumabi-hoidon kustannusvaikuttavuusanalyseista. Näiden perusteella pertutsumabi-hoito varhaisvaiheen HER2-positiivisen rintasyövän liittämissä-lääkkeenä ei vaikuta kustannusvaikuttavalta huolimatta hoidon kohdentamisesta suuren uusiutumiskin potilaisiin sekä ehdotetusta hallitun käyttöönoton sopimuksesta (NICE 2018b).

Yleisesti voidaan todeta, että pertutsumabin kustannusvaikuttavuus paranisi, mikäli:

- lääkkeen hinnasta saadaan alennusta
- hoidon kestoa voidaan lyhentää hoitotulosten heikkenemättä
- hoitoa pystytään kohdentamaan aiempaa tarkemmin siitä eniten hyötyville potilaille.

Kaksi jälkimmäistä keinoa edellyttävät lisätutkimusta. Siihen saakka kunnes tällaista tietoa on saatavilla, tulisi pertutsumabin kustannusvaikuttavuus varmistaa sopeuttamalla lääkkeen hinta vastaamaan hoitovaikutusta, joka tähän saakka on pystytty osoittamaan. Lisäksi lääkkeen hinnassa tulee huomioida hoitovaikutuksen arviointiin liittyvä epävarmuus.



Baselga J, Cortés J, Im SA, ym. Biomarker analyses in CLEOPATRA: a phase III, placebo-controlled study of pertuzumab in human epidermal growth factor receptor 2-positive, first-line metastatic breast cancer. *J Clin Oncol* 2014;32(33):3753–61. DOI: 10.1200/JCO.2013.54.5384.

Bianchini G, Kiermaier A, Bianchi GC, ym. Biomarker analysis of the NeoSphere study: pertuzumab, trastuzumab, and docetaxel versus trastuzumab plus docetaxel, pertuzumab plus trastuzumab, or pertuzumab plus docetaxel for the neoadjuvant treatment of HER2-positive breast cancer. *Breast Cancer Research* 2017;19:16. DOI: 10.1186/s13058-017-0806-9.

Cameron D, Piccart-Gebhart MJ, Gelber RD. 11 years' follow-up of trastuzumab after adjuvant chemotherapy in HER2-positive early breast cancer: final analysis of the HERceptin Adjuvant (HERA) trial. *Lancet*. 2017;389(10075):1195–1205. DOI:10.1016/S0140-6736(16)32616-2.

CCO Independent Conference Coverage\*. The 2015 Annual Meeting of the CTRC-AACR San Antonio Breast Cancer Symposium. BCIRG 006: 10-Yr Follow-up of Adjuvant AC → T Compared With AC → TH and TCH for HER2+ Early BC. [www.clinicaloptions.com/oncology/conference-coverage/breast-cancer-dec-2015/breast-cancer/s5\\_04](http://www.clinicaloptions.com/oncology/conference-coverage/breast-cancer-dec-2015/breast-cancer/s5_04)

Cortazar P, Zhang L, Untch M, ym. Pathological complete response and long-term clinical benefit in breast cancer: the CTNeoBC pooled analysis. *Lancet* 2014;384:164–172.

Di Modica M, Tagliabue E, Triulzi T. Predicting the Efficacy of HER2-Targeted Therapies: A Look at the Host. *Disease Markers* 2017;2017:7849108. DOI: 10.1155/2017/7849108.

Earl HM, Hiller L, Vallier A-L, ym. PERSEPHONE: 6 versus 12 months (m) of adjuvant trastuzumab in patients (pts) with HER2 positive (+) early breast cancer (EBC): Randomised phase 3 non-inferiority trial with definitive 4-year (yr) disease-free survival (DFS) results. ASCO meeting library 2018. <https://meetinglibrary.asco.org/record/160257/abstract>

EPAR (European Public Assessment Report) 2018. Perjeta. European Medicines Agency EMA 2018 [päivitetty 28.6.2018]. [www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/medicines/human/medicines/002547/human\\_med\\_001628.jsp&mid=WCOb01ac058001d124](http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/medicines/human/medicines/002547/human_med_001628.jsp&mid=WCOb01ac058001d124)

Fehrenbacher L, Capra AM, Quesenberry Jr CP, ym. Distant Invasive Breast Cancer Recurrence Risk in Human Epidermal Growth Factor Receptor 2-Positive T1a and T1b Node-Negative Localized Breast Cancer Diagnosed From 2000 to 2006: A Cohort From an Integrated Health Care Delivery System. *J Clin Oncol* 2014;32(20): 2151–2158.

Goldhirsch A, Gelber RD, Piccart-Gebhart MJ, ym. 2 years versus 1 year of adjuvant trastuzumab for HER2-positive breast cancer (HERA): an open-label, randomised controlled trial. *The Lancet* 2013;382 (9897)1021–1028.

Isola J., Järvinen T, Tanner M, ym. HER-2/neu-onkogeeni rintasyövän hoidon valinnassa ja immunoterapian kohteena. *Duodecim* 2000;116:1538–46.

Joensuu H, Huovinen R. Rintasyövän levinneisyyselvytykset. Kirjassa: Joensuu H, Roberts PJ, Kellokumpu-Lehtinen P-L, ym. toim. Syöpätaudit. 5. uudistettu painos. Helsinki: Kustannus Oy Duodecim 2013, s.600–601.

Joensuu, H, Fraser J, Wildiers H, ym. Effect of Adjuvant Trastuzumab for a Duration of 9 Weeks vs 1 Year With Concomitant Chemotherapy for Early Human Epidermal Growth Factor Receptor 2-Positive Breast Cancer. The SOLD Randomized Clinical Trial. *JAMA Oncol* 2018;4(9):1199–1206. DOI:10.1001/jamaoncol.2018.1380.

Kapiainen S, Väisänen A, Haula T. Terveys- ja sosiaalihuollon yksikkökustannukset Suomessa vuonna 2011. Raportti 3/2014. Helsinki: Terveys- ja hyvinvoinnin laitos 2014 [siteerattu 11.7.2018]. [www.julkari.fi/bitstream/handle/10024/114683/THL\\_RAPO3\\_2014\\_web.pdf?sequence=1&isAllowed=y](http://www.julkari.fi/bitstream/handle/10024/114683/THL_RAPO3_2014_web.pdf?sequence=1&isAllowed=y)

Koponen P, Borodulin K, Lundqvist A, ym. toim. Terveys, toimintakyky ja hyvinvointi Suomessa. FinTerveys 2017 - tutkimus. Raportti 4/2018. Helsinki: Terveys- ja hyvinvoinnin laitos [siteerattu 9.7.2018]. [www.julkari.fi/handle/10024/136223](http://www.julkari.fi/handle/10024/136223)

Köninki K, Tanner M, Auvinen A, ym. HER-2 positive breast cancer: decreasing proportion but stable incidence in Finnish population from 1982 to 2005. *Breast Cancer Res* 2009;11(3):R37.

Lal P, Tan LK, Chen B. Correlation of HER-2 status with estrogen and progesterone receptors and histologic features in 3655 invasive breast carcinomas. *Am J Clin Pathol* 2005;123:541–546.

Loi S, Dafni U, Karlis D, ym. Effects of Estrogen Receptor and Human Epidermal Growth Factor Receptor-2 Levels on the Efficacy of Trastuzumab - A Secondary Analysis of the HERA Trial. *JAMA Oncol* 2016;2(8):1040–1047. DOI: 10.1001/jamaoncol.2016.0339.

Martin M, Holmes F, Ejlertsen B, ym. Neratinib after trastuzumab-based adjuvant therapy in HER2-positive breast cancer (ExteNET): 5-year analysis of a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial. *The Lancet Oncology* 2017;18(12):1688–700.

Miller, K. Editorial: Questioning Our APHINITY for More. *N Engl J Med* 2017;377:186–187. DOI: 10.1056/NEJMe1706150.

Mosteller, RD. Simplified Calculation of Body Surface Area. *N Engl J Med* 1987;22:317(17):109.

National Institute for Health and Care Excellence (NICE) 2018a. Appraisal consultation document. Pertuzumab for adjuvant treatment of early HER2-positive breast cancer. [www.nice.org.uk/guidance/gid-ta10184/documents/appraisal-consultation-document-3](http://www.nice.org.uk/guidance/gid-ta10184/documents/appraisal-consultation-document-3)

National Institute for Health and Care Excellence (NICE) 2018b. Public committee slides ACM2. [www.nice.org.uk/guidance/gid-ta10184/documents/1-3](http://www.nice.org.uk/guidance/gid-ta10184/documents/1-3)

Neratinibi (Nerlynx) -valmisteyhteenveto [päivitetty 12.09.2018]. [http://www.ema.europa.eu/docs/fi\\_FI/document\\_library/EPAR\\_-\\_Product\\_Information/human/004030/WC500255241.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/fi_FI/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/004030/WC500255241.pdf)

Perez EA, Romond EH, Suman VJ, ym. Trastuzumab plus adjuvant chemotherapy for human epidermal growth factor receptor 2-positive breast cancer: planned joint analysis of overall survival from NSABP B-31 and NCCTG N9831. *J Clin Oncol* 2014;32(33):3744–52. DOI: 10.1200/JCO.2014.55.5730.

Pertusumabi (Perjeta) -valmisteyhteenveto [päivitetty 24.08.2018]. [http://www.ema.europa.eu/docs/fi\\_FI/document\\_library/EPAR\\_-\\_Product\\_Information/human/002547/WC500140980.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/fi_FI/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/002547/WC500140980.pdf)

Rydén L, Haglund M, Bendahl, PO. Reproducibility of human epidermal growth factor receptor 2 analysis in primary breast cancer: a national survey performed at pathology departments in Sweden. *Acta Oncol* 2009;48(6):860–6. DOI: 10.1080/02841860902862511.

Schneeweiss A, Chia S, Hegg R, ym. Evaluating the predictive value of biomarkers for efficacy outcomes in response to pertuzumab- and trastuzumab-based therapy: an exploratory analysis of the TRYPHAENA study. *Breast Cancer Research: BCR* 2014;16(4):R73. DOI: 10.1186/bcr3690.

Slamon DL, Swain SM, Buysy M, ym. Primary results from BETH, a phase 3 controlled study of adjuvant chemotherapy and trastuzumab ± bevacizumab in patients with HER2-positive, node-positive, or high-risk node-negative breast cancer. *Cancer Res* 2013;73(24):S1-03.

Spector NL, Blackwell KL. Understanding the Mechanisms Behind Trastuzumab Therapy for Human Epidermal Growth Factor Receptor 2–Positive Breast Cancer. *Journal of Clinical Oncology* 2009;27(34):5838–5847.

Suomen Rintasyöpäryhmä ry. Rintasyövän valtakunnallinen diagnostiikka- ja hoitosuositus 2018 [siteerattu 11.7.2018]. <https://rintasyoparyhma.yhdistysavain.fi/@Bin/181912/Rintasy%c3%b6v%c3%a4n%20valtakunnallinen%20diagnostiikka-%20ja%20hoitosuositus%206.2018.pdf>

Suomen Syöpärekisteri. Datan päiväys 29.09.2017. Sovelluksen versio 2018-05-02-001. <https://tilastot.syoparekisteri.fi/syovat>

Swain SM, Baselga J, Kim SB, Ro J, ym. Pertuzumab, trastuzumab, and docetaxel in HER2-positive metastatic breast cancer. *N Engl J Med* 2015;372(8):724–34. DOI: 10.1056/NEJMoa1413513.

Tilastokeskuksen PX-Web-tietokannat. Kuntatalous 2010=100, tehtävälueittain [siteerattu 11.7.2018]. [http://pxnet2.stat.fi/PXWeb/pxweb/fi/StatFin/StatFin\\_\\_hin\\_\\_jmhi/?tablelist=true&rxid=d74176ed-3231-45aa-8268-733eda22ad67](http://pxnet2.stat.fi/PXWeb/pxweb/fi/StatFin/StatFin__hin__jmhi/?tablelist=true&rxid=d74176ed-3231-45aa-8268-733eda22ad67)

Trastutsumabi (Herceptin) -valmisteyhteenveto [päivitetty 11.04.2018]. [http://www.ema.europa.eu/docs/fi\\_FI/document\\_library/EPAR\\_-\\_Product\\_Information/human/000278/WC500074922.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/fi_FI/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/000278/WC500074922.pdf)

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/](http://www.ascopost.com/issues/october-10-2017/adjuvant-pertuzumab-in-her2-positive-breast-cancer-value-yet-to-be-demonstrated/)

von Minckwitz G, Procter M, de Azambuja E, ym. Adjuvant Pertuzumab and Trastuzumab in Early HER2-Positive Breast Cancer. *N Engl J Med* 2017;377(2):122–131.

# LIITTEET

**LIITE 1.** Tutkimusväestön ominaispiirteet APHINITY-tutkimuksessa.

	APHINITY, ITT		Imusolmukepositiiviset		Hormoni-reseptorinegatiiviset	
	Pertut-sumabiryhmä	Lumeryhmä	Pertut-sumabiryhmä	Lumeryhmä	Pertut-sumabiryhmä	Lumeryhmä
<b>N</b>	2 400	2 404	1 503	1 502	864	858
<b>Imusolmukestatus, %</b>						
0 positiivista ja kasvain ≤ 1 cm	3,8	3,5	-	-	5,9	5,0
0 positiivista ja kasvain > 1 cm	33,6	34,0	-	-	29,7	32,4
1-3 positiivista	37,8	37,4	60,3	59,9	35,8	34,0
≥ 4 positiivista	24,8	25,0	39,7	40,1	28,6	28,6
<b>Solunsalpaajahoito, %</b>						
antrasykliinia sisältävä	77,7	78,1	80,9	81,2	77,9	76,9
ei-antrasykliinia	22,3	21,9	19,1	18,8	22,1	23,1
<b>Hormonireseptoristatus, %</b>						
negatiivinen	36,0	35,7	37,0	35,8	100	100
positiivinen	64,0	64,3	63,0	64,2	-	-
<b>Rekryointiprokolla*, %</b>						
A	76,2	76,0	62,1	61,6	76,9	76,2
B	23,8	24,0	37,9	38,4	23,1	23,8
<b>Ikä, keskiarvo</b>	51,7	51,4	51,1	51,0	52,7	52,6
<b>Ikä, %</b>						
< 40 vuotta	13,6	13,6	14,8	13,9	11,0	11,6
40-64 vuotta	73,3	74,2	73,0	74,7	75,6	74,9
≥ 65 vuotta	13,1	12,2	12,2	11,4	13,4	13,5
<b>Primaarikasvaimen koko keskiarvo, cm</b>	2,4	2,5	-	-	-	-
<b>Primaarikasvaimen koko, %</b>						
0-2 cm	40,8	39,4	-	-	-	-
2-5 cm	53,1	53,3	-	-	-	-
≥ 5 cm	6,1	7,2	-	-	-	-
<b>Menopausstatus, %</b>						
pre-menopausaalinen	-	-	50,6	50,7	40,7	41,9
post-menopausaalinen	-	-	49,3	49,2	58,9	57,9
ei tietoa	-	-	< 0,1	< 0,1	0,3	0,2

\* Aluksi imusolmukenegatiiviset saivat osallistua tutkimukseen (protokolla A), mikäli heillä esiintyi ainakin yksi seuraavista riskitekijöistä: histologisesti grade 3 kasvain, reseptorinegatiivisuus, ikä alle 35. Kun 3 655 potilasta oli satunnaisesti, ei imusolmukenegatiivisia enää kelpuutettu mukaan (protokolla B). Tutkimusväestön imusolmukestatus haluttiin saada vastaamaan tutkimuksen suunnittelussa ennakoitua.

LIITE 2.

*ClinicalTrials -tietokannan hakutulokset pertuzumabista rintasyövän adjuvanttihoitona (mukana myös neoadjuvanttitutkimukset).*

Tutkimus	Tutkimuspopulaatio, sairaus tai käyttöaihe	Tutkimushaarat	n
<b>NCT01358877 (APHINITY)</b> Interventional, Randomized, Parallel Assignment <b>Active, not recruiting</b> Has Results	Human Epidermal Growth Receptor 2 (HER2)-Positive Primary Breast Cancer  A Study of Pertuzumab in Addition to Chemotherapy and Trastuzumab as Adjuvant Therapy in Participants With Human Epidermal Growth Receptor 2 (HER2)-Positive Primary BC	•Experimental: Pertuzumab+Trastuzumab + Chemotherapy  •Placebo Comparator: Placebo + Trastuzumab + Chemotherapy	4804
<b>NCT02131064 (KRISTINE)</b> Interventional, Randomized, Parallel Assignment <b>Active, not recruiting</b> Has Results	Centrally-assessed HER2-positive early breast cancer (EBC) whose primary tumors were greater than or equal to (>=) 2 centimeters (cm). A Randomized, Multicenter, Open-Label, Two-Arm, Phase III Neoadjuvant Study Evaluating Trastuzumab Emtansine Plus Pertuzumab Compared With Chemotherapy Plus Trastuzumab and Pertuzumab for Patients With HER2-Positive BC	•Active Comparator: Trastuzumab (TCH) + Pertuzumab  •Experimental: Trastuzumab Emtansine (T-DM1) + Pertuzumab	444
<b>NCT02132949 (BERENICE)</b> Interventional, Non-Randomized, Parallel Assignment <b>Active, not recruiting</b> Has Results	A Study Evaluating Pertuzumab (Perjeta) Combined With Trastuzumab (Herceptin) and Standard Anthracycline-based Chemotherapy in Participants With Human Epidermal Growth Factor Receptor 2 (HER2)-Positive Locally Advanced, Inflammatory, or Early-stage BC	•Experimental: Cohort A: ddAC, Paclitaxel, Pertuzumab, Trastuzumab •Experimental: Cohort B: FEC, Docetaxel, Pertuzumab, Trastuzumab	401
<b>NCT00567190 (CLEOPATRA)</b> Interventional, Randomized, Parallel Assignment <b>Active, not recruiting</b> Has Results	A Study to Evaluate Pertuzumab + Trastuzumab + Docetaxel vs. Placebo + Trastuzumab + Docetaxel in Previously Untreated HER2-positive Metastatic BC	•Experimental: Pertuzumab, trastuzumab, docetaxel •Placebo Comparator: Placebo, trastuzumab, docetaxel	808
<b>NCT00976989(TRYPHAENA)</b> Interventional, Randomized, Parallel Assignment <b>Completed</b> Has Results	A Randomised, Multicentre, Multinational Phase II Study to Evaluate Pertuzumab in Combination With Trastuzumab, Given Either Concomitantly or Sequentially With Standard Anthracycline-based Chemotherapy or Concomitantly With a Non-anthracycline-based Chemotherapy Regimen, as Neoadjuvant Therapy for Patients With Locally Advanced, Inflammatory or Early Stage HER2-positive Breast Cancer	•Experimental: T+P Concomitant Anthracycline-based chemotherapy •Experimental: T+P Sequential Anthracycline-based chemotherapy •Experimental: T+P Concomitant Non-Anthracycline chemotherapy	225
<b>NCT00545688 (NeoSphere)</b> Interventional, Randomized, Parallel Assignment <b>Completed</b> Has Results	A Randomized, Open Label Study to Compare the Complete Pathological Response Rate Achieved With 4 Combinations of Herceptin, Docetaxel and Pertuzumab in Patients With Locally Advanced, Inflammatory or Early Stage HER2 Positive Breast Cancer	•Exp1 Herceptin, Docetaxel; •Exp2 Herceptin, Docetaxel, Pertuzumab •Exp3 Herceptin, Pertuzumab •Exp4 Docetaxel, Pertuzumab	417
<b>NCT01966471 (KAITLIN)</b> Interventional, Randomized, Parallel Assignment <b>Active, not recruiting</b>	A Randomized, Multicenter, Open-Label, Phase III Trial A Study of Trastuzumab Emtansine Plus Pertuzumab Following Anthracyclines in Comparison With Trastuzumab Plus Pertuzumab and a Taxane Following Anthracyclines as Adjuvant Therapy in Participants With Operable HER2-Positive Primary Breast Cancer	•Active Comparator: Anthracycline Followed by Trastuzumab, Pertuzumab, and Taxane •Experimental: Anthracycline Followed by Trastuzumab Emtansine and Pertuzumab	1846
<b>NCT02586025 (PEONY)</b> Interventional, Randomized, Parallel Assignment <b>Active, not recruiting</b>	A Randomized, Multicenter, Double-Blind, Placebo-Controlled, Phase III Study to Evaluate Pertuzumab in Combination With Docetaxel and Trastuzumab as Neoadjuvant Therapy, and Pertuzumab in Combination With Trastuzumab as Adjuvant Therapy After Surgery and Chemotherapy in Patients With Early-Stage or Locally Advanced HER2-Positive Breast Cancer	•Experimental: Trastuzumab, Pertuzumab, Docetaxel •Experimental: Trastuzumab, Placebo, Docetaxel	329
<b>NCT02625441 (BOLD-1)</b> Interventional, Randomized, Parallel Assignment <b>Recruiting</b>	A Randomized Phase III Study Comparing Trastuzumab, Pertuzumab Plus Docetaxel (TPD) Followed by 3 Cycles of Chemotherapy to the Current Standard Regimen as the Treatments of Early Breast Cancer	•Experimental: Short anti-HER2 treatment •Active Comparator: Standard anti-HER2 treatment	1366
<b>NCT03493854</b> Interventional, Randomized, Parallel Assignment <b>Recruiting</b>	A Phase III, Randomized, Multicenter, Open-Label, Two-Arm Study to Evaluate the Pharmacokinetics, Efficacy, and Safety of Subcutaneous Administration of the Fixed-Dose Combination of Pertuzumab and Trastuzumab in Combination With Chemotherapy in Patients With HER2-Positive Early BC	•Active Comparator: Arm A: Pertuzumab IV + Trastuzumab IV + Chemotherapy •Experimental: Arm B: FDC of Pertuzumab and Trastuzumab SC + Chemotherapy	500
<b>NCT02530424 (NA-PHER2)</b> Interventional, Single Group Assignment <b>Active, not recruiting</b>	"Neo-Adjuvant Treatment With the CDK4,6 Inhibitor Palbociclib in HER2-positive and ER-positive Breast Cancer: Effect on Ki67 and Apoptosis Before, During and After Treatment "	Experimental: Trast-pert-palbofulve	102
<b>NCT03272477 (TP-II)</b> Interventional, Randomized, Parallel Assignment <b>Recruiting</b>	A Prospective, Randomized, Multicenter, Open-label Comparison of <b>Pre-surgical Combination</b> of Trastuzumab and Pertuzumab With Concurrent Taxane Chemotherapy or Endocrine Therapy Given for Twelve Weeks With a Quality of Life Assessment of Trastuzumab, Pertuzumab in Combination With Standard (Neo)Adjuvant Treatment in Patients With Operable HER2+/HR+ Breast Cancer	•Active Comparator: Paclitaxel+Trastuzumab+Pertuzumab •Experimental: Endocrine+Trastuzumab+Pertuzumab	259

Tutkimus	Tutkimuspopulaatio, sairaus tai käyttöaihe	Tutkimushaarat	n
<b>NCT01777958 (HELENA)</b> Havainnoiva, Parallel Assignment, <b>Active, not recruiting</b>	Noninterventional Study - Advanced HER2-positive Breast Cancer (Metastatic or Locally Recurrent, Inoperable): First-Line Treatment With PERJETA After Adjuvant Herceptin Therapy (HELENA)	HER2-positive advanced breast cancer (metastatic or locally recurrent, inoperable) who relapsed after adjuvant Herceptin therapy,	135
<b>NCT02003209</b> Interventional, Randomized, Parallel Assignment <b>Active, not recruiting</b>	A Randomized Phase III Trial Evaluating pCR Rates in Patients With Hormone Receptor-Positive, HER2-Positive, Large Operable and Locally Advanced Breast Cancer Treated With Neoadjuvant Therapy of Docetaxel, Carboplatin, Trastuzumab, and Pertuzumab (TCHP) With or Without Estrogen Deprivation	•Active Comparator: Arm I (combination chemotherapy, surgery, radiation) •Experimental: Arm II (chemo, estrogen deprivation, surgery, radiation)	312
<b>NCT03238495 (HERMET)</b> Interventional, Randomized, Parallel Assignment <b>Recruiting</b>	Randomized Trial of Neo-adjuvant Chemotherapy With or Without Metformin for HER2 Positive Operable Breast Cancer	•Active Comparator: Chemotherapy Only •Experimental: Chemotherapy plus Metformin	100
<b>NCT02073487 (TEAL)</b> Interventional, Randomized, Parallel Assignment <b>Recruiting</b>	Randomized Open Label PhII Trial of Neoadjuvant Trastuzumab Emtansine (Te) in Combination w/Lapatinib (L) Followed by Abraxane (A) Compared w/Trastuzumab Plus Pertuzumab Followed by Paclitaxel in Her 2 Neu Over-Expressed Breast Cancer Patients	•Experimental: TDM1 with Lapatinib followed by Abraxane •Active Comparator: Herceptin plus Pertuzumab followed by paclitaxel	30
<b>NCT03266809 (CARE-B)</b> Havainnoiva, Cohort, Prospective <b>Recruiting</b>	Eligible participants will be women aged 18 years or over who have: •Early invasive breast cancer (stage I-III) •Due to start SAT (adjuvant or neoadjuvant chemotherapy +/- trastuzumab +/- pertuzumab)		25
<b>NCT02568839 (PREDIX HER2)</b> Interventional, Randomized, Parallel Assignment <b>Recruiting</b>	PREDIX HER2 - Neoadjuvant Response-guided Treatment of HER2 Positive Breast Cancer. Part of a Platform of Translational Phase II Trials Based on Molecular Subtypes	•Active Comparator: A: Docetaxel + trastuzumab sc + pertuzumab •Experimental: B: Trastuzumab emtansine.	200
<b>NCT01904903 (SAFE-HEaRt)</b> Interventional, Randomized, Single Group Assignment <b>Recruiting</b>	SAFE-HEaRt: A Pilot Study Assessing the Cardiac SAFETY of HER2 Targeted Therapy in Patients With HER2 Positive Breast Cancer and Reduced Left Ventricular Function	Experimental: HER2 targeted therapies, cardiac medications Intervention: Trastuzumab, Pertuzumab, Ado-trastuzumab emtansine	30
<b>NCT02682693 (GeparX)</b> Interventional, Randomized, Factorial Assignment <b>Recruiting</b>	Investigating Denosumab as an add-on Neoadjuvant Treatment for RANK-positive or RANK-negative Primary Breast Cancer and Two Different Nab-Paclitaxel Schedules	•Experimental: Denosumab •Experimental: nab-paclitaxel 2 of 3 weeks •Experimental: EC every two weeks or every three weeks	778
<b>NCT01850628</b> Havainnoiva, Cohort, Prospective <b>Recruiting</b>	NSABP Biospecimen Discovery Project	Paclitaxel plus trastuzumab or trastuzumab/pertuzumab Patient received paclitaxel plus trastuzumab or a trastuzumab/pertuzumab-based combination administered per investigators discretion Interventions: Paclitaxel, trastuzumab, pertuzumab	50
<b>NCT01376505</b> Interventional, Non-Randomized, Parallel Assignment, Primary Purpose: Treatment <b>Recruiting</b>	<b>Vaccine Therapy in Treating Patients With Metastatic Solid Tumors</b>  Phase I Active Immunotherapy Trial	•Experimental: HER-2 Vaccine  •Experimental: EXTENSION HER-2 Vaccine at OBD	36
<b>NCT01583426 (GeparSepto)</b> Interventional, Randomized, Parallel Assignment <b>Active, not recruiting</b>	A Randomized Phase III Trial Comparing Nanoparticle-based Paclitaxel With Solvent-based Paclitaxel as Part of Neoadjuvant Chemotherapy for Patients With Early Breast Cancer	•Experimental: nab-Paclitaxel •Active Comparator: Paclitaxel	1200
<b>NCT01918254</b> Interventional, Non-Randomized, Parallel Assignment, Primary Purpose: Treatment <b>Completed</b>	Phase IB, Open-Label, Multicenter, Dose-Escalation Study Followed by an Extension Phase to Evaluate the Safety, Pharmacokinetics and Activity of RO5479599, a Glycoengineered Antibody Against HER3, Administered in Combination With Pertuzumab and Paclitaxel in Patients With Metastatic Breast Cancer Expressing HER3 & HER2 Protein	•Experimental: Lumretuzumab Dose Escalation •Experimental: EPC1: Lumretuzumab (Prior Chemotherapy) •Experimental: EPC2: Lumretuzumab (Without Prior Chemotherapy)	66
<b>NCT03058939 (ARETTA)</b> Interventional, Non-Randomized, Single Group Assignment <b>Not yet Recruiting</b>	Assessing the REsponse Rate of Weekly <b>Neo-adjuvant pacliTAXel (Taxol) in Nigerian Women With Breast Cancer (ARETTA)</b>	<b>Experimental:</b> •Paclitaxel, Carboplatin, FEC •LHRH, Tamoxifen or letrozole •Herceptin SC and Perjeta <b>Interventions:</b> Perjeta, Herceptin SC	60

<b>NCT03199885</b> <b>Interventional, Randomized, Parallel Assignment</b> <b>Not Yet Recruiting</b>	A Randomized, Double-Blind, Phase III Trial of Paclitaxel/Trastuzumab/Pertuzumab <b>With Atezolizumab or Placebo</b> in First-Line HER2-Positive Metastatic Breast Cancer	<ul style="list-style-type: none"> <li>•Experimental: Arm I (pertuzumab, trastuzumab, paclitaxel, <b>atezolizumab</b>)</li> <li>•Active Comparator: Arm II (pertuzumab, trastuzumab, paclitaxel, placebo)</li> </ul>	600
<b>NCT02213744 (HERMIONE)</b> <b>Interventional, Randomized, Parallel Assignment</b> <b>Terminated</b>	A Randomized, Multicenter, Open Label Study of MM-302 Plus Trastuzumab in Anthracycline Naive Patients With Locally Advanced/ Metastatic HER2-Positive Breast Cancer	<ul style="list-style-type: none"> <li>•Experimental: MM-302 + trastuzumab</li> <li>•Active Comparator: Chemotherapy of Physician's Choice plus trastuzumab</li> </ul>	113
<b>NCT02379585 (STEFNE)</b> <b>Interventional, Non-Randomized, Parallel Assignment</b> <b>Terminated</b> <b>Has Results</b>	A Pilot Study of Short-term Fasting on Neoadjuvant Chemotherapy in Patients With Newly Diagnosed Breast Cancer (STEFNE Study)	<ul style="list-style-type: none"> <li>•Active Comparator: HER2 negative breast cancer Doxorubicin, cyclophosphamide, paclitaxel</li> <li>•Active Comparator: HER2 positive breast cancer docetaxel, Trastuzumab, Pertuzumab</li> </ul>	8
<b>NCT02101879</b> <b>Havainnoiva, Cohort, Prospective</b> <b>Unknown</b>	Cardiotoxicity in Metastatic Her 2 Positive Patients Treated With First Line Trastuzumab, Pertuzumab and Taxanes Based Regimen	<ul style="list-style-type: none"> <li>•Cardiotoxicity.</li> <li>•Anti Her2 Therapy.</li> <li>•Metastatic Breast Cancer</li> </ul>	20
<b>NCT01501487 (MINT)</b> <b>Non-Randomized, Parallel Assignment,</b> <b>Primary Purpose: Diagnostic</b> <b>Completed</b>	MINT I Multi- Institutional Neo-adjuvant Therapy MammaPrint Project I This study is designed to test the ability of MammaPrint® in combination with TargetPrint®, Blueprint®, and TheraPrint®, as well as traditional pathologic and clinical prognostic factors, to predict responsiveness to neo-adjuvant chemotherapy in patients with locally advanced breast cancer (LABC).	<ul style="list-style-type: none"> <li>•<b>Active Comparator:</b> HER2 negative patients</li> <li>•<b>Interventions:</b> TAC chemotherapy, TC chemotherapy, Dose Dense AC or FEC100 followed by paclitaxel or docetaxel chemotherapy</li> <li>•<b>Active Comparator:</b> Her2 positive patients</li> </ul>	226





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