

Sasitutumabigovitekaani
edenneen
kolmoisnegatiivisen
rintasyövän hoidossa

Uusien sairaalalääkkeiden arviointi

FIMEA KEHITTÄÄ
ARVIOI JA INFORMOI

4/2022

Sasitutumabigovitekaani edenneen kolmoisnegatiivisen rintasyövän hoidossa

Fimea kehittää, arvioi ja informoi
-julkaisusarja 4/2022

Julkaisuajankohta maaliskuu/2022
Julkaisupaikka: Kuopio

© Lääkealan turvallisuus-
ja kehittämiskeskus
Fimea 2022

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 978-952-7299-34-0
ISSN-L 1799-7135
ISSN 1799-7143 (verkkojulkaisu)

Arviointiryhmä

Essi Wikman

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

Antti Hyvärinen

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

Kliiniset asiantuntijat

Liisa Pylkkänen

LT, dosentti, syöpätautien
erikoislääkäri, ylilääkäri
Lääkealan turvallisuus- ja
kehittämiskeskus Fimea
Ei arviointiin liittyviä
sidonnaisuuksia

Leena Vehmanen

LT, dosentti, syöpätautien
erikoislääkäri
Lääkealan turvallisuus- ja
kehittämiskeskus Fimea
Erikoislääkäri, KHSHP,
konservatiivinen tulosalue,
syöpätaudit
Ei arviointiin liittyviä
sidonnaisuuksia

*Kliininen asiantuntija osallistuu
arvioinnin suunnitteluun ja
arviointiaiheen rajaukseen sekä
kommentoi arviointiryhmän
tuottamaa materiaalia, mutta ei
osallistu arviointiraportin
kirjoittamiseen. Arviointiryhmä
huomioi kliinisen asiantuntijan
kommentit arvioinnissa
tarpeelliseksi katsomassaan
laajuudessa. Arviointiraportin
lopullisesta sisällöstä vastaa
kokonaisuudessaan
arviointiryhmä.*

Sisällysluettelo

Tiivistelmä.....	5
Resumé	6
Abstract	7
Lyhenteet	9
1. Arvioinnin tavoite.....	10
2. Arvioitava hoito ja terveysongelma	11
2.1. Kolmoisnegatiivinen rintasyöpä.....	11
2.2. Hoitovaihtoehdot kolmoisnegatiivisen rintasyövän hoidossa	11
2.3. Sasisutsumabigovitekaani	11
2.4. Muiden maiden suositukset ja meneillään olevat HTA-arvioinnit	12
3. Kliininen vaikuttavuus ja turvallisuus	13
3.1. Sasisutsumabigovitekaanin vaikutuksia koskevat tutkimukset	13
3.1.1.ASCENT-tutkimus.....	14
3.1.2.IMMU-132-01-tutkimus	16
3.2. Sasisutsumabigovitekaanin vaikutus hoidon lopputuloksiin.....	17
3.2.1.ASCENT-tutkimuksen tulokset.....	17
3.2.2.IMMU-132-01-tutkimuksen tulokset.....	21
3.3. Alaryhmäanalyysit.....	22
3.4. Epäsuora vertailu	22
3.5. Turvallisuus.....	23
3.5.1.Hoitoon liittyvät haittatapahtumat	25
3.5.2.Annoksen pienentämiseen ja hoidon keskeyttämiseen tai lopettamiseen johtaneet haittatapahtumat.....	25
3.5.3.Kuolemat	25
3.5.4.Vakavat haittatapahtumat	25
3.5.5.Erityisen mielenkiinnon kohteena olevat haittatapahtumat (AESI).....	25
3.5.6.Immunologiset haittatapahtumat	26
3.6. Meneillään olevat tutkimukset	26
3.7. Pohdinta.....	26
4. Kustannusvaikuttavuus.....	28
4.1. Myyntiluvan haltijan analyysissä käytetyt menetelmät	28
4.1.1.Mallin rakenne	29
4.1.2.Vertailuhoidot.....	29
4.1.3.Terveysvaikutukset	29
4.1.4.Mallissa huomioidut haittatapahtumat	31
4.1.5.Terveysteen liittyvä elämänlaatu	31
4.1.6.Hoidon kesto.....	31
4.1.7.Resurssien käyttö ja kustannukset.....	32
4.2. Myyntiluvan haltijan esittämät tulokset	33
4.2.1.Perusanalyysin tulokset	33
4.2.2.Herkkyys- ja skenaarioanalyysit	34
4.2.3.Skenaario sasisutsumabigovitekaanin alennetulla hinnalla	35

4.3. Pohdinta.....	35
5. Kustannukset ja budjettivaikutus	37
5.1. Kustannusten arvioinnissa käytetyt menetelmät.....	37
5.2. Potilasmääräarvio	37
5.2.1. Myyntiluvan haltijan arvio potilasmäärästä	37
5.2.2. Fimean arvio potilasmäärästä	38
5.3. Potilaskohtaiset kustannukset	39
5.3.1. Myyntiluvan haltijan arvio potilaskohtaisista kustannuksista	39
5.3.2. Fimean arvio potilaskohtaisista kustannuksista	39
5.4. Budjettivaikutus.....	40
5.4.1. Myyntiluvan haltijan arvio budjettivaikutuksesta	40
5.4.2. Fimean arvio budjettivaikutuksesta	40
5.5. Pohdinta.....	41
6. Johtopäätökset	42
Lähteet	43
Liitteet	45

Tiivistelmä

Wikman E, Hyvärinen, A. Sasiutsumabigovitekaani edenneen kolmoisnegatiivisen rintasyövän hoidossa. Lääkealan turvallisuus- ja kehittämiskeskus Fimea. Fimea kehittää, arvioi ja informoi -julkaisusarja 4/2022. 66 s. ISBN 978-952-7299-34-0.

Avainsanat: sasiutsumabigovitekaani, kolmoisnegatiivinen rintasyöpä, kustannusvaikuttavuus

Sasiutsumabigovitekaani on Trop-2:een kohdennettu vasta-ainekonjugoitu solunsalpaaja. Se on tarkoitettu käytettäväksi monoterapiana leikkaukseen soveltumattoman tai metastasoituneen kolmoisnegatiivisen rintasyövän hoitoon aikuispotilaille, jotka ovat saaneet kahta tai useampaa aikaisempaa systeemistä hoitoa, joista vähintään yksi on annettu pitkälle edenneen taudin hoitoon. Tutkimusnäyttö sasiutsumabigovitekaanin tehosta ja turvallisuudesta perustuu pääosin faasin 3 satunnaistettuun ja avoimeen monikeskustutkimukseen (ASCENT), jossa sasiutsumabigovitekaania verrattiin hoitavan lääkärin valitsemiin kemoterapioihin (eribuliini, kapesitabiini, gemsitabiini tai vinorelbiini).

ASCENT-tutkimuksessa PFS-ajan mediaani oli sasiutsumabigovitekaanihaarassa 3,9 kuukautta pidempi kuin vertailuhoitohaarassa potilailla, joilla ei ole aivoetäpesäkkeitä (5,6 kk vs. 1,7 kk; HR: 0,41). Kokonaiselossaoloajan (OS) mediaani oli samassa potilaspopulaatiossa sasiutsumabigovitekaania saaneilla 5,4 kuukautta pidempi kuin vertailuhoitohaarassa (12,1 kk vs. 6,7 kk; HR: 0,48). Myös muiden toissijaisten lopputulosmuuttujien osalta havaittiin suotuisa vaikutus.

Tulokset terveyteen liittyvästä elämänlaadusta olivat pääosin samankaltaisia hoitohaarojen välillä ja terveyteen liittyvä elämänlaatu pysyi samalla tasolla kummassakin haarassa tutkimuksen lähtötilanteeseen verrattuna. Avoin tutkimusasetelma saattaa vaikuttaa tulosten tulkintaan, eikä tuloksista voida näin ollen tehdä luotettavia johtopäätöksiä.

Lähes kaikilla ASCENT-tutkimuksen turvallisuuspopulaation potilaista havaittiin vähintään yksi haittatapahtuma. Minkä tahansa asteisia hoitoon liittyviä haittatapahtumia ja ≥ 3 . asteen haittatapahtumia havaittiin sasiutsumabigovitekaanihaarassa enemmän kuin vertailuhoitohaarassa.

Myyntiluvan haltijan perusanalyysissä sasiutsumabigovitekaanin inkrementaalinen kustannusvaikuttavuussuhde nykyhoitoon verrattuna on 144 000 €/QALY. Mallinnuksen perusteella sasiutsumabigovitekaanihoidolla saavutettaisiin 0,7 vuotta ja 0,5 laatuainotettua elinvuotta enemmän kuin vertailuhoidolla. Suurin epävarmuus analyysissä liittyy OS-tulosten ekstrapolaatiojakauman valintaan. Fimean näkemyksen mukaan oikea suuruusluokka on todennäköisesti välillä 144 000–220 000 €/QALY.

Myyntiluvan haltijan arvion mukaan vuosittain 62 potilasta soveltuisi saamaan sasiutsumabigovitekaania. Fimean kliinisten asiantuntijoiden arvio soveltuvista potilaista on hieman tätä suurempi, noin 70–80 potilasta. Fimean arvion mukaan sasiutsumabigovitekaanin potilaskohtaiset lääke- ja annostelukustannukset ovat 72 000 €, kun hoidon kesto on 28 viikkoa. Vastaavasti vertailuhoidon potilaskohtaiset kustannukset ovat noin 2 600 €, kun hoidon kesto on 10 viikkoa. Fimean arvio sasiutsumabigovitekaanin budjettivaikutuksesta 70–80 potilaalle on 4,9–5,6 miljoonaa euroa, jota voidaan pitää budjettivaikutuksen maksimiarviona.

Resumé

Wikman E, Hyvärinen A. Sacituzumabgovitekan i behandlingen av avancerad trippelnegativ bröstcancer. Säkerhets- och utvecklingscentret för läkemedelsområdet Fimea. Publikationsserien Fimea utvecklar, utvärderar och informerar 4/2022. 66 s. ISBN 978-952-7299-34-0.

Nyckelord: sacituzumabgovitekan, trippelnegativ bröstcancer, kostnadseffektivitet

Sacituzumabgovitekan är antikropps-konjugerad cytostatika som riktats till Trop-2. Den är avsedd för monoterapeutisk användning i behandlingen av icke-resektabel eller metastaserad trippelnegativ bröstcancer hos vuxna patienter som har fått två eller flera tidigare systemiska behandlingar, varav minst en har tilldelats för behandlingen av en avancerad sjukdom. Forskningsbevisen om effekterna och säkerheten av sacituzumabgovitekan grundar sig huvudsakligen på en randomiserad och öppen fas 3-multicenterstudie (ASCENT) där man jämförde sacituzumabgovitekan med kemoterapi som läkaren valt (eribulin, kapecitabin, gemsitabin eller vinorelbin).

Medianen för PFS-tiden i ASCENT-forskningen var i sacituzumabgovitekangrenen 3,9 månader längre än hos patienter i jämförelsebehandlingsgrenen, som inte har metastaser i hjärnan (5,6 mån. vs. 1,7 mån; HR: 0,41). Medianen för total överlevnad (OS) hos patientpopulationen som fått sacituzumabgovitekan var 5,4 månader längre än för de jämförbara behandlingsalternativen (12,1 mån. vs. 6,7 mån; HR: 0,48). En positiv inverkan upptäcktes även för de andra sekundära resultatvariablernas del.

Resultaten angående hälsorelaterad livskvalitet var huvudsakligen lika mellan behandlingsalternativen och den hälsorelaterade livskvaliteten höll sig på samma nivå i bägge alternativ jämfört med utgångspunkten för forskningen. Den öppna forskningsplaneringen kan påverka tolkningen av resultaten och därmed kan inga tillförlitliga slutledningar göras utifrån resultaten.

Någon incident upptäcktes hos så gott som alla patienter i ASCENT-forskningens säkerhetspopulation. Incidenter på alla nivåer förknippade med behandlingen och incidenter på nivå ≥ 3 upptäcktes mer i sacituzumabgovitekangrenen än i jämförelsegrenen.

I grundanalysen, utförd av innehavaren av försäljningstillståndet, är sacituzumabgovitekans inkrementella kostnadseffektivitetskvot jämfört med nuvarande behandling 144 000 €/QALY. Utifrån modellen kunde man med sacituzumabgovitekanbehandling uppnå 0,7 år och 0,5 kvalitetsjusterat levnadsår mer än med jämförelsebehandling. Den största osäkerheten i analysen var förknippad till valet av extrapolationsfördelningen av OS-resultaten. Fimea anser att det korrekta beloppet sannolikt är 144 000–220 000 €/QALY.

Innehavaren av försäljningstillståndet uppskattar att 62 patienter skulle lämpa sig för sacituzumabgovitekan årligen. Fimeas kliniska sakkunniga uppskattade att antalet lämpliga patienter är aningen större, cirka 70–80 patienter. Enligt Fimeas uppskattning är de patientvisa läkemedels- och doseringskostnaderna för sacituzumabgovitekan 72 000 € när behandlingen varar i 28 veckor. De patientvisa kostnaderna i jämförelsebehandlingen är däremot cirka 2 600 € när behandlingen varar i 10 veckor. Fimeas uppskattning om sacituzumabgovitekans budgeteffekter för 70–80 patienter är 4,9–5,6 miljoner euro, vilket kan anses vara maximivärdet för budgeteffekten.

Abstract

Wikman E, Hyvärinen A. Sacituzumab govitecan in the treatment of advanced triple-negative breast cancer. Finnish Medicines Agency Fimea. Serial Publication Fimea Develops, Assesses and Informs 4/2022. 66 p. ISBN 978-952-7299-34-0.

Keywords: sacituzumab govitecan, triple-negative breast cancer, cost-effectiveness

Sacituzumab govitecan is a Trop-2-directed antibody-drug conjugate. It is indicated as monotherapy for the treatment of adult patients with unresectable or metastatic triple-negative breast cancer who have received two or more prior systemic therapies, including at least one of them for advanced disease. The research evidence on the safety and efficacy of sacituzumab govitecan is primarily based on a phase 3 randomised, open-label multi-centre study (ASCENT) where sacituzumab govitecan was compared to the chemotherapies chosen by the attending physician (eribulin, capecitabine, gemcitabine or vinorelbine).

In the ASCENT study, the median PFS in the sacituzumab govitecan arm was 3.9 months longer than in the comparator arm in patients without brain metastases (5.6 months vs. 1.7 months; HR: 0.41). In the same patient population, the median overall survival (OS) was 5.4 months longer in those who received sacituzumab govitecan than in the comparator arm (12.1 months vs. 6.7 months; HR: 0.48). A beneficial effect was also observed regarding the other secondary efficacy endpoints.

The results concerning health-related quality of life were mostly similar between the treatment arms, with the health-related quality of life remaining at the same level in both arms compared to the study baseline. The open-label study setting may affect the interpretation of results, so no reliable conclusions can be drawn from them.

Adverse events of any grade were observed in nearly all of the patients in the safety population of the ASCENT study. Treatment-related adverse events of any grade and grade ≥ 3 adverse events were more frequent in the sacituzumab govitecan arm than in the comparator arm.

In the marketing authorisation holder's base case analysis, the incremental cost-effectiveness ratio of sacituzumab govitecan as compared to the current therapy is €144,000/QALY. Based on the modelling, sacituzumab govitecan treatment would yield 0,7 years and 0,5 quality-adjusted life years more than the comparator therapy. The greatest uncertainty in the analysis relates to the choice of the extrapolation distribution of the OS results. In Fimea's view, the correct order of magnitude is probably in the range of €144,000–220,000/QALY.

According to the marketing authorisation holder's estimate, there would be 62 patients per year eligible to receive sacituzumab govitecan. In the estimate of Fimea's clinical experts, the number of eligible patients is slightly higher, around 70–80 patients. In Fimea's estimate, the medicine and dosage costs of sacituzumab govitecan per patient are €72,000 when the duration of treatment is 28 weeks. Conversely, the costs per patient of the comparator therapy are around €2,600 when the duration of treatment is 10 weeks. Fimea's estimate of the budget impact of sacituzumab govitecan for 70–80 patients is EUR 4.9–5.6 million, which can be considered as the maximum estimated budget impact.

Lääkealan turvallisuus- ja kehittämiskeskus Fimean lakisääteisiin 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.

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.

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	E erityisen mielenkiinnon kohteena olevat haittatapahtumat (adverse event of special interest)
AIC	Akaiken informaatiokriteeri
BIC	Bayesiläinen informaatiokriteeri
CBR	Kliininen hyötyosuus (clinical benefit rate)
DoR	Vasteen kesto (duration of response)
ECOG	Syöpäpotilaiden suorituskykyä kuvaava mittari (Eastern Cooperative Oncology Group)
EMA	Euroopan lääkevirasto (European Medicines Agency)
ESMO	Euroopan onkologiyhdistys (European Society of Medical Oncology)
HR	Hasardisuhde (hazard ratio)
ICER	Inkrementaalinen kustannusvaikuttavuussuhde (Incremental cost-effectiveness ratio)
IRC	Puolueeton arviointiryhmä (independent review committee)
ITT	Tutkimuksen hoitoaiepopulaatio (intention to treat population)
i.v.	Laskimoinfuusio (intravenosus)
LV	Luottamusväli
mTNBC	Metastasoitunut kolmoisnegatiivinen rintasyöpä
ORR	Objektiivinen vasteosuus (objective response rate)
OS	Kokonaiselossaoloaika (overall survival)
PD-1	Ohjelmoituneen solukuoleman proteiini 1 (Programmed Death 1)
PD-L1	Ohjelmoituneen solukuolemaproteiinin ligandi 1 (Programmed Death Ligand 1)
PFS	Elossaoloaika ennen taudin etenemistä (progression-free survival)
RECIST	Kriteeristö, jota käytetään kiinteiden kasvainten yhteydessä esimerkiksi taudin etenemisen ja hoitovasteen arviointiin (Response Evaluation Criteria in Solid Tumors)
QALY	Laatupainotettu elinvuosi (quality-adjusted life year)
SAE	Vakava haittatapahtuma (serious adverse event)
Trop-2	Trophoblast cell-surface antigen 2
TTD	Aika hoidon lopettamiseen (time to discontinuation)

1. Arvioinnin tavoite

Tämän arvioinnin tavoitteena on selvittää sasisutsumabigovitekaanin hoidollisia ja taloudellisia vaikutuksia leikkaukseen soveltumattoman tai metastasoituneen kolmoisnegatiivisen rintasyövän (mTNBC) hoidossa aikuispotilailla, jotka ovat saaneet kahta tai useampaa aikaisempaa systeemistä hoitoa, joista vähintään yksi on annettu pitkälle edenneen taudin hoitoon. Arviointiaiheen määrittely ja rajaus on esitetty tarkemmin **taulukossa 1**.

Taulukko 1. Arviointiaiheen määrittely ja rajaus.

Väestö	Leikkaukseen soveltumatonta tai metastasoitunutta kolmoisnegatiivista rintasyöpää sairastavat aikuispotilaat, jotka ovat saaneet kahta tai useampaa aikaisempaa systeemistä hoitoa, joista vähintään yksi on annettu pitkälle edenneen taudin hoitoon
Arvioitava lääkehoito	Sasisutsumabigovitekaani
Vertailuhoito	Eribuliini Kapesitabiini Gemsitabiini Vinorelbiini
Lopputulokset	Kokonaiselossaoloaika (OS) Elossaoloaika ennen taudin etenemistä (PFS) Aika taudin etenemiseen Vasteosuus (response rate) Aika seuraavaan hoitoon Elämänlaatu Vasteen kesto Hoidon haittavaikutukset Kustannukset Kustannusvaikuttavuus (€/QALY, €/LYG)

2. Arvioitava hoito ja terveysongelma

2.1. Kolmoisnegatiivinen rintasyöpä

Rintasyöpä on Suomessa naisten yleisin syöpä ja sen ikävakioitu ilmaantuvuus vuonna 2019 oli 170 per 100 000 henkilövuotta naisilla (1). Vuonna 2019 naisilla todettiin 5 136 uutta tapausta ja 892 rintasyöpään liittyvää kuolemaa (2). Kaikista rintasyöpätapauksista viiden vuoden suhteellinen ikävakioitu elossaolo-osuus on yli 90 % (2).

Kolmoisnegatiivisella rintasyövällä tarkoitetaan rintasyöpää, joka ei ilmennä estrogeeni- eikä progesteronireseptoreita (ER ja PR negatiiviset) eikä HER2 ole monistunut (3). Kolmoisnegatiiviseen rintasyöpään sairastuvat ovat keskimäärin muita rintasyöpäpotilaita nuorempia. Tauti voi edetä aggressiivisesti ja uusiutua muita rintasyövän alatyyppejä todennäköisemmin (4).

2.2. Hoitovaihtoehdot kolmoisnegatiivisen rintasyövän hoidossa

Suomen Rintasyöpäryhmä ry on päivittänyt hoitosuosituksensa vuonna 2021. Hoitosuosituksessa on kuvattu metastasoituneen rintasyövän hoitovaihtoehtoja, joista taksaanit ja antrasykliinit ovat tehokkaimpia. Kolmoisnegatiivisen rintasyövän solunsalpaajahoidon valinta ei muutoin poikkea muista alatyypeistä, mutta PD-L1-positiivisen taudin ensilinjan hoitoon suositellaan nab-paklitaxelin ja atetsolitsumabin yhdistelmää tietyin edellytyksin. Suosituksessa todetaan, että kolmannen linjan solunsalpaajahoitoja voidaan harkita, mikäli potilas on hyötynyt aikaisempien linjojen solunsalpaajahoidoista. (3)

Euroopan onkologiyhdistyksen (European Society of Medical Oncology, ESMO) suositus on päivitetty vuonna 2021. ESMOn hoitosuosituksessa todetaan, että sasisutsumabigovitekaania suositellaan ensisijaisesti niille kolmoisnegatiivista rintasyöpää sairastaville potilaille, jotka ovat aiemmin saaneet antrasykliiniä ja taksaania, ja joiden adjuvanttahoitoon on sisällynyt karboplatiini ja kapesitabiini, ja joilla ei ole BRCA¹-mutaation kaltaisia hoitoa ohjaavia tekijöitä. (5)

Fimean kliinisten asiantuntijoiden mukaan Suomen hoitokäytännöt noudattavat pääosin ESMOn suositusta. Tässä arvioinnissa vertailuhoitoina ovat **taulukossa 1** esitetyt hoitovaihtoehdot Fimean kliinisten asiantuntijoiden näkemyksiin ja sasisutsumabigovitekaanin tehotutkimukseen perustuen. Kolmannessa hoitolinjassa käytetään sellaista kemoterapiaa, jota ei ole jo aiemmin käytetty taudin etenemiseen saakka. **Taulukossa 1** esitetyistä vaihtoehdoista Fimean kliinisten asiantuntijoiden mukaan eribuliinia, gemsitabiinia ja kapesitabiinia käytetään tällä hetkellä suunnilleen yhtä paljon. Vinorelbiiniä ja varsinkin gemsitabiinia käytetään kolmoisnegatiivisen rintasyövän hoidossa useammin osana yhdistelmähoitoa kuin monoterapiana.

2.3. Sasisutsumabigovitekaani

Euroopan komissio on myöntänyt sasisutsumabigovitekaanille myyntiluvan marraskuussa 2021. Sasisutsumabigovitekaani on tarkoitettu käytettäväksi monoterapiana leikkaukseen soveltumattoman tai metastasoituneen kolmoisnegatiivisen rintasyövän (mTNBC) hoitoon

¹ Tuumorisuppressiogeneeni (Breast cancer gene).

aikuispotilaille, jotka ovat saaneet kahta tai useampaa aikaisempaa systeemistä hoitoa, joista vähintään yksi on annettu pitkälle edenneen taudin hoitoon.

Sasitutumabigovitekaani on Trop-2:een² kohdennettu vasta-ainekonjugoitu solunsalpaaja (6). Se koostuu Trop-2:n tunnistavasta humanisoidusta monoklonaalisesta IgG1κ-vasta-aineesta (sasitutumabi), ja tähän sitoutuneesta pienimolekyylisestä topoisomeraasi I:n estäjästä ja irinotekaanin aktiivisesta metaboliitista (SN-38) sekä nämä kaksi yhdistävästä hydrolysoituvasta linkkeristä. Kuhunkin vasta-ainemolekyyliin on sitoutunut noin 7–8 SN-38-molekyylä. Trop-2-proteiinia yli-ilmentyy monissa syöpäkasvaimissa.

Sasitutumabigovitekaanin suositeltu annos on 10 mg painokiloa kohti laskimoinfuusiona 21 päivän pituisen hoitosyklin päivinä 1 ja 8. Hoitoa jatketaan, kunnes tauti etenee tai ilmaantuu toksisia vaikutuksia, joita ei voida hyväksyä. (6)

2.4. Muiden maiden suositukset ja meneillään olevat HTA-arvioinnit

Liitteessä 1 on esitetty yhteenveto eräiden muiden maiden HTA-arviointielinten suosituksista tai kannanotoista. Ainoastaan Kanadassa on valmistunut suositus sasitutumabigovitekaanin käytöstä leikkaukseen soveltumattoman tai metastasoituneen kolmoisnegatiivisen rintasyövän hoidossa aikuispotilailla, jotka ovat saaneet kahta tai useampaa aikaisempaa systeemistä hoitoa, joista vähintään yksi on annettu pitkälle edenneen taudin hoitoon. Suosituksen mukaan käyttö edellyttää merkittävää hinnanalennusta. Inkrementaalinen kustannusvaikuttavuussuhde listahinnoin on 375 333 CAD/QALY, kun aikahorisonttina on viisi vuotta. 87 %:n hinnanalennuksella päästään ICER-arvoon 50 000 CAD/QALY. Muissa maissa arviointi on meneillään tai arvioinnin toteuttamisesta ei ole tietoa.

² Trophoblast cell-surface antigen 2.

3. Kliininen vaikuttavuus ja turvallisuus

3.1. Sasitutumabigovitekaanin vaikutuksia koskevat tutkimukset

Sasitutumabigovitekaanin vaikutuksia koskevat tutkimukset tunnistettiin kirjallisuushaulla³, Euroopan lääkeviraston (EMA) julkaisemasta arviointiraportista (7) sekä myyntiluvan haltijan toimittamasta materiaalista.

Tutkimusnäyttö sasitutumabigovitekaanin tehosta ja turvallisuudesta perustuu pääosin faasin 3 satunnaistettuun, avoimeen monikeskustutkimukseen (ASCENT), jossa sasitutumabigovitekaanin tehoa verrattiin hoitavan lääkärin valitsemiin kemoterapiavaihtoehtoihin (7,8). Lisäksi supportiivista näyttöä on saatu faasin 1/2 avoimesta annoksen määrittämistutkimuksesta (IMMU-132-01) (9). Yhteenveto tutkimuksista on esitetty **taulukossa 2**.

³ Kirjallisuushaku PubMed-tietokannasta (7.1.2022) hakutermein: (sacituzumab govitecan) OR (hRS7-SN38) OR (IMMU-132) AND (triple-negative breast cancer). Hakutuloksia löytyi 69, joista hylättiin 62.

Taulukko 2. Yhteenveto sositutsumabigovitekaanin vaikutuksia koskevista tutkimuksista.

	ASCENT	IMMU-132-01
Tutkimusasetelma	Faasin 3, satunnaistettu, avoin monikeskustutkimus	Faasin 1/2, avoin annoksen määrittämistutkimus
Tunnisteet	ClinicalTrials.gov: NCT02574455 EudraCT Number: 2017-003019-21 IMMU-132-05	ClinicalTrials.gov: NCT01631552
Potilaat	Leikkaukseen soveltumatonta tai metastasoitunutta kolmoisnegatiivista rintasyöpää (mTNBC) sairastavat aikuispotilaat, jotka ovat saaneet kahta tai useampaa aikaisempaa systeemistä hoitoa, joista vähintään yksi on annettu pitkälle edenneen taudin hoitoon	Erilaisia epiteelisyöpiä sairastavat aikuispotilaat (mukaan lukien metastasoitunutta kolmoisnegatiivista rintasyöpää (mTNBC) sairastavat aikuispotilaat, jotka ovat saaneet kahta tai useampaa aikaisempaa systeemistä hoitoa)
Interventio	Sositutsumabigovitekaani (n = 235)	Sositutsumabigovitekaani (n = 108)
Vertailuhoidot	Kemoterapiat (n = 233): - eribuliini - vinorelbiini - gemsitabiini - kapesitabiini	-
Ensisijainen lopputulosmuuttuja	Elossaoloaika ennen taudin etenemistä (PFS) potilailta, joilla ei ole aivoetäpesäkkeitä	Turvallisuus ORR (objektiivinen vasteosuus)
Toissijaiset lopputulosmuuttujat	Elossaoloaika ennen taudin etenemistä (PFS) koko ITT-populaatiossa Elossaoloaika (OS) Objektiivinen vasteosuus (ORR) Aika vasteen saavuttamiseen Vasteen kesto Aika taudin etenemiseen Kliininen vasteosuus (CBR) Turvallisuus	Vasteen kesto Aika vasteen saavuttamiseen Kliininen hyötyosuus (CBR) Elossaoloaika ennen taudin etenemistä (PFS) Elossaoloaika (OS) Farmakokinetiikka
Seuranta-ajan mediaani (vaihteluväli)	Analyysi 11.3.2020: ITT-populaatio: 8,4 kuukautta • 10,6 kk sositutsumabigovitekaanihaarassa • 6,3 kk kemoterapiahaarassa Potilaat, joilla ei ollut aivoetäpesäkkeitä: • 17,7 kk	12,6 kuukautta (0,3–64,0 kk)
Lähteet	(7–10)	(9,11–13)

3.1.1. ASCENT-tutkimus

ASCENT-tutkimukseen otettiin potilaita, joilla oli leikkaushoitoon soveltumaton paikallisesti edennyt tai metastasoitunut kolmoisnegatiivinen rintasyöpä (mTNBC), joka oli uusiutunut vähintään kahden aiemman (ei ylärajaa) rintasyövän vuoksi annetun solunsalpaajahoidon jälkeen. Tutkimuksessa 529 potilasta satunnaistettiin (1:1) samaan sositutsumabigovitekaania tai lääkärin määrittelemää kemoterapiaa (vertailuhoito).

Satunnaistaminen stratifioitiin aiempien hoitojen määrän (2–3 vs. > 3), aivoetäpesäkkeiden olemassaolon (kyllä/ei) ja maantieteellisen alueen (Pohjois-Amerikka vs. muu maailma) mukaan (7). Sisäänotto- ja poissulkukriteerit on kuvattu **liitteessä 2**. Tutkimuksen kulku ja vuokaavio potilasmäärästä on esitetty **liitteessä 3**.

Potilaat

ASCENT-tutkimukseen osallistuneiden potilaiden mediaani-ikä oli 54 vuotta. Aiemmin saatujen systeemisten hoitojen mediaanimäärä oli 4. Aivoetäpesäkkeitä oli ollut tai oli tutkimuksen alkaessa 12 %:lla potilaista. ECOG-suorituskykyluokka oli 43 %:lla potilaista 0 ja 57 %:lla potilaista 1. Kaikki potilaat olivat saaneet aiemmin taksaania. Yleisimpiä aiempia solunsalpaajahaittoja olivat syklofosfamidi (83 %), antrasykliini (83 %), mukaan lukien doksorubisiini (53 %), paklitakseli (78 %), karboplatiini (65 %), kapesitabiini (67 %), gemsitabiini (36 %), dosetakseli (35 %) ja eribuliini (33 %). Yhteensä 29 % potilaista oli saanut aiemmin PD-1/PD-L1-hoitoa. (6)

Kaikkien tutkimukseen osallistuneiden potilaiden ominaispiirteet tutkimuksen lähtötilanteessa (baseline data) on esitetty **liitteessä 4**.

ASCENT-tutkimuksessa 32 potilasta, jotka olivat satunnaistettu saamaan vertailuhoitoa, eivät saanut mitään lääkettä tutkimuksen puitteissa (n = 26) tai vetäytyivät tutkimuksesta ennen hoidon aloitusta (n = 6). Nämä 32 potilasta ovat mukana tehoanalyysissä, mutta eivät turvallisuusanalyysissä.

Interventio ja vertailuhoito

Sasitutumabigovitekaania annosteltiin laskimoinfuusiona annoksella 10 mg/kg yhden 21 vuorokauden hoitosyklin päivinä 1 ja 8. Ennen sasitutumabigovitekaanin annostelua potilaille suositeltiin annettavan esilääkityksenä kuumetta alentavaa lääkettä, H1- tai H2-estäjiä tai kortikosteroideja. Annoksen pienentäminen, hoidon keskeyttäminen ja hoidon lopettaminen sallittiin sasitutumabigovitekaanihaarassa, mikäli potilailla ilmeni toksisuutta.

Vertailuhoito eli lääkärin valitsema kemoterapia päätettiin ennen satunnaistamista.

Kemoterapioita annosteltiin seuraavilla annoksilla:

- eribuliini: laskimoinfuusiona Pohjois-Amerikassa 1,4 mg/m² ja Euroopassa 1,23 mg/m² 21 vuorokauden hoitosyklin päivinä 1 ja 8
- kapesitabiini: suun kautta 1 000–1 250 mg/m² kaksi kertaa päivässä kahden viikon ajan, minkä jälkeen viikon tauko
- gemsitabiini: laskimoinfuusiona 800–1 200 mg/m² 28 vuorokauden hoitosyklin päivinä 1, 8 ja 15
- vinorelbiini: laskimoinfuusiona 25 mg/m² kerran viikossa

Molemmissa hoitohaaroissa esilääkityksenä annettiin kahden tai kolmen lääkkeen yhdistelmä kemoterapiasta johtuvan pahoinvoinnin ja oksentelun estämiseksi. Lisäksi kaikille potilaille annettiin lääkkeitä pahoinvoinnin, oksentelun ja ripulin estämiseksi kotona otettaviksi.

Hoidon kesto ja mahdolliset jatkohoidot

Sasitutumabigovitekaanihaarassa hoidon keston mediaani oli 4,4 kuukautta ja vertailuhoitohaarassa 1,3 kuukautta. Vastaavasti keskimääräinen hoidon kesto oli 6,2 kuukautta sasitutumabigovitekaanihaarassa ja 2,1 kuukautta vertailuhoitohaarassa. Lopullisessa analyysijankohdassa (data cut-off 11.3.2020) 15 potilasta (6 %) sasitutumabigovitekaanihaarassa ja 0 potilasta vertailuhoitohaarassa sai vielä tutkimuslääkettä. Tietoja mahdollisista jatkohoidoista ei ole julkaistu.

Lopputulosmuuttajat

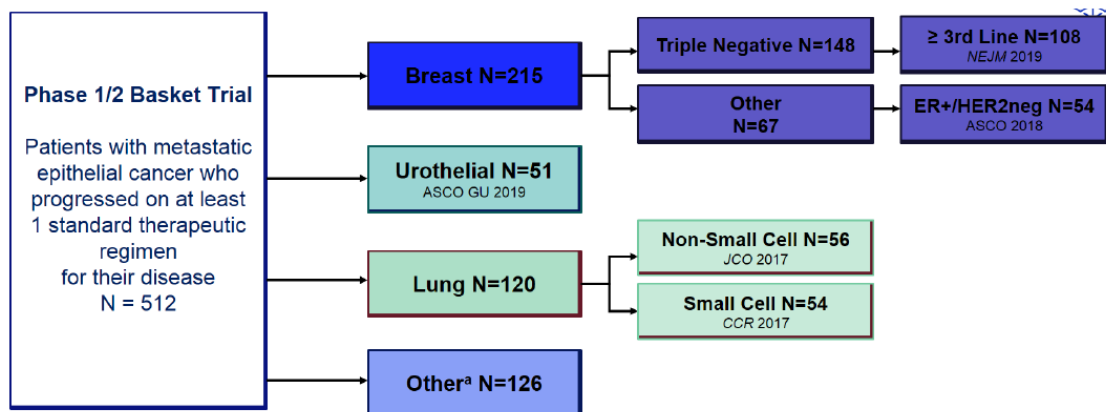
Ensisijainen lopputulosmuuttaja oli elossaoloaika ennen taudin etenemistä (PFS) puolueettoman arviointikomitean (IRC) arvioimana RECIST³ version 1.1 mukaan määriteltynä potilailla, joilla ei ole aivoetäpesäkkeitä (7).

Toissijaisia lopputulosmuuttajia olivat PFS arvioituna koko hoitoaiepopulaatiossa (ITT-populaatio), OS arvioituna ITT-populaatiossa ja potilailla, joilla ei ollut aivoetäpesäkkeitä, objektiivinen hoitovasteosuus (ORR), vasteen kesto (DOR) ja aika vasteen saavuttamiseen RECIST⁴ version 1.1 mukaan määriteltynä sekä terveyteen liittyvä elämänlaatu ja turvallisuus. (7) Tulosuuttajia testattiin hierarkkisessa järjestyksessä eli ensisijaisen lopputulosmuuttujan tulos täytyi olla merkitsevä, jotta tarkastelussa siirryttiin tärkeisiin toissijaisiin (PFS ja OS) lopputulosmuuttajiin. Lopputulosmuuttajat on määritelty tarkemmin liitteessä 5.

3.1.2. IMMU-132-01-tutkimus

Faasin 1/2 IMMU-132-01-tutkimuksessa oli mukana 108 etäpesäkkeistä kolmoisnegatiivista rintasyöpää sairastavaa potilasta, jotka saivat sasisutsumabigovitekaania (kuvio 1). Potilaiden tauti oli joko uusiutunut tai se oli hoitoon reagoimaton kahden aiemman hoidon jälkeen.

Figure 26 IMMU-132-01 Basket Trial Tumor Cohorts



^aTumor types also included in the Phase I/III Basket Trial: SCLC, Colorectal, Esophageal, PDC, Epithelial Ovarian, Endometrial, Gastric Adenocarcinoma, HRPc, GBM, SCCHN, Hepatocellular, Renal Cell.
ER+, estrogen receptor-positive; HER2-, human epidermal growth factor receptor 2-negative; Trop-2, trophoblast cell surface antigen-2.

Kuvio 1. Kuvaus IMMU-132-01-tutkimuksesta.

IMMU-132-01-tutkimuksessa potilaat saivat sasisutsumabigovitekaania laskimoinfuusiona 10 mg/kg 21 vuorokauden hoitosyklin päivinä 1 ja 8. Ensisijainen lopputulosmuuttaja oli objektiivinen vasteosuus (ORR) tutkijan arvioimana RECIST version 1.1 kriteerein. Toissijaisia lopputulosmuuttajia olivat vasteen kesto, aika vasteen saavuttamiseen, kliininen vasteosuus (CBR) ja PFS tutkijan arvioimana sekä OS.

IMMU-132-01-tutkimukseen osallistuneista potilaista 87 % oli ≤ 65-vuotiaita, ja 99 % oli naisia. ECOG-suorituskykyluokka oli 71 %:lla potilaista 1 ja lopuilla 0. Aiempien syöpähoitojen mediaanimäärä oli 3. Platinaa oli saanut 77 % potilaista, gemsitabiinia 55 %, kapesitabiinia 51 % ja eribuliinia 45 %.

⁴ Response Evaluation Criteria in Solid Tumors

IMMU-132-01-tutkimuksesta on saatavilla tuloksia lopullisesta analyysistä (data cut-off 1.3.2019). 97,2 % potilaista oli lopettanut sasisutsumabigovitekaanhoidon ja yleisin syy hoidon lopettamiseen oli taudin eteneminen (78,7 %). Suurin osa potilaista oli myös lopettanut tutkimuksessa (90,7 %), ja 80,6 %:lla potilaista syy tutkimuksen lopettamiseen oli kuolema.

3.2. Sasisutsumabigovitekaanin vaikutus hoidon lopputuloksiin

3.2.1. ASCENT-tutkimuksen tulokset

Tässä raportoidaan ASCENT-tutkimuksen tuloksia pääosin lopullisesta analyysiajankohdasta (data cut-off 11.3.2020) (**taulukko 3**). Aivoetäpesäkepotilaat sisältävästä ITT-populaatiosta on EPARissa esitetty tuloksia myös päivitetyn analyysin tietokannan lukitsemisajankohdasta (database lock) 25.2.2021. Päivitetyt tulokset sisältävät lisätietoja 17 potilaasta, ja ne vahvistavat lopullisen analyysin tuloksia.

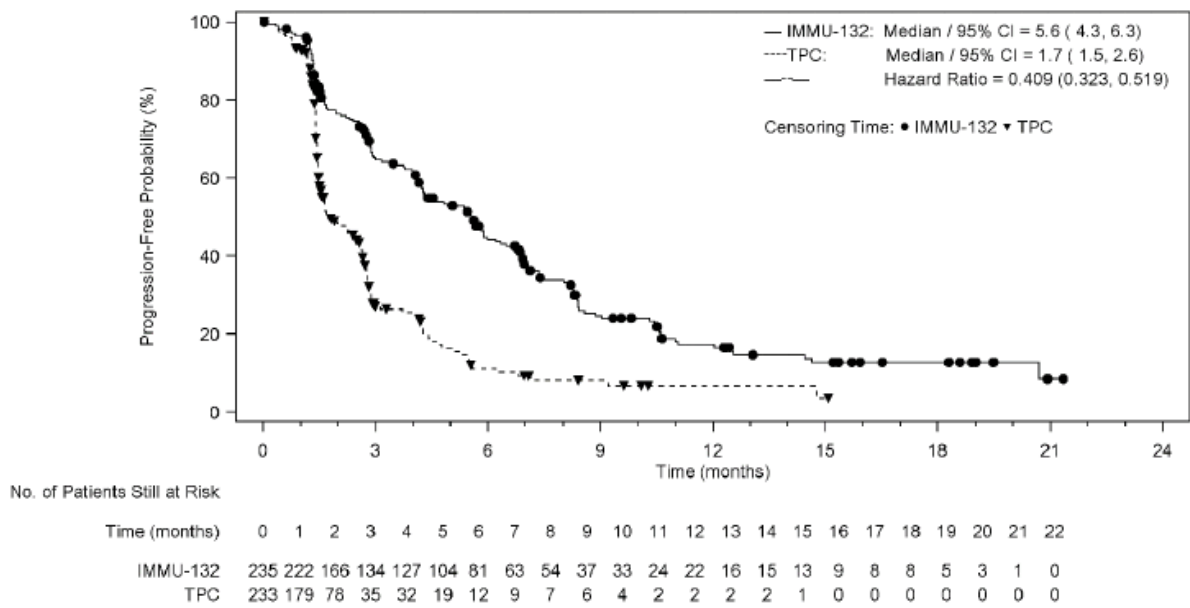
Taulukko 3. Yhteenveto keskeisistä ASCENT-tutkimuksen tuloksista (data cut-off 11.3.2020) (7).

	Potilaat, joilla ei ole aivoetäpesäkkeitä		ITT-populaatio	
	Sasitutumabi-govitekaani (n = 235)	Vertailuhoito (n = 233)	Sasitutumabi-govitekaani (n = 267)	Vertailuhoito (n = 262)
Elossaoloaika ennen taudin etenemistä (PFS)				
PFS-tapahtumia, n (%)	166 (71)	150 (65)	190 (71)	171 (65)
PFS-mediaani, kuukautta (95 %:n LV ^a)	5,6 (4,3–6,3)	1,7 (1,5–2,6)	4,8 (4,1–5,8)	1,7 (1,5–2,5)
HR (95 %:n LV)	0,41 (0,32–0,52)		0,43 (0,35–0,54)	
6 kuukauden PFS-osuus, n (95 %:n LV ^b)	44,2 (37,3–50,9)	11,0 (6,4–17,1)	40,6 (34,2–46,9)	10,7 (6,4–16,3)
12 kuukauden PFS-osuus, n (95 %:n LV ^b)	17,2 (11,8–23,5)	6,7 (3,0–12,5)	16,2 (11,2–22,0)	6,0 (2,7–11,2)
Elossaoloaika (OS)				
Kuolleiden määrä, n (%)	155 (66)	185 (79)	179 (67)	206 (79)
OS-mediaani, kuukautta (95 %:n LV ^a)	12,1 (10,7–14,0)	6,7 (5,8–7,7)	11,8 (10,5–13,8)	6,9 (5,9–7,7)
HR (95 %:n LV)	0,48 (0,38–0,59)		0,51 (0,41–0,62)	
6 kuukauden OS-osuus, n (95 %:n LV ^b)	50,7 (43,9–57,0)	22,2 (16,8–28,0)	48,8 (42,5–54,8)	23,0 (17,8–28,5)
12 kuukauden OS-osuus, n (95 %:n LV ^b)	–	6,6 (2,4–13,6)	–	6,8 (2,8–13,1)
Hoitovasteen saavuttaminen (ORR) ja vasteen kesto IRC arvioimana				
Objektiivinen hoitovasteosuus (CR tai PR), n (%)	82 (35)	11 (5)	83 (31)	11 (4)
• täydellinen vaste (CR), n (%)	10 (4)	2 (1)	–	–
• osittainen vaste (PR), n (%)	73 (27)	9 (4)	–	–
Vasteen keston mediaani, kuukautta (95 %:n LV ^a)	6,3 (5,5–9,0)	3,6 (2,8–)	6,3 (5,5–9,0)	3,6 (2,8–)
• stabiili tauti, n (%)	81 (35)	62 (27)	–	–
• progressiivinen tauti, n (%)	54 (23)	89 (38)	–	–

^a Luottamusväli mediaanille on laskettu Brookmeyer-Crowley-metodilla. ^b Estimaatti ja luottamusväli PFS/OS-osuuksille on saatu Kaplan-Meier-estimaateista. **IRC:** puolueeton arviointikomitea.

PFS-tulokset potilailla, joilla ei ole aivoetäpesäkkeitä

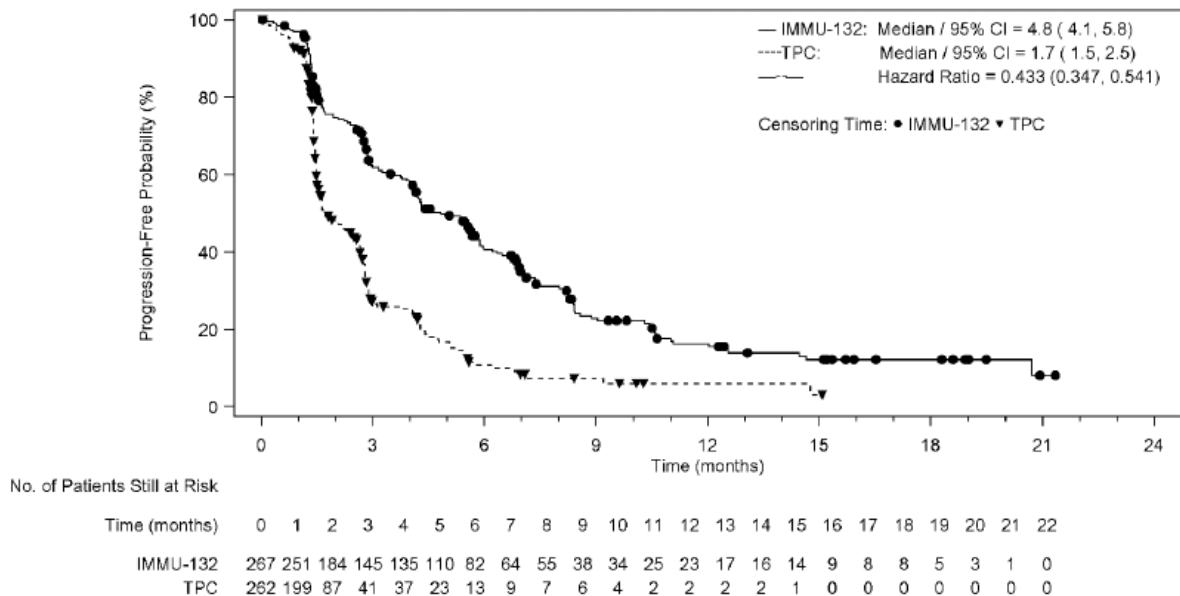
ASCENT-tutkimuksen päätulosmuuttuja oli PFS potilailla, joilla ei ole aivoetäpesäkkeitä. Lopullisessa analyysijankohdassa sasitutumabigovitekaanihaarassa PFS:n mediaaniaika oli 3,9 kuukautta pidempi kuin vertailuhoitohaarassa (5,6 kk vs. 1,7 kk; HR: 0,41; 95 %:n LV: 0,32–0,52, p-arvo < 0,0001) (**kuvio 2**).



Kuvio 2. ASCENT-tutkimuksen PFS-tulokset potilailla, joilla ei ole aivoetäpesäkkeitä kuvattuna Kaplan-Meier-käyrillä. **IMMU-132:** sasisutsumabigovitekaani; **TPC:** lääkärin valitsema hoito (vertailuhoito).

PFS-tulokset ITT-populaatiossa

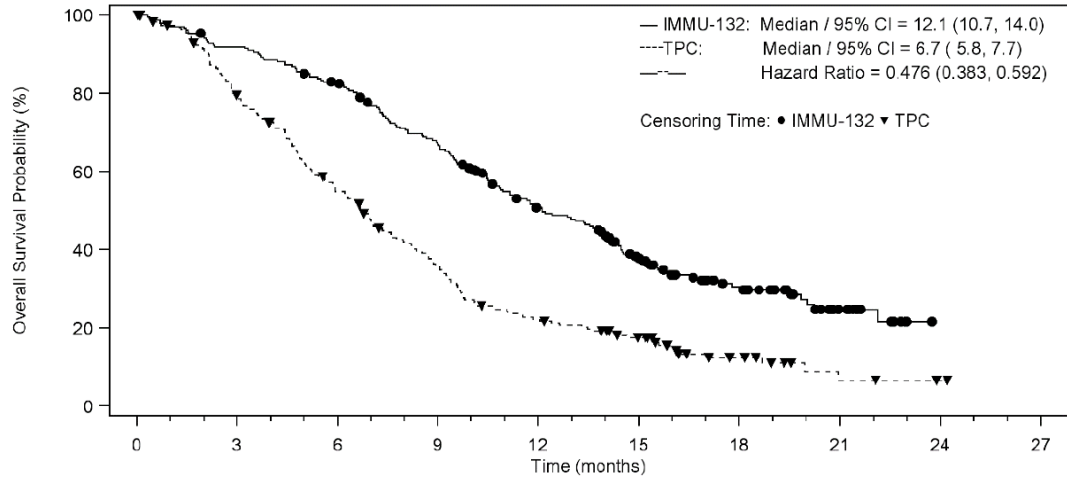
Toissijaisena lopputulosmuuttujana ASCENT-tutkimuksessa oli PFS mitattuna koko ITT-populaatiosta. Sasisutsumabigovitekaanihaarassa PFS:n mediaaniaika oli 3,1 kuukautta pidempi kuin vertailuhoitohaarassa koko ITT-populaatiossa (4,8 kk vs. 1,7 kk; HR: 0,43; 95 %:n LV: 0,35–0,54, p-arvo < 0,0001) (**kuvio 3**).



Kuvio 3. ASCENT-tutkimuksen PFS-tulokset ITT-populaatiossa kuvattuna Kaplan-Meier-käyrillä. **IMMU-132:** sasisutsumabigovitekaani; **TPC:** lääkärin valitsema hoito (vertailuhoito).

Kokonaiselossaoloaika

OS-mediaaniaika oli sasisutsumabigovitekaanihaarassa 5,4 kuukautta pidempi kuin vertailuhoitohaarassa potilailla, joilla ei ole aivoetäpesäkkeitä (12,1 kk vs. 6,7 kk; HR: 0,48; 95 %:n LV: 0,38–0,59, p-arvo < 0,0001) (**kuvio 4**).

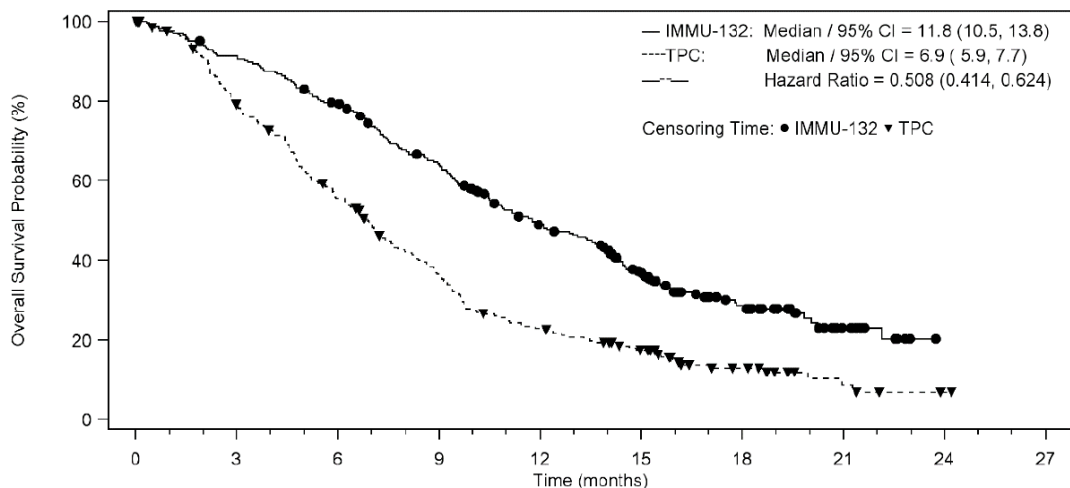


No. of Patients Still at Risk

Time (months)	0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15	16	17	18	19	20	21	22	23	24	25
IMMU-132	235	220	220	214	205	197	190	174	161	153	135	110	107	101	90	70	52	43	37	30	21	13	8	1	0	0
TPC	233	214	200	173	156	134	117	99	87	74	56	50	45	41	37	30	20	14	11	7	4	3	3	2	1	0

Kuvio 4. ASCENT-tutkimuksen OS-tulokset potilailla, joilla ei ole aivoetäpesäkkeitä kuvattuna Kaplan-Meier-käyrillä. **IMMU-132**: sasisutsumabigovitekaani; **TPC**: lääkärin valitsema hoito (vertailuhoito).

Vastaavasti koko ITT-populaatiossa OS-mediaaniaika oli 5,9 kuukautta pidempi sasisutsumabigovitekaanihaarassa verrattuna vertailuhoitohaaraan (11,8 kk vs. 6,9 kk; HR: 0,51; 95 %:n LV: 0,41–0,62, p-arvo < 0,0001) (**kuvio 5**).



No. of Patients Still at Risk

Time (months)	0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15	16	17	18	19	20	21	22	23	24	25
IMMU-132	267	260	250	242	232	219	208	189	174	164	145	127	116	109	98	76	56	46	39	31	21	13	8	1	0	0
TPC	262	239	222	192	174	150	132	113	97	84	64	58	52	46	42	34	24	17	14	9	6	5	3	2	1	0

Kuvio 5. ASCENT-tutkimuksen OS-tulokset ITT-populaatiossa kuvattuna Kaplan-Meier-käyrillä. **IMMU-132**: sasisutsumabigovitekaani; **TPC**: lääkärin valitsema hoito (vertailuhoito).

Vasteosuus ja vasteen kesto

Sasitutumabigovitekaanihaarassa suurempi osuus potilaista saavutti IRC:n arvioimana objektiivisen hoitovasteen (täydellinen tai osittainen vaste) verrattuna vertailuhoitohaaraan potilailla, joilla ei ollut aivoetäpesäkkeitä (35 % vs. 5 %) sekä koko ITT-populaatiossa (31 % vs. 4 %).

Vasteen keston mediaani oli IRC:n arvioimana 2,7 kuukautta pidempi sasitutumabigovitekaanihaarassa verrattuna vertailuhoitohaaraan sekä potilailla, joilla ei ollut aivoetäpesäkkeitä, että koko ITT-populaatiossa. Mediaaniaika vasteen saavuttamiseen oli samankaltainen sasitutumabigovitekaanihaarassa (1,54 kk) ja vertailuhoitohaarassa (1,45 kk).

Terveysten liittyvä elämänlaatu

Terveysten liittyvää elämänlaatua mitattiin EORTC-QLQ-C30⁵-mittarilla. Tuloksia tarkasteltiin ITT-populaatiosta potilailta, jotka olivat täyttäneet vähintään yhden EORTC-QLQ-C30-mittarin asteikon tutkimuksen alkaessa (baseline) ja joilla oli vähintään yksi mitattava arvio lähtötilanteen jälkeen (post-baseline visits). Terveysten liittyvän elämänlaadun analyysiin otettiin mukaan 419 potilasta: 239 potilasta, jotka saivat sasitutumabigovitekaania ja 183 potilasta, jotka saivat vertailuhoitoa eli lääkärin valitsemaa kemoterapiaa. (7,14,15)

Pienin tärkeä ero (minimal important difference, MID) otettiin huomioon vertailtaessa sasitutumabigovitekaanin ja vertailuhoidon välistä non-inferioriteettia ja superioriteettia. Yleistä terveydentilaa (global health status/QoL), fyysistä toimintakykyä, roolitoimintaa (role functioning), kipua ja uupumusta käsiteltiin analyysin pääulottuvuuksina. Loput ulottuvuudet olivat analyysissä toissijaisia ulottuvuuksia. Kaikissa pääulottuvuuksissa sasitutumabigovitekaani oli non-inferiorinen vertailuhoitoon verrattuna. Sasitutumabigovitekaania saaneiden tulokset olivat kuitenkin huonompia kuin vertailuhoitoa saaneilla ripulin osalta. (15)

Terveysten liittyvän elämänlaadun tulokset eivät MID-arvojen perusteella muuttuneet lähtötilanteesta kummassakaan hoitohaarassa millään ulottuvuudella (16). Avoin tutkimusasetelma saattaa vaikuttaa tulosten tulkintaan, eikä tuloksista voida näin ollen tehdä luotettavia johtopäätöksiä (7).

3.2.2. IMMU-132-01-tutkimuksen tulokset

IMMU-132-01-tutkimuksesta on saatavilla tuloksia lopullisesta analyysistä (data cut-off 1.3.2019). Yhteenveto tuloksista on esitetty **taulukossa 4**. Alaryhmäanalyysijä tehtiin iän, ECOG-suorituskykyluokan ja aiempien hoitojen määrän mukaan. Vasteosuuksissa ei havaittu eroja alaryhmien välillä.

⁵ European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire Core 30

Taulukko 4. Yhteenveto IMMU-132-01-tutkimuksen tuloksista tutkijan arvioimana (data cut-off 1.3.2019) (7).

	Kolmoisnegatiivista rintasyöpää sairastavat potilaat (n = 108)
Vasteen kesto (DOR), mediaani kk	7,7
Aika vasteen saamiseen, mediaani kk	2,0
CBR, %	45
PFS, mediaani kk	5,6
OS, mediaani kk	13,0
Objektiivinen vasteosuus (CR tai PR), n (%)	36 (33)
Paras kokonaisvaste, n (%)	
Täydellinen vaste (CR)	3 (2,8)
Osittainen vaste (PR)	33 (31)
Vakaa tauti (SD)	40 (37)
Vakaa tauti (SD) ≥ 6 kk	13 (12)
Progressiivinen tauti	28 (26)

CBR: kliininen vasteosuus (clinical benefit rate); **OS:** kokonaiselossaoloaika; **PFS:** elossaoloaika ennen taudin etenemistä.

3.3. Alaryhmäanalyysit

ASCENT-tutkimuksen PFS-tuloksia alaryhmäanalyyseistä koko ITT-populaatiosta on esitetty **liitteessä 6** (data cut-off 11.3.2020). Sasisutsumabigovitekaanin teho oli samankaltainen kaikissa ennalta määritellyissä alaryhmäanalyyseissä. Potilailla, joilla oli aivoetäpesäkkeitä, PFS:n HR oli 0,65 (0,35–1,22) (IRC arvioimana) ja OS:n HR oli 0,87 (0,47–1,63).

Sasisutsumabigovitekaanihoidon tehon ei siis voitu tässä alaryhmässä osoittaa eroavan vertailuhoidon tehosta.

ASCENT-tutkimuksen protokollaan lisättiin toukokuussa 2018 eksploratiivinen analyysi, jossa tarkasteltiin sasisutsumabigovitekaanin tehoa potilaiden Trop-2-tuumori-ilmentymisen mukaisesti (7). Ainoastaan 60 %:lla potilaista oli saatavilla tieto Trop-2-ilmentymisestä, sillä sitä ei oltu vaadittu tutkimusprotokollassa. Pääosin hoidon tehoa kuvaavat tulokset (PFS, OS ja ORR) olivat kaikilla potilailla Trop-2-ilmentymisestä riippumatta sasisutsumabigovitekaanille suotuisat vertailuhoitoon verrattuna (7,10). EMAn arviointiraportissa (EPAR) todetaan, että saatavilla oleva aineisto ei tue sasisutsumabigovitekaanihoidon kohdentamista Trop-2-ilmentymisen mukaisesti (7).

Alaryhmäanalyysien tulosten perusteella ei voida sanoa, että jokin potilasryhmä hyötyisi hoidosta enemmän tai vähemmän kuin jokin toinen.

3.4. Epäsuora vertailu

Myyntiluvan haltija toimitti Fimean käyttöön järjestelmällisen kirjallisuuskatsauksen eri hoitovaihtoehtojen tehosta ja turvallisuudesta paikallisesti edenneen ja metastaattisen kolmoisnegatiivisen rintasyövän hoidossa. Tässä kappaleessa esitellään lyhyesti järjestelmällisen kirjallisuuskatsauksen tulokset, vaikka epäsuoraa vertailua ei lopulta voitu toteuttaa.

Kirjallisuuskatsaukseen löytyi kahdeksan kliinistä tutkimusta ja lisäksi muista lähteistä oli aiemmin tunnistettu 16 tutkimusta. Yhteensä 24 kliinistä tutkimusta otettiin lähempään tarkasteluun, ja sen perusteella 21 tutkimusta hylättiin eri syistä. Lopulliseen tarkasteluun valittiin ASCENT-tutkimuksen lisäksi kolme tutkimusta ([REDACTED]).



Kuvio 6. Myyntiluvan haltijan kirjallisuushaulla löydetyt tutkimukset ja mukana olleet vertailuhoidot. **TPC:** lääkärin valitsema hoito.

Tutkimuksissa oli suurta vaihtelua yhteisen vertailuhoidon eli lääkärin valitseman hoidon suhteen (**kuvio 6**). [REDACTED]

[REDACTED]. Näistä syistä epäsuoraa vertailua ei voitu toteuttaa.

3.5. Turvallisuus

Turvallisuuspopulaatio sisältää ASCENT-tutkimuksessa olleet potilaat, jotka saivat tutkimushoitoa sekä IMMU-132-01-tutkimuksessa olleet metastaattista kolmoisnegatiivista rintasyöpää sairastavat potilaat, jotka saivat sasisutsumabigovitekaania aloitusannoksella 10 mg/kg.

Turvallisuustuloksia on esitetty ASCENT-tutkimuksen lopullisesta analyysiajankohdasta (data cut-off 11.3.2020). Lopullisen analyysin (11.3.2020) ja päivitettyjen analyysien tulokset kuitenkin vastaavat toisiaan (7). Hoidon kesto lopullisessa analyysiajankohdassa on kuvattu **taulukossa 5**. Hoidon keston mediaani oli ASCENT-tutkimuksen sasisutsumabigovitekaanihaarassa 3,1 kuukautta pidempi kuin kemoterapiahaarassa.

Taulukko 5. Hoidon kesto ASCENT-tutkimuksen turvallisuuspopulaatiossa (7).

	ASCENT		IMMU-132-01	Yhteensä
	Sasitutumabi-govitekaani (n = 258)	Vertailuhoito (n = 244)	Sasitutumabi-govitekaani (n = 108)	Sasitutumabi-govitekaani (n = 366)
Keskiarvo, kk	6,2	2,1	7,6	6,6
Mediaani, kk (vaihteluväli)	4,4 (0,0–29,6)	1,3 (0,0–15,3)	5,1 (0,0–62,6)	4,9 (0,0–62,6)

Yhteenveto ASCENT- ja IMMU-132-01-tutkimuksessa ilmenneistä haittatapahtumista on esitetty **taulukossa 6**. Lähes kaikilla ASCENT-tutkimuksen turvallisuuspopulaation potilaista havaittiin jokin haittatapahtuma. Minkä tahansa asteisia hoitoon liittyviä haittatapahtumia ja ≥ 3 . asteen haittatapahtumia havaittiin ASCENT-tutkimuksen sasitutumabigovitekaanihaarassa enemmän kuin vertailuhoitohaarassa. (7)

Taulukko 6. Yhteenveto ASCENT- ja IMMU-132-01-tutkimusten aikana ilmenneistä haittatapahtumista (7).

	ASCENT, sasitutumabi-govitekaani (n = 258) n (% potilaista)	ASCENT, vertailuhoito (n = 224) n (% potilaista)	IMMU-132-01, sasitutumabi-govitekaani (n = 108) n (% potilaista)
Hoidon aikana ilmenneet haittatapahtumat			
Vähintään yksi haittatapahtuma	257 (99,6)	219 (97,8)	108 (100)
Vaikea, henkeä uhkaava tai kuoleman aiheuttanut haittatapahtuma (aste 3–5)	188 (72,9)	145 (64,7)	78 (72,2)
Vakava haittatapahtuma (SAE)	69 (26,7)	6 (28,6)	33 (30,6)
Hoidon lopettamiseen johtanut haittatapahtuma	12 (4,7)	12 (5,4)	4 (3,7)
Kuolemaan johtanut haittatapahtuma ^a	1 (0,4)	2 (0,9)	1 (0,9)
Hoitoon liittyvät haittatapahtumat			
Vähintään yksi haittatapahtuma	252 (97,7)	192 (85,7)	105 (97,2)
Kuolemaan johtanut haittatapahtuma	0 (0)	1 (0,4)	0 (0)

Haittatapahtuman vaikeusaste: 1 = lievä, 2 = kohtalainen, 3 = vaikea, 4 = henkeä uhkaava, 5 = kuoleman aiheuttava haittatapahtuma.

SAE: Vakava haittatapahtuma (serious adverse event): Lääkevalmisteen aiheuttama kuolemaan johtava, henkeä uhkaava, sairaalahoitoon aloittamista tai jatkamista vaativa, pysyvä tai merkittävään toimintaesteisyyteen tai -kyvyttömyyteen johtava vaikutus tai synnynnäinen anomalia tai epämuodostuma (Direktiivi 2001/83/EY).

^a Kuolemat 30 vuorokauden sisällä viimeisestä tutkimuslääkkeen annoksesta.

Kummassakin haarassa havaittiin yhtä paljon minkä tahansa asteisia haittatapahtumia (99,6 % sasitutumabigovitekaanihaarassa ja 97,8 % vertailuhoitohaarassa). Yleisimmät haittatapahtumat, joita havaittiin sasitutumabigovitekaanihaarassa useammin kuin vertailuhoitohaarassa olivat ripuli (65,1 % vs. 17,0 %), neutropenia (64,0 % vs. 43,8 %), pahoinvointi (62,4 % vs. 30,4 %), uupumus (51,6 % vs. 39,7 %), alopesia (46,9 % vs. 16,1 %), anemia (39,5 % vs. 27,7 %), ummetus (37,2 % vs. 23,2 %) ja oksentelu (33,3 % vs.

16,1 %). Haittatapahtumat, joita havaittiin kummassa tahansa hoitohaarassa vähintään 10 %:lla potilaista ASCENT-tutkimuksessa, on esitetty **liitteessä 7**.

3.5.1. Hoitoon liittyvät haittatapahtumat

Yleisimmät hoitoon liittyvät haittatapahtumat ASCENT-tutkimuksen olivat ripuli (sositutsumabigovitekaanihaarassa 65,1 % vs. vertailuhoitohaarassa 17,0 %), neutropenia (64,0 % vs. 43,8 %), pahoinvointi (62,4 % vs. 30,4 %), uupumus (51,6 % vs. 39,7 %), alopesia (46,9 % vs. 16,1 %), anemia (39,5 % vs. 27,7 %), ummetus (37,2 % vs. 23,2 %) ja oksentelu (33,3 % vs. 16,1 %).

3.5.2. Annoksen pienentämiseen ja hoidon keskeyttämiseen tai lopettamiseen johtaneet haittatapahtumat

ASCENT-tutkimuksessa annoksen pienentämiseen johtaneita haittatapahtumia havaittiin sositutsumabigovitekaanihaarassa 21,7 %:lla ja vertailuhoitohaarassa 26,3 %:lla potilaista. Näistä yleisimmät haittatapahtumat sositutsumabigovitekaanihaarassa olivat neutropenia (8,9 %) ja ripuli (4,7 %).

Hoidon keskeyttämiseen johtaneita haittatapahtumia ilmeni ASCENT-tutkimuksessa 62,8 %:lla sositutsumabigovitekaanihaarassa ja 38,8 %:lla vertailuhoitohaarassa. Neutropenia (46,1 %), ripuli (5,4 %), leukopenia (5,0 %) ja anemia (4,3 %) olivat yleisimmät sositutsumabigovitekaanihaarassa havaitut hoidon keskeyttämiseen johtaneet haittatapahtumat.

ASCENT-tutkimuksessa hoidon lopettamiseen johtaneita haittatapahtumia havaittiin sositutsumabigovitekaanihaarassa 4,7 %:lla ja vertailuhoitohaarassa 5,4 %:lla potilaista. Näistä yleisimmät haittatapahtumat sositutsumabigovitekaanihaarassa olivat uupumus (2 potilasta) ja keuhkokuume (2 potilasta).

3.5.3. Kuolemat

Ainoastaan yhdellä potilaalla havaittiin kuolemaan johtanut haittatapahtuma ASCENT-tutkimuksen sositutsumabigovitekaanihaarassa. Haittatapahtuma oli selkärankaan levinnyt etäpesäke (metastases to spine). Tämän ei katsottu liittyneen sositutsumabigovitekaanihoitoon.

ASCENT-tutkimuksen aikana havaittiin yhteensä 261 (71,3 %) kuolemaa. Suurin osa kuolemista havaittiin vähintään 30 päivän kuluttua viimeisimmän tutkimuslääkkeen annostelun jälkeen.

3.5.4. Vakavat haittatapahtumat

Vakavia haittatapahtumia havaittiin 26,7 %:lla potilaista ASCENT-tutkimuksen sositutsumabigovitekaanihaarassa. Näistä yleisimmät olivat kuumeinen neutropenia (5,0 %:lla potilaista), ripuli (3,5 %), neutropenia (2,7 %) ja keuhkokuume (2,7 %).

3.5.5. Erityisen mielenkiinnon kohteena olevat haittatapahtumat (AESI)

Sositutsumabigovitekaaniin liittyvät erityisen mielenkiinnon kohteena olevat haitat ovat neutropenia, anemia, infektiot, ruoansulatuskanavaan liittyvät haitat (ripuli, pahoinvointi, oksentelu), yliherkkyysoireet, interstitiaalinen keuhkosairaus (ILD), neuropatia ja uupumus (7). AESI-haittoja havaittiin yhteensä 94,6 %:lla potilaista ASCENT-tutkimuksessa.

Yleisin erityisen mielenkiinnon kohteena oleva haitta sositutsumabigovitekaanihaarassa oli ripuli, jota ilmeni minkä tahansa asteisena haittatapahtumana 65,1 %:lla, 3. asteen haittatapahtumana 11,3 %:lla ja vakavana haittatapahtumana 3,5 %:lla potilaista.

Neutropeniaa ilmeni 65,1 %:lla potilaista tässä haarassa. Anemiaa sen sijaan havaittiin 39,5 %:lla potilaista sasisutsumabigovitekaanihaarassa ja 27,7 %:lla vertailuhoitohaarassa. Yleisimmät yliherkkyysoireet olivat yskä (7,4 % sasisutsumabigovitekaanihaarassa ja 6,7 % vertailuhoitohaarassa) ja hengenahdistus (7,0 % vs. 6,7 %). Suurin osa yliherkkyysoireista eivät olleet vakavia, eivätkä johtaneet hoidon keskeyttämiseen tai lopettamiseen tai annoksen pienentämiseen. Interstitiaalista keuhkosairautta (ILD) havaittiin kahdella potilaalla sasisutsumabigovitekaanihaarassa ja yhdellä potilaalla vertailuhoitohaarassa. Neuropatiaa sen sijaan havaittiin 38 potilaalla (15 %) sasisutsumabigovitekaanihaarassa ja 49 potilaalla (22 %) vertailuhoitohaarassa. (7)

3.5.6. Immunologiset haittatapahtumat

Immunologisista haittatapahtumista on saatavilla tietoa ainoastaan IMMU-132-01-tutkimuksesta. Tutkimuksen mukaan 2 %:lla potilaista (2/106) havaittiin vasta-aineita lääkemolekyylä vastaan (anti-drug antibodies, ADA). (7)

3.6. Meneillään olevat tutkimukset

Meneillään olevia tutkimuksia sasisutsumabigovitekaanin tehosta kolmoisnegatiivisen rintasyövän hoidossa etsittiin ClinicalTrials.gov-tietokannasta. Tarkemmat hakukriteerit on esitetty liitteessä 8. Tietokannasta löytyi ainoastaan yksi meneillään oleva faasin 3 tutkimus. Kyseessä on avoin monikeskustutkimus (NCT04595565), jossa sasisutsumabigovitekaanin tehoa ja turvallisuutta verrataan lääkärin valitsemaan kemoterapiaan potilailla, jotka sairastavat HER2-negatiivista rintasyöpää ja joilla on jäännöstautia aiemman neoadjuvanttihoitona annetun kemoterapiahoidon jälkeen. Tutkimuksen arvioitu primääri valmistumisaika on vasta 12/2026.

Lisäksi tietokannasta löytyi tutkimuksia, joissa sasisutsumabigovitekaanin tehoa ja turvallisuutta tutkitaan faasin 3 tutkimuksissa uroteelikarsinooman ja ei-pienisoluisen keuhkosyövän hoidossa. Odotettavissa siis on, että sasisutsumabigovitekaanin käyttöaihe tulee laajenemaan lähivuosina.

3.7. Pohdinta

ASCENT-tutkimuksessa havaittiin sasisutsumabigovitekaanin suotuisa vaikutus vertailuhoitoon eli lääkärin valitsemaan kemoterapiaan verrattuna päätulosmuuttujan osalta. Tutkimuksessa PFS-ajan mediaani oli sasisutsumabigovitekaanihaarassa 3,9 kuukautta pidempi kuin vertailuhoitohaarassa potilailla, joilla ei ole aivoetäpesäkkeitä (5,6 kk vs. 1,7 kk; HR: 0,41). Kokonaiselossaoloajan (OS) mediaani oli tässä potilaspopulaatiossa sasisutsumabigovitekaania saaneilla 5,4 kuukautta pidempi kuin vertailuhoitohaarassa (12,1 kk vs. 6,7 kk; HR: 0,48). Myös muiden toissijaisten lopputulosmuuttujien osalta havaittiin suotuisa vaikutus. Tutkimuksen tulokset ovat jo lähes kypsiä. ASCENT-tutkimuksen alaryhmäanalyyysien tulosten perusteella ei voida sanoa, että jokin potilasryhmä hyötyisi hoidosta enemmän tai vähemmän kuin jokin toinen.

Terveysteen liittyvässä elämänlaadussa ei ollut eroja hoitohaarojen välillä, lukuun ottamatta EORTC-QLQ-C30-mittarin ripulia mittaavaa osa-aluetta, jonka osalta tulokset olivat huonompia sasisutsumabigovitekaanihaarassa. Terveysteen liittyvä elämänlaatu pysyi kummassakin tutkimushaarassa lähtötalanteeseen verrattuna samalla tasolla. Avoin tutkimusasetelma saattaa vaikuttaa tulosten tulkintaan, eikä tuloksista voida näin ollen tehdä luotettavia johtopäätöksiä.

Lähes kaikilla ASCENT-tutkimuksen turvallisuuspopulaation potilaista havaittiin jokin haittatapahtuma. Minkä tahansa asteisia hoitoon liittyviä haittatapahtumia ja ≥ 3 . asteen haittatapahtumia havaittiin sasisutsumabigovitekaanihaarassa enemmän kuin vertailuhoitohaarassa.

Fimean kliinisten asiantuntijoiden käsityksen mukaan merkittäviä haittoja ovat erityisesti ≥ 3 . asteen neutropenia ja ripuli, jotka edellyttävät potilaiden huolellista seuranta ja haittojen tunnistamista sekä tukitoimenpiteitä. Näitä haittoja todettiin sasisutsumabigovitekaanihoidon aikana selvästi enemmän kuin vertailuhoitoa saaneilla. Myös pahoinvointia, oksentelua ja ylävatsakipuja esiintyi sasisutsumabigovitekaanihoitoa saaneilla enemmän.

Ruoansulatuskanavaan kohdistuvien haittojen ennaltaehkäisyyn tulee kiinnittää huomiota. ASCENT-tutkimuksessa havaitut haittatapahtumat vaikuttivat kuitenkin olevan hallittavissa tavanomaisin keinoin eikä niiden arvioida olevan este lääkkeen käytölle.

ASCENT-tutkimuksessa sasisutsumabigovitekaanin tehoa ja turvallisuutta verrattiin ainoastaan neljään solunsalpaajahoitoon: eribuliini, kapesitabiini, gemsitabiini ja vinorelbiini. Myyntiluvan haltijan järjestelmällisen kirjallisuuskatsauksen perusteella ei ollut mahdollista tehdä epäsuoraa vertailua muihin mahdollisiin hoitoihin.

Fimean kliinisten asiantuntijoiden mukaan ASCENT-tutkimuksen vertailuhoitoja käytetään myös Suomessa vastaavassa hoitolinjassa. Suomen hoitokäytännöt eri solunsalpaajien keskinäisistä osuuksista poikkeavat kuitenkin jossain määrin ASCENT-tutkimuksen vastaavista. Fimean kliinisten asiantuntijoiden arvion mukaan eribuliinia, gemsitabiinia ja kapesitabiinia käytetään suunnilleen yhtä paljon. Vinorelbiinia ja varsinkin gemsitabiinia käytetään kolmoisnegatiivisessa rintasyövässä usein osana yhdistelmähoitoja, joiden vaste voi olla monoterapiaa parempi. Koska ASCENT-tutkimuksessa kaikkia solunsalpaajia annettiin monoterapiana, vertailuhoito ei mahdollisesti kaikilta osin ollut paras mahdollinen.

Sasisutsumabigovitekaani pidensi PFS-aikaa lähes neljällä kuukaudella ja kaksinkertaisti kokonaiselossaoloajan tavanomaisiin solunsalpaajiin verrattuna pitkälle edennyttä kolmoisnegatiivista rintasyöpää sairastavilla. Fimean kliinisten asiantuntijoiden näkemyksen mukaan ASCENT-tutkimuksen tulokset ovat kliinisesti merkittäviä. Usean aiemman hoitolinjan läpi edenneen kolmoisnegatiivisen rintasyövän hoito on haasteellista ja perinteisillä solunsalpaajilla hoitovasteet jäivät usein heikoiksi. Huomionarvoista on myös se, että ASCENT-tutkimuksessa yli neljäsosa potilaista oli saanut aiemmin immuno-onkologista hoitoa eikä se vaikuttanut hoitovasteen todennäköisyyteen.

4. Kustannusvaikuttavuus

Kustannusvaikuttavuuden arviointi perustuu myyntiluvan haltijan Fimealle toimittamaan ositettuun elinaikamalliin, jossa sasisutsumabigovitekaanihoitoa verrataan lääkärin valitsemaan hoitoon (eribuliini, vinorelbiini, gemitabiini tai kapesitabiini).

4.1. Myyntiluvan haltijan analyysissä käytetyt menetelmät

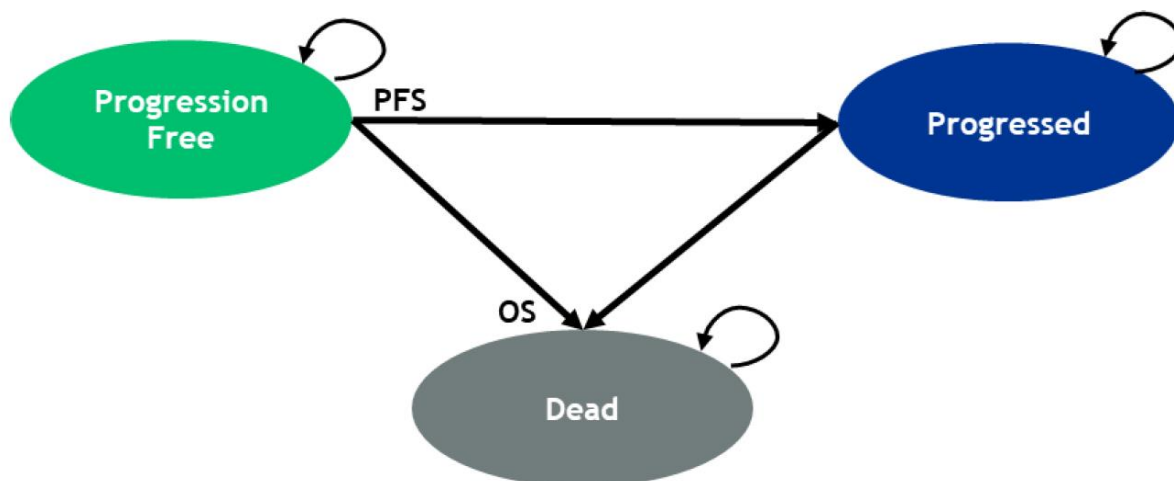
Taulukossa 7 on esitetty yhteenveto myyntiluvan haltijan kustannusvaikuttavuusanalyysissä käytetyistä menetelmistä. Mallinnuksen pohjana on käytetty tietoja pääosin ASCENT-tutkimuksesta.

Taulukko 7. Yhteenveto myyntiluvan haltijan kustannusvaikuttavuusanalyysissä käytetyistä menetelmistä.

Arvioinnin rajaus	
Väestö	Suomalaiset paikallisesti edennyttä tai etäpesäkkeistä kolmoisnegatiivista rintasyöpää sairastavat aikuispotilaat, jotka ovat saaneet vähintään kahta aiempaa systeemistä hoitoa, ja vähintään yksi hoidoista on ollut etäpesäkkeisen syövän hoitoon. Potilaiden ominaispiirteet (ASCENT-tutkimukseen perustuen): <ul style="list-style-type: none">• Naisten osuus ■■■ %• Ikä: ■ vuotta• Paino: ■■ kg• Ihon pinta-ala: ■■ m²
Arvioitava lääkehoito	Sasisutsumabigovitekaani
Vertailuhoito	Eribuliini (■■ %), vinorelbiini (■■ %), gemitabiini (■■ %) tai kapesitabiini (■■ %)
Lopputulokset	Inkrementaalinen kustannusvaikuttavuus (ICER), lisäelinvuodet (LYG), laatupainotetut elinvuodet (QALY), inkrementaaliset kustannukset
Menetelmät	
Taloudellisen arvioinnin menetelmä	Kustannusvaikuttavuusanalyysi (€/LYG), Kustannusutiliteettianalyysi (€/QALY)
Näkökulma	Terveydenhuollon maksaja, yhteiskunnan näkökulmaa tarkasteltu skenaarioanalyysissä
Mallin rakenne	Ositettu elinaikamalli (partitioned survival model)
Diskonttokorko	Kustannukset ja terveyshyödyt diskontattu 3 %:n diskonttokorolla
Aikahorisontti	20 vuotta
Syklin pituus	1 viikko (7 päivää)
Sasisutsumabigovitekaanihoidon tulosten ekstrapolointi	Perustuu ASCENT-tutkimukseen
Vertailuhoidojen tulosten ekstrapolointi	Perustuu ASCENT-tutkimukseen
Herkkyysanalyysit	Probabilistinen ja deterministinen herkkyysanalyysi

4.1.1. Mallin rakenne

Myyntiluvan haltijan toimittama malli on ositettu elinaikamalli, jossa terveyden tiloina ovat aika ennen taudin etenemistä, edennyt tauti ja kuolema (**kuvio 7**). Potilaat aloittavat etenemisvapaassa terveydentilassa (progression free), josta he siirtyvät edenneen taudin tilaan tai suoraan tilaan ”kuolema”. Potilaiden siirtymää tilaan ”edennyt tauti” mallinnettiin ASCENT-tutkimuksen PFS-tulosten perusteella ja potilaiden siirtymää tilaan ”kuolema” mallinnettiin vastaavasti OS-tulosten perusteella.



Kuvio 7. Myyntiluvan haltijan ositetun elinaikamallin rakenne.

4.1.2. Vertailuhoidot

Eri vertailuhoitoja eli lääkärin valitsemaa kemoterapiaa saavien potilaiden osuudet määräytyivät kustannusvaikuttavuusmallissa myyntiluvan haltijan kliinisen asiantuntijan näkemykseen. Osuudet erosivat ASCENT-tutkimuksen osuuksista (**taulukko 8**).

Taulukko 8. Eri kemoterapioita saavien potilaiden osuudet mallissa.

Hoito	Osuus mallissa (%) ^a	Osuus ASCENT-tutkimuksessa (%)
Eribuliini	■	53,1
Vinorelbiini	■	19,8
Gemsitabiini	■	14,5
Kapesitabiini	■	12,6

^a Perustuen myyntiluvan haltijan suomalaisen kliinisen asiantuntijan arvioon.

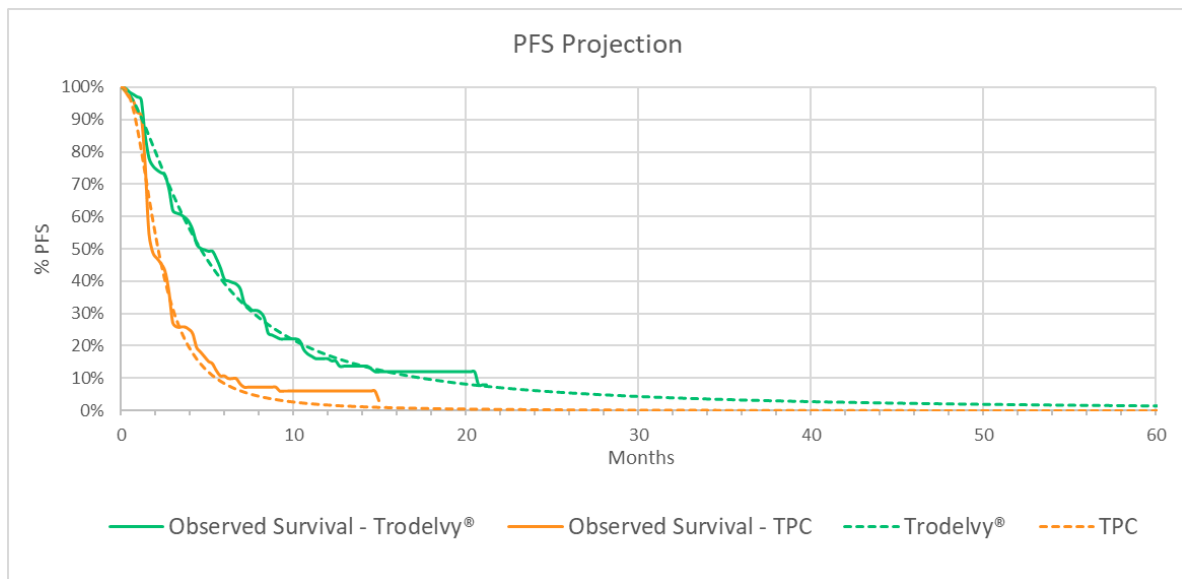
4.1.3. Terveysvaikutukset

Potilaiden osuus mallin eri tiloissa eri ajanhetkinä perustuu ASCENT-tutkimuksen tulosten ekstrapolointiin. Ekstrapolointi toteutettiin sovittamalla tutkimuksen havaintoihin (Kaplan-Meier-käyrät) useita jakaumia, joista valittiin tilastollisten kriteerien ja kliinisen uskottavuuden perusteella paras sovite. Tilastollisina kriteereinä käytettiin Akaiken informaatiokriteeriä (AIC) ja Bayesiläistä informaatiokriteeriä (BIC).

Elossaoloaika ennen taudin etenemistä (PFS)

Seitsemän eri tilastollista jakaumaa (eksponentiaalinen, Weibull-, Gompertz-, log-logistinen, lognormaali-, gamma- ja yleistetty gammajakauma) sovitettiin ASCENT-tutkimuksen PFS-tulosten Kaplan-Meier-käyriin. Log-logistisella jakaumalla saatiin paras sovite vertailuhoitoon AIC:n ja BIC:n mukaan määriteltynä. Sen sijaan lognormaalijakaumalla saatiin sositutsumabigovitekaanille paras sovite AIC:n ja BIC:n mukaan määriteltynä. Log-logistinen

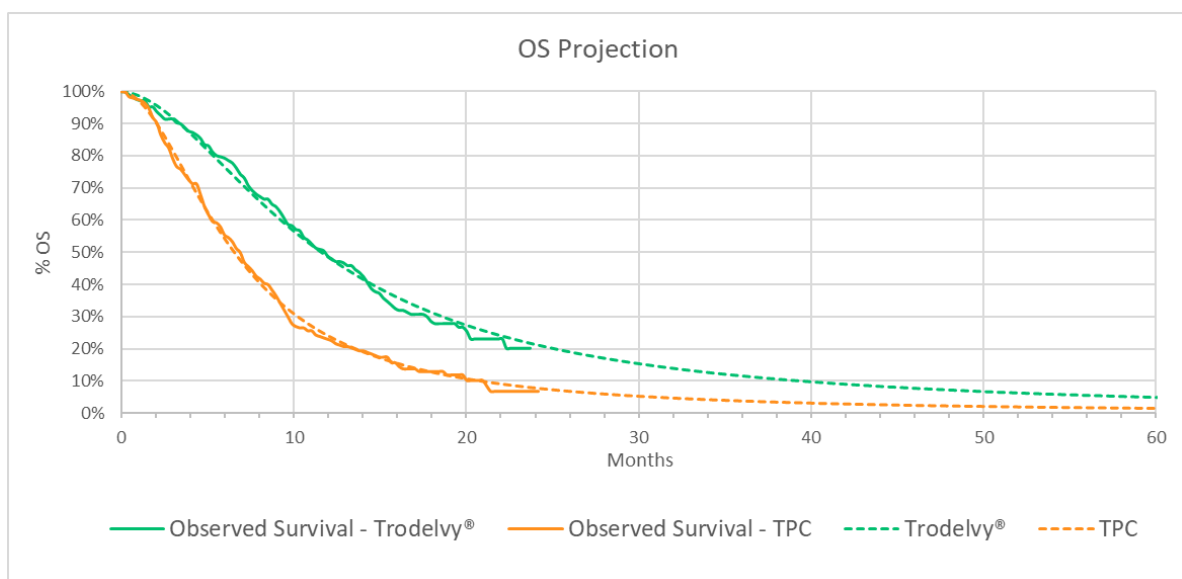
jakauma oli kuitenkin myyntiluvan haltijan klinisen asiantuntijan mukaan klinisesti uskottava, joten se valittiin perusanalyysiin (**kuvio 8**). Tuloksia vaihtoehtoisista jakaumista on esitetty **liitteessä 9**.



Kuvio 8. ASCENT-tutkimuksen PFS-tulosten Kaplan-Meier-käyrät ja niihin sovitetut log-logistiset jakaumat (katkoviivalla). **TPC:** lääkärin valitsema hoito.

Kokonaiselossaoloaika (OS)

Erilaisia tilastollisia jakaumia sovitettiin ASCENT-tutkimuksen kokonaiselossaoloaikaa (OS) kuvaaviin Kaplan-Meier-käyriin. Log-logistisella jakaumalla saatiin paras sovite vertailuhoitoon AIC:n ja BIC:n mukaan määriteltynä. Sen sijaan Weibull-jakaumalla saatiin sositutsumabigovitekaanille paras sovite AIC:n ja BIC:n mukaan määriteltynä. Log-logistinen jakauma oli kuitenkin myyntiluvan haltijan klinisen asiantuntijan mukaan klinisesti uskottava, joten se valittiin perusanalyysiin (**kuvio 9**). Tuloksia vaihtoehtoisista jakaumista on esitetty **liitteessä 9**.



Kuvio 9. ASCENT-tutkimuksen OS-tulosten Kaplan-Meier-käyrät ja niihin sovitetut log-logistiset jakaumat (katkoviivalla). **TPC:** lääkärin valitsema hoito.

4.1.4. Mallissa huomioidut haittapahtumat

Mallissa huomioitiin asteen 3–4 haittapahtumat, joita ASCENT-tutkimuksessa ilmeni vähintään 3 %:lla potilaista kummassa tahansa hoitohaarassa. Haittapahtumilla oli vaikutusta ainoastaan kustannuksiin, sillä mallinnuksessa oletettiin, että haittapahtumien disutiliteetit sisältyvät jo ASCENT-tutkimuksessa kerättyyn terveyteen liittyvän elämänlaadun aineistoon. Vaihtoehtoista tapaa tutkittiin skenaarioanalyysissä.

4.1.5. Terveyteen liittyvä elämänlaatu

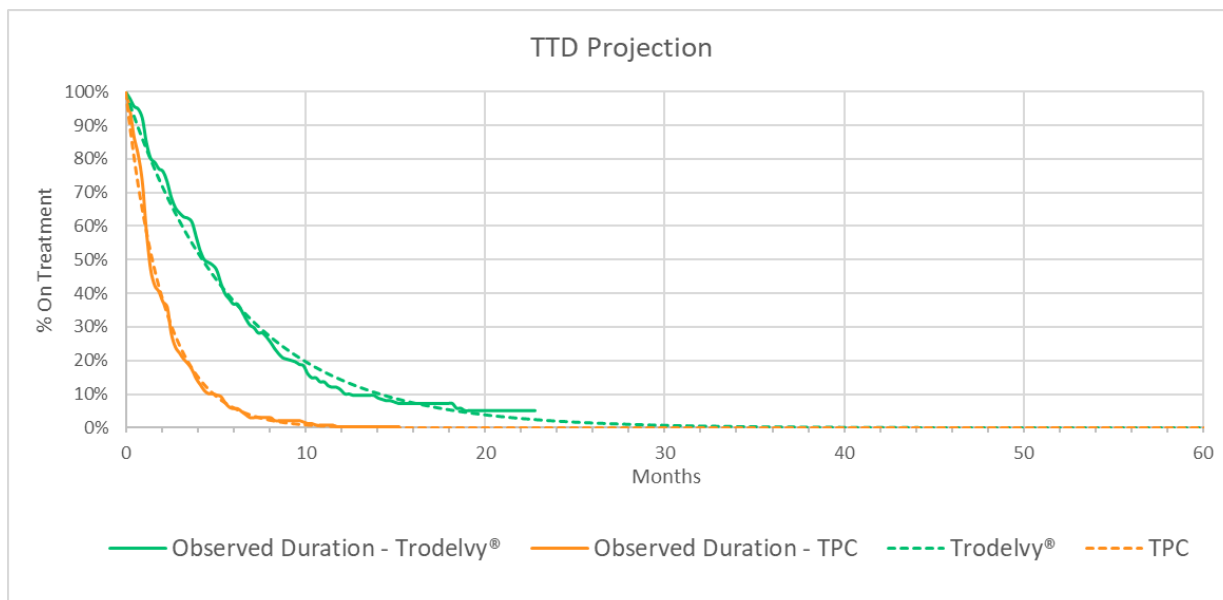
Terveyteen liittyvää elämänlaatua mitattiin ASCENT-tutkimuksessa EORTC QLQ-C30-mittarilla. Aineisto muutettiin EQ-5D-3L-mittariston mukaisiksi arvoiksi mallinnusta varten (17). Keskimääräiset utiliteettiarvot mallin eri terveydentiloissa on esitetty **taulukossa 9**. Perusanalyysissä oletettiin, että asteen 3–4 haittapahtumista aiheutuvat disutiliteetit on jo huomioitu utiliteettiarvoissa, eikä niitä tällöin huomioitu erikseen.

Taulukko 9. Myyntiluvan haltijan kustannusvaikuttavuusanalyysissä käytetyt utiliteettiarvot.

Hoitohaara	Ennen taudin etenemistä	Edennyt tauti
Sasitutumabigovitekaani	■	■
Vertailuhoito	■	■

4.1.6. Hoidon kesto

Hoidon kesto saatiin ASCENT-tutkimuksesta. Havaittuun aineistoon sovitettiin erilaisia tilastollisia jakaumia ja tulokset ekstrapoloitiin koko mallinnetulle ajalle. Kaikki jakaumat tuottivat melko samanlaiset tulokset, mutta eksponentiaalinen jakauma valittiin perusanalyysiin (**kuvio 10**). Valitulla jakaumalla keskimääräinen hoidon kesto on sasitutumabigovitekaanihaarassa 6,1 kuukautta ja vertailuhoidolla 2,1 kuukautta.



Kuvio 10. Hoidon kesto ASCENT-tutkimuksessa ja mallia varten ekstrapoloitu eksponentiaalinen jakauma (katkoviivalla). **TPC:** lääkärin valitsema hoito.

4.1.7. Resurssien käyttö ja kustannukset

Kustannusvaikuttavuusanalyysissä huomioitiin lääke- ja annostelukustannukset, haittatapahtumien kustannukset, seurantakustannukset sekä terveydenhuollon käyntikustannukset.

Lääke- ja annostelukustannukset

Laskimoinfuusiona annettavien lääkkeiden osalta oletettiin, että infuusioannospakkauksia ei jaeta, eikä ylijäävää lääkemäärää hyödynnetä muiden potilaiden hoidossa. Yhden 200 mg sisältävän sasisutsumabigovitekaanipakkauksen veroton tukkumyyntihinta on 938 €.

Vertailuhoitona olleiden kemoterapioiden hinnat ja annostelut on esitetty **liitteessä 10**.

Vertailuhoidon hinnaksi muodostui lääkärin valitsemien kemoterapioiden keskiarvo painottaen käytettyjen kemoterapioiden suhdetta. Suunnitellun ja toteutuneen annostelun suhde (RDI) huomioitiin lääkkeiden kustannuksissa. Sasisutsumabigovitekaanin RDI oli 94,2 % ASCENT-tutkimuksen perusteella. Kemoterapioiden RDI-arvoja ei oltu raportoitu ASCENT-tutkimuksessa, joten vertailuhoidon RDI:n oletettiin olevan 100 %.

Laskimoinfuusiona annettavien lääkkeiden tai parenteraalisesti annettavien kemoterapioiden ensimmäisen annostelukerran kustannus oli 310,81 € (18) ja seuraavien annostelukertojen kustannus 279 € (19). Suun kautta annettaville lääkkeille ei oletettu annostelukustannuksia.

Haittatapahtumien hoidon kustannukset

Haittatapahtumien hoidosta aiheutuneet kustannukset laskettiin mallinnuksen alussa kerran, sillä haittatapahtumien oletettiin tapahtuvan hoidon alussa. Haittatapahtumien hoidon kustannuksessa otettiin huomioon haittatapahtumien ilmaantuvuus ja tietyn haittatapahtuman hoidon kustannus. Yhteensä haittatapahtumien hoidon kustannus oli 1 371,05 € sasisutsumabigovitekaanihoitoa saavilla potilailla ja 1 011,67 € vertailuhoitoa saavilla potilailla.

Muut huomioidut kustannukset

Jatkohoidot, mukaan lukien hoitojen kestot ja niitä saavien potilaiden osuudet oletettiin samoiksi kummassakin hoitohaarassa. Jatkohoidot ja niitä saavien potilaiden osuudet sekä yhdistelmähoitot perustuivat myyntiluvan haltijan kliinisen asiantuntijan näkemykseen. Hoitojen kestot saatiin ASCENT-tutkimuksesta. Jatkohoitoja saaneiden osuudet, hoitojen kestot ja kustannukset on esitetty **liitteessä 10**.

Seurantakustannuksiin kuului esimerkiksi käynti onkologilla tai erikoissairaanhoidajalla sekä CT-kuvaus, laboratorio- ja muita kokeita. Kaikki seurantakustannukset ja niiden yleisyys kuukaudessa on esitetty **liitteessä 10**.

Palliatiivisen hoidon kustannus oli 10 464,18 € ja se laskettiin kerran kaikille potilaille, jotka siirtyivät mallin "kuolema"-tilaan (20).

Epäsuorat kustannukset

Epäsuorat kustannukset eli tuotannon menetykset otettiin huomioon skenaarioanalyysissä, jossa tarkasteltiin yhteyskunnan näkökulmaa. Mallissa käytetyt epäsuorat kustannukset ja niiden muodostuminen on esitetty **liitteessä 10**.

4.2. Myyntiluvan haltijan esittämät tulokset

4.2.1. Perusanalyysin tulokset

Myyntiluvan haltijan perusanalyysin diskontatut (3 %) tulokset on esitetty **taulukossa 10** ja diskonttaamattomat tulokset on esitetty **liitteessä 11**. Myyntiluvan haltijan perusanalyysissä sasisitutumabigovitekaanin inkrementaalinen kustannusvaikuttavuussuhde nykyhoitoon verrattuna on noin 144 000 €/QALY. Mallinnuksen mukaan sasisitutumabigovitekaanihoitoa saavien potilaiden oletetaan elävän 0,7 vuotta ja 0,5 laatupainotettua elinvuotta pidempään kuin vertailuhoitoa saavat potilaat. Vastaavasti sasisitutumabigovitekaanin kustannukset ovat noin 70 000 € korkeammat kuin vertailuhoidossa.

Taulukko 10. Yhteenveto myyntiluvan haltijan kustannusvaikuttavuusanalyysin perusanalyysin tuloksista. Tulokset on diskontattu 3 %:n diskonttokorolla.

	Absoluuttiset tulokset			Inkrementaaliset tulokset			ICER
	LY	QALY	€	LY	QALY	€	€/QALY
Sasisitutumabi-govitekaani	1,554	1,028	88 544	-	-	-	-
Vertailuhoito ^a	0,876	0,544	18 887	0,679	0,484	69 658	143 974

^aSisältää: eribuliini (■ %), vinorelbiini (■ %), gemsitabiini (■ %) ja kapesitabiini (■ %).

Tarkempi erittely myyntiluvan haltijan perusanalyysin kustannuksista ja terveysvaikutuksista on esitetty **taulukossa 11**. Suurin ero sasisitutumabigovitekaanihoidon ja vertailuhoidon kustannuksissa tulee lääkekustannuksista.

Taulukko 11. Myyntiluvan haltijan kustannusvaikuttavuusanalyysin perusanalyysin tarkempia tuloksia kustannusten ja terveysvaikutusten osalta.

Kustannus	Sasitutumabigovitekaani (€)	Vertailuhoito (€)
Yhteensä kustannukset	88 544	18 887
Lääkekustannukset	66 694	2 472
Annostelukustannukset	5 449	1 267
Jatkohoidot	1 250	1 666
Taudin hallintaan liittyvät kustannukset	12 417	11 626
• Ennen taudin etenemistä	1 073	394
• Taudin etenemisen jälkeen	1 235	906
• Palliatiivinen ja saattohoito	10 110	10 327
Seurantakustannukset	1 364	844
• Ennen taudin etenemistä	561	256
• Taudin etenemisen jälkeen	802	589
Haittatapahtumien hoito	1 371	1 012
Yhteensä elinvuodet (LY)	1,554	0,876
Ennen taudin etenemistä	0,723	0,265
Taudin etenemisen jälkeen	0,832	0,610
Yhteensä laatu painotetut elinvuodet (QALY)	1,028	0,544
Ennen taudin etenemistä	0,513	0,166
Taudin etenemisen jälkeen	0,515	0,377

4.2.2. Herkkyys- ja skenaarioanalyysit

Myyntiluvan haltija tarkasteli kustannusvaikuttavuusmallin parametreihin ja mallin rakenteeseen liittyvää epävarmuutta herkkyys- ja skenaarioanalyysien avulla. Yksisuuntaisen herkkyysanalyysin tulokset on esitetty tornadokuvaajana **liitteessä 12**. Herkkyysanalyysin perusteella kustannusvaikuttavuusanalyysin tulos oli herkkä erityisesti aikahorisontin, sasitutumabigovitekaanin hinnan ja TTD-ekstrapolaatiokäyrän muutoksille.

Probabilistisen herkkyysanalyysin tulokset on esitetty **liitteessä 12**. Parametreihin liittyvää epävarmuutta on nähtävissä erityisesti QALY-arvoissa.

Tuloksia skenaarioanalyseistä, joissa nähtiin $\pm 10\%$ muutos perusanalyysin tulokseen nähden on esitetty **liitteessä 13**. Skenaarioanalyysin tulosten perusteella kustannusvaikuttavuusanalyysin tulos oli herkkä muutoksille mallin aikahorisontissa, kustannusvaikuttavuusanalyysin näkökulmassa, lääkehävikin sisällyttämisessä sekä OS- ja TTD-ekstrapolaatiojakaumien muutoksille.

Skenaarioanalyseissä on esitetty yhteiskunnan näkökulmasta kustannusvaikuttavuusanalyysin tulos, joka on noin 175 000 €/QALY. Ero perusanalyysiin nähden muodostuu epäsuorista kustannuksista, jotka ovat sasitutumabigovitekaanihoidolla noin 40 000 € ja vertailuhoidolla noin 25 000 €.

4.2.3. Skenaario sasisutsumabigovitekaanin alennetulla hinnalla

Fimea tutki myyntiluvan haltijan kustannusvaikuttavuusmallin avulla sasisutsumabigovitekaanin mahdollisen listahinnan alennuksen vaikutusta ICERiin (**kuvio 11**). Analyysissä on käytetty samoja parametreja kuin myyntiluvan haltijan kustannusvaikuttavuusanalyysin perusanalyysissä. Ainoastaan sasisutsumabigovitekaanin hintaa on muutettu. **Kuviosta 11** nähdään, että sasisutsumabigovitekaanista pitäisi saada 30–65 %:n alennus, jotta inkrementaalinen kustannusvaikuttavuussuhde olisi 100 000–50 000 €/QALY. Tarvittavat alennusprosentit ovat suurempia, mikäli ekstrapolaatiossa sovelletaan muita jakaumia, mitkä johtavat perusanalyysiä suurempaan ICERiin. Myyntiluvan haltija ei ole esittänyt Fimealle omaa näkemystään mahdollisesta alennuksesta.



Kuvio 11. Sasisutsumabigovitekaanin mahdollisen hinnanalennuksen vaikutus ICERiin.

4.3. Pohdinta

Myyntiluvan haltijan perusanalyysissä sasisutsumabigovitekaanin inkrementaalinen kustannusvaikuttavuussuhde nykyhoitoon verrattuna on 144 000 €/QALY. Arviointiryhmä ei kokenut tarvetta Fimean erilliselle analyysille, mutta skenaarioanalyyseistä nähdään, että lähes kaikki vaihtoehtoiset skenaariot kasvattavat ICERiä perusanalyysiin nähden.

Myyntiluvan haltijan skenaarioanalyyseissä on esitetty yhteiskunnan näkökulmasta kustannusvaikuttavuusanalyysin tulos, joka oli noin 175 000 €/QALY. Ero perusanalyysiin nähden muodostuu epäsuorista kustannuksista, jotka ovat koko aikahorisontilla sasisutsumabigovitekaanihoidolla noin 40 000 € ja vertailuhoidolla noin 25 000 €.

Sasisutsumabigovitekaanin kustannusvaikuttavuutta arvioiva malli perustuu pääosin ASCENT-tutkimuksen tuloksiin. Satunnaistettuun tutkimukseen nojaava vertailuasetelma on luotettava tapa hoidon tehon osoittamiseen.

ASCENT-tutkimuksen tulokset olivat jo lähes kypsiä, mutta mallinnuksessa jouduttiin silti ekstrapoloimaan tuloksia pidemmälle aikavälille. Tämä aiheuttaa jonkin verran epävarmuutta mallinnuksen tulokseen. Käytettyjen ekstrapolaatioiden valinnassa on huomioitu niiden tilastollinen sopivuus Kaplan-Meier-käyriin sekä kliininen uskottavuus. Skenaarioanalyysien tuloksista nähdään, että muutokset PFS-ekstrapolaatioissa eivät vaikuttaneet kustannusvaikuttavuusanalyysin lopputulokseen. Sen sijaan muutokset OS-ekstrapolaatioissa vaikuttivat merkittävästi lopputulokseen. Lähes kaikki vaihtoehtoiset OS-

ekstrapolaatiojakaumat kasvattivat ICERiä vähintään 10 %. Lognormaalijakauma oli ainoa vaihtoehtoinen jakauma, joka laskee ICERiä.

Perusanalyysiin valittu log-logistinen jakauma oli tutkimuksessa havaittuihin OS-tuloksiin tilastollisesti sopivin vertailuhoidolle ja toiseksi sopivin sositutsumabigovitekaanille. Gamma- ja yleistetty gammajakauma sekä Weibull-jakauma vaikuttavat sopivan havaintoihin lähes yhtä hyvin kuin perusanalyysiin valittu log-logistinen jakauma. Näissä mallin tulos kuitenkin eroaa log-logistisesta jakaumasta havaintoaineiston ulkopuolisella ekstrapoloidulla osalla. Log-logistiseen jakaumaan perustuva ekstrapolaatio ennakoii, että sositutsumabigovitekaanilla hoidetuista potilaista noin 10 % olisi elossa 40 kuukauden kohdalla ja noin 5 % 60 kuukauden kohdalla. Sen sijaan vaihtoehtoisissa jakaumissa ei ennakoita merkittävää pitkään selviytyvien potilaiden osuutta, vaan kaikki potilaat kuolisivat viimeistään 40–50 kuukauden kohdalla. Vaikka pitkään selviytyvien potilaiden osuus olisi vain 5–10 %, on näiden puuttumisella vaikutusta ICER-arvoon, joka kasvaisi vaihtoehtoisilla ekstrapolaatioilla 195 000–220 000 euroon per QALY. Mallinnuksen tulos on siis herkkä OS-jakauman valinnalle, mutta todellisuudessa potilaiden pitkään selviytyvien potilaiden osuutta ei vielä tiedetä. Tällöin ei myöskään tiedetä, mikä vaihtoehtoisista jakaumista kuvaisi parhaiten pitkän aikavälin elossaoloaika.

ASCENT-tutkimuksen tuloksista ei selvästi nähdä, että terveyteen liittyvä elämänlaatu olisi selvästi parempi sositutsumabigovitekaanihoitoa saaneilla potilailla verrattuna vertailuhoitoa saaneisiin. Tutkimuksessa haittatapahtumia havaittiin enemmän sositutsumabigovitekaanihaarassa kuin vertailuhoitohaarassa, ja haittatapahtumien vaikutus terveyteen liittyvään elämänlaatuun on huomioitu kustannusvaikuttavuusanalyysissä käytetyissä utiliteettiarvoissa. Fimean arviointiryhmä ei pidä uskottavana myyntiluvan haltijan perusanalyysin olettamusta, että utiliteettiarvo ennen taudin etenemistä olisi sositutsumabigovitekaanihaarassa selvästi suurempi kuin vertailuhoidolla. Fimea tutki sitä vaihtoehtoa, että vertailuhoidolla olisi sama utiliteettiarvo kuin sositutsumabigovitekaanilla ennen taudin etenemistä. Muutoksella ei kuitenkaan ollut yksinään suurta vaikutusta ICERiin.

Eri kemoterapioita saavien potilaiden osuudet mallissa perustuivat myyntiluvan haltijan kliiniseen näkemykseen ja osuudet erosivat ASCENT-tutkimuksessa havaituista. Myös Fimean kliinisten asiantuntijoiden mukaan Suomessa käytetyt osuudet eroavat ASCENT-tutkimuksen osuuksista. Skenaarioanalyysistä kuitenkin nähdään, että osuuksilla ei ole suurta vaikutusta mallinnuksen lopputulokseen. Fimean kliinisten asiantuntijoiden mukaan ASCENT-tutkimuksen kaikki vertailuhoidot eivät kuitenkaan olleet optimaalisia vertailuhoitoja, sillä esimerkiksi gemsitabiinia ei Suomessa yleensä anneta monoterapiana, vaan osana yhdistelmähoitoa. Tällä saattaa olla hieman vaikutusta tehdyn tutkimuksen lopputuloksiin lähinnä vertailuhaaran PFS-tulosta heikentävästi, mutta kaiken kaikkiaan tämän vaikutuksen arvioidaan olevan varsin vähäinen eikä sen katsota vaikuttavan loppupäätelmiin sositutsumabigovitekaanin tehosta. Vertailuhoidot ovat kustannusvaikuttavuusmallissa valikoituneet ASCENT-tutkimuksen mukaan, eikä sositutsumabigovitekaanin tehoa ja turvallisuutta ole verrattu muihin vertailuhoitoihin. Tällöin myöskään kustannusvaikuttavuusanalyysiin ei ollut mahdollista valita muita vertailuhoitoja.

5. Kustannukset ja budjettivaikutus

5.1. Kustannusten arvioinnissa käytetyt menetelmät

Myyntiluvan haltija toimitti Fimealle budjettivaikutuslaskelman, jossa oli arvioitu sasisitutusmabigovitekaanin budjettivaikutusta viidelle vuodelle (vuodet 2022–2026). Laskelmassa oli huomioitu ainoastaan suorat lääkekustannukset terveydenhuollon maksajan näkökulmasta.

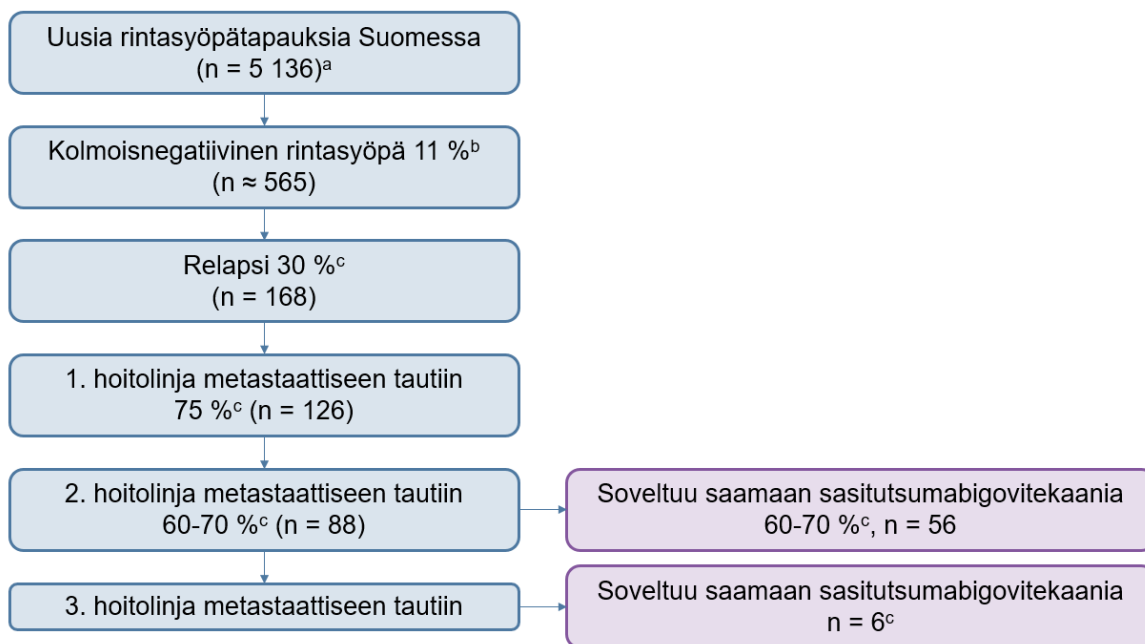
Kustannukset laskettiin keskimääräiselle potilaalle, jonka ominaispiirteet olivat samat kuin kustannusvaikuttavuusanalyysissä (**taulukko 7**). Kaikkien lääkkeiden hintoina käytettiin verottomia tukkumyyntihintoja. Yhden 200 mg sisältävän sasisitutusmabigovitekaani-pakkauksen veroton tukkumyyntihinta on 938 €. Vertailuhoitojen lääkekustannukset olivat muuten samat kuin kustannusvaikuttavuusmallissa, mutta kapesitabiinin hinta oli muutettu verottomaksi tukkumyyntihinnaksi verottoman vähittäismyyntihinnan sijasta (**liitetaulukko 10a**). Laskelmassa huomioitiin RDI, joka oli ASCENT-tutkimuksessa 94 % sasisitutusmabigovitekaanilla. Vertailuhoidoilla RDI:n oletettiin olevan 100 %, sillä tietoa ei ollut saatavilla ASCENT-tutkimuksesta. Laskelmassa oletettiin, ettei pakkauksista ylijäävää lääkettä voitu hyödyntää muiden potilaiden hoidossa. Sasisitutusmabigovitekaania annostellaan 10 mg painokiloa kohti ja vertailuhoitoja valmisteyhteenvetojen tietojen mukaisesti.

Hoidon kesto saatiin kustannusvaikuttavuusmallista, jossa sasisitutusmabigovitekaanihoidon keskimääräinen kesto oli 27,9 viikkoa ja vertailuhoitojen keskimääräinen kesto oli 10,3 viikkoa. Vertailuhoitojen osalta oletettiin samat markkinaosuudet kuin kustannusvaikuttavuusmallissa eli: eribuliini ■ %, vinorelbiini ■ %, gemitabiini ■ % ja kapesitabiini ■ %.

5.2. Potilasmääräarvio

5.2.1. Myyntiluvan haltijan arvio potilasmäärästä

Myyntiluvan haltijan arvion mukaan vuosittain 62 potilasta soveltuisi saamaan sasisitutusmabigovitekaania (**kuvio 12**).



Kuvio 12. Myyntiluvan haltijan arvio sasisutsumabigovitekaanille soveltuvista potilaista vuosittain. ^a Suomen syöpärekisteri 2019 (2); ^b Jääskeläinen 2020 (21); ^c Myyntiluvan haltijan klinisen asiantuntijan arvio. **Lähde:** Fimean tekemä kuvio myyntiluvan haltijan tiedoista.

Myyntiluvan haltija on oletanut, että ensimmäisenä vuonna sasisutsumabigovitekaanille soveltuvista potilaista todellisuudessa ■ % saisi kyseistä hoitoa. Lisäksi on oletettu, että osuus kasvaa vuosittain ■ prosenttiyksikköä (**taulukko 12**). Tällöin vuonna 2026 sasisutsumabigovitekaania saisi ■ potilasta, mikä vastaa ■ % kaikista hoitoon soveltuvista potilaista.

Taulukko 12. Myyntiluvan haltijan arvio sasisutsumabigovitekaania saavien potilaiden määrästä viidelle vuodelle.

	2022	2023	2024	2025	2026
Sasisutsumabigovitekaania saavien osuus kaikista soveltuvista potilaista (%)	■	■	■	■	■
Sasisutsumabigovitekaania saavat potilaat (kpl)	■	■	■	■	■

5.2.2. Fimean arvio potilasmäärästä

Kaikista rintasyöpätapauksista kolmoisnegatiivisten rintasyöpien osuudeksi on arvioitu 10–15 %, ja joissakin etnisissä ryhmissä jopa yli 20 % (5,22). Suomalaisessa yhden keskuksen aineistossa kolmoisnegatiivisia rintasyöpiä oli 11 % kaikista tapauksista (21). ESO-ESMON suosituksen mukaan potilaita, joiden syövässä todetaan matala hormonireseptoripositiivisuus (ns. ”HR low”, ER/PR 1–10 %), voitaisiin hoitaa kuten kolmoisnegatiivista edennyttä rintasyöpää sairastavia (23). Näitä ”HR-low”-potilaita arvioidaan olevan noin 2 % kaikista potilaista (24).

Fimean klinisten asiantuntijoiden arvion mukaan kolmoisnegatiivisia rintasyöpätapauksia voisi siten olla hieman enemmän kuin myyntiluvan haltijan esittämässä arvioissa (**kuvio 12**), noin 12–13 %. Lisäksi ensimmäistä hoitoa metastaattiseen tautiin saavien potilaiden osuus on Fimean klinisten asiantuntijoiden mukaan hieman suurempi kuin myyntiluvan haltijan

arviossa, koska valtaosa potilaista on nuoria ja solunsalpaajahoitoon soveltuvia (25). Nämä seikat huomioiden, Fimean kliinisten asiantuntijoiden mukaan sasisutsumabigovitekaanille soveltuvia potilaita voisi olla noin 70–80.

5.3. Potilaskohtaiset kustannukset

5.3.1. Myyntiluvan haltijan arvio potilaskohtaisista kustannuksista

Myyntiluvan haltijan arvio sasisutsumabigovitekaanin potilaskohtaista lääkekustannuksista on noin 67 000 € vuosittain, kun hoidon kesto on 27,9 viikkoa (**taulukko 13**). Vastaavasti nykyhoidon eli kemoterapioiden keskimääräiset potilaskohtaiset lääkekustannukset ovat noin 2 400 € vuosittain, kun hoidon kesto on 10,3 viikkoa. Tällöin sasisutsumabigovitekaanin lisäkustannukset vertailuhoitoon nähden ovat 64 600 €.

Taulukko 13. Laskelmassa mukana olevat lääkkeet, niiden annostelu ja lääkekustannukset hoitosyklää kohden.

Lääkeaine	Hoidon kesto	Läkekustannukset per viikko	Läkekustannukset koko hoidon kestolle
Sasisutsumabigovitekaani	27,9 viikkoa	2 407 €	67 009 €
Kemoterapiat:			
- Eribuliini (■ %)	10,3 viikkoa	230 € ^a	2 363 € ^a
- Vinorelbiini (■ %)			
- Gemsitabiini (■ %)			
- Kapesitabiini (■ %)			

^a Painotettu keskimääräinen kustannus.

5.3.2. Fimean arvio potilaskohtaisista kustannuksista

Fimean arviointiryhmä laski sasisutsumabigovitekaanin hoidon ja vertailuhoitojen kustannukset siten, että annostelukustannukset otettiin myös huomioon. Annostelukustannus oletettiin olevan sama kuin myyntiluvan haltijan kustannusvaikuttavuusanalyysissä eli 279 €. Lääkekustannukset on laskettu samankokoiselle potilaalle, kuin ASCENT-tutkimuksessa keskimääräinen potilas. Vertailuhoitojen osuuksien oletettiin olevan sama kuin myyntiluvan haltijan arviossa (**taulukko 8**). Sasisutsumabigovitekaanin RDI:n oletettiin olevan 100 %, kuten vertailuhoidoilla. Fimean arvioimat lääke- ja annostelukustannukset sasisutsumabigovitekaanille ja vertailuhoidoille on esitetty **taulukossa 14**. Sasisutsumabigovitekaanin potilaskohtaiset kustannukset ovat noin 72 000 € ja vertailuhoidon painotettu keskimääräinen potilaskohtainen kustannus on noin 2 600 €. Tiedot käytetyistä yksikkökustannuksista on esitetty **liitteessä 14**.

Taulukko 14. Fimean arvio sasisitumabigovitekaanin ja vertailuhoidon lääke- ja annostelukustannuksista.

Lääkeaine	Hoidon kesto	Lääkekustannukset koko hoidon kestolle	Annostelukustannukset koko hoidon kestolle	Yhteensä kustannukset koko hoidon kestolle
Sasisitumabigovitekaani	27,9 viikkoa	67 151 €	4 993 €	72 144 €
Vertailuhoito				
Eribuliini	10,3 viikkoa	4 982 €	1 691 €	6 673 €
Vinorelbiini	10,3 viikkoa	2 884 €	1 903 €	4 787 €
Gemsitabiini	10,3 viikkoa	227 €	1 903 €	2 130 €
Kapesitabiini	10,3 viikkoa	116 €	0 €	116 €

5.4. Budjettivaikutus

5.4.1. Myyntiluvan haltijan arvio budjettivaikutuksesta

Myyntiluvan haltijan budjettivaikutusarvio on laskettu nykyhoidon kokonaiskustannusten ja vuoden 2026 kokonaiskustannusarvion erotuksena. Laskelmassa on oletettu, että sasisitumabigovitekaani korvaa nykyhoidon eli kemoterapiat ■-prosenttisesti, jolloin sasisitumabigovitekaania saisi ■ potilasta. Näin päästään 2,4 miljoonan euron budjettivaikutukseen (**taulukko 15**).

Taulukko 15. Myyntiluvan haltijan arvio budjettivaikutuksesta, kun ainoastaan lääkekustannukset on huomioitu.

Hoito	Vuosikustannus
Nykyhoidon kustannukset yhteensä	■
Kemoterapiat (100 %)	■
Kustannukset yhteensä, kun sasisitumabigovitekaani on markkinoilla	■
Kemoterapiat (■ %)	■
Sasisitumabigovitekaani (■ %)	■
Budjettivaikutus, kun sasisitumabigovitekaani on markkinoilla	2 404 818

5.4.2. Fimean arvio budjettivaikutuksesta

Fimean budjettivaikutusarviossa on huomioitu lääke- ja annostelukustannukset. Budjettivaikutus on laskettu Fimean kliinisten asiantuntijoiden arvioimalle potilasmäärälle eli 70–80 potilaalle. Kemoterapioiden osuudet vertailuhoidossa on oletettu samoiksi, kuin myyntiluvan haltijan arviossa (**taulukko 8**). Myyntiluvan haltijan analyysistä poiketen on oletettu, että sasisitumabigovitekaani korvaa täysin (100 %) nykyään käytössä olevat kemoterapiat. Nämä oletukset huomioiden Fimean arvioima budjettivaikutus on 4,9–5,6 miljoonaa euroa 70–80 potilaalle (**taulukko 16**). Tämä arvio on budjettivaikutuksen maksimiarvio.

Taulukko 16. Fimean arvioimat vuosikustannukset ja budjettivaikutukset tilanteessa, jossa sasisutsumabigovitekaani korvaa vertailuhoidot täysin.

Hoito	Vuosikustannus 70 potilaalle	Vuosikustannus 80 potilaalle
Kustannukset, kun sasisutsumabigovitekaani korvaa vertailuhoidot täysin (100 %)		
• Kemoterapiat	179 412	205 042
• Sasisutsumabigovitekaani	5 050 091	5 771 532
Erotus (budjettivaikutus)	4 870 678	5 566 490

5.5. Pohdinta

Myyntiluvan haltijan budjettivaikutuslaskelmassa on huomioitu ainoastaan lääkekustannukset, mutta ei annostelukustannuksia. Tästä syystä Fimean arviointiryhmä esitti oman arvionsa budjettivaikutuksesta ottaen huomioon myös annostelukustannukset. Lisäksi myyntiluvan haltija oli laskenut budjettivaikutuksen olettaen, että sasisutsumabigovitekaani korvaa ■-prosenttisesti nykyhoidon eli käytössä olevat kemoterapiat. Myyntiluvan haltija oli tosin kertonut, että olettaa sasisutsumabigovitekaanin lopulta korvaavan nykyhoidon täysimääräisesti. Tämän takia Fimean budjettivaikutusarviossa on oletettu, että sasisutsumabigovitekaani korvaa nykyhoidon kokonaan (100 %).

Myyntiluvan haltijan arvion mukaan vuosittain 62 potilasta soveltuisi saamaan sasisutsumabigovitekaania. Fimean klinisten asiantuntijoiden arvio soveltuvista potilaista on hieman tätä suurempi, noin 70–80 potilasta.

Fimean arvion mukaan sasisutsumabigovitekaanin potilaskohtaiset lääke- ja annostelukustannukset ovat 72 000 €. Vastaavasti vertailuhoidon potilaskohtaiset kustannukset ovat noin 2 600 €. Fimean arvio sasisutsumabigovitekaanin budjettivaikutuksesta 70–80 potilaalle on 4,9–5,6 miljoonaa euroa, jota voidaan pitää budjettivaikutuksen maksimiarviona.

6. Johtopäätökset

- Faasin 3 satunnaistetussa ja avoimessa ASCENT-tutkimuksessa havaittiin sositutsumabigovitekaanin suotuisa vaikutus vertailuhoitoon eli lääkärin valitsemaan kemoterapiaan verrattuna päätulosmuuttujan ja tärkeimpien toissijaisten muuttujien osalta. Tutkimuksessa PFS-ajan mediaani oli sositutsumabigovitekaanihaarassa 3,9 kuukautta pidempi kuin vertailuhoitohaarassa potilailla, joilla ei ole aivoetäpesäkkeitä. Samassa potilaspopulaatiossa OS-mediaani oli sositutsumabigovitekaanihaarassa 5,4 kuukautta pidempi kuin vertailuhoitohaarassa. Fimean kliinisten asiantuntijoiden mukaan tulokset ovat kliinisesti merkittäviä.
- ASCENT-tutkimuksen alaryhmäanalyysien tulosten perusteella ei voida sanoa, että jokin potilasryhmä hyötyisi hoidosta enemmän tai vähemmän kuin jokin toinen.
- Tulokset terveyteen liittyvästä elämänlaadusta olivat pääosin samankaltaisia hoitohaarojen välillä ja terveyteen liittyvä elämänlaatu pysyi samalla tasolla kummassakin haarassa tutkimuksen lähtötilanteeseen verrattuna. Avoin tutkimusasetelma saattaa vaikuttaa tulosten tulkintaan, eikä tuloksista voida näin ollen tehdä luotettavia johtopäätöksiä.
- Lähes kaikilla ASCENT-tutkimuksen turvallisuuspopulaation potilaista havaittiin jokin haittatapahtuma. Minkä tahansa asteisia hoitoon liittyviä haittatapahtumia ja ≥ 3 . asteen haittatapahtumia havaittiin sositutsumabigovitekaania saaneilla enemmän kuin vertailuhoitohaarassa. Yleisimmät haittatapahtumat, joita havaittiin sositutsumabigovitekaanihaarassa useammin kuin vertailuhoitohaarassa, olivat ripuli, neutropenia, pahoinvointi, uupumus, alopesia, anemia, ummetus ja oksentelu.
- Fimean kliinisten asiantuntijoiden mukaan ASCENT-tutkimuksen vertailuhoidoksi ei oltu valittu kaikilta osin parhaita mahdollisia hoitoja. Esimerkiksi gemsitabiinia käytetään useimmiten yhdistelmähoitona muiden solunsalpaajien kanssa eikä monoterapiana kuten ASCENT-tutkimuksessa. Tällä saattoi olla vaikutusta kemoterapiahoidolla saavutettuihin tuloksiin, mutta sen ei katsota kuitenkaan merkittävästi vaikuttavan keskeisiin johtopäätöksiin.
- Myyntiluvan haltijan perusanalyysissä sositutsumabigovitekaanin inkrementaalinen kustannusvaikuttavuussuhde nykyhoitoon verrattuna on 144 000 €/QALY. Mallinnuksen perusteella sositutsumabigovitekaanihoidolla saavutettaisiin 0,7 vuotta ja 0,5 laatupainotettua elinvuotta enemmän kuin vertailuhoidolla. Suurin epävarmuus analyysissä liittyy OS-tulosten ekstrapolaatiojakauman valintaan. Fimean näkemyksen mukaan oikea suuruusluokka on todennäköisesti välillä 144 000–220 000 €/QALY.
- Myyntiluvan haltijan mukaan sositutsumabigovitekaanille soveltuvia potilaita on 62 vuosittain. Fimean kliinisten asiantuntijoiden arvio soveltuvista potilaista on hieman tätä suurempi, noin 70–80 potilasta.
- Fimean arvion mukaan sositutsumabigovitekaanin potilaskohtaiset lääke- ja annostelukustannukset ovat 72 000 €, kun hoidon kesto on 28 viikkoa. Vastaavasti vertailuhoidon potilaskohtaiset kustannukset ovat noin 2 600 €, kun hoidon kesto on 10 viikkoa. Fimean arvio sositutsumabigovitekaanin budjettivaikutuksesta 70–80 potilaalle on 4,9–5,6 miljoonaa euroa, jota voidaan pitää budjettivaikutuksen maksimiarviona.

Lähteet

1. Pitkäniemi J, Malila N, Tanskanen T, ym. Syöpä 2019. Tilastoraportti Suomen syöpätilanteesta. Suomen Syöpäyhdistyksen julkaisuja nro 96. Suomen Syöpäyhdistys, Helsinki 2021. URN:ISBN:9789525815382
2. Suomen Syöpärekisteri. Syöpätilastosovellus. 2021. <https://syoparekisteri.fi/tilastot/tautitilastot/>
3. Suomen Rintasyöpäryhmä RY. Rintasyövän valtakunnallinen diagnostiikka- ja hoitosuositus, päivitetty 1.6.2021. 2021.
4. Lin NU, Vanderplas A, Hughes ME, ym. Clinicopathological Features, Patterns of Recurrence, and Survival Among Women With Triple-Negative Breast Cancer in the National Comprehensive Cancer Network. *Cancer*. 2012;118(22):5463. [viitattu 8.2.2022]. DOI:10.1002/CNCR.27581
5. Gennari A, André F, Barrios CH, ym. ESMO Clinical Practice Guideline for the diagnosis, staging and treatment of patients with metastatic breast cancer. *Ann Oncol*. 2021;32:1475–95. [viitattu 30.11.2021]. DOI:10.1016/j.annonc.2021.09.019
6. Valmisteyhteenveto Trodelvy (sasisutsumabigovitekaani). EMEA/H/C/005182/0000. 2021. [viitattu 1.12.2021]. https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/trodelvy-epar-product-information_fi.pdf
7. Committee for Medicinal Products for Human Use (CHMP). Trodelvy: EPAR - Public assessment report. EMA/623887/2021. 2021. [viitattu 1.12.2021]. https://www.ema.europa.eu/en/documents/assessment-report/trodelvy-epar-public-assessment-report_en.pdf
8. Bardia A, Hurvitz SA, Tolaney SM, ym. Sacituzumab Govitecan in Metastatic Triple-Negative Breast Cancer. *N Engl J Med*. 2021;384(16):1529–41. [viitattu 1.12.2021]. DOI:10.1056/NEJMoa2028485
9. Bardia A, Mayer IA, Vahdat LT, ym. Sacituzumab Govitecan-hziy in Refractory Metastatic Triple-Negative Breast Cancer. *N Engl J Med*. 2019;380(8):741–51. [viitattu 1.12.2021]. DOI:10.1056/NEJMoa1814213/SUPPL_FILE/NEJMoa1814213_DATA-SHARING.PDF
10. Bardia A, Tolaney SM, Punie K, ym. Biomarker analyses in the phase III ASCENT study of sacituzumab govitecan versus chemotherapy in patients with metastatic triple-negative breast cancer. *Ann Oncol*. 2021;32(9):1148–56. [viitattu 7.2.2022]. DOI:10.1016/J.ANNONC.2021.06.002/ATTACHMENT/C1E646ED-7835-4A6C-B4DB-3D17DCF2DA66/MMC1.DOCX
11. Ocean AJ, Starodub AN, Bardia A, ym. Sacituzumab govitecan (IMMU-132), an anti-Trop-2-SN-38 antibody-drug conjugate for the treatment of diverse epithelial cancers: Safety and pharmacokinetics. *Cancer*. 2017;123(19):3843–54. [viitattu 7.2.2022]. DOI:10.1002/CNCR.30789
12. Starodub AN, Ocean AJ, Shah MA, ym. First-in-Human Trial of a Novel Anti-Trop-2 Antibody-SN-38 Conjugate, Sacituzumab Govitecan, for the Treatment of Diverse Metastatic Solid Tumors. *Clin Cancer Res*. 2015;21(17):3870–8. [viitattu 7.2.2022]. DOI:10.1158/1078-0432.CCR-14-3321
13. Bardia A, Mayer IA, Diamond JR, ym. Efficacy and Safety of Anti-Trop-2 Antibody Drug Conjugate Sacituzumab Govitecan (IMMU-132) in Heavily Pretreated Patients With Metastatic Triple-Negative Breast Cancer. *J Clin Oncol*. 2017;35(19):2141–8.

[viitattu 7.2.2022]. DOI:10.1200/JCO.2016.70.8297

14. Loibl S, Loirat D, Tolaney K, ym. Abstract: Health-related quality of life (HRQoL) in the ASCENT study of sacituzumab govitecan (SG) in metastatic triple-negative breast cancer (mTNBC). *Ann Oncol*. 2021;32(suppl_5):457–515. <https://oncologypro.esmo.org/meeting-resources/esmo-congress-2021/health-related-quality-of-life-hrqol-in-the-ascent-study-of-sacituzumab-govitecan-sg-in-metastatic-triple-negative-breast-cancer-mtnbc>
15. Loibl S, Loirat D, Tolaney K, ym. Poster: Health-related quality of life (HRQoL) in the ASCENT study of sacituzumab govitecan (SG) in metastatic triple-negative breast cancer (mTNBC). Present 2021 Eur Soc Med Oncol Virtual Congr Sept 16-21, 2021.
16. Musoro JZ, Coens C, Fiteni F, ym. Minimally Important Differences for Interpreting EORTC QLQ-C30 Scores in Patients With Advanced Breast Cancer. *JNCI Cancer Spectr*. 2019;3(3). [viitattu 14.2.2022]. DOI:10.1093/JNCICS/PKZ037
17. Longworth L, Yang Y, Young T, ym. Use of generic and condition-specific measures of health-related quality of life in NICE decision-making: a systematic review, statistical modelling and survey. *Health Technol Assess*. 2014;18(9):1–224. DOI:10.3310/HTA18090
18. Kapiainen S, Väisänen A, Haula T. Terveiden-ja sosiaalihuollon yksikkökustannukset Suomessa vuonna 2011. 2014. [viitattu 25.8.2021]. URN:ISBN:978-952-302-078-8
19. HUS Palveluhinnasto 2020. 2020;
20. Rannanheimo P, Hyvärinen A, Kiviniemi V. Atetsolitsumabi yhdessä nab-paklitakselin kanssa kolmoisnegatiivisen rintasyövän hoidossa. *Fimea kehittää, arvioi ja informoi - julkaisusarja* 9/2019.
21. Jääskeläinen A, Roininen N, Karihtala P, ym. High Parity Predicts Poor Outcomes in Patients With Luminal B-Like (HER2 Negative) Early Breast Cancer: A Prospective Finnish Single-Center Study. *Front Oncol*. 2020;10:1470. DOI:10.3389/FONC.2020.01470/BIBTEX
22. Kohler BA, Sherman RL, Howlader N, ym. Annual Report to the Nation on the Status of Cancer, 1975-2011, Featuring Incidence of Breast Cancer Subtypes by Race/Ethnicity, Poverty, and State. *J Natl Cancer Inst*. 2015;107(6). [viitattu 2.3.2022]. DOI:10.1093/JNCI/DJV048
23. Cardoso F, Paluch-Shimon S, Senkus E, ym. 5th ESO-ESMO international consensus guidelines for advanced breast cancer (ABC 5). *Ann Oncol Off J Eur Soc Med Oncol*. 2020;31(12):1623–49. [viitattu 2.3.2022]. DOI:10.1016/J.ANNONC.2020.09.010
24. Schrodi S, Braun M, Andrulat A, ym. Outcome of breast cancer patients with low hormone receptor positivity: analysis of a 15-year population-based cohort. *Ann Oncol Off J Eur Soc Med Oncol*. 2021;32(11):1410–24. [viitattu 2.3.2022]. DOI:10.1016/J.ANNONC.2021.08.1988
25. Scott LC, Mobley LR, Kuo TM, ym. Update on triple-negative breast cancer disparities for the United States: A population-based study from the United States Cancer Statistics database, 2010 through 2014. *Cancer*. 2019;125(19):3412–7. [viitattu 28.2.2022]. DOI:10.1002/CNCR.32207
26. Tilastokeskus. Wages, Salaries and Labour Costs . 2020. [viitattu 26.1.2022]. https://www.stat.fi/tup/suoluk/suoluk_palkat_en.html

Liitteet

Liite 1. Muiden maiden arvioinnit ja suositukset.

Liitetaulukko 1. Kooste eräiden HTA-organisaatioiden arvioinneista ja suosituksista, jotka liittyvät sositumabigovitekaaniin leikkaukseen soveltumattoman tai metastasoituneen kolmoisnegatiivisen rintasyövän hoidossa.

Maa (arviointiviranomainen)	Arvioinnin tai suosituksen tilanne 14.2.2022.
Englanti ja Wales (NICE)	Arviointi tehdään. Arvioitu valmistumisaika on kesäkuussa 2022.
Espanja (AEMPS)	Ei tietoa.
Irlanti (NCPE)	Ei tietoa.
Italia (AIFA)	Ei tietoa.
Kanada (CADTH)	Sositumabigovitekaania suositellaan käytettäväksi leikkaukseen soveltumattoman tai metastasoituneen kolmoisnegatiivisen rintasyövän hoidossa. Käyttö edellyttää hinnanalennusta. Inkrementaalinen kustannusvaikuttavuussuhde listahinnoin on 375 333 CAD/QALY, kun aikahorisonttina on viisi vuotta. 87 %:n hinnanalennuksella päästään ICER-arvoon 50 000 CAD/QALY.
Norja (Nye Metoder)	Nopea kustannushyötyanalyysi toteutetaan. Aikataulusta ei ole tietoa.
Ranska (HAS)	Taloudellinen arviointi tehdään. Aikataulusta ei ole tietoa.
Ruotsi (TLV / NT-rådet)	Arviointi ja suositus tehdään. Valmistumisaikataulusta ei tietoa.
Saksa (IQWiG)	Arviointi tehdään. Valmistumisaikataulusta ei tietoa.
Skotlanti (SMC)	Taloudellinen arviointi tehdään. Arvioitu valmistumisaika maaliskuussa 2022.
Tanska (Medicinnrådet)	Taloudellinen arviointi tehdään. Aikataulusta ei ole tietoa.

Liite 2. ASCENT-tutkimuksen sisäänotto- ja poissulkukriteerit.

Inclusion criteria (excerpt)

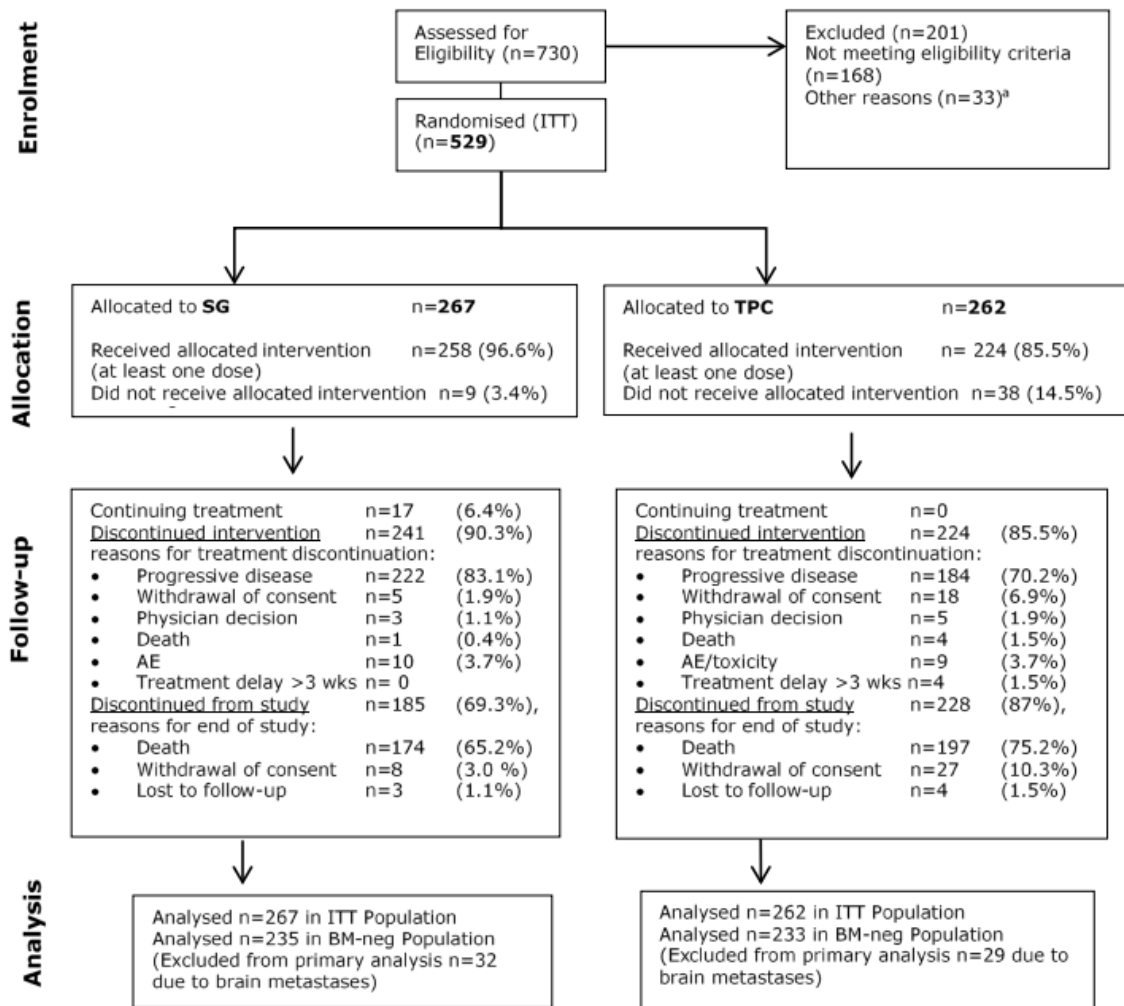
- Female or male, ≥ 18 years of age, who were able to understand and provide written informed consent
- Histologically- or cytologically-confirmed TNBC (estrogen receptor negative [ER-], progesterone receptor negative [PR-], and HER2 negative [HER2-]) per American Society of Clinical Oncologists (ASCO)/College of American Pathologists (CAP) criteria on the most recent biopsy or other pathology specimen
 - o Triple negative was defined as $< 1\%$ expression for the ER and PR and HER2- by in-situ hybridisation.
- Either metastatic or locally-advanced disease (Patients with locally advanced TNBC were allowed to be enrolled with protocol amendment 4 (May 2018)).
- Measurable disease by either computed tomography (CT) or magnetic resonance imaging (MRI) as per RECIST 1.1. Bone-only disease was not considered measurable and was not permitted.
- Brain MRI done for patients with brain metastasis; patient must have had stable central nervous system disease for at least 4 weeks, with stable defined as follows:
 - o Prior local treatment by radiation, surgery, or stereotactic surgery
 - o Imaging – stable or decreasing size after such local treatment • Clinically stable signs and symptoms (Definition of stable CNS disease was added with amendment 4 (May 2018).)
 - o ≥ 2 weeks from discontinuation of anti-seizure medication
 - o Corticosteroid (if needed) – dose was either stable or decreasing for at least 2 weeks before randomisation. Steroid dose was ≤ 20 mg of prednisone/prednisolone daily or equivalent for a different steroid.
- At least 2 weeks after high-dose systemic corticosteroids (low dose corticosteroids ≤ 20 mg prednisone or equivalent daily were permitted provided the dose was stable for 4 weeks;
- Refractory to or relapsed after at least 2 prior therapies, including a taxane in any setting. Patients who had either a contraindication or were intolerant to taxanes were eligible for Study IMMU-132-05. Earlier adjuvant or neoadjuvant therapy for more limited disease qualified as one of the required prior regimens if the development of unresectable, locally advanced or metastatic disease occurred within a 12-month period of time after completion of chemotherapy.
- Eligible for 1 of the chemotherapy options for TPC (eribulin, capecitabine, gemcitabine, or vinorelbine) as per investigator assessment
- Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG) status ≤ 1 ; A life expectancy of ≥ 3 months
- Adequate haematology without transfusional support (hemoglobin > 9 g/dL, absolute neutrophil count $> 1,500$ cells/ μ L; platelets $> 100,000$ cells/ μ L).
- Adequate renal and hepatic function defined as
 - o Creatinine clearance of > 60 mL/min
 - o Bilirubin $\leq 1.5 \times$ ULN
 - o Aspartate transaminase (AST) and alanine aminotransferase (ALT) $\leq 2.5 \times$ ULN or $\leq 5 \times$ ULN if known liver metastases
 - o Serum albumin ≥ 3 g/dL
- All toxicity at study entry \leq grade 1 by Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE) v4.0, except for alopecia and \leq grade 2 peripheral neuropathy

- Completed all prior cancer treatments at least 2 weeks prior to randomisation. Prior antibody treatment for cancer must have been completed at least 3 weeks prior to randomisation.
- Prior investigational agents were permitted, provided completion to the timeframes above.
- A life expectancy of 3 months or greater in the opinion of the investigator

Exclusion criteria (excerpt)

- Women who were pregnant or lactating
- Women of childbearing potential or fertile men unwilling to use highly effective contraception during study and up to 3 months after treatment discontinuation in women of child-bearing potential and 6 months in males post last study drug
- Gilbert's disease
- Patients with prior malignancies must have had at least a 3-year disease-free interval (non-melanoma skin cancer or carcinoma in situ of the cervix were eligible).
- HIV positive; Hepatitis B or hepatitis C positive infection
- History of any of the following:
 - o Previously received irinotecan (Note: introduced with amendment 4)
 - o Unstable angina, myocardial infarction, or congestive heart failure present within 6 months of randomisation or a clinically significant cardiac arrhythmia (other than stable atrial fibrillation) requiring anti-arrhythmia therapy
 - o Clinically significant active chronic obstructive pulmonary disease or other moderate-to-severe chronic respiratory illness present within 6 months of randomisation
 - o Clinically significant bleeding, intestinal obstruction, or gastrointestinal perforation within 6 months of randomisation
- Infection requiring IV antibiotic use within 1 week of randomisation
- Active chronic inflammatory bowel disease (ulcerative colitis, Crohn's disease)
- Received a live vaccine within 30 days of randomisation (amendment 4)
- Rapid deterioration during screening prior to randomisation (eg, significant change in performance status, $\geq 20\%$ decrease in serum albumin levels, unstable pain symptoms requiring modifications in analgesic management) (amendment 4)
- Other concurrent medical or psychiatric conditions that, in the Investigator's opinion, were likely to confound study interpretation or prevent completion of study procedures and follow-up examinations

Liite 3. Tutkimuksen kulku ja vuokaavio potilasmääristä.



Note: The denominator for percentages is the number of patients in the ITT Population for each treatment group

Liite 4. ASCENT-tutkimuksen ITT-populaation ominaispiirteet tutkimuksen alkaessa (baseline data) (7).

	Sasitutumabigovitekaani (n = 267)	Vertailuhoito (n = 262)	Yhteensä (n = 529)
Ikä, mediaani (vaihteluväli)	54 (27–82)	53 (27–81)	54 (27–82)
< 50 vuotta, n (%)	96 (36)	89 (34)	185 (35)
50–64 vuotta, n (%)	122 (46)	121 (46)	243 (46)
≥ 65 vuotta, n (%)	49 (18)	52 (20)	101 (19)
Sukupuoli, n (%)			
Nainen	265 (99)	262 (100)	527 (100)
Aiempien kemoterapioiden lkm, n (%)			
2–3	184 (69)	181 (69)	365 (69)
> 3	83 (31)	81 (31)	164 (31)
Aivometastaaseja, n (%)			
Kyllä	32 (12)	29 (11)	61 (12)
Ei	235 (88)	233 (89)	468 (89)
Maantieteellinen alue, n (%)			
Pohjois-Amerikka	175 (66)	172 (66)	347 (66)
Muu maailma	92 (35)	90 (34)	182 (34)
Alkuperäinen diagnoosi: kolmoisnegatiivinen rintasyöpä, n (%)			
Kyllä	192 (72)	180 (69)	372 (70)
Ei	75 (28)	82 (31)	157 (30)
Aika vaiheen 4 diagnoosista			
Keskiarvo	21,8	22,4	22,0
Mediaani (vaihteluväli)	16,8 (0,1–203)	15,8 (-0,4–140)	16,2 (-0,4–203)
ECOG-suorituskykyluokka, n (%)			
0: normaali aktiivisuus	121 (45)	108 (41)	229 (43)
1: oireinen, mutta liikkuva ja kykenee kevyeen työhön tai toimintaan	146 (55)	154 (59)	300 (57)
Lääkärin valitsema kemoterapia^a, n (%)			
Eribuliini	115 (43)	139 (53)	254 (48)
Kapesitabiini	48 (18)	33 (13)	81 (15)
Gemsitabiini	46 (17)	38 (15)	84 (16)
Vinorelbiini	58 (22)	52 (20)	110 (21)
Aiempien systeemisten lääkehoitojen määrä, mediaani (vaihteluväli)	4 (2–17)	4 (2–14)	4 (2–17)
2, n (%)	33 (12)	32 (12)	65 (12)
3, n (%)	66 (25)	60 (23)	126 (24)

	Sasitutumabigovitekaani (n = 267)	Vertailuhoito (n = 262)	Yhteensä (n = 529)
4, n (%)	59 (22)	62 (24)	121 (23)
5, n (%)	40 (15)	44 (17)	84 (16)
6, n (%)	29 (11)	24 (9)	53 (10)
≥ 7, n (%)	40 (15)	40 (15)	80 (15)
Aiemmin saatu PD-1/PD-L1 hoitoa, n (%)			
Kyllä	79 (30)	74 (28)	153 (29)
Ei	188 (70)	188 (72)	376 (71)
Aiempi kemosädehoito (ei aivoihin), n (%)			
Kyllä	223 (84)	206 (79)	429 (81)
Ei	44 (17)	56 (21)	100 (19)
Aiempi kemosädehoito (aivoihin), n (%)			
Kyllä	32 (12)	31 (12)	63 (12)
Ei	235 (88)	231 (88)	466 (88)

^a Tutkijan määrittelemä ennen satunnaistamista.

Liite 5. ASCENT-tutkimuksen lopputulosmuuttujien tarkempi määrittely (7).

Primary endpoint:

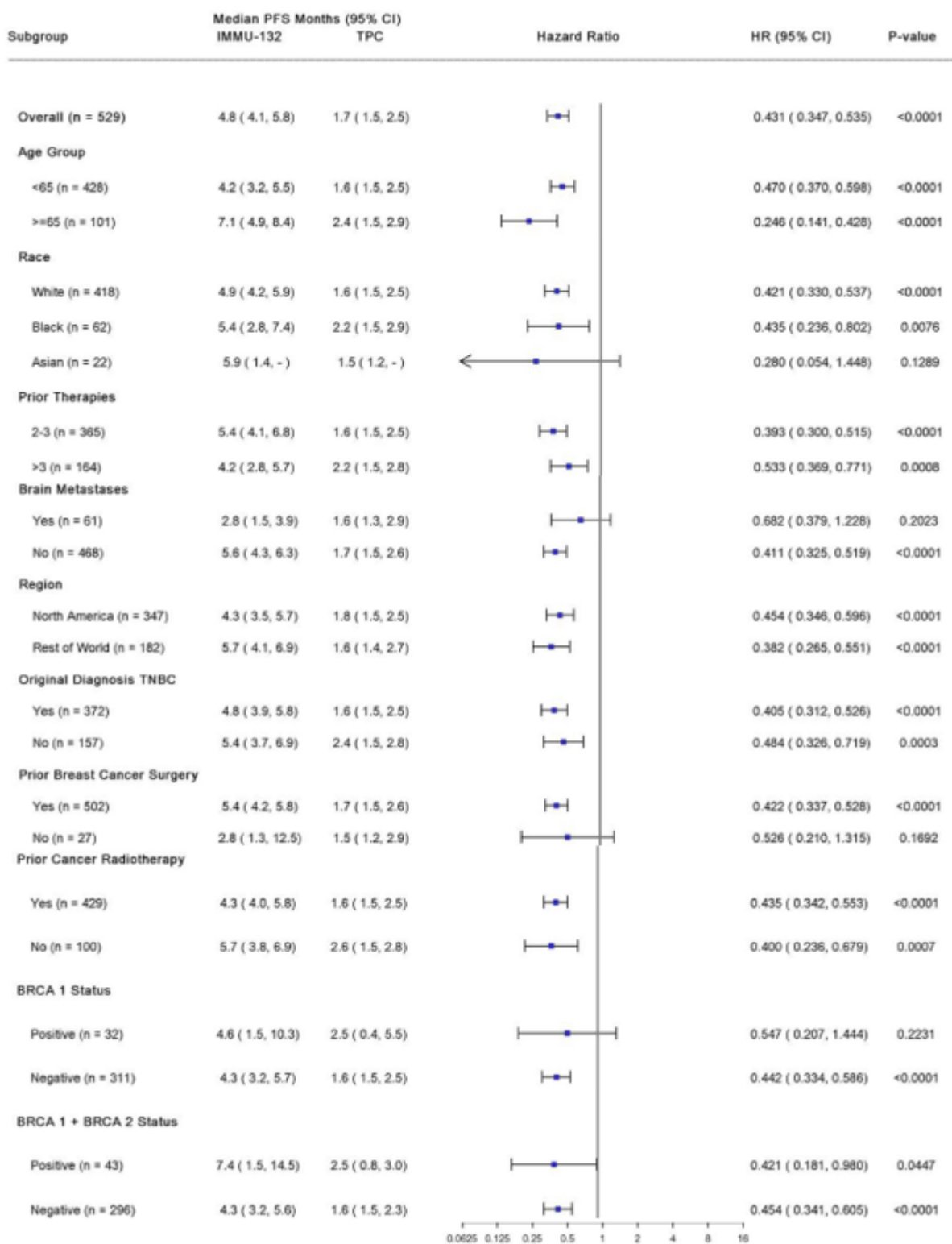
PFS by Independent Review Committee (IRC) assessment per RECIST v1.1 in patients without brain metastasis at baseline

Secondary endpoints:

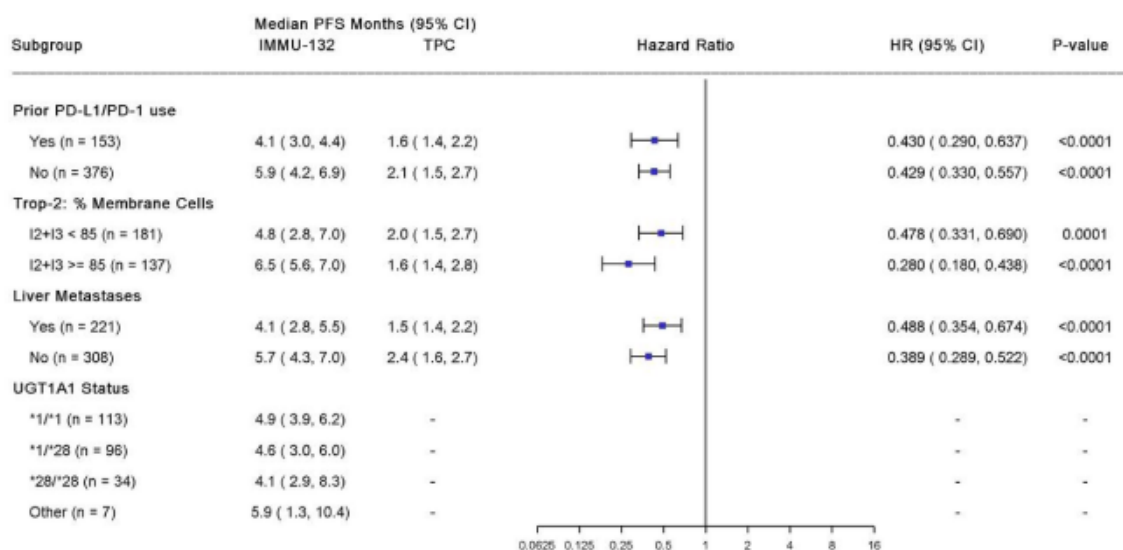
Secondary endpoints were analysed in the BM-ve and ITT Populations by IRC assessment (assessment by investigator as supportive sensitivity analyses)

- PFS, time from randomisation until objective tumor progression or death, whichever came first
- OS (overall survival), time from randomisation until death
- ORR (objective response rate), percentage of patients who had either a confirmed CR or PR
- TTR (time to response), time from randomisation or the start of study treatment to the first recorded objective response (ie, CR or PR)
- DOR (duration of response), number of days between the first date showing a documented response of CR or PR and the date of progression or death
- CBR (clinical benefit rate), percentage of patients with either CR, PR, or stable disease (SD) with a duration of ≥ 6 months
- Quality of life, assessed using the EORTC QLQ-C-30

Liite 6. Alaryhmäanalyysin tulokset ASCET-tutkimuksesta (data cut-off 11.3.2020) (7).

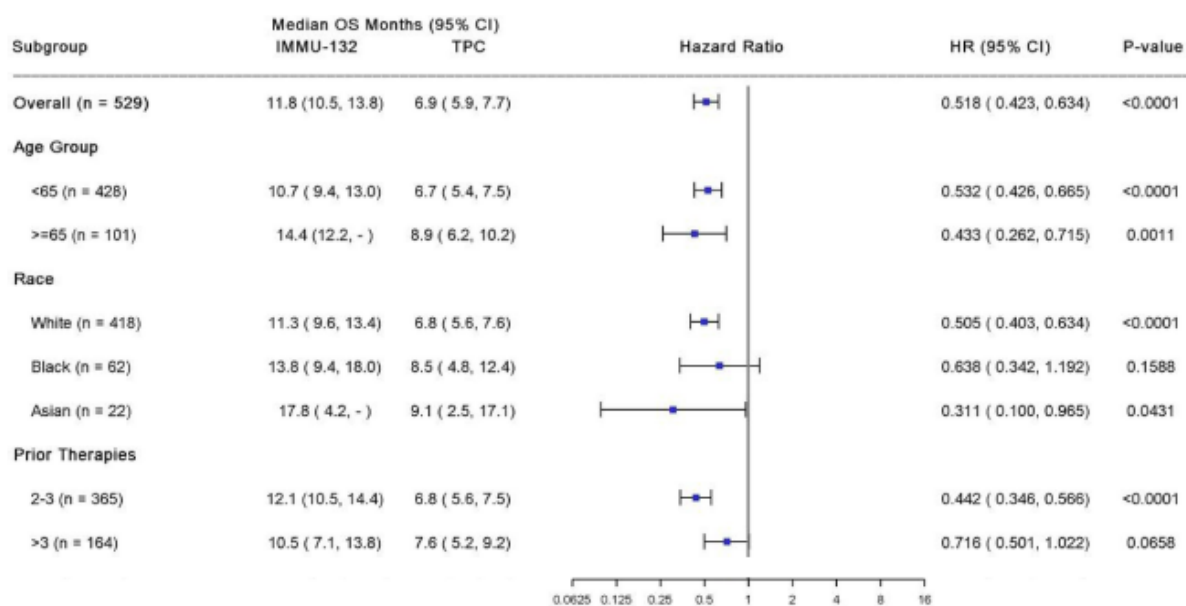


Liitekuvio 6a. Alaryhmäanalyysin tuloksia PFS-muuttujan osalta ITT-populaatiossa.



Note: Hazard ratio and p-value are from an unstratified Cox regression analysis; BRCA=breast cancer susceptibility gene; CI=confidence interval; IMMU-132=sacituzumab govitecan; TPC=treatment of physician's choice; UGT1A1=uridine diphosphate-glucuronosyl transferase 1A1

Liitekuvio 6b. Alaryhmäanalyysien tuloksia PFS-muuttujan osalta ITT-populaatiossa (jatkuu).



Liitekuvio 6c. Alaryhmäanalyysien tuloksia OS-muuttujan osalta ITT-populaatiossa.

Subgroup	Median OS Months (95% CI)		Hazard Ratio	HR (95% CI)	P-value
	IMMU-132	TPC			
Brain Metastases					
Yes (n = 61)	6.8 (4.7, 14.1)	7.5 (4.7, 11.1)		0.947 (0.523, 1.716)	0.8576
No (n = 468)	12.1 (10.7, 14.0)	6.7 (5.8, 7.7)		0.478 (0.385, 0.593)	<0.0001
Region					
North America (n = 347)	10.8 (9.5, 13.6)	6.7 (5.6, 7.7)		0.505 (0.394, 0.648)	<0.0001
Rest of World (n = 182)	13.4 (10.7, 15.5)	7.1 (5.2, 8.8)		0.540 (0.381, 0.765)	0.0005
Original Diagnosis TNBC					
Yes (n = 372)	11.7 (10.2, 14.0)	7.0 (5.6, 8.4)		0.536 (0.421, 0.684)	<0.0001
No (n = 157)	12.1 (9.5, 14.4)	6.7 (5.4, 8.0)		0.474 (0.328, 0.685)	0.0001
Prior Breast Cancer Surgery					
Yes (n = 502)	11.9 (10.5, 13.8)	6.9 (5.8, 7.7)		0.511 (0.415, 0.628)	<0.0001
No (n = 27)	9.5 (4.8, -)	7.7 (2.0, 15.6)		0.683 (0.276, 1.688)	0.4091
Prior Cancer Radiotherapy					
Yes (n = 429)	11.3 (10.1, 13.8)	6.9 (5.7, 7.7)		0.506 (0.405, 0.632)	<0.0001
No (n = 100)	13.5 (7.3, 17.8)	7.0 (4.7, 9.4)		0.527 (0.320, 0.869)	0.0120
BRCA 1 Status					
Positive (n = 32)	15.6 (7.8, -)	4.4 (2.1, 9.7)		0.358 (0.144, 0.889)	0.0269
Negative (n = 311)	10.5 (9.3, 12.4)	7.2 (6.2, 8.2)		0.593 (0.458, 0.769)	0.0001
BRCA 1 + BRCA 2 Status					
Positive (n = 43)	15.6 (7.1, -)	4.4 (2.4, 9.7)		0.411 (0.186, 0.907)	0.0278
Negative (n = 296)	10.5 (9.2, 12.2)	7.1 (5.9, 8.2)		0.595 (0.457, 0.775)	0.0001
Prior PD-L1/PD-1 use					
Yes (n = 153)	11.9 (10.1, 14.1)	5.3 (4.6, 9.1)		0.605 (0.415, 0.863)	0.0091
No (n = 376)	11.3 (9.5, 14.2)	7.0 (6.2, 7.8)		0.492 (0.387, 0.626)	<0.0001
Trop-2: % Membrane Cells					
I2+I3 < 85 (n = 181)	11.8 (8.5, 15.8)	7.4 (5.8, 8.9)		0.595 (0.419, 0.846)	0.0038
I2+I3 >= 85 (n = 137)	14.3 (11.9, 17.5)	6.5 (5.2, 8.9)		0.344 (0.230, 0.515)	<0.0001
Liver Metastases					
Yes (n = 221)	9.4 (7.3, 10.5)	5.9 (4.8, 6.7)		0.530 (0.393, 0.715)	<0.0001
No (n = 308)	14.2 (11.9, 15.3)	7.6 (6.8, 9.1)		0.515 (0.391, 0.678)	<0.0001
UGT1A1 Status					
*1/*1 (n = 113)	13.6 (10.2, 15.2)	-	-	-	-
*1/*28 (n = 96)	11.9 (9.9, 14.2)	-	-	-	-
*28/*28 (n = 34)	10.8 (7.1, 14.0)	-	-	-	-
Other (n = 7)	9.4 (2.0, -)	-	-	-	-

0.0625 0.125 0.25 0.5 1 2 4 8 16

Note:

Hazard ratio and p-value are from an unstratified Cox regression analysis

Liitekuvio 6d. Alaryhmäanalyysien tuloksia OS-muuttujan osalta ITT-populaatiossa (jatkuu).

Liite 7. Yleisimmät haittatapahtumat, joita ilmeni vähintään 10 %:lla kummassa tahansa hoitohaarassa ASCENT-tutkimuksessa (7, taulukko 53).

Yleisimmät haittatapahtumat	Sasitutumabigovitekaani (n = 258), n (% potilaista)		Vertailuhoito (n = 224), n (% potilaista)	
	Haitta-aste 1–5	Haitta-aste ≥ 3	Haitta-aste 1–5	Haitta-aste ≥ 3
Ripuli	168 (65,1)	29 (11,2)	38 (17,0)	2 (0,9)
Neutropenia	165 (64,0)	134 (51,9)	98 (43,8)	76 (33,9)
Pahoinvointi	161 (62,4)	8 (3,1)	68 (30,4)	1 (0,4)
Uupumus (fatigue)	133 (51,6)	11 (4,3)	89 (39,7)	19 (8,5)
Alopesia, kaljuuntuminen	121 (46,9)	0 (0)	36 (16,1)	0 (0)
Anemia	102 (39,5)	24 (9,3)	62 (27,7)	13 (5,8)
Ummetus	96 (37,2)	1 (0,4)	52 (23,2)	0 (0)
Oksentelu	86 (33,3)	4 (1,6)	36 (16,1)	3 (1,3)
Ruokahalun heikkeneminen	71 (27,5)	4 (1,6)	46 (20,5)	2 (0,9)
Yskä	61 (23,6)	0 (0)	40 (17,9)	1 (0,4)
Ylävatsakipu	55 (21,3)	7 (2,7)	18 (8,0)	3 (1,3)
Päänsärky	46 (17,8)	2 (0,8)	28 (12,5)	1 (0,4)
Hengenahdistus	43 (16,7)	10 (3,9)	47 (21,0)	12 (5,4)
Leukopenia	43 (16,7)	27 (10,5)	27 (12,1)	13 (5,8)
Selkäkipu	42 (16,3)	3 (1,2)	31 (13,8)	4 (1,8)
Hypokalemia	41 (15,9)	7 (2,7)	29 (12,9)	1 (0,4)
Astenia	40 (15,5)	4 (1,6)	29 (12,9)	3 (1,3)
Kuume	38 (14,7)	1 (0,4)	32 (14,3)	5 (2,5)
Virtsatieinfektio	33 (12,8)	1 (0,4)	18 (8,0)	1 (0,4)
Ihottuma	32 (12,4)	1 (0,4)	12 (5,4)	1 (0,4)
Nivelkipu	32 (12,4)	1 (0,4)	16 (7,1)	0 (0)
Hypomagnesemia	32 (12,4)	0 (0)	13 (5,8)	0 (0)
Ylähengitystieinfektio	31 (12,0)	0 (0)	7 (3,1)	0 (0)
Unettomuus	29 (11,2)	0 (0)	11 (4,9)	0 (0)
Aspartaattiaminotransferaasin nousu	29 (11,2)	7 (2,7)	27 (12,1)	6 (2,7)
Alaniiniaminotransferaasin nousu	27 (10,5)	2 (1,2)	22 (9,8)	3 (1,3)
Huimaus	26 (10,1)	0 (0)	16 (7,1)	0 (0)
Pruritus	26 (10,1)	0 (0)	7 (3,1)	0 (0)
Periferinen ödeema	24 (9,3)	0 (0)	24 (10,7)	2 (0,9)
Trombosytopenia	16 (6,2)	4 (1,6)	28 (12,5)	5 (2,2)
Perifeerinen neuropatia	9 (3,5)	0 (0)	24 (10,7)	3 (1,3)

Haittatapahtuman vaikeusaste: 1 = lievä, 2 = kohtalainen, 3 = vaikea, 4 = henkeä uhkaava, 5 = kuoleman aiheuttava haittatapahtuma.

Liite 8. Kirjallisuushaku, meneillään olevat tutkimukset.

Kirjallisuushaun tarkoituksena oli tunnistaa meneillään olevia faasin 2–4 tutkimuksia, joista ei ole vielä julkaistu tuloksia, ja jotka käsittelevät sasiutumabigovitekaania kolmoisnegatiivisen rintasyövän hoidossa. Edellytyksenä oli, että tutkimus on jo käynnistynyt eli potilaiden rekrytointi on meneillään tai se on jo päättynyt. Tuloksista poissuljettiin sellaiset tutkimukset, joista oli saatavilla jo tuloksia tai tutkimus oli vedetty pois.

Haku tehtiin Clinical Trials -tietokantaan 1.3.2022. Hakutermit: sacituzumab govitecan | Triple Negative Breast Cancer | Phase 2, 3, 4.

Hakutuloksia löytyi 16 kappaletta, joista lähempään tarkasteluun otettiin 9 tutkimusta, ja 7 tutkimusta hylättiin seuraavin perustein:

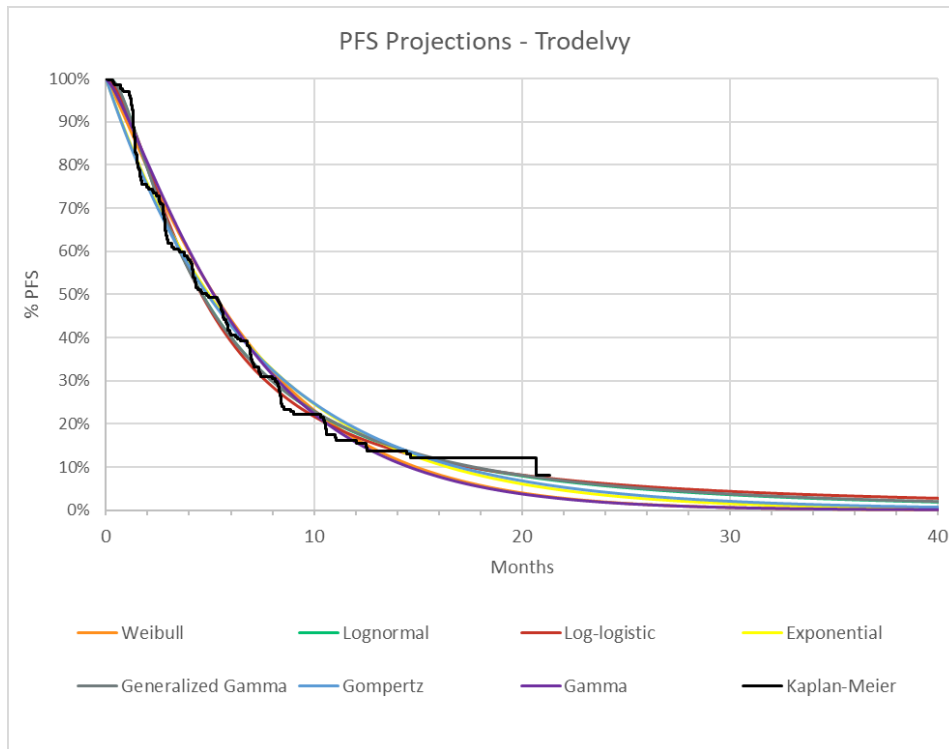
- Tutkimus oli vedetty pois (withdrawn) (n = 2): NCT05008510, NCT02161679
- Tutkimuksessa ei oltu vielä aloitettu potilaiden rekrytointia (n = 3): NCT04454437, NCT04230109, NCT03992131
- Tutkimuksesta oli saatavilla jo tuloksia (n = 2): NCT02574455 (ASCENT), NCT01631552 (IMMU-132-01)

Liitetaulukko 8. Yhteenveto meneillään olevista tutkimuksista.

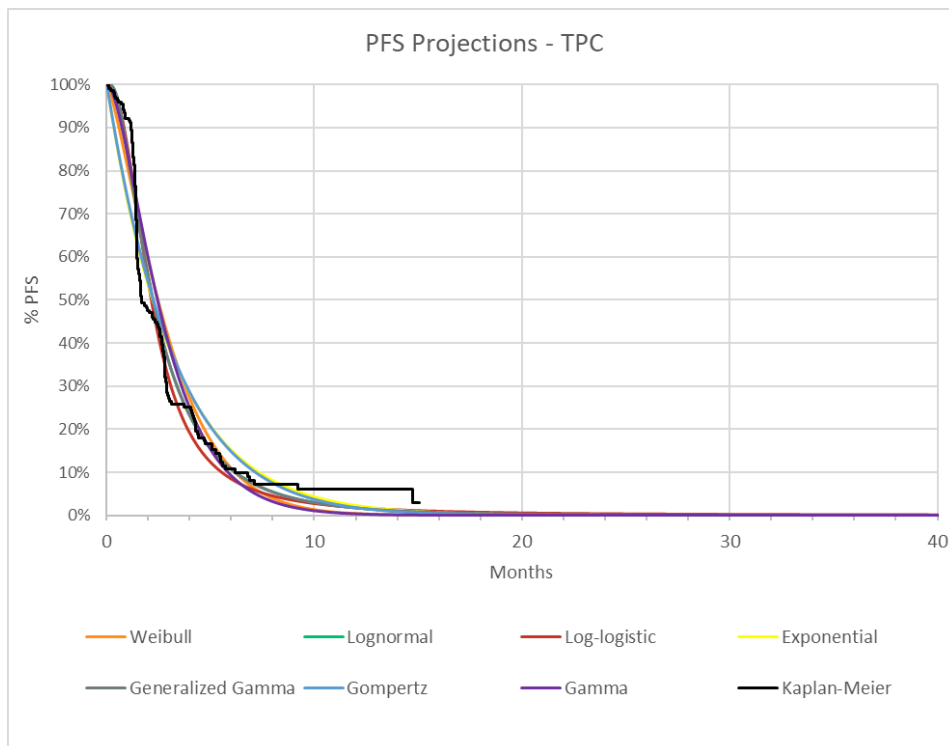
Tutkimuksen tunniste	Populaatio	Tutkimushaarat	n	Ensisijainen tulosmuuttuja	Tiedonkeruu päättyy ensisij. tulosmuuttujan osalta
NCT05113966 (faasi 2)	Patients with unresectable, locally advanced or metastatic triple-negative breast cancer (TNBC) who received at least 2 prior treatments, at least 1 in the metastatic setting.	- Trilaciclib - Sacituzumab Govitecan-hziy	45	PFS	June 2023
NCT04468061 (faasi 2)	Patients with triple-negative breast cancer (TNBC) that has spread, or metastasized, to other parts the body and is PD-L1-negative.	- Sacituzumab Govitecan - Pembrolizumab	110	PFS	April 1, 2024
NCT05101096 (faasi 1/2) (ASCENT-J02)	Phase 2: Japanese participants with triple-negative breast cancer (TNBC)	- Sacituzumab Govitecan-hziy	61	Phase 2: Objective Response Rate (ORR)	March 2023
NCT04595565 (faasi 3)	Patients with HER2-negative breast cancer with residual disease after neoadjuvant chemotherapy	- Sacituzumab govitecan - treatment of physician's choice (capecitabine or platinum-based chemotherapy)	1200	Invasive disease-free survival (iDFS)	December 1, 2026
NCT04434040 (faasi 2)	Patients with triple negative breast cancer	Atezolizumab + Sacituzumab Govitecan	40	Rate of undetectable	December 30, 2023

Tutkimuksen tunniste	Populaatio	Tutkimushaarat	n	Ensisijainen tulosmuuttuja	Tiedonkeruu päättyy ensisij. tulosmuuttujan osalta
				circulating tumor cfDNA	
NCT04927884 (faasi 1/2)	Subjects with Triple Negative Breast Cancer (TNBC) after at least 2 prior treatments for metastatic disease	Sacituzumab Govitecan-Hziy + Chemoimmunotherapy	79	Phase 2: ORR	October 2024
NCT03971409 (faasi 2) (InCITe)	Patients with Stage IV or Unresectable, Recurrent Triple Negative Breast Cancer	- binimetinib - sacituzumab govitecan - liposomal doxorubicin	150	Best Overall Response Rate (BORR)	July 30, 2023
NCT03424005 (faasi 1/2)	Patients with metastatic or inoperable locally advanced TNBC	- Capecitabine - Atezolizumab - Ipatasertib - SGN-LIV1A - Bevacizumab - Chemotherapy (Gemcitabine + Carboplatin or Eribulin) - Selicrelumab - Tocilizumab - Nab-Paclitaxel - Sacituzumab Govitecan	280	Objective Response Rate (ORR), Number of Participants With Adverse Events	January 3, 2023
NCT04039230 (faasi 1/2)	Patients with Metastatic Triple-Negative Breast Cancer	- Talazoparib - Sacituzumab Govitecan	75	Dose Limiting Toxicity Time-to-Tumor Response Duration of response Progression-Free Survival Overall Survival Rate	October 31, 2023

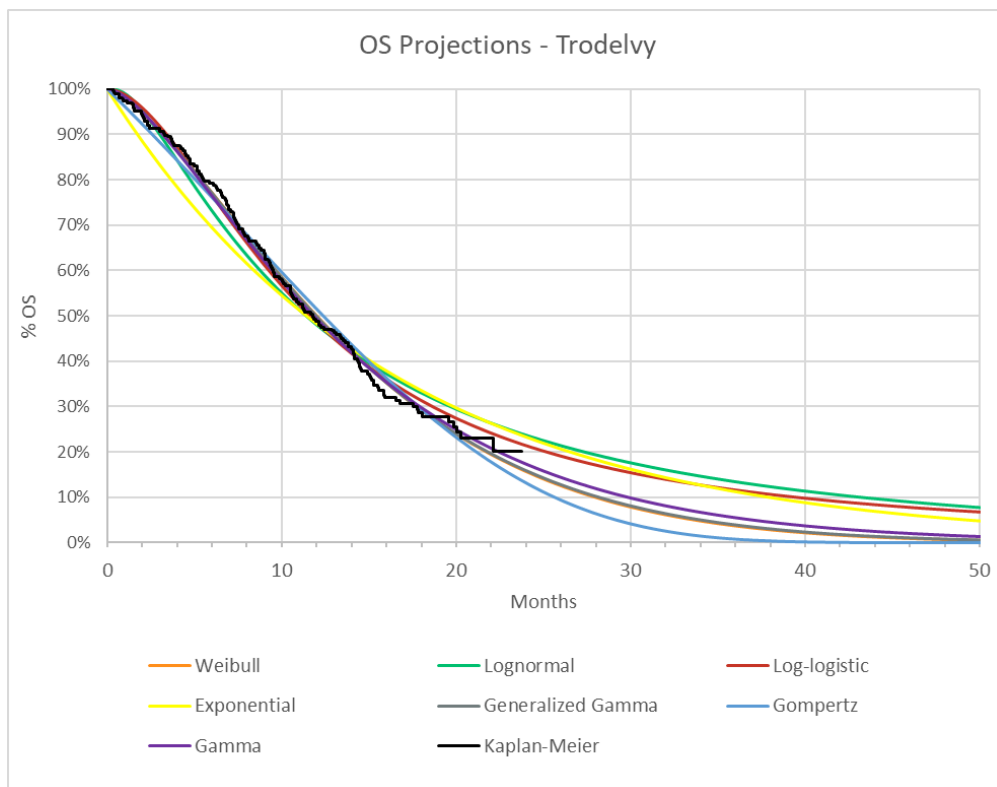
Liite 9. Kustannusvaikuttavuusanalyysin terveysvaikutusten ekstrapolointiin liittyvät tulokset.



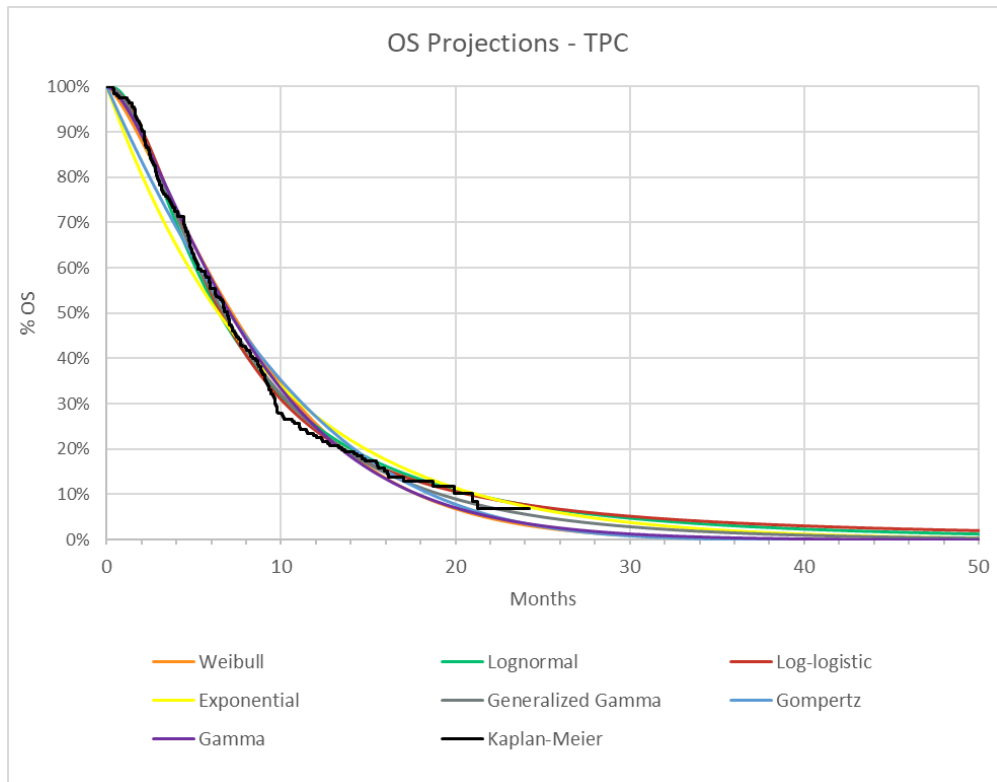
Liitekuvio 9a. Kustannusvaikuttavuusmallin sasiutsumabigovitekaanihaaran PFS-tulosten vaihtoehtoisia ekstrapolaatiokäyriä.



Liitekuvio 9b. Kustannusvaikuttavuusmallin vertailuhoidon PFS-tulosten vaihtoehtoisia ekstrapolaatiokäyriä.



Liitekuvio 9c. Kustannusvaikuttavuusmallin sositutsumabigovitekaanihaaran OS-tulosten vaihtoehtoisia ekstrapolaatiokäyriä.



Liitekuvio 9d. Kustannusvaikuttavuusmallin vertailuhoidon OS-tulosten vaihtoehtoisia ekstrapolaatiokäyriä.

Liite 10. Myyntiluvan haltijan kustannusvaikuttavuusanalyysissä käytettyjä kustannuksia.

Liitetaulukko 10a. Vertailuhoitojen kustannukset.

Lääke	Vahvuus	Pakkauksen koko	Pakkauksen hinta (€)	Kustannus per hoitosykli (€)
Eribuliini	0,44 mg/ml	2 ml	411,31 ^a	2 461,05
Vinorelbiini	10 mg/ml	1 ml	31,70 ^a	156,92
Gemsitabiini	100 mg/ml	2 ml	9,86 ^a	278,05
Kapesitabiini	150 mg	60 tablettia	36,63 ^b	228,20

^a Veroton tukkumyyntihinta; ^b Veroton vähittäismyyntihinta. **Lähde:** Kela, syyskuu 2021.

Liitetaulukko 10b. Vertailuhoitojen annostelut.

Lääke	Annos	Annostelukerrat
Eribuliini	1,23 mg/m ² i.v.	21 päivän hoitosyklin päivinä 1 ja 8
Vinorelbiini	25 mg/m ² i.v.	Kerran viikossa
Gemsitabiini	1 000 mg/m ² i.v.	28 päivän hoitosyklin päivinä 1, 8 ja 15
Kapesitabiini	1 125 mg/m ² i.v.	Kaksi kertaa päivässä 2 viikon ajan, minkä jälkeen yksi viikko ilman

i.v.: Laskimoinfuusiona.

Liitetaulukko 10c. Jatkohoitoa saavien potilaiden määrä sekä jatkohoitojen annostus ja kesto. Kaikkien jatkohoitojen suunnitellun ja toteutuneen annoksen suhteen (RDI) oletettiin olevan 100 %.

Lääke	Annos	Annostelureitti	Jatkohoitoa saavien potilaiden osuus	Hoidon kesto (vko)
Karboplatiini + gemsitabiini	400 mg/m ² + 100 mg/m ²	i.v.	15 %	15,6
Kapesitabiini	1,125 mg/m ²	p.o	10 %	10,6
Karboplatiini + vinorelbiini	400 mg/m ² + 25 mg/m ²	i.v.	15 %	12,9
Doksorubisiini	75 mg/m ²	i.v.	10 %	8,7
Epirubisiini	75 mg/m ²	i.v.	10 %	9,7
Ei jatkohoitoa	-	-	40 %	-

i.v.: Laskimoinfuusiona; **p.o.:** suun kautta.

Liitetaulukko 10d. Jatkohoitojen yksikkökustannukset.

Lääke	Vahvuus	Pakkauksen koko	Pakkauksen hinta (€)
Karboplatiini	10 mg/ml	45 ml	33,75
Doksorubisiini	2 mg/ml	25 ml	21,40
Epirubisiini	2 mg/ml	100 ml	49,71

Lähde: Kela, syyskuu 2021.

Liitetaulukko 10e. Seurantakustannusten osuudet ja kustannukset. (18)

Resurssit	Ennen taudin etenemistä (kertaan kuukaudessa)		Taudin etenemisen jälkeen (kertaan kuukaudessa)	Kustannus (€)
	Sasitutumabi- govitekaani ^a	TPC ^b		
Käynti onkologilla	0,33	0,33	0,33	184,70
Käynti erikoissairaanhoidajalla	0,33	0,33	0,33	186,37
CT kuvaus	0,33	0,33	0,33	184,70
Täydellinen verenkuvat	1	2	2	3,18
Maksan toiminta	-	0,33	0,33	6,76
Munuaisten toiminta	-	0,33	0,33	9,80
Elektrokardiografia	-	0,33	0,33	15,69
Metabolic panel	-	0,33	0,33	5,09

Liitetaulukko 10f. Skenaarioanalyysissä käytetyt epäsuorat kustannukset.

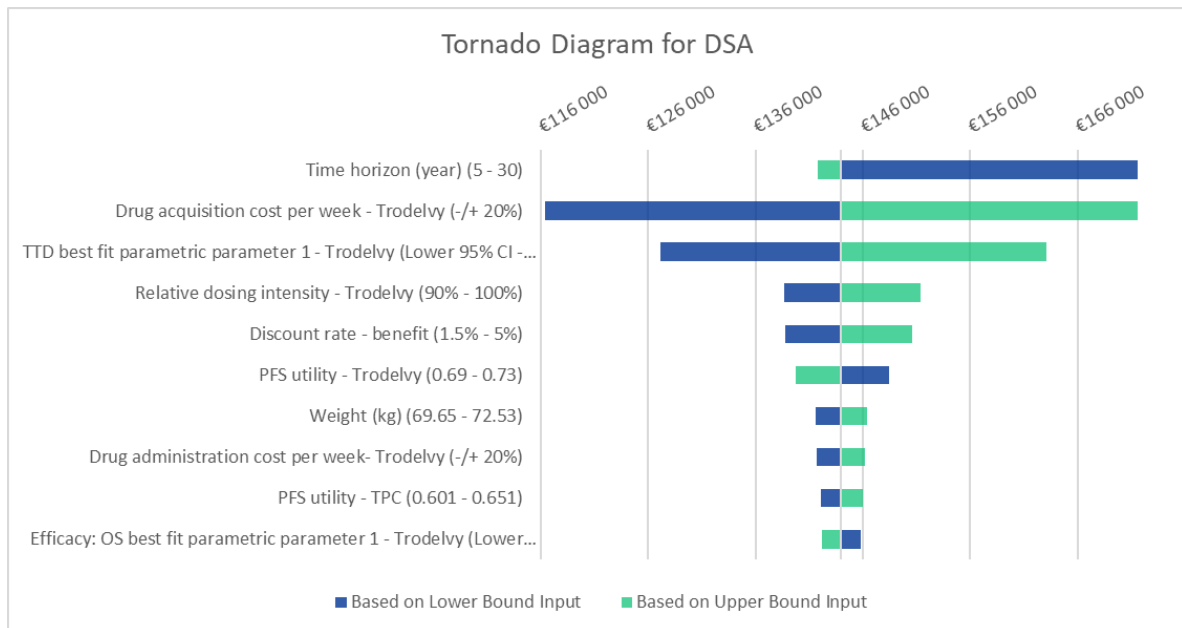
	Arvo	Lähde
Naisten keskimääräinen palkka kuukaudessa	2 896 €	Tilastokeskus (26)
Miesten keskimääräinen palkka kuukaudessa	3 460 €	Tilastokeskus (26)
% potilaista töissä	100 % potilaista	Oletus
% potilaista, joilla on tuotannonmenetyksiä aikana ennen taudin etenemistä (PFS)	50 % naisista ja 50 % miehistä kummassakin haarassa	Oletus perustuen myyntiluvan haltijan kliinisen asiantuntijan arvioon
% potilaista, joilla on tuotannonmenetyksiä taudin etenemisen jälkeen (PD)	100 % potilaista	Oletus

Liite 11. Myyntiluvan haltijan kustannusvaikuttavuusanalyysin tuloksia.

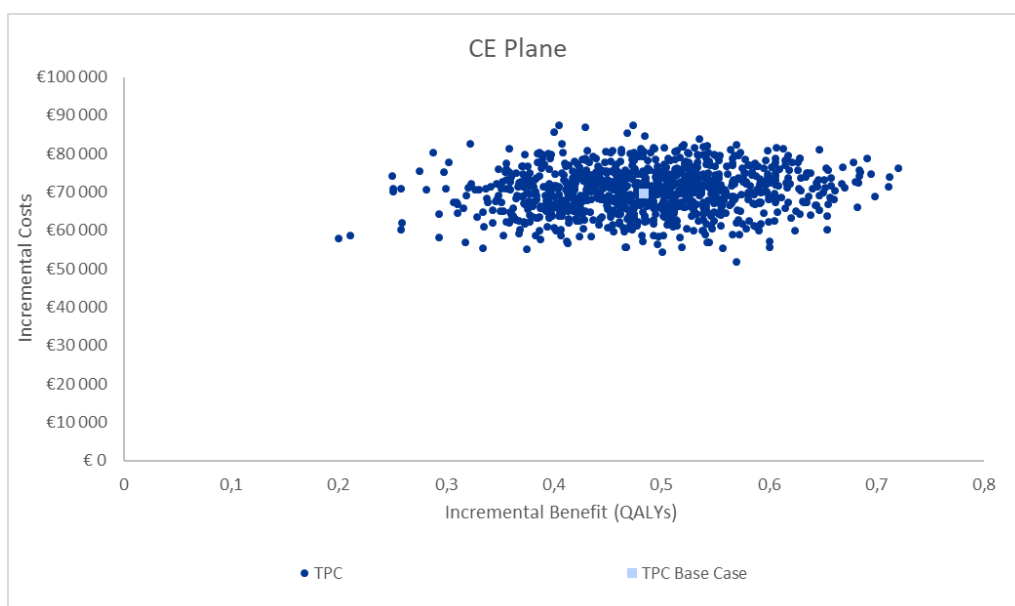
Liitetaulukko 11. Kustannusvaikuttavuusanalyysin perusanalyysin diskonttaamattomat tulokset (diskonttokorko 0 %).

	Absoluuttiset tulokset			Inkrementaaliset tulokset			ICER
	LY	QALY	€	LY	QALY	€	€/QALY
Sasitutumabi- govitekaani	1,638	1,082	89 396	-	-	-	-
Vertailuhoito	0,900	0,559	19 075	0,738	0,523	70 322	134 517

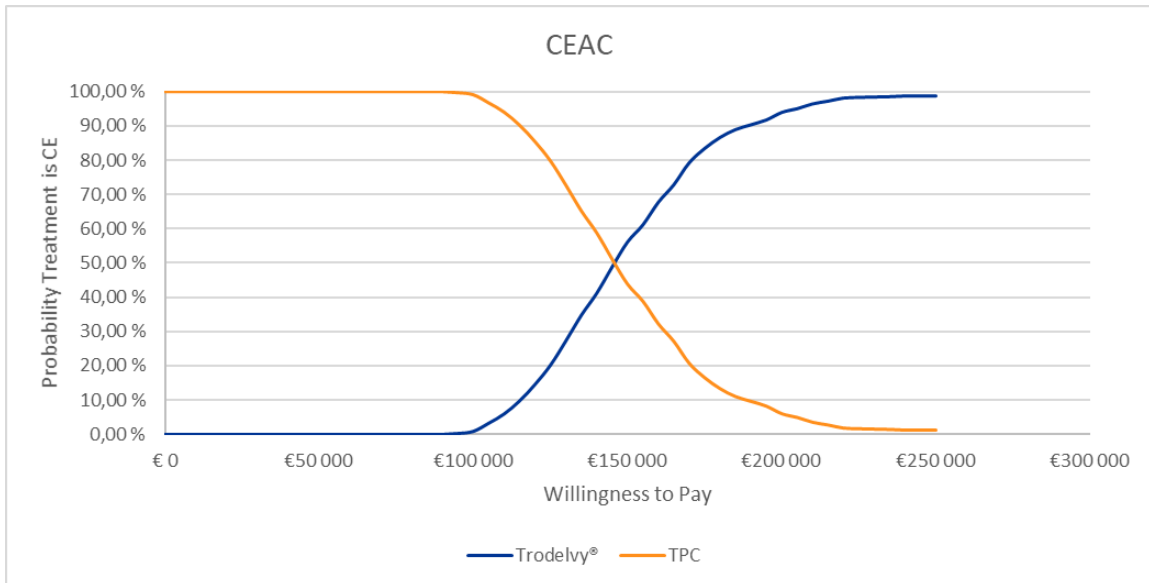
Liite 12. Myyntiluvan haltijan herkkyyssanalyysien tuloksia.



Liitekuvio 12a. Myyntiluvan haltijan yksisuuntaisen herkkyyssanalyysin tuloksia.



Liitekuvio 12b. Myyntiluvan haltijan probabilistisen herkkyyssanalyysin tulokset esitettynä kustannusvaikuttavuustasossa.



Liitekuvio 12c. Myyntiluvan haltijan probabilistisen herkkyyssanalyysin tulokset esitettynä kustannusvaikuttavuuden hyväksyttävyyssäyrällä.

Liite 13. Myyntiluvan haltijan esittämien skenaarioanalyysien tuloksia, joiden muutos perusanalyysin nähden on $\pm 10\%$.

Kategoria	Perusanalyysissä käytetty arvo	Uusi arvo/parametri	Inkrementaalinen kustannus (€)	Inkrementaalinen QALY	ICER (€/QALY)
Perus-analyysi	-	-	69 658	0,48	143 974
Aikahorisontti	20 vuotta	5 vuotta	69 087	0,40	171 598
Perspektiivi	Terveydenhuollon maksaja	Yhteiskunta	84 574	0,48	174 805
OS-jakauma	Log-logistinen	Weibull	69 176	0,33	210 259
		Eksponentti	69 529	0,42	166 516
		Yleistetty gamma	69 110	0,31	220 904
		Gompertz	69 148	0,29	234 796
		Gamma	69 228	0,35	195 890
TTD-jakauma	Eksponentti	Lognormaali	85 700	0,48	177 131
		Log-logistinen	90 760	0,48	187 591
Lääkehävikki huomioitu mallissa	Kyllä	Ei	61 320	0,48	126 741

Liite 14. Fimean budjettivaikutuslaskelmassa käytetyt yksikkökustannukset.

Lääke	Valmiste	Vahvuus	Pakkaus	Veroton tukkumyyntihinta ^a (€)
Sasitutumabi-govitekaani	Trodelvy	10 mg/ml	20 ml	938
Eribuliini	Halaven (orifar) 0,44 mg/ml	0,44 mg/ml	2 ml	410,91
Kapesitabiini	Capecitabine Accord (PARANO) 500 mg	500 mg	120 fol	41
Gemsitabiini	Gemcitabine Accord 100 mg/ml	100 mg/ml	20 ml	33,33
Vinorelbiini	Vinorelbine Accord 10mg/ml inf	10 mg/ml	5ml	158,6

^a Tiedot haettu 31.1.2022.

The logo for Fimea, the Finnish Medicines Agency. It features the word "fimea" in a lowercase, blue, sans-serif font. A small pink horizontal bar is positioned above the letter 'i'.

Lääkealan turvallisuus- ja kehittämiskeskus
Säkerhets- och utvecklingscentret
för läkemedelsområdet
Finnish Medicines Agency

ISBN 978-952-7299-34-0