

Roche Oy:n kommentteja Fimean 4.10.2018 julkaisemaan arviointiraporttiin pertutsumabin hoidollisesta ja taloudellisesta arvosta HER2-positiivisen varhaisvaiheen rintasyövän liitännäishoidossa

Roche kiittää Fimeaa Perjetan (*pertutsumabi*) toukokuussa 2018 EU:ssa hyväksytyyn HER2-positiivisen rintasyövän varhaisvaiheen liitännäishoitokäyttöaiheen arvioinnista. Alla esitämme kommentteja ja korjauksia Fimean arviointiraporttiin.

1) Perjeta-liitännäishoidon hoidollinen arvo

Olemme samaa mieltä Fimean kanssa siitä, että uusiutumiskisken pienentämisellä on suuri merkitys hoidettaessa sairauksia, joissa leviämisen seuraukset ovat vakavia. Arvioinnissa tarkasteltu HER2-positiivinen rintasyöpä on aggressiivinen rintasyövän muoto. Siihen sairastutaan keskimäärin viisi vuotta nuorempina kuin rintasyöpään yleensä, noin 55 -vuotiaana (Perjetan liitännäishoidon EPAR s. 113; Kwan ym. 2009; Neven ym. 2008). Jos rintasyöpä muuttuu levinneeksi, ei tautia ole enää mahdollista parantaa. Levinneessä rintasyövässä HER2-spesifisillä ensimmäisen ja toisen linjan lääkehoidoilla voidaan pidentää merkittävästi elinaikaa. Kuitenkin esimerkiksi yli 50 % potilaista, jotka saavat Perjeta-Herceptin-taksaani –yhdistelmähoitoa ensimmäisen linjan HER2-positiivisen levinneen taudin hoidossa, kuolevat viidessä vuodessa. Eliniän menetyksen mediaani on noin 20 vuotta. (Perjetan liitännäishoidon EPAR s. 113; Swain ym. 2015.)

Varhaisen vaiheen rintasyöpä voidaan parantaa. Hoidossa tavoitteena onkin kuraatio eli estää taudin paikallinen uusiminen sekä levinneen rintasyövän kehittyminen. Uudelleen sairastuminen sekä paikalliseen rintasyöpään että sairastuminen levinneeseen rintasyöpään aiheuttaa suurta kärsimystä potilaalle ja hänen läheisilleen sekä merkittäviä kustannuksia yhteiskunnalle. Rintasyöpä tulisi pyrkiä parantamaan silloin, kuin se vielä on mahdollista. Ennen Perjetan HER2-positiivisen rintasyövän liitännäishoidon käyttöaiheen myyntiluvan hyväksymistä on standardihoitona käytetty vuoden Herceptin-liitännäishoitoa yhdistettynä kuuden syklin solunsalpaajahoitoon (Herceptin valmisteyhteenveto; Suomen Rintasyöpäryhmä Ry:n hoitosuositus 2018). Huolimatta nykyisestä Herceptin –liitännäishoidosta yli 25 % HER2-positiivisista rintasyöpäpotilaista sairastuu uudelleen pitkäaikaiseurannassa. Erityisesti imusolmukepositiivisilla potilailla on suuri riski uudelleensairastumiselle pitkäaikaiseurantatutkimusten mukaan (BCIRG-006-tutkimus 10 vuoden seuranta: Slamon ym. 2015; HERA-tutkimus 11 vuoden seuranta: Cameron ym. 2017). Uusille lääkehoidoille HER2-positiivisten potilaiden varhaisvaiheen rintasyövän hoidossa on täten kuratiivisessa tilanteessa selkeä lääketieteellinen tarve (Perjetan liitännäishoidon EPAR s. 114).

Laajassa (4805 tutkimuspotilasta) vaiheen III APHINITY-rekisteröintitutkimuksessa varhaisen vaiheen HER2-positiiviset rintasyöpäpotilaat satunnaistettiin saamaan liitännäishoitona Perjetaa tai lumelääkettä yhdistelmänä Herceptinin ja solunsalpaajan kanssa. Perjetan lisääminen Herceptin –solunsalpaajahoitoon korkean riskin potilasryhmissä (imusolmukkeisiin levinnyt ja/tai hormonireseptorinegatiivinen tauti) oli sekä kliinisesti että tilastollisesti merkittävää (esim. Perjetan liitännäishoidon EPAR s. 66-67). Tutkimuksen

ensisijainen päätetapahtuma oli elossaoloaika ilman invasiivista tautia (IDFS). Riskinalenema sairastua uudestaan paikalliseen rintasyöpään, sairastua levinneeseen rintasyöpään tai kuolemaan oli imusolmukepositiivisessa potilasryhmässä **23 %** (IDFS HR 0,77; 95 % LV 0,62 - 0,96) ja hormonireseptorinegatiivisilla potilailla **24 %** (IDFS HR 0,76; 95 % LV 0,56 - 1,04), kun varhaisen vaiheen HER2-positiivisen rintasyövän hoitoon lisättiin 18 sykliä Perjetaa.

Rintasyövän liitännäislääkehoito on kehittynyt valtavasti vuosien varrella. APHINITY-tutkimuksessa havaittiin, että suhteellinen riski sairastua uudelleen pieneni samassa määrin kuin aiemmin on havaittu solunsalpaaja- ja hormoniliitännäislääkehoitojen kehittyessä (Perjetan liitännäishoidon EPAR s. 117). Perjetan liitännäishoidon käyttöaihe sai EU:ssa Significant Clinical Benefit -statuksen (merkittävä kliininen etu verrattuna aiemmin hyväksytyihin lääkehoitoihin; Perjetan liitännäishoidon EPAR), ja sen perustella Perjetan markkinointisuoja-aikaa pidennettiin vuodella.

Rekisteröintitutkimuksen päätetapahtumat

APHINITY-tutkimuksen ensisijainen päätetapahtuma IDFS on yhdistelmämuuttuja, joka valittiin yhteisymmärryksessä kliinisten asiantuntijoiden ja myyntilupaviranomaisten kanssa sopivimmaksi ja herkimmäksi päätetapahtumaksi varhaisvaiheen rintasyövän liitännäishoito-tutkimukseen (esim. Perjetan liitännäishoidon EPAR s. 64). Fimean näkemyksen mukaan lopulta kiinnostuksen kohteena on syöpäpotilaiden elinajan piteneminen (arvion s. 19). Fimea esittää (arvion sivut 9, 15, 19, 24), että APHINITYn päätetapahtumista erityisesti DRFI (etäpesäkkeiden uusiutumismuuttuja) voisi olla olennaisempi päätetapahtuma kuin IDFS. DRFI mittaa aikaa mahdollisen etäpesäkkeen ilmaantumiseen. DRFI ei sisällä kuolemaa tai aikaa kuolemaan, ja sitä ei Rochen näkemyksen mukaan tule käyttää korvikemuuttujana esimerkiksi kokonaiselinajalle. Lisäksi tulisi huomioida, että DRFI jättää huomiotta paikallisesti uusiutuvan taudin, jonka estäminen on erityisesti potilaan kannalta yksi tärkeistä kuratiiviseen Perjeta-hoidon tavoitteista.

Fimean raportissa (s. 19) vertaillaan DRFI- ja IDFS-päätetapahtumia: ”DRFI- ja IDFS- päätetapahtumat eroavat siinä, että jälkimmäiseen sisällytetään tapahtumiksi syövän paikallinen uusiutuminen, mutta DRFI:aan tätä ei lasketa.” DRFI-päätetapahtumassa otetaan huomioon vain aika etäpesäkkeiden uusiutumiseen. IDFS-päätetapahtuman arvioinnissa puolestaan otetaan huomioon invasiivisen rintasyövän paikallinen ja alueellinen uusiutuminen samassa rinnassa, invasiivinen syöpä toisessa rinnassa, etäpesäkkeet ja kuolema mistä tahansa syystä. Täten Fimean arviointiraportin DRFI:n ja IDFS:n vertailu on virheellinen. EMA on luokitellut EPAR:n analyysiosuoksissa DRFI:n kokeelliseksi päätetapahtumaksi (Perjetan liitännäishoidon EPAR s. 65, 114, 116). Hierarkkisessa testauksessa käytettiin toissijaisia päätetapahtumia (IDFS-SPNBC, DFS ja OS), jotka EMA näki oleelliseksi kuratiivisessa asetelmassa. DRFI-tuloksia ei myöskään esitetä EMAn hyväksymässä Perjetan valmisteyhteenvedon tulosityhteenvedossa (Perjetan valmisteyhteenvedo Taulukko 5).

Arviointiraportin sivulla 15 on esitetty Fimean laskennallinen arvio paikallisesti uusiutuneen taudin osuudelle. Jos kontralateraalista uusiutumista ei luokitella paikallisesti uusiutuneeksi taudiksi, on laskentatapa virheellinen. Varhaisen vaiheen taudin tavoite on potilaan parantuminen, ja myös mikäli potilas saa paikallisen taudin uusiutumisen, ei hän ole parantunut ja hänen hoitonsa alkaa uudelleen.

Taulukon 3 (s. 21) määritelmissä IDFS:n kohdalla on virhe. IDFS on ”elossaoloaika ilman invasiivista tautia”, ei ”elossaoloaika ennen invasiivista tautia”. Varhaisvaiheen rintasyövän hoidon päätavoite on kuraatio.

Tutkimussuunnitelman muutos

Fimean arvion sivu 19: ”APHINITY-tutkimusta suunniteltaessa ennakoitiin tutkimukseen rekrytoitavan enemmän huonon ennusteen potilaita ja tämän valossa pertutsumabin hoitovaikutuksen arvioitiin olevan ennakoitua suurempi. Tästä syystä tutkimuksen rekrytointikriteerit muutettiin ja otoskokoa suurennettiin tilastollisen vaikutuksen havaitsemiseksi. Myös nämä muutokset voivat...”

Tutkimussuunnitelmaa muutettiin, jotta aikaisempia tutkimuksia vastaava (BCIRG006) imusolmukepositiivisten ja imusolmukenegatiivisten potilasmäärien suhde (65% vs. 35%) pysyisi oletettuna (esim. Perjetan liitännäishoidon EPAR s. 36). Tutkimuksen alkuvaiheessa oli rekrytoitu tutkimussuunnitelmassa ennalta määriteltyä enemmän sellaisia potilaita, joilla tauti ei ollut levinnyt imusolmukkeisiin. Hoitovaikutuksen suuruutta ei rekrytointiaikana tiedetty (tutkimus oli kaksoissokkoutettu: potilaat, tutkijat, henkilöstö, Roche), ja näin ollen otoskokoa ei olisi voitu suurentaa ”tilastollisen vaikutuksen havaitsemiseksi”. Hoitovaikutuksen suhteellisen suuruuden HR-estimaatti ei muuttunut, tilastollisia hypoteeseja ei vaihdettu ja tutkimuksen kaksoissokkoutusasetelma säilyi protokollamuutoksesta huolimatta. Tähän perustuen Fimean arvion s. 19 kohta on virheellinen. Pyydämme korjaamaan virheellisen kohdan koskien rekrytointikriteerien muutosta sekä siihen liittyvät virheelliset pohdinnat.

Valmisteyhteenvedon mukaista lyhyemmät HER2-spesifiset hoidot

Kuten Fimean arvioinnin johtopäätöksissä todetaan, standardihoidon kestoa voisi lyhentää vain, jos tiedetään, ettei hoitotulos heikkene. Sivulla 12 mainittu PERSEPHONE-tutkimus oli ns. non-inferiority-tutkimus. Non-inferiority tutkimuksessa pyritään osoittamaan, että toinen hoito ei ole huonompi kuin toinen hoito tietyin ehdoin. PERSEPHONE-tutkimuksessa osoitettiin 6 kk trastutsumabihoidon ei-huonomuus verrattuna 12 kk standardihoitoon. Johtopäätöksen ehtona oli kuitenkin, että neljän vuoden kuluessa hoidon aloituksesta lyhyemmän hoidon saaneiden potilaiden joukossa sallittiin 3 % suurempi osuus kuolemia tai uudelleen sairastumisia (DFS). Tämän johdosta tutkimuksen non-inferiority-raja oli 1,31 eli sallittiin 31 % suurempi riski taudin uusiutumiseen tai kuolemaan lyhyemmällä liitännäishoidolla. Tutkimuksessa havaittu hasardisuhde (HR) oli 1,07 ja 90 % luottamusväli 0,93-1,24. Lyhyemmän hoidon saaneilla potilailla oli siis jopa 24 % suurempi riski uudelleen sairastumiseen tai kuolemaan, vaikka tutkimustulos osoittikin lyhyemmän hoidon ei-huonommuuden.

Muissa aikaisemmissa liitännäishoidon kestoa arvioivissa non-inferiority tutkimuksissa ei ole pystytty osoittamaan lyhyen hoidon ei-huonommuutta (mm. PHARE: Pivot ym. 2013; SOLD: Joensuu ym. 2017; ShortHER: Conte ym. 2017). Myös tehotutkimusten meta-analyysit sekä Suomen rintasyöpäryhmä tukevat vuoden kestävästä liitännäishoidosta (Gyawali ja Niraula 2017; Suomen rintasyöpäryhmän Ry:n hoitosuositus 2018). HER2-spesifisiä trastutsumabihoitoja ja myös Perjeta-hoitoja tulee olemassa olevan tutkimusnäytön valossa antaa valmisteyhteenvedon mukaisesti potilaille vuoden ajan varhaisen vaiheen rintasyövän liitännäishoidoissa, jotta potilaille annetaan paras mahdollisuus parantua.

2) Perjeta-liitännäishoidon taloudellinen arvo

Fimean laskelmien mukaan kertaluonteisen Perjeta-liitännäislääkehoidon aiheuttamat kokonaislääkekustannukset ovat keskimäärin 46 700 euroa potilasta kohti. Suomessa osa korkean uusiutumisen HER2-positiivista varhaisvaiheen rintasyöpää sairastavista potilaista saa Perjeta-Herceptin –yhdistelmähoitoa jo ennen leikkausta (neoadjuvanttihoito) (Perjetan käyttöaiheen laajennus 28.7.2015; Suomen Rintasyöpäryhmä Ry:n hoitosuositus 2018). Valmisteyhteenvedon mukaan Perjeta-neoadjuvanttihoitoa annetaan

3-6 hoitosykliä. Uusi Perjetan 18 syklin käyttöaihe näille potilaille tarkoittaa 12-15 Perjeta-lisäsykliä leikkauksen jälkeen ja täten arvioreportissa esitettyä selvästi pienempää lisäkustannusta.

Kuten Fimea mainitsee, poikkeaa heidän arvionsa (200 potilasta) vuosittaisesta Perjeta-hoitoa saavista potilaista merkittävästi myyntiluvan haltijan edustajan arviosta (alle 100 potilasta), ja potilasmääräarvioon liittyy suurta epävarmuutta. Fimea käyttää arviossaan korkean uusiutumisriskin potilaiden osuudessa APHINITY-tutkimukseen rekrytoitua populaatiota (s. 22). APHINITYn potilasryhmäosuudet säädettiin vastaamaan historiallisia tutkimuksia esimerkiksi imusolmukepositiivisten/ imusolmukenegatiivisten potilaiden osalta (Perjetan liitännäishoidon EPAR s. 30). Täten tämä arvio ei myyntiluvan haltijan näkemyksen mukaan täysin vastaa kuvaa Suomen potilaista.

Potilaskohtainen välitön lääkekustannus ja budjettivaikutus eivät anna todellista kuvaa kuratiivisen valmisteen arvosta, mikäli näitä ei tarkastella yksilölle, hänen läheisilleen, terveydenhuollolle ja yhteiskunnalle lääkehoidolla pitkässä aikahorisontissa saavutettavien hyötyjen kanssa. Perjetan kertaluonteisen vuoden liitännäishoidon tarkoituksena on estää paikallisen rintasyövän uusiminen sekä rintasyövän muuttuminen levinneeksi taudiksi, joka johtaa kuolemaan. Varhaiseen vaiheen HER2-positiivisesta rintasyövästä parantuneella naisella voi olla Suomessa vielä 25 vuotta elinaikaa, josta hän voi olla yli 10 vuotta työelämässä ja sen jälkeenkin olla yhteiskunnalle merkittävä voimavara. Levinneen taudin aiheuttamasta työkyvyttömyydestä ja kuolemasta johtuva resurssimenetys yhteiskunnalle on merkittävä. Kuratiivisessa hoidossa on erityisen tärkeää ottaa huomioon ihmishengen arvo sekä inhimilliset tekijät, kuten levinneeseen tautiin sairastuneiden potilaiden ja heidän omaistensa kärsimyksen välttäminen. Levinneen HER2-positiivisen taudin pitkäaikaisesta sairaanhoidosta yhteiskunnalle tulevat kustannukset ovat korkeat. Varhaisen vaiheen rintasyövän Perjeta-Herceptin -yhdistelmähoidon oletettu vaikutus levinneen taudin epidemiologiaan (levinneen rintasyövän insidenssi mahdollisesti laskee vähitellen) säästää sekä terveydenhuollon että koko yhteiskunnan kustannuksia. Lääkekustannuksia arvioitaessa tulisi miettiä rintasyöpähoidon kokonaisuutta ja huomioida erityisesti parantumismahdollisuus sekä pitkäaikaisvaikutus, jolloin myös uusiutumisriskin vähäiselläkin pienentämisellä voi olla suuri vaikutus. Lääkekustannusten osalta Roche Oy:llä on valmius neuvotella sairaaloiden kanssa hallitun käyttöönoton sopimuksista, hintamalleista ym. keinoista, joilla parhaat syöpähoidot saadaan potilaan käyttöön taloudellisesti kestäväällä tavalla.

Roche Oy:n puolesta,

Nina Isonen-Sjölund
Market Access Director
Roche Oy Klovinpellontie 3, 02180 Espoo
nina.isonen-sjolund@roche.com

Lähteet

Cameron D, Piccart-Gebhart MJ, Gelber RD ym. 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.

Conte PF, Bisagni G, Frassoldati A ym. 9 weeks vs 1 year adjuvant trastuzumab in combination with chemotherapy: results of the Phase III multicentric Italian ShortHER study. *Annual Meeting of the American Society of Clinical Oncology (ASCO) 2017; Abstract 501.*

Gyawali B ja Niraula S. Duration of adjuvant trastuzumab in HER2 positive breast cancer: Overall and disease free survival results from meta-analyses of randomized controlled trials. *Cancer Treatment Reviews*, 2017, 60: 18-23

Herceptin valmisteyhteenveto https://www.ema.europa.eu/documents/product-information/herceptin-epar-product-information_fi.pdf (Luettu 15.10.2018)

Joensuu H ym. A randomized phase III study of adjuvant trastuzumab for a duration of 9 weeks versus 1 year, combined with adjuvant taxane-anthracycline chemotherapy, for early HER2-positive breast cancer (the SOLD study). *SABCS 2017, GS3-04.*

Kwan ML, Kushi LH, Weltzien E ym. Epidemiology of breast cancer subtypes in two prospective cohort studies of breast cancer survivors. *Breast Cancer Res* 2009;11(3):R31

Neven P, Van Calster B, Van den Bempt I ym. Age interacts with the expression of steroid and HER-2 receptors in operable invasive breast cancer. *Breast Cancer Res Treat* 2008;110(1):153–9.

Perjetan liittämissä EPAR https://www.ema.europa.eu/documents/variation-report/perjeta-h-c-002547-ii-0034-epar-assessment-report-variation_en.pdf (Luettu 15.10.2018)

Perjeta valmisteyhteenveto https://www.ema.europa.eu/documents/product-information/perjeta-epar-product-information_fi-0.pdf (Luettu 15.10.2018)

Pivot X, Romieu G, Debled M ym. 6 months versus 12 months of adjuvant trastuzumab for patients with HER2-positive early breast cancer (PHARE): a randomised phase 3 trial. *Lancet Oncol* 2013; 14:741-748.

Slamon DJ ym. Ten year follow-up of the BCIRG-006 trial comparing doxorubicin plus cyclophosphamide followed by docetaxel (AC[®]T) with doxorubicin plus cyclophosphamide followed by docetaxel and trastuzumab (AC[®]TH) with docetaxel, carboplatin and trastuzumab (TCH) in HER2+ early breast cancer patients. *SABCS 2015, S5-04*

Suomen Rintasyöpäryhmä Ry:n hoitosuositus 2018:

<https://rintasyoparyhma.yhdistysavain.fi/@Bin/181924/Rintasy%C3%B6v%C3%A4n+valtakunnallinen+diagnostiikka-+ja+hoitosuositus+6.2018.pdf>

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