



PALVELUVALIKOIMA

Tjänsteutbudet | Choices in health care

versio 18.12.2018

Palveluvalikoimaneuvoston perustelumuistio

PERTUTSUMABI VARHAISVAIHEEN HER2- POSITIIVISEN RINTASYÖVÄN LIITÄNNÄISHOIDOSSA



versio 18.12.2018

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
4.1.	Selvitys/Fimean arviointiraportti tms.	2
4.2.	Kotimaiset hoitosuositukset ja selvitykset.....	2
4.3.	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.....	9
11.	Intervention kustannusvaikuttavuus	9
12.	Eettinen tarkastelu	9
13.	Poikkeaminen palveluvalikoimasta.....	10
14.	Lisänäytön kerääminen ja suositusten vaikutusten seuranta	11
15.	Johtopäätökset	11
15.1.	Palkon suositus	13
	Liite 1. Suosituksen valmistelun vaiheet.....	14
	Liite 2. Lähteet	15



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 uusiutumisriski on suuri. Valmisteyhteenvedon mukaan suuri uusiutumisriski 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 uusiutumiseriski luokitellaan korkeaksi, ja liitännäislääkehoito (adjuvanttihoito) annetaan siksi syöpäleikkauksen jälkeen lähes kaikille HER2-positiivisista syöpää sairastaville potilaille.

Varhaisvaiheen liitännäislääkehoitojen tavoitteena on pienentää syövän uusiutumiseriskää. 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. Trastutsumabihoidon optimaalista kestoja ei tunneta ja myös lyhyempiä hoitajaksoja (esim. FinHer protokolla: 9 viikkoa yhtä aikaa solunsalpaajahoidon kanssa) käytetään yleisesti. Lisäksi annetaan tarpeen mukaan sädehoitoa ja/tai hormonihoidoa.

c. Ulkomaiset hoitosuositukset ja selvitykset



STM038:00/2017

Eurooppalaisen syöpäjärjestön (European Society for Medical Oncology, ESMO) suositus rintasyövän hoitoon on vuodelta 2015, jolloin pertutsumabilla ei vielä ollut käyttöaihetta HER2-positiivisen varhaisvaiheen rintasyövän liittännäishoitoon (Senkus ym. 2015). ESMO:n viimeisin päivitys rintasyövästä on julkaistu heinäkuussa 2018, mutta se käsittelee edenneen rintasyövän hoitoa (Cardoso ym. 2018).

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

Ruotsi

TLV on julkaissut arvioinnin 8.10.2018. Sen mukaan pertutsumabi ei olisi 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

NT-rådet on ottanut pertutsumabin kansallisen suosituksen valmisteluun 1.11.2018. NT-rådet suositteli 18.6.2018 välttämään pertutsumabin käyttöä varhaisvaiheen rintasyövän adjuvanttihoidossa kunnes kansallinen suositus on valmis.

[https://janusinfo.se/download/18.1d4182f6163fce6861156935/1535626615620/Pertuzumab-\(Perjeta\)-adjuvant-vid-brostdcancer-180618.pdf](https://janusinfo.se/download/18.1d4182f6163fce6861156935/1535626615620/Pertuzumab-(Perjeta)-adjuvant-vid-brostdcancer-180618.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



STM038:00/2017

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

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

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 tammikuussa 2019. Elokussa 2018 julkaistun alustavan lausunnon mukaan pertuzumabia 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 hoitosuosituksen mukainen solunsalpaajien ja trastutsumabin yhdistelmähoito. Solunsalpaajahoidon kesto on suomalaisen hoitosuosituksen mukaan 6–8 hoitosykliä. Trastutsumabi-hoidon suositeltu kesto on yksi vuosi, mutta lyhyempiä, tutkimusnäyttöön perustuvia hoitajaksoja käytetään myös. Trastutsumabi voidaan annostella laskimoon tai ihon alle.



STM038:00/2017

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 pT1aN0), 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 tulosmuuttaja oli elossaoloaika ilman invasiivista tautia (IDFS). Absoluuttinen ero pertutsumabi-ryhmän hyväksi oli 1,7 prosenttiyksikköä. Tutkimusta on kuvattu tarkemmin Fimean arviointiraportissa. Keskeiset tulokset on koottu taulukkoon 2.

STM038:00/2017

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)
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 uusiutumismisvapaa aika; **OS** = kokonaiselossaoloaika; **DRFI** = etäpesäkkeiden uusiutumismisvapaa 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).

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. Elosaolotulosten 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. Ripulioireita raportoitiin taksaanihoidon (eräs solunsalpaajista) ja anti-HER2-hoidon aikana molemmissa ryhmissä, ja ne olivat kliinisesti merkittäviä (≥ 10 pisteen muutos alkutilanteesta) erityisesti

STM038:00/2017

pertutsumabi-ryhmässä. Lyhyen seuranta-ajan vuoksi lääkkeen pitkäaikaisvaikutuksista ole tietoa.

APHINITY-tutkimuksen hoitoaiipopulaatio 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 uusiutumisen riskin väheneminen korostui niillä pertutsumabia saaneilla potilailla, joilla tauti oli levinnyt imusolmukkeisiin (4 vuoden arvioitu IDFS osuuskasvainten ero 3,2 %; 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 hormonireseptoripositivisten tai -negatiivisten kasvainten hoidossa.

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 uusiutumisen vapaa-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

STM038:00/2017

(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) 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 %
Limakalvotulehdus	4,9 %	2,3 %
Infuusioon liittyvä reaktio	2,7 %	2,1 %
Ihottuma	2,5 %	1,5 %

^a sisältää solunsalpaajakatson; ^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



STM038:00/2017

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 yhdistelmähoidossa kustannukset ovat vastaavasti 29 300 euroa eli pertutsumabin lisäämisestä aiheutuvat kustannukset 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.

Kustannukset on ilmoitettu verottomin tukkuhinnoin (ns. listahinta) huomioimatta mahdollisia sairaalakohtaisissa hintaneuvotteluissa sovittavia alennuksia. Kustannusten arvioinnissa ei myöskään ole huomioitu tänä vuonna myyntiluvan saaneiden trastutsumabin biosimilaarien vaikutusta lääkehintoihin.

11. Intervention kustannusvaikuttavuus

Fimean raportissa ei ole arvioitu pertutsumabin liitännäishoitoon lisäämisen kustannusvaikuttavuutta.

NICE on julkaissut alustavia tuloksia pertutsumabi-hoidon kustannusvaikuttavuusanalyseista. Näiden perusteella pertutsumabi-hoito varhaisvaiheen HER2-positiivisen rintasyövän liitännäislääkkeenä ei vaikuta kustannusvaikuttavalta huolimatta hoidon kohdentamisesta suuren uusiutumisen riskin potilaisiin sekä ehdotetusta hallitun käyttöönoton sopimuksesta. (Hyvärinen ym. 2018) (Kustannusvaikuttavuustietoja löytyy myös muiden maiden HTA-arvioinneista, ks. kohta 4).

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 kokonaiselossaoloaikaan (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 1,7 % pertutsumabin hyväksi. 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 vaihtoehtoiskustannuksista ja rintasyöpäpotilaiden muista hoidollisista tarpeista.

13. Poikkeaminen palveluvalikoimasta

Terveydenhuoltolain 7 a §:n 3 momentin mukaan potilasta voidaan tutkia ja hoitaa palveluvalikoimaan kuulumattomalla lääketieteellisellä



STM038:00/2017

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. Lisänäytön kerääminen ja suositusten vaikutusten seuranta

Pertutsumabilla on kolme eri käyttöaihetta, jotka kaikki liittyvät HER2-positiivisen rintasyövän hoitoon. Merkittävä lisätietoa toisi, jos sairaaloiden tietojärjestelmistä voitaisiin tunnistaa pertutsumabia saaneiden potilaiden määrä käyttöaiheen mukaisesti eriteltynä. Lisäksi olisi tärkeää saada seurattua tietoa potilaiden ja kasvaimien ominaisuuksista, perusteluista hoitojen aloittamiselle ja lopettamiselle (mikäli ne poikkeavat suositellusta), hoitojen vaikuttavuudesta sekä potilaiden saamista muista hoidoista.

15. 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



STM038:00/2017

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 vaikuttavuus ja siihen liittyvien riskien suuruuden on oltava hyväksyttävää.

Pertutsumabin lisääminen varhaisvaiheen rintasyöpäpotilaiden liitännäishoitoon vähensi jonkin verran (absoluuttinen ero pertutsumabiryhmän hyväksi oli 1,7 prosenttiyksikköä) syövän uusiutumisen riskiä, etenkin imusolmukkeisiin levinneissä taudeissa. 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 määrittelemisessä 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.



STM038:00/2017

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

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.

16. Palkon suositus

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

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 ovat kuuluneet:

Puheenjohtaja: Miia Turpeinen, arviointiylilääkäri, Pohjois-Pohjanmaan sairaanhoitopiiri

Jäsenet:

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

Jaoston vastuusihteerinä on toiminut Taina Mäntyranta.

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

Joulukuu 2018-tammikuu 2019 Otakantaa-komentointi

Suositusluonnosten kommentointi

Täydennetään kommentoinnin jälkeen



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

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>