

Osia tästä lausunnosta ja Fimean arviointilausunnosta on peitetty, koska niissä on julkaisematonta tietoa.

Peittämättömät versiot voi pyytää AstraZenecalta osoitteesta Marketaccessfinland@astrazeneca.com.

1. Yhteenveto

AstraZeneca ja Daiichi Sankyo (myyntiluvan haltija) kiittävät Fimean laatimasta trastutsumabi-deruksteakaan (T-DXd, Enhertu, 9/2021) koskevasta arvioinnista ja mahdollisuudesta kommentoida esitettyjä tietoja ja skenaarioita.

Kaikki myyntilupaviranomaiset ja terveydenhuollon menetelmiä arvioivat viranomaiset, jotka ovat arvioineet T-DXd-valmistetta, ovat hyväksyneet T-DXd-hoidon käytön sen suotuisan hyöty-riski- ja hyöty-kustannussuhteen vuoksi (2–6). Myönnämme kuitenkin, että vaikuttavuuden vertailuun ja pitkän aikavälin ekstrapolointeihin liittyy epävarmuutta DESTINY-Breast01-tutkimuksen yksihaaraisen tutkimusasetelman vuoksi. Kuten Fimea toteaa, kyseisen tutkimuksen aineiston täyttä maturiteettia ei vielä ole saavutettu. Tämä johtuu tapahtumien odotettua pienemmästä määrästä etäpesäkkeistä rintasyöpää sairastavassa, useita hoitolinjoja saaneessa populaatiossa. Asiakirjojen toimittamisen jälkeen DESTINY-Breast01-tutkimuksesta on saatu uutta tietoa, joka vahvistaa toimittamissamme asiakirjoissa esitetyt tiedot ja oletukset.

Myyntiluvan haltijan käsityksen mukaan Fimea ei tunnistanut myyntiluvan haltijan toimittamaa perustapausta (72 000–75 000 € / QALY) sopivampaa perustapausta. Vaikka Fimea pitää joitakin skenaarioita kliinisesti epäuskottavina, haluamme korostaa, että arviointilausunnossa esitetyt skenaariot ovat *äärimmäisiä skenaarioita*. Olemme samaa mieltä siitä, että nämä skenaariot antavat tietoa asiaan liittyvästä epävarmuudesta. Tilastotiedon ja kliinisen tiedon puuttuessa niitä ei kuitenkaan pidä käyttää päätöksenteossa. On myös aiheellista korostaa, että olisimme voineet toimittaa optimistisiä skenaarioita, joissa ICER puolittuu ja jotka ovat yhtä todennäköisiä kuin Fimean esittämät skenaariot. Katsomme kuitenkin, että saatavilla oleva tilastotieto ja kliininen tieto tukevat parhaiten viranomaiselle toimittamaamme perustapausta ja että päätöksenteossa tulisi käyttää tämän perustapauksen mukaisia ICER-lukuja. Realistisemmat vaihtoehtoiset skenaariot vaikuttivat ICER-lukuihin vain kohtuullisesti, kuten Fimean arviointilausun huomautuksessa 11 todetaan.

Myyntiluvan haltija toivoo voivansa jatkaa yhteistyötä viranomaisten/sairaaloiden kanssa vähentääkseen päätöksenteon haasteeseen liittyvää epävarmuutta. Näin haluamme varmistaa, että suomalaisille rintasyöpöpotilaille, joilla on merkittävä täyttymätön tarve, annetaan mahdollisuus päästä käyttämään tätä innovatiivista hoitoa taloudellisesti kestäväällä tavalla.

Seuraavissa osioissa tarkastelemme lähemmin dataan liittyviä rajoituksia ja Fimean esittämiä skenaarioita.

2. Dataan liittyvät rajoitukset

Kuten toimitetuissa asiakirjoissa todetaan, myönnämme, että vaikuttavuuden vertailussa käytettyihin estimaatteihin liittyy epävarmuutta DESTINY-Breast01-tutkimuksen yksihaaraisen tutkimusasetelman vuoksi (1). Vertailuryhmän puuttumisen vuoksi hasardisuhteen (HR) tarkka arviointi on vaikeaa. Viranomaiset ovat kuitenkin myöntäneet T-DXd-valmisteelle myyntiluvan, sillä päätöksenteon haasteeseen (riski-hyötysuhteeseen) ei liity vastaavaa epävarmuutta. Tämä johtuu siitä, että DESTINY-Breast01- ja J101-tutkimuksissa on todettu pisin kokonaiselossaoloaika (OS), pisin etenemättömyysaika (PFS), pisin vasteen kesto ja suurin objektiivisten vasteiden osuus (ORR), joita tässä potilaspopulaatiossa on koskaan julkaistu (1, 7–11). Johtavat suomalaiset kliiniset asiantuntijat ovat vahvistaneet, että tämä data on ennenkuulumatonta. Asiakirjojen toimittamisen jälkeen DESTINY-Breast01-tutkimuksesta on saatu uutta seurantatietoa, joka vahvistaa edelleen johtopäätöksiämme.

Yhteenveto myyntilupaviranomaisten/viranomaisten tuesta datalle

Vahvojen tehotulosten ja potilaiden täyttymättömän hoitotarpeen vuoksi tilanteessa, jossa etäpesäkkeisen rintasyövän hoitoon on annettu kaksi hoitolinjaa eikä virallista standardihoitoa tämän jälkeen enää ole, kaikki T-DXd-valmistetta arvioineet myyntilupaviranomaiset ovat myöntäneet valmisteelle myyntiluvan DESTINY-Breast01-tutkimuksen tietojen perusteella.

- Euroopan lääkeviraston (EMA) lääkevalmistekomitea (CHMP) antoi valmisteesta puoltavan lausunnon 10.12.2020, ja Euroopan komissio myönsi valmisteelle ehdollisen myyntiluvan 18.1.2021 (2).
- Ison-Britannian lääkevirasto (MHRA) myönsi T-DXd-valmisteelle ehdollisen myyntiluvan 12.2.2021 (4).
- T-DXd-valmisteelle on myönnetty myyntilupa Yhdysvalloissa, jossa se arvioitiin Yhdysvaltain elintarvike- ja lääkeviraston (FDA) Breakthrough Therapy and Priority Review -ohjelmassa, ja Japanissa, jossa se arvioitiin Japanin ehdollisessa nopeutetussa myyntilupajärjestelmässä (5, 6).

Myös Ison-Britannian NICE on äskettäin suositellut T-DXd-valmisteen käyttöä pitkälle edenneen HER2-positiivisen rintasyövän hoitoon Cancer Drugs Fund -organisaation kautta, sillä se arvioi hoidon olevan kustannusvaikuttavaa (3).

Yhteenveto tilastollisesta tuesta datalle

Hoitojen epäsuorat vertailut ovat ainoa tapa tuottaa vaikuttavuutta koskevaa vertailutietoa Fimean kuvaaman päätöksentekoon liittyvän haasteen ratkaisemiseksi.

Epäsuorissa vertailussa käytetyt naiivit ja korjatut hasardisuhteet ovat johdonmukaisia verrattuina julkaistussa kirjallisuudessa kuvattuihin oleellisiin satunnaistettuihin, kontrolloituihin tutkimuksiin ja osoittavat yhdessä ja erikseen, että valmisteella on huomattavia ja merkitseviä hoitovaikutuksia. Efektiivinen otoskoko on joissakin kovariaattien suhteen korjatuissa vertailuissa melko pieni, mutta meta-analyysin kaltaistetun T-DXd-haaran efektiivinen otoskoko on yli 275 potilasta ja sen tiedot osoittavat kuoleman riskin pienenevän selvästi ja johdonmukaisesti.

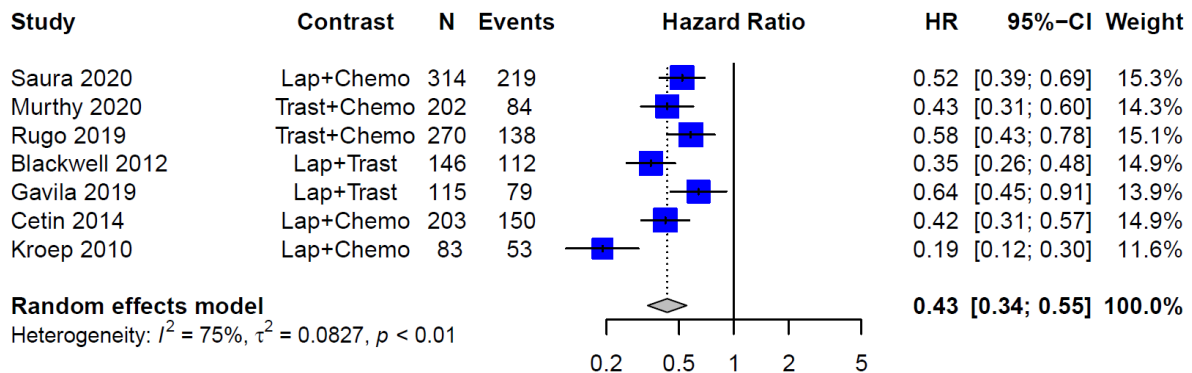
Kuva 1 esitetään kokonaiselossaolon hasardisuhde, kun kaikista toteutetuista kaltaistetuista epäsuorista vertailuista tehdään meta-analyysi. Analyysin tulokset poikkeavat hieman tuloksista, joita Kroep ym. ja Gavila ym. saavuttivat havainnoivissa tutkimuksissaan; tämä kuitenkin selittyi todennäköisimmin näiden tutkimusten erilaisilla tutkimusasetelmilla verrattuna perustapauksessamme käytettyihin laajempiin satunnaistettuihin kontrolloituihin tutkimuksiin (Saura ym., Murthy ym., Rugo ym. ja Blackwell ym.).

Kuva 1. Laadittujen kaltaistettujen epäsuorien vertailujen (MAIC) OS-tulosten meta-analyysi

Selite: ESS: efektiivinen otoskoko, HR: hasardisuhde, CI: luottamusväli.

Kuva 2 esitetään meta-analyysin tulokset ennen kaltaistamista. Kuten kuvasta havaitaan, kaltaistaminen vaikutti odotusten mukaisella tavalla kunkin yksittäisen tutkimuksen hasardisuhteeseen, mutta sen vaikutus kokonais-HR-arvoon oli vähäinen (0,43 → 0,40). Tämä viittaa siihen, että hoitovaikutus on stabiili riippumatta arvioinnissa käytetystä menetelmästä.

Kuva 2. Kokonaisedossaolo kaltaistamattomissa tutkimuksissa



Selite: ESS: efektiivinen otoskoko, HR: hasardisuhde, CI: luottamusväli

Uuden, [REDACTED] seuranta-ajan kattavan tiedonkeruun katkaisupisteen kohdalla saatu data osoitti myös, että kokonaisedossaoloajan mediaani [REDACTED]

Sekä uuden että aiemman tiedonkeruun katkaisupisteen kohdalla saatu data osoittaa, että myös T-DXd-hoidolla saavutettu etenemättömyysajan (PFS) mediaani (19,4 kuukautta) on pidempi kuin useimmilla vertailuhoidoilla raportoitu kokonaisedossaoloajan (OS) mediaani (7–9, 11).

Yhteenveto tosielämän näyttöön perustuvasta tuesta

Äskettäin toteutettu tosielämän tietoon perustuva tutkimus vahvisti satunnaistettuihin kontrolloituihin tutkimuksiin perustuvan epäsuoran hoitoverailun tuloksia. DBCG-tutkimus on retrospektiivinen, väestöpohjainen havainnoiva tutkimus, johon otettiin Tanskassa kaikki naiset, joilla oli todettu HER2-positiivinen etäpesäkkeinen rintasyöpä ja jotka olivat saaneet aiemmin T-DM1-hoitoa (Kadcyla). Potilaat otettiin mukaan päivänä, jona todettu taudin eteneminen johti myöhemmin kolmannen linjan hoidon aloittamiseen, jos potilas oli saanut ensimmäisen tai toisen linjan hoitona T-DM1-valmistetta. Jos potilas sai T-DM1-valmistetta kolmannen tai myöhemmän linjan hoitona, potilas otettiin mukaan päivänä, jona tauti eteni T-DM1-hoidon aikana. Tutkimukseenottopäivät vaihtelivat välillä 1.1.2014–31.12.2019. Havaintoaineisto osoittaa, että toimitettuihin asiakirjoihin sisältyviin satunnaistettuihin kontrolloituihin tutkimuksiin osallistuneiden potilaiden kliiniset ominaisuudet ja hoitotulokset vastaavat Pohjoismaiden kliinisessä käytännössä hoidettavia potilaita ja että DESTINY-Breast01-tutkimuksen potilaat elivät merkittävästi pidempään kuin näiden tutkimusten potilaat.

Taulukko 1. Yhteenveto potilaiden ilmoitetuista ominaisuuksista oleellisissa tutkimuksissa

	Kliininen käytäntö, Tanska, DBCG-tutkimus (12)	DESTINY-Breast01 (1, 11)	NALA (7)	SOPHIA (8)	HER2CLIMB (9)
Tarkasteltava interventio	■■■■■	Trastutsumabi-derukstekaani	Lapatinibi + kapesitabiini	Trastutsumabi + solunsalpaaja	Trastutsumabi + kapesitabiini
Tutkimusasetelma	Tosielämän tietoon perustuva	Yksihaarainen monikeskustutkimus	Satunnaistettu kontrolloitu monikeskustutkimus	Satunnaistettu kontrolloitu monikeskustutkimus	Satunnaistettu kontrolloitu monikeskustutkimus
Vaihe	N/A	Vaihe II	Vaihe III	Vaihe III	Vaihe II
Potilaita, n	■■■	184	314	270	160/202
län mediaani (vaihteluväli)	■■■■■	55 (28–96)	54	56 (27–86)	54
Aiempien hoitolinjojen määrän mediaani (vaihteluväli)	■■■■■	6 (2–27)	2	-	3 (1–13)
Aiempia hoitolinjoja ≥ 3		90,8	31,5	33,0	-
Aiempi T-DM1-hoito (%)	■■■	100	~ 54,3	91,5	100
Aiempi pertutsumabihoito etäpesäkkeiseen tautiin (%)	■■■	65,8	ei ilmoitettu	99,6	99,4
HR+ (%)	■■■	52,7	59,2	63,0	44,4
Etäpesäkkeiden sijaintialueet					
luusto (%)	■■■	28,8	47,1	57,4	53,1
keuhko (%)	■■■	57,1	55,4	46,7	51,2
maksa (%)	■■■	30,4	47,1	35,2	40,0
keskushermosto (%)	■■■	13,0	15,9	12,6	44,4
sisäelimet (%)		91,8	86,0		
Tärkeimmät tulokset					
Etenemättömyysaika (PFS), kuukausia (95 %:n luottamusväli)	■■■	19,4 (14,1 – ei arvioitavissa)	5,5 (4,3–5,6)	4,4 (4,1–5,5)	5,6 (4,2–7,1)
Kokonaiselossaoloaika (OS), kuukausia (95 %:n luottamusväli)	■■■■■	24,6 (23,1 – ei arvioitavissa)	18,7 (15,5–21,2)	19,8 (17,5–22,3)	17,4 (13,6–19,9)

Selite: * Keskiarvo.** Tiedonkeruun uusi katkaisupiste.

Toteutimme toimitetuissa asiakirjoissa kuvatun kaltaistetun epäsuoran vertailun myös Tanskan tosielämän näyttöä käyttäen. DESTINY-Breast01-tutkimuksen ja Tanskan tosielämän näytön välillä oli melko suurta päällekkäisyyttä, ja efektiivinen otoskoko oli 85 potilasta. Kaltaistetut epäsuorat vertailut ennustivat, että kokonaiselossaolon HR olisi ■■■ ja etenemättömyyden HR olisi ■■■. Tätä tulee verrata kokonaiselossaolon HR-arvoon 0,34 ja etenemättömyyden HR-arvoon 0,11, jotka ennustettiin julkaistussa kirjallisuudessa esitettyjen, trastutsumabin ja solunsalpaajan yhdistelmää koskeneiden tutkimusten meta-analyysin perusteella. Tämäkin siis osaltaan vahvisti toimitetuissa asiakirjoissa käytettyjä HR-arvoja.

Kliinisten asiantuntijoiden tuki

Kokonaiselossaoloajan mediaani DESTINY-Breast01-tutkimuksen päivitetystä aineistosta, jonka tiedonkeruun katkaisupiste oli kesäkuussa 2020, oli 24,6 kuukautta (95 %:n luottamusväli: 23,1; ei arvioitavissa) (11), [REDACTED]

[REDACTED]. Yhtiölle toimitetuissa kliinisten asiantuntijoiden lausunnoissa vahvistettiin, että nämä tulokset ovat ennennäkemättömiä tässä hoitotilanteessa, ja korostettiin nykyhoitoihin liittyvää täyttymätöntä tarvetta. Lisäksi yhdeksän johtavaa kliinistä asiantuntijaa eri Pohjoismaista (kaksi Suomesta) vahvisti, että vertailuhoidoille mallinnettu elossaoloaika vastasi heidän kliinisessä käytännössä toteamaansa elossaoloaika.

3. Fimean skenaariot

Tässä osiossa kommentoimme kolmea äärimmäistä skenaariota, jotka esitettiin Fimean arviointilauseannon kohdassa 4.4 ja jotka mielestämme esittävät saatavilla olevan datan väärässä valossa.

3.1. PFS ei ole uskottava hoidon keston korvikemuuttuja

Olemme arvioineet Fimean skenaarion, jossa taudin etenemättömyysaika (PFS) käytetään hoidon keston korvikemuuttujana. Olemme vahvasti eri mieltä PFS:n käytöstä hoidon keston korvikemuuttujana, sillä hoidon todellinen kesto käy ilmi tutkimuksesta. PFS on T-DXd-hoidon keston kannalta oleellinen parametri, mutta valmisteyhteenvedon mukaan on myös muita, yhtä tärkeitä parametrejä, esimerkiksi toksisuuden hallinta. Tämä tulee esiin PFS:n ja hoidon todellisen keston välisessä erossa DESTINY-Breast01-tutkimuksessa.

Kuten Fimeakin toteaa, ei ole uskottavaa, että kaikki potilaat jatkaisivat hoitoa taudin etenemiseen asti. Tällaisen oletuksen käyttö mallissa yliarvioi merkittävästi hoidon kustannukset seuraavista syistä:

- Interstitiaalinen keuhkosairaus hoidetaan osittain lopettamalla lääkitys.
- 28,3 % DESTINY-Breast01-tutkimuksen potilaista lopetti hoidon muista syistä kuin taudin etenemisen vuoksi; 15,2 % potilaista lopetti hoidon haittatapahtumien vuoksi.

Myös muissa T-DXd-hoitoa arvioineissa tutkimuksissa on havaittu, että hoidon kesto on ollut merkittävästi lyhyempi kuin PFS; DESTINY-Lung01-tutkimuksessa PFS on 14,0 kuukautta ja aika hoidon keskeyttämiseen 7,8 kuukautta (13).

Lopuksi todettakoon, että QALY-arvojen laskenta perustuu PFS- ja OS-tuloksiin, jotka pohjautuvat hoidon kestoon DESTINY-Breast01-tutkimuksessa. Jos potilaita hoidetaan kliinisessä käytännössä pidempään kuin tutkimuksessa, myös tutkimukseen pohjautuvia OS- ja PFS-aikoja on korjattava vastaamaan hoidon pidempää kesto. Fimean esittämä skenaario edellyttäisi, että kliininen hyöty potilaille ei korreloisi hoidon keston kanssa. Tämä ei ole realistista.

3.2. Gompertzin jakauma ei sovellu käytettäväksi

Ekstrapoloitu Gompertzin käyrä ei sovi DESTINY-Breast01-tutkimuksen havaintoaineistoon, ei ole kliinisesti uskottava eikä saa tukea kliinisiltä asiantuntijoilta tai muilta viranomaisilta.

Yhteenveto tuesta tutkimusvaiheen aikana (eli tilastollisesta sopivuudesta)

Log-logistisella jakaumalla oli Akaiken informaatiokriteerin (AIC) / bayesilaisen informaatiokriteerin (BIC) toiseksi pienimmät pisteet (taulukko 2), ja se valittiin myyntiluvan haltijan perustapausta varten, sillä se oli konservatiivisempi kuin paras sovite eli log-normaali-jakauma (ICER: **57 000–60 000 / QALY**). Fimean skenaariossa käytetyn Gompertzin käyrän sopivuus oli toiseksi huonoin, ja data tukee sitä huomattavasti heikommin AIC/BIC-arvoja koskevan yleisen nyrkkisäännön mukaan (14).

Taulukko 2. Mallin diagnostiikka, OS – T-DXd

Malli	AIC	BIC	Suhteellinen todennäköisyys verrattuna parhaiten sopivaan malliin
Eksponentiaalinen	531,22	534,43	2 %
Weibull	524,37	530,80	49 %
Log-normaali	522,95	529,38	100 %
Log-logistinen	523,99	530,42	59 %
Gompertz	527,32	533,75	11 %
Yleistetty gamma	524,95	534,59	37 %

Selite: AIC: Akaiken informaatiokriteeri, BIC: bayesilainen informaatiokriteeri, T-DXd: [fam-]trastutsumabi-derukstekaani. Värikoodaus perustuu Burnhamin ja Andersonin nyrkkisääntöön (14): tummanvihreä = paras tilastollinen sopivuus, vaaleanvihreä (< 2 AIC/BIC) = data tukee merkittävästi, keltainen (3–10) = data tukee huomattavasti heikommin ja punainen (> 10) = data ei tue käytännössä lainkaan.

Kliininen uskottavuus

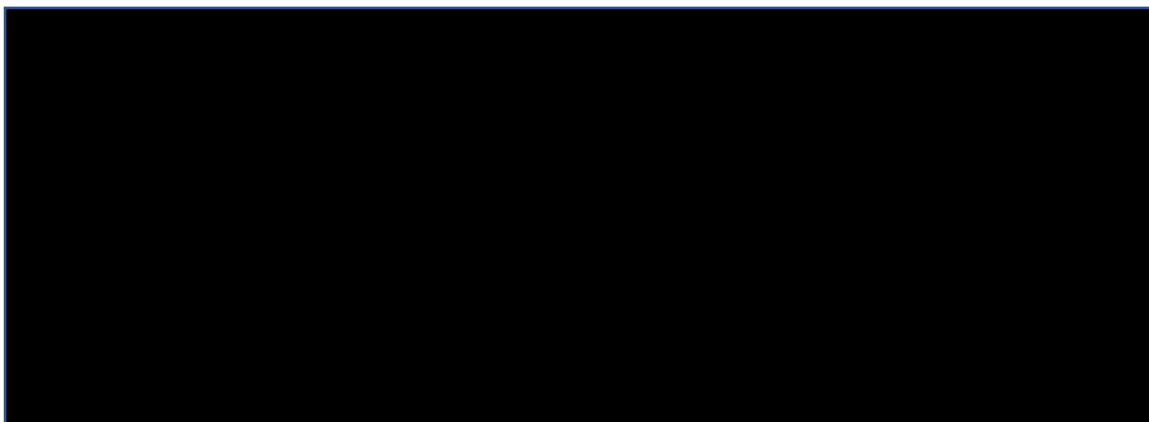
Haastattelimme johtavia kliinisiä asiantuntijoita. Näissä haastatteluissa meille kerrottiin, että log-logistinen jakauma tuottaa kliinisesti uskottavan pitkän aikavälin ekstrapolaation ja että pienellä osuudella potilaista pitäisi olla pitkä elossaoloaika (> 5 vuotta). Kliinisten asiantuntijoiden mukaan T-DXd-hoidon OS-käyrän odotetaan olevan kovera ja siinä saattaa olla odotettavissa ”hätä”, jollainen todetaan toisen vasta-aine-lääke-konjugaatin eli T-DM1-valmisteen kohdalla. Kovera OS-käyrä todetaan esimerkiksi EMILIA-tutkimuksessa (15).

Tämä vahvistui, kun mallinnettua hoitotulosta verrattiin tosielämän tietoon tanskalaisista potilaista, joilla oli kolmannen tai myöhemmän hoitolinjan HER2-positiivinen etäpesäkkeinen rintasyöpä. On selvää, että Gompertzin ekstrapolaation muoto ei vastaa tosielämän tietoa ja sen ennustama ekstrapolaatio on T-DXd-hoidon kohdalla korostetun pessimistinen (kuva 3).

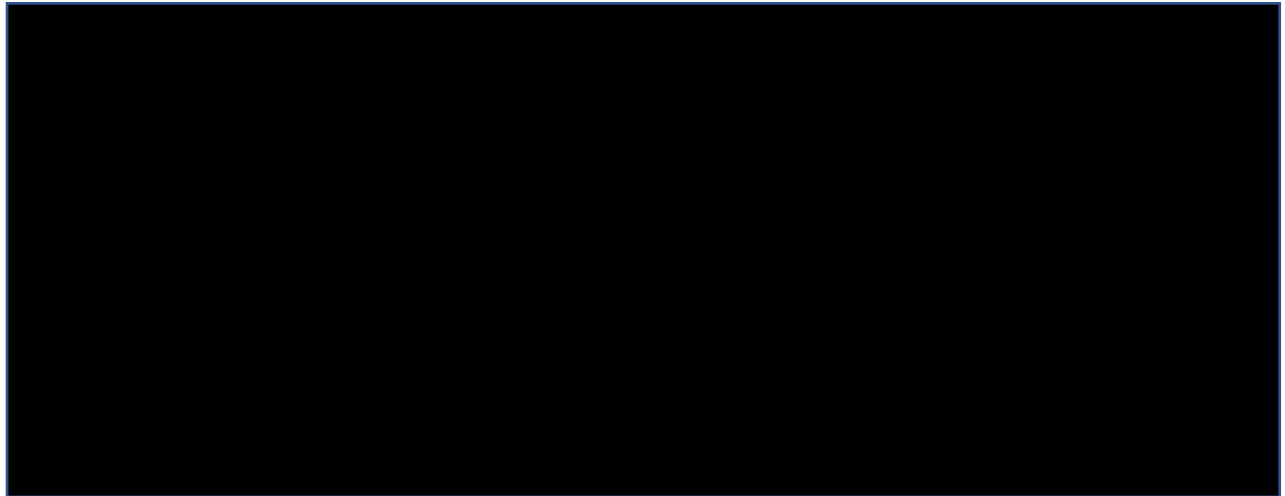
Jos käytetään Gompertzin käyrää, 35 kuukauden kuluttua on elossa suurempi osuus tavanomaista nykyhoitoa saaneista potilaista kuin T-DXd-hoitoa saaneista. Lisäksi kuoleman riski (hasardi) on ~ 20 kuukauden jälkeen suurempi T-DXd-hoitoa saaneilla kuin tavanomaista hoitoa saaneilla, mikä ei vastaa tosielämän tietoa eikä ole kliinisesti uskottavaa.

Lopuksi toteamme, että Gompertzin käyrä aliarvioi merkittävästi myös vertailuhaaran tuloksia, kuten seuraavista kuvista ilmenee.

Kuva 3a. Gompertzin käyrän ja log-logistisen käyrän sopivuus saatavilla oleviin tietoihin trastutsumabin ja solunsalpaajahoidon yhdistelmästä tosielämän hoitoympäristössä



Kuva 3b. Gompertzin käyrän ja log-logistisen käyrän sopivuus tutkimuksiin, joissa oli samankaltaiset potilaspopulaatiot



Kliinisen uskottavuuden numeeriset testit esitetään taulukossa 3. Kuten taulukossa esitetään, Gompertzin käyrää käytettäessä taudin etenemisen jälkeinen elossaoloaika on tavanomaisella nykyhoidolla 2–3 kertaa pidempi kuin T-DXd-hoidolla. Mielestämme tämä on intuitionvastaista, kun otetaan huomioon suomalaisten kliinisten asiantuntijoiden näkemys, jonka mukaan näille potilaille on jäljellä enemmän hoitovaihtoehtoja taudin edettyä T-DXd-hoidon jälkeen kuin jos tauti etenisi nykyisten kolmannen linjan hoitojen jälkeen. Gompertzin käyrää käytettäessä potilaat elävät taudin etenemisen jälkeen alle 3 kuukautta, eivätkä kliiniset asiantuntijat ja Tanskan tosielämän tieto tue tätäkään.

Taulukko 3. Kliinisen uskottavuuden testit – OS-tulosten ekstrapolointi

Parametrinen malli	Kuukausi, jonka kohdalla PFS-käyrä risteää OS-käyrän kanssa	Elossaoloaika taudin etenemisen jälkeen, elinvuosia				Tavanomainen hoito keskimäärin
		T-DXd	Trast + solunsalpaaja	Lap + kap	Lap + trast	
Log-logistinen	Ei risteämistä	0,79	0,65	0,50	0,79	0,65 (+18 %)
Gompertz	39	0,24	0,55	0,43	0,63	0,54 (-121 %)

Selite: Trast + solunsalpaaja: trastutsumabi ja solunsalpaaja, lap + kap: lapatinibi ja kapesitabiini, T-DXd: [fam-]trastutsumabi-deruksteakaani, PFS: etenemättömyysaika, OS: kokonaiselossaoloaika. Värikoodaus, ero taudin etenemisen jälkeisessä elossaoloajassa: vihreä = < 20 %, keltainen = 20–40 %, punainen = > 40 %.

Lopuksi toteamme, että kuten taulukosta ilmenee, Gompertzin käyrän käyttö johtaa PFS-käyrän risteämiseen OS-käyrän kanssa. Tämä merkitsee sitä, että suuri osa potilaista kuolee ennen taudin etenemistä, mikä on kliinisesti epätodennäköistä.

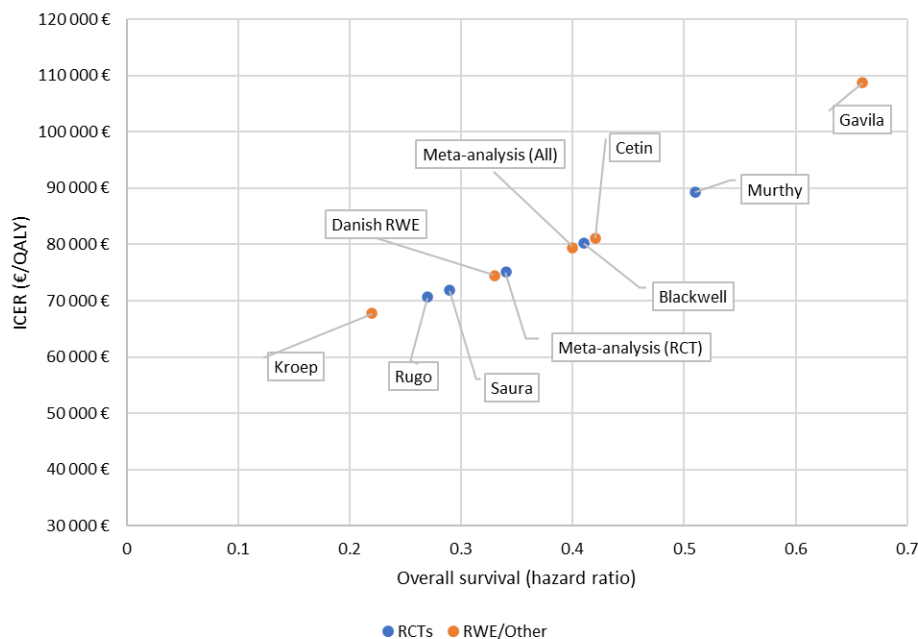
Muiden terveydenhuollon menetelmiä arvioivien viranomaisten lähestymistavat

NICE on toistaiseksi ainoa terveydenhuollon menetelmiä arvioiva viranomainen, joka on arvioinut T-DXd-hoidon. Myyntiluvan haltijan toimittamissa asiakirjoissa käytetty ekstrapolointitapa ja kovera ekstrapolointikäyrä vastasivat lähestymistapaa, jonka NICE hyväksyi arvioidessaan T-DXd-hoitoa Isossa-Britanniassa. Isoon-Britanniaan toimitetuissa asiakirjoissa käytettiin hieman erilaista mallintamistapaa. Tämä johtui siitä, että DESTINY-Breast01-tutkimuksen aineiston maturiteetti oli selvästi pienempi, kun tiedot toimitettiin NICE:lle, ja siitä, että Isossa-Britanniassa suositellaan erilaisia vertailuvalmisteita.

3.3. Testatut vaihtoehtoiset tietolähteet eivät sovellu käytettäväksi päätöksenteossa

Kuvassa 4 esitetään kolmannen hoitolinjan HER2-positiivista etäpesäkkeistä rintasyöpää sairastavien potilaiden hoidon ICER-luvut kaikkien saatavilla olevien OS-tietolähteiden mukaan. Kuten kuvasta ilmenee, Murthyn ja Gavilan tutkimuksissa esitetään muista poikkeavia havaintoja. Tämän mahdolliset syyt kuvataan alla.

Kuva 4. ICER-luvut trastutsumabin ja solunsalpaajahoidon yhdistelmän OS-tulosten mallintamiseen käytetyn lähteen mukaan



Fimean skenaario: Murthy ym. ainoana lähteenä trastutsumabin ja solunsalpaajahoidon yhdistelmän ja T-DXd-hoidon vertailussa

HER2CLIMB-tutkimukseen (Murthy ym. (9)) osallistui potilaita, jotka saivat kolmannen linjan hoitoa. Siinä oli kuitenkin suhteettoman runsaasti potilaita, joilla oli aivoetäpesäkkeitä (46 %), verrattuna DESTINY-Breast01-tutkimukseen (11) ja kliiniseen käytäntöön (~ 15 %) (12).

Kuten Fimea toteaa, DESTINY-Breast01-tutkimuksen ja HER2CLIMB-tutkimuksen kaltaistetun epäsuoran vertailun efektiivinen otoskoko oli 7,5. Onkin intuitionvastaista käyttää Murthyn ym. julkaisua vertailun ainoana näyttölähteenä, kun saatavilla on samankaltaisempi SOPHIA-tutkimus. Kuten Fimeakin toteaa, vertailun tulokset ovat erittäin epävarmoja, jos tietolähteiden potilaspopulaatioissa on huomattavia eroja.

Katsomme kuitenkin, että HER2CLIMB-tutkimuksen ja SOPHIA-tutkimuksen meta-analyysi on sopivin lähde päätöksenteon kannalta, sillä se maksimoi vertailun efektiivisen otoskoon.

Fimean skenaario: Gavila ym. ainoana lähteenä trastutsumabin ja solunsalpaajahoidon yhdistelmän ja T-DXd-hoidon vertailussa

Gavila ym. (16) ei ole päätöksenteon kannalta sopiva lähde, mikä johtuu lähinnä seuraavista syistä:

- Kyseessä on ainoastaan erittäin valikoituneessa potilaspopulaatiossa Espanjassa tehty tosielämän tietoon perustuva tutkimus.
- 60 % tutkimuksen potilaista sai hoitoa taudin etenemisen jälkeen, ja kaikki heistä saivat HER2-toimintaan kohdennettua hoitoa, johon sisältyi pertutsumabi tai T-DM1. Pertutsumabia

ja T-DM1-hoitoa käytetään Suomessa erittäin harvoin kolmannen hoitolinjan jälkeen; ne ovat tehokkaita hoitoja, joita Suomessa käytetään ensisijaisesti aiemmissa hoitolinjoissa. Tutkimuksen pitkä OS-aika johtuu siis todennäköisesti myöhemmistä hoidoista eikä tutkittavasta hoidosta. Gavilan ym. julkaisussa ilmoitettu lyhyt PFS tukee selvästi tätä hypoteesia.

- Tutkimus toteutettiin ennen kuin pertusumabia käytettiin ensilinjan hoidossa ja T-DM1-valmistetta toisen linjan hoidossa.

Viitteet

1. Modi S, Saura C, Yamashita T, Park YH, Kim SB, Tamura K ym. Trastuzumab Deruxtecan in Previously Treated HER2-Positive Breast Cancer. *N Engl J Med.* 2020;382(7):610-21.
2. EMA. CHMP assessment report. Enhertu. 2021.
3. (NICE) NIfHaCE. Trastuzumab deruxtecan for treating HER2-positive unresectable or metastatic breast cancer after 2 or more anti-HER2 therapies [ID2697]. <https://www.nice.org.uk/guidance/indevelopment/gid-ta10582>. 2021.
4. Medicines and Healthcare products Regulatory Agency. ENHERTU Summary of product characteristics. 2021.
5. Broderick JM. Trastuzumab Deruxtecan Approved in Japan for HER2+ Metastatic Breast Cancer 2020 [päivitetty 25.3.2020]. Saatavilla osoitteesta <https://www.onclive.com/web-exclusives/trastuzumab-deruxtecan-approved-in-japan-for-her2-metastatic-breast-cancer>.
6. Daiichi-Sankyo Inc. U.S. FDA grants fast track designation for HER2-targeting antibody drug conjugate DS-8201 for HER2-positive metastatic breast cancer 2016. Saatavilla osoitteesta https://www.daiichisankyo.com/media_investors/media_relations/press_releases/detail/006549.html.
7. Saura C, Oliveira M, Feng Y-H, Dai M-S, Chen S-W, Hurvitz S ym. Neratinib Plus Capecitabine Versus Lapatinib Plus Capecitabine in HER2-Positive Metastatic Breast Cancer Previously Treated With ≥ 2 HER2-Directed Regimens: Phase III NALA Trial. *Int J Clin Oncol.* 2020.
8. Rugo HS, Im SA, Cardoso F, Cortes J, Curigliano G, Musolino A ym. Efficacy of Margetuximab vs Trastuzumab in Patients With Pretreated ERBB2-Positive Advanced Breast Cancer: A Phase 3 Randomized Clinical Trial. *JAMA Oncol.* 2021.
9. Murthy RK, Loi S, Okines A, Paplomata E, Hamilton E, Hurvitz SA ym. Tucatinib, Trastuzumab, and Capecitabine for HER2-Positive Metastatic Breast Cancer. *N Engl J Med.* 2020;382(7):597-609.
10. Tamura K, Tsurutani J, Takahashi S, Iwata H, Krop IE, Redfern C ym. Trastuzumab deruxtecan (DS-8201a) in patients with advanced HER2-positive breast cancer previously treated with trastuzumab emtansine: a dose-expansion, phase 1 study. *The Lancet Oncology.* 2019;20(6):816-26.
11. Modi S, Saura C, Yamashita T, HeePark Y, Sung-Bae Kim, Kenji Tamura ym. Updated Results From DESTINY-Breast01, a Phase 2 Trial of Trastuzumab Deruxtecan (T-DXd) in HER2-Positive Metastatic Breast Cancer. San Antonio Breast Cancer Symposium® -December 8-11, 2020. 2020.
12. DBCG/AZ. Julkaisemattomat tiedot. Overall and progression-free survival from the date of progression on T-DM1 in Danish patients. 2021.
13. Egbert F. Smit KN, Misako Nagasaka, Enriqueta Felip, Yasushi Goto, Bob T. Li, Jose Maria Pacheco, Haruyasu Murakami, Fabrice Barlesi, Andreas Nicholas Saltos, Maurice Perol, Hibiki Udagawa, Kapil Saxena, Ryota Shiga, Ferdinand M. Guevara, Suddhasatta Acharyya, Javad Shahidi, David Planchard, Pasi A. Janne,. Trastuzumab deruxtecan (T-DXd; DS-8201) in patients with HER2-mutated metastatic non-small cell lung cancer (NSCLC): Interim results of DESTINY-Lung01. DOI: 101200/JCO20203815_suppl9504 *Journal of Clinical Oncology* 38, no 15_suppl (May 20, 2020) 9504-9504. 2020.
14. Burnham K, Anderson A. Multimodel Inference. Understanding AIC and BIC in Model Selection 2004.
15. Dieras V, Miles D, Verma S, Pegram M, Welslau M, Baselga J ym. Trastuzumab emtansine versus capecitabine plus lapatinib in patients with previously treated HER2-positive advanced breast cancer (EMILIA): a descriptive analysis of final overall survival results from a randomised, open-label, phase 3 trial. *Lancet Oncol.* 2017;18(6):732-42.

16. Gavila J, Haba JDL, Bermejo B, Rodriguez-Lescure A, Anton A, Ciruelos E ym. A retrospective, multicenter study of the efficacy of lapatinib plus trastuzumab in HER2-positive metastatic breast cancer patients previously treated with trastuzumab, lapatinib, or both: the Trastyvere study. *Clin Transl Oncol.* 2019;22(3):420-8.