

Atetsolitsumabi yhdessä nab-paklitakselin kanssa kolmoisnegatiivisen rintasyövän hoidossa

Uusien sairaalalääkkeiden arviointi

FIMEA KEHITTÄÄ
ARVIOI JA INFORMOI
9/2019

Atetsolitsumabi yhdessä nab-paklitakselin kanssa kolmoisnegatiivisen rintasyövän hoidossa

Fimea kehittää, arvioi ja informoi -julkaisusarja 9/2019

Julkaisuajankohta joulukuu/2019
Julkaisupaikka: Kuopio

© Lääkealan turvallisuus- ja kehittämiskeskus Fimea 2019

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

Jakelutiedot
www.fimea.fi/tietoa_fimeasta/julkaisut
www.julkari.fi

ISBN 978-952-7299-07-4
ISSN-L 1799-7135
ISSN 1799-7143 (verkkójulkaisu)

Arviointiryhmä

Piia Rannanheimo

Proviisori, lääketaloustieteilijä
Lääkealan turvallisuus- ja kehittämiskeskus Fimea
Ei arviointiin liittyviä sidonnaisuuksia

Antti Hyvärinen

MMT, VTM, lääketaloustieteilijä
Lääkealan turvallisuus- ja kehittämiskeskus Fimea
Ei arviointiin liittyviä sidonnaisuuksia

Vesa Kiviniemi

FL, arviointipäällikkö
Lääkealan turvallisuus- ja kehittämiskeskus Fimea
Ei arviointiin liittyviä sidonnaisuuksia

Kliininen asiantuntija

Liisa Pylkkänen

Dosentti, syöpätautien erikoislääkäri,
jaostopäällikkö
Lääkealan turvallisuus- ja kehittämiskeskus
Fimea
Ei arviointiin liittyviä sidonnaisuuksia

Sisällysluettelo

Tiivistelmä.....	5
Resumé	6
Abstract.....	7
Lyhenteet.....	8
1. Johdanto	9
2. Arvioitava lääkehoito ja vertailuhoidot.....	10
2.1. Arvioitava lääkehoito ja sen käyttöaiheet	10
2.1.1. Vaikuttavat aineet ja vaikutusmekanismit.....	10
2.1.2. Myyntilupa ja käyttöaiheet.....	10
2.1.3. Annostus.....	10
2.2. Hoitovaihtoehdot	10
3. Kliininen vaikuttavuus ja turvallisuus	13
3.1. Ateso+nP-hoidon vaikutuksia koskevat tutkimukset.....	13
3.1.1. IMpassion130-tutkimus	13
3.2. Ateso+nP-hoidon vaikutus lopputuloksiin	15
3.2.1. Kokonaiselinaika	16
3.2.2. Elinaika ennen taudin etenemistä (PFS).....	16
3.2.3. Hoitovaste.....	17
3.2.4. Potilaiden raportoimat lopputulokset	17
3.3. Alaryhmäanalyysit	18
3.4. Epäsuora vertailu	19
3.5. Turvallisuus	20
3.6. Meneillään olevat tutkimukset	21
3.7. Pohdinta	22
4. Kustannusvaikuttavuus.....	24
4.1. Myyntiluvan haltijan analyysissä käytetyt menetelmät.....	24
4.1.1. Mallin rakenne.....	25
4.1.2. Terveysvaikutukset ja hoidon kesto	26
4.1.3. Terveysteen liittyvä elämänlaatu.....	28
4.1.4. Resurssien käyttö ja kustannukset.....	29
4.2. Myyntiluvan haltijan esittämät tulokset	30
4.2.1. Perusanalyysi.....	30
4.2.2. Herkkyysanalyysit ja skenaarioanalyysit	31
4.3. Fimean kommentit.....	32
4.4. Fimean arvio kustannusvaikuttavuudesta	34
4.4.1. Fimean perusanalyysin tulokset.....	34
4.4.2. Fimean herkkyys- ja skenaarioanalyysien tulokset	34
5. Budjettivaikutusanalyysi	36
5.1. Ateso+nP-hoidon kustannukset.....	36
5.2. Potilasmääräennuste.....	36
5.2.1. Myyntiluvan haltijan arvio potilasmäärästä	36
5.2.2. Fimean arvio potilasmäärästä	36
6. Lisänäytön kerääminen.....	38
7. Johtopäätökset.....	39
Lähteet.....	41

Tiivistelmä

Rannanheimo P, Hyvärinen A, Kiviniemi V. Atetsolitsumabi yhdessä nab-paklitakselin kanssa kolmoisnegatiivisen rintasyövän hoidossa. Lääkealan turvallisuus- ja kehittämiskeskus Fimea. Fimea kehittää, arvioi ja informoi -julkaisusarja 9/2019. 59 s. ISBN 978-952-7299-07-4.

Avainsanat: Atetsolitsumabi, nab-paklitakseli, kolmoisnegatiivinen rintasyöpä

Atetsolitsumabi on PD-L1-estäjien ryhmään kuuluva syöpälääke. Yhdessä nab-paklitakselin kanssa (atetso+nP) se on tarkoitettu aikuispotilaiden leikkaushoitoon soveltumattoman paikallisesti edenneen tai metastasoituneen kolmoisnegatiivisen rintasyövän hoitoon, kun potilaan kasvainten PD-L1-ilmentymä on $\geq 1\%$, eikä potilas ole aiemmin saanut solunsalpaajahoidoa metastasoituneeseen tautiin. Tässä arvioinnissa atetso+nP-hoitoa verrataan ensisijaisesti taksaani-pohjaiseen (paklitakseli tai dosetakseli) hoitoon.

Näyttö atetso+nP-hoidon tehosta ja turvallisuudesta tässä käyttöaiheessa perustuu yhteen faasin III päätutkimukseen (IMpassion130). IMpassion130-tutkimuksessa potilaat satunnaistettiin saamaan nab-paklitakselia yhdessä atetsolitsumabin (atetso+nP) tai lumeen (lume+nP) kanssa. Tutkimukseen otettiin mukaan yhteensä 902 potilasta. Tässä arvioinnissa raportoidaan hoitotulokset potilasjoukosta, joiden kasvain ilmentää PD-L1 $\geq 1\%$. Näitä potilaita, jotka vastaavat myyntiluvan mukaista käyttöaihetta, oli 41 % (n = 369) IMpassion130-tutkimuksen potilaista

IMPassion130-tutkimuksesta on raportoitu tuloksia noin 18 kuukauden seurannasta, jolloin 51 % (94/185) atetso+nP- ja 60 % (110/184) lume+nP -ryhmän potilaista oli kuollut. Atetso+nP-hoitoa saaneet potilaat elivät keskimäärin 7 kuukautta pidempään kuin lume+nP-hoitoa saaneet (OS: 25,0 kk vs. 18,0 kk, HR (95 % LV) = 0,71 (0,54 - 0,93)). Lisäksi havaittiin suotuisa vaikutus elinaikaan ennen taudin etenemistä (PFS: 7,5 kk vs. 5,3 kk, HR (95 % LV) = 0,63 (0,50 - 0,80)) ja hoitovasteeseen (ORR: 58,9% vs. 42,6%), erityisesti täydellisten hoitovasteiden (CR: 10,3% vs. 1,1%) osalta.

IMpassion130-tutkimuksen perusteella atetsolitsumabin lisääminen nab-paklitakseli-hoitoon lisää jonkin verran vaikeiden ja henkeä uhkaavien (aste 3 - 4) sekä vakavien ja hoidon keskeyttämiseen johtaneiden haittatapahtumien ilmaantumista, kuten perifeerisen neuropatian sekä immuunivälitteisten haittojen, erityisesti hypotyreoosin ilmaantumista.

Atetso+nP-hoitoa ei ole verrattu satunnaistetussa tutkimuksessa tavanomaiseen taksaani- tai antrasykliinihoitoon, jotka ovat hoitosuosituksen mukaisia nykyhoitoja. Fimean näkemyksen mukaan on kohtuullista olettaa, että tässä käyttöaiheessa nab-paklitakselilla on samankaltainen kliininen vaikuttavuus kuin esimerkiksi paklitakselilla.

Atetso+nP-hoito on huomattavasti kalliimpaa kuin taksaani- tai antrasykliinipohjainen hoito. Atetso+nP-hoidosta aiheutuu noin 100 000 € lisäkustannus yhtä potilasta kohden. Lisäkustannukset muodostuvat lähes kokonaan lääkekustannuksista, joiden arvioinnissa ei ole huomioitu mahdollisia sairaala-alennuksia.

Fimean arvion mukaan atetso+nP-hoidon inkrementaalinen kustannusvaikuttavuussuhde (ICER) paklitakselihoitoon verrattuna on noin 189 000 €/laatumainotettu lisäelinvuosi (QALY). Myyntiluvan haltijan arvion mukaan ICER on 105 000 €/QALY. Ero arvioissa johtuu siitä, että myyntiluvan haltijan on verkostometa-analyysin perustuen olettanut nab-paklitakseli-hoidon ja tavanomaisen paklitakseli-hoidon välillä olevan huomattava ero elinaikahyödyssä. Fimea sen sijaan on olettanut nab-paklitakselin ja paklitakselin hyödyt yhdenmukaiseksi.

Myyntiluvan haltijan ja Fimean kustannusvaikuttavuusanalyysien perusteella atetso+nP-hoidon käyttö ei ole perusteltua ilman merkittävän suurta alennusta atetsolitsumabin hinnasta. Fimean kustannusvaikuttavuusarvion perusteella jopa 40 - 60 % tai 75 - 90 % alennus atetsolitsumabin hinnasta olisi perusteltu, jos kustannusvaikuttavuuden kynnyksarvona käytettäisiin 100 000 €/QALY tai 50 000 €/QALY. Suomessa voisi myyntiluvan haltijan mukaan olla noin 40 ja Fimean arvion mukaan noin 70 atetso+nP-hoitoon soveltuvaa potilasta vuosittain. Arvioihin liittyy huomattavaa epävarmuutta.

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

Resumé

Rannanheimo P, Hyvärinen A, Kiviniemi V. Atezolizumab i kombination med nab-paklitaxel vid behandling av trippelnegativ bröstcancer. Säkerhets- och utvecklingscentret för läkemedelsområdet Fimea. Publikationsserien Fimea utvecklar, utvärderar och informerar 9/2019. 59 s. ISBN 978-952-7299-07-4.

Nyckelord: Atezolizumab , nab-paklitaxel, trippelnegativ bröstcancer

Atezolizumab är ett cancerläkemedel som tillhör gruppen av PD-L1-blockerare. I kombination med nab-paklitaxel (atezo+nP) är det indicerat för behandling av vuxna patienter med icke-resektabel lokalt avancerad eller metastaserad trippelnegativ bröstcancer med tumörer som har ett PD-L1-uttryck ≥ 1 % och som inte tidigare fått behandling med kemoterapi för metastaserad sjukdom. I denna bedömning jämförs atezo+nP-behandlingen i första hand med taxan-baserad (paklitaxel eller docetaxel) behandling.

Bevisen på effekten och säkerheten hos atezo+nP-behandlingen i denna indikation baserar sig på en fas III studie (IMpassion130). I IMpassion130-studien randomiserades patienterna till att få nab-paklitaxel i kombination med atezolizumab (atezo+nP) eller placebo (placebo+nP). Studien omfattade 902 patienter. I denna bedömning rapporteras behandlingsresultaten för en patientgrupp vars tumör uttrycker PD-L1 ≥ 1 %. Andelen patienter som motsvarar indikationen enligt försäljningstillståndet var 41 % (n = 369) av IMpassion130-studiens patienter

Resultat av IMpassion130-studien har rapporterats från en uppföljning på ca 18 månader, då 51 % (94/185) av atezo+nP- och 60 % (110/184) av placebo+nP-gruppens patienter hade avlidit. Patienterna som fått atezo+nP-behandling levde i genomsnitt 7 månader längre än de som fått placebo+nP-behandling (OS: 25,0 mån. vs. 18,0 mån., HR (95 % LV) = 0,71 (0,54 - 0,93)). Dessutom upptäcktes en gynnsam effekt på livstiden innan sjukdomen avancerat (PFS: 7,5 mån. vs. 5,3 mån., HR (95 % LV) = 0,63 (0,50 - 0,80)) och på terapivaret (ORR: 58,9 % vs. 42,6 %), särskilt när det gäller fullständiga terapisvar (CR: 10,3 % vs. 1,1 %).

Utgående från IMpassion130-studien ökar tillägg av atezolizumab till nab-paklitaxel-behandlingen till en del uppkomsten av svåra och livshotande (grad 3-4) skadeverkningar samt allvarliga skadeverkningar som lett till avbrytande av behandling.

Atezo+nP-behandlingen har inte jämförts i den randomiserade studien med sedvanlig taxan- eller antracyclin-behandling som utgör gällande behandling enligt vårdrekommendationen. Enligt Fimeas uppfattning är det skäligt att anta att nab-paklitaxel i den här indikationen har en liknande klinisk effekt som t.ex. paklitaxel.

Atezo+nP-behandlingen är betydligt dyrare än taxan- eller antracyclinbaserad behandling. Atezo+nP-behandlingen orsakar en tilläggskostnad på ca 100 000 € per patient. Tilläggskostnaderna uppkommer nästan helt och hållet av läkemedelskostnader, i vars bedömning man inte uppmärksammat eventuella sjukhusrabatter.

Enligt Fimeas uppskattning är atezo+nP-behandlingens inkrementella kostnadseffektivitetskvot (ICER) jämfört med paklitaxel-behandlingen ca 189 000 €/kvalitetsjusterat levnadsår (QALY). Enligt försäljningstillståndsinnehavarens bedömning är ICER 105 000 €/QALY. Skillnaden i uppskattningarna beror på att försäljningstillståndsinnehavaren har utgående från nätverksmetaanalysen antagit att det finns en betydlig skillnad i överlevnadsfördelen mellan nab-paklitaxel-behandlingen och den sedvanliga paklitaxel-behandlingen. Fimea har däremot antagit att nyttan med nab-paklitaxel och paklitaxel är enhetlig.

Utgående från försäljningstillståndsinnehavarens och Fimeas kostnadseffektivitetsanalyser är användningen av atezo+nP-behandlingen inte motiverad utan en betydande rabatt på priset för atezolizumab. Utgående från Fimeas kostnadseffektivitetsanalys skulle en rabatt upp till 40 - 60 % eller 75 - 90 % på priset för atezolizumab vara motiverad, om 100 000 €/QALY eller 50 000 €/QALY skulle användas som tröskelvärde för kostnadseffektiviteten. Enligt försäljningstillståndsinnehavaren kunde det årligen finnas 40 och enligt Fimeas uppskattning ca 70 patienter som lämpar sig för atezo+nP-behandling i Finland. Uppskattningarna är emellertid förknippade med betydande osäkerhet.

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

Abstract

Rannanheimo P, Hyvärinen A, Kiviniemi V. Atezolizumab in combination with nab-paclitaxel in the treatment of triple-negative breast cancer. Finnish Medicines Agency Fimea. Serial Publication Fimea Develops, Assesses and Informs 9/2019. 59 p. ISBN 978-952-7299-07-4.

Keywords: Atezolizumab, nab-paclitaxel, triple-negative breast cancer.

Atezolizumab is a PD-L1 inhibitor. In combination with nab-paclitaxel (atezo+nP), it is indicated for the treatment of adult patients with unresectable locally advanced or metastatic triple-negative breast cancer whose tumours have PD-L1 expression $\geq 1\%$ and who have not received prior chemotherapy for metastatic disease. In this assessment, atezo+nP therapy is primarily compared with taxane-based (paclitaxel or docetaxel) therapy.

The evidence on the safety and efficacy of atezo+nP for this indication is based on one phase III trial (IMpassion130). In the IMpassion130 study, patients were randomised to receive nab-paclitaxel in combination with atezolizumab (atezo+nP) or placebo (placebo+nP). A total of 902 patients were enrolled in the study. This assessment reports treatment results for a group of patients with a tumour expressing PD-L1 $\geq 1\%$. The amount of such patients was 41% (n = 369) of the patients in the IMpassion130 study.

Of the IMpassion130 study, results have been reported for a follow-up of around 18 months, at which time 51% (94/185) of the atezo+nP and 60% (110/184) of the placebo+nP group patients had died. The patients who received atezo+nP therapy outlived patients who received placebo+nP therapy by 7 months on average (OS: 25.0 months vs. 18.0 months, HR (95% CI) = 0.71 (0.54–0.93)). Additionally, a beneficial effect was observed on the progression-free survival (PFS: 7.5 months vs. 5.3 months, HR (95% CI) = 0.63 (0.50–0.80)) and the response rate (ORR: 58.9% vs. 42.6%), especially with regard to complete response (CR: 10.3% vs. 1.1%).

Based on the IMpassion130 study, adding atezolizumab to the nab-paclitaxel therapy increases the occurrence of severe and life-threatening (grade 3–4) as well as serious adverse events and those that led to discontinuation of treatment, such as the occurrence of peripheral neuropathy and immune-mediated adverse reactions, in particular hypothyroidism.

The atezo+nP therapy has not been compared to a conventional taxane or anthracycline therapy in a randomised trial, these being the current therapies consistent with the clinical guidelines. In Fimea's view, it is reasonable to assume that in this indication, nab-paclitaxel has clinical effectiveness similar to that of paclitaxel, for example.

The atezo+nP therapy is considerably more expensive than, for example, a taxane- or anthracycline-based therapy. The atezo+nP therapy results in additional costs of about €100,000 per patient. The additional costs consist almost entirely of medication costs, in the assessment of which potential hospital discounts have not been taken into account.

In Fimea's assessment, the incremental cost-effectiveness ratio (ICER) of the atezo+nP therapy compared to the paclitaxel therapy is about €189,000/quality-adjusted life-year (QALY). According to the marketing authorisation holder's assessment, the ICER is €105,000/QALY. The difference in the assessment is due to the fact that the marketing authorisation holder has assumed, based on a network meta-analysis, that a substantial difference in the survival benefit exists between the nab-paclitaxel therapy and conventional paclitaxel therapy. Fimea, on the other hand, has assumed that the benefits of nab-paclitaxel and paclitaxel therapy are consistent.

Based on the marketing authorisation holder's and Fimea's cost-effectiveness analyses, the use of the atezo+nP therapy is not justified without a considerable reduction in the price of atezolizumab. Based on Fimea's cost-effectiveness analyses, a reduction of as much as 40–60% or 75–90% in the price of atezolizumab would be justified if €100 000/QALY or €50,000/QALY was used as the cost-effectiveness threshold. According to the marketing authorisation holder, there could be around 40 patients, and in Fimea's estimate, around 70 patients per year in Finland who are eligible for the atezo+nP therapy. The estimates involve considerable uncertainty.

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

Lyhenteet

AESI	erityisen kiinnostuksen kohteena olevat haittatapahtumat (adverse events of special interest)
Atetso+nP	Atetsolitsumabia ja nab-paklitakselia sisältävä hoito
BRCA	BReast CAncer gene
CR	Täydellinen vaste (complete response)
CrI	Bayesiläinen uskottavuusväli (Credibility Interval)
DOR	Vasteen kesto (duration of response)
ER	Estrogeenireseptori
HER2	Ihmisen epidermaalisen kasvutekijän reseptori 2 (human epidermal growth factor receptor 2)
HR	Hasardisuhde (hazard ratio)
Lume+nP	Lumetta ja nab-paklitakselia sisältävä hoito
LV	Luottamusväli
LYG	Lisäelinvuodet (life years gained)
NCCN	National Comprehensive Cancer Network
NE	Ei arvioitavissa (not evaluable)
NR	Ei raportoitu (not reported)
ORR	Kokonaisvasteosuus (overall response rate)
OS	Kokonaiselossaolo (overall survival)
PARP	Poly-ADP-riboosipolymeraasientsyymi
PFS	Elinaika ennen taudin etenemistä (progression free survival)
PFS2	Elinaika ennen toista taudin etenemistä
PD	Etenevä tauti (progressive disease)
PD-L1	Programmed death ligand 1
PR	Progesteronireseptori
PR	Osittainen vaste (partial response)
QALY	Laatupainotettu elinvuosi (quality-adjusted life year)
SD	Stabiili tauti (stable disease)
TTP	Aika taudin etenemiseen (time to treatment progression)

1. Johdanto

Arvioinnin kohteena oleva käyttöaihe: atetsolitsumabi on tarkoitettu yhdessä nab-paklitakselin kanssa aikuispotilaiden leikkaushoitoon soveltumattoman paikallisesti edenneen tai metastasoituneen kolmoisnegatiivisen rintasyövän hoitoon, kun potilaan kasvainten PD-L1-ilmentymä on $\geq 1\%$, eikä potilas ole aiemmin saanut solunsalpaajahoitoa metastasoituneeseen tautiin.

Kolmoisnegatiivisella rintasyövällä tarkoitetaan rintasyöpää, joka ei ilmennä estrogeeni- eikä progesteronireseptoreita (ER- ja PR-) eikä HER2-onkogeenin monistumaa (HER2-). Kolmoisnegatiiviseen rintasyöpään sairastuvat ovat keskimäärin muita rintasyöpäpotilaita nuorempia. Lisäksi kolmoisnegatiivinen rintasyöpä voi edetä aggressiivisesti ja uusiutua muita rintasyövän alatyyppejä todennäköisemmin. Kolmoisnegatiivisen rintasyövän uusiutumisen riskin on raportoitu olevan lähes kolminkertainen ja kuolemanvaaran yli kolminkertainen muihin rintasyöpätyyppeihin verrattuna. (1)

Vuonna 2017 Suomessa todettiin 4 974 uutta rintasyöpää, joista naisilla todettiin 4 946 ja miehillä 28 rintasyöpätapausta (2). Riippuen kirjallisuuskäytännöstä, ER- ja PR-positiivisuuden kynnyksarvosta ja HER2-määrityksessä käytetystä menetelmästä, arviolta noin 10 - 25 % kaikista rintasyövästä on kolmoisnegatiivisia (3, 4). Toisaalta Varsinais-Suomen sairaanhoitopiiristä kerättyssä potilasaineistossa kolmoisnegatiivisten syöpien osuus kaikista rintasyöpätapauksista oli alle 10 % (liite 1).

Vain pienellä osalla rintasyöpäpotilaista syöpä on jo toteamishetkellä levinnyt muualle elimistöön (2). Yhdessä tutkimuksessa kolmoisnegatiivisen rintasyövän raportoitiin uusiutuneen metastaattisena yli 30 %:lla potilaista noin kahdeksan vuoden seuranta-aikana (1). Tutkimuksen perusteella uusiutumisen riski oli korkein noin kolme vuotta diagnoosista ja riski väheni tämän jälkeen. Metastasoitunutta kolmoisnegatiivista rintasyöpää sairastavien potilaiden määrää arvioitaessa on kuitenkin huomioitava, että sekä diagnostiikka että hoidot ovat kehittyneet. Sen takia historialliset tutkimusaineistot voivat antaa väärän kuvan taudin ilmaantumisesta.

Sitä, kuinka suurella osalla metastasoitunutta kolmoisnegatiivista rintasyöpää sairastavista potilaista kasvainten PD-L1-ilmentymä $\geq 1\%$, ei tiedetä tarkasti. Kirjallisuuden perusteella näiden potilaiden osuus kolmoisnegatiivisessa rintasyövässä voisi olla esimerkiksi 20 - 40 % (5-7).

Kaukoetäpesäkkeitä lähettänyttä rintasyöpää ei pystytä nykyhoidoin parantamaan. Hoidon tavoite on potilaan elinajan pidentäminen, taudin oireiden vähentäminen sekä elämänlaadun parantaminen ja ylläpito (8). Etäpesäkkeiseen kolmoisnegatiiviseen rintasyöpään sairastuneiden potilaiden elinajan mediaaniksi on raportoitu alle 19 kuukautta kliinisissä tutkimuksissa ja havaintotutkimuksessa (9-11).

Atetsolitsumabin vaikutusmekanismi perustuu PD-L1 estoon ja se on ensimmäinen rintasyövän hoitoon hyväksytty immuno-onkologinen lääkevalmiste. Tämän arvioinnin tavoite on selvittää atetsolitsumabia ja nab-paklitakselia sisältävän yhdistelmähoiton (atetso+nP) hoidollisia ja taloudellisia vaikutuksia edenneen tai etäpesäkkeisen kolmoisnegatiivisen rintasyövän hoidossa. Arviointiaiheen määrittely ja rajaus ovat **taulukossa 1**. Vastaavia arvioiteja on käynnissä useissa muissa maissa (liite 2).

Taulukko 1. Arviointiaiheen määrittely ja rajaus (PICO).

Väestö (P)	Aikuispotilaat, joilla on leikkaushoitoon soveltumaton paikallisesti edennyt tai metastasoitunut kolmoisnegatiivinen rintasyöpä. Lisäksi potilaan kasvainten PD-L1-ilmentymä on $\geq 1\%$, eikä potilas ole aiemmin saanut solunsalpaajahoitoa metastasoituneeseen tautiin.
Arvioitava lääkehoito (I)	Atetsolitsumabi yhdessä nab-paklitakselin kanssa (atetso+nP)
Vertailuhoidot (C)	Taksaanipohjainen solunsalpaajahoito Antrasykliinipohjainen solunsalpaajahoito Platinapohjainen solunsalpaajahoito
Lopputulokset (O)	Kokonaiselossaoloaika (OS) Elossaoloaika ennen taudin etenemistä (PFS) Hoitovaste (ORR) Vasteen kesto (DOR) Terveysten liittyvä elämänlaatu Haittavaikutukset Kustannukset Kustannusvaikuttavuus

2. Arvioitava lääkehoito ja vertailuhoidot

2.1. Arvioitava lääkehoito ja sen käyttöaiheet

2.1.1. Vaikuttavat aineet ja vaikutusmekanismit

Atetsolitsumabi on monoklonaalinen vasta-aine, joka lisää T-solujen aktiivisuutta ja immuunijärjestelmän toimintaa syöpäsoluja vastaan. Atetsolitsumabi sitoutuu kasvainsolujen ja kasvaimeen infiltroivien immuunisolujen ilmentämään PD-L1:een¹. Tämä estää vuorovaikutuksen PD-14- ja B7.15-reseptorien kanssa. Atetsolitsumabi on niin sanottu PD-L1-estäjä, joka estää PD-1/PD-L1-välitteisen ja B7.1/PD-L1-välitteisen vuorovaikutuksen, mutta ei PD-1/PD-L2-välitteistä vuorovaikutusta. (12)

Nab-paklitakseli vaikuttava-aine on paklitakseli, joka tavanomaisista paklitakseli-valmisteista poiketen on sidottu albumiiniin. In vitro -tutkimukset ovat osoittaneet, että albumiini lisää paklitakselin kulkeutumista endoteelisolujen läpi. Nab-paklitakselin infuusioaika (30 min) on lyhyempi kuin tavanomaisilla paklitakseli-valmisteilla. Lisäksi nab-paklitakseli voidaan antaa ilman kortikosteroideja ja antihistamiineja sisältävää esilääkitystä. (13)

2.1.2. Myyntilupa ja käyttöaiheet

Atetsolitsumabi on tarkoitettu yhdessä nab-paklitakselin (atetso+nP) kanssa aikuispotilaiden leikkaushoitoon soveltumattoman paikallisesti edenneen tai metastasoituneen kolmoisnegatiivisen rintasyövän hoitoon, kun potilaan kasvainten PD-L1-ilmentymä on $\geq 1\%$, eikä potilas ole aiemmin saanut solunsalpaajahoitoa metastasoituneeseen tautiin. Myyntilupa tälle käyttöaiheelle on myönnetty Euroopassa elokuussa 2019. (12, 14)

Rintasyövän lisäksi atetsolitsumabia käytetään roteelikarsinooman ja ei-pienisoluisen keuhkosyövän hoitoon (12).

2.1.3. Annostus

Kolmoisnegatiivisen rintasyövän hoidossa suositeltu atetsolitsumabi-annos on 840 mg infuusiona laskimoon, minkä jälkeen annetaan 100 mg/m² nab-paklitakselia. Atetsolitsumabi annetaan kunkin 28 päivän pituisen hoitosyklin päivinä 1 ja 15, ja nab-paklitakselia annetaan päivinä 1, 8 ja 15. (12)

Kolmoisnegatiivisen rintasyövän hoidossa potilaille suositellaan annettavaksi atetsolitsumabi-hoitoa, kunnes tauti etenee tai ilmaantuu kestäättömiä haittavaikutuksia, jotka eivät ole hoidettavissa (12).

2.2. Hoitovaihtoehdot

Yhteenveto metastasoituneen kolmoisnegatiivisen rintasyövän ensilinjan hoitovaihtoehdoista on **kuviossa 1**.

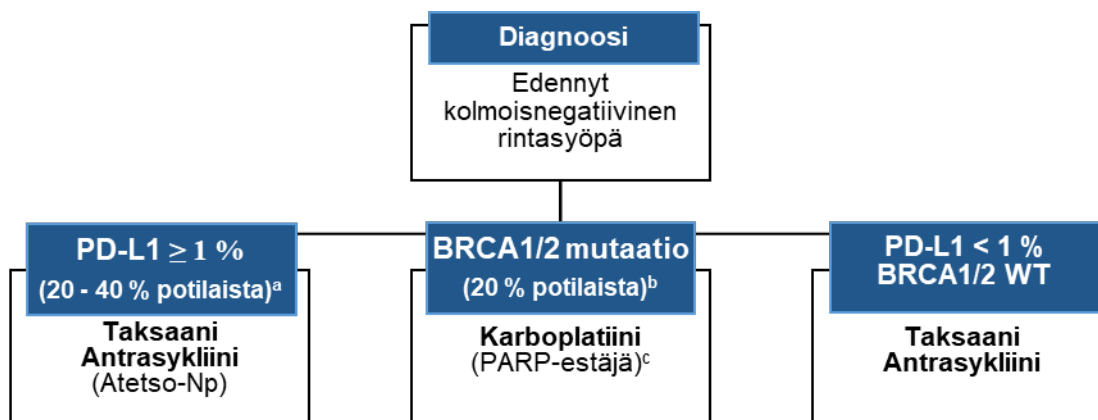
Suomen Rintasyöpäryhmä ry on päivittänyt rintasyövän valtakunnallisen diagnostiikka- ja hoitosuosituksen tammikuussa 2019 (8). Suosituksen mukaan levinneen rintasyövän solunsalpaajahoito valitaan yksilöllisesti potilaan yleistilan, primaarikasvaimen ja etäpesäkkeen biologisten tekijöiden, syövän levinneisyyden, potilaan oireiden sekä aiempien hoitojen ja niillä saavutettujen hoitovasteiden perusteella. Suosituksen mukaan solunsalpaajahoidon valinta kolmoisnegatiivisessa rintasyövässä ei poikkea muiden alatyypin hoidon valinnasta.

Hoitosuosituksen mukaan levinneen rintasyövän hoidossa taksaanit ja antrasykliinit ovat tehokkaimpia solunsalpaajia. Lisätehoa saadaan yhdistelmähoidoilla, esimerkiksi käyttämällä dosetakselia yhdessä kapesitabiinin kanssa tai paklitakselia yhdessä gemsitabiinin kanssa. Karboplatiinilla saadaan dosetakselia enemmän vasteita potilailla, joilla on BRCA1²- tai BRCA2-mutaatio. Näillä potilailla voidaan ensimmäisen linjan hoitona käyttää karboplatiinia sisältävää hoitoa, kuten karboplatiinia yhdessä taksaanin kanssa. (8)

¹ PD-L1: programmed death ligand 1

² BRCA: BReast CAncer gene

Fimean klinisen asiantuntijan mukaan potilaat ovat usein liitännäishoitona saaneet taksaani-monoterapiaa, jolloin levinneessä taudissa hoito aloitetaan tyypillisesti yhdistelmäsolunsalpaajahoidolla. Lisäksi klinisen asiantuntijan mukaan Suomessa ja muuallakin Euroopassa on useammin käytetty dosetakselia kuin paklitakselia. Paklitakselin käyttö taas on ollut yleisempää esimerkiksi Pohjois-Amerikassa.



Kuvio 1. Leikkaushoitoon soveltumattoman, paikallisesti edenneen tai metastasoituneen kolmoisnegatiivisen rintasyövän ensilinjan hoitovaihtoehtoja syövän alatyypin mukaan. **BRCA 1/2:** breast cancer 1 and 2 genes; **PARP:** poly-ADP-riboosipolymeraasientsyymi; **PD-L1:** programmed death ligand 1; **WT:** villityyppi, geenin ei-mutatoitunut muoto.

^a Arvio perustuu kirjallisuuteen: Mittendorf ym. 2014 (5), Sun ym. 2016 (6), Schmid ym. 2018 (7)

^b Arvio perustuu kirjallisuuteen: Gonzalez-Angulo ym. 2011 (15)

^c Kahdella PARP-estäjällä olaparibilla ja talatsoparibilla on myyntilupa rintasyövän hoitoon (16, 17). PARP-estäjät on tarkoitettu monoterapiana aikuispotilaille, joilla on ituradan BRCA1- tai BRCA2-mutaatio ja HER2-negatiivinen paikallisesti edennyt tai metastasoitunut rintasyöpä. Potilaan tulee olla saanut edeltävästi antrasykliiniä ja/tai taksaania joko (neo)adjuvanttiasetelmassa tai paikallisesti edenneen tai metastasoituneen taudin hoitona, paitsi silloin kun nämä hoidot eivät sovi potilaalle. Arvioinnin ajankohtana (5.12.2019) kummallekaan PARP-estäjälle ei ole myönnetty Kela-korvausta.

Nab-paklitakseli

Nab-paklitakselilla on käyttöaihe monoterapiana metastaattisen rintasyövän hoitoon aikuisilla potilailla, joiden metastaattisen sairauden ensilinjan hoito on epäonnistunut ja joille vakiintunut antrasykliiniä sisältävä hoito ei ole indisoitu (13). Nab-paklitakseli-monoterapian käyttöaihe ei siis kata metastaattisen rintasyövän hoitoa potilailla, jotka eivät aiemmin ole saaneet solunsalpaajahoidoa metastasoituneeseen tautiin (vrt. atetso+nP-hoidon käyttöaihe).

Rintasyövän lisäksi nab-paklitakselilla on hyväksytty käyttöaihe yhdessä gemsitabiinin kanssa metastaattisen haimasyövän ensilinjan hoitoon ja yhdessä karboplatiinin kanssa ei-pienisoluisen keuhkosityövän ensilinjan hoitoon potilaille, joille mahdollisesti kuratiivinen leikkaus ja/tai sädehoito eivät sovi.

Nab-paklitakselin myyntilupa metastaattisen rintasyövän hoidossa perustuu kahteen yksiaaraiseen tutkimukseen, joissa kerättiin tiedot 106 potilaasta sekä satunnaistettuun, avoimeen faasin III non-inferioriteetti-tutkimukseen (18). Faasin III -tutkimuksessa 460 naista satunnaistettiin saamaan joko tavanomaista liuotinpohjaista paklitakselia yhdessä yliherkkyyksireaktioiden estoon tarkoitettun esilääkityksen kanssa tai nab-paklitakselia ilman esilääkitystä (18, 19). Potilaista 41 % sai tutkimuslääkettä metastaattisen taudin ensilinjan ja 59 % toisen tai myöhemmän linjan hoitona. Hoitoaiepopulaatiossa (n = 454) tavanomaista paklitakselia saaneista potilaista 16 % (37/225) sai hoitovasteen. Nab-paklitakseli-hoitoa saaneilla potilailla hoitovasteisuus oli 31 % (72/229). Tarkasteltaessa pelkästään potilaita, jotka saivat tutkimuslääkettä toisen tai myöhemmän linjan hoitona, nab-paklitakseli-hoitoaaran potilaiden elin aika (OS) ja aika taudin etenemiseen (TTP) oli pidempi kuin tavanomaista paklitakseli-hoitoa saaneilla potilailla. Sen sijaan OS- ja TTP-tuloksissa ei ollut tilastollisesti merkitsevää eroa sellaisten potilaiden kohdalla, jotka saivat tutkimuslääkettä metastaattisen rintasyövän ensilinjan hoitoon. Sen takia nab-paklitakselin myyntiluvan hakija peruutti ensilinjan hoitoa koskevan myyntilupahakemuksensa ja myyntiluvan mukainen käyttöaihe on rajattu potilaisiin, joiden metastaattisen taudin ensilinjan hoito on epäonnistunut. Yhteenveto tutkimuksen tuloksista on **liitteessä 3**.

Vuonna 2017 julkaistun meta-analyysin perusteella nab-paklitakselin hoidollista lisäarvoa tavanomaisiin taksaaneihin (paklitakseli tai dosetakseli) verrattuna ei ole osoitettu metastasoituneen rintasyövän hoidossa (20). Meta-analyysiin otettiin mukaan neljä satunnaistettua kliinistä tutkimusta (19, 21-23).

Tukkumyyntitietojen perusteella nab-paklitakselin käyttö yleistyi Suomessa voimakkaasti vuonna 2017 (24). Vuonna 2018 yli puolet paklitakselin myynnistä (pakkauksina mitattuna) oli nab-paklitakselia. Tukkumyyntitietojen perusteella ei kuitenkaan voida arvioida, kuinka paljon nab-paklitakselia käytetään rintasyövän hoidossa. Fimean kliinisen asiantuntijan arvioin mukaan valtaosa käytöstä kohdentunee haima- ja keuhkosyövän hoitoon. Rintasyövän osalta käyttöä vähentävät myös tiukat käyttöaiheen rajaukset.

3. Kliininen vaikuttavuus ja turvallisuus

3.1. Ateso+nP-hoidon vaikutuksia koskevat tutkimukset

Näyttö atetsolitsumabia ja nab-paklitakselia sisältävän yhdistelmähoidon (atetso+nP) tehosta ja turvallisuudesta arvioinnin kohteena olevassa käyttöaiheessa perustuu yhteen faasin III päätutkimukseen (IMpassion130).

Tutkimus tunnistettiin Euroopan lääkeviraston (EMA) julkaisemasta arviointilausunnosta (14), myyntiluvan haltijan toimittamista tiedoista ja Fimean tekemästä kirjallisuushausta (liite 4). Meneillään olevia tutkimuksia on käsitelty luvussa 3.6.

3.1.1. IMpassion130-tutkimus

IMpassion130-tutkimus on kuvattu taulukossa 2

Taulukko 2. Yhteenveto IMPassion130-tutkimuksesta.

	IMpassion130
Tutkimusasetelma	Faasin III satunnaistettu (1:1) kaksoissokkoutettu monikeskustutkimus.
Potilaat	Paikallisesti edennyt tai metastasoitunut kolmoisnegatiivinen leikkaukseen soveltumaton rintasyöpä. Tutkimuspotilaat eivät olleet saaneet aiempaa systeemistä hoitoa levinneeseen rintasyöpään ja heidän tautinsa oli uusiutunut yli 12 kuukauden jälkeen aiemmasta hoidosta.
n	Hoitoaie (ITT) -populaatio: 902 PD-L1-positiivinen ryhmä ^a : 369
Interventio	Atetso+nP: atetsolitsumabi 840 mg (i.v.) päivinä 1 ja 15 nab-paklitakseli 100 mg/m ² (i.v.) päivinä 1, 8 ja 15. Syklin pituus on 28 päivää.
Vertailuhoidot	Lume+nP: lume (i.v.) päivinä 1 ja 15 nab-paklitakseli 100 mg/m ² (i.v.) päivinä 1, 8 ja 15. Syklin pituus on 28 päivää.
Ensisijainen lopputulos	Aika ennen taudin etenemistä (PFS) ja kokonaiselinaika (OS) ITT-populaatiossa ja PD-L1-positiivisessa ryhmässä.
Seuranta-ajan mediaani	1. välianalyysi (17.4.2018): 12,9 kk (ITT-populaatiossa) 2. välianalyysi (2.1.2019): 19,4 kk (PD-L1 positiivisen ryhmän ateso+nP-hoitohaarassa)
Lähteet	ClinicalTrials.gov: NCT02425891 1. välianalyysi (17.4.2018): ▪ Schmid ym. 2018 (7) ▪ Emens ym. 2019 (25) ▪ EPAR 2019, Tecentriq® (14) Laajennettu turvallisuusanalyysi (3.9.2018) ▪ Schneeweiss ym. 2019 (26) 2. välianalyysi (2.1.2019): ▪ Schmid ym. 2019 (27) ▪ Clinical Study Report (myyntiluvan haltijan toimittama, ei julkinen materiaali) ▪ EPAR 2019, Tecentriq® (14)

^a PD-L1-proteiinia ilmentävien kasvainta infiltroivien immuunisolujen (TIL) prosentuaalinen osuus kasvaimen pinta-alasta ≥ 1 %. Myyntiluvan mukainen käyttöaihe on rajattu potilaisiin, joiden kasvainten PD-L1 -ilmentymä on ≥ 1 %.

Potilaat

Tutkimukseen otettiin mukaan yhteensä 902 potilasta, joilla oli leikkaukseen soveltumaton paikallisesti edennyt tai metastasoitunut kolmoisnegatiivinen rintasyöpä. Tutkimuspotilaat eivät olleet saaneet aiempaa solunsalpaajahoitoa etäpesäkkeiseen kolmoisnegatiiviseen rintasyöpään. Aiempi neoadjuvantti- tai adjuvanttihoitona annettu solunsalpaajahoito (mukaan lukien taksaani) kuitenkin sallittiin, jos aikaa solunsalpaajahoidon päättymisestä satunnaistamiseen oli kulunut vähintään 12 kuukautta. Tutkimuksen kelpoisuuskaavat on kuvattu yksityiskohtaisemmin **liitteessä 5**.

Satunnaistaminen ositettiin (stratifioitiin) maksametastaasien (kyllä vs. ei) ja aiempien taksaani-pohjaisten hoitojen (kyllä vs. ei) perusteella. Kolmas stratifiointitekijä oli PD-L1-proteiinia ilmentävien kasvainta infiltroivien immuunisolujen (TIL) prosentuaalinen osuus kasvaimen pinta-alasta³ (<1% vs. ≥1%).

Tässä arvioinnissa raportoidaan hoitotulokset potilasjoukosta, joka vastaa myyntiluvan mukaista käyttöaihetta eli potilaista, joiden kasvain ilmentää PD-L1 ≥ 1 %. Näitä potilaita oli 41 % (n = 369) IMpassion130-tutkimuksen potilasjoukosta. Niin sanotusta PD-L1 negatiivisesta potilasjoukosta (PD-L1 < 1 %) ei raportoida hoidon kliinistä vaikuttavuutta kuvaavia tuloksia (**luku 3.2 - 3.4**). Haittojen ilmaantuvuus (**luku 3.5**) sen sijaan raportoidaan kaikkien tutkimuksessa hoitoa saaneiden potilaiden (n = 890) osalta.

PD-L1 positiivisen potilasjoukon iän mediaani oli 53 vuotta (vaihteluväli 26 - 85 vuotta), 59 %:lla potilaista ECOG toimintakykyluokka oli 0 ja 40 %:lla potilaista 1. Potilaista 87 %:lla rintasyöpä oli metastasoitunut ja 66 % oli saanut neoadjuvantti- tai adjuvanttihoitoa. Potilaiden ominaispiirteet on raportoitu yksityiskohtaisemmin **liitteessä 6**.

Interventio ja vertailuhoidot

Potilaat satunnaistettiin saamaan nab-paklitakselia yhdessä atetsolitsumabin (atetso+nP) tai lumeen (lume+nP) kanssa. PD-L1 -positiivisen ryhmän potilaista 185 kuului atetso+nP-hoitohaaraan ja 184 lume+nP-hoitohaaraan. Hoitojen annostus on kuvattu **taulukossa 2**.

Molempia hoitoja jatkettiin, kunnes tauti eteni tai ilmaantui toksisuutta, joka ei ollut hyväksyttävää. Tutkimusprotokollan mukaisesti atetsolitsumabin, lumeen tai nab-paklitakselin käyttö oli mahdollista keskeyttää haittavaikutusten takia ja jatkaa yhdistelmähoiton toisen lääkkeen käyttöä. Atetsolitsumabi-annoksen vähentämistä ei sallittu. Sen sijaan nab-paklitakselin annosmuutokset sallittiin.

Atetsolitsumabi-hoidon keston mediaani oli atetso+nP-ryhmässä 26,4 viikkoa. Nab-paklitakseli-hoidon keston mediaanit olivat 22,7 viikkoa atetso+nP-ryhmässä ja 16,1 viikkoa lume+nP-ryhmässä. Hoidon keston liittyviä tuloksia on raportoitu yksityiskohtaisemmin **liitteessä 7**.

Tiedot muista syöpähoidoista, joita potilaat saivat tutkimuksen seuranta-ajan kuluessa, on raportoitu ainoastaan ITT-populaatiosta: Atetso+nP-ryhmän potilaista 53,7 % (242/451) ja lume+nP-ryhmän potilaista 60,3 % (272/451) oli saanut seuraavaa syöpähoitoa ensimmäisen analyysin ajankohtana. Toisen linjan hoidoissa yleisimmin käytetyt (> 10 %:lla potilaista) lääkkeaineet olivat kapesitabiini, karboplatiini, gemsitabiini ja syklofosfamidi.

Lopputulokset

Tutkimuksen ensisijainen tavoite oli määrittää, pidentääkö atetsolitsumabin lisääminen nab-paklitakselihoitoon rintasyöpäpotilaiden elinikää ennen taudin etenemistä (PFS, tutkijan arvioimana) ja kokonaiselinikää (OS). Tutkimuksen toissijaisia lopputuloksia olivat muun muassa objektiivinen hoitovasteosuus (ORR, tutkijan arvioimana), vasten kesto sekä aika terveydentilan / terveyteen liittyvään elämänlaadun heikkenemiseen. Vaste hoitoon arvioitiin RECIST (versio 1.1) -kriteerein.

Kokonaiselinajan osalta tutkimuksen statistiikka tehtiin hierarkisesti ensin ITT-populaatiolle ja sitten PD-L1-positiiviselle ryhmälle. Lähtökohtaisesti PD-L1-positiivisessa ryhmässä kokonaiselinikaan liittyviä tuloksia oli tarkoitus testata vain, jos ITT-populaation tulos oli tilastollisesti merkitsevä. ITT-populaation tulos ei saavuttanut tilastollista merkitsevyyttä. Tästä syystä PD-L1-positiivisen ryhmän kokonaiselinikää koskevaa formaalia testausta ei tehty, ja analyysin tulokset ovat luonteeltaan eksploratiivisia.

³ Myyntiluvan haltijan toimittamien tietojen mukaan atetsolitsumabin rintasyöpätutkimuksissa PD-L1-määritys on tehty kasvaimesta todetuista immuunisoluista VENTANA SP142 PD-L1 immunohistokemiallisella analyysimenetelmällä. PD-L1-ilmentymä on positiivinen, mikäli PD-L1 positiivisten immuunisolujen peittävä pinta-ala on ≥ 1 % koko kasvaimen pinta-alasta. Vastaavasti PD-L1-ilmentymä on negatiivinen, jos osuus on < 1 %.

3.2. Atetso+nP-hoidon vaikutus lopputuloksiin

Yhteenveto IMpassion130-tutkimuksen tuloksista on **taulukossa 3**.

Taulukko 3. Yhteenveto IMpassion130-tutkimuksen tuloksista.

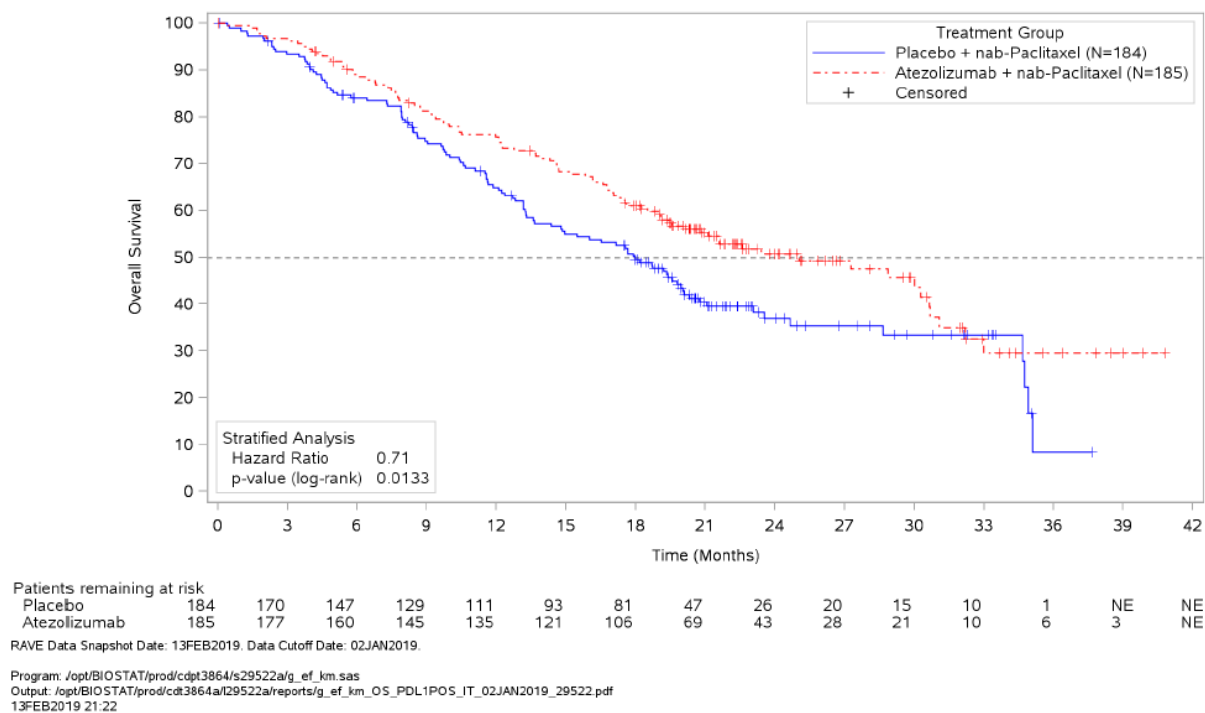
	1. välianalyysi (17.4.2018)		2. välianalyysi (2.1.2019)	
	lume+nP (n = 184)	atetso+nP (n = 185)	lume+nP (n = 184)	atetso+nP (n = 185)
Kokonaiselossaolo (OS)				
Tapahtumien lkm (%)	88 (47,8)	64 (34,6)	110 (59,8)	94 (50,8)
OS mediaani, kk (vaihteluväli)	15,5 (13,1 - 19,4)	25,0 (22,6 - NE)	18,0 (13,6 - 20,1)	25,0 (19,6 - 30,7)
HR (95 % LV)	0,62 (0,45 - 0,86)		0,71 (0,54 - 0,93)	
Elossaolo-osuus, 2 vuotta (%)	36,6	53,5	36,9	50,7
Elossaoloaika ennen taudin etenemistä (PFS), tutkijan arvioima				
Tapahtumien lkm (%)	157 (85,3)	138 (74,6)	163 (88,6)	149 (80,5)
PFS mediaani, kk (vaihteluväli)	5,0 (3,8 - 5,6)	7,5 (6,7 - 9,2)	5,3 (3,8 - 5,6)	7,5 (6,7 - 9,2)
HR (95 % LV)	0,62 (0,49 - 0,78)		0,63 (0,50 - 0,80)	
PFS-osuus, 1 vuosi (%)	16,4	29,1	17,3	30,3
Vaste-osuudet (%), tutkijan arvioimana				
Objektiivinen vaste (ORR = CR + PR) (%)	42,6	58,9	42,6	58,9
Täydellinen vaste, CR (%)	1,1	10,3	NR	NR
Osittainen vaste, PR (%)	41,5	48,6	NR	NR
Stabiili tauti, SD (%)	26,8	20,5	NR	NR
Etenevä tauti, PD (%)	25,1	16,8	NR	NR
Puuttuva tieto (%)	5,5	3,8	NR	NR
Vasteen keston mediaani, kk (95 % LV)	5,5 (3,7 - 7,1)	8,5 (7,3 - 9,7)	5,5 (3,8 - 7,1)	8,5 (7,3 - 10,2)

Lähde: EPAR 2019, Tecentriq® (14)

3.2.1. Kokonaiselinaika

IMPpassion130-tutkimuksessa elinajan mediaani oli 7,0 kuukautta pidempi atetso+nP-hoitoa saaneessa ryhmässä verrattuna lume+nP-ryhmään (18,0 kk vs. 25,0 kk, hasardisuhde (HR (95 % LV) = 0,71 (0,54 - 0,93)). Tulos perustuu toisen välianalyysin havaintoihin.

Toisen välianalyysin aineistosta estimoitu potilaiden eloonjäämisen todennäköisyys on esitetty **kuviossa 2**. Näitä Kaplan-Meier-kuvaajia tulkittaessa on huomioitava, että 30 kuukauden seurannan jälkeen mukana on vain erittäin vähän potilaita.

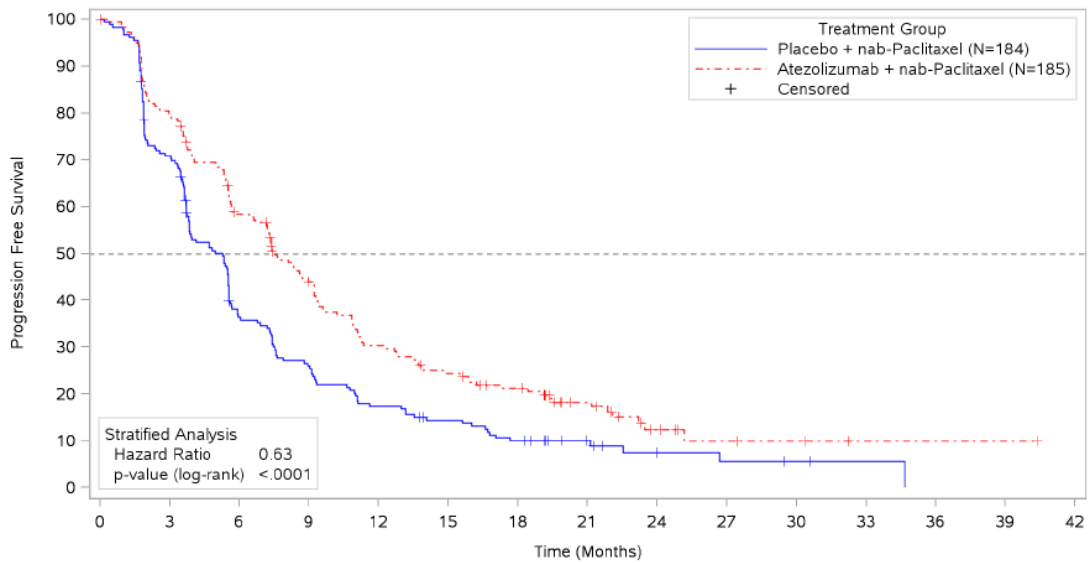


Kuvio 2. Eloisaolon (OS) todennäköisyys IMPpassion130-tutkimuksen PD-L1 positiivisessa alaryhmässä (n = 369). Arvio perustuu 2. välianalyysin havaintoihin. **Lähde:** EPAR 2019, Tecentriq® (14)

3.2.2. Elinaika ennen taudin etenemistä (PFS)

PFS-mediaani oli 2,2 kuukautta pidempi atetso+nP-ryhmän potilailla kuin lume+nP-ryhmän potilailla (7,5 kk vs. 5,3 kk, hasardisuhde (95 % LV) = 0,63 (0,50 - 0,80)). PFS-tulokset toisen välianalyysin ajankohdasta on esitetty **kuviossa 3**.

IMPpassion130-tutkimuksen ensisijainen PFS-tulos perustuu tutkijan arvioon. PFS-tuloksista on raportoitu myös joukko herkkyysanalyyskejä, joissa on muun muassa käytetty riippumattoman arviointilautakunnan vastearviota sekä vaihtoehtoisia menetelmiä sensuroitujen havaintojen huomioimisessa. Kaikkien raportoitujen herkkyysanalyysien tulokset ovat hyvin samansuuntaisia, minkä takia niitä ei erikseen raportoida tässä arviointiraportissa.



RAVE Data Snapshot Date: 13FEB2019. Data Cutoff Date: 02JAN2019.

Program: /opt/BIOSTAT/prod/cdpt3864/s29522a/fg_ef_km.sas
Output: /opt/BIOSTAT/prod/cdpt3864a/s29522a/reports/fg_ef_km_PFS_INV_PDL1POS_IT_02JAN2019_29522.pdf
13FEB2019 21:20

Kuvio 3. Potilaiden elinaika ennen taudin etenemistä (PFS). Kaplan-Meier-kuvaaja perustuu IMPassio130-tutkimuksen toisen välianalyysin havaintoihin PD-L1-positiivisesta alaryhmästä. **Lähde:** EPAR 2019, Tecentriq® (14)

3.2.3. Hoitovaste

Atetso+nP-ryhmän potilaista 58,9 % ja lume-ryhmän potilaista 42,6 % oli saavuttanut objektiivisen vasteen ensimmäisen analyysin ajankohtana. Yhteensä 10,3 % atetso+nP-ryhmän ja 1,1 % lume+nP-ryhmän potilaista sai täydellisen vasteen (CR).

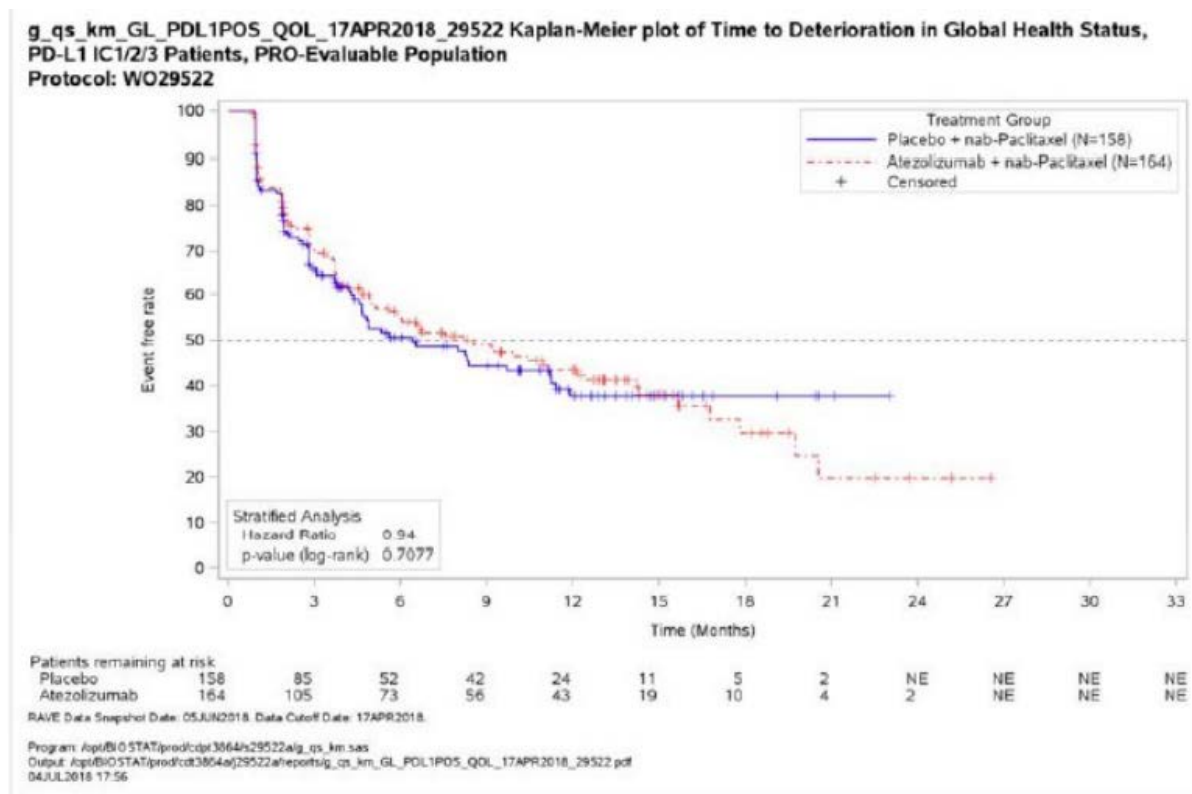
Vasteen saaneilla potilailla vasteen keston mediaani oli 8,5 kuukautta atetsolizumabi- ja 5,5 kuukautta lume-ryhmässä. Vasteen kesto ei ole raportoitu erikseen niiden potilaiden osalta, jotka saavuttivat täydellisen vasteen.

3.2.4. Potilaiden raportoimat lopputulokset

IMPassio130-tutkimuksessa potilaiden terveydentilaa ja terveyteen liittyvää elämänlaatua (HRQoL) mitattiin EORTC QLQ-C30 ja EQ-5D-5L-mittarin avulla. Atetso+nP- ja lume+nP-ryhmien välillä ei ole raportoitu eroja näiden mittarien tuloksissa.

EORTC QLQ-C30:n osalta tuloksia on raportoitu EMA:n julkisessa arviointilausunnossa (**kuvio 4**). Analyysiin otettiin mukaan potilaat, joilla mittaus oli tehty lähtötilanteessa ja vähintään kerran seurannan kuluessa. Terveydentilan määriteltiin heikentyneen, jos havaittiin -10 pisteen muutos.

EQ-5D-5L-mittarin tuloksia on käytetty kustannusvaikuttavuuden arvioinnissa (**luku 4**).



Kuvio 4. Aika terveydentilan heikkenemiseen. Kaplan-Meier-kuvaaja perustuu IMPassion130-tutkimuksen ensimmäiseen välianalyysin havaintoihin PD-L1-positiivisesta alaryhmästä. Muutosta terveydentilassa on arvioitu EORTC QLQ-C30-mittarin avulla. **Lähde:** EPAR 2019, Tecentriq® (14)

3.3. Alaryhmäanalyysit

IMPassion130-tutkimuksen PD-L1 -positiivisista potilaista on raportoitu eksploratiivisten alaryhmäanalyysien tuloksia **liitteessä 8**. Tulosten perusteella atetsoli+nP-hoidon vaikutus (hasardisuhde, HR) on tilastollisessa mielessä samansuuntainen useimmissa raportoiduissa alaryhmissä.

Alaryhmäanalyysien perusteella on kuitenkin viitteitä siitä, että aiemmin antrasykliini-hoitoa saaneet potilaat eivät hyötynisi atetso+nP-hoidosta yhtä paljon kuin potilaat, jotka eivät ole saaneet antrasykliini-hoitoa. PD-L1-positiivisia potilaita koskevat alaryhmäanalyysit ovat kuitenkin luonteeltaan eksploratiivisia eli niiden tarkoitus on havainnoida ilmiöitä ja tuottaa uusia tutkimushypoteeseja.

Kongressiesityksenä on raportoitu myös erilaisia biomarkkereita koskevia alaryhmäanalyysin tuloksia (25). Myös nämä analyysit ovat eksploratiivisia, ja monissa alaryhmissä potilasryhmien koot ovat pienet. Näidenkään alaryhmäanalyysien perusteella ei ole mahdollista tunnistaa klinisiä kriteerejä, joiden perusteella atetso+nP-hoidon käytön rajausta kannattaisi harkita esimerkiksi BRCA1- ja BRCA2-geenien mutaatiostatuksen perusteella.

3.4. Epäsuora vertailu

Atetso+nP-hoidon tehoa ja turvallisuutta ei ole verrattu tavanomaisiin taksaani- tai antrasykliini-hoitoihin kliinisessä kokeessa. Fimean näkemyksen mukaan on kuitenkin kohtuullista olettaa, että nab-paklitakselilla on samankaltainen kliininen vaikuttavuus kuin esimerkiksi paklitakselilla. Nab-paklitakselin tehoa taksaani-hoitoihin verrattuna on käsitelty yksityiskohtaisemmin **luvussa 2.2**.

Kustannusvaikuttavuusanalyysiä (**luku 4**) varten myyntiluvan haltija toimitti Fimealle verkostometa-analyysin (**liite 9**). Verkostometa-analyysissä käytetty tietoverkkoa on yhdistetty kaltaistamalla (matching adjustment), koska IMPassion130-tutkimuksen hoitoja (atetso+nP vs. lume+nP) ei ole verrattu muihin tietoverkkoon mukaan otettuihin hoitovaihtoehtoihin satunnaistetussa kliinisessä tutkimuksessa. Verkostometa-analyysiin mukaan otetut tutkimukset ovat erilaisia esimerkiksi tutkimusväestöjen ja tutkimuksen toteutuksen suhteen. Fimean näkemykseen mukaan tutkimusaineistojen kaltaistamisesta huolimatta jää jäljelle epävarmuutta siitä, ovatko tulokset osin seurausta tutkimusten välisestä heterogeenisyydestä. Lisäksi myyntiluvan haltijan Fimealle toimittaman kirjallisuuskatsauksen perusteella jää epäselväksi, onko verkostometa-analyysin mukaan otettujen tutkimusten valinta ollut asianmukainen.

Verkostometa-analyysin tulokset ovat ristiriidassa sen näkemyksen kanssa, että nab-paklitakselilla ja paklitakselilla on samankaltainen kliininen vaikuttavuus tämän arvioinnin kohteena olevassa käyttöaiheessa. Verkostometa-analyysin tulosten perusteella esimerkiksi paklitakseli-hoidon hyödyt ovat nab-paklitakseli-hoitoa oleellisesti vähäisemmät, kun hoidon aloituksesta on kulunut yli viisi kuukautta. Vastaavasti paklitakseli-hoidon hyödyt ovat nab-paklitakseli-hoitoa suuremmat, kun hoidon aloituksesta on kulunut alle viisi kuukautta. Fimean kliinisen asiantuntijan näkemyksen mukaan ei ole olemassa kliinistä perustetta, miksi vasteet olisivat erilaiset eri ajanjaksoilla tarkasteltuna.

Edellä kuvatuista syistä johtuen Fimea pitää verkostometa-analyysin tulosten uskottavuutta kyseenalaisena. Tästä syystä tuloksia ei tulisi hyödyntää atetso+nP-hoidon käyttöön liittyvässä päätöksenteossa.

3.5. Turvallisuus

Yhteenveto IMPassion130-tutkimuksen turvallisuuspopulaatiossa (safety-evaluable population, n = 890) havaituista haittatapahtumista on **taulukossa 4**. Tutkimuksessa lähes kaikki potilaat kokivat vähintään yhden haittatapahtuman. Sekä atetso+nP että lume+nP-ryhmässä yleisimmät haittatapahtumat (ilmaantuvuus ≥ 20 % vähintään toisessa ryhmässä) olivat hiustenlähtö, uupumus, pahoinvointi, ripuli, anemia, yskä, päänsärky, perifeerinen neuropatia ja neutropenia. Atetso+nP-ryhmän potilailla raportoitiin enemmän pahoinvointia (46 % vs. 38%), yskää (25 % vs. 19 %), neutropeniaa (21 % vs. 15 %), kuumetta (19 % vs. 11 %) ja hypotyreoosia (14 % vs. 3 %) kuin lume+nP-ryhmän potilailla.

Taulukko 4. Yhteenveto IMPassion130-tutkimuksessa havaituista haittatapahtumista.

	Lume+nP (n = 438)	Atetso+nP (n = 452)
Hoidon aikana ilmennyt haittatapahtuma (treatment emergent adverse event), n (%)		
Vähintään yksi haittatapahtuma (aste 1 - 5)	429 (97,9)	449 (99,3)
Aste 3 - 4	185 (42,2)	220 (48,7)
Aste 5	3 (0,7)	6 (1,3)
Vakava haittatapahtuma	80 (18,3)	103 (22,8)
Hoidon keskeytykseen johtanut haittatapahtuma		
- lume tai atetsolistuambi	6 (1,4)	29 (6,4)
- nab-paklitakseli	36 (8,2)	72 (15,9)
Vähintään yksi AESI ^a	183 (41,8)	259 (57,3)
Asteen 3 - 4 AESI	19 (4,3)	34 (7,5)
Hoitoon liittyvä haittatapahtuma (treatment related adverse event), n (%)		
Vähintään yksi haittatapahtuma (aste 1 - 5)	410 (93,6)	436 (96,5)
Aste 3 - 4	132 (30,1)	179 (39,6)
Aste 5	1 (0,2)	3 (0,7)
Vakava haittatapahtuma	32 (17,3)	56 (12,4)

^a AESI = erityisen kiinnostuksen kohteena olevat haittatapahtumat (adverse events of special interest). **Lähde:** EPAR 2019, Tecentriq® (14)

Hoitoon liittyvät vaikeat tai henkeä uhkaavat haittatapahtumat (aste 3 - 4)

Asteen 3 - 4 haittatapahtumia raportoitiin enemmän atetso+nP-ryhmän kuin lume+nP-ryhmän potilailla (48,7 % vs. 42,2 %). Ryhmien välillä oli jonkin verran eroja kliinisesti merkittävässä asteen 3 - 4 haittatapahtumien ilmaantumisessa, kuten perifeerinen neuropatia (5,5 % vs. 2,7 %), pneumonia (2,2 % vs. 0,7 %) ja hypokalemia (2,2 % vs. 0,9 %).

E erityisen kiinnostuksen kohteena olevat haittatapahtumat (adverse events of special interest, AESI)

Immuunivälitteisiä haittatapahtumia ilmeni enemmän atetso+nP-ryhmän kuin lume+nP-ryhmän potilailla (57,3 % vs. 41,8 %). Yleisimmät immuunivälitteiset haittatapahtumat olivat ihottuma (34,1 % vs. 26,0 %), hypotyreoosi (17,3 % vs. 4,3 %), hepatiitti (laboratorioarvojen perusteella) (13,7 % vs. 13,2%), hypertyreoosi (4,4 % vs. 1,4 %) ja pneumoniitti (3,1 % vs. 0,2%). Erityisesti immuunivälitteinen hypotyreoosi oli yleisempää atetsolistuamibi-hoitoaaran potilailla.

Vakavat haittatapahtumat

Yleisimmät vakavat haittatapahtumat atetso+nP-ryhmän potilailla olivat keuhkokuume (2,2 %), virtsatieinfektio (1,1 %), kuume (1,1 %) ja hengenahdistus (1,1 %). Erityisesti keuhkokuumetta (2,2% vs. 1,1%) ja virtsatieinfektioita (1,1 % vs. 0 %) havaittiin enemmän atetso+nP- kuin lume+nP-ryhmässä.

Kuolemaan johtaneet haittatapahtumat

Atetso+nP-ryhmässä raportoitiin kuusi ja lume+nP-ryhmässä kolme kuolemaan johtanutta haittatapahtumaa (aste 5). Atetso+nP-ryhmässä kuolemien syyt olivat: limakalvon tulehdus (n = 1), autoimmuunihepatiitti (n = 1), keuhkokuume (n = 1), septinen shokki (n = 1), aspiraatio (n = 1) ja keuhkoveritulppa (n = 1).

Hoidon keskeytykseen johtaneet haittatapahtumat

Atetso+nP-ryhmässä raportoitiin enemmän sekä atetsolitsumabi/lume-hoidon (6,4 % vs. 1,4 %) että nab-paklitakseli-hoidon (15,9 % vs. 8,2 %) keskeytykseen johtaneita haittatapahtumia kuin lume-ryhmässä. Yleisin syy atetsolitsumabi-hoidon keskeyttämiseen oli neuropatia. Yleisimmät syyt nab-paklitakseli-hoidon keskeyttämiseen olivat neuropatia, yleisoireet, ruuansulatuselimistön haitat ja infektiot.

3.6. Meneillään olevat tutkimukset

IMPassion130-tutkimuksen lisäksi meneillään on kaksi faasin III tutkimusta, joissa atetsolitsumabia sisältävän yhdistelmähoidon tehoa ja turvallisuutta tutkitaan leikkaukseen soveltumattoman tai levinneen kolmoisnegatiivisen rintasyövän hoidossa:

- IMPassion131-tutkimukseen (NCT03125902) on otettu mukaan noin 600 paikallisesti edennyttä tai metastasoitunutta kolmoisnegatiivista leikkaukseen soveltumatonta rintasyöpää sairastavaa potilasta. Potilaat on satunnaistettu (2:1) saamaan paklitakselia yhdessä atetsolitsumabin tai lumeen kanssa. Tutkimuksen ensisijainen lopputulostapahtuma on PFS, ja tutkimuksen odotetaan valmistuvan vuoden 2020 aikana.
- IMPassion132-tutkimukseen (NCT03371017) on otettu mukaan noin 540 nopeasti uusiutunutta (leikkaukseen soveltumatonta, paikallisesti edennyttä tai etäpesäkkeistä) kolmoisnegatiivista rintasyöpää sairastavaa potilasta. Potilaat on satunnaistettu (1:1) saamaan atetsolitsumabia tai lumetta gemsitabiini-karboplatiiniin tai kapesitabiiniin yhdistettynä. Tutkimuksen lopputulostapahtuma on OS, ja tutkimuksen on arvioitu valmistuvan ensisijaisen tulosmuuttujan osalta alkuvuodesta 2023.

Atetsolitsumabia tutkitaan laajasti myös neoadjuvantti- sekä liitännäishoitoasetelmissä eri solunsalpaajahoitoihin yhdistettynä. Yhteenveto myyntiluvan haltijan Fimealle toimittamista tiedoista on **liitteessä 10**.

3.7. Pohdinta

Suotuisat hoidolliset vaikutukset potilailla, joiden kasvainten PD-L1-ilmentymä on ≥ 1 %

IMPpassion130-tutkimuksessa atetso+nP-hoidolla osoitettiin olevan suotuisa vaikutus elinaikaan ennen taudin etenemistä (PFS) ja hoitovasteeseen (ORR), erityisesti täydellisten hoitovasteiden (CR) osalta, metastasoituneen kolmoisnegatiivisen rintasyövän ensilinjan hoidossa. Elinaikahyöty todettiin vain siinä potilasryhmässä, jossa kasvainten PD-L1-ilmentymä oli ≥ 1 %. Siksi atetso+nP-hoidon käyttöaihe on myyntiluvassa rajattu niin sanottujen PD-L1 positiivisten potilaiden hoitoon.

IMPpassion130-tutkimuksen perusteella atetsolitsumabin lisääminen nab-paklitakseli-hoitoon lisää jonkin verran vaikeiden ja henkeä uhkaavien (aste 3 - 4) sekä vakavien ja hoidon keskeyttämiseen johtaneiden haittatapahtumien ilmaantumista, kuten perifeerisen neuropatian sekä immuunivälitteisten haittojen, erityisesti hypotyreoosin ilmaantumista. Myyntilupa-arvioinnissa haittaprofiilin on todettu olevan hyväksyttävä tässä potilasryhmässä huomioiden hoidon odotetut hyödyt potilaille.

Elinaikatulokset ovat luonteeltaan eksploratiivisia

IMPpassion130-tutkimuksen tilastotieteellinen kokonaiselinaikaa koskevien tulosten osalta tehtiin hierarkisesti ensin ITT-populaatiolle ja sitten PD-L1-positiiviselle ryhmälle. ITT-populaation tulos ei saavuttanut tilastollista merkittävyyttä. Tästä syystä PD-L1-positiivisen ryhmän kokonaiselinaikaa koskevaa formaalia testausta ei tehty, ja analyysin tulokset ovat luonteeltaan eksploratiivisia.

Vaikka näyttö on luonteeltaan eksploratiivista, PD-L1-positiivista ryhmää koskevien OS-tulosten uskottavuutta lisäävät seuraavat asiat:

- elossaolohyödyn suuruus on tutkimuksen perusteella kliinisesti merkittävä: OS-mediaanien absoluuttinen ero atetso+nP ja lume+nP-ryhmien välillä on noin seitsemän kuukautta.
- atetsolitsumabin vaikutusmekanismi tukee oletusta, että PD-L1 positiiviseksi luokitellut potilaat hyötyisivät hoidosta eniten.

Meneillään ei Fimean tietojen mukaan ole niin sanottua konfirmatorista tutkimusta, jonka tavoite olisi osoittaa, että atetsolitsumabin lisääminen nab-paklitakseli-hoitoon pidentää potilaiden elossaoloaikaa paikallisesti edenneen tai metastasoituneen kolmoisnegatiivisen rintasyövän ensilinjan hoidossa, kun potilaan kasvainten PD-L1-ilmentymä on ≥ 1 %. Konfirmatorisen tutkimusnäytön puute aiheuttaa osaltaan epävarmuutta atetso+nP-hoidon hoidolliseen arvioon. Tämä tutkimusnäyttöön liittyvä puute olisi perusteltua huomioida esimerkiksi hintaneuvotteluissa.

Tutkimusnäyttöä on alle kahden vuoden seuranta-ajalta

IMPpassion130-tutkimuksesta on raportoitu tulokset välianalyysistä tammikuulta 2019. Tuolloin potilaiden seuranta-ajan mediaani oli noin 18 kuukautta, ja noin 51 % atetso+nP- ja 60 % lume+nP-ryhmän potilaista oli kuollut.

Esimerkiksi ranskalaisen kohorttitutkimuksen perusteella kuolleisuus metastaattiseen kolmoisnegatiiviseen rintasyöpään on suurimmillaan ensimmäisen 2 - 3 vuoden ajan diagnoosista (10). Sen takia IMPpassion130-tutkimuksen OS-tulokset pidemmältä seuranta-ajalta ovat tärkeitä sekä atetso+nP-hoidon hoidollisen arvon määrittämisen, että kustannusvaikuttavuusanalyysin (luku 4) tulosten uskottavuuden arvioinnin näkökulmasta.

Mikäli tähän arviointiraporttiin perustuvia suosituksia, käyttöönottopäätöksiä ja hankintoja uudelleen arvioidaan tulevaisuudessa, arviointia varten tarvitaan IMPpassion130-tutkimuksen päivitetty tulokset kolmen ja mahdollisesti myös viiden vuoden elossaolo-osuuksista. PFS-tulosten osalta pidemmän seuranta-ajan lisäarvo on vähäinen. PFS²-tietoja ei tutkimuksessa ole kerätty.

Käyttöaihe on rajattu potilaisiin, joiden kasvainten PD-L1-ilmentymä on ≥ 1 %

IMPpassion130-tutkimuksessa PD-L1-määritys on tehty kasvaimesta todetuista immuunisoluista. PD-L1-ilmentymä on positiivinen, mikäli PD-L1 positiivisten immuunisolujen peittävä pinta-ala on ≥ 1 % koko kasvaimen pinta-alasta. Vastaavasti PD-L1-ilmentymä on negatiivinen, jos osuus on < 1 %. PD-L1-määritykseen ja siinä käytettävään menetelmään liittyy kliinisessä rutiinikäytössä monia epävarmuustekijöitä, kuten esim. miten edustava näytteenotto on koko tuumorin osalta, miten hyvin käytetty metodi soveltuu analyysiin ja mikä on

⁴ PFS²: elinaika ennen toista taudin etenemistä

laboratorion kokemus näytteiden määrittämisessä. Myyntiluvan haltijan toimittamien tietojen mukaan: ”Suomessa on tästä huolimatta erinomainen valmius PD-L1-määrittämiseen SP142-menetelmällä neljässä eri yliopistosairaalassa”.

Nab-paklitakselin käyttö Suomessa

Fimean kliinisen asiantuntijan mukaan Suomessa ja muualla Euroopassa käytetään metastaatista rintasyövän hoidossa useammin dosetakselia kuin paklitakselia. Paklitakselin toisaalta katsotaan yleisesti olevan hieman paremmin siedetty kuin doketakseli ja sitä on käytetty perinteisesti potilailla, joilla doketakselin sietoisuuden arvioidaan olevan heikko. Nab-paklitakselia rintasyövässä käytetään käyttöaiheen mukaisesti potilailla, joiden metastaatista sairauden ensilinjan hoito on epäonnistunut ja joille vakiintunut antrasykliiniä sisältävä hoito ei ole indisoitu (18). Näillä tekijöillä ei kliinisen asiantuntijan mukaan kuitenkaan oleteta olevan merkitystä atetso+nP-hoidon käyttöönottoon kolmoisnegatiivisen rintasyövän hoidossa.

Hoidollinen tarve

Metastaattiseen kolmoisnegatiiviseen rintasyöpään ei toistaiseksi ole ollut käytössä biologisia tai immunologisia hoitoja, vaan hoidossa on käytetty perinteisiä solunsalpaajia. Solunsalpaajilla potilaiden elinajan mediaani on ollut kliinisissä ja havaintotutkimuksissa alle 19 kuukautta.

Atetso+nP-hoidon ja PARP-estäjät (olaparibi tai talatsoparibi) ovat uusia hoitovaihtoehtoja metastasoituneen kolmoisnegatiivisen rintasyövän hoitoon. Niiden käyttöaiheet kattavat kuitenkin vain osan metastasoitunutta kolmoisnegatiivista rintasyöpää sairastavista potilaista. Vertailevaa tutkimusnäyttöä ei ole PARP-estäjän ja atetso+nP-hoidon tehosta ja turvallisuudesta potilailla, joiden kasvainten PD-L1-ilmentymä on $\geq 1\%$ ja joilla on ituradan BRCA1- tai BRCA2- mutaatio.

Atetso+nP -hoidon rajaaminen kliinisiin tai muihin kriteerein

IMPpassion130-tutkimuksen PD-L1-positiivista ryhmää koskevat alaryhmäanalyysit ovat luonteeltaan eksploratiivisia, eivätkä niiden tulokset, Fimean näkemyksen mukaan, anna aihetta rajata atetso+nP-hoidon käyttöä myyntiluvan mukaista käyttöaiheita suppeammalle potilasjoukolle.

Sen sijaan seuraavia IMPpassion130-tutkimuksen kelpoisuuskriteerejä voi olla perusteltua harkita hoidon rajaamisessa myyntiluvan käyttöaihetta suppeammalle potilasjoukolle:

- IMPpassion130-tutkimukseen otettiin mukaan vain potilaita, joiden aiemmin saamasta sädehoidosta tai neoadjuvantti- tai adjuvanttihoitona annetusta solunsalpaajahoidosta oli kulunut vähintään 12 kuukautta. Toisin sanoen, tutkimuksessa ei ollut mukana esimerkiksi kaikkein huonoimman ennusteen sytostaattiresistenttejä potilaita.
- Lisäksi tutkimukseen otettiin mukaan potilaita, joiden ECOG-toimintakykyluokka oli 0 tai 1. Fimean kliinisen asiantuntijan mukaan käytännössä osa hoitoa saavista potilaista voi olla ECOG-luokkaa 2, mutta solunsalpaajahoidon annettaessa ei kuitenkaan yleensä luokkaa 3. Lisäksi osalla potilaista toimintakyky voi parantua, kun aloitetaan tehokas hoito.

Valmisteyhteenvedon mukaan atetso+nP-hoitoa jatketaan taudin etenemiseen tai kunnes potilaille ilmaantuu haittoja, jotka eivät ole hyväksyttäviä. Hoidon kestoa ei valmisteyhteenvedossa ole rajattu aikaperusteisesti. IMPpassion130-tutkimuksessa atetsolitsumabi-hoidon keston mediaani oli 26,4 viikkoa. Osa potilaista (6,5 %) jatkoi atetsolitsumabi-hoitoa yli 18 kuukautta.

4. Kustannusvaikuttavuus

Kustannusvaikuttavuuden arviointi perustuu myyntiluvan haltijan Fimealle toimittamaan materiaaliin (raportti kustannusvaikuttavuusanalyysistä (42 s.), kustannusvaikuttavuusmalli Excel-sovelluksena, raportti verkostometanalyysistä (183 s.) sekä kirjallisuuskatsaus, johon meta-analyysi perustuu (137 s.)).

Myyntiluvan haltija on analyysissään verrannut atetso+nP-hoitoa paklitakseli-hoitoon metastasoituneen kolmoisnegatiivisen rintasyövän ensilinjan hoidossa. Kuvaus myyntiluvan haltijan kustannusvaikuttavuusanalyysin menetelmistä ja tuloksista on **luvussa 4.1** ja **4.2**. Fimean kommentit myyntiluvan haltijan analyysiin ja tuloksiin ovat **luvussa 4.3**. Lisäksi esitetään Fimean arvio atetso+nP-hoidon kustannusvaikuttavuudesta myyntiluvan haltijan malliin pohjautuen (**luku 4.4**).

4.1. Myyntiluvan haltijan analyysissä käytetyt menetelmät

Myyntiluvan haltijan lähestymistapa kustannusvaikuttavuuden arviointiin on kuvattu lyhyesti **taulukossa 5**.

Taulukko 5. Yhteenvedo myyntiluvan haltijan kustannusvaikuttavuusanalyysissä käytetyistä menetelmistä.

Arvioinnin rajaus	
Väestö	Aikuispotilaat, joilla on leikkaushoitoon soveltumaton paikallisesti edennyt tai metastasoitunut kolmoisnegatiivinen rintasyöpä. Lisäksi potilaan kasvainten PD-L1-ilmentymä on $\geq 1\%$, eikä potilas ole aiemmin saanut solunsalpaaja-hoitoa metastasoituneeseen tautiin. Potilaskohortin ominaispiirteet perustuvat IMPassion130-tutkimuksen PD-L1 positiivisen potilasryhmän ominaispiirteisiin: <ul style="list-style-type: none">- iän keskiarvo hoidon alussa: 53,6 vuotta- paino: 70,4 kg- pituus: 161 cm- miehiä: 1,1 %
Arvioitava lääkehoito	Atetso+nP: <ul style="list-style-type: none">- atetsolitsumabi 840 mg (i.v.) päivinä 1 ja 15- nab-paklitakseli 100 mg/m² (i.v.) päivinä 1, 8 ja 15- syklin pituus on 28 päivää.
Vertailuhoito	Paklitakseli: <ul style="list-style-type: none">- 80 mg/m² kerran viikossa
Lopputulokset	€/LYG €/QALY
Menetelmät	
Taloudellisen arvioinnin menetelmä	Kustannusvaikuttavuusanalyysi (€/LYG) Kustannusutiliteettianalyysi (€/QALY)
Näkökulma	Terveydenhuollon maksaja. Tuottavuuden menetyksiä, matkakustannuksia ja kolmansien osapuolien kustannuksia ei ole huomioitu perus- eikä skenaarioanalyysissä.
Mallin rakenne	Ositettu elinaikamalli (partitioned survival model)
Diskonttokorko	Kustannusten ja terveysvaikutusten diskonttokorkona käytettiin 3 %
Aikahorisontti	35 vuotta
Syklin pituus	1 viikko
Atetso+nP-hoidon tulosten ekstrapolointi	Perustuu IMPassion130-tutkimuksen tuloksiin (2. välianalyysi)
Paklitakseli-hoidon tulosten ekstrapolointi	Perustuu epäsuoran vertailun tuloksiin
Herkkyysanalyysit	Deterministinen yhden muuttujan herkkyysanalyysi ja probabilistinen herkkyysanalyysi. Lisäksi skenaarioanalyysijä mallin oletuksiin liittyen.
Alaryhmäanalyysit	Ei raportoitu

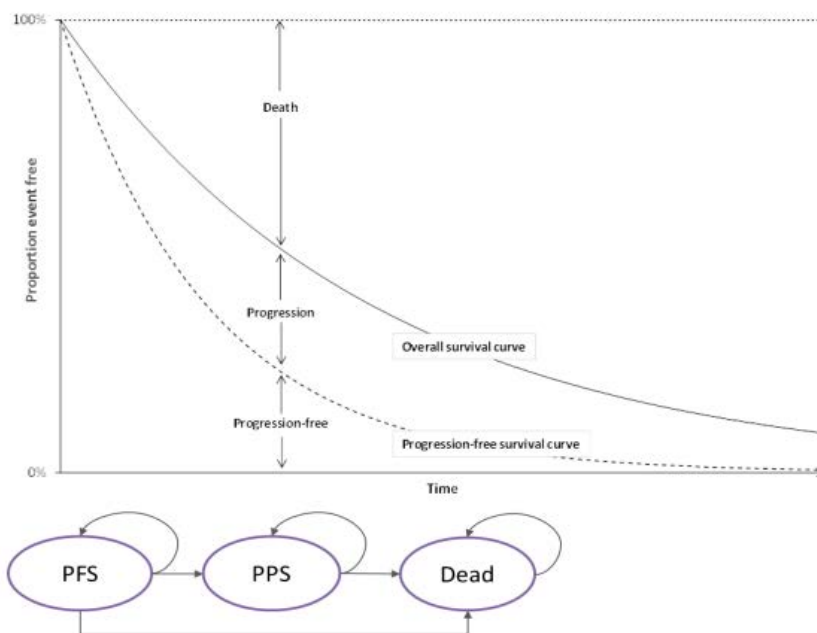
Myyntiluvan haltijan perustelut vertailuhoidon valinnalle

Myyntiluvan haltijan konsultoiman kliinisen asiantuntijan mukaan paklitakseli on käytetyin metastasoituneen kolmoisnegatiivisen rintasyövän ensilinjan lääkehoito Suomessa ja sitä käytetään tyypillisesti yhdessä karboplatiinin kanssa. Kustannusvaikuttavuusanalyysiin ei kuitenkaan ollut käytettävissä, verkostometa-analyysin perustuvaa arviota, paklitakselia ja karboplatiinia sisältävän yhdistelmähoidon vaikutuksista atetso+nP-hoitoon verrattuna. Tästä syystä myyntiluvan haltija oletti paklitakseli-monoterapian relevantiksi vertailuhoidoksi kliinisen asiantuntijan arvioon perustuen. Myyntiluvan haltija ei ole perustellut sitä, miksi vertailua esimerkiksi dosetakseliin tai nab-paklitakseliin ole esitetty kustannusvaikuttavuusraportissa.

Myyntiluvan haltija perustelee paklitakseli-monoterapian valintaa vertailuhoidoksi myös kirjallisuudella (28-30): yhdistelmähoitojen käyttö on parantanut vasteosuuksia ja pidentänyt aikaa taudin etenemiseen monoterapiaan verrattuna. Toisaalta yhdistelmähoidoissa on raportoitu lisääntynyttä toksisuutta, eikä elinaikahyötyjä ole saavutettu. Myös negatiivisia vaikutuksia potilaiden elämänlaatuun on raportoitu. Lisäksi NCCN⁵ hoitosuosituksen mukaan vakuuttavaa näyttöä siitä, että yhdistelmähoidot ovat parempia kuin sekventiellisesti käytetyt yksittäiset lääkevalmisteet, ei ole (31).

4.1.1. Mallin rakenne

Lääkehoitojen vaikutusta rintasyövän etenemiseen, potilaiden kuolleisuuteen ja hoidon kokonaiskustannuksiin on arvioitu ositetun elinaikamallin (partitioned survival model) avulla (**kuvio 5**). Mallissa on kolme eri tilaa: elinaika ennen taudin etenemistä (PFS), elinaika taudin etenemisen jälkeen (PPS) ja kuolema. Mallissa hypoteettinen potilaskohortti aloittaa joko atetso+nP- tai paklitakseli-hoidon mallin PFS-tilassa, josta potilaat etenevät ajan kuluessa PPS-tilaan ja edelleen kuolemaan.



Kuvio 5. Myyntiluvan haltijan kuvaus ositetun elinaikamallin lähestymistavasta. **PFS** = elinaika ennen taudin etenemistä; **PPS** = elinaika taudin etenemisen jälkeen; **Dead** = kuollut.
Lähde: myyntiluvan haltijan kustannusvaikuttavuusraportti.

⁵ NCCN = National Comprehensive Cancer Network

4.1.2. Terveysvaikutukset ja hoidon kesto

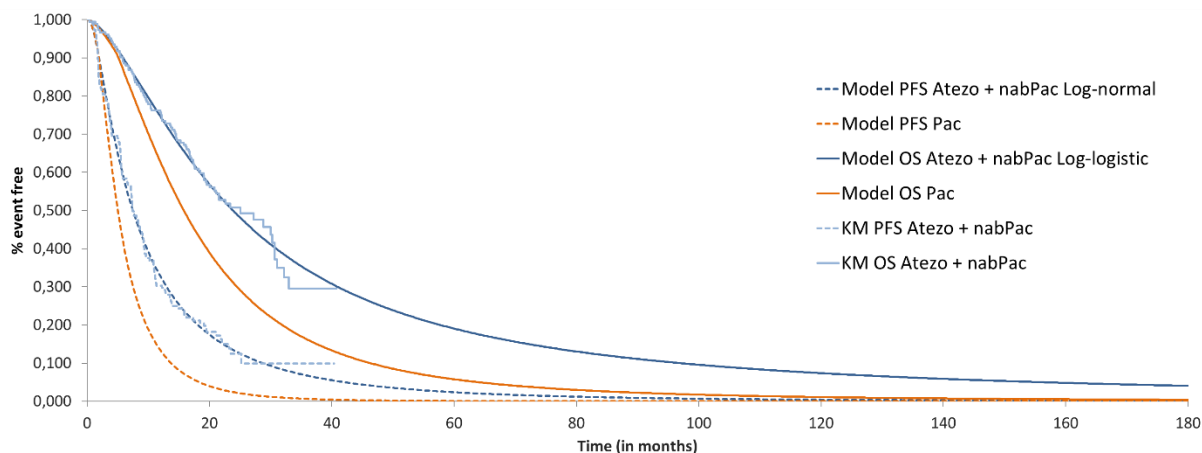
Mallin eri tiloissa (**kuvio 5**) olevien potilaiden osuus eri ajanhetkinä perustuu atetso+nP-hoidon osalta IMPassion130-tutkimuksen toisen välianalyysin OS- ja PFS-tulosten ekstrapolointiin. Paklitakseli-hoidon osalta mallinnus perustuu myyntiluvan haltijan toteuttamaan verkostometa-analyysiin (**liite 9**). Lisäksi perusanalyysissä oletettiin, että atetso+nP-hoidon vaikutus on pysyvä (to maintain over time). Tätä oletusta testattiin herkkyyksianalyysissä.

Fimealle toimittamassaan dokumentaatiossa myyntiluvan haltija ei ole perustellut, miksi paklitakseli-hoidon suhteellinen vaikutus atetso+nP-hoittoon verrattuna perustuu verkostometa-analyysiin sen sijaan, että olisi käytetty IMPassion130-tutkimuksen lume+nP-hoitohaaran tuloksia. Toisin sanoen on epäselvää, miksi mallissa ei ole oletettu paklitakseli-hoidon tulosten vastaavan IMPassion130-tutkimuksen lume+nP-hoitohaaran tuloksia.

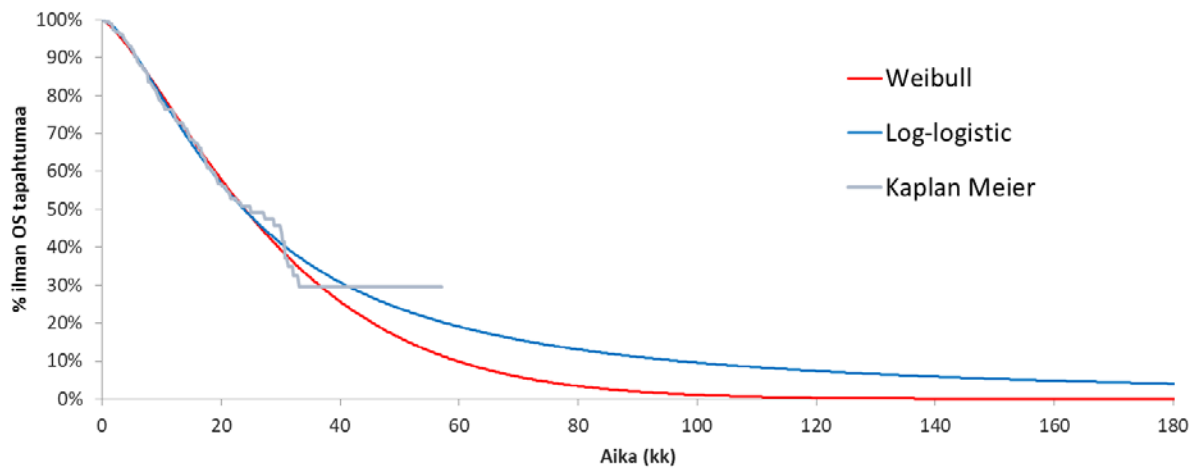
Kokonaiselossaoloaika (OS)

Atetso+nP-hoidon osalta OS-tulosten ekstrapolointi perustuu IMPassion130-tutkimuksen Kaplan-Meier-dataan, johon on sovitettu log-logistinen jakauma (**kuvio 6**). Paras tilastollinen osuvuus IMPassion130-tutkimuksen havaintoaineistoon saatiin Weibull-jakaumalla (pienin AIC- ja BIC-arvo). Myyntiluvan haltija ei kuitenkaan pitänyt siihen perustuvan ekstrapolaation tuloksia kliinisesti uskottavana pitkällä aikavälillä, koska jakauman häntä laski nopeasti lähelle nolaa (**kuvio 7**). Sen takia myyntiluvan haltija valitsi perusanalyysin log-logistisen jakauman, jonka tilastollinen osuvuus oli toiseksi paras.

Paklitakseli-hoidon osalta OS-käyrä perustuu ateso+Np-hoidon soviteeseen, jota on skaalattu verkostometa-analyysin hasardisuhteilla (**kuvio 6**). Verkostometa-analyysin hasardisuhteita on raportoitu **taulukossa 6**. Analyysissä hyödynnettiin paloittain määriteltyä funktiota, joka mahdollistaa hasardisuhteen muuttumisen ajassa ($t < 5$ kuukautta ja $t \geq 5$ kuukautta).



Kuvio 6. Perusanalyysissä käytetyt arviot potilaiden elossaolosta (OS) ja elinajasta ennen taudin etenemistä (PFS). Atetso+nP-hoidon osalta arvio perustuu IMPassion130-tutkimuksen Kaplan-Meier-dataan (KM), jota on ekstrapoloitu pidemmälle aikavälille. Paklitakseli-hoidon osalta arvio perustuu verkostometa-analyysin tuloksiin. **Lähde:** Myyntiluvan haltijan kustannusvaikuttavuusmallin Excel-sovellus.



Kuvio 7. IMPassion130-tutkimuksen Atetso+nP-hoitohaaran Kaplan Meier-dataan sovitettu Weibull- ja log-logistinen jakauma. Myyntiluvan haltijan perusanalyysissä käytettiin log-logistista jakaumaa. **Lähde:** myyntiluvan haltijan kustannusvaikuttavuusmallin Excel-sovellus, Fimean piirtämä kuva.

Epäsuoran vertailun tulokset myös lume+nP-hoidon osalta on raportoitu **taulukossa 6** vaikka näitä estimaatteja ei ole käytetty kustannusvaikuttavuusanalyysissä. Tästä vertailusta nähdään, että verkostometa-analyysin perusteella paklitakseli-hoidon odotetut hyödyt ovat nab-paklitakseli-hoitoa oleellisesti vähäisemmät, kun hoidon aloituksesta on kulunut yli viisi kuukautta. Vastaavasti paklitakseli-hoidon hyödyt ovat nab-paklitakseli-hoitoa suuremmat, kun hoidon aloituksesta on kulunut alle viisi kuukautta. Tällä on merkittäviä vaikutuksia kustannusvaikuttavuusanalyysin tuloksiin.

Taulukko 6. Verkostometa-analyysin tuloksia, OS hasardisuhteet (HR). Vertailuhoito on atetsolitsumabi + nab-paklitakseli.

	t < 5 kk		t ≥ 5 kk	
	HR ^a	(95 % CrI)	HR ^a	95 % CrI
paklitakseli	1,19	(0,43 - 3,41)	1,74	(1,12 - 2,71)
lume + nab-paklitakseli	1,88	(0,95 - 3,88)	1,31	(0,85 - 2,02)

^a posteriori mediaani. CrI = Bayesiläinen uskottavuusväli.

Elinaika ennen taudin etenemistä (PFS)

Myyntiluvan haltija käytti PFS-tulosten ekstrapolaatiossa samanlaista lähestymistapaa kuin OS-tulosten mallintamisessa: Atetso+nP-hoidon osalta PFS-tulosten ekstrapolointi perustuu IMPassion130-tutkimuksen Kaplan-Meier-dataan, johon on sovitettu log-normaali jakauma (**kuvio 6**). Paklitakseli-hoidon osalta PFS-käyrä perustuu ateso+nP-hoidon sovitteeseen, jota on skaalattu verkostometa-analyysin hasardisuhteilla (**taulukko 7**).

Taulukko 7. Verkostometa-analyysin tuloksia, PFS hasardisuhteet (HR). Vertailuhoito on atetso+nP.

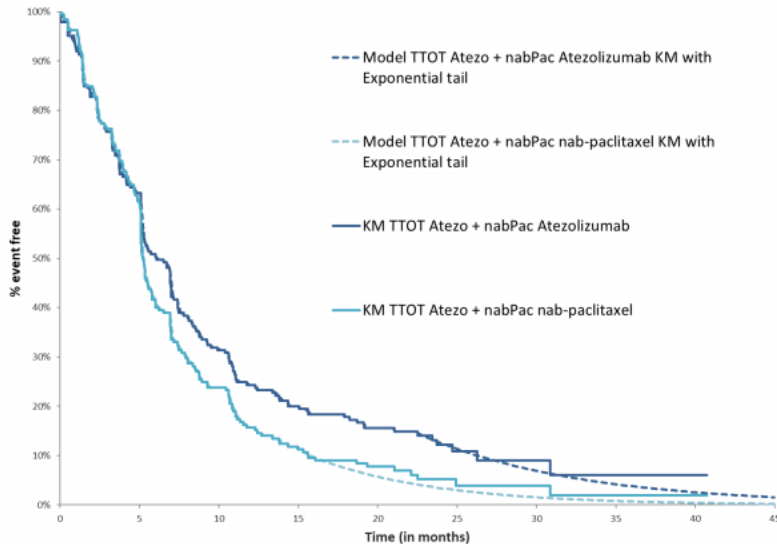
	t < 2kk		2kk ≤ t < 4kk		t ≥ 4 kk	
	HR ^a	(95 % CrI)	HR ^a	95 % CrI	HR ^a	95 % CrI
paklitakseli	0,95	(0,42 - 2,09)	1,65	(0,82 - 3,27)	1,88	(1,1 - 3,11)
lume + nab-paklitakseli	1,69	(0,82 - 3,54)	1,74	(0,83 - 3,68)	1,39	(0,73 - 2,6)

^a posteriori mediaani. CrI = Bayesiläinen uskottavuusväli.

Hoidon kesto

Atetsolitsumabi- ja nab-paklitakseli-hoidon keston ekstrapolointi perustuu IMPassion130-tutkimuksen Kaplan-Meier-dataan, jonka loppuun on sovitettu eksponenttijakauman häntä (**kuvio 8**). Paklitakseli-hoidon osalta hoidon keston arviointi vastaa PFS-ekstrapolaatiota (**kuvio 6**).

Figure 9. Time To Off Treatment KM and parametric extrapolations for the two drugs in the Atezo + Nab-Paclitaxel arm



Kuvio 8. Kustannusvaikuttavuusanalyysissä käytetty arvio atetso+nP-hoidon kestopista. Arvio perustuu IMPassion130-tutkimuksen Kaplan-Meier-dataan (KM), jonka loppuun on sovitettu eksponenttijakauman häntä. **Lähde:** myyntiluvan haltijan kustannusvaikuttavuusraportti

4.1.3. Terveysteen liittyvä elämänlaatu

Myyntiluvan haltijan perusanalyysissä käyttämät utiliteettiarvot eri terveydentiloille on raportoitu **taulukossa 8**. Arvot perustuvat IMPassion130-tutkimuksen EQ-5D-5L-elämänlaatudataan. Peruanalyseissa atetso+nP-hoitoa ja paklitakseli-hoitoa saaville potilaille oletettiin eri utiliteetit (0,74 ja 0,71) ennen taudin etenemistä. Taudin etenemisen jälkeen molemmille hoidoille käytettiin samaa utiliteettia (0,65). Herkkyyksanalyysissä kaikille potilaille oletettiin sama utiliteetti (0,73) myös ennen taudin etenemistä.

Haittojen osalta myyntiluvan haltija on oletanut, että niiden vaikutus potilaiden elämänlaatuun on huomioitu jo **taulukon 8** estimaateissa. Sen takia haittavaikutusten ilmaantumista ei ole huomioitu erikseen QALY:en arvioinnissa.

Taulukko 8. IMPassion130-tutkimukseen perustuvat utiliteettiarvot, joita myyntiluvan haltija käytti kustannusvaikuttavuusmallin eri tiloissa.

	Utiliteetti	95 % LV
Aika ennen taudin etenemistä (PFS)		
- Molemmat hoitohaarot	0,73	(0,71 - 0,75)
- Atetsolitsumabi + nab-paklitakseli	0,74	(0,71 - 0,77)
- Lume + nab-paklitakseli ^a	0,71	(0,68 - 0,74)
Taudin etenemisen jälkeen (PD)		
- Molemmat hoitohaarot	0,65	(0,63 - 0,68)

^akustannusvaikuttavuusanalyysissä paklitakseli-hoidon utiliteettiarvot oletettiin yhtä suuriksi kuin IMPassion130-tutkimuksen lume+nab-paklitakseli- hoitohaarassa.

4.1.4. Resurssien käyttö ja kustannukset

Kustannusvaikuttavuusanalyysissä huomioitiin suorat terveydenhuollon kustannukset. Matka- ja omaishoitokustannuksia, tuotannonmenetyksiä ja aikakustannuksia ei huomioitu.

Lääkekustannukset

Atetso+nP-hoidon ja paklitakseli-hoidon annostus on kuvattu **taulukossa 5**. Analyysissä käytetyt lääkevalmisteiden yksikköhinnat on raportoitu **liitteessä 11**. Infuusiona sairaalassa annettavien lääkkeiden kustannusten arvioinnissa on käytetty tukkumyyntihintoja. Lääkekustannukset on laskettu olettaen, että ylijäävää lääkeainetta ei voida hyödyntää (no vial-sharing).

Taudin etenemisen jälkeen solunsalpaajahoitoa oletettiin annettavan 59 %:lle atetso+nP-hoitoa saaneista potilaista ja 68 %:lle paklitakseli-hoitoa saaneista potilaista IMPassion130-tutkimuksen tulosten perusteella. Myyntiluvan haltijan konsultoiman kliinisen asiantuntijan ja IMPassion130-tutkimuksen perusteella oletettiin, että taudin etenemisen jälkeen käytetään dosetakselia (30 %:lla potilaista), vinorelbiinia (7,5 %), eribuliinia (7,5 %), gemsitabiinia (7,5 %), karboplatiinia (40 %) ja kapesitabiinia (7,5 %).

Annostelukustannukset

Infuusiona annettavan lääkkeen annostelukustannuksena käytettiin 308,31 €/annostelu (32).

Haittojen hoidon kustannukset

Kustannusten arvioinnissa huomioitiin ne asteen 3 - 4 hoitoon liittyvät haittatapahtumat, joiden ilmaantuvuudessa on yli 2 %-yksikön ero IMPassion130-tutkimuksen hoitohaarojen välillä. Paklitakseli-hoidon osalta haittojen ilmaantumisen oletettiin vastaavan IMPassion130-tutkimuksen lume+nP-hoitohaaraa. Kustannusten arvioinnissa käytettiin DRG-hintoja.

Muut hoitoon liittyvät kustannukset

Kustannusten arvioinnissa huomioitiin syöpälääkärin ja hoitajan vastaanotot sekä erilaiset kuvantamiset ja laboratoriokokeet. Arvio resurssien käytön määrästä perustuu myyntiluvan haltijan konsultoiman kliinisen asiantuntijan näkemykseen. Kliinisen asiantuntijan mukaan resurssien käytössä ei ole eroa eri lääkehoitoa saavien potilaiden ja terveydentilojen (PFS ja PD) välillä. Kustannusten arvioinnissa käytettiin HUS:n palveluhinnastoa ja Varsinais-Suomen sairaanhoitopiirin laboratorihinnastoa.

Palliativisen ja saattohoidon kustannukset

Palliativisen ja saattohoidon kustannusten arvioinnissa huomioitiin kertaluontoisesti kahden viikon kotisairaanhoidon kustannukset (239,55 €/päivä) sekä palliativisen hoidon kustannukset (7 988,13 €) (32, 33).

4.2. Myyntiluvan haltijan esittämät tulokset

4.2.1. Perusanalyysi

Myyntiluvan haltijan perusanalyysin tulokset on koottu **taulukkoon 9** ja **10**. Perusanalyysi on tehty diskonttaamalla kustannukset ja terveystulokset 3 %:n korolla.

Mallinnuksen perusteella atetso+nP-hoidon lisäkustannukset paklitakseli-hoitoon verrattuna ovat keskimäärin noin 102 000 € potilasta kohden. Lisäkustannuksista 79 % (n. 80 000 €) aiheutuu atetsolitsumabista ja 19 % (n. 19 000 €) nab-paklitakselistä, joka on tavanomaista paklitakseliä kalliimpaa. Mallinnuksen perusteella atetso+nP-hoidolla saavutetaan 1,4 lisäelivuotta ja 1,0 laatupainotettua lisäelivuotta (QALY) paklitakseli-hoitoon verrattuna. Inkrementaalinen kustannusvaikuttavuussuhde (ICER) on 105 000 €/QALY. Diskonttaamaton ICER on noin 86 000 €/QALY.

Taulukko 9. Myyntiluvan haltijan perusanalyysin tulokset atetsolitsumabia ja nab-paklitakseliä sisältävän yhdistelmähoiton (atetso-nP) kustannuksista ja lopputuloksista paklitakseli-hoitoon verrattuna. Sekä kustannukset että vaikutukset on diskontattu 3 %:n vuotuisella korolla.

	Atetso+nP-hoito	paklitakseli-hoito	ero
Kustannukset			
Kustannusten keskiarvo (€) ennen taudin etenemistä			
- atetsolitsumabi	80 381	0	80 381
- nab-paklitakseli	19 584	0	19 584
- paklitakseli	0	689	-689
- diagnostiset testit	174	0	174
- annostelu	9 416	9 284	132
- haittojen hoito	954	655	954
- tukihoidot	5 502	3 55	
Kustannusten keskiarvo (€) taudin etenemisen jälkeen			
- tukihoidot	12 098	11 605	493
- palliatiivinen ja saattohoito	10 380	10 901	-521
Kustannukset yhteensä			
- yhteensä	138 488	36 691	101 826
Vaikuttavuus			
Elinvuosien keskiarvo (vuotta)			
- ennen taudin etenemistä	1,048	0,568	0,480
- taudin etenemisen jälkeen	2,184	1,250	0,934
- elinvuodet yhteensä	3,232	1,818	1,414
Laatupainotettujen elinvuosien keskiarvo (QALY)			
- ennen taudin etenemistä	0,772	0,405	0,367
- taudin etenemisen jälkeen	1,419	0,812	0,607
- QALYt yhteensä	2,191	1,217	0,974

Lähde: myyntiluvan haltijan kustannusvaikuttavuusraportti

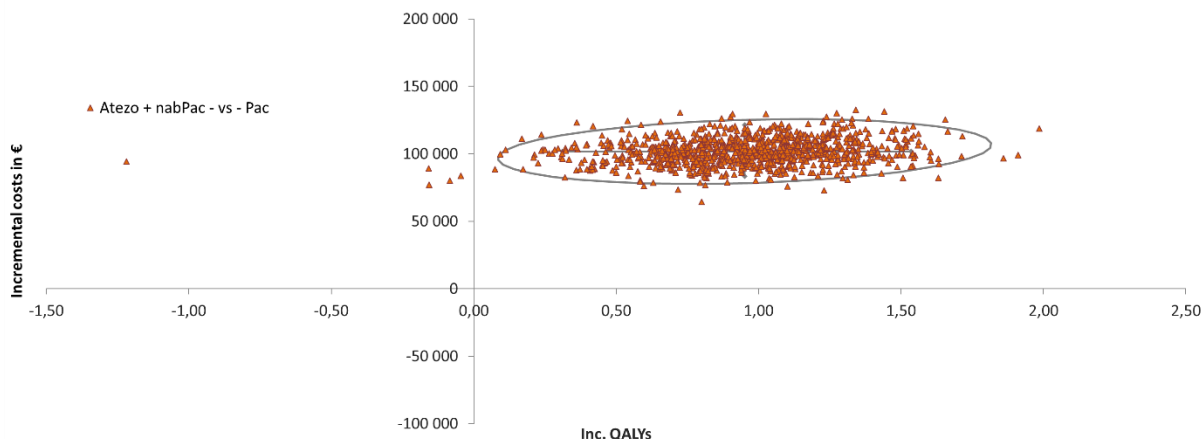
Taulukko 10. Myyntiluvan haltijan raportoimat inkrementaalisen kustannusvaikuttavuusanalyysin tulokset.

	Kustannukset (€)	Elinvuodet	QALYt	Lisä-kustannukset	Lisä-elinvuodet	Lisä QALYt	ICER (€/QALY)
Diskonttokorko 3 %							
atetso+nP	138 488	3,23	2,19				
paklitakseli	36 691	1,82	1,22	101 798	1,41	0,97	104 539

Lähde: myyntiluvan haltijan kustannusvaikuttavuusraportti

4.2.2. Herkkyyshanalyysit ja skenaarioanalyysit

Myyntiluvan haltija on tarkastellut kustannusvaikuttavuusanalyysin parametreihin liittyvää epävarmuutta probabilistisen herkkyyshanalyysin avulla. Sen tulokset on raportoitu kustannusvaikuttavuustasolla **kuviossa 9**. Siitä nähdään, että parametreihin liittyvää epävarmuus liittyy ensisijaisesti QALY-arvioihin. Kustannusten osalta parametripävarmuus on melko vähäistä.



Kuvio 9. Kustannusvaikuttavuustaso, jossa on esitetty atezo+nP-hoidon lisäkustannukset ja laatu-painotetut lisäelinvuodet (QALY) paklitakseli-hoitoon verrattuna. Hajontapilvi kuvaa kustannus- ja QALY-arvioihin liittyvää parametripävarmuutta.

Lähde: Myyntiluvan haltijan kustannusvaikuttavuusraportti.

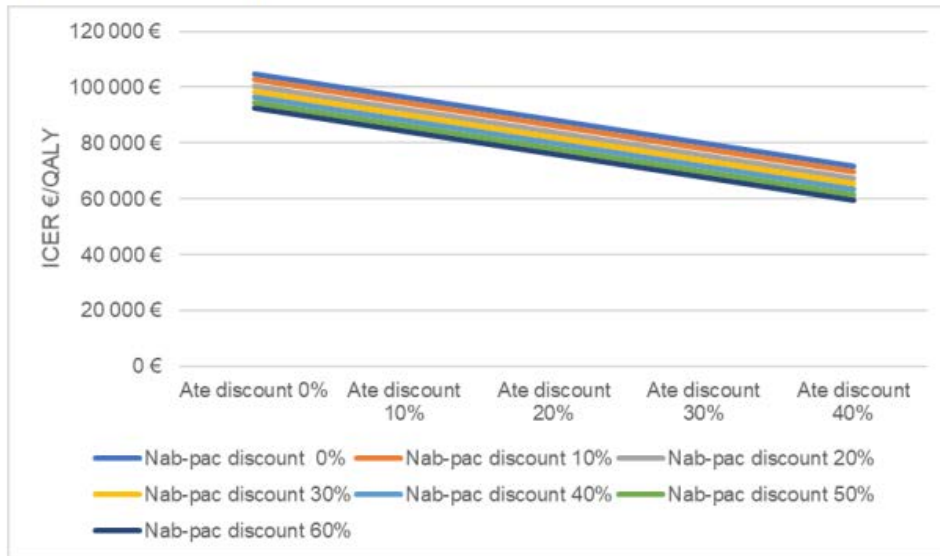
Myyntiluvan haltijan raportoimien determinististen herkkyyshanalyysien perusteella kustannusvaikuttavuusanalyysin tulos (€/QALY) oli herkkä muutoksille diskonttokorossa, mallinnusajassa, OS-tulosten ekstrapoloinnissa ja atezo+nP-hoidon keston liittyvissä mallinnusratkaisuissa. Muutokset näihin liittyvissä valinnoissa aiheuttivat yli 10 % eron perusanalyysin tuloksiin (**liite 12**).

Sen sijaan muutoksilla esimerkiksi terveyteen liittyvän elämänlaadun utiliteetti-painoissa, annostelukustannuksissa, muissa hoitoon liittyvissä kustannuksissa, haittojen hoidon kustannuksissa, potilaiden keskimääräisessä iässä tai kehon pinta-alassa, ylijäävän lääkeaineen käytössä (vial sharing vs. no vial sharing) ja PFS-ekstrapolaatioissa käytetyssä jakaumassa ei ollut niin suurta vaikutusta perusanalyysin tuloksiin (<10 % muutos).

Myyntiluvan haltija ei raportoinut sellaisen skenaarioanalyysin tulosta, jossa paklitaxelin OS- ja PFS-tulosten olisi oletettu vastaavan IMPassion130-tutkimuksen lume+nP-hoitoaaraa.

Myyntiluvan haltijan analyysit on tehty verottomin tukkumyyntihinnoin. Mahdollisten alennusten vaikutusta kustannusvaikuttavuusanalyysin tuloksiin on havainnollistettu **kuviossa 10**.

Figure 11. The impact of price discount on ICER



Abbreviations: Ate=Atezolizumab; Nab-Pac=Nab-Paclitaxel

Kuvio 10. Atetsolitsumabi- ja nab-paklitakseli-valmisteiden mahdollisten hinnan alennusten vaikutus atetso+nP-hoidon inkrementaaliseen kustannusvaikuttavuussuhteeseen (€/QALY).
Lähde: Myyntiluvan haltijan kustannusvaikuttavuusraportti.

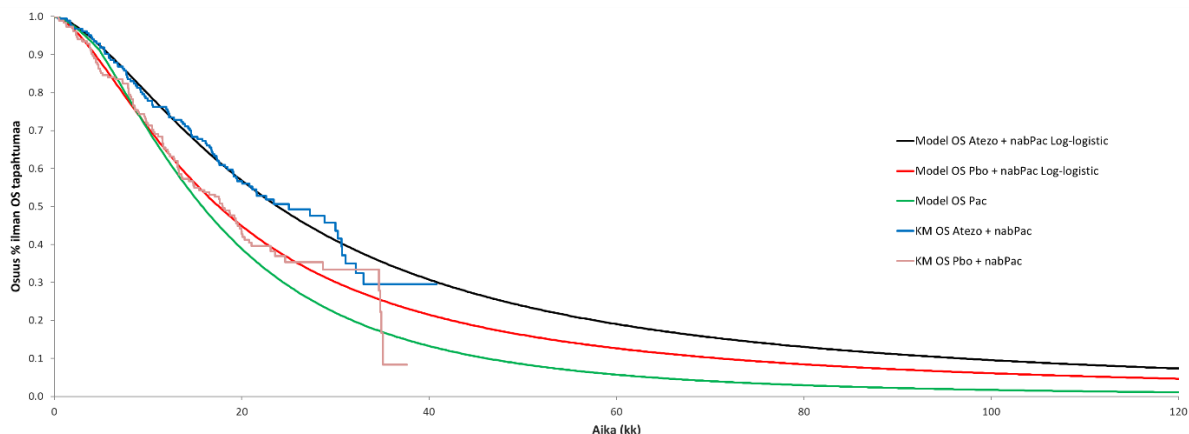
4.3. Fimean kommentit

Myyntiluvan haltijan kustannusvaikuttavuusmallin tekninen toteutus on Fimean arvion mukaan asianmukainen ja sen menetelmät ja tulokset on raportoitu riittäväällä tarkkuudella. Fimean näkemyksen mukaan mallinnukseen perustuva ICER-arvio antaa kuitenkin liian positiivisen kuvan atetso+nP-hoidon kustannusvaikuttavuudesta paklitakseli-hoitoon verrattuna. Tämä johtuu ensisijaisesti siitä, että myyntiluvan haltija perustaa arvionsa vertailuhoitona käytettävän paklitakseli-hoidon PFS- ja OS-tuloksista verkostometa-analyyysiin eikä IMPassion130-tutkimuksen vertailuhoitoaaraan.

Verkostometa-analyysin tulos ei ole uskottava

Fimean näkemyksen mukaan on todennäköistä, että myyntiluvan haltija on yliarvioinut atetso+nP-hoidon OS-hyödyn paklitakseli-hoitoon verrattuna. Kritiikki verkostometa-analyysistä on esitetty **luvussa 3.4**. Suoraan vertailuun perustuvan tutkimusnäytön puuttuessa olisi perustellumpaa mallintaa paklitakseli-hoidon OS- ja PFS-tulokset IMPassion130-tutkimuksen lume+nP-hoitohaaran Kaplan Meier-datan avulla.

Epäsuoraan vertailuun perustuva lähestymistapa paklitakseli-hoidon tulosten mallintamiseen johtaa siihen, että nab-paklitakseli-hoidon ja tavanomaisen paklitakseli-hoidon välillä oletetaan olevan huomattava ero elinaikahyödyssä nab-paklitakselin hyväksi. Asiaa on havainnollistettu **kuviossa 11**, jossa IMPassion130-tutkimuksen Kaplan-Meier dataan on sovitettu log-logistinen jakauma sekä lume+nP että atetso+nP-hoitohaaraan. Lisäksi kuviossa on epäsuoraan vertailuun perustuva arvio paklitakseli-hoitoa saavien potilaiden elinajasta, jota on käytetty myyntiluvan haltijan kustannusvaikuttavuusanalyyysissä. Kirjallisuuden ja Fimean kliinisen asiantuntijan näkemyksen perusteella, ei ole odotettavaa, että kahden paklitakseli-hoidon välillä olisi näin huomattavia eroja elossaolohyödyssä. Nab-paklitakselin hoidollista lisäarvoa paklitakseliin verrattuna on käsitelty yksityiskohtaisemmin **luvussa 2.2**.



Kuvio 11. Myyntiluvan haltijan kustannusvaikuttavuusmalliin perustuva mallinnus atetso+nP-, lume+nP- ja paklitakseli-hoitoa saavien potilaiden elossaolosta. Atetso+nP- ja lume+nP-hoidon osalta mallinnus perustuu IMPassion130-tutkimuksen Kaplan-Meier-dataan (KM), jota on ekstrapoloitu pidemmälle aikavälille. Paklitakseli-hoidon osalta arvio perustuu verkostometa-analyysin tuloksiin. **Lähde:** Myyntiluvan haltijan kustannusvaikuttavuusmallin Excel-sovellus, Fimean piirtämä kuva.

Atetso+nP-hoidolla saavutetun elinaikahyödyn pysyvyydestä ei ole tutkimusnäyttöä

Myyntiluvan haltija on perusanalyysissään olettanut, että atetso+nP-hoidon vaikutus on pysyvä. Sen lisäksi myyntiluvan haltija on raportoinut skenaarioanalyysin, jossa vaikutuksen pysyvyyttä on rajattu ajassa. Skenaarioanalyysissä on OS-tulosten mallinnuksen osalta oletettu, että vaikutuksen suuruus alkaa pienentyä 25 kk kohdalla ja vastaa IMPassion130-tutkimuksen lume+nP-hoitohaaran ekstrapolaatiota 250 kuukauden (noin 21 vuoden) jälkeen.

Fimean näkemyksen mukaan 250 kuukauden ajanjakso on pitkä. Fimean kliinisen asiantuntijan näkemyksen mukaan on todennäköistä, että potilaiden metastaattinen tauti etenee ja johtaa kuolemaan muutaman vuoden kuluessa hyvästä hoitovasteesta huolimatta. Tämän vuoksi skenaarioanalyysissä olisi perusteltua tarkastella myös 250 kuukautta lyhyempiä ajanjaksoja. Tutkimustietoa elinaikahyödyn pysyvyydestä ei kuitenkaan ole, minkä takia sopivan ajanjakson arviointi on hyvin sattumanvaraista.

Vertailuhoitona ei ole käytetty dosetakselia

Myyntiluvan haltija on raportoinut kustannusvaikuttavuusanalyysin, jossa vertailuhoitona on ainoastaan paklitakseli. Fimean näkemyksen mukaan voidaan olettaa, että myös dosetakselin OS- ja PFS-tulokset ovat samaa suuruusluokkaa kuin nab-paklitakselilla ja paklitakselilla. Vastaavasti dosetakselin kustannukset ovat samaa suuruusluokkaa kuin paklitakselin.

4.4. Fimean arvio kustannusvaikuttavuudesta

Fimean kustannusvaikuttavuusanalyysi perustuu myyntiluvan haltijan toimittamaan Excel-sovellukseen. Myyntiluvan haltijan perusanalyysiin verrattuna Fimea muutti omassa analyysissään ainoastaan yhtä oletusta: Fimean perusanalyysissä paklitakselin ja nab-paklitakselin OS- ja PFS-hyödyt oletettiin ekvivalenteiksi ja atetso+nP-hoidon vaikutus arvioitiin vertaamalla sen suuruutta satunnaistetun IMPassion130-tutkimuksen lume+nP-vertailuhoitohaaran tuloksiin. Muilta osin Fimean ja myyntiluvan haltijan perusanalyysin menetelmät ovat samanlaiset. Skenaarioanalyysissä Fimea testasi atetso+nP-hoidolla saavutetun elinaika-hyödyn pysyvyyteen liittyvää oletusta.

4.4.1. Fimean perusanalyysin tulokset

Fimean perusanalyysin tulokset on koottu **taulukkoon 11**. Fimean arvion mukaan atetso+nP-hoidon lisäkustannukset paklitakseli-hoitoon verrattuna ovat keskimäärin noin 99 000 € potilasta kohden. Mallinnuksen perusteella atetso+nP-hoidolla saavutetaan 0,7 lisäelivuotta ja 0,5 laatupainotettua lisäelivuotta (QALY) paklitakseli-hoitoon verrattuna. Atetso+nP-hoidon inkrementaalinen kustannusvaikuttavuussuhde (ICER) on 189 000 €/QALY paklitakseli-hoitoon verrattuna.

Taulukko 11. Fimean perusanalyysin tulokset. Fimean analyysissä paklitakseli-hoidon OS-, PFS- ja TTOT-tulosten mallintamiseen on käytetty IMPassion130-tutkimuksen lume+nP-hoitoa tuloksia. Myyntiluvan haltijan perusanalyysissä paklitakseli-hoidon tulosten mallintaminen perustuu verkostometa-analyysiin.

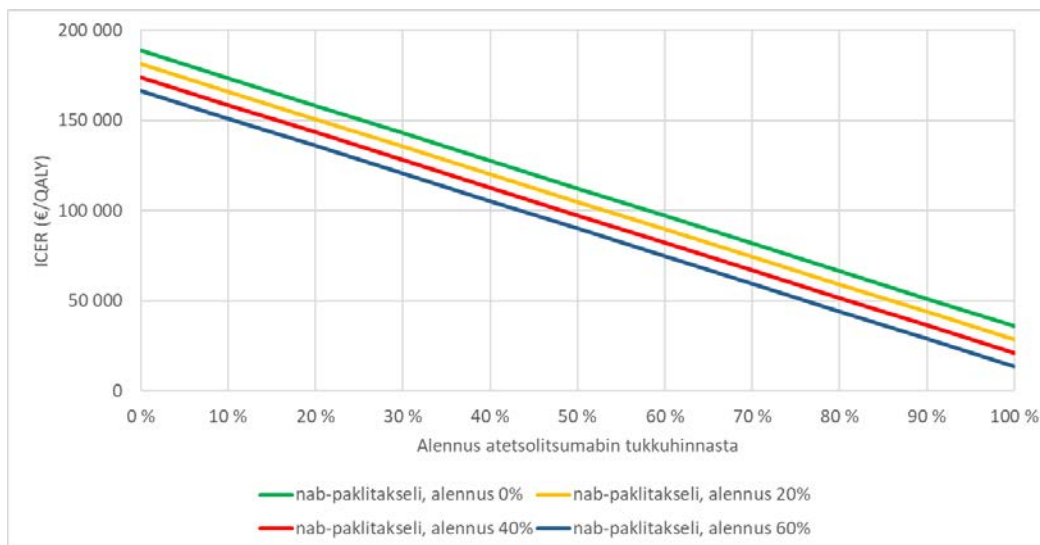
	Atetso+nP		Paklitakseli		ICER	
	Kustannukset	QALYt	Kustannukset	QALYt	€/LYG	€/QALY
Fimea perusanalyysi	138 488	2,191	39 161	1,665	134 973	188 788
Myyntiluvan haltijan perusanalyysi	138 488	2,191	36 691	1,217	71 979	104 539

4.4.2. Fimean herkkyys- ja skenaarioanalyysien tulokset

Mahdollisten alennusten vaikutusta kustannusvaikuttavuusanalyysin tuloksiin on havainnollistettu **kuviossa 12**. Kuviosta nähdään esimerkiksi, että atetso+nP-hoito on Fimean arvion mukaan kustannusvaikuttavaa, jos

- atetsolitsumabia hankitaan noin 75 - 90 % alennuksella tukkuhinnasta ja
- nab-paklitakselia hankitaan 0 - 60 % alennuksella tukkuhinnasta ja
- kustannusvaikuttavuuden kynnyksarvona käytetään 50 000 €/QALY.

Vastaavasti, jos kustannusvaikuttavuuden kynnyksarvona käytetään 100 000 €/QALY, atetsolitsumabin alennuksen tulisi olla noin 40 - 60 %.



Kuvio 12. Atetsolitsumabin ja nab-paklitakselin hinnasta annettavan alennuksen vaikutus atetso+nP-hoidon inkrementaaliseen kustannusvaikuttavuussuhteeseen (€/QALY) paklitakseli-hoitoon verrattuna.

Jos atetso+nP-hoidon OS- ja PFS-hyötyjen kestoa rajataan seuraavasti:

- PFS:n osalta atetso+nP -hoidon vaikutuksen suuruus alkaa vähentyä 20 kk kohdalla ja vastaa paklitakseli-hoitohaaran tuloksia 30 kk kohdalla ja
- OS:n osalta hoidon vaikutuksen suuruus alkaa vähentyä 25 kuukauden kohdalla ja vastaa paklitakseli hoitohaaran tuloksia 120 kk kohdalla.

on atetso+nP-hoidon ICER noin 144 000 €/LYG ja 198 050 €/QALY paklitakseli-hoitoon verrattuna.

Lisäksi myyntiluvan haltijan herkkyyss- ja skenaarioanalyysit osoittivat kustannusvaikuttavuusanalyysin tulosten olevan herkkiä muutoksille diskonttokorossa, mallinnusajassa, OS-tulosten ekstrapoloinnissa ja atetso+nP-hoidon keston liittyvissä mallinnusratkaisuissa. Muutokset näihin liittyvissä valinnoissa aiheuttivat yli 10 % eron perusanalyysin tuloksiin (**luku 4.3.2**). Erityisesti OS-tulosten ekstrapoloinnissa käytetyllä funktiomuodolla on suuri vaikutus kustannusvaikuttavuusanalyysin tuloksiin.

5. Budjettivaikutusanalyysi

Sairaaloiden budjettivaikutusten arvioinnin tueksi on esitetty arvio atetso+nP-hoidon lisäkustannuksista yhtä potilasta kohti taksaanipohjaiseen solunsalpaajahoittoon verrattuna **luvussa 5.1**. Lisäksi **luvussa 5.2** on esitetty myyntiluvan haltijan ja Fimean arvio hoidon kohderyhmän koosta.

5.1. Atetso+nP-hoidon kustannukset

Kustannusvaikuttavuusanalyysissä tehdyn mallinnuksen perusteella (**taulukko 11**) atetso+nP-hoidon lisäkustannukset taksaanipohjaiseen solunsalpaajahoittoon verrattuna ovat noin 100 000 €/potilas. Lisäkustannukset muodostuvat lähes kokonaan atetsolistsumabista ja nab-pakliitakselista. Kustannusvaikuttavuusanalyysin perusteella esimerkiksi annostelukustannukset ja haittojen hoidon kustannukset ovat samaa suuruusluokkaa atetso+nP-hoidossa ja taksaanipohjaisessa solunsalpaajahoidossa.

5.2. Potilasmääräennuste

5.2.1. Myyntiluvan haltijan arvio potilasmäärästä

Myyntiluvan haltijan arvion mukaan Suomessa voisi olla vuosittain noin 40 atetso+nP-hoitoon soveltuvaa potilasta. Arvio perustuu seuraaviin tietoihin ja oletuksiin:

- Rintasyöpään (C50) sairastui vuosina 2013 - 2017 keskimäärin 4 849 naista vuodessa (2). Sairastuneista miehiä oli keskimäärin 28 vuodessa.
- Myyntiluvan haltijan konsultoiman kliinisen asiantuntijan mukaan kolmoisnegatiivista rintasyöpää sairastaa Suomessa alle 10 % kaikista rintasyöpäpotilaista. Arviota tukee Varsinais-Suomen sairaanhoitopiiristä kerätty potilasaineisto (**liite 1**).
- Varsinais-Suomen potilasaineistossa suoraan levinneenä tautina diagnosoitiin 4,3 % kaikista kolmoisnegatiivisista rintasyöpäpotilaista (**liite 1**).
- Myyntiluvan haltijan konsultoiman kliinisen asiantuntijan arvion mukaan ensilinjan hoitoa tarvitsevaa levinnyttä kolmoisnegatiivista rintasyöpää sairastavia potilaita on Suomessa noin 100 vuodessa.
- Atetsolistsumabin käyttöaihe rajaa kuitenkin potilasryhmän PD-L1 ilmentymän ($\geq 1\%$) mukaisesti. IMPassion130-tutkimusaineistossa PD-L1-positiivisia potilaita oli 369 (41%).

5.2.2. Fimean arvio potilasmäärästä

Atetso+nP-hoitoon soveltuvien potilaiden lukumäärän arviointiin ei ole käytettävissä riittävän yksityiskohtaista tietoa Suomessa hoitoa saaneista kolmoisnegatiivista rintasyöpää sairastavista potilaista. Tästä syystä Fimean arvio perustuu, myyntiluvan haltijan lähestymistapaa mukaillen, kliinisen asiantuntijan näkemykseen, kirjallisuuteen ja tilastotietoihin. Lähestymistapaan ja potilasmäärän arviointiin liittyy huomattavaa epävarmuutta.

Fimean arvion mukaan myyntiluvan haltijan näkemys hoidon kohderyhmän koosta voi olla alimitoitettu. Lähestymistapa, jota Fimea on käyttänyt hoidon kohderyhmän koon arvioinnissa, on **taulukossa 12**. Sen perusteella atetso+nP-hoitoon soveltuvia potilaita voisi olla Suomessa vuosittain noin 70. Potilaiden kunto ja toimintakyky voivat kuitenkin rajoittaa soveltuvuutta atetso+nP-hoitoon. Sen takia **taulukossa 12** esitetty arvio hoidon kohderyhmän koosta voi olla jonkin verran ylimitoitettu.

Taulukko 12. Fimean lähestymistapa atetso+nP-hoidon kohderyhmän koon määrittämiseen.

	Arvio	Lähde
[a] Uudet rintasyöpätapaukset (C50), potilaiden lkm / vuosi	4 879	Suomen syöpärekisteri, viimeisin 5-vuotisjakso (2013 - 2017) (2)
[b] Potilaiden osuus, joilla kolmoisnegatiivinen rintasyöpä	10 %	Fimean kliinisen asiantuntijan arvio Badve ym. 2011 ja Elsawaf ym. 2011 (3, 4), Varsinais-Suomen potilasaineisto (liite 1)
[c] Uudet kolmoisnegatiiviset rintasyöpätapaukset, potilaiden lkm / vuosi	488	Arvio: [a] x [b]
[d] Potilaiden osuus, joilla on primaaristi metastoittava tauti	5 %	Fimean kliininen asiantuntijan arvio Varsinais-Suomen potilasaineisto (liite 1)
[e] Potilaiden osuus, joilla tauti metastasoi myöhemmin	30 %	Dent ym. 2007 (1)
[f] Potilaat, joilla on leikkaushoitoon soveltumaton paikallisesti edennyt tai metastasoitunut kolmoisnegatiivinen rintasyöpä, eikä potilas ole aiemmin saanut solunsalpaajahoitoa metastasoituneeseen tautiin, potilaiden lkm / vuosi	171	Arvio: ([d] + [e]) x [c]
[g] Potilaiden osuus, joiden kasvaimen PD-L1 -ilmentymä on ≥ 1 %	41 %	IMpassion130 (7, 14)
[h] Atetso+nP-hoitoon soveltuvat potilaat, joilla on leikkaushoitoon soveltumaton paikallisesti edennyt tai metastasoitunut kolmoisnegatiivinen rintasyöpä. Lisäksi potilaan kasvainten PD-L1-ilmentymä on ≥ 1 %, eikä potilas ole aiemmin saanut solunsalpaajahoitoa metastasoituneeseen tautiin	70	Arvio: [g] x [h] x [i]

6. Lisänäytön kerääminen

Tähän raporttiin perustuvien suositusten uudelleen arviointia varten tarvittaisiin lisätietoja muun muassa seuraaviin kysymyksiin:

1. Saavutetaanko atetso+nP hoidolla pysyvä elinaikahyöty?
2. Olisiko tarkoituksenmukaista käyttää atetsolitsumabia tavanomaisen paklitakselin kanssa nab-paklitakselin sijaan?
3. Saavutetaanko nab-paklitakseli- ja paklitakseli-hoidolla yhdenmukainen OS- ja PFS-hyöty metastasoituneen kolmoisnegatiivisen rintasyövän ensilinjan hoidossa?
4. Kuinka monta kolmoisnegatiivista rintasyöpää sairastavaa potilasta on saanut ensilinjan hoitoa metastasoituneeseen tautiin Suomessa vuosittain? Onko hoidossa käytetty atetso+nP-hoitoa? Miten eri hoitovaihtoehtojen käyttö on jakautunut?
5. Jos atetso+nP-hoitoa on käytetty
 - o mikä on ollut hoidon kesto?
 - o onko hoitoa käytetty niissä potilasryhmissä, jotka on poissuljettu kliinisestä tutkimuksesta (esim. potilailla, joiden aiemmin saamasta sädehoidosta tai neoadjuvantti- tai adjuvanttihoitona annetusta solunsalpaajahoidosta on kulunut alle 12 kuukautta tai ECOG PS on 2).
 - o millainen on potilaiden kuolleisuus?

Kysymyksiin 1 - 3 voidaan osaltaan vastata

- IMPassion130-tutkimuksen pidemmän seurannan tuloksilla. Tässä arvioinnissa oli käytössä toisen välianalyysin tulokset, joissa seuranta-ajan mediaani oli alle kaksi vuotta. Esimerkiksi viiden vuoden seurannan tulokset antavat todennäköisesti kuvan hoidon vaikutuksista pitkällä aikavälillä. Tulosta todennäköisesti kuitenkin sekoittavat ensilinjan hoidon jälkeen annettavat jatkohoidot.
- IMPassion131-tutkimuksen tuloksilla. Tutkimuksessa potilaat on satunnaistettu (2:1) saamaan paklitakselia yhdessä atetsolitsumabin tai lumeen kanssa. Tutkimuksen odotetaan valmistuvan ensisijaisen tulosmuuttujan osalta vuoden 2020 aikana.

Kysymyksiin 4 - 5 vastaamiseksi tulisi kerätä tietoa Suomessa hoitoa saaneista kolmoisnegatiivista rintasyöpää sairastavista potilaista.

7. Johtopäätökset

Sairauden vakavuus

Kaukoetäpesäkkeitä lähettänyttä rintasyöpää ei pystytä nykyhoidon parantamaan. Metastasoituneeseen kolmoisnegatiiviseen rintasyöpään sairastuneiden potilaiden elinajan mediaani on alle 19 kuukautta kirjallisuuden perusteella.

Kolmoisnegatiiviseen rintasyöpään sairastuvat ovat keskimäärin muita rintasyöpäpotilaita nuorempia. Lisäksi kolmoisnegatiivinen rintasyöpä voi edetä aggressiivisesti ja uusiutua muita rintasyövän alatyyppejä todennäköisemmin.

Kliininen vaikuttavuus

Atetso+nP-hoidon hyöty leikkaushoitoon soveltumattoman paikallisesti edenneen tai metastasoituneen kolmoisnegatiivisen rintasyövän hoidossa on osoitettu yhdessä satunnaistetussa tutkimuksessa potilailla, joiden kasvainten PD-L1-ilmentymä oli $\geq 1\%$ (n =369). Atetso+nP-hoitoa saaneet potilaat elivät keskimäärin 7 kuukautta pidempään kuin lume+nP-hoitoa saaneet. Lisäksi havaittiin suotuisa vaikutus elinaikaan ennen taudin etenemistä (PFS) ja hoitovasteeseen (ORR), erityisesti täydellisten hoitovasteiden (CR) osalta.

Tutkimusnäyttö atetso+nP-hoidon hyödyistä on alle kahden vuoden seuranta-ajalta. Kirjallisuuden perusteella kuolleisuus metastaattiseen kolmoisnegatiiviseen rintasyöpään on suurimmillaan ensimmäisen 2 - 3 vuoden ajan diagnnoosista. Sen takia pidemmän seurannan tulokset ovat tärkeitä atetso+nP-hoidon hoidollisen arvon määrittämiseksi.

Turvallisuus

Atetso+nP-hoidon turvallisuusprofiili on arvioitu hyväksyttäväksi osana myyntilupa-arviointia. Atetsolitsumabin lisääminen nab-paklitakseli-hoitoon lisää jonkin verran vaikeiden ja henkeä uhkaavien (aste 3 -4) sekä vakavien ja hoidon keskeyttämiseen johtaneiden häiritäapahtumien ilmaantumista, kuten perifeerisen neuropatian sekä immuunivälitteisten haittojen, erityisesti hypotyreoosin, ilmaantumista.

Käytön rajaaminen kliinisin tai muin kriteerein

Fimean näkemyksen mukaan alaryhmäanalyysien perusteella ei ole tarkoituksenmukaista rajata atetso+nP-hoidon käyttöä sen myyntiluvan mukaista käyttöaihetta rajatumpaan alaryhmään.

Sen sijaan IMpassion130-tutkimuksen kelpoisuuskriteerejä voidaan tarvittaessa miettiä perusteeksi hoidon kohderyhmän rajaamiselle. IMPassion130-tutkimukseen otettiin esimerkiksi mukaan vain potilaita, joiden aiemmin saamasta sädehoidosta tai neoadjuvantti- tai adjuvanttihoitona annetusta solunsalpaajahoidosta oli kulunut vähintään 12 kuukautta. Lisäksi tutkimuksesta poissuljettiin huonompikuntoiset potilaat (ECOG toimintakykyluokka ≥ 2).

Osana arviointia ei tunnistettu tarvetta harkita käytön rajaamista muiden, esimerkiksi hoidon keston tai lopetukseen liittyvien, kriteerien perusteella.

Kustannusten kohtuullisuus

Atetso+nP-hoito on noin huomattavasti kalliimpaa kuin taksaani- tai antrasykliinipohjainen hoito. Atetso+nP-hoidosta aiheutuu noin 100 000 € lisäkustannus yhtä potilasta kohden. Lisäkustannukset muodostuvat lähes kokonaan lääkekustannuksista. Lääkekustannusten arvioinnissa ei ole huomioitu mahdollisia sairaala-alennuksia.

Myyntiluvan haltijan arvio atetso+nP-hoidon ICER:sta paklitakseli-hoitoon verrattuna on noin 105 000 €/QALY. Fimean arvion mukaan ICER on noin 189 000 €/QALY. Ero arvioissa johtuu siitä, että myyntiluvan haltijan on verkostometa-analyysin perustuen olettanut nab-paklitakseli-hoidon ja tavanomaisen paklitakseli-hoidon välillä olevan huomattava ero elinaikahyödyssä. Fimea sen sijaan on olettanut nab-paklitakselin ja paklitakselin hyödyt yhdenmukaiseksi. Käytännössä atetso+nP-hoidon elinaikahyötyjen mallintamiseen 35 vuodelle, joka oli kustannusvaikuttavuusanalyysin aikahorisontti, liittyy huomattavaa epävarmuutta sekä myyntiluvan haltijan että Fimean lähestymistavassa.

Fimean kustannusvaikuttavuusanalyysien perusteella atetso+nP-hoidon käyttö ei ole perusteltua ilman merkittävän suurta alennusta atetsolitsumabin hinnasta. Jos kustannusvaikuttavuuden kynnyksarvona käytetään 100 000 €/QALY, 40 - 60 % alennus atetsolitsumabin hinnasta olisi perusteltu. Vastaavasti, jos kustannusvaikuttavuuden kynnyksarvona käytetään 50 000 €/QALY, jopa 75 - 90 % alennus atetsolitsumabin hinnasta olisi perusteltu. Myyntiluvan haltijan kustannusvaikuttavuusanalyysin perusteella riittävän alennuksen suuruus on Fimean arviota huomattavasti pienempi. Suomessa ei ole julkisesti ilmoitettu kustannusvaikuttavuuden kynnyksarvoa. Esimerkiksi NICE on omassa arviointiluonnoksessaan verrannut kustannusvaikuttavuusanalyysinsä tuloksia omaan kynnyksarvoonsa (20 000 - 30 000 €/QALY eli noin 25 000 - 40 000 €/QALY).

Hoidon kohderyhmän koko

Suomessa voisi myyntiluvan haltijan mukaan olla 40 ja Fimean arvion mukaan 70 atetso+nP-hoitoon soveltuvaa potilasta vuosittain. Arvioihin liittyy huomattavaa epävarmuutta.

Lähteet

1. Dent R, Trudeau M, Pritchard KI, Hanna WM, Kahn HK, Sawka CA, ym. Triple-negative breast cancer: clinical features and patterns of recurrence. *Clin Cancer Res.* 2007;13(15 Pt 1):4429-34.
2. Suomen Syöpärekisteri, <https://tilastot.syoparekisteri.fi/syovat>, datan päiväys 06.05.2019, sovelluksen versio 2019-07-01-001.
3. Badve S, Dabbs DJ, Schnitt SJ, Baehner FL, Decker T, Eusebi V, ym. Basal-like and triple-negative breast cancers: a critical review with an emphasis on the implications for pathologists and oncologists. *Mod Pathol.* 2011;24(2):157-67.
4. Elsayaf Z, Sinn H-P. Triple-Negative Breast Cancer: Clinical and Histological Correlations. *Breast care (Basel).* 2011;6(4):273-8.
5. Mittendorf EA, Philips AV, Meric-Bernstam F, Qiao N, Wu Y, Harrington S, ym. PD-L1 expression in triple-negative breast cancer. *Cancer Immunol Res.* 2014;2(4):361-70.
6. Sun WY, Lee YK, Koo JS. Expression of PD-L1 in triple-negative breast cancer based on different immunohistochemical antibodies. *J Transl Med.* 2016;14(1):173.
7. Schmid P, Adams S, Rugo HS, Schneeweiss A, Barrios CH, Iwata H, ym. Atezolizumab and Nab-Paclitaxel in advanced triple-negative breast cancer. *N Engl J Med.* 2018;379(22):2108-21.
8. Suomen Rintasyöpäryhmä ry. Rintasyövän valtakunnallinen diagnostiikka- ja hoitosuositus [päivitetty 22.1.2019]. <https://rintasyoparyhma-yhdistysavain-fi-bin.directo.fi/@Bin/af0572b691899f681a4eb27cfd9f103/1567432572/application/pdf/184623/Rintasy%c3%b6p%c3%a4ryhm%c3%a4n%20valtakunnallinen%20diagnostiikka-%20ja%20hoitosuositus%206.2019.pdf>.
9. Miles DW, Dieras V, Cortes J, Duenne AA, Yi J, O'Shaughnessy J. First-line bevacizumab in combination with chemotherapy for HER2-negative metastatic breast cancer: pooled and subgroup analyses of data from 2447 patients. *Ann Oncol.* 2013;24(11):2773-80.
10. Gobbi E, Ezzalfani M, Dieras V, Bachelot T, Brain E, Debled M, ym. Time trends of overall survival among metastatic breast cancer patients in the real-life ESME cohort. *Eur J Cancer.* 2018;96:17-24.
11. Yardley DA, Coleman R, Conte P, Cortes J, Brufsky A, Shtivelband M, ym. nab-Paclitaxel plus carboplatin or gemcitabine versus gemcitabine plus carboplatin as first-line treatment of patients with triple-negative metastatic breast cancer: results from the tnAcity trial. *Ann Oncol.* 2018;29(8):1763-70.
12. Valmisteyhteenveto, atetsolitsumabi (Tecentriq®) [päivitetty 23.10.2019]. https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/tecentriq-epar-product-information_fi.pdf.
13. Valmisteyhteenveto, nab-paklitakseli (Abraxane®) [päivitetty 19.6.2019]. <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/abraxane>.
14. EPAR-arviointiraportti (EMA/CHMP/557475/2019), atetsolitsumabi (Tecentriq®) [päivitetty 23/10/2019]. <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/tecentriq>.
15. Gonzalez-Angulo AM, Timms KM, Liu S, Chen H, Litton JK, Potter J, ym. Incidence and outcome of BRCA mutations in unselected patients with triple receptor-negative breast cancer. *Clin Cancer Res.* 2011;17(5):1082-9.
16. Valmisteyhteenveto, olaparibi (Lynparza®) [päivitetty 11.07.2019]. https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/lynparza-epar-product-information_fi.pdf.
17. Valmisteyhteenveto, talatsoparibi (Talzenna®) [päivitetty 8.7.2019]. https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/talzenna-epar-product-information_fi.pdf.
18. EPAR-arviointiraportti (EMA/47053/2008), nab-paklitakseli (Abraxane®) [päivitetty 04/02/2008]. https://www.ema.europa.eu/en/documents/assessment-report/abraxane-epar-public-assessment-report_en.pdf.
19. Gradishar WJ, Tjulandin S, Davidson N, Shaw H, Desai N, Bhar P, ym. Phase III trial of nanoparticle albumin-bound paclitaxel compared with polyethylated castor oil-based paclitaxel in women with breast cancer. *J Clin Oncol.* 2005;23(31):7794-803.
20. Liu Y, Ye G, Yan D, Zhang L, Fan F, Feng J. Role of nab-paclitaxel in metastatic breast cancer: a meta-analysis of randomized clinical trials. *Oncotarget.* 2017;8(42):72950-8.
21. Guan Z-Z, Li QL, Feng F, Jiang Z, Shen Z, Yu S, ym. Superior efficacy of a Cremophor-free albumin-bound paclitaxel compared with solvent-based paclitaxel in Chinese patients with metastatic breast cancer. *Asia-Pacific Journal of Clinical Oncology.* 2009;5(3):165-74.

22. Rugo HS, Barry WT, Moreno-Aspitia A, Lyss AP, Cirrincione C, Leung E, ym. Randomized phase III trial of Paclitaxel once per week compared with nanoparticle albumin-bound nab-paclitaxel once per week or ixabepilone with Bevacizumab as first-line chemotherapy for locally recurrent or metastatic breast cancer: CALGB 40502/NCCTG N063H (Alliance). *J Clin Oncol*. 2015;33(21):2361-9.
23. Gradishar WJ, Krasnojon D, Cheporov S, Makhson AN, Manikhas GM, Clawson A, ym. Phase II Trial of Nab-Paclitaxel Compared With Docetaxel as First-Line Chemotherapy in Patients With Metastatic Breast Cancer: Final Analysis of Overall Survival. *Clinical Breast Cancer*. 2012;12(5):313-21.
24. IQVIA. Tukkumyyntidata [siteerattu 02.12.2019].
25. Emens LA, Loi S, Rugo HS, Schneeweiss A, Diéras V, Iwata H, ym. Abstract GS1-04: IMpassion130: Efficacy in immune biomarker subgroups from the global, randomized, double-blind, placebo-controlled, phase III study of atezolizumab + nab-paclitaxel in patients with treatment-naïve, locally advanced or metastatic triple-negative breast cancer. *Cancer Research*. 2019;79(4 Supplement):GS1-04.
26. Schneeweiss A, Rugo HS, Winer EP, Barrios CH, Iwata H, Dieras V, ym. IMpassion130: Expanded safety analysis from a P3 study of atezolizumab (A) + nab-paclitaxel (nP) in patients (pts) with treatment (tx)-naïve, locally advanced or metastatic triple-negative breast cancer (mTNBC). *Journal of Clinical Oncology*. 2019;37(15_suppl):1068-.
27. Schmid P, Adams S, Rugo HS, Schneeweiss A, Barrios CH, Iwata H, ym. IMpassion130: updated overall survival (OS) from a global, randomized, double-blind, placebo-controlled, Phase III study of atezolizumab (atezo) + nab-paclitaxel (nP) in previously untreated locally advanced or metastatic triple-negative breast cancer (mTNBC). *Journal of Clinical Oncology*. 2019;37(15_suppl):1003.
28. O'Shaughnessy J, Miles D, Vukelja S, Moiseyenko V, Ayoub J-P, Cervantes G, ym. Superior Survival With Capecitabine Plus Docetaxel Combination Therapy in Anthracycline-Pretreated Patients With Advanced Breast Cancer: Phase III Trial Results. *Journal of Clinical Oncology*. 2002;20(12):2812-23.
29. Sledge GW, Neuberg D, Bernardo P, Ingle JN, Martino S, Rowinsky EK, ym. Phase III trial of Doxorubicin, Paclitaxel, and the Combination of Doxorubicin and Paclitaxel as front-line chemotherapy for metastatic breast cancer: an Intergroup Trial (E1193). *Journal of Clinical Oncology*. 2003;21(4):588-92.
30. Albain KS, Nag S, Calderillo-Ruiz G, Jordaan JP, Llombart A, Pluzanska A, ym. Global phase III study of gemcitabine plus paclitaxel (GT) vs. paclitaxel (T) as frontline therapy for metastatic breast cancer (MBC): First report of overall survival. *Journal of Clinical Oncology*. 2004;22(14_suppl):510-.
31. Bevers TB, Helvie M, Bonaccio E, Calhoun KE, Daly MB, Farrar WB, ym. Breast cancer screening and diagnosis, version 3.2018, NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology. *J Natl Compr Canc Netw*. 2018;16(11):1362-89.
32. Kapiainen S, Väisänen A, Haula T. Terveysten- ja sosiaalihuollon yksikkökustannukset Suomessa vuonna 2011. Helsinki: Terveysten- ja hyvinvoinnin laitos; 2014.
33. Haltia O, Farkkila N, Roine RP, Sintonen H, Taari K, Hanninen J, ym. The indirect costs of palliative care in end-stage cancer: A real-life longitudinal register- and questionnaire-based study. *Palliat Med*. 2018;32(2):493-9.

Liite 2. Kooste eräiden HTA-organisaatioiden arvioinneista (21.11.2019).

Maa (organisaatio)	Arvioinnin tila	Lähde
Englanti ja Wales (NICE)	Suositusluonnos kommentoitava. Ei suositella käyttöön, koska ei voida pitää kustannusvaikuttavana hoitovaihtoehtona.	(1)
Kanada (CADTH)	Arvioitavana.	(2)
Ruotsi (TLV, Janusinfo)	TLV:n raportti julkaistu. Kansallista suositusta ei julkaistu.	(3, 4)
Norja (Nye Metoder)	NoMa tekee nopean arvioinnin	(5)
Tanska (Medinrådet)	Arvioitavana	(6)

Lähteet

- (1) <https://www.nice.org.uk/guidance/gid-ta10433>
- (2) <https://cadth.ca/pcodr/find-a-review>
- (3) https://www.tlv.se/download/18.4a9f381f16e413223711ad93/1573135205528/bes191105_underlag_tecentrig.pdf
- (4) <https://janusinfo.se/nationelltordnatinforande/rekommendationer>
- (5) <https://nyemetoder.no/metoder/atezolizumab-tecentriq-indikasjon-v>
- (6) <https://medicinraadet.dk/igangvaerende-vurderinger/igangvaerende-vurderinger-af-nye-laegemidler-eller-indikationsudvidelser/atezolizumab-tecentriq>

Liite 3. Tulokset faasin III-tutkimuksesta, johon nab-paklitaxelin myyntilupa metastaattisen rintasyövän hoidossa perustuu.

	Nab-paclitaxel	Solvent-based paclitaxel	P-value
ITT-population			
invORR, % (95 % CI)	33,2	18,7	0,001
TTP, months	21,9	16,1	0,030
PFS, weeks	22,7	16,6	0,003
Median time to death	65,0	55,3	0,322
Patients Receiving 1st -line therapy, n	97	89	
invORR, % (95 % CI)	42,3 (32,4 - 52,1)	27,0 (17,8 - 36,2)	0,029
TTP, months	28,4	21,1	0,056
PFS, weeks	23,7	19,7	0,173
Median time to death	71,0	77,9	0,264
Patients Receiving > 1st -line therapy, n	132	136	
invORR, % (95 % CI)	26,5 (19,0 - 34,1)	13,2 (7,5 - 18,9)	0,006
TTP, months	19,4	16,1	0,199
PFS, weeks	20,6	16,1	0,010
Median time to death	56,4	46,7	0,020

invORR = investigator assessed overall response rate, ITT = intention to treat, PFS = progression free survival, TTP = time to progression.

Lähde:

EPAR-arviointiraportti (EMA/H/C/778), nab-paklitaxeli (Abraxane®) julkaistu: 04.02.2008.

https://www.ema.europa.eu/en/documents/assessment-report/abraxane-epar-public-assessment-report_en.pdf

Liite 4. Kirjallisuushaku

Kirjallisuushaun tavoite: tunnistaa tutkimukset, joissa atezolizumabia sisältävän hoidon tehoa ja turvallisuutta on tutkittu kolmoisnegatiivisen rintasyövän hoidossa.

PubMed	
Päivämäärä	22.11.2019
Hakusanat	(atezolizumab OR MPDL3280A OR RG-7446 OR RG7446 OR Tecentriq) AND breast AND (cancer OR carcinoma)
Osumat	63
Hylätty otsikon perusteella	52
Hylätty abstraktin perusteella	Cortés J, ym. Future Oncol. 2019;15(17):1951-1961. (IMPAssion132-tutkimuksen protokolla) Schmid P, Chui SY, Emens LA. N Engl J Med. 2019;380(10):987-988. (vastine) Altundag K. N Engl J Med. 2019;380(10):986-987. (kommentti) O'Sullivan H, Collins D, O'Reilly S. N Engl J Med. 2019;380(10):986. (kommentti) Aktas BY, Taban H, Aksoy S. N Engl J Med. 2019;380(10):985-986. (kommentti) Heimes AS, Schmidt M. Expert Opin Investig Drugs. 2019;28(1):1-5. (katsaus) Adams S, ym. JAMA Oncol. 2019;5(3):334-342. (faasin 1b tutkimus). Emens LA, ym. JAMA Oncol. 2019;5(1):74-82. (faasin 1 tutkimus) Basile D, ym. Expert Opin Biol Ther. 2018;18(5):595-603. (katsaus) Basile D, Pelizzari G, Vitale MG. Expert Opin Biol Ther. 2018;18(5):595-603.
Hyväksytyt	Schmid P. ESMO Open. 2018;3(6):e000453. (IMPAssion130) Schmid P, ym. N Engl J Med. 2018;379(22):2108-2121. (IMPAssion130)

Liite 5. IMpassion130-tutkimuksen kelpoisuuskaaviot

Main inclusion criteria

- Women or men aged ≥ 18 years
- Metastatic or locally advanced, histologically documented TNBC (absence of HER2, ER, PR expression) as per American Society of Clinical Oncology-American College of Pathologists (ASCO-CAP) criteria
- No prior chemotherapy or targeted systemic therapy for inoperable locally advanced or metastatic TNBC (patients could have received prior chemotherapy in the neoadjuvant/adjuvant setting if treatment was completed ≥ 12 months prior to randomization)
- Eligible for taxane monotherapy (i.e., absence of rapid clinical progression, life-threatening visceral metastases, or the need for rapid symptom and/or disease control)
- Tissue evaluable for tumor PD-L1 expression by an external central laboratory prior to study randomization
- Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG) performance status of 0 or 1
- Measurable disease, as defined by RECIST v1.1
- Adequate hematologic and end-organ function
- For women of childbearing potential: agreement to remain abstinent or use contraceptive methods during the treatment period and for at least 5 months after the last dose of atezolizumab/placebo or 1 month after the last dose of nab-paclitaxel, whichever is later
- For men: agreement to remain abstinent (refrain from heterosexual intercourse) or use contraceptive measures and agreement to refrain from donating sperm
- For Women who are not postmenopausal or surgically sterile: negative serum pregnancy test result within 14 days prior to initiation of study drug.

Main exclusion criteria

- Spinal cord compression not definitively treated with surgery and/or radiation, or previously diagnosed and treated spinal cord compression without evidence that disease has been clinically stable for ≥ 2 weeks prior to randomization
- Known CNS disease, except for treated asymptomatic CNS metastases (only supratentorial and cerebellar metastases allowed; no ongoing requirement for corticosteroids as therapy for CNS disease; no stereotactic radiation within 7 days or whole brain radiation within 14 days prior to randomization; no evidence of interim progression between the completion of CNS-directed therapy and the screening radiographic study)
- Leptomeningeal disease
- Uncontrolled pleural effusion, pericardial effusion, or ascites
- Uncontrolled tumor-related pain
- Uncontrolled hypercalcemia
- Malignancies other than TNBC within 5 years prior to randomization, with the exception of those with a negligible risk of metastasis or death and treated with expected curative outcome
- Pregnancy or lactation
- Evidence of significant uncontrolled concomitant disease that could affect compliance with the protocol or interpretation of results, including significant liver disease
- Significant cardiovascular disease
- Severe infection within 4 weeks prior to randomization
- Received oral or IV antibiotics within 2 weeks prior to Cycle 1, Day 1
- Major surgical procedure within 28 days prior to randomization or anticipation of the need for a major surgical procedure during the course of the study other than for diagnosis
- Known hypersensitivity to nab-paclitaxel or to any of the excipients
- History of severe allergic, anaphylactic, or other hypersensitivity reactions to chimeric or humanized antibodies or fusion proteins
- Known hypersensitivity or allergy to biopharmaceuticals produced in Chinese hamster ovary cells or any component of the atezolizumab formulation
- History of autoimmune disease
- Prior allogeneic stem cell or solid organ transplantation
- History of idiopathic pulmonary fibrosis (including pneumonitis), drug-induced pneumonitis, organizing pneumonia, or evidence of active pneumonitis on screening chest CT scan (history of radiation pneumonitis in the radiation field (fibrosis) permitted)
- Positive test for HIV
- Active hepatitis B (defined as having a positive hepatitis B surface antigen [HBsAg] test at screening) or hepatitis C
- Active tuberculosis

- Receipt of a live, attenuated vaccine within 4 weeks prior to randomization or anticipation that such a live, attenuated vaccine will be required during the study
- Prior treatment with CD137 agonists or immune checkpoint blockade therapies, including anti-cytotoxic T lymphocyte (CTLA)-4, anti-programmed death-1 (PD-1), or anti-PD-L1 therapeutic antibodies
- Treatment with systemic immunostimulatory agents (including but not limited to interferons or IL-2) within 4 weeks or five half-lives of the drug (whichever is shorter) prior to randomization
- Treatment with systemic corticosteroids or other systemic immunosuppressive medications within 2 weeks prior to randomization, or anticipated requirement for systemic immunosuppressive medications during the study.

Lähde

EPAR-arviointiraportti (EMA/H/C/004143/X/0017), atetsolitsumabi (Tecentriq®) julkaistu: 23.10.2019.

https://www.ema.europa.eu/en/documents/variation-report/tecentriq-h-c-004143-x-0017-epar-assessment-report-extension_en.pdf

Liite 6. Yhteenveto IMPassion130-tutkimukseen osallistuneiden potilaiden ominaispiirteistä.

	PD-L1 -Positive Subgroup	
	Atezolizumab + Nab-Paclitaxel (n = 185)	Placebo + Nab-Paclitaxel (n = 184)
Age		
Median (range) - yr	53 (26 - 82)	53 (28 - 85)
Distribution - no. (%)		
18 - 40 yr	31 (16,8)	24 (13,0)
41 - 64 yr	111 (60,0)	114 (63,6)
≥65 yr	43 (23,2)	43 (23,4)
Female sex - no. (%)	184 (99,5)	184 (100)
ECOG performance-status score - no./ total no. (%)		
0	107/185 (57,8)	112/184 (60,9)
1	77/185 (41,6)	72/184 (39,1)
2	1/185 (0,5)	0
Metastatic disease - no./ total no. (%)	162/185 (87,6)	159/183 (86,9)
No. of sites of metastatic disease - no./total no. (%)		
0 - 3	149/185 (80,5)	140/183 (76,5)
≥4	36/185 (19,5)	43/183 (23,5)
Site of metastatic disease		
Liver - no. (%)	44 (23,8)	39 (21,2)
Bone - no. (%)	54 (29,2)	49 (26,6)
Brain - no. (%)	15 (8,1)	11 (6,0)
Lung - no. (%)	86 (46,5)	98 (53,3)
Lymph node only - no./ total no. (%)	18/185 (9,7)	13/183 (7,1)
Previous therapy - no. (%)		
Neoadjuvant or adjuvant therapy	125 (67,6)	117 (63,6)
Taxane	96 (51,9)	94 (51,1)
Anthracycline	109 (58,9)	101 (54,9)

Lähde

Schmid P, Adams S, Rugo HS, Schneeweiss A, Barrios CH, Iwata H, et al. Atezolizumab and Nab-Paclitaxel in Advanced Triple-Negative Breast Cancer. N Engl J Med. 2018;379(22):2108-21.

Liite 7. Hoidon kesto IMpassion130-tutkimuksen PD-L1-postiviisessä potilaspopulaatiossa.

	Nab-Paclitaxel Exposure		Atezolizumab or Placebo Exposure	
	A-nabPx (n = 185)	P-nabPx (n = 181)	A-nabPx (n = 185) ^a	P-nabPx (n = 181)
Treatment duration—weeks				
Median	22,7	16,1	26,4	16,1
Range	0 - 137	0 - 103	0 - 139	0 - 109
Patients with indicated treatment duration—%				
≤4 weeks	100	100	100	100
≤8 weeks	96,2	96,1	93,5	96,1
≤12 weeks	84,9	74,0	84,3	74,0
≤16 weeks	77,3	65,7	77,3	65,7
≤6 months	71,9	50,8	70,3	51,4
≤9 months	41,6	28,2	50,8	32,0
≤12 months	24,9	14,9	33,5	19,3
≤18 months	14,6	8,3	22,7	12,2
>18 months	3,8	1,7	6,5	2,8
Dose intensity—%				
Mean (SD)	86,4 (18,6)	92,1 (13,9)	96,0 (10,2)	NE
Number of cycles—no.				
Median	6,0	5,0	7,0	5,0
Range	1 - 34	1 - 26	1 - 35	1 - 28
Total cumulative dose—mg/m² (nab-paclitaxel) or mg (atezolizumab or placebo)				
Mean (SD)	2060,8 (1401,2)	1629,8 (1214,0)	14030,3 (10519,1)	0

^aExcludes placebo exposure for 5 patients in the A-nabPx arm.

Muokattu lähteestä

Schmid P, Adams S, Rugo HS, Schneeweiss A, Barrios CH, Iwata H, et al. Atezolizumab and Nab-Paclitaxel in Advanced Triple-Negative Breast Cancer. N Engl J Med. 2018;379(22):2108-21. (Supplementary Appendix)

Liite 8. IMPassion130-tutkimuksen eksploraatiivisia alaryhmä-analyysejä PD-L1 -positiivisesta potilasjoukosta (n = 369)

Baseline Characteristics	No of Patients	Median PFS (mo)		HR (95 % CI)
		A-nabPx	P-nabPx	
All	369	7,5	5,0	0,64 (0,51 - 0,80)
Age				
18 - 40 yr	55	3,6	3,5	0,76 (0,43 - 1,35)
41 - 64 yr	228	7,7	5,0	0,67 (0,50 - 0,90)
≥65 yr	86	9,4	5,5	0,48 (0,30 - 0,79)
ECOG PS				
0	219	8,6	5,5	0,65 (0,48 - 0,88)
1	149	7,4	3,6	0,60 (0,42 - 0,86)
Baseline disease status				
Locally advanced	47	9,6	5,5	0,44 (0,22 - 0,89)
Metastatic	321	7,4	3,9	0,66 (0,51 - 0,84)
Number of metastatic sites				
0 - 3	289	8,7	5,5	0,66 (0,51 - 0,86)
≥4	79	5,5	3,3	0,56 (0,35 - 0,91)
Brain metastases				
yes	26	2,2	5,6	1,40 (0,57 - 3,44)
no	343	8,2	4,8	0,59 (0,46 - 0,75)
Bone metastases				
yes	103	5,7	3,6	0,62 (0,41 - 0,95)
no	266	8,6	5,5	0,63 (0,48 - 0,84)
Liver metastases				
yes	83	5,4	3,4	0,71 (0,44 - 1,13)
no	286	9,0	5,5	0,61 (0,47 - 0,80)
Lung metastases				
yes	184	7,2	4,7	0,73 (0,53 - 1,01)
no	185	9,0	5,3	0,55 (0,39 - 0,77)
Lymp-node only disease				
yes	31	12,7	4,6	0,31 (0,13 - 0,77)
no	337	7,4	5,0	0,68 (0,53 - 0,86)
Prior (neo)adjuvant chemotherapy				
yes	242	7,4	5,5	0,76 (0,57 - 1,01)
no	127	9,4	3,8	0,45 (0,30 - 0,67)
Prior taxane treatment				
yes	190	6,1	5,5	0,74 (0,54 - 1,01)
no	179	8,6	3,9	0,54 (0,38 - 0,76)
Prior anthracycline treatment				
yes	210	6,4	5,5	0,82 (0,60 - 1,11)
no	159	9,4	3,9	0,45 (0,31 - 0,65)

Muokattu lähteestä

Schmid P, Adams S, Rugo HS, Schneeweiss A, Barrios CH, Iwata H, et al. Atezolizumab and Nab-Paclitaxel in Advanced Triple-Negative Breast Cancer. N Engl J Med. 2018;379(22):2108-21. (Supplementary Appendix)

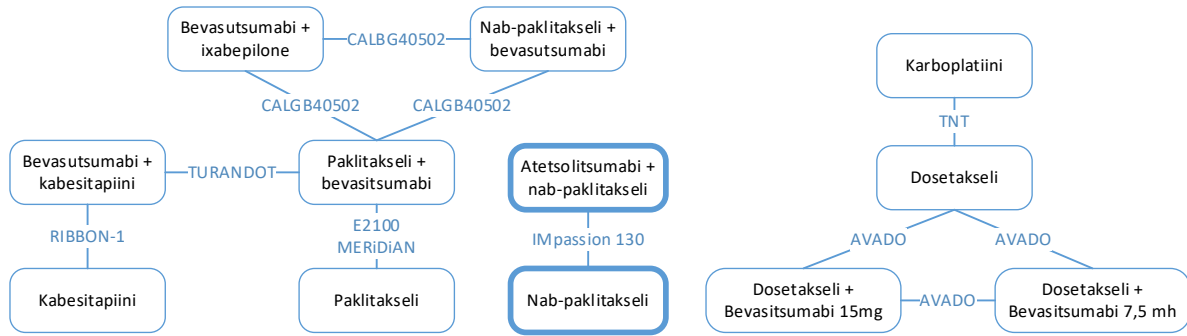
Liite 9. Verkostometa-analyysi

Osana kustannusvaikuttavuusanalyysiä myyntiluvan haltija toimitti Fimealle verkostometa-analyyssiraportin sekä raportin järjestelmällisestä kirjallisuuskatsauksesta (1). Verkostometa-analyyseistä on julkaistu tietoja esimerkiksi osana NICE:n suositusta (2).

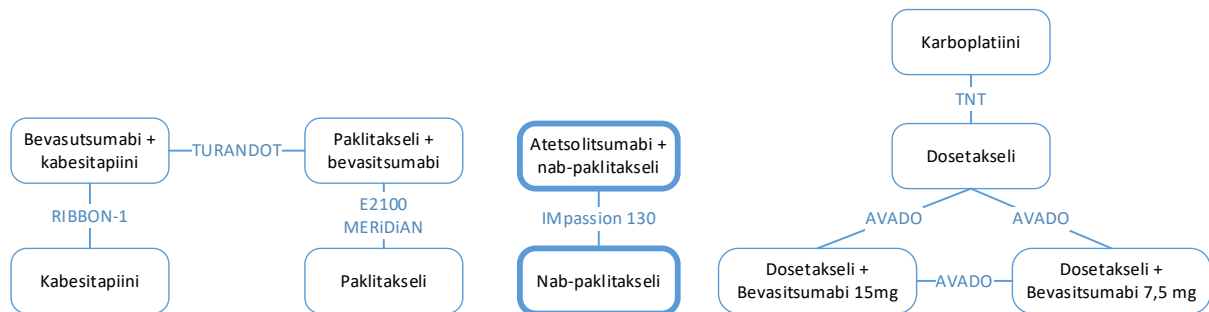
Verkostometa-analyyssin tavoite oli verrata atetso+nP-hoidon suhteellista vaikutusta (PFS, OS, ORR, asteen 3 - 5 haittatapahtumat ja hoidon keskeytys haittatapahtumista johtuen) paikallisesti edenneen tai metastasoituneen kolmoisnegatiivisen rintasyövän hyväksytyihin ensilinjan hoitovaihtoehtoihin. Kustannusvaikuttavuusanalyysissä (luku 4) käytettiin verkostometa-analyyssin OS- ja PFS-tuloksia atetso+nP- ja paklitakseli-vertailun osalta.

Tietoverkostot, johon myyntiluvan haltijan meta-analyysi perustuu, on esitetty **kuvioissa 1 ja 2**. Yhteenveto verkostometa-analyyssiin mukaan otetuista tutkimuksista on **taulukossa 1**. Verkostometa-analyyssissä on huomioitu tulokset vain kolmoisnegatiivista rintasyöpää sairastavilta potilailta (16 - 100 % tutkimusten hoitoaiepopulaatioista).

IMPpassion130-tutkimuksen hoitoja (atetso+nP vs. lume+nP) ei ole verrattu muihin tietoverkkoon mukaan otettuihin hoitovaihtoehtoihin satunnaistetussa kliinisessä tutkimuksessa. Sen takia verkostometa-analyyssissä tietoverkkoa on yhdistetty kaltaistamalla (matching adjustment). Kaltaistamisen perustuu tutkimusten yksilötason dataan AVADO, E2100 IMPpassion130, MERiDiAN, RIBBON-1 ja TURANDOT tutkimusten osalta.



Liitekuvio 1. Tietoverkosto, jota myyntiluvan haltija on käyttänyt kaltaistetussa epäsuorassa vertailussa. Analyysin tavoite oli arvioida atetso+nP-hoidon suhteellista PFS-vaikutusta sen hoitovaihtoehtoihin verrattuna. Laatikot kuvaavat verkostometa-analyyssiin mukaan otettuja hoitovaihtoehtoja. Hoitoa yhdistävä viiva tarkoittaa, että kyseisiä hoitoja on verrattu kliinisessä tutkimuksessa. **PFS** = elinaika ennen taudin etenemistä
Lähde: Fimean piirtämä kuva, myyntiluvan haltijan verkostometa-analyyssiraportti ja NICE (2).



Liitekuvio 2. Tietoverkosto, jota myyntiluvan haltija on käyttänyt kaltaistetussa epäsuorassa vertailussa. Analyysin tavoite oli arvioida atetso+nP-hoidon suhteellista OS-vaikutusta sen hoitovaihtoehtoihin verrattuna. Laatikot kuvaavat verkostometa-analyyssiin mukaan otettuja hoitovaihtoehtoja. Hoitoa yhdistävä viiva tarkoittaa, että kyseisiä hoitoja on verrattu kliinisessä tutkimuksessa. **OS** = elinaika
Lähde: Fimean piirtämä kuva, myyntiluvan haltijan verkostometa-analyyssiraportti, NICE (2).

Liitetaulukko. Verkostometa-analyysiin mukaan otetut tutkimukset.

Study (reference)	Design	Location	Inclusion criteria	Treatment arms	N	TNBC, n (%)
AVADO (3, 4)	Phase III, double blind RCT	International (24 countries)	HER2- LR or MBC Age ≥ 18 years ECOG PS 0 or 1 Previous chemotherapy for LR or metastatic disease not permitted	Docetaxel, 100 mg/m ² on day 1 (3-week cycle)	241	43 (22)
				Docetaxel, 100 mg/m ² on day 1 Bevacizumab, 7,5 mg/kg on day 1 (3-week cycle)	248	55 (22)
				Docetaxel, 100 mg/m ² on day 1 Bevacizumab, 7,5 mg/kg on day 1 (3-week cycle)	247	60 (24)
CALGB40502 (5, 6)	Phase III, open-label RCT	USA	Stage IV or IIIC BC not amenable to local therapy Age ≥ 18 years ECOG PS 0 or 1 No prior chemotherapy for metastatic disease or prior treatment with bevacizumab was allowed	Paclitaxel, 90/m ² on days 1, 8 and 15 Bevacizumab, 10mg/kg on days 1 and 15 (28 day cycles)	275	73 (26)
				Nab-paclitaxel, 1500/m ² on days 1, 8 and 15 Bevacizumab, 10mg/kg on days 1 and 15 (28 day cycles)	267	65 (24)
				Ixabepilone, 16/m ² on days 1, 8 and 15 Bevacizumab, 10mg/kg on days 1 and 15 (28 day cycles)	241	63 (26)
E2100 (7, 8)	Phase III, open label RCT	USA and Canada	MBC, Females, Age ≥ 18 years ECOG PS 0 or 1 No prior cytotoxic therapy for MBC	Paclitaxel, 90/m ² on days 1, 8 and 15 Bevacizumab, 10mg/kg on days 1 and 15 (28 day cycles)	347	121 (35)
				Paclitaxel, 90/m ² on days 1, 8 and 15 (28 day cycles)	326	109 (33)
IMpassion130 (9)	Phase III, double blind RCT	International (41 countries)	LA or metastatic TNBC Age ≥ 18 years, ECOG PS or 1 No prior chemotherapy or prior targeted systemic therapy for inoperable LA or metastatic TNBC	Nab-paclitaxel 100 mg/m ² on days 1, 8 and 15 Atezolizumab, 840 mg (IV) on days 1 and 15 (28 day cycles)	185 ^a	185 (100)
				Nab-paclitaxel 100 mg/m ² on days 1, 8 and 15 (28 day cycles)	184 ^a	184 (100)
MERiDIAN (10 - 12)	Phase III, doubleblind RCT	International (USA, Russian, Europe and South America)	HER2- LR or MBC Age ≥ 18 years, ECOG PS ≤ 2 No previous chemotherapy for LR or metastatic disease permitted	Paclitaxel, 90/m ² on days 1, 8 and 15 (28 day cycles)	242	39 (16,1)
				Paclitaxel, 90/m ² on days 1, 8 and 15 Bevacizumab, 10 mg/kg on days 1 and 15 (28-day cycles)	239	39 (16,3)
RIBBON-1 (13)	Phase III, double blind RCT	International (22 countries)	LR or MBC Age ≥ 18 years, ECOG PS 0 or 1 Previous chemotherapy for LR or metastatic disease not permitted	Capecitabine, 1000 mg/m ² bd on days 1 and 14 (21-day cycle)	206	50 (24,3)
				Capecitabine, 1000 mg/m ² bd on days 1 and 14 Bevacizumab, 15mg/kg (IV) once every cycle (21-day cycle)	409	87 (21,3)
TNT (14 - 17)	Phase III, open label RCT	UK	TNBC or BRCA1 or BRCA2 mutation carrier with any ER, PgR, HER2 status Females, Age ≥ 18 years, ECOG PS 0-2	Carboplatin AUC 6 every 3 weeks for six cycles	188	174 (92,5)
				Docetaxel 100 mg/m ² every 3 weeks for six cycles	188	180 (95,8)
TURANDOT (18 - 21)	Phase III, open label RCT	International (Europe and Israel)	HER2- LR or MBC Females Age ≥ 18 years ECOG PS 0-2 No prior chemotherapy for LR or MBC	Paclitaxel, 90mg/m ² on days 1, 8 and 15 Bevacizumab, 10mg/kg on days 1 and 15 (28-day cycles)	285	63 (22)
				Capecitabine, 1000/m ² bd on days 1-14 Bevacizumab, 10mg/kg on days 1 and 15 (21-day cycles)	279	67 (24)

BC = breast cancer; **BRCA** = Breast Cancer gene; **ECOG PS** = Eastern Cooperative Oncology Group performance status; **ER** =estrogen receptor; **HER2** = human epidermal growth factor receptor-2; **HER2-** = human epidermal growth factor receptor-2 negative; **LA** = locally advanced; **LR** = locally recurrent; **MBC** = metastatic breast cancer; **NMA**s = network meta-analyses; **PgR** = progesterone receptor; **RCT**=randomised controlled trial; **TNBC** = triple negative breast cancer

^a PD-L1+ population. **Lähde:** NICE, Committee Papers (2)

Lähteet (verkostometa-analyysiin mukaan otetut tutkimukset)

- (1) Batson S. Atezolizumab in first-line triple negative breast cancer. Systematic review and meta-analysis feasibility report. 2018 (myyntiluvan haltijan Fimealle toimittama, ei-julkinen raportti).
- (2) National Institute for Health and Care Excellence (NICE). Atezolizumab with nab-paclitaxel for treating PD L1-positive, triple-negative, advanced breast cancer [ID1522] [siteerattu 13.11.2019]. <https://www.nice.org.uk/guidance/indevelopment/gid-ta10433>
- (3) Miles D, Chan A, Dirix L, ym. Phase III study of bevacizumab plus docetaxel compared with placebo plus docetaxel for the first-line treatment of human epidermal growth factor receptor 2–negative metastatic breast cancer. *J Clin Oncol*. 2010;28(20):3239-47.
- (4) Pivot X, Schneeweiss A, Verma S, ym. Efficacy and safety of bevacizumab in combination with docetaxel for the first-line treatment of elderly patients with locally recurrent or metastatic breast cancer: results from AVADO. *Eur J Cancer*. 2011;47(16):2387-95.
- (5) Rugo H, Barry W, Moreno-Aspitia A, ym. Abstract GS3-06: Long-term follow-up of CALGB 40502/NCCTG N063H (Alliance): A randomized phase III trial of weekly paclitaxel (P) compared to weekly nanoparticle albumin bound nab-Paclitaxel (NP) or ixabepilone (Ix) +/- bevacizumab as first-line therapy for locally recurrent or metastatic breast cancer (MBC). *Cancer Res*. 2018;78(4 Supplement):GS3-06.
- (6) Rugo HS, Barry WT, Moreno-Aspitia A, ym. Randomized Phase III Trial of Paclitaxel Once Per Week Compared With Nanoparticle Albumin-Bound Nab-Paclitaxel Once Per Week or Ixabepilone With Bevacizumab As First-Line Chemotherapy for Locally Recurrent or Metastatic Breast Cancer: CALGB 40502/NCCTG N063H (Alliance). *J Clin Oncol*. 2015;33(21):2361-9.
- (7) Gray R, Bhattacharya S, Bowden C, Miller K, Comis RL. Independent review of E2100: a phase III trial of bevacizumab plus paclitaxel versus paclitaxel in women with metastatic breast cancer. *J Clin Oncol*. 2009;27(30):4966-72.
- (8) Miller K, Wang M, Gralow J, ym. Paclitaxel plus bevacizumab versus paclitaxel alone for metastatic breast cancer. *N Engl J Med*. 2007;357(26):2666-76.
- (9) Schmid P, Adams S, Rugo HS, ym. Atezolizumab and Nab-Paclitaxel in Advanced Triple-Negative Breast Cancer. *N Engl J Med*. 2018;379(22):2108-2121.
- (10) Masuda N, Takahashi M, Nakagami K, ym. First-line bevacizumab plus paclitaxel in Japanese patients with HER2-negative metastatic breast cancer: subgroup results from the randomized Phase III MERiDiAN trial. *Jpn J Clin Oncol*. 2017;47(5):385-392.
- (11) Miles D, Cameron D, Bondarenko I, ym. Bevacizumab plus paclitaxel versus placebo plus paclitaxel as first-line therapy for HER2-negative metastatic breast cancer (MERiDiAN): A double-blind placebo-controlled randomised phase III trial with prospective biomarker evaluation. *Eur J Cancer*. 2017;70:146-155.
- (12) Miles D, Cameron D, Hilton M, Garcia J, O'Shaughnessy J. Overall survival in MERiDiAN, a double-blind placebo-controlled randomised phase III trial evaluating first-line bevacizumab plus paclitaxel for HER2-negative metastatic breast cancer. *Eur J Cancer*. 2018;90:153-155.
- (13) Robert NJ, Diéras V, Glaspy J, ym. RIBBON-1: randomized, double-blind, placebo-controlled, phase III trial of chemotherapy with or without bevacizumab for first-line treatment of human epidermal growth factor receptor 2-negative, locally recurrent or metastatic breast cancer. *J Clin Oncol*. 2011;29(10):1252-60.
- (14) Tovey H, Bliss J, Tutt A, et al. Managing non-proportionality of hazards (PH) within TNT: a randomised phase III trial of carboplatin compared to docetaxel for patients with metastatic or recurrent locally advanced triple negative (TN) or brca1/2 breast cancer (BC). *Trials*. 2015;16(Suppl 2):P150.
- (15) Tutt A, Cheang M, Kilburn L, ym. Abstract S6-01: *BRCA1* methylation status, silencing and treatment effect in the TNT trial: A randomized phase III trial of carboplatin compared with docetaxel for patients with metastatic or recurrent locally advanced triple negative or BRCA1/2 breast cancer (CRUK/07/012). *Cancer Res*. 2017;77 (4 Supplement): S6-01.
- (16) Tutt A, Tovey H, Cheang MCU, ym. Carboplatin in BRCA1/2-mutated and triple-negative breast cancer BRCAness subgroups: the TNT Trial. *Nat Med*. 2018;24(5):628-637.
- (17) Tutt A., Ellis P, Kilburn L, ym. Abstract S3-01: The TNT trial: A randomized phase III trial of carboplatin (C) compared with docetaxel (D) for patients with metastatic or recurrent locally advanced triple negative or *BRCA1/2* breast cancer (CRUK/07/012). *Cancer Res*. 2015;75(9 Supplement):S3-01.
- (18) Brodowicz T, Lang I, Kahan Z, ym. Selecting first-line bevacizumab-containing therapy for advanced breast cancer: TURANDOT risk factor analyses. *Br J Cancer*. 2014;111(11):2051-7.
- (19) Lang I, Brodowicz T, Ryvo L, Kahan Z, ym. Bevacizumab plus paclitaxel versus bevacizumab plus capecitabine as first-line treatment for HER2-negative metastatic breast cancer: interim efficacy results of the randomised, open-label, non-inferiority, phase 3 TURANDOT trial. *Lancet Oncol*. 2013;14(2):125-33.
- (20) Lang I, Inbar MJ, Kahán Z, ym. Safety results from a phase III study (TURANDOT trial by CECOG) of first-line bevacizumab in combination with capecitabine or paclitaxel for HER-2-negative locally recurrent or metastatic breast cancer. *Eur J Cancer*. 2012;48(17):3140-9.

(21) Zielinski C, Láng I, Inbar M, ym. Bevacizumab plus paclitaxel versus bevacizumab plus capecitabine as first-line treatment for HER2-negative metastatic breast cancer (TURANDOT): primary endpoint results of a randomised, open-label, non-inferiority, phase 3 trial. *Lancet Oncol.* 2016;17(9):1230-9.

Liite 10. Meneillään olevat faasin III -tutkimukset, jossa atezolizumabia sisältävää hoitoa tutkitaan kolmoisnegatiivisen rintasyövän hoidossa.

Myyntiluvan haltija toimitti Fimean käyttöön ClinicalTrials.gov -tietokantahaun (Interventional Studies | Triple Negative Breast Cancer | Atezolizumab | Phase 2, 3) tulokset.

Fimea toisti myyntiluvan haltijan haun ClinicalTrials.gov -tietokantaan 2.9.2019. Haun tuloksena tunnistettiin, IMpassion130-tutkimuksen lisäksi 23 tutkimusta (6 faasin III ja 17 faasin II tutkimusta). Yhteenveto faasin III -tutkimuksista on taulukossa.

Acronym (NCT number)	Title	Enrollment	Primary completion date
IMpassion131 (NCT03125902)	A Study of Atezolizumab and Paclitaxel Versus Placebo and Paclitaxel in Participants With Previously Untreated Locally Advanced or Metastatic Triple Negative Breast Cancer (TNBC)	600	01/2020
IMpassion132 (NCT03371017)	A Study of the Efficacy and Safety of Atezolizumab Plus Chemotherapy for Patients With Early Relapsing Recurrent Triple-Negative Breast Cancer	350	07/2019
(NCT03281954)	Clinical Trial of Neoadjuvant Chemotherapy With Atezolizumab or Placebo in Patients With Triple-Negative Breast Cancer Followed After Surgery by Atezolizumab or Placebo	1 520	12/2013
IMpassion030 (NCT03498716)	A Study Comparing Atezolizumab (Anti PD-L1 Antibody) In Combination With Adjuvant Anthracycline/Taxane-Based Chemotherapy Versus Chemotherapy Alone In Patients With Operable Triple-Negative Breast Cancer	2 300	01/2022
IMpassion031 (NCT03197935)	A Study to Investigate Atezolizumab and Chemotherapy Compared With Placebo and Chemotherapy in the Neoadjuvant Setting in Participants With Early Stage Triple Negative Breast Cancer	324	09/2020
NeoTRIPaPDL1 (NCT02620280)	Neoadjuvant Therapy in TRIPle Negative Breast Cancer With antiPDL1	278	05/2022

Liite 11. Lääkkeiden hinnat, joita on käytetty kustannusvaikuttavuusanalyysissä.

Drug	Composition 1 (mg)	Composition 2 (mg)	Composition 3 (mg)	Composition 4 (mg)	List Price 1	List Price 2	List Price 3	List Price 4
Atezolizumab	840				3624,60			
Nab-paclitaxel	100				374,00			
Paclitaxel	150	300			18,56	37,12		
Docetaxel	20	80	140	160	8,55	33,00	69,00	59,03
Vinorelbine	50	250			90,00	375,00		
Eribulin	0,88				381,94			
Gemcitabine	200	1 000	1 500	2 000	9,90	16,66	24,99	33,33
Carboplatin	50	150	450	600	6,19	11,11	22,22	33,33
Capecitabine	150	500			0,71	0,78		

Lähde: myyntiluvan haltijan kustannusvaikuttavuusraportti

Liite 12. Myyntiluvan haltijan herkkyy- ja skenaarioanalyysien tuloksia atetso-nP- ja paklitakseli-hoidon vertailulle. Analyseistä on raportoitu ne, joissa inkrementaalinen kustannusvaikuttavuussuhde poikkeaa $\pm 10\%$ perusanalyysistä.

Parameter	Base case analysis	Scenario	Cost difference	QALY difference	ICER (€/QALY)
Base case			101 789	0,974	104 539
Discounting	3 %	0 %	105 119	1,227	85 705
		Costs 3 % treatment effect 0 %	101 798	1,227	82 997
		Cost 0 %, treatment effect 3 %	105 119	0,974	107 950
Time horizon	35 years	5 years	97 407	0,483	201 589
		10 years	99 887	0,731	136 612
		20 years	101 261	0,900	112 457
Parametric distribution OS	Atezolizumab + nabPaclitaxel: Log-logistic	Weibull	99 276	0,518	191 831
		Log-normal	102 049	1,016	100 490
		Generalized Gamma	99 767	0,606	164 571
		Exponential	100 467	0,715	140 478
Parametric distribution, TTOT ^a	Atezolizumab + nabPaclitaxel: KM with Exponential tail	Log-logistic / log-logistic	136 174	0,974	139 841
		Gompertz / log-logistic	135 628	0,974	139 281
		Exponential / log-logistic	106 022	0,974	108 877
		Log-logistic- / Generalized gamma	132 686	0,974	136 259
		Log- logistic / Weibull	132 470	0,974	136 038
Parametric distribution, TTOT ^b	Actual treatment duration (no cap)	KM with log-logistic tail	136 421	0,974	140 095
		KM with Gompertz tail	136 720	0,974	140 403
		KM with Weibull tail	102 553	0,974	105 315
Treatment duration	Actual treatment duration (no cap)	Until progression	139 032	0,974	142 777

^a Ate / nab-paclitaxel (eri jakaumat)

^b Ate & nab-paclitaxel (samat jakaumat)

The logo for Fimea, the Finnish Medicines Agency. It features the word "fimea" in a lowercase, sans-serif font. The letter "f" is blue with a small pink horizontal bar at its top. The letters "i", "e", "a", and "d" are also blue. The letters "m" and "e" are a lighter shade of blue. The background of the page is white with a large, abstract, light blue geometric shape in the bottom left corner.

Lääkealan turvallisuus- ja kehittämiskeskus

Säkerhets- och utvecklingscentret
för läkemedelsområdet

Finnish Medicines Agency

ISBN 978-952-7299-07-4