



Hyväksytty Palkon kokouksessa 5.2.2019

Palveluvalikoimaneuvoston perustelumuistio

PERTUTSUMABI VARHAISVAIHEEN HER2- POSITIIVISEN RINTASYÖVÄN LIITÄNNÄISHOIDOSSA



Sisällys

1.	Taustaa, perusteet suosituksen laatimiseen	1
2.	Aiheen määrittely ja rajaus	1
2.1.	Kysymyksenasettelu; terveysongelma-interventio-parin muotoilu	1
3.	Terveysongelman vakavuus	1
4.	Aihetta koskevat selvitykset ja suositukset	2
a.	Selvitys/Fimean arviointiraportti tms.	2
b.	Kotimaiset hoitosuositukset ja selvitykset.....	2
c.	Ulkomaiset hoitosuositukset ja selvitykset.....	2
5.	Intervention sisällöstä.....	4
6.	Vaihtoehdot interventiolle.....	4
7.	Terveysongelman ja intervention käytön yleisyys	5
8.	Intervention vaikuttavuus	5
9.	Intervention turvallisuus.....	7
10.	Intervention kustannukset ja budjettivaikutukset.....	8
11.	Intervention kustannusvaikuttavuus	9
12.	Eettinen tarkastelu	9
13.	Poikkeaminen palveluvalikoimasta.....	11
14.	Johtopäätökset	11
15.	Palkon suositus	13
Liite 1.	Suosituksen valmistelu ja sen vaiheet	14
	Suosituksen valmistelun vaiheet	14
Liite 2.	Lähteet	16



STM038:00/2017

1. Taustaa, perusteet suosituksen laatimiseen

Pertutsumabi on sairaalassa käytettävä lääke, jolla on kolme erillistä käyttöaihetta HER2-positiivisen rintasyövän hoitoon. Tämä suositus koskee uusinta (v. 2018) käyttöaiheen laajennusta eli pertutsumabin käyttöä varhaisvaiheen HER2-positiivisen rintasyövän liitännäishoidossa. Pertutsumabin kuulumisesta terveydenhuollon palveluvalikoimaan tässä käyttöaiheessa ei ole annettu aiempaa Palkon suositusta.

Palkon suositus perustuu Fimean tuottamaan arviointikoosteeseen (Hyvärinen ym. 2018). Yksi Fimean tehtävistä on tuottaa ja koota lääkehoitojen hoidollisen ja taloudellisen arvon arviointeja ja koordinoita tätä koskevaa yhteistyötä (Laki Lääkealan turvallisuus- ja kehittämiskeskuksesta 593/2009). Terveydenhuollon palveluvalikoimaneuvoston tehtävänä on antaa suosituksia siitä, mitkä palvelut kuuluvat terveydenhuollon palveluvalikoimaan (Terveydenhuoltolaki 1202/2013).

2. Aiheen määrittely ja rajaus

2.1. Kysymyksenasettelu; terveysongelma-interventio-parin muotoilu

Terveysongelma

Varhaisvaiheen HER2-positiivinen rintasyöpä.

Interventio

Pertutsumabia voidaan käyttää varhaisvaiheen HER2-positiivisen rintasyövän adjuvanttihoitona eli leikkauksen jälkeisenä liitännäishoitona aikuispotilaille, joilla taudin uusiutumisen riski on suuri. Valmisteyhteenvedon mukaan suuri uusiutumisen riski tarkoittaa HER2-positiivista syöpää, joka on levinnyt imusolmukkeisiin tai jossa kasvain on hormonireseptorinegatiivinen. Pertutsumabi annetaan yhdessä trastutsumabin ja solunsalpaajahoidon kanssa.

3. Terveysongelman vakavuus

Rintasyöpä on naisten yleisin syöpä Suomessa. Rintasyövän ikävakioitu ilmaantuvuus on 2,3-kertaistunut viimeisten 40 vuoden aikana. Vuonna 2015 uusia rintasyöpiä diagnosoitiin 5 191 henkilöllä, joista miehiä oli 30 ja naisia 5 161. Rintasyöpään kuoli vuonna 2015 yhteensä 841 naista. Rintasyöpäkasvaimista arviolta 15 % tai hieman vähemmän on HER2-positiivisia.



STM038:00/2017

Valtaosalla potilaista (n. 90 %) syöpä löydetään varhain, eikä diagnoosihetkellä todeta etäpesäkkeitä. Varhaisen vaiheen rintasyövällä tarkoitetaan ei-metastasoitunutta, primaarista, invasiivista rinnan syöpäkasvainta, jossa voi olla paikallisesti etäpesäkkeitä kainalon alueen imusolmukkeissa. Varhaisvaiheen rintasyöpäpotilailla hoidon tavoite on parantuminen syövästä.

HER2-positiivisella rintasyövällä tarkoitetaan sellaista syöpäkasvainta, jonka soluissa todetaan tavallista enemmän HER2-kasvutekijäreseptoreita. HER2-positiivisten rintasyöpien uusiutumisriski luokitellaan korkeaksi, ja liitännäislääkehoito (adjuvanttihoito) annetaan siksi syöpäleikkauksen jälkeen lähes kaikille HER2-positiivisista syöpää sairastaville potilaille.

Varhaisvaiheen liitännäislääkehoitojen tavoitteena on pienentää syövän uusiutumisriskiä. 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 sitä kautta potilaan elinajan pidentämiseen sekä elämän laadun parantamiseen.

4. Aihetta koskevat selvitykset ja suositukset

a. Selvitys/Fimean arviointiraportti tms.

Palkon suositus perustuu Fimean tuottamaan arviointikoosteeseen (Hyvärinen ym. 2018).

b. Kotimaiset hoitosuositukset ja selvitykset

Suomen Rintasyöpäryhmä ry on päivittänyt rintasyövän hoitosuosituksen keväällä 2018, jolloin pertutsumabilla ei vielä ollut käyttöaihetta HER2-positiivisen varhaisvaiheen rintasyövän liitännäishoitoon. 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 trastutsumabi-hoitoa yhden vuoden kestoisena. Lisäksi annetaan tarpeen mukaan sädehoitoa ja/tai hormonihoitoa.

c. Ulkomaiset hoitosuositukset ja selvitykset

Eurooppalaisen syöpäjärjestön (European Society for Medical Oncology, ESMO) suositus rintasyövän hoitoon on vuodelta 2015,



STM038:00/2017

jolloin pertutsumabilla ei vielä ollut käyttöaihetta HER2-positiivisen varhaisvaiheen rintasyövän liitännäishoitoon (Senkus ym. 2015). ESMO:n viimeisin päivitys rintasyövästä on julkaistu heinäkuussa 2018, mutta se käsittelee edenneen rintasyövän hoitoa (Cardoso ym. 2018).

ASCO (American Society of Clinical Oncology)

Potilaita hoitavat lääkärit voivat lisätä trastutsumabi-pohjaiseen hoitoon yhden vuoden pertutsumabi-hoidon potilailla, joilla on korkean riskin, varhaisvaiheen HER2-positiivinen rintasyöpä. Tämä kanta perustui asiantuntijapanelin näkemykseen. Tutkimusnäyttö hoidon elinikää pidentävästä vaikutuksesta ja toteutuksesta tunnistettiin riittämättömäksi.

Vasta muutama maa on julkaissut HTA-arvioiteja ja niihin perustuvia suosituksia. Taulukkoon 1 on koottu tietoa joistakin maista, joissa arviointi on meneillään.

Ruotsi

NT-rådet suositteli kannanotossaan 4.1.2019, etteivät maakunnat käyttäisi pertutsumabia liitännäishoitona HER2-positiivisessa varhaisvaiheen rintasyövässä. Kliininen hyöty pertutsumabin lisäämisestä jo olemassaolevaan standardihoitoon on vähäinen. NT-rådet katsoi siksi, että lääkkeen kustannus ei ole kohtuullisessa suhteessa hyötyyn.
<https://www.janusinfo.se/download/18.7c5fa521167c5a97383ed2e1/1546593305038/Perjeta%202019-01-04.pdf>

Tanska

Tanskan Medicinrådet on julkaissut 9.10.2018 poisrajaavan suosituksen. Sen mukaan pertutsumabin ja trastutsumabin yhdistelmähoidon hoidollinen lisäarvo ei ole kohtuullisessa suhteessa sen kustannuksiin verrattuna trastutsumabiin yksin käytettynä.

<http://www.medicinraadet.dk/media/10024/medicinraadets-anbefaling-vedr-pertuzumab-tidlig-her2plus-brystkraeft-vers10.pdf>

<http://www.medicinraadet.dk/media/10025/baggrund-for-medicinraadets-anbefaling-af-pertuzumab-tidlig-her2plus-brystkraeft-vers10.pdf>

Kanada

Ei suositeltu korvattavuutta, koska lääkkeen nettohyötyä (net benefit) ei pidetty kliinisesti merkityksellisenä.

STM038:00/2017

https://www.cadth.ca/sites/default/files/pcodr/pcodr_pertuzumab-trastuzumab_perjeta-herceptin-combo_ebc_fn_rec.pdf

Saksa

G-BA antoi 20.12.2018 myönteisen kannanoton pertutsumabin käytöstä nyt kysymyksessä olevassa käyttöaiheessa.

<https://www.g-ba.de/informationen/beschluesse/3623/>

Taulukko 1. Meneillään olevat HTA-arvioinnit ja suositusvalmistelu eräissä muissa maissa.

Norja	Arviointi on meneillään, valmistumisaikataulusta ei tietoa. https://nyemetoder.no/metoder/pertuzumab-perjeta-indikasjon-iii
Englanti ja Wales	Arviointi on meneillään, valmistuu maaliskuussa 2019. Elokussa 2018 julkaistun alustavan lausunnon mukaan pertutsumabia ei suositella HER2-positiivisen varhaisvaiheen rintasyövän adjuvanttihoitoon. https://www.nice.org.uk/guidance/indevelopment/gid-ta10184

5. Intervention sisällöstä

Pertutsumabi on monoklonaalisiin vasta-aineisiin kuuluva syöpälääke, jonka vaikutuskohteena on kasvaimen pinnalla olevan HER2-reseptorin solunulkoinen osa (anti-HER2-lääke). Pertutsumabin sitoutuminen reseptoriin estää solunsisäistä signaalinvälitystä. Signaalintireittien estyminen voi johtaa solun kasvun pysähtymiseen ja ohjelmoituun solukuolemaan. Pertutsumabi toimii lisäksi vasta-aineriippuvaisen soluvälitteisen sytotoksisuuden (ADCC) välittäjänä.

Pertutsumabia käytetään rintasyövän leikkauksen jälkeisenä liitännäishoitona yhdessä trastutsumabin ja solunsalpaajahoidon kanssa. Myös trastutsumabi sitoutuu HER2:een, mutta sen vaikutusmekanismi on erilainen. Pertutsumabin ja trastutsumabin vaikutusmekanismien ajatellaan olevan toisiaan täydentäviä. Trastutsumabia ei siksi ole tarkoituksenmukaista korvata pertutsumabilla, vaan käyttää pertutsumabia lisälääkkeenä yhdistelmässä.

Pertutsumabi annostellaan laskimoon kolmen viikon välein. Suositeltu hoidon kesto liitännäishoitona on 18 hoitosykliä eli noin yksi vuosi.

6. Vaihtoehdot interventiolle

Pertutsumabipohjaisen liitännäishoidon tärkein vertailuhoito on hoitosuositusten mukainen solunsalpaajien ja trastutsumabin yhdistelmähoito. Solunsalpaajahoidon kesto on suomalaisen hoitosuosituksen mukaan 6–8 hoitosykliä. Trastutsumabi-hoidon suositeltu kesto on yksi vuosi, mutta lyhyempiä, tutkimusnäyttöön

STM038:00/2017

perustuvia hoitajaksoja käytetään myös. Trastutsumabi voidaan annostella laskimoon tai ihon alle.

7. Terveysongelman ja intervention käytön yleisyys

Fimean arvion mukaan pertutsumabi-hoidon mahdollisen kohderyhmän koon arviointiin liittyy huomattavaa epävarmuutta. Uusien rintasyöpäpotilaiden määrä tiedetään varsin tarkasti (reilut 5 000 tapausta vuosittain). Tarkempaa tietoa ei kuitenkaan ole siitä, kuinka suuri osa näistä potilaista täyttäisi nyt arvioinnin kohteena olevan käyttöaiheen kriteerit ja soveltuisi saamaan pertutsumabia osana liitännäishoitoa.

Fimea on arvioinut, että vuosittainen potilasmäärä voisi olla noin 200. Tämä sisältää niiden korkean uusiutumiskorkean omaavien potilaiden arvioidun kokonaismäärän, jotka soveltuvat saamaan liitännäishoitoa jotakin anti-HER2-hoitoa (pertutsumabilla tai ilman) yhdessä solunsalpaajan kanssa. Pertutsumabia mahdollisesti saavien potilaiden määrä voi olla arvioitua pienempi, mikäli osa potilaista saa nykykäytännön mukaisesti vain trastutsumabia ja solunsalpaajaa. Potilasmäärä voi myös olla todellisuudessa Fimean arvioimaa pienempi johtuen siitä, että laskelmassa ei ollut mahdollista huomioida kaikkia hoidon kohderyhmää rajaavia tekijöitä. Esimerkiksi pienellä osalla potilaista kasvain on sen verran pieni (≤ 5 mm, TNM-luokitus pT1aNO), ettei liitännäishoito ole tarpeen.

8. Intervention vaikuttavuus

Fimean arviointi perustuu yhteen faasin III satunnaistettuun tutkimukseen (APHINITY), jossa potilaat saivat trastutsumabin ja solunsalpaajan yhdistelmähoitoa ja sen lisäksi pertutsumabia tai lumetta. Tutkimukseen osallistui 4 805 henkilöä, ja ensisijainen tulomuuttuja oli elossaoloaika ilman invasiivista tautia (IDFS). Absoluuttinen ero pertutsumabi-ryhmän hyväksi oli 1,7 prosenttiyksikköä hoitoaiepopulaatiossa (ITT). Tutkimusta on kuvattu tarkemmin Fimean arviointiraportissa. Keskeiset tulokset on koottu taulukkoon 2.

Taulukko 2. Pertutsumabin hoitovaikutukset APHINITY-tutkimuksessa, mediaaniseuranta-aika 45,4 kk (EPAR).

		Pertutsumabi + trastutsumabi + solunsalpaaja N = 2 400	Trastutsumabi + solunsalpaaja + lume N = 2 404	Hasardisuhde (HR) (95 %:n luottamusväli)
Ensisijainen päätetapahtuma (potilaita, joilla tapahtuma)				
IDFS	N (%)	171 (7,1)	210 (8,7)	0,81 (0,66–1,00)
Toissijaiset päätetapahtumat (potilaita, joilla tapahtuma)				
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)



STM038:00/2017

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)

^a **IDFS** = elossaoloaika ennen invasiivista tautia; **IDFS-SPNBC** = IDFS + uusi muu primaarisyöpä kuin rintasyöpä; **DFS** = tauditon elossaoloaika; **RFI** = taudin uusiutumismuuttua aika; **OS** = kokonaiselossaoloaika; **DRFI** = etäpesäkkeiden uusiutumismuuttua aika

Ensisijaisia päätetapahtumia (IDFS) oli pertutsumabi-ryhmässä 171 kappaletta ja lumeryhmässä 210 kappaletta. Invasiivisesta taudista vapaiden potilaiden Kaplan-Meier-käyristä estimoitu osuus 4 vuoden kohdalla oli pertutsumabi-hoitoa saaneessa ryhmässä 92,3 % verrattuna lumeryhmän 90,6 %:iin. Absoluuttinen ero pertutsumabi-ryhmän hyväksi oli siis 1,7 prosenttiyksikköä (HR = 0,81; 95 %:n luottamusväli 0,66-1,00; p = 0,045).

Etäpesäkkeisenä uusiutuneita tauteja (DRFI) oli pertutsumabi-ryhmässä 119 (5,0 %) ja lumeryhmässä 145 (6,0 %). Kuolema ilman taudin uusiutumista oli ensimmäinen IDFS-tapahtuma 28 potilaalla pertutsumabi-ryhmässä (16 % tapahtumista) ja 26 potilaalla lumeryhmässä (12 % tapahtumista).

APHINITY-tutkimuksen hoitoaiepopulaatio ei vastaa pertutsumabin käyttöaihetta HER2-positiivisen varhaisvaiheen rintasyövän liitännäislääkehoidossa. Käyttöaihetta rajattiin APHINITY-tutkimuksen tulosten perusteella korkean riskin potilaille, eli potilaille, joiden kasvain on imusolmukepositiivinen tai hormonireseptorinegatiivinen. Tulosten mukaan uusiutumismuuttua väheneminen korostui niillä pertutsumabia saaneilla potilailla, joilla tauti oli levinnyt imusolmukkeisiin (4 vuoden arvioitu IDFS-osuuksien ero 3,2 prosenttiyksikköä; HR 0,77; 95 %:n luottamusväli 0,66-0,96). Alaryhmäanalyysin mukaan imusolmukenegatiiviset potilaat eivät todennäköisesti hyödy pertutsumabin lisäämisestä hoitoon. Alaryhmäanalyysien tulokset eivät anna viitteitä siitä, että pertutsumabin suhteellinen teho olisi oleellisesti erilainen hormonireseptoriposiitivisten tai -negatiivisten kasvainten hoidossa.

Seurannan mediaani APHINITY-tutkimuksen arvion aikana oli 45,5 kuukautta. Päätelmiä pertutsumabin vaikutuksista kokonaiselossaoloaikaan (OS) ei ole voitu vielä tehdä, koska seuranta-aika tämän päätetapahtuman tutkimiseksi oli liian lyhyt ja tapahtumia liian vähäinen määrä. Elosolotulosten odotetaan valmistuvan vuonna 2023, jolloin on kulunut 10 vuotta viimeisen tutkimuspotilaan satunnaistamisesta.

Potilaiden raportoimassa elämänlaadussa (EORTC QLQ-C30 Global Health Status, EORTC QLQ-C30 Physical Functioning, EQ-5D-kysely) ei esiintynyt merkittäviä eroja eri hoitoa saaneiden ryhmien välillä.



STM038:00/2017

Ripulioireita raportoitiin taksaanihoidon (eräs solunsalpaajista) ja anti-HER2-hoidon aikana molemmissa ryhmissä, ja ne olivat kliinisesti merkittäviä (≥ 10 pisteen muutos alkutilanteesta) erityisesti pertutsumabi-ryhmässä. Lyhyen seuranta-ajan vuoksi lääkkeen pitkäaikaisvaikutuksista ole tietoa.

Ensisijaisena päätetapahtumana APHINITY-tutkimuksessa käytettiin elossaoloaika ilman invasiivista tautia (IDFS). Lopullisena kiinnostuksen kohteena on kuitenkin syöpäpotilaiden elinajan piteneminen, mutta tämän tutkiminen suoraan on epäkäytännöllistä, koska se edellyttäisi huomattavan pitkää seuranta-aikaa ja uusiutuneeseen tautiin annetaan todennäköisesti erilaisia hoitoja. Koska erityisesti etäpesäkkeinen tauti johtaa elinajan lyhentymiseen, olisi etäpesäkkeiden uusiutumismvapaa-aika (APHINITY-tutkimuksessa DRFI) joidenkin asiantuntijoiden mukaan parempi korvikemuuttuja kokonaiselinajalle kuin nyt käytetty IDFS.

DRFI- ja IDFS- päätetapahtumat eroavat siinä, että jälkimmäiseen sisällytetään tapahtumiksi syövän paikallinen uusiutuminen, joka voi vielä olla kuratiivisesti hoidettavissa mutta DRFI:aan tätä ei lasketa. DRFI-päätetapahtuman suhteen pertutsumabi-ryhmä ei ole APHINITY-tutkimuksessa ainakaan vielä käytettävissä olevalla seuranta-ajalla osoittautunut standardihoitoryhmää merkitsevästi paremmaksi ($p = 0,1007$).

9. Intervention turvallisuus

APHINITY-tutkimuksessa potilaat saivat trastutsumabin ja solunsalpaajan yhdistelmähoitoa ja sen lisäksi pertutsumabia. Vertailuryhmään kuuluvat saivat trastutsumabin ja solunsalpaajan yhdistelmähoitoa ja sen lisäksi lumetta.

APHINITY-tutkimuksessa yleisimmät asteen 1–5 haittavaikutukset olivat pahoinvointi, karvojen lähtö (alopecia), ripuli ja uupumus. Näistä haittavaikutuksista ripulia esiintyi pertutsumabia saaneilla yleisemmin (71,2 %) verrattuna vertailulääkkeitä saaneiden ryhmään (45,2 %), ja muita haittoja oli suunnilleen yhtä paljon kummassakin hoitohaarassa. APHINITY-tutkimuksen pertutsumabi-ryhmässä 7,0 % potilaista keskeytti pertutsumabin ja vertailuryhmässä 5,8 % keskeytti lumeen haittavaikutuksen vuoksi. (Taulukko 3).

Yleisimpiä vakavia (haitta-aste ≥ 3) haittavaikutuksia olivat leukopenia, ripuli, limakalvotulehdus, infuusioon liittyvät reaktiot ja ihottuma. Näistä erityisesti ripulia esiintyi pertutsumabi-ryhmässä enemmän (9,8 %) kuin vertailuryhmässä (3,7 %). Vakavaa ripulia esiintyi erityisesti taksaania ja pertutsumabia yhtäaikaisesti (yhdeksän viikon jakso)

STM038:00/2017

saaneilla (18 %). Tällä ryhmällä ripulin vaikutus oli nähtävissä myös potilaan raportoimissa elämänlaatumittareissa (EPAR). (Taulukko 3)

Haittavaikutuksia on kuvattu tarkemmin esim. pertutsumabin valmisteyhteenvedossa.

Taulukko 3. Yleisimmät APHINITY-tutkimuksessa koetut haittavaikutukset (EPAR).

	Pertutsumabi + trastutsumabi + solunsalpaaja N = 2 364	Trastutsumabi + solunsalpaaja N = 2 405
Haittavaikutus, % potilaista		
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 ^a	13,1 %	11,5 %
Pertutsumabin/ lumeen keskeytykseen johtanut haitta	7,0 %	5,8 %
Kuolemaan johtanut haitta ^b	0,8 %	0,8 %
Kuolema muusta syystä ^c	0,3 %	0,5 %
Sydänturvallisuus		
Primaarinen sydäntapahtuma ^d	0,7 %	0,3 %
Sekundaarinen sydäntapahtuma ^e	2,7 %	2,8 %
Asteen ≥ 3 seuratut haittavaikutukset, % potilaista		
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 %

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

10. Intervention kustannukset ja budjettivaikutukset

Keskimääräiset lääkekustannukset potilasta kohden vuoden liitännäishoidossa ovat 76 000 euroa, kun potilas saa pertutsumabin, trastutsumabin ja solunsalpaajan yhdistelmähoitoa. Trastutsumabin ja solunsalpaajan yhdistelmähoitossa kustannukset ovat vastaavasti 29 300 euroa eli pertutsumabin lisäämisestä aiheutuvat kustannukset ovat keskimäärin 46 700 euroa potilasta kohti.

Fimean arvioin mukaan noin 200 potilasta vuodessa voisi saada trastutsumabi- ja solunsalpaajahoidon lisäksi myös pertutsumabia.



STM038:00/2017

Myyntiluvan haltijan vastaava arvio on alle 100 potilasta. Potilasmäärän arviointiin liittyy siis huomattavaa epävarmuutta.

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. Tilastollisesti laskien tällä lisäkustannuksella voitaisiin estää syövän uusiutuminen neljän vuoden seurannan aikana kuudella henkilöllä eli yhden uusiutumisen estämisen tai myöhentymisen kustannus olisi yli 1,5 miljoonaa euroa.

Kustannukset on ilmoitettu verottomin tukkuhinnoin (ns. listahinta) huomioimatta mahdollisia sairaalakohtaisissa hintaneuvotteluissa sovittavia alennuksia.

11. Intervention kustannusvaikuttavuus

Fimean raportissa ei ole arvioitu pertutsumabin liitännäishoitoon lisäämisen kustannusvaikuttavuutta.

NICE on julkaissut alustavia tuloksia pertutsumabi-hoidon kustannusvaikuttavuusanalyyseista. Näiden perusteella pertutsumabi-hoito varhaisvaiheen HER2-positiivisen rintasyövän liitännäislääkkeenä ei vaikuta kustannusvaikuttavalta huolimatta hoidon kohdentamisesta suuren uusiutumisriskin potilaisiin sekä ehdotetusta hallitun käyttöönotton sopimuksesta. (Hyvärinen ym. 2018)

TLV on julkaissut arvioinnin 8.10.2018. Sen mukaan pertutsumabi ei ole kustannusvaikuttava.

- Perusanalyysi 108 667 euroa/Qaly (1 119 000 kr/Qaly)
 - Imusolmukepositiivisilla 86 429 euroa/Qaly (890 000 kr/Qaly)
 - HR-negatiivisilla 129 060 euroa/Qaly (1 329 000 kr/Qaly)
- (Kruunut muutettu euroiksi käyttäen keskikurssia 29.11.2018)

https://tlv.se/download/18.7a6e902e1663e6b655894e93/1538982747864/bes_underlag180924_perjeta.pdf

12. Eettinen tarkastelu

Oikeudenmukaisuus

Yhteiskunnassa rajalliset voimavarat pyritään jakamaan oikeudenmukaisesti terveydenhuoltopalveluja tarvitsevien kesken. Tärkeää on taata yhtäläinen käyttömahdollisuus yhtäläisessä tarpeessa



STM038:00/2017

oleville. Tästä seuraa että hoitoon käytettävät kustannukset voivat ja saavat vaihdella potilasryhmien välillä.

Terveydenhuollon kulloinkin käytettävissä olevat voimavarat voidaan käyttää vaihtoehtoisilla tavoilla terveyshyötyjen aikaan saamiseksi. Rajalliset voimavarat tulisi käyttää niin, että niillä saataisiin mahdollisimman paljon terveyshyötyä. Jos terveydenhuollon voimavarat käytetään hoitomenetelmiin, joiden kustannukset saavutettuihin hyötyihin nähden ovat korkeat, menetetään ne terveyshyödyt, jotka vastaavalla voimavarojen käytöllä muissa tilanteissa saataisiin.

Seuranta-ajan lyhyiden vuoksi pertutsumabin lisäämisen vaikutuksista varhaisvaiheen HER2-positiivisten rintasyöpäpotilaiden kokonaisuudessaan (OS) ei voida vielä tehdä päätelmiä, ja päätelmiin pidemminkin seuranta-ajan jälkeen liittyy epävarmuutta. Suurempi osa pertutsumabia saaneista potilaista kuin standardihoitoryhmässä hoidetuista oli elossa ja ilman invasiivista syöpää 4 vuoden seurannan kohdalla (4 vuoden arvioitu IDFS-osuus). Absoluuttinen ero syövän uusiutumisen riskissä oli 3,2 prosenttiyksikköä pertutsumabin hyväksi potilailla, joiden tauti oli imusolmukepositiivinen. Pertutsumabin lisäkustannukset nostaisivat lääkehoidon kustannukset yli kaksinkertaisiksi.

Hyvän tekeminen ja vahingon välttäminen

Hoitoon liittyvät riskit tulee suhteuttaa hoidettavan sairauden vakavuuteen ja siihen liittyviin riskeihin. Pertutsumabin haittavaikutuksille altistuminen on riski ottaen huomioon sen mahdollisuus vaikuttaa sairauden etenemiseen.

Potilasnäkökulma

Suositusvalmisteluun liittyen järjestettiin tapaaminen Europa Donna Finland-yhdistyksen edustajien kanssa 17.12.2018. Tässä tapaamisessa esille tulivat rintasyöpään sairastumisen ja hoitojen raskaus, joista usein julkisuudessa ja keskusteluissa annetaan todellisuutta helpompi kuva. Psykologisen tuen tarjoaminen ja saatavuus rintasyöpäpotilaille sairauden eri vaiheissa koettiin tärkeäksi. Pertutsumabiin ja uusiin lääkkeisiin yleensä todettiin liittyvän usein suuria odotuksia. Lääketieteellisen näytön ja riskitietojen toivottiin olevan saatavilla myös helpommin ymmärrettävässä muodossa. Kalliiden uusien lääkkeiden osalta keskusteltiin vaihtoehtokustannuksista ja rintasyöpäpotilaiden muista hoidollisista tarpeista.



STM038:00/2017

13. Poikkeaminen palveluvalikoimasta

Terveystuoltolain 7 a §:n 3 momentin mukaan potilasta voidaan tutkia ja hoitaa palveluvalikoimaan kuulumattomalla lääketieteellisellä tai hammaslääketieteellisellä tutkimus- ja hoitomenetelmällä, jos se on potilaan henkeä tai terveyttä vakavasti uhkaavan sairauden tai vamman takia lääketieteellisesti välttämätöntä potilaan terveydentila ja sairauden ennakoitavissa oleva kehitys huomioon ottaen.

Vaikka päätös palveluvalikoimasta poikkeamisesta tehdään kunkin potilaan kohdalla yksilöllisen arvion perusteella, on etenkin uuden menetelmän kohdalla huomioitava, että yksittäisellä lääkäriellä ei käytännössä voi olla käytettävissään muunlaista tutkimustietoa kuin myyntilupaviranomaisilla ja terveydenhuollon menetelmiä arvioivilla tahoilla. Tästä seuraa, että kynnys poiketa palveluvalikoimasta muodostuu väistämättä korkeaksi ja että päätökset tulee perustella huolellisesti ja perustaa lääketieteelliseen tietoon.

14. Johtopäätökset

PALKO on 26.5.2016 hyväksymässään väliraportissa katsonut, että palveluvalikoiman määrittelyssä tulee perustuslain ja terveydenhuoltolain (TervHL 7a § ja TervHL 78a §) asettamien reunaehtojen puitteissa noudattaa seuraavia periaatteita:

Terveysongelman merkittävyys

Terveysongelman on oltava riittävän merkittävä, jotta sitä on perusteltua hoitaa lääketieteen keinoin julkisin varoin. Merkityksen arvioinnissa sovelletaan lääketieteellisen tiedon lisäksi yhteiskunnallisia arvoja.

Rintasyöpä on vakava, mahdollisesti kuolemaan johtava sairaus. Sen hoitaminen julkisin varoin on perusteltua.

Lääketieteellinen perusteltavuus

Palveluvalikoimaan kuuluvan toiminnan on terveydenhuoltolain 7a §:n 1 momentin mukaan oltava lääketieteellisesti tai hammaslääketieteellisesti perusteltua. Perusteltavuutta arvioidaan suhteuttamalla toisiinsa vaikuttavuus, turvallisuus ja terveysongelman vakavuus.

Vaikuttavuutta ja turvallisuutta arvioidaan suhteessa hoidettavan terveysongelman vakavuuteen tutkimustiedon ja muun näytön perusteella. Toiminnalla on oltava näytön perusteella riittävä

STM038:00/2017

vaikuttavuus ja siihen liittyvien riskien suuruuden on oltava hyväksyttävää.

Pertutsumabin lisääminen varhaisvaiheen rintasyöpöpotilaiden liitännäishoitoon vähensi neljän vuoden seurannan aikana jonkin verran syövän uusiutumisen riskiä, etenkin imusolmukkeisiin levinneissä taudeissa eli korkean riskin ryhmässä (absoluuttinen ero pertutsumabi-ryhmän hyväksi oli 3,2 prosenttiyksikköä).

Pertutsumabin lisäämisen vaikutuksia kokonaisuudessaan ei vielä tiedetä. Potilaiden raportoimassa elämänlaadussa ei esiintynyt merkittäviä eroja pertutsumabi- ja standardihoitoryhmien välillä. Yleisimpiä haittavaikutuksia ja yleisimpiä vakavia haittavaikutuksia pertutsumabilla oli yhtä paljon tai enemmän kuin vertailuryhmässä.

Edellä oleva lääketieteellinen näyttö huomioiden, Palko ei pidä pertutsumabin lisäämistä HER2-positiivisen rintasyövän liitännäishoitoon terveydenhuoltolain 7a §:n 1 momentissa tarkoitetulla tavalla lääketieteellisesti perusteltuna.

Lisäksi Palko katsoo edellä todetuilla perusteilla, että vuoden kestoisen pertutsumabi-hoidon aiheuttamat lisäkustannukset ovat kohtuuttomat saavutettavissa olevaan terveyshyötyyn ja hoidolliseen arvoon nähden tilanteessa, jossa sen vaikuttavuus on vähäinen. Näin ollen myös terveydenhuoltolain 7a §:n 2 momentti puoltaa lääkkeen rajaamista palveluvalikoiman ulkopuolelle.

Eettisyys ja taloudellisuus kokonaisuutena

Palveluvalikoiman määrittelyssä on terveydenhuoltolain 78a §:n 1 momentin mukaan otettava huomioon eettiset ja terveydenhuollon organisointiin liittyvät näkökohdat. Tämä tarkoittaa esimerkiksi sitä, että julkisin varoin rahoitetun terveydenhuollon toiminta rakentuu yhteiskunnassa hyväksytyille arvoille, muun muassa ihmisarvoisen kohtelun periaatteelle. Käytettävissä olevat voimavarat pyritään jakamaan oikeudenmukaisesti terveydenhuoltopalveluja tarvitsevien kesken. Erityisesti kalliiden uusien menetelmien käyttöönottoa arvioidaan myös yhteiskunnan ja terveydenhuoltojärjestelmän käytettävissä olevien taloudellisten voimavarojen kannalta.

Julkisesti rahoitetussa terveydenhuollossa käytettäviä lääkkeitä koskevassa päätöksenteossa tulee käyttää samoja periaatteita kuin muidenkin terveydenhuollon menetelmien kohdalla.



STM038:00/2017

Suhteessa vertailulääkkeisiin pertutusumabin hoidollinen lisävaikutus on vähäinen ja haittavaikutuksien riski on hieman korkeampi. Lääkkeen kustannukset ovat saavutettaviin hyötyihin nähden korkeat. Eettiset ja taloudelliset näkökohdat eivät puolla pertutusumabin ottamista palveluvalikoimaan.

15. Palkon suositus

Palko katsoo, että pertutusumabi ei kuulu kansalliseen palveluvalikoimaan varhaisvaiheen HER2-positiivisen rintasyövän leikkauksen jälkeisenä liitännäishoitona solunsalpaaja- ja trastutsumabi-hoidon lisäksi.

STM038:00/2017

Liite 1. Suosituksen valmistelu ja sen vaiheet

Suosituksen valmisteluun osallistuneet

Suositukset on valmisteltu Palkon lääkejaostossa (toimikausi 24.8.2017–30.6.2020), johon kuuluvat:

Puheenjohtaja: Miia Turpeinen, arviointiyli lääkäri, Pohjois-Pohjanmaan sairaanhoitopiiri

Jäsenet:

- professori Risto Huupponen, Turun yliopisto
- ylilääkäri Annikka Kalliokoski, STM/Lääkkeiden hintalautakunta (14.1.2019 saakka)
- dosentti Heikki Lukkarinen, Varsinais-Suomen sairaanhoitopiiri
- professori Marja Blom, Helsingin yliopisto
- johtava ylilääkäri Ilona Autti-Rämö, Kela
- lääketaloustieteilijä Piia Rannanheimo, Fimea
- johtajaylilääkäri Vesa Kataja, Keski-Suomen sairaanhoitopiiri
- ylilääkäri Asko Järvinen, Helsingin ja Uudenmaan sairaanhoitopiiri (4.10.2017 alkaen)
- arviointiyli lääkäri Anna-Kaisa Parkkila, Pirkanmaan sairaanhoitopiiri (4.10.2017 alkaen)

Jaoston vastuusihteerinä on toiminut Taina Mäntyranta 30.11.2018 saakka ja sen jälkeen Reima Palonen.

Jaoston tehtävänä on valmistella sairaalalääkkeitä koskevia suosituksia.

Suosituksen valmistelun vaiheet

Lokakuu 2018 Fimea julkaisi lääkearvioinnin

Lokakuu 2018 Palkon suositustyön aloitus

15.10.2018 Lääkejaosto

16.11.2018 Lääkejaosto

18.12.2018 Alustava käsittely Palkossa

27.12.2018-15.1.2019 Otakantaa-komentointi

21.1.2019 Lääkejaosto

5.2.2019 suosituksen hyväksyminen

helmikuu 2019 suosituksen julkaiseminen

Suositusluonnosten kommentointi



STM038:00/2017

Suositusluonnos oli julkisesti kommentoitavana otakantaa.fi-palvelussa 27.12.2018-15.1.2019. Luonnoksesta saatiin yksi kommentti terveydenhuollon ammattihenkilöltä, jossa toivottiin, että ammattihenkilöllä voisi olla mahdollisuus käyttää pertutsumabia hyvin harvinaisissa tilanteissa, joissa yksittäisellä potilaalla on poikkeuksellisen korkea taudin uusiutumisen riski. Palko totesi, että palveluvalikoimasta poikkemista koskeva säännös (ks. kohta 13) voi tulla sovellettavaksi näissä tilanteissa, eikä palveluvalikoiman yleiseen määrittelyyn ole perusteltua ottaa mainintoja tällaisten poikkeustilanteiden varalta.

Lääkeyrityksen antaman vastineen perusteella suositukseen ja muistioon tehtiin joitain muutoksia ja täsmennyksiä.



STM038:00/2017

Liite 2. Lähteet

Cardoso F, Senkus E, Costa A ym. 4th ESO–ESMO International Consensus Guidelines for Advanced Breast Cancer (ABC 4). *Ann Oncol* (2018); 29: 1634–1657

<https://www.esmo.org/Guidelines/Breast-Cancer/4th-ESO-ESMO-International-Consensus-Guidelines-for-Advanced-Breast-Cancer-ABC-4>

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.

https://www.fimea.fi/kehittaminen/hoidollinen_ ja_taloudellinen_arvo/arvioinnit

Selection of Optimal Adjuvant Chemotherapy and Targeted Therapy for Early Breast Cancer: ASCO Clinical Practice Guideline Focused Update <http://ascopubs.org/doi/pdf/10.1200/JCO.2018.78.8604>

Senkus E, Kyriakides S, Ohno S ym. Primary breast cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Annals of Oncology* 26 (Supplement 5): v8–v30, 2015

<https://www.esmo.org/Guidelines/Breast-Cancer/Primary-Breast-Cancer>