

Trastutsumabi-derukstekaani edenneen heikosti HER2-positiivisen (HER2-low) rintasyövän hoidossa

Tässä arviointilausunnossa tarkastellaan trastutsumabi-derukstekaania (kauppanimeltään Enhertu) hoidollisia ja taloudellisia vaikutuksia monoterapiana sellaisten aikuispotilaiden hoidossa, joilla on leikkaushoitoon soveltumaton tai metastasoitunut heikosti HER2-positiivinen (HER2-low) rintasyöpä, ja jotka ovat aiemmin saaneet solunsalpaajahoidoa metastasoituneeseen tautiin tai joilla tauti on uusiutunut adjuvantti-solunsalpaajahoidon aikana tai 6 kuukauden sisällä sen päättymisestä. Arviointi on osa pilottia Indikaation laajennukset osaksi arviointi-suositus-toimintaa. Arviointilausunnossa esitetään keskeiset kliinisen tutkimuksen tulokset, kustannukset ja budjettivaikutukset sekä katsaus muiden maiden arviointeihin.

1 Heikosti HER2-positiivinen (HER2-low) rintasyöpä

Rintasyöpä oli Suomessa naisten yleisin uusi syöpä vuonna 2023 (1). Vuonna 2023 naisilla uusia rintasyöpätapauksia todettiin 5 173 ja kuolemia 865 (ICD10: C50) (2). Miesten osuus rintasyövästä on todella pieni, vain 41 todettua tapausta ja 5 kuolemaa vuonna 2023.

Rintasyövässä jaottelu eri alatyyppeihin tehdään yleensä hormonireseptorien eli estrogeeni- (ER) ja progesteronireseptorien (PR), HER2-kasvutekijän ja syöpäsolujen jakautumisviikkoa mukaan. HER2-positiivisessa syövässä HER2-kasvutekijä on monistunut. Kolmoisnegatiivisessa rintasyövässä ei ole hormonireseptoreita eikä HER2-kasvutekijä ole monistunut. (3)

HER2-ilmentymistä voidaan tutkia immunohistokemiallisella (IHC) värjäyksellä ja in situ -hybridisaatiolla (ISH) (4–7). Tulosta tulkitaan sen mukaan, kuinka suuri osuus syöpäsoluista on värjäytynyt. Immunohistokemiallisesti määritetty epäselvä tulos 2+ varmistetaan aina ISH-tutkimuksella. HER2-positiiviseksi (HER2+) määritellään potilaat, joiden IHC-tulos on 3+ tai 2+/ISH-positiivinen. Vastaavasti HER2-negatiiviseksi (HER2-) on määritelty potilaat, joiden IHC-tulos on 0, 1+ tai 2+/ISH-negatiivinen. DESTINY-Breast04-tutkimuksen myötä on esitetty uusi määrittely, jossa IHC-testin tulos 1+ ja 2+/ISH-negatiivinen määriteltäisiin heikosti HER2-positiiviseksi (HER2-low) (**taulukko 1**). Lisäksi DESTINY-Breast06-tutkimuksen myötä on esitetty IHC 0 tulosten jaottelua HER2-0:aan ja erittäin heikosti HER2-positiivisiin (HER2-ultralow). DESTINY-Breast06-tutkimuksessa HER2-ultralow määriteltiin siten, että IHC > 0 ja < 1+. (8)

Taulukko 1. ASCO:n ja ESMO:n tulkinta HER2-statuksesta IHC-värjäytymisen ja ISH-testauksen mukaan (7).

Värjäytymisen selitys	IHC-tulos	ASCO/CAP suosituksen 2018 johtopäätös nimeämisestä	ESMO suosituksen 2023 johtopäätös nimeämisestä
Ei värjäytymää	0	HER2-negatiivinen	HER2-0 / HER2-null
Tulos epätäydellinen tai värjäytyminen ≤ 10 % syöpäsoluista	0	HER2-negatiivinen	HER2-0 / HER2-ultralow
Tulos epätäydellinen tai värjäytyminen > 10 % syöpäsoluista	1+	HER2-negatiivinen	HER2-low
Heikko tai kohtalainen värjäytyminen > 10 % syöpäsoluista (ISH negatiivinen)	2+ vahvistamaton	HER2-negatiivinen	HER2-low
Heikko tai kohtalainen värjäytyminen > 10 % syöpäsoluista (ISH positiivinen)	2+ vahvistettu	HER2-positiivinen	HER2-positiivinen
Täydellinen värjäytyminen > 10 % syöpäsoluista	3+	HER2-positiivinen	HER2-positiivinen

ASCO/CAP: Yhdysvaltain kliinisen onkologian yhdistys / Yhdysvaltain patologiain yhdistys; **ESMO:** Euroopan lääketieteellisen onkologian yhdistys; **IHC:** immunohistokemiallinen; **ISH:** in situ hybridisaatio.

Suomessa rintasyövän hoidossa seurataan Suomen Rintasyöpäyhdistyksen hoitosuosituksia ja kansainvälisiä hoitosuosituksia. Tämän arviointilausunnon käyttöaiheessa trastutsumabiderukstekaani on tarkoitettu käytettäväksi HER2-low-potilaille riippumatta HR-statuksesta.

Euroopan lääketieteellisen onkologian yhdistys ESMO on päivittänyt päivittyvän hoitosuosituksensa etäpesäkkeisen rintasyövän hoidosta huhtikuussa 2025 (9). ESMOn suosituksessa todetaan, että metastaattista HR+/HER2-negatiivista tauti sairastavien potilaiden hoidosta tulisi keskustella potilaan kanssa, sillä optimaalista hoitoa ja hoitovaihtoehtojen järjestystä ei pystytä määrittelemään. ESMOn päivittyvässä suosituksessa suositellaan trastutsumabiderukstekaania, jos potilaalla on HR+/HER2-low- tai HR+/HER2-ultralow-rintasyöpä ja hänellä on lähestyvä elinten vajaatoiminta (viskeraalinen kriisi).

ESMOn asiantuntijat ovat myös julkaisseet erillisen suosituksen HER2-low:n määrittelystä ja trastutsumabiderukstekaaniin käytöstä tässä potilasryhmässä (7). Suosituksen mukaan trastutsumabiderukstekaania voidaan käyttää IHC 1+ tai IHC 2+/ISH-negatiivisille (HER2-low) hormonireseptoripositiivisille potilaille, jotka ovat aiemmin saaneet CDK4/6-estäjää ja vähintään yhden aiemman solunsalpaajahoidolinjan tai tauti on edennyt alle kuuden kuukauden sisään neoadjuvantti- tai adjuvanttihoitosta. Sasiutsumabigovitekaanilla on käyttöaihe HR+/HER2- rintasyöpää sairastavilla potilaille ja kolmoisnegatiivista rintasyöpää sairastavilla potilailla, jotka ovat saaneet aiemmin vähintään kahta systeemistä hoitoa (10). ESMOn suosituksen mukaan, mikäli trastutsumabiderukstekaani ja sasiutsumabigovitekaani olisi molemmat mahdollisia hoitovaihtoehtoja, trastutsumabiderukstekaania tulisi ensisijaisesti käyttää HR+ potilailla, joiden HER2-status on HER2-low, sillä trastutsumabiderukstekaani on tutkimustuloksia potilailta, joita on hoidettu vähemmän (7). Sen sijaan kolmoisnegatiivista rintasyöpää sairastavilla, joiden HER2-status

on HER2-low, sositutsumabigovitekaania suositellaan ensisijaisesti hoidoksi ja trastutsumabi-derukstekaania voi antaa sositutsumabigovitekaanin jälkeen.

Suomen Rintasyöpäryhmä on päivittänyt hoitosuosituksensa tammikuussa 2025. Trastutsumabi-derukstekaenin käyttöä suositellaan tämän arvioinnin kohteena olevassa käyttöaiheessa: trastutsumabi-derukstekaania voidaan käyttää hyväkuntoisilla (ECOG 0–1) potilailla paikallisesti edenneen tai levinneen rintasyövän toisen tai kolmannen linjan hoitona HER2-low ER-positiivisessa taudissa. Muita vaihtoehtoja erityisesti HER2-low-potilaiden hoitoon ei ole esitetty. Hoitosuosituksessa todetaan, että levinneen rintasyövän hoidossa käytettäviä solunsalpaajia ovat taksaanit, antrasykliinipohjainen hoito, kapesitabiini monoterapiana tai yhdistelmähoitona, eribuliini, vinorelbiini monoterapiana tai yhdistelmänä sekä gemsitabiini yhdistettynä paklitakseliin tai karboplatiiniin. Taksaanit ja antrasykliinit ovat tehokkaimpia solunsalpaajahoitoja. (11)

Euroopan lääkeviraston (EMA) arviointiraportissa todetaan, että antrasykliinit olisivat voineet olla relevantti vertailuhoito DESTINY-Breast04-tutkimuksessa (12). Myyntiluvan haltija oli todennut, että antrasykliinejä annetaan yleisesti neoadjuvantti- tai adjuvanttihoitona eli DESTINY-Breast04-tutkimukseen osallistuneet potilaat olisivat todennäköisesti jo aiemmin saaneet antrasykliiniä. Lisäksi antrasykliinien pitkäaikainen käyttö lisää kardiotoxisuutta. DESTINY-Breast04-tutkimuksessa 63 % potilaista olivat aiemmin saaneet antrasykliinihoitoa.

Tässä arviointilausunnossa vertailuhoitona ovat DESTINY-Breast04-tutkimuksen vertailuhoidot (eribuliini, kapesitabiini, gemsitabiini, paklitakseli ja nab-paklitakseli) sekä antrasykliinit (epirubisiini ja doksorubisiini) osalle potilaista. Lisäksi sositutsumabigovitekaanin potilaskohtaiset kustannukset esitetään lausunnossa, mutta koska Palveluvalikoimaneuvosto (Palko) ei ole antanut lausunnon kirjoittamisen aikaan suositusta sositutsumabigovitekaanin käyttöön otosta HR+/HER- potilailla, sitä ei huomioida budjettivaikutuksen kokonaislaskelmassa.

2 Trastutsumabi-derukstekaani

Trastutsumabi-derukstekaani sai ensimmäistä kertaa myyntiluvan Euroopassa tammikuussa 2021 leikkaushoitoon soveltumattoman tai etäpesäkkeisen HER2-positiivisen rintasyövän hoitoon potilaille, jotka ovat aiemmin saaneet vähintään kahta anti-HER2-pohjaista hoitoa. Tämän jälkeen trastutsumabi-derukstekaenin käyttöaihe on laajentunut aiempaan hoitolinjaan sekä HER2-low- ja HER2-ultralow-potilaille. Lisäksi trastutsumabi-derukstekaanilla on käyttöaiheet ei-pienisoluisen keuhkosityövän ja mahasyövän hoidossa. Tämä arviointi käsittelee trastutsumabi-derukstekaania monoterapiana aikuispotilaiden hoidossa, joilla on leikkaushoitoon soveltumaton tai etäpesäkkeinen (HER2-low-rintasyöpä, ja jotka ovat aiemmin saaneet solunsalpaajahoitoa etäpesäkkeiseen tautiin tai joilla tauti on uusiutunut adjuvantti-solunsalpaajahoidon aikana tai 6 kuukauden sisällä sen päättymisestä.

Palveluvalikoimaneuvosto on antanut suosituksen trastutsumabi-derukstekaanista leikkaukseen soveltumattoman tai etäpesäkkeisen HER2-positiivisen rintasyövän hoidossa hyväkuntoisilla (ECOG 0–1) aikuispotilailla, jotka ovat aiemmin saaneet vähintään kahta anti-HER2-pohjaista hoitoa. Suosituksen mukaan trastutsumabi-derukstekaani kuuluu kyseisessä käyttöaiheessa kansalliseen palveluvalikoimaan (13).

Trastutsumabi-derukstekaani (T-DXd) on HER2-reseptoriin kohdistuva vasta-aine-lääkekonjugaatti. Trastutsumabi on humanisoitu anti-HER2 IgG1 vasta-aine, joka on liitetty

topoisomeraasi I:n estäjä derukstekaaniin (DXd; solunsalpaaja) pilkottavalla sidoksella. Vasta-aineosan tehtävänä on sitoutua tiettyjen kasvainsolujen pinnalla ilmentyvään HER2-reseptoriin. Sitoutumisen jälkeen trastutsumabi-derukstekaanikompleksi kulkeutuu solun sisälle, jossa se käy läpi kompleksia yhdessä pitävän sidoksen pilkkomisen syöpäsoluissa yli-ilmentyvien lysosomaalisten entsyymien toimesta. Vapautunut derukstekaani on solukalvot läpäisevä ja aiheuttaa DNA-vaurioita ja apoptoottisen solukuoleman. (14)

Trastutsumabi-derukstekaania annostellaan laskimoinfuusiona annoksella 5,4 mg/kg kolmen viikon välein (21 vuorokauden hoitosykli), kunnes sairaus etenee tai ilmaantuu ei-hyväksyttävissä olevaa toksisuutta. Ennen jokaista trastutsumabi-derukstekaani-annosta potilasta on esilääkittävä kahden tai kolmen lääkevalmisteen yhdistelmällä solunsalpaajahoidon aiheuttaman pahoinvoinnin ja oksentelun ehkäisemiseksi. (14)

3 Keskeinen tutkimusnäyttö

Tutkimusnäyttö trastutsumabi-derukstekaanin tehosta HER2-low-potilailla perustuu faasin 3 DESTINY-Breast04-tutkimukseen (NCT03734029) (12,15).

3.1 DESTINY-Breast04

DESTINY-Breast04-tutkimukseen otettiin mukaan potilaita, joilla oli leikkaushoitoon soveltumaton tai etäpesäkkeinen HER2-low-rintasyöpä. Mukaan otettujen potilaiden oli pitänyt saada solunsalpaajaa etäpesäkkeiseen tautiin tai heidän tautinsa oli pitänyt uusiutua adjuvanttisolunsalpaajahoidon aikana tai 6 kuukauden sisällä sen päättymisestä. Lisäksi osallistumiskriteerien mukaan hormonireseptoriposiitivisten (HR+) potilaiden oli pitänyt saada vähintään yhtä hormonihoidoa ja heidän piti satunnaistamisen yhteydessä olla soveltumattomia lisähormonihoidoihin. Tutkimuksessa HER2-low-status määriteltiin siten, että potilaat olivat joko IHC 1+ tai IHC 2+ ja ISH-testin tulos oli negatiivinen (IHC 2+/ISH-) (12). Tutkimuksesta poissuljettiin potilaat, jotka olivat aiemmin olleet HER2-positiivisia eli IHC 3+ tai IHC 2+/ISH-positiivinen. (12)

Tutkimuksessa oli kaksi kohorttia, joista toinen käsitti 494 hormonireseptoriposiitivista (HR+) potilasta ja toinen 63 hormonireseptorinegatiivista (HR-) potilasta. Potilaat satunnaistettiin 2:1 saamaan joko trastutsumabi-derukstekaania (n = 373) laskimoinfuusiona annoksella 5,4 mg/kg kolmen viikon välein tai hoitavan lääkärin valitsemaa solunsalpaajaa (n = 184). Satunnaistaminen stratifioitiin HER2-statuksen (HER2 IHC 1+ vs. HER2 IHC 2+/ISH-), aiempien hoitolinjojen määrän (1 vs. 2) ja HR/CDK-statuksen (HR+-potilaat, jotka ovat aiemmin saaneet CDK4/6-hoitoa vs. HR+-potilaat, jotka eivät ole aiemmin saaneet CDK4/6-hoitoa vs. HR-negatiiviset) mukaan. Trastutsumabi-derukstekaania ja solunsalpaajia annettiin kunnes lopetuskriteerit täyttyivät eli tauti eteni, ilmaantui ei-hyväksyttävissä olevaa toksisuutta tai potilas veti suostumuksensa pois. Lääkärin valitsema solunsalpaaja määriteltiin ennen satunnaistamista. Lääkärin valitsemana eribuliinia sai 51,1 % potilaista, kapesitabiinia 20,1 %, gemsitabiinia 10,3 %, nab-paklitakselia 10,3 % ja paklitakselia 8,2 %. Solunsalpaajia annosteltiin seuraavasti (12):

- Eribuliinia laskimoinfuusiona annoksella 1,4 mg/m² 21 vuorokauden hoitosyklin päivinä 1 ja 8
- Kapesitabiinia suun kautta annoksella 1 000–1 250 mg/m² kahdesti päivässä 21 vuorokauden hoitosyklin päivinä 1–14

- Gemsitabiinia laskimoinfuusiona annoksella:
 - 800–1 200 mg/m² 21 vuorokauden hoitosyklin päivinä 1 ja 8 tai
 - 800–1 200 mg/m² 28 vuorokauden hoitosyklin päivinä 1, 8 ja 15
- Nab-paklitakselia laskimoinfuusiona annoksella:
 - 260 mg/m² 21 vuorokauden hoitosyklin päivänä 1 tai
 - 100 mg/m² tai 125 mg/m² 28 vuorokauden hoitosyklin päivinä 1, 8 ja 15
- Paklitakselia laskimoinfuusiona annoksella:
 - 175 mg/m² 21 vuorokauden hoitosyklin päivänä 1 tai
 - 80 mg/m² kerran viikossa

DESTINY-Breast04-tutkimuksen ensisijainen lopputulosmuuttuja oli elossaoloaika ennen taudin etenemistä (PFS) hormonereseptoripositiivisilla (HR+) potilailla sokkoutetun puolueettoman arviointiryhmän (BICR) arvioimana. Toissijaiset lopputulosmuuttujat olivat PFS kaikilla satunnaistetuilla potilailla riippumatta HR-statuksesta BICR:n arvioimana, kokonaiselossaoloaika (OS) HR+-potilailla, OS kaikilla potilailla, PFS tutkijan arvioimana, kokonaisvasteosuus (ORR) BICR:n arvioimana HR+-positiivisilla potilailla, vasteen kesto BICR:n arvioimana HR+-potilailla, ORR kaikilla potilailla, farmakokinetiikka, turvallisuus ja terveyteen liittyvä elämänlaatu. Eksploratiivisia lopputulosmuuttujia olivat muun muassa kliininen hyötyosuus (CBF, clinical benefit rate), aika vasteen saamiseen ja elossaoloaika ennen seuraavaa taudin etenemistä (PFS2). (12)

3.1.1 Potilaiden ominaispiirteet

DESTINY-Breast04-tutkimukseen osallistuneiden potilaiden keski-ikä oli 57 vuotta. Potilaista 78 % trastutsumabi-derukstekaanihaarassa ja 74 % solunsalpaajahaarassa olivat alle 65-vuotiaita. Trastutsumabi-derukstekaanihaarassa 54 %:lla potilaista ja solunsalpaajahaarassa 57 %:lla potilaista ECOG-toimintakykyluokka oli 1. Muilla potilailla ECOG-toimintakykyluokka oli 0. Aiemmin antrasykliinihoitoa oli saanut 64 % potilaista trastutsumabi-derukstekaanihaarassa ja 61 % solunsalpaajahaarassa. Näistä adjuvantti- tai neoadjuvanttihoitona antrasykliiniä oli saanut 48 % ja 44 % potilaista. Vastaavasti antrasykliiniä paikallisesti edenneeseen tai metastaattiseen tautiin oli saanut 19 % potilasta trastutsumabi-derukstekaanihaarassa ja 20 % solunsalpaajahaarassa. Potilaiden ominaispiirteitä on tarkemmin kuvattu **liitteessä 1**. (12)

DESTINY-Breast04-tutkimuksesta poissuljettiin potilaat, jotka ovat aiemmin saaneet vasta-aine-lääkekonjugaattia, joilla on aiemmin ollut sydän- ja verisuonitauteja, historiaa interstitiaalisesta keuhkosairaudesta (ILD) tai pneumoniitista, joka vaatii steroidihoitoa, päällä oleva tai epäilty ILD tai pneumoniitti, kliinisesti merkittävä keuhkojen toiminnan huonontuminen, joka johtuu nykyisestä keuhkosairaudesta, selkäytimen puristustila tai kliinisesti aktiivisia keskushermostoetäpesäkkeitä. Poissulkevat sairaudet ovat yhteneväisiä aiempien trastutsumabi-derukstekaaniitutkimusten kanssa. (12)

3.1.2 Hoidon kesto

DESTINY-Breast04-tutkimuksessa trastutsumabi-derukstekaanihaarassa hoidon keskimääräinen kesto oli 9,2 kuukautta ja hoidon keston mediaani 8,2 kuukautta (tiedonkeruun katkaisu 11.1.2022). Vastaavasti solunsalpaajahaarassa hoidon keskimääräinen kesto oli 4,4 kuukautta ja hoidon keston mediaani 3,5 kuukautta. Solunsalpaajahaarassa hoidon keston keskiarvo vaihteli 2,6–5,8 kuukauden välillä riippuen saadusta solunsalpaajasta. (12)

3.2 Kliininen vaikuttavuus

Tässä raportoidaan DESTINY-Breast04-tutkimuksen tuloksia pääosin primäärianalyysijankohdasta, jossa seuranta-ajan mediaani oli 16,1 kuukautta trastutsumabi-derukstekaanihaarassa ja 13,5 kuukautta solunsalpaajahaarassa (tiedonkeruun katkaisu 11.1.2022) (**taulukko 2**). Päivitettyjä tuloksia on saatavilla ESMOn kongressiesityksestä vuodelta 2023 (16). Päivitetyt tulokset ovat päivitetystä analyysistä, jossa mediaani seuranta-aika on 32 kuukautta (tiedonkeruun katkaisu 1.3.2023).

Taulukko 2. Yhteenveto keskeisistä DESTINY-Breast04-tutkimuksen tuloksista (tiedonkeruun katkaisu 11.1.2022) (12).

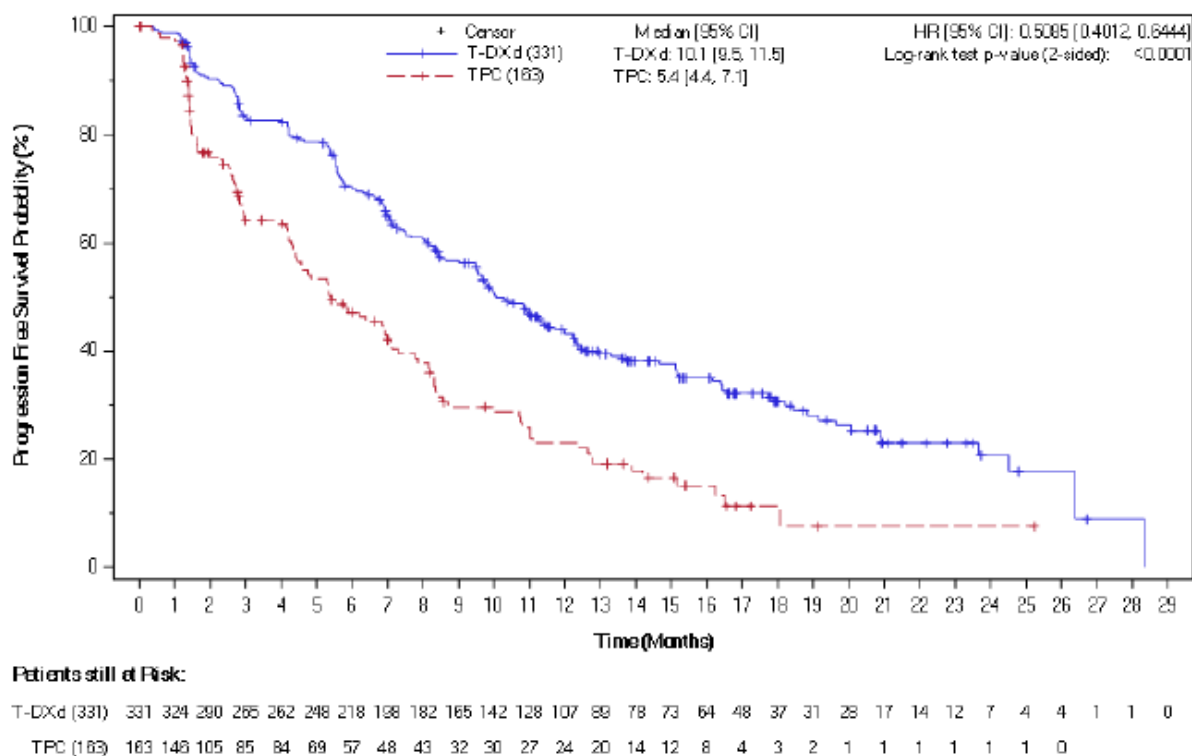
	HR+-kohortti		Koko populaatio	
	Trastutsumabi-derukstekaani (n = 331)	Solunsalpaaja (n = 163)	Trastutsumabi-derukstekaani (n = 373)	Solunsalpaaja (n = 184)
Elossaoloaika ennen taudin etenemistä (PFS)				
PFS-tapahtumia, n (%)	221 (64)	110 (68)	243 (65)	127 (69)
• Tauti edennyt, n (%)	180 (54)	101 (62)	208 (56)	117 (64)
• Kuollut, n (%)	31 (9)	9 (6)	35 (9)	10 (5)
PFS-mediaani, kuukautta (95 %:n LV)	10,1 (9,5–11,5)	5,4 (4,4–7,1)	9,9 (9,0–11,3)	5,1 (4,2–6,8)
HR (95 %:n LV)	0,51 (0,40–0,64)		0,50 (0,40–0,63)	
Kokonaiselossaoloaika (OS)				
Kuolleiden määrä, n (%)	126 (38)	73 (45)	149 (40)	90 (49)
OS-mediaani, kuukautta (95 %:n LV)	23,9 (20,8–24,8)	17,5 (15,2–22,4)	23,4 (20,0–24,8)	16,8 (14,5–20,0)
HR (95 %:n LV)	0,64 (0,48–0,86)		0,64 (0,49–0,84)	
Arvioitu 12 kuukauden elossaolo-osuus, % (95 %:n LV)	80,7 (76,0–84,6)	69,6 (61,3–76,4)	78,8 (74,3–82,7)	66,5 (58,8–73,2)
Arvioitu 18 kuukauden elossaolo-osuus, % (95 %:n LV)	63,5 (57,4–69,0)	48,8 (39,5–57,5)	61,7 (55,9–66,9)	45,9 (37,5–54,0)
Arvioitu 24 kuukauden elossaolo-osuus, % (95 %:n LV)	48,9 (40,9–56,5)	37,4 (26,8–48,0)	48,1 (40,8–54,9)	32,0 (21,9–42,4)
Hoitovasteen saavuttaminen ja vasteen kesto				
Kokonaisvasteosuus (ORR), n (%)	175 (53)	27 (17)	195 (52)	30 (16)
• täydellinen vaste, n (%)	12 (4)	1 (1)	13 (4)	2 (1)
• osittainen vaste, n (%)	164 (50)	26 (16)	183 (49)	28 (15)

	HR+-kohortti		Koko populaatio	
	Trastutsumabi-derukstekaani (n = 331)	Solunsalpaaja (n = 163)	Trastutsumabi-derukstekaani (n = 373)	Solunsalpaaja (n = 184)
• stabiili tauti, n (%)	115 (35)	81 (50)	129 (35)	91 (50)
• progressiivinen tauti, n (%)	26 (8)	34 (21)	31 (8)	41 (22)
• Vaste ei arvioitavissa, n (%)	14 (4)	21 (13)	17 (5)	22 (12)
Vasteen keston mediaani, kuukautta (vaihteluväli)	10,7 (8,5–13,7)	6,8 (6,5–9,9)	10,7 (8,5–13,2)	6,8 (6,0–9,9)

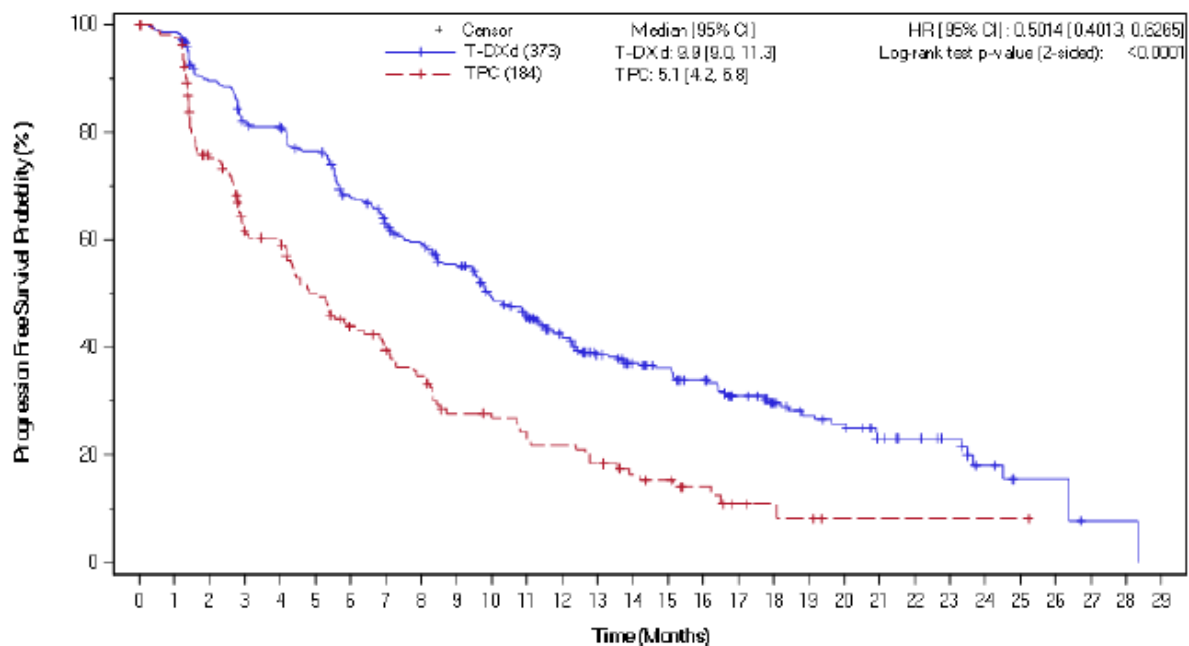
BICR: sokkoutettu puolueeton arviointikomitea; **HR:** Riskitiheysuhde (Hazard ratio); **LV:** luottamusväli.

3.2.1 Elossaoloaika ennen taudin etenemistä (PFS)

DESTINY-Breast04-tutkimuksen ensisijainen lopputulosmuuttuja oli PFS hormonireseptoripositiivisilla potilailla. Primäärianalyysijankohdassa mediaani elossaoloaika ennen taudin etenemistä (PFS) oli HR+-potilailla 4,7 kuukautta pidempi trastutsumabi-derukstekaanihaarassa verrattuna solunsalpaajahaaraan (HR: 0,51; 95 %:n LV: 0,40–0,64) (**kuvio 1**). Vastaavasti koko populaatiossa mediaani PFS-aika oli 4,8 kuukautta pidempi trastutsumabi-derukstekaanihaarassa verrattuna solunsalpaajahaaraan (HR: 0,50; 95 %:n LV: 0,40–0,63) (**kuvio 2**).



Kuvio 1. Kaplan-Meier-käyrä elossoloajasta ennen taudin etenemistä (PFS) DESTINY-Breast04-tutkimuksen hormonireseptoripositiivisilla (HR+) potilailla (tiedonkeruun katkaisu 11.1.2022).



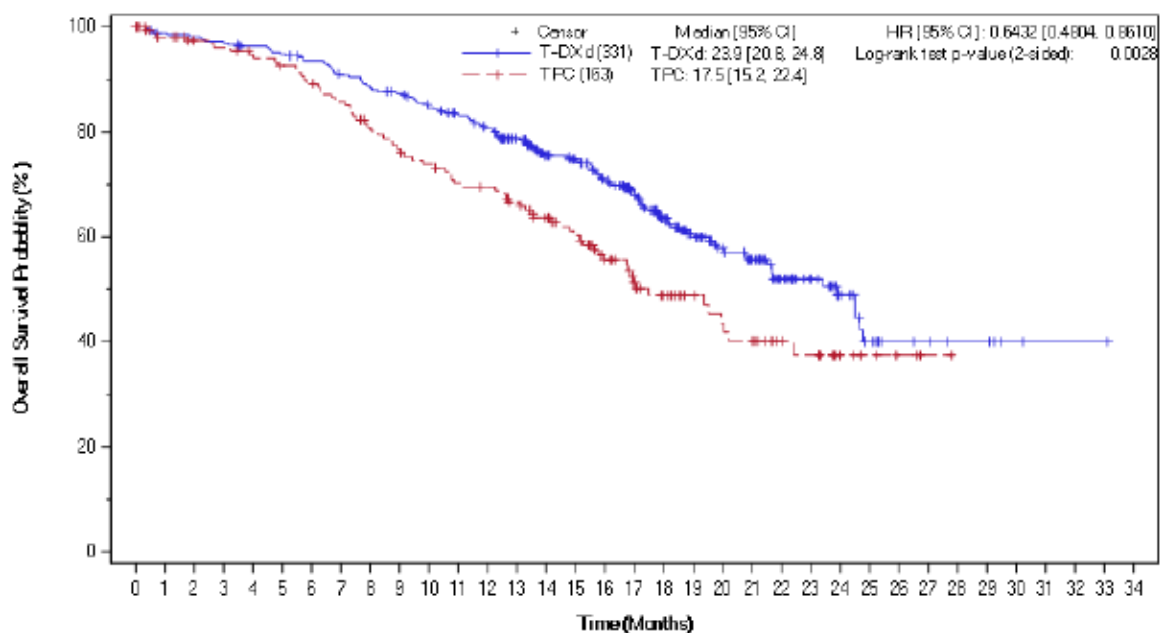
Patients still at Risk:

T-DXd (373)	373	365	325	295	290	272	238	217	201	183	156	142	118	100	88	81	71	53	42	35	32	21	18	15	8	4	4	1	1	0
TPC (184)	184	166	119	93	90	73	60	51	45	34	32	29	26	22	15	13	9	5	4	3	1	1	1	1	1	1	1	0	0	0

Kuvio 2. Kaplan-Meier-käyrä elossoloajasta ennen taudin etenemistä (PFS) DESTINY-Breast04-tutkimuksen koko potilaspopulaatiolla (tiedonkeruun katkaisu 11.1.2022).

3.2.2 Kokonaiselossaoloaika (OS)

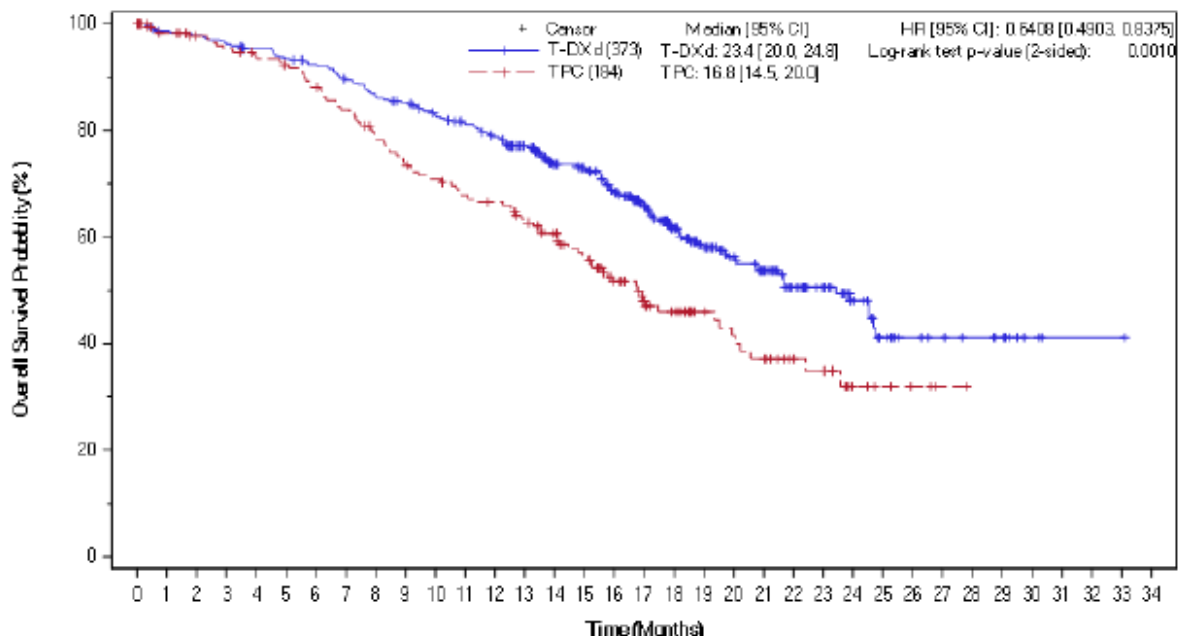
Primäärianalyysiajankohdassa DESTINY-Breast04-tutkimuksessa mediaani elossaoloaika (OS) hormonireseptoripositiivisilla (HR+) potilailla oli 6,4 kuukautta pidempi trastutsumabi-derukstekaanihaarassa verrattuna solunsalpaajahaaraan (HR: 0,64; 95 %:n LV: 0,48–0,86) (**kuvio 3**). Vastaavasti mediaani OS-aika koko populaatiolla oli 6,6 kuukautta pidempi trastutsumabi-derukstekaanihaarassa verrattuna solunsalpaajahaaraan (HR: 0,64; 95 %:n LV: 0,49–0,84) (**kuvio 4**).



Patients still at Risk:

T-DXd (331)	331	325	323	319	314	309	303	293	285	280	268	260	250	228	199	190	168	144	116	95	81	70	51	40	25	14	9	8	6	6	2	1	1	1	0			
TPC (163)	163	151	145	143	139	135	130	124	115	109	104	98	96	89	80	71	56	45	37	29	25	23	18	14	7	5	3	1	0									

Kuvio 3. Kaplan-Meier-käyrä kokonaiselossoloajasta (OS) DESTINY-Breast04-tutkimuksen hormonireseptoripositiivisilla (HR+) potilailla (tiedonkeruun katkaisu 11.1.2022).



Patients still at Risk:

T-DXd (373)	373	366	363	357	351	344	338	326	315	309	296	287	276	254	223	214	188	158	129	104	90	78	59	48	32	20	14	12	10	8	3	1	1	1	0			
TPC (184)	184	171	166	161	157	153	146	138	128	120	114	108	105	97	88	77	61	50	42	32	28	25	18	16	7	5	3	1	0									

Kuvio 4. Kaplan-Meier-käyrä kokonaiselossoloajasta (OS) DESTINY-Breast04-tutkimuksen koko potilaspopulaatiolla (tiedonkeruun katkaisu 11.1.2022).

3.2.3 Kokonaisvasteisuus ja vasteen kesto

DESTINY-Breast04-tutkimuksessa kokonaisvasteisuus (ORR) oli hormonireseptoripositiivisilla potilailla 53 % trastutsumabi-derukstekaanihaarassa ja 17 % solunsalpaajahaarassa. Koko populaatiossa ORR oli 52 % trastutsumabi-derukstekaanihaarassa ja 16 % solunsalpaajahaarassa. Vasteen mediaanikesto oli 10,7 kuukautta trastutsumabi-derukstekaanihaarassa ja 6,8 kuukautta solunsalpaajahaarassa sekä HR+-potilailla että koko populaatiolla. (12)

3.2.4 Terveysteen liittyvä elämänlaatu

Terveysteen liittyvää elämänlaatua mitattiin QLQ-C30-, QLQ-BR45 (BR23) ja EQ-5D-5L-mittareilla. Lisäksi arvioitiin sairaalahoidon määrää eri hoitohaarossa. QLQ-C30-mittarin kokonaisterveys (the global health status/global QoL) pysyi samana molemmissa hoitohaarossa vähintään hoitosykliin 21 asti. Mediaaniaika lopulliseen oireiden huononemiseen (TTDD, time to definitive deterioration) vähintään kymmenellä pisteellä oli 7,6 kuukautta trastutsumabi-derukstekaanihaarassa ja 5,1 kuukautta solunsalpaajahaarassa (HR: 0,71; 95 %:n LV: 0,56–0,92). Vastaavasti EQ-5D-5L-VAS-mittarin mukaan TTDD-mediaaniaika oli 8,8 kuukautta trastutsumabi-derukstekaanihaarassa ja 4,7 kuukautta solunsalpaajahaarassa (HR: 0,70; 95 %:n LV: 0,54–0,91). (12)

3.2.5 Alaryhmäanalyysit

Tulokset olivat lähes kaikissa ennalta määritellyissä alaryhmäanalyyseissä samankaltaiset kuin koko tutkimuspopulaatiossa eli PFS- ja OS-hyöty havaittiin trastutsumabi-derukstekaanihaarassa verrattuna solunsalpaajiin. Ainoastaan alaryhmässä, jossa potilaat olivat saaneet yhtä aiempaa endokriinistä hoitoa ja alaryhmässä, jossa potilailla oli keskivaikea munuaisten vajaatoiminta, OS-tulokset olivat solunsalpaajahaarassa parempia kuin trastutsumabi-derukstekaanihaarassa. Samankaltaiset tulokset havaittiin myös hormonireseptoripositiivisilla (HR+) potilaiden alaryhmissä. Alaryhmäanalyysien perusteella ei kuitenkaan voida päätellä, että jokin tietty alaryhmä hyötyisi hoidosta enemmän kuin jokin toinen alaryhmä. (12)

Eksploratiivinen analyysi tehtiin PFS:n ja OS:n osalta myös hormonireseptorinegatiivisille potilaille (HR-). Tulokset olivat samansuuntaisia kuin HR+-potilailla ja koko populaatiossa. (HR-)-potilailla mediaani PFS-aika oli trastutsumabi-derukstekaanihaarassa 3,7 kuukautta pidempi kuin solunsalpaajahaarassa (HR: 0,45; 95 %:n LV: 0,23–0,87) (tiedonkeruun katkaisu 1.11.2022). Vastaavasti mediaani OS-aika oli 6,3 kuukautta pidempi trastutsumabi-derukstekaanihaarassa verrattuna solunsalpaajahaaraan (HR: 0,63; 95 %:n LV: 0,32–1,23), mutta tulos ei ollut tilastollisesti merkitsevä.

3.2.6 Tulokset päivitetystä analyysiajankohdasta

ESMON kongressiesityksestä on saatavilla DESTINY-Breast04-tutkimuksen päivitettyjä tuloksia analyysiajankohdasta, jossa seuranta-ajan mediaani on 32 kuukautta (tiedonkeruun katkaisu 1.3.2023). Tässä analyysiajankohdassa tulokset olivat samankaltaiset primäärianalyysiajankohdan tulosten kanssa. HR+-potilailla mediaani OS-aika trastutsumabi-derukstekaanihaarassa oli 23,9 kuukautta ja solunsalpaajahaarassa 17,6 kuukautta (HR: 0,69; 95 %:n LV: 0,55–0,87). Vastaavasti koko populaatiolla mediaani OS-aika oli trastutsumabi-derukstekaanihaarassa 22,9 kuukautta ja solunsalpaajahaarassa 16,8 kuukautta (HR: 0,69; 95 %:n LV: 0,55–0,86). PFS-tulokset tutkijan arvioimana olivat

samankaltaiset kuin primäärianalyysijankohdassa. PFS-tuloksia BICR:n arvioimana ei ole raportoitu. (16)

3.3 Turvallisuus

Tässä raportoidaan turvallisuustietoja pääosin DESTINY-Breast04-tutkimuksesta, jossa turvallisuuspopulaatio koostui 543 potilaasta. Yhteenvedo tutkimuksen turvallisuustuloksista on esitetty **taulukossa 3**. Turvallisuustietoja on saatavilla EMAn arviointiraportista myös yhdistetystä turvallisuuspopulaatiosta 883 rintasyöpäpotilaasta, jotka ovat saaneet trastutsumabi-derukstekaania annoksella 5,4 mg/kg. (12)

Lähes kaikilla DESTINY-Breast04-tutkimukseen osallistuneilla potilailla havaittiin jonkinasteinen haittatapahtuma. Yleisimmät tutkimuksessa havaitut haittatapahtumat olivat pahoinvointi (76 % trastutsumabi-derukstekaanihaarassa vs. 30 % solunsalpaajahaarassa), uupumus (54 % vs. 48 %), oksentelu (40 % vs. 13 %), hiustenlähtö (40 % vs. 33 %), anemia (39 % vs. 27 %), ummetus (34 % vs. 22 %) ja neutropenia (34 % vs. 52 %). Yleisimmät hoitoon liittyvät haittatapahtumat trastutsumabi-derukstekaanihaarassa olivat pahoinvointi (73 %), uupumus (48 %), hiustenlähtö (38 %) ja oksentelu (34 %). Trastutsumabi-derukstekaanihaarassa 28 %:lla potilaista havaittiin vakavia haittatapahtumia, joista yleisimmät olivat interstitiaalinen keuhkosairaus (ILD) (4,3 %) ja keuhkokuume (1,9 %). (12)

DESTINY-Breast04-tutkimuksen aikana kuoli yhteensä 148 (40 %) potilasta trastutsumabi-derukstekaanihaarassa ja 88 (51 %) potilasta solunsalpaajahaarassa. Trastutsumabi-derukstekaanihaarassa kuoleman syynä oli 122 potilaalla (33 %) taudin eteneminen ja 10 potilaalla (2,7 %) haittatapahtuma. (12)

Eriyisen mielenkiinnon kohteena olevia haittoja olivat interstitiaalinen keuhkosairaus (ILD) ja pneumoniitti sekä vasemman kammion ejektiofraktioon liittyvät haitat. Hoitoon liittyviä ILD-haittoja havaittiin 12 %:lla potilaista (n = 45) trastutsumabi-derukstekaanihaarassa. Näistä 5 potilaalla haitta-aste oli vähintään 3 ja kuolemaan johtaneita haittoja oli 3 potilaalla. (12)

Taulukko 3. Yhteenveto DESTINY-Breast04-tutkimuksen aikana ilmenneistä haittatapahtumista primäärianalyysijankohdasta (tiedonkeruun katkaisu 11.1.2022) (12).

	Trastutsumabi- derukstekaani (n = 371) n (% potilaista)	Solunsalpaaja (n = 172) n (% potilaista)
Hoidon aikana ilmenneet haittatapahtumat (TEAE)		
Vähintään yksi haittatapahtuma	369 (99,5)	169 (98,3)
Vaikea, henkeä uhkaava tai kuoleman aiheuttava haittatapahtuma (aste 3–5)	195 (52,6)	116 (67,4)
Vakava haittatapahtuma (SAE)	103 (27,8)	103 (27,8)
Hoidon lopettamiseen johtanut haittatapahtuma	60 (16,2)	14 (8,1)
Kuolemaan johtanut haittatapahtuma	14 (3,8)	5 (2,9)
Hoitoon liittyvät haittatapahtumat (TRAE)		
Vähintään yksi haittatapahtuma	357 (96,2)	162 (94,2)
Vaikea, henkeä uhkaava tai kuoleman aiheuttava haittatapahtuma (aste 3–5)	154 (41,5)	99 (57,6)
Vakava haittatapahtuma (SAE)	48 (12,9)	19 (11,0)
Hoidon lopettamiseen johtanut haittatapahtuma	56 (15,1)	12 (7,0)
Kuolemaan johtanut haittatapahtuma	7 (1,9)	0

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

TEAE: Hoidon aikana ilmaantuva haittatapahtuma (treatment-emergent adverse event); **SAE:** Vakava haittatapahtuma (serious adverse event), haittatapahtuma, joka annoksesta riippumatta johtaa kuolemaan, aiheuttaa tutkimushenkilöille hengenvaaran, vaatii sairaalahoidon aloittamista tai jatkamista, aiheuttaa merkittävän tai pysyvän vamman tai haitan taikka synnynnäisen anomalian tai epämuodostuman (Direktiivi 2001/20/EY); **TRAE:** Hoitoon liittyvä haittatapahtuma (treatment-related adverse event).

4 Kustannukset

4.1 Potilaskohtaiset lääke- ja annostelukustannukset

Fimea teki laskelmia trastutsumabi-derukstekaani- ja solunsalpaajahoitojen kustannuksista tässä käyttöaiheessa. Ainoastaan lääke- ja annostelukustannukset huomioitiin laskelmassa. Tarkasteltujen hoitojen mahdollisten esilääkitysten kustannuksia ei huomioitu, sillä niiden oletettiin olevan marginaalisia kokonaiskustannusten kannalta. Sairaalassa laskimoinfuusiona annettavista lääkkeistä käytettiin verotonta tukkumyyntihintaa ja suun kautta otettavista lääkkeistä verotonta vähittäismyyntihintaa. Laskelmassa käytettiin hintatietoja halvimista saatavilla olevista pakkauksista ja huomioitiin halvin mahdollinen pakkausten yhdistelmä hoitoannoksen koostamiseen. Lisäksi oletettiin, ettei ylijäänyttä lääkeainetta hyödynnetä muiden potilaiden hoidossa. Suun kautta otettavien lääkkeiden hinta laskettiin tablettikohtaisesti. Laskimoinfuusiona annettavien lääkkeiden annostelukustannuksena käytettiin avohoitokäynnin kustannusta 269,87 € (17), joka inflaatiokorjattiin¹ vuoden 2024 arvoon 322,60 €. Suun kautta annosteltaville lääkkeille ei oletettu annostelukustannuksia.

DESTINY-Breast04-tutkimuksessa trastutsumabi-derukstekaania saaneita potilaita hoidettiin keskimäärin 9,2 kuukautta ja potilaiden raportoitiin saaneen keskimäärin 12,6 hoitosykliä (tiedonkeruun katkaisu 11.1.2022). Solunsalpaajahoidon suhteen vastaavat keskimääräiset arvot olivat 4,4 kuukautta ja 6,2 hoitosykliä. Solunsalpaajahoidon kustannus laskettiin painotettuna hoitojen jakaumalla: eribuliini (51 %), kapesitabiini (20 %), gemsitabiini (10 %), nab-paklitakseli (10 %) ja paklitakseli (8 %).

DESTINY-Breast04-tutkimuksen mukaisten hoitojen lisäksi Fimean laskelmassa huomioitiin antrasykliiniryhmän lääkeaineet epirubisiini ja doksorubisiini. Palveluvalikoimaneuvosto ei ole antanut lausunnon kirjoittamisen aikaan suositusta sasisitumabigovitekaanin käyttöönotosta HR+/HER– potilailla, joten sen kustannustiedot esitetään laskelmissa, mutta ei huomioida budjettivaikutuslaskelmassa. Sasisitumabigovitekaani on tällä hetkellä käytössä ainoastaan kolmoisnegatiivista rintasyöpää sairastavilla potilailla eli tämän arvioinnin HR–/HER-low-potilailla. Laskelmassa liposomaalisen doksorubisiinin hoitoajan oletettiin vastaavan DESTINY-Breast04-tutkimuksen solunsalpaajahoidon keskimääräistä hoitoaikaa. Tavanomaisen doksorubisiinin hoitoajan oletettiin rajoittuvan kumulatiivisen annoksen 450 mg/m² mukaisesti, jolloin hoidon kesto olisi 4,2 kuukautta (kuusi hoitosykliä) ja epirubisiinin hoitoajan kumulatiivisen annoksen 900 mg/m² mukaan, jolloin hoidon kesto olisi 6,2 kuukautta (yhdeksän hoitosykliä) (18, 19). Sasisitumabigovitekaanin hoidon kestoksi valittiin TROPiCS-tutkimuksesta keskimääräinen hoidon kesto 5,8 kuukautta (20). Vertailuhoitojen kustannukset on esitetty yksittäisinä hoitoina sekä eribuliinin, kapesitabiinin, gemsitabiinin, nab-paklitakselin ja paklitakselin suhteen DESTINY-Breast04-tutkimuksen mukaisella käyttöosuudella painotettuna. Lisäksi kaikkien solunsalpaajahoitojen kustannukset esitetään vertailuhoitokorina, jossa on laskettu kaikkien solunsalpaajahoitojen koko hoidon kustannuksista keskiarvokustannus.

¹ Tilastokeskuksen tietokantataulukko 11m2 – Julkisten menojen hintaindeksi, kuntatalous tehtäväalueittain, terveydenhuolto. Vuoden 2024 pisteluku 119,3 (2015 = 100).

DESTINY-Breast04-tutkimuksesta ei ole saatavilla potilaiden paino- ja pituustietoja, joten laskelmassa käytettiin tietoja FinTerveys 2017 -tutkimuksesta (21). Yli 30-vuotiaiden naisten keskimääräinen paino oli 73,0 kg ja pinta-ala 1,82 m² (laskettuna Mostellerin kaavalla) (22). Tarkasteltavien hoitojen annostelutiedot on esitelty **liitteessä 2**. Kaikkien laskelmassa tarkasteltavien hoitojen hinnat on esitelty **liitteessä 3**.

Trastutsumabi-derukstekaanin potilaskohtaiset kokonaiskustannukset ovat noin 9 200 € kuukaudessa ja DESTINY-Breast04-tutkimuksen solunsalpaajien käyttösuuksilla painotetulla solunsalpaajahoitokorilla noin 2 700 € kuukaudessa (**taulukko 4**). Yhden kuukauden hoito trastutsumabi-derukstekaanilla on noin 4 800–9 100 € kalliimpaa yksittäin tarkasteltuihin vertailuhoitoihin nähden ja noin 6 500 € kalliimpaa DESTINY-Breast04-tutkimuksen mukaisiin solunsalpaajahoitoihin verrattuna. Hoito sasisitumabigovitekaanilla on puolestaan noin 2 600 € kalliimpaa kuukausitasolla kuin trastutsumabi-derukstekaanilla. Solunsalpaajahoidoilla suhteellisesti suurin osa kokonaiskustannuksesta muodostuu oletetuista annostelukustannuksista.

Taulukko 4. Fimean laskelmassa käytettyjen hoitojen potilaskohtaiset kustannukset lääke- ja annostelukustannukset hoitosykleittäin ja kuukausittain verrattuna trastutsumabi-derukstekaanihoitoon.

	Lääke-kustannus (€) / hoitosykli	Annostelu-kustannus (€) / hoitosykli	Kokonais-kustannus (€) / kuukausi ^a	Kokonais-kustannusten erotus (€) / kuukausi
Interventiohoito				
Trastutsumabi-derukstekaani	6 023	323	9 197	–
Vertailuhoitokori, DB-04				
Solunsalpaajahoido, painotettu ^b	1 391	456	2 677	6 520
Vertailuhoito, monoterapia				
Eribuliini	2 394	645	4 405	4 792
Kapesitabiini	86	–	125	9 072
Gemsitabiini	100	645	1 080	8 117
Nab-paklitakseli	1 300	323	2 351	6 846
Paklitakseli	74	323	575	8 622
Doksorubisiini	84	323	589	8 608
Lipo-doksorubisiini	2 128	323	2 663	6 534
Epirubisiini	50	323	540	8 657
Sasisitumabi-govitekaani	7 504	645	11 811	–2 614
Vertailuhoitokori, keskiarvo				
Kaikki hoidot ^c	777 ^d	363 ^d	1 541 ^d	7 656

DB-04: Destiny-Breast04-tutkimus. ^a Hoitosyklikohtainen kustannus muutettiin kuukausikustannukseksi: (kustannus / syklin pituus viikkoina * (365,25/7/12)). ^b Painotettu solunsalpaajahoidojen osuuksilla DESTINY-Breast04-tutkimuksesta (eribuliini 51,1 %, kapesitabiini 20,1 %, gemsitabiini 10,3 %, nab-paklitakseli 10,3 %, paklitakseli 8,2 %). ^c Sisältää eribuliinin, kapesitabiinin, gemsitabiinin, nab-paklitakselin, paklitakselin, doksorubisiinin, lipo-doksorubisiinin ja epirubisiinin. ^d Vertailuhoitojen koko hoidon kustannusten laskennallinen keskiarvo.

Keskimääräisellä hoidon kestolla laskettuna trastutsumabi-derukstekaani (9,2 kuukautta) potilaskohtaiset kokonaiskustannukset ovat noin 84 000 € ja solunsalpaajien käyttösuuksilla painotetulla solunsalpaajahoitokorilla (4,4 kuukautta) noin 12 000 € (**taulukko 5**). Koko hoidon keston ajalta hoito trastutsumabi-derukstekaaniin tulee noin 65 000–84 000 € kalliimmaksi vertailuhoitoihin nähden. Trastutsumabi-derukstekaani on kustannuksiltaan noin 16 000 € kalliimpaa sasisitumabigovitekaaniin verrattuna koko hoidon keston ajalta.

Taulukko 5. Fimean laskelmassa käytettyjen hoitojen potilaskohtaiset kokonaiskustannukset koko hoidon keston verrattuna trastutsumabi-derukstekaani-hoitoon.

	Kokonaiskustannus (€) / kuukausi ^a	Hoidon keskimääräinen kesto (kk)	Koko hoidon keston kustannus (€)	Koko hoidon keston kustannusten erotus (€)
Interventiohoito,				
Trastutsumabi-derukstekaani	9 197	9,17	84 337	–
Vertailuhoitokori, DB-04				
Solunsalpaajahoito, painotettu ^b	2 677	4,44	11 884	72 453
Vertailuhoito, monoterapia				
Eribuliini	4 405	4,44	19 558	64 779
Kapesitabiini	125	4,44	554	83 781
Gemsitabiini	1 080	4,44	4 795	79 542
Nab-paklitakseli	2 351	4,44	10 439	73 898
Paklitakseli	575	4,44	2 554	81 783
Doksorubisiini	589	4,14	2 440	81 897
Lipo-doksorubisiini	2 663	4,44	11 826	72 511
Epirubisiini	540	7,58	3 353	80 984
Sasisitumabi-govitekaani	11 811	6,21	68 507	15 830
Vertailuhoitokori, keskiarvo				
Kaikki hoidot ^c	1 541 ^d	-	6 940 ^d	77 397

DB-04: DESTINY-Breast04-tutkimus.

^a Hoitosyklikohtainen kustannus muutettiin kuukausikustannukseksi: (kustannus / syklin pituus viikkoina * (365,25/7/12)).

^b Painotettu solunsalpaajahoitojen käyttösuuksilla (eribuliini 51,1 %, kapesitabiini 20,1 %, gemsitabiini 10,3 %, nab-paklitakseli 10,3 %, paklitakseli 8,2 %).

^c Pois lukien sasisitumabi-govitekaani.

^d Vertailuhoitojen koko hoidon keston kustannusten laskennallinen keskiarvo.

4.2 Potilasmääräarvio

Potilasmääräarvio perustuu Fimean laskelmaan. Fimean arvion mukaan Suomessa voisi vuosittain olla noin 172 HER2-low-rintasyöpää sairastavaa potilasta jotka voisivat saada trastutsumabi-derukstekaania (**taulukko 6**). Suomessa uusia rintasyöpätapauksia on noin 5 200 vuosittain (2). Etäpesäkkeisiä tapauksia on noin 20 % (23), johon sisältyy potilaat, jotka ovat heti diagnosointihetkellä etäpesäkkeisiä ja ne, joiden tauti muuttuu etäpesäkkeiseksi sen edetessä. Kaikista rintasyöpätapauksista noin 70 % on oletettu olevan

HR+/HER2– tapauksia ja 10 % kolmoisnegatiivista rintasyöpää (24). Laskelmassa on oletettu, että HR+/HER2– potilaista 65 % ja kolmoisnegatiivista rintasyöpää (TNBC) sairastavista 37 % on HER2-low-potilaita (25). Potilasmääräarviossa on käytetty hyväksi Norjan arviointiviranomaisten raporttia trastutsumabi-derukstekaaniasta tässä käyttöaiheessa (26). Arviointiraportin potilasmääräarvio perustuu myyntiluvan haltijan eli Daichii-Sankyon Norjan arviointiviranomaiselle toimittamiin arvioihin. Koska muuta tietoa ei ole saatavilla potilaista, jotka saavat solunsalpaaja metastaattiseen tautiin endokriinisen ja CDK4/6-hoidon jälkeen ja joilla tauti etenee tämän jälkeen, Fimean arviointiryhmä pitää Norjan arvioita potilaiden osuuksista riittävän oikeansuuntaisena myös Suomen tilanteeseen. Trastutsumabi-derukstekaania voisi antaa myös myöhemmissä hoitolinjoissa, mutta niitä potilaita ei ole otettu laskelmassa huomioon. Myöhempien hoitolinjojen potilasmäärä todennäköisesti hieman kasvattaisi potilasmääräarviota, jolloin todennäköinen arvio potilasmäärästä, jotka voisivat saada vuosittain trastutsumabi-derukstekaania arvioitavassa käyttöaiheessa voisi olla reilu 200.

Potilasmääräarvion epävarmuudet liittyvät HER2-low-potilaiden osuuteen ja kemoterapiaa saavien potilaiden osuuksiin sekä siihen, kuinka monta potilasta etenee toiseen hoitolinjaan.

Taulukko 6. Fimean potilasmääräarvio trastutsumabi-derukstekaania saavista potilaista vuosittain HER2-low-potilailla.

Selite	Arvio, n	Lähde
Uusia rintasyöpätapauksia vuodessa vuonna 2023	5 214	(2)
Etäpesäkkeinen tauti (20 %)	1 042	(23)
HR+/HER2–		
HR+/HER2– (70 %)	730	(24)
HER2-low (65 %)	474	(25)
Kemoterapia metastaattiseen tautiin endokriinisen hoidon ja CDK4/6-hoidon jälkeen (53 %)	251	(26)
Tauti etenee ja potilaista 90 % saa 2. hoitolinjaa (75 %)	189	(26)
Soveltuu saamaan trastutsumabi-derukstekaania (80 %)	151	(26)
TNBC		
TNBC (10 %)	104	
HER2-low (37 %)	39	(25)
Tauti etenee ja potilaista 90 % saa 2. hoitolinjaa (75 %)	26	(26)
Soveltuu saamaan trastutsumabi-derukstekaania (80 %)	21	(26)
Yhteensä (HR/HER2– ja TNBC)	172	

TNBC: Kolmoisnegatiivinen rintasyöpä.

4.3 Budjettivaikutus

Fimea toteutti budjettivaikutuslaskelmansa käyttäen **luvussa 4.1** esitettyjä kustannuslaskelmia ja **luvussa 4.2** esitettyä arviota potilasmäärästä. Tarkkaa tietoa eri hoitojen osuuksista potilaiden hoidossa ei ole, joten Fimean laskelmassa esitetään laskennallinen arvio budjettivaikutuksesta trastutsumabi-derukstekaaniin korvatessa tietyn prosenttiosuuden vertailuhoidoista. Vertailuhoidojen potilaskohtaisena hoidon kustannuksena

käytettiin **taulukossa 5** esitettyjen solunsalpaajahoitojen kustannusten laskennallista keskiarvoa (vertailuhoitokori).

Fimea arvioi 172 rintasyöpäpotilaan vuodessa olevan soveltuvia saamaan hoitoa trastutsumabi-derukstekaanilla tässä käyttöaiheessa (**taulukko 6**). Vertailuhoitoina käytettyjen solunsalpaajien kokonaiskustannukset tälle potilasjoukolle ovat arvioituna noin 1,2 miljoonaa euroa vuodessa (**taulukko 7**). Mikäli trastutsumabi-derukstekaanilla hoidetaan esimerkiksi neljäsosa näistä potilaista nostaa se kustannuksia noin 3,3 miljoonaa € vuositason ja vastaavasti kaikkien potilaiden hoitaminen 14,5 miljoonaa € vuositason.

Taulukko 7. Fimean arvio trastutsumabi-derukstekaanin budjettivaikutuksesta.

	Skenaario A	Skenaario B	Skenaario C	Skenaario D	Skenaario E
Trastutsumabi-derukstekaanin korvaa vertailuhoidosta	0 %	25 %	50 %	75 %	100 %
Potilasmäärä, n					
Vertailuhoitokori ^a	172	129	86	43	0
Trastutsumabi-derukstekaanin	0	43	86	129	172
Kokonaiskustannus (€)					
Vertailuhoitokori ^a	1 193 697	895 273	596 849	298 424	–
Trastutsumabi-derukstekaanin	–	3 626 490	7 252 980	10 879 470	14 505 960
Yhteensä	1 193 697	4 521 763	7 849 829	11 177 894	14 505 960
Kokonaiskustannusten muutos(€)					
Yhteensä	–	+ 3 328 066	+ 6 656 131	+ 9 984 197	+ 13 312 263

^a Vertailuhoitojen kustannusten keskiarvo = 6 940 € (**taulukko 5**). Sisältää hoidot: eribuliini, kapesitabiini, gemsitabiini, nab-paklitakseli, paklitakseli, doksorubisiini, lipo-doksorubisiini ja epirubisiini.

5 Kustannusvaikuttavuus ja muiden maiden HTA-arvioinnit ja suositukset käyttöönnotosta

Trastutsumabi-derukstekaanin kustannusvaikuttavuutta tämän arvioinnin kohteena olevassa käyttöaiheessa ei ole Suomen terveydenhuoltojärjestelmässä tiettävästi arvioitu. Useissa muissa maissa arviointi on tehty (**taulukko 8**) ja lähes kaikissa maissa trastutsumabi-derukstekaanin käyttöä suositellaan, vaikka kustannukset ovat korkeat. NICE ei suosittele käyttöä, sillä trastutsumabi-derukstekaanin inkrementaalinen kustannusvaikuttavuussuhde (ICER) on todennäköisesti korkeampi kuin maksuhalukkuuden yläraja. Lisäksi HER2-low on uusi alaryhmä, joka on aiemmin luokiteltu HER2-negatiiviseksi ja NICE:n mukaan sasisutsumabigovitekaani olisi relevantti hoitovaihtoehto tälle potilasjoukolle, mutta vertailevaa tutkimustietoa ei ole saatavilla näiden kahden eroista. Muiden maiden arvioinneissa arviointiviranomaisten ICER vaihteli välillä 100 000–190 000 €/QALY. Kaikissa arviointiraporteissa mainittiin kokonaiselossaoloajan mallinnukseen liittyvä epävarmuus. Sen lisäksi on nostettu esille epävarmuuksia liittyen lääkepakkausten jakamiseen (vial sharing), PFS:n mallinnukseen, käytettyihin utiliteettiarvoihin ja aikahorisonttiin. Norjan arviointiviranomainen on arvioinut, että tutkimusnäyttö on kypsää ja siihen liittyy vain vähän epävarmuutta. Saksassa trastutsumabi-derukstekaanin käyttöä tässä käyttöaiheessa suositellaan, mutta kustannusvaikuttavuutta ei tiettävästi ole arvioitu.

Mallinnuksiin liittyvät epävarmuudet olisivat Suomessa todennäköisesti samankaltaisia kuin muissa maissa. Erityisesti kokonaiselossaoloaikaan liittyvä ekstrapolaatiojakauman valinta vaikuttaa muiden maiden arviointiraporttien mukaan merkittävältä. Esimerkiksi Tanskan arviointiviranomainen on esittänyt kaksi vaihtoehtoista, mutta todennäköistä analyysiä, joissa OS-ekstrapolaatiojakaumaa on vaihdettu. Analyysien tulokset vaihtelivat välillä 160 000–280 000 €/QALY. Lisäksi Suomen näkökulmasta vertailuhoidon valintaan liittyy epävarmuutta. DESTINY-Breast04-tutkimuksessa oli mukana HR+ ja HR– potilaita ja näillä kahdella potilasryhmällä voisi olla hieman erilaiset optimaaliset hoitovaihtoehdot. Kustannusvaikuttavuutta on kuitenkin muissa maissa arvioitu pääosin solunsalpaajiin verrattuna, joten on epävarmaa millainen kustannusvaikuttavuus olisi esimerkiksi sasisutsumabigovitekaaniin verrattuna.

Taulukko 8. Yhteenveto muiden maiden HTA-arvioinneista ja suosituksista.

Maa (arviointiviranomainen)	Arvioinnin tai suosituksen tilanne 10.9.2025.
Englanti ja Wales (NICE)	Käyttöä ei suositella tässä käyttöaiheessa. Perusteluina on se, että HER2-low-potilaat on uusi alaryhmä, joka aiemmin luokiteltiin HER2-negatiiviseksi. NICE:n mukaan sasisutsumabigovitekaani olisi sopiva hoito DESTINY-Breast04-tutkimuksen HR-negatiivisille eli kolmoisnegatiivista rintasyöpää sairastaville, mutta tutkimusnäyttöä trastutsumabi-derukstekaanin tehosta verrattuna sasisutsumabigovitekaaniin ei ole. NICE:n mukaan trastutsumabi-derukstekaanin inkrementaalinen kustannusvaikuttavuussuhde tavanomaisiin solunsalpaajiin nähden on todennäköisesti korkeampi kuin NICE:n maksuhalukkuuden yläraja, joten sen käyttöä ei suositella.
Espanja (AEMPS / Ministerio de Sanidad)	Hyväksytty tietyin rajoituksin. Käyttö on rajattu potilaisiin, jotka eivät ole aiemmin saaneet sasisutsumabigovitekaania ja hormonireseptoripositiivisten potilaiden tapauksessa potilaisiin, jotka ovat saaneet vähintään yhden hormonihoidon, eivätkä ole soveltuvia saamaan uutta hormonihoidoa.
Irlanti (NCPE)	Arviointi tehty. Myyntiluvan haltijan ICER on 124 741 €/QALY ja NCPE:n perusanalyysin ICER 153 730 €/QALY. Epävarmuudet liittyvät pääosin pitkän aikavälin OS-ennusteisiin. Skenaarioanalyyseissä vaihtoehdoisella OS-ekstrapolaatiokäyrällä ICER oli noin 200 000 €/QALY. Käyttöä suositellaan, mikäli kustannusvaikuttavuussuhdetta saadaan parannettua verrattuna nykyhoitoon.
Italia (AIFA)	Ei tietoa.
Kanada (CDA-AMC)	Arviointi tehty ja käyttöä suositellaan tässä käyttöaiheessa. Kustannusvaikuttavuusanalyysin perusanalyysissä ICER on listahinnoin 303 924 CAD/QALY (noin 190 000 €/QALY) (aikahorisontti 10 vuotta). Epävarmuudet analyysissä liittyivät hoidon pitkän aikavälin vaikuttavuuteen (DESTINY-Breast04-tutkimuksen maksimi seuranta-aika oli 33 kk). Lisäksi trastutsumabi-derukstekaanin vaikutukset terveyteen liittyvään elämänlaatuun ovat epäselvät. Myös suhteellinen teho sasisutsumabigovitekaaniin verrattuna on epäselvä. CDA-AMC:n tekemän analyysin jälkeen epävarmuutta oli edelleen analyysin elossaoloajassa, mikä johtui mallin valinnasta (ositettu elinaikamalli). 75 %:n alennus vaadittaisiin, jotta trastutsumabi-derukstekaanin ICER olisi 50 000 CAD/QALY.
Norja (Nye Metoder)	Arviointi tehty. Trastutsumabi-derukstekaania suositellaan tässä käyttöaiheessa edellyttäen, että hinta on korkeintaan se hinta, jota on käytetty päätöksenteossa. Norjan arviointiviranomaisen mukaan todennäköinen ICER 30 vuoden (elinaika) aikahorisontilla on 1 305 795 NOK/QALY (noin 110 000 €/QALY) ilman sopimushintaa. Norjan arviointiviranomaisen mukaan tutkimusnäyttö on kypsää ja siihen liittyy vain vähän epävarmuutta. Lisäksi DESTINY-Breast04-tutkimukseen osallistuneet potilaat vastaavat Norjan populaatiota. Lääkepakkausten jakaminen saatetaan ottaa Norjassa tulevaisuudessa käyttöön, jolloin se saattaa vaikuttaa ICER-tuloksiin.
Ranska (HAS)	Arviointi tehty. Trastutsumabi-derukstekaanin ICER on 171 366 €/QALY kun vertailuhoitona on DESTINY-Breast04-tutkimuksen lääkärin valitsema tavanomainen hoito. Mallinnuksen epävarmuudet liittyvät kokonaiselossaoloajan mallinnukseen ja pakkausten jakamiseen (vial sharing).
Ruotsi (TLV / NT-rådet)	Käyttöä suositellaan. Myyntiluvan haltijan perusanalyysissä ICER on 1 029 674 SEK/QALY (noin 95 000 €/QALY) ja TLV:n perusanalyysissä ICER on 1 654 714 SEK/QALY (noin 150 000 €/QALY). TLV:n mukaan epävarmuutta on paljon ja suurimmat epävarmuustekijät liittyvät aikahorisonttiin, utiliteettiarvoihin ja OS-ekstrapolaatiojakaumien valintaan. TLV:n mukaan niiden potilaiden osuudella, joilla tauti ei ole edennyt ja saavat trastutsumabi-derukstekaanihoitoa on suuri vaikutus mallinnuksen lopputulokseen.
Saksa (IQWiG / G-BA)	Käyttöä suositellaan. Kustannusvaikuttavuutta ei tiettävästi ole arvioitu.

Maa (arviointiviranomainen)	Arvioinnin tai suosituksen tilanne 10.9.2025.
Skotlanti (SMC)	Arviointi tehty ja käyttöä suositellaan tässä käyttöaiheessa. Hakijan kustannusvaikuttavuusanalyysin perusanalyysissä ICER on 89 772 £/QALY (noin 100 000 €/QALY). SMC:n mukaan mallinnuksen epävarmuudet liittyivät lääkepakkausten jakamiseen (vial sharing), PFS-jakauman ekstrapolaatioon, vertailuhoitojen valintaan, käytettyihin DESTINY-Breast04-tutkimuksesta saatuihin utiliteettiarvoihin sekä potilaiden painoon ja pituuteen.
Tanska (Medicinrådet)	Arviointi tehty ja käyttöä suositellaan. Medicinrådet esittää kaksi vaihtoehtoista skenaariota, joissa erona on OS-ekstrapolaatiojakauma. Molempia jakaumavaihtoehtoja pidetään kliinisesti uskottavina ja Medicinrådetin mukaan todellinen ICER on luultavasti jossain skenaarioiden välissä. Ensimmäisen skenaarion tulos on 1,2 milj. DKK/QALY (noin 160 000 €/QALY) ja toisen skenaarion tulos on 2,1 milj. DKK/QALY (noin 280 000 €/QALY). Medicinrådetin mukaan trastutsumabi-deruksteakaani voi pidentää potilaiden elinaikaa verrattuna vertailuhoitoihin, mutta epävarmuutta liittyy elinajan pituuteen. Haittatapahtumia on enemmän trastutsumabi-deruksteakaanilla ja se on huomattavasti kalliimpaa kuin vertailuhoidot. Lisädataa aiotaan kerätä päätöksen jälkeen.

6 Yhteenveto ja pohdinta

DESTINY-Breast04-tutkimus osoitti trastutsumabi-derukstekaanin tehon olevan tilastollisesti merkitsevästi parempi kuin solunsalpaajilla aikuispotilaiden hoidossa, joilla on leikkaushoitoon soveltumaton tai etäpesäkkeinen HER2-low-rintasyöpä, ja jotka ovat aiemmin saaneet solunsalpaajahoidon tai 6 kuukauden sisällä sen päättymisestä. Tutkimuksessa ensisijainen lopputulosmuuttuja oli PFS arvioituna hormonireseptoripositiivisilla (HR+) potilailla. Mediaani PFS-aika oli trastutsumabi-derukstekaanihaarassa HR+-potilailla 4,7 kuukautta pidempi ja koko populaatiossa 4,8 kuukautta pidempi kuin solunsalpaajahaarassa. Vastaavasti mediaani OS-aika trastutsumabi-derukstekaanihaarassa oli HR+-potilailla 6,4 kuukautta ja koko populaatiossa 6,6 kuukautta pidempi kuin solunsalpaajahaarassa. Tulokset ovat primäärianalyysiajankohdasta, jossa seuranta-ajan mediaani oli trastutsumabi-derukstekaanihaarassa 16,1 kuukautta ja solunsalpaajahaarassa 13,5 kuukautta. Kokonaisvasteosuus oli koko populaatiossa trastutsumabi-derukstekaanihaarassa 53 % ja solunsalpaajahaarassa 16 %. Myös terveyteen liittyvän elämänlaadun tulokset olivat suotuisia trastutsumabi-derukstekaanille.

DESTINY-Breast04-tutkimuksen turvallisuustiedoista ei noussut uusia merkittäviä havaintoja aiemmin tiedossa olleisiin haittatapahtumiin nähden. Lähes kaikilla tutkimukseen osallistuneilla havaittiin jonkinasteinen hoitoon liittyvä haittatapahtuma. Vakavia haittatapahtumia havaittiin 28 % potilaista kummassakin hoitohaarassa. Yleisimmät DESTINY-Breast04-tutkimuksessa havaitut haittatapahtumat trastutsumabi-derukstekaanihaarassa olivat pahoinvointi (76 %), uupumus (54 %), oksentelu (40 %), hiustenlähtö (40 %) ja anemia (39 %). Trastutsumabi-derukstekaanin erityisen mielenkiinnon kohteena olevia haittoja ovat interstitiaalinen keuhkosairaus (ILD), pneumoniitti ja vasemman kammion toimintahäiriö. Hoitoon liittyviä ILD-haittoja havaittiin 12 %:lla potilaista (n = 45) trastutsumabi-derukstekaanihaarassa. Näistä 5 potilaalla haitta-aste oli vähintään 3 ja kuolemaan johtaneita haittoja oli 3 potilaalla.

Tuloksia DESTINY-Breast04-tutkimuksesta on saatavilla myös päivitetystä analyysiajankohdasta, jossa seuranta-ajan mediaani oli 32 kuukautta (tiedonkeruun katkaisu 1.3.2023). Tulokset tästä analyysiajankohdasta vastasivat primäärianalyysiajankohdan tuloksia, eikä merkittäviä uusia tietoja tehosta tai turvallisuudesta noussut.

DESTINY-Breast04-tutkimuksen alaryhmäanalyysien tulosten perusteella ei pystytä sanomaan, että jokin tietty alaryhmä hyötyisi hoidosta enemmän kuin jokin toinen alaryhmä. Post-hoc-analyysin mukaan trastutsumabi-derukstekaanin teho oli samankaltainen riippumatta siitä olivatko potilaat saaneet aiemmin antrasykliiniä vai ei.

DESTINY-Breast04-tutkimuksessa vertailuhoitona ovat olleet eribuliini, kapesitabiini, gemsitabiini, nab-paklitakseli ja paklitakseli. Fimean arviointiryhmän mukaan myös antrasykliinit eli epirubisiini ja doksorubisiini voisivat soveltua potilaille, jotka eivät ole aiemmin saaneet niitä. Lisäksi sositutsumabigovitekaani voisi soveltua vertailuhoidoksi. Palveluvalikoimaneuvosto (Palko) ei ole antanut lausunnon kirjoittamisen aikaan suositusta sositutsumabigovitekaanin käyttöön otosta HR+/HER- potilailla, mutta se on käytössä kolmoisnegatiivista rintasyöpää sairastavilla eli potilailla, jotka vastaavat HR-/HER-low-potilaita. Vertailua kliinisessä kokeessa trastutsumabi-derukstekaanin ja sositutsumabigovitekaanin välillä ei tiettävästi ole tehty, joten ei voida sanoa, kumpi

hoitovaihtoehtoista olisi parempi samalla potilasjoukolla. ESMOn suosituksessa kuitenkin todetaan, että mikäli trastutsumabi-deruksteakaani ja sasisutsumabigoviteakaani olisi molemmat mahdollisia hoitovaihtoehtoja, trastutsumabi-deruksteakaania tulisi ensisijaisesti käyttää HR+/HER2- potilailla, sillä trastutsumabi-deruksteakaanista on tutkimustuloksia potilailta, joita on hoidettu vähemmän. Sen sijaan kolmoisnegatiivista rintasyöpää sairastavilla sasisutsumabigoviteakaania suositellaan ensisijaisesti hoidoksi ja trastutsumabi-deruksteakaania voisi antaa sasisutsumabigoviteakaanin jälkeen.

ESMOn asiantuntijoiden mukaan HER2-low-potilailla trastutsumabi-deruksteakaania voidaan käyttää, mutta HER2-statusta tulisi mitata koepaloilla useita kertoja, sillä HER2-status voi muuttua taudin edetessä (7). Erään tutkimuksen mukaan HER2-status voi muuttua jopa 26 %:lla potilaista (27). Tutkimuksessa useimmin HER2-negatiivinen muuttui HER2-low:ksi tai toisin päin. DESTINY-Breast04-tutkimuksen perusteella ei voida sanoa, mikä trastutsumabi-deruksteakaanin teho olisi sellaisilla potilailla, joiden HER2-status on aiemmin ollut positiivinen tai negatiivinen ja muuttunut myöhemmin HER2-low:ksi.

Tässä lausunnossa trastutsumabi-deruksteakaanin kustannuksia on verrattu DESTINY-Breast04-tutkimuksen mukaisten solunsalpaajien lisäksi doksorubisiiniin, epirubisiiniin ja sasisutsumabigoviteakaaniin. Trastutsumabi-deruksteakaani-hoidon potilaskohtaiset kustannukset ovat korkeat verrattuna solunsalpaajahoitoihin. Yhden kuukauden hoito trastutsumabi-deruksteakaanilla on noin 4 800–9 100 € kalliimpaa yksittäin tarkasteltuihin solunsalpaajahoitoihin nähden. Koko hoidon keston ajalta hoito trastutsumabi-deruksteakaanilla on noin 65 000–84 000 € kalliimpaa verrattuna yksittäin tarkasteltuihin solunsalpaajahoitoihin. Trastutsumabi-deruksteakaanin korkeampi kustannus aiheutuu pidemmästä hoidon kestosta ja lääkkeen hinnasta. Laskelmassa käytettiin saatavilla olevaa verotonta tukku- ja vähittäismyyntihintaa, eikä mahdollisia hinnan alennuksia huomioitu laskelmassa. Tämä osaltaan aiheuttaa epävarmuutta laskettuihin arvioihin, sillä lääkepakkausten todelliset hinnat eivät ole saatavilla laskelmiin. Potilaiden paino aiheuttaa vain hieman epävarmuutta laskelmiin, vaikka trastutsumabi-deruksteakaania ja osaa solunsalpaajista annostellaan painon mukaan. DESTINY-Breast04-tutkimuksesta ei ollut saatavilla potilaiden painotietoja, joten laskelmissa käytettiin yleistä suomalaisten naisten painoa. Esimerkiksi HER2-positiivisilla potilailla DESTINY-Breast03-tutkimuksessa paino oli noin 10 kiloa pienempi kuin tässä laskelmassa käytetty keskimääräinen paino. Trastutsumabi-deruksteakaanin kustannukset ovat kuitenkin samat kaikilla 55–74 kg painavilla potilailla.

Fimean arvion mukaan noin 172 potilasta olisi soveltuvia saamaan trastutsumabi-deruksteakaania toisessa hoitolinjassa tämän arvioinnin kohteena olevassa käyttöaiheessa. Fimea tarkasteli useita skenaarioita, joissa trastutsumabi-deruksteakaani korvaisi erilaisina osuuksina olemassa olevia hoitoja. Laskelman perusteella laskelmassa huomioitujen vertailuhoidojen kokonaiskustannukset potilasjoukolle (n = 172) olisivat noin 1,2 miljoonaa euroa vuodessa. Hoito trastutsumabi-deruksteakaanilla nostaisi vuotuisia kustannuksia noin 3,3–13,3 miljoonaa euroa riippuen kuinka suuren osuuden (25–100 %) muista hoidoista trastutsumabi-deruksteakaani korvaisi. Epävarmuutta arvioon aiheuttaa hoitoon soveltuvien potilaiden määrä ja mikä hoito potilaille valikoituisi. Myös potilasmääräarvioon liittyy epävarmuutta erityisesti HER2-low- ja HER2-ultralow-potilaiden osuuteen Suomessa, kemoterapiaa saavien potilaiden osuuksiin ja siihen, kuinka monta potilasta etenee toiseen hoitolinjaan. Lisäksi todellinen trastutsumabi-deruksteakaanihoidon kesto voi olla pidempi kuin laskelmassa käytetty DESTINY-Breast04-tutkimuksen keskimääräinen kesto

primäärianalyysijankohdasta. Mikäli hoidon kesto olisi merkittävästi pidempi, nostaisi se budjettivaikutusarviota suuremmaksi.

Trastutsumabi-derukstekaanin kustannusvaikuttavuutta ei ole tutkittu Suomen terveydenhuoltojärjestelmässä arvioinnin kohteena olevassa käyttöaiheessa. Useissa arviointiraporteissa erityisesti HR-negatiivisille potilaille sasisutsumabigovitekaani on tunnistettu vertailuhoidoiksi. Trastutsumabi-derukstekaanin inkrementaalinen kustannusvaikuttavuussuhde (ICER) solunsalpaajiin verrattuna on ollut eri maissa noin 100 000–190 000 €/QALY. Merkittävin epävarmuus liittyy arviointiviranomaisten mukaan elossaoloajan mallinnukseen. Tämän lisäksi on nostettu esille epävarmuuksia liittyen lääkepakkausten jakamiseen (vial sharing), PFS:n mallinnukseen, käytettyihin utiliteettiarvoihin ja aikahorisonttiin. Suomessa kustannusvaikuttavuuden arvioinnissa epävarmuuden olisivat todennäköisesti samankaltaisia.

Lähteet

1. Seppä K, Lappi-Heikkinen S, Johansson S, ym. Syöpä 2023 Tilastoraportti Suomen syöpätilanteesta. 2025; https://syoparekisteri.fi/assets/files/2025/06/Syopa_2023_fi.pdf
2. Suomen Syöpärekisteri. Syöpätilastosovellus - Syöpärekisteri. Rinta (C50). [Viitattu 1.8.2025]. <https://syoparekisteri.fi/tilastot/tautilastot/>
3. Vehmanen L. Rintasyövän riskitekijät, toteaminen ja alatyypit. Lääkärikirja Duodecim. 2024; <https://www.terveyskirjasto.fi/dlk00618>
4. Wolff AC, Somerfield MR, Dowsett M, ym. Human Epidermal Growth Factor Receptor 2 Testing in Breast Cancer: ASCO-College of American Pathologists Guideline Update. *Journal of Clinical Oncology*. 1 8 2023 [Viitattu 19.8.2025];41(22):3867–72. DOI:10.1200/JCO.22.02864
5. Ivanova M, Porta FM, D'Ercole M, ym. Standardized pathology report for HER2 testing in compliance with 2023 ASCO/CAP updates and 2023 ESMO consensus statements on HER2-low breast cancer. *Virchows Archiv*. 1 1 2024 [Viitattu 19.8.2025];484(1):3–14. DOI:10.1007/S00428-023-03656-W
6. Franchina M, Pizzimenti C, Fiorentino V, ym. Low and Ultra-Low HER2 in Human Breast Cancer: An Effort to Define New Neoplastic Subtypes. *International Journal of Molecular Sciences* 2023, Vol 24, Page 12795. 14 8 2023 [Viitattu 19.8.2025];24(16):12795. DOI:10.3390/IJMS241612795
7. Tarantino P, Viale G, Press MF, ym. ESMO expert consensus statements (ECS) on the definition, diagnosis, and management of HER2-low breast cancer. *Annals of Oncology*. 1 8 2023 [Viitattu 21.8.2025];34(8):645–59. DOI:10.1016/J.ANNONC.2023.05.008
8. Bardia A, Hu X, Dent R, ym. Trastuzumab Deruxtecan after Endocrine Therapy in Metastatic Breast Cancer. *New England Journal of Medicine*. 5 12 2024 [Viitattu 21.8.2025];391(22):2110–22. DOI:10.1056/NEJMOA2407086
9. Gennari A, André F, Barrios CH, ym. ESMO Metastatic Breast Cancer Living Guideline, v1.2 April 2025. *Annals of Oncology*. 1 12 2021;32(12):1475–95. DOI:10.1016/J.ANNONC.2021.09.019
10. Trodelvy (sositutsumabigovitekaani). Valmisteyhteenveto. EMEA/H/C/005182/III/0037. European medicines agency EMA. 2025. https://ec.europa.eu/health/documents/community-register/2025/20250605166236/anx_166236_fi.pdf
11. Suomen Rintasyöpäyhdistys. Rintasyövän valtakunnallinen diagnostiikka- ja hoitosuositus 2024. Päivitetty 9.1.2025. 2025 [Viitattu 23.7.2025]. <https://rintasyoparyhma.yhdistysavain.fi/hoitosuositus/>
12. Enhertu. Trastutsumabi-deruksteakaani. EPAR (European public assessment report). EMA/CHMP/14752/2023. European Medicines Agency EMA. Julkaistu 16.2.2023. [Viitattu 14.8.2025]. https://www.ema.europa.eu/en/documents/variation-report/enhertu-h-c-005124-ii-0022-epar-assessment-report-variation_en.pdf

13. Palveluvalikoimaneuvosto. Palveluvalikoimaneuvoston suositus trastutsumabi-derukstekaanista levinneen HER2-positiivisen rintasyövän hoidossa. 2021 [Viitattu 18.8.2025]. <https://palveluvalikoima.fi/trastutsumabi-derukstekaani-levinneen-her2-positiivisen-rintasyovan-hoidossa>
14. Enhertu (trastutsumabi-derukstekaani). Valmisteyhteenveto. EMEA/H/C/005124/II/0048. European Medicines Agency EMA. 2025 [Viitattu 14.8.2025]. https://ec.europa.eu/health/documents/community-register/2025/20250331165813/anx_165813_fi.pdf
15. Ueno NT, Cottone F, Dunton K, ym. Patient-reported outcomes from DESTINY-Breast04: trastuzumab deruxtecan versus physician's choice of chemotherapy in patients with HER2-low mBC. *Oncologist*. 8 5 2025 [Viitattu 15.8.2025];30(5):48. DOI:10.1093/ONCOLO/OYAF048
16. Modi S, Jacot W, Iwata H, ym. 376O Trastuzumab deruxtecan (T-DXd) versus treatment of physician's choice (TPC) in patients (pts) with HER2-low unresectable and/or metastatic breast cancer (mBC): Updated survival results of the randomized, phase III DESTINY-Breast04 study. *Annals of Oncology*. 1 10 2023 [Viitattu 14.10.2025];34:S334–5. DOI:10.1016/j.annonc.2023.09.553
17. Mankinen P, Vihervaara V, Torvinen S, ym. Costs of administration, travelling, and productivity losses associated with hospital administration of multiple myeloma drugs in Finland. *J Med Econ*. 3 4 2019;22(4):328–35. DOI:10.1080/13696998.2019.1569457
18. Doxorubicin Accord (doksorubisiini). Valmisteyhteenveto. 2024 [Viitattu 3.10.2025]. https://fimea.fi/laakehaut_ja_luettelot/laakehaku
19. Epirubicin Accord (epirubisiini). Valmisteyhteenveto. 2024 [Viitattu 3.10.2025]. https://fimea.fi/laakehaut_ja_luettelot/laakehaku
20. Trodelvy. Sasitutumabigovitekaani. EPAR (European public assessment report). European medicines agency EMA. Julkaistu 22.6.2023. 2023. https://www.ema.europa.eu/en/documents/variation-report/trodelvy-h-c-005182-ii-0020-epar-assessment-report-variation_en.pdf
21. Koponen P, Borodulin K, Lundqvist A, ym. Terveys, toimintakyky ja hyvinvointi Suomessa : FinTerveys 2017 -tutkimus. Terveysten ja hyvinvoinnin laitos. 2018;1–227. <https://www.julkari.fi/handle/10024/136223>
22. Mosteller R. Simplified calculation of body-surface area. *N Engl J Med*. 10 1987;317(17):1098–1098. DOI:10.1056/NEJM198710223171717
23. Mattson J, Huovinen R. Levinneen rintasyövän hoito. 2015 [Viitattu 22.9.2025];131(11):1033–40. <https://www.duodecimlehti.fi/duo12295>
24. Howlader N, Altekruse SF, Li CI, ym. US incidence of Breast cancer Subtypes Defined by Joint Hormone receptor and Her2 Status. 2014; DOI:10.1093/jnci/dju055
25. Schettini F, Chic N, Brasó-Maristany F, ym. Clinical, pathological, and PAM50 gene expression features of HER2-low breast cancer. *NPJ Breast Cancer*. 1 12 2021 [Viitattu 22.9.2025];7(1):1–13. DOI:10.1038/S41523-020-00208-2

26. Statens legemiddelverk. Metodevurdering av enkeltlegemidler finansiert i spesialisthelsetjenesten. Trastuzumabderukstekan (Enhertu). 2023 [Viitattu 22.9.2025];
https://www.nyemetoder.no/4a2938/siteassets/documents/rapporter/id2022_123_trastuzumabderukstekan_enhertu_her2-lav-brystkreft-subgruppe---hurtig-metodevurdering-offentlig-versjon.pdf
27. Miglietta F, Griguolo G, Bottosso M, ym. HER2-low-positive breast cancer: evolution from primary tumor to residual disease after neoadjuvant treatment. NPJ Breast Cancer. 1 12 2022 [Viitattu 16.9.2025];8(1). DOI:10.1038/S41523-022-00434-W
28. Zolsketil pegylated liposomal (doksorubisiinihydrokloridi). Valmisteyhteenveto. EMEA/H/C/005320/0000. European Medicines Agency EMA. 2022.

Liitteet

Liite 1. DESTINY-Breast04-tutkimukseen osallistuneiden potilaiden ominaispiirteet.

	Hormonireseptoriposiitiiviset		Koko populaatio	
	T-DXd (n = 331)	Solunsalpaaja (n = 163)	T-DXd (n = 373)	Solunsalpaaja (n = 184)
Mediaani-ikä, vuosi (vaihteluväli)	56,8 (31,5–80,2)	55,7 (28,4–80,0)	57,5 (31,5–80,2)	55,9 (28,4–80,5)
Naisia, n (%)	329 (99,4)	163 (100)	371 (99,5)	184 (100)
HER2-low status, n (%)				
IHC 1+	193 (58,3)	95 (58,3)	215 (57,6)	106 (57,6)
IHC 2+ ja ISH-negatiivinen	138 (41,7)	68 (41,7)	158 (42,4)	78 (42,4)
Etäpesäkkeitä, n (%)				
Aivoissa	18 (5,4)	7 (4,3)	24 (6,4)	8 (4,3)
Maksassa	247 (74,6)	116 (71,2)	266 (71,3)	123 (66,8)
Keuhkoissa	98 (29,6)	58 (35,6)	120 (32,3)	63 (34,2)
Hormonireseptori/CDK-status				
Hormonireseptori-positiivinen ja aiemman saanut CDK4/6-estäjää	233 (70,4)	115 (70,6)	233 (62,5)	115 (62,5)
Hormonireseptori-positiivinen, ei ole saanut aiemmin CDK4/6-estäjää	98 (29,6)	48 (29,4)	98 (26,3)	48 (26,1)
Hormonireseptori-negatiivinen	–	–	42 (11,3)	21 (11,4)
ECOG-toimintakykyluokka				
0	187 (56,5)	95 (58,3)	200 (53,6)	105 (57,1)
1	144 (43,5)	68 (41,7)	173 (46,4)	79 (42,9)
Aikaisempi syöpähoito, n (%)				
CDK4/6	233 (70,4)	115 (70,6)	239 (64,1)	119 (64,7)
Immunoterapia	10 (3,0)	8 (4,9)	20 (5,4)	12 (6,5)
Endokriininen hoito	330 (99,7)	160 (98,2)	347 (93,0)	165 (89,7)
Solunsalpaaja	331 (100)	162 (99,4)	373 (100)	183 (99,5)
Aiemmat hoitolinjat etäpesäkkeiseen tautiin				
Hoitolinjat, mediaani (vaihteluväli)	3 (1–9)	3 (1–8)	3 (1–9)	3 (1–8)
1 hoitolinja, n (%)	23 (6,9)	14 (8,6)	39 (10,5)	19 (10,3)
2 hoitolinjaa, n (%)	85 (25,7)	41 (25,2)	100 (26,8)	53 (28,8)
≥ 3 hoitolinjaa, n (%)	223 (67,4)	108 (66,3)	234 (62,7)	112 (60,9)
Aiempi antrasykliinihoito, n (%)	210 (63,4)	102 (62,6)	239 (64,1)	113 (61,4)
Adjuvantti/neoadjuvanttihoitona	155 (46,8)	72 (44,2)	178 (47,7)	80 (43,5)
Paikallisesti edenneessä tai metastaatteisessa vaiheessa	63 (19,0)	34 (20,9)	71 (19,0)	37 (20,1)

T-DXd: trastutsumabi-derukstekaaani.

Liite 2. Fimean laskelmassa tarkasteltavien hoitojen tiedot.

Hoito	Annostelu	Lääkeaineen tarve per hoitoannos ^a	Hoito- annokset per päivä	Hoitopäivät per hoitosykli	Hoitosyklin pituus (päivää)
Trastutsumabi- derukstekaani ^b	5,4 mg/kg	394,2 mg	1	1	21
Eribuliini ^c	1,4 mg/m ²	2,5 mg	1	2	21
Kapesitabiini ^c	1 250 mg/m ²	2 271,2 mg	2	14	21
Gemsitabiini ^c	1 200 mg/m ²	2 180,3 mg	1	2	21
Nab-paklitakseli ^c	260 mg/m ²	472,4 mg	1	1	21
Paklitakseli ^c	175 mg/m ²	318,0 mg	1	1	21
Doksorubisiini ^d	75 mg/m ²	136,3 mg	1	1	21
Lipo-doksorubisini ^e	50 mg/m ²	90,8 mg	1	1	28
Epirubisiini ^f	100 mg/m ²	181,7 mg	1	1	21
Sasitutumabi- govitekaani ^g	10 mg/kg	730,0 mg	1	2	21

^a Yli 30-vuotiaiden suomalaisten naisten keskimääräinen paino 73,0 kg ja pinta-ala 1,81 m² (21).

^b Annostelun lähde: (14).

^c Annostelun lähde: DESTINY-Breast04-tutkimus (12).

^d Annostelun lähde: (18).

^e Annostelun lähde: (28).

^f Annostelun lähde: (19).

^g Annostelun lähde: (20).

Liite 3. Fimean laskelmassa tarkasteltavien hoitojen pakkausten hinnat ja ominaisuudet.

Hoito	Pakkauskoko	Vahvuus	Lääkeaineen määrä	Veroton myyntihinta ^a
Trastutsumabi- derukstekaani	5 ml	20 mg/ml	100 mg	1505,70 €
Eribuliini	2 ml	0,44 mg/ml	0,88 mg	398,98 €
Kapesitabiini	120 kpl	500 mg	500 mg per tabletti	50,38 €
Kapesitabiini	60 kpl	150 mg	150 mg per tabletti	42,26 €
Gemsitabiini	10 ml	100 mg/ml	1 000 mg	16,66 €
Nab-paklitakseli	20 ml	5 mg/ml	100 mg	259,90 €
Paklitakseli	50 ml	6 mg/ml	300 mg	37,12 €
Doksorubisiini	25 ml	2 mg/ml	50 mg	30,00 €
Doksorubisiini	5 ml	2 mg/ml	10 mg	6,00 €
Lipo-doksorubisini	25 ml	2 mg/ml	50 mg	1 063,80 €
Epirubisiini	100 ml	2 mg/ml	200 mg	49,99 €
Sasitutumabi- govitekaani	20 ml	10 mg/ml	200 mg	938,00 €

^a Laskimoon annettavien lääkkeiden suhteen veroton tukkumyyntihinta (TMH) ja suun kautta otettavien lääkkeiden suhteen veroton vähittäismyyntihinta (VMH). Hintatiedot haettu Fimean tukkumyyntirekisteristä 15.10.2025.