



Hyväksytty 17.-23.11.2021 Palkon sähköpostikokouksessa

Palveluvalikoimaneuvoston suositus

Trastutsumabi-derukstekaani levinneen HER2-positiivisen rintasyövän hoidossa

Trastutsumabi-derukstekaani kuuluu kansalliseen palveluvalikoimaan leikkaukseen soveltumattoman tai etäpesäkkeisen HER2-positiivisen rintasyövän hoitoon hyväkuntoisilla (ECOG 0–1) aikuispotilailla, jotka ovat aiemmin saaneet vähintään kahta anti-HER2- pohjaista hoitoa.

Palveluvalikoimaan kuulumisen edellyttää, että myyntiluvan haltija ja ostaja sopivat merkittävästi julkista tukkumyyntihintaa alemmasta hinnasta.

Palveluvalikoimaneuvoston arvion mukaan hoidolla saavutetut tulokset ovat lupaavia. Käytettävissä olevan tutkimustiedon perusteella hoidon vaikuttavuuden arviointiin liittyy kuitenkin epävarmuutta ja vakavat haittavaikutukset ovat yleisiä.

Sisällys

1	Suosituksen kohde, rajaukset ja tietopohja	1
2	Terveysongelma.....	1
3	Arvioitava menetelmä.....	1
4	Nykyinen tutkimus- ja hoitokäytäntö sekä menetelmä, johon verrataan	2
5	Vaikuttavuus, turvallisuus ja näytön arviointi	3
6	Menetelmän kustannukset, kustannusvaikuttavuus ja budjettivaikutukset	5
7	Eettiset ja järjestämiseen liittyvät näkökohdat	7
8	Johtopäätökset.....	7
9	Yhteenveto suosituksesta	9
10	Lisänäytön kerääminen ja suositusten vaikutusten seuranta	10
11	Suosituksen valmisteluun osallistuneet.....	10
12	Suosituksen valmistelun vaiheet	11
13	Lähteet	12

Lyhenteet

ECOG	Syöpäpotilaiden suorituskykyä kuvaava mittari (Eastern Cooperative Oncology Group)
HER2	Epidermaalisen kasvutekijän reseptori (human epidermal growth factor receptor 2)
ICER	Inkrementaalinen kustannusvaikuttavuussuhde
ILD	Interstitiaalinen keuhkosairaus (interstitial lung disease)
LV	Luottamusväli
OS	Kokonaiselossaoloaika (overall survival)
PFS	Elossaoloaika ennen taudin etenemistä (progression-free survival)
QALY	Laatupainotettu elinvuosi (quality-adjusted life year)
SD	Stabiili tauti (stable disease rate)



Palkon suosituksista

Terveydenhuollon palveluvalikoimaneuvosto Palkon tehtävänä on ohjata julkisesti rahoitettujen terveyspalveluiden järjestämistä antamalla suosituksia siitä, kuuluuko arvioitu terveydenhuollon menetelmä terveydenhuollon palveluvalikoimaan tietyn terveysongelman tutkimuksessa, hoidossa tai kuntoutuksessa.

Suositus julkaistaan taustamateriaaleineen [kotisivuilla](#) suomeksi. Tiivistelmä julkaistaan myös [ruotsiksi](#) ja [englanniksi](#).

Suositukset perustuvat parhaaseen hyväksymishetkellä käytettävissä olleeseen lääketieteelliseen ja muuhun tietoon. Suositus on voimassa toistaiseksi, ellei voimassaoloaikaa ole rajoitettu.

Terveydenhuollon palveluvalikoiman määrittely sekä Palkon toiminta perustuu [terveydenhuoltolain \(1203/2014\) 7a](#) ja [78a](#) §:ään sekä [terveydenhuollon palveluvalikoimaneuvostosta annettuun valtioneuvoston asetukseen \(63/2014\)](#) muutoksineen ([718/2017](#) ja [995/2019](#)).

[Palkon hyväksymä käsikirja](#) sisältää tarkemman kuvauksen käsittelyprosessista ja palveluvalikoiman määrittelyn periaatteista.

Palkon suositus ei ole kannanotto siihen, miten yksittäistä potilasta tulisi tutkia, hoitaa tai kuntouttaa, vaan siitä päätetään [potilaslain](#) mukaisesti hyödyt ja haitat yksittäistapauksessa punniten. Harkittaessa käytettäväksi menetelmää, joka on rajattu palveluvalikoiman ulkopuolelle, tulee huomioida [terveydenhuoltolain 7a §:n 3 momentin](#) säännös poikkeamisen lääketieteellisistä edellytyksistä. Poikettaessa palveluvalikoimasta korostuu velvollisuus perustella ja kirjata ratkaisun perusteet.

[Sairausvakuutuslain](#) mukaan palveluvalikoiman ulkopuolelle rajatusta hoidosta ei voi saada sairausvakuutuskorvausta.

1 Suosituksen kohde, rajaukset ja tietopohja

Palkon suosituksen kohteena on trastutsumabi-derukstekaani, joka on tarkoitettu leikkaukseen soveltumattoman tai etäpesäkkeisen HER2-positiivisen rintasyövän hoitoon aikuispotilailla, jotka ovat aiemmin saaneet vähintään kahta anti-HER2- pohjaista hoitoa. Suositus perustuu Fimean kesäkuussa 2021 julkaisemaan [arviointiraporttiin](#) (Kotajärvi ym. 2021).

2 Terveysongelma

Rintasyöpä on Suomessa naisten yleisin syöpä. Vuonna 2019 uusia tapauksia todettiin 5136 ja rintasyöpään liittyviä kuolemia 892. (Suomen Syöpärekisteri 2021) HER2-positiivinen syöpä on yksi rintasyövän alatyypeistä, jossa todetaan kasvutekijän reseptori 2:n (HER2) yli-ilmentymä. Noin 12 – 15 % rintasyövistä on HER2-positiivisia.

Kansainvälisen kirjallisuuden perusteella levinnyttä HER2-positiivista rintasyöpää sairastavat potilaat elävät keskimäärin 20 – 44 kuukautta, ja ensimmäisen hoitolinjan jälkeen 19 kuukautta (Lobbezoo ym. 2013, Bonotto ym. 2014, Weide ym. 2014). Vaikka uudet hoitomuodot ovat parantaneet taudin ennustetta, levinnyt rintasyöpä ei ole parannettavissa oleva sairaus, vaan hoitojen tavoitteena on elinajan pidentäminen ja elämänlaadun säilyttäminen.

3 Arvioitava menetelmä

Trastutsumabi-derukstekaani on HER2-reseptoriin kohdistuvan vasta-aineen ja solunsalpaajan yhdistelmä. Vasta-aineosan tehtävänä on sitoutua kasvainsolujen pinnalla ilmentyvään HER2-reseptoriin ja kuljettaa tämän avulla lääkeaine kohdennetusti kasvainsoluihin. Solujen sisällä vapautuessaan derukstekaanimolekyylit aiheuttavat DNA-vaurioita ja solukuoleman.

Trastutsumabi-derukstekaani on tarkoitettu käytettäväksi yksittäisenä lääkeaineena (monoterapiana) sellaisten aikuispotilaiden hoitoon, joilla on leikkaushoitoon soveltumaton tai etäpesäkkeinen HER2-positiivinen rintasyöpä ja jotka ovat aiemmin saaneet vähintään kahta anti-HER2-pohjaista hoitoa. Trastutsumabi-derukstekaanin suositeltu annos on 5,4 mg/kg laskimoinfuusiona kolmen viikon välein, kunnes sairaus etenee tai ilmaantuu haittavaikutuksia, joita ei voida hyväksyä. (EMA 2021)

Trastutsumabi-derukstekaani sai ehdollisen myyntiluvan Euroopassa tammikuussa 2021. Myyntiluvan haltijan edustajan arvion mukaan Suomessa on vuosittain 74 trastutsumabi-derukstekaani-hoitoon soveltuvaa potilasta.

Muiden maiden trastutsumabi-derukstekaanin hoidollisen ja taloudellisen arvon arvioinneista ja suosituksista Englannissa ja Walesissa (NICE, National Institute for Health and Care Excellence) on valmistunut arviointi, jossa trastutsumabi-derukstekaani suositellaan käyttöön otettavaksi. Hoidon edellytyksenä on MEA-sopimuksen (Managed Entry Agreement) noudattaminen, ja hoito rahoitetaan syöpärahasen (Cancer Drug Fund) kautta. (NICE 2021) Tanskassa valmistuneessa arvioinnissa ei suositella trastutsumabi-derukstekaania käyttöön otettavaksi (Medicinerådet 10/2021). Norjassa, Ruotsissa ja Skotlannissa arviointi on meneillään.

4 Nykyinen tutkimus- ja hoitokäytäntö sekä menetelmä, johon verrataan

Suomen Rintasyöpäryhmä ry:n kesäkuussa 2021 päivittämän hoitosuosituksen mukaan levinneen HER2-positiivisen rintasyövän kolmannen linjan tai myöhempien linjojen hoito voidaan toteuttaa joko solunsalpaajahoidolla (esim. antrasykliineilla) tai HER2 -lääkkeellä, jota ei ole aikaisemmassa vaiheessa käytetty. Lapatinibin ja trastutsumabin yhdistelmä ilman solunsalpaajaa on mahdollinen myös siinä tilanteessa, että kumpikin lääke olisi aiemmin käytetty, etenkin jos potilas ei sovellu solunsalpaajahoitoon. Samoin T-DM1 (trastutsumabi-emtansiini) on tehokas myös lapatinibin ja trastutsumabipohjaisten hoitojen jälkeen.

Eurooppalaisessa ESO-ESMO:n hoitosuosituksessa myöhempien linjojen hoitovaihtoehtoihin on mainittu trastutsumabi-derukstekaani sekä tukatinibin, trastutsumabin ja kapesitabiinin yhdistelmä (Cardoso ym. 2020).

Palkon suositus perustuu DESTINY-Breast01-tutkimukseen, jossa arvioitiin trastutsumabi-derukstekaanin tehoa ja turvallisuutta aikuispotilailla, joilla oli leikkaushoitoon soveltumaton tai etäpesäkkeinen HER2-positiivinen rintasyöpä, jota oli hoidettu aiemmin trastutsumabi-emtansiinilla.

5 Vaikuttavuus, turvallisuus ja näytön arviointi

Näyttö trastutsumabi-derukstekaanin tehosta ja turvallisuudesta arvioinnin kohteena olevassa käyttöaiheessa perustuu yhteen avoimeen faasin II monikeskustutkimukseen (DESTINY-Breast01, [NCT03248492](https://clinicaltrials.gov/ct2/show/study/NCT03248492)). Tutkimuksessa ei ollut vertailuryhmää ja se toteutettiin kaksiosaisena. Ensimmäisessä osassa tutkittiin farmakokinetiikkaa ja etsittiin trastutsumabi-derukstekaanin suositeltavaa hoitoannosta. Toisessa osassa vahvistettiin suositeltu annos ja tutkittiin tehoa ja turvallisuutta suositellulla annoksella. Tässä suosituksessa käsitellään DESTINY-Breast01-tutkimuksen tuloksia niiden potilaiden osalta (n=184), jotka saivat tutkimuksen ensimmäisessä tai toisessa osassa trastutsumabi-derukstekaanin valmisteyhteenvedon mukaisella annostuksella laskimoinfuusiona kolmen viikon välein. Tutkimuksessa hoitoa jatkettiin taudin etenemiseen tai ei-hyväksyttävissä olevien vakavien haittavaikutusten ilmaantumiseen asti.

Tutkimukseen osallistuneiden potilaiden tuli olla hyväkuntoisia (ECOG-suorituskykyluokka 0-1) ja heillä tuli olla histologisesti todennettu HER2-positiivinen leikkaushoitoon soveltumaton tai levinnyt rintasyöpä, jota oli hoidettu aiemmin vähintään trastutsumabi-emtansiinilla. Tutkimukseen osallistuneiden aiempien hoitolinjojen mediaani oli kuusi ja kaikki olivat saaneet aiemmin trastutsumabi-hoitoa.

Tutkimuksen ensisijainen tulosmuuttaja oli objektiivinen kokonaisvasteosuus puolueettoman arviointiryhmän toimesta arvioituna. Kokonaisvasteosuus määriteltiin niiden potilaiden osuutena, jotka saavuttivat täydellisen vasteen tai osittaisen vasteen RECIST (Response evaluation criteria in solid tumours) version 1.1 kriteerien mukaan (Eisenhauer

ym. 2009). Toissijaisiin tulomuuttujiin kuuluivat kokonaiselossaoloaika (OS), elossaoloaika ennen taudin etenemistä (PFS), vasteen kesto, tautikontrolliosuus ja kliininen vasteisuus.

Analyysiajankohdassa (data cut-off 8.6.2020) tutkimuksen seuranta-ajan mediaani oli 20,5 kuukautta (vaihteluväli 0,7 – 31,4 kuukautta) ja hoidon keston mediaani 10,1 kuukautta (vaihteluväli 0,7 – 29,5 kuukautta). Potilaista 20 % jatkoi vielä hoitoa analyysiajankohdassa. Kokonaisvasteisuus oli 61,4 % (95 % LV: 54–69). Näistä täydellisen vasteen saavutti 6,5 %, osittaisen vasteen 54,9 % ja tautikontrolliosuus oli 97,3 %. Arvioitu vasteen keston mediaani oli 20,8 kuukautta (95 % LV: 15 – ei saavutettu).

Tutkimuksessa kokonaiselossaoloajan (OS) tai taudin etenemistä edeltävän elossaoloajan (PFS) mediaaneja ei oltu saavutettu 8.6.2020 mennessä. Arvioitu mediaani kokonaiselossaoloajalle oli 24,6 kuukautta (95 % LV: 23 – ei saavutettu) ja elossaoloajalle ennen taudin etenemistä oli 19,4 kuukautta (95 % LV: 14,1 – ei saavutettu).

Analyysiajankohtana 38 %:lla potilaista tauti oli edennyt tai potilas oli kuollut (PFS-tapahtuma). Uudessa päivitetystä analyysissä (26.3.2021) kokonaiselossaoloajan mediaani piteni 29,1 kuukauteen (95 % LV: 24,6 - 36,1) ja mediaani elossaoloajalle ennen taudin etenemistä oli 19,4 kuukautta (95 % LV: 14,1 – 25,0) (Saura ym. 2021). Päivitetyn analyysin tulokset on raportoitu kongressiabstractina eikä niitä ole vertaisarvioitu.

Alaryhmäanalyysien (mm. aiempi pertutsumabi-hoito, hormonireseptori positiivinen syöpä, etäpesäkkeiden sijainti) perusteella ei voida sanoa, että jokin tietty potilasryhmä hyötyisi trastutsumabi-derukstekaani -hoidosta toista enemmän.

DESTINY-Breast01-tutkimuksen välianalyysissä lähes kaikilla tutkimukseen osallistuneilla potilailla (99,5 %) havaittiin hoitoon liittyvä haittatapahtuma. Potilaista 57 %:lla havaittiin vähintään vaikea (asteen 3) haittatapahtuma. Vakavia haittatapahtumia (SAE, serious adverse event) todettiin 23 %:lla potilaista ja 5 %:lla haittatapahtuma johti kuolemaan. Haittatapahtuman vuoksi hoidon keskeytti 15 % potilaista. Yleisimmät vähintään asteen 3 haittatapahtumat olivat neutropenia (21 %), anemia (9 %), pahoinvointi (8 %), leukopenia (7 %), lymfopenia (7 %) ja väsymys (6 %).

Trastutsumabi-derukstekaani-hoidon turvallisuudesta on lisäksi koostettu yhdistettyjä turvallisuustietoja faasin I (Doi ym. 2017, Tamura ym. 2019) ja faasin II (DESTINY-Breast01) tutkimuksista (n=234). Yhdistettyjen tietojen mukaan yleisimpiä hoitoon liittyviä haittavaikutuksia ovat pahoinvointi (80 %), väsymys (60 %), oksentelu (49 %), hiustenlähtö (46 %) ja ummetus (36 %).

Trastutsumabi-derukstekaani-hoitoon liittyviä erityisen mielenkiinnon kohteena olevia haittatapahtumia (AESI) olivat interstitiaalinen keuhkosairaus (ILD, interstitial lung disease), pitkittynyt QT-aika, infuusioon liittyvät reaktiot (IRR, infusion-related reaction) sekä vasemman kammion ejektiofraktion pienentyminen (LVEF, left ventricular ejection fraction). Näistä yleisin oli interstitiaalinen keuhkosairaus (ILD), joka todettiin 35 potilaalla (15 %), joista 32 potilaalla (13,7 %) todetun keuhkosairauden katsottiin olevan hoitoon liittyvä. Yhdellä potilaista haittatapahtuma oli astetta 3 ja kuolemaan johtaneita haittatapahtumia (aste 5) todettiin kuudella potilaalla. Infuusioon liittyviä reaktioita todettiin 2,6 %:lla potilaista, QT-ajan pidentymistä 6,0 %:lla ja ejektiofraktion pienenemistä 1,3 %:lla.

6 Menetelmän kustannukset, kustannusvaikuttavuus ja budjettivaikutukset

Taloudellinen arviointi perustuu myyntiluvan haltijan edustajan Fimealle toimittamiin analyyseihin, joissa trastutsumabi-deruksetaani-hoitoa verrataan (1) trastutsumabin ja solunsalpaajan yhdistelmähoitoon (2) lapatinibin ja solunsalpaajan yhdistelmähoitoon ja (3) lapatinibin ja trastutsumabin yhdistelmähoitoon. Kustannusvaikuttavuusanalyysin kohteena on trastutsumabi-derukstekaaniin myyntiluvan mukainen HER2-positiivista rintasyöpää sairastava potilaskohortti. Kustannusvaikuttavuusanalyysin menetelmät ja tulokset on kuvattu Fimean arviointiraportissa.

Myyntiluvan haltijan edustajan kustannusvaikuttavuusanalyysin perusteella trastutsumabi-deruksetaani-hoidon kokonaiskustannus on noin 171 000 €. Vastaavasti vertailuhoidojen kokonaiskustannukset vaihtelevat 25 000–33 000 €:n välillä. Kustannusten arvioinnissa on huomioitu lääke- ja annostelukustannukset, taudin seurannasta ja haittatapahtumista aiheutuneet kustannukset sekä saattohoidon ja loppuelämän kustannukset.

Lääkekustannusten osuus on noin 85 % trastutsumabi-deruksetaani-hoidon arvioiduista kokonaiskustannuksista (146 000 € / 171 000 €). Sairaalassa annettavien lääkkeiden osalta analyysissä on käytetty verottomia tukkumyyntihintoja ja avohoitolääkkeiden osalta verottomia vähittäismyyntihintoja.

Myyntiluvan haltijan edustajan kustannusvaikuttavuusmallinnuksen perusteella trastutsumabi-deruksetaani-hoitoa saaneiden potilaiden keskimääräinen elinaika on 4,1 vuotta (2,9 laatupainotettua elinvuotta, QALY). Vastaavasti vertailuhoitoja saaneiden potilaiden keskimääräinen elinaika on 1,4–1,8 vuotta (0,9 – 1,1 QALY). Sekä kustannukset että vaikutukset on diskontattu 3 % korolla. Näihin tuloksiin perustuen myyntiluvan haltijan edustajan tuottama inkrementaalinen kustannusvaikuttavuussuhde (ICER) on noin 72 000–76 000 €/QALY. Se tarkoittaa, että yksi trastutsumabi-deruksetaani-hoidolla saavutettu laatupainotettu lisäelinvuosi (QALY) maksaa keskimäärin 72 000 – 76 000 € enemmän nykyisin käytössä oleviin hoitovaihtoehtoihin verrattuna.

Myyntiluvan haltijan edustajan kustannusvaikuttavuusmallinnuksen perusteella trastutsumabi-deruksetaani-hoitoa saaneiden potilaiden odotetaan siis elävän keskimäärin 2,3–2,7 vuotta pidempään kuin nykyisin käytössä olevia hoitovaihtoehtoja saaneet potilaat. Mallinnettujen elinaikahyötyjen uskottavuuden arviointi joudutaan perustamaan asiantuntija näkemyksiin tarvittavan tutkimusnäytön puuttuessa. Fimean arviointiryhmä toteaa, että DESTINY-Breast01-tutkimuksen epäkypsien OS- ja PFS-aineistojen, suoran vertailun puuttumisen ja epäsuoran vertailun rajoitteiden vuoksi mallinnukseen perustuvat arviot potilaiden pidemmän aikavälin ennusteesta ovat hyvin epävarmoja. Myös Fimean kliinisen asiantuntijan mukaan arvioitua elinaikahyötyä voidaan pitää erittäin optimistisena arviona ottaen huomioon ko. potilaspopulaation aikaisemmin saamat hoidot ja aikaisemmillä hoitolinjoilla saavutetut hyödyt tautivapaassa elinajassa ja kokonaiselinajassa.

Fimean arviointiryhmä toteaa raportissaan, että se ei kliiniseen näyttöön liittyvien puutteiden vuoksi voi esittää sellaista perusanalyysiä, jota se kiistatta pitäisi myyntiluvan haltijan edustajan esittämää perusanalyysiä (ICER 72 000–76 000 €/QALY) todennäköisempänä. Fimean vaihtoehtoiset skenaariot tuottavat kaksinkertaiset ICER-

arvot (139 000–153 000 €/QALY vertailtavasta hoidosta riippuen) myyntiluvan haltijan edustajan perusanalyysin tuloksiin verrattuna. Fimean arviointiryhmän näkemyksen mukaan suuri epävarmuus hoidon vaikutuksista elossaoloaikaan tulisi ottaa huomioon trastutsumabi-derukstekaanin taloudellista arvoa ja tähän suhteutettua kohtuullista hintaa arvioitaessa.

Myyntiluvan haltijan edustajan arvion mukaan trastutsumabi-derukstekaanihoitoon soveltuvia potilaita on vuosittain 74. Fimean arviointiryhmän arvion mukaan potilasmäärä on oikeaa suuruusluokkaa. Arvio ei kuitenkaan vaikuta riittäväällä tavalla huomioivan myöhäisempien hoitolinjojen potilaita, joilla ei ole ollut aiemmin mahdollisuutta kyseiseen hoitoon. Myyntiluvan haltijan edustajan esittämän budjettivaikutusanalyysin perusteella trastutsumabi-derukstekaanin käyttöönotosta aiheutuvat lisäkustannukset olisivat listahinnoin 6,9 miljoonaa euroa vuodessa. Lääkekustannukset trastutsumabi-derukstekaanin hoidolle, joita myyntiluvan haltijan edustaja käytti budjettivaikuttavuusmallinnuksessaan, olivat 118 000 € potilasta kohden.

7 Eettiset ja järjestämiseen liittyvät näkökohdat

Uusiutunut etäpesäkkeinen HER2-positiivinen rintasyöpä on vakava ja huonoennusteinen sairaus, johon ei tunneta parantavaa hoitoa. Trastutsumabi-derukstekaanin hoitoon liittyy lisääntynyt riski merkittävälle haittavaikutuksille. Vakavat haittatapahtumat voivat vaatia sairaalahoitoa ja hoitoon liittyy myös kuoleman riski.

8 Johtopäätökset

DESTINY-Breast01-tutkimuksen päämuuttuja eli objektiivisesti arvioitu kokonaisvasteosuus oli 61,4 %. Tuloksen kliinisen merkityksen ja trastutsumabi-derukstekaanin hoidollisen arvon arviointia rajoittavat ennen kaikkea vertailuryhmän puuttuminen. Kliinisissä tutkimuksissa (Saura ym. 2020, Murthy ym. 2020) on raportoitu 27 – 41 % objektiivisia vasteosuuksia trastutsumabi-derukstekaanin käyttöaiheen kaltaisissa potilasryhmissä. Näihin tuloksiin verrattuna DESTINY-Breast01-tutkimuksen tulokset vaikuttavat lupaavilta. Eri tutkimuksiin mukaan otetut potilasryhmät eivät kuitenkaan ole täysin vertailukelpoisia keskenään esimerkiksi taudin ennusteen osalta.

DESTINY-Breast01-tutkimuksen seuranta on toistaiseksi kesken. Hieman yli 1,5 vuoden seuranta-ajan mediaanin kohdalla vasteen saavuttaneista potilaista 27 jatkoi hoidossa ilman taudin etenemistä ja arvioitu vasteen keston mediaani oli 20,8 kuukautta. Kongressijulkaisuna maaliskuussa 2021 päivitetty kokonaiselossaoloaika (OS 29,1 kk) ja elossaoloaika ennen taudin etenemistä (PFS 19,4 kk) kuvaavat hoidolla odotettavissa olevan hyödyn suuruusluokkaa, mikä Palkon arvion mukaan vaikuttaa kliinisesti merkittävältä huomioiden tutkitun potilasryhmän aiempien hoitolinjojen määrä. Myös myyntiluvan haltijan edustajan epäsuoran vertailun mukaan trastutsumabi-derukstekaaniin vaikutus hoidon lopputuloksiin näytti olevan parempi kuin vertailussa mukana olleilla nykyisillä hoidoilla (ks. Fimean raportti s. 19 – 20).

Palkon arvion mukaan DESTINY-Breast01-tutkimuksen potilasjoukko saattaa edustaa huomattavan valikoitunutta potilaspopulaatiota sekä taudin että potilaiden ominaisuuksien perusteella, ja tuloksen voi olettaa soveltuvan melko pieneen osaan suomalaista potilasjoukkoa. Riittävä tietopohja trastutsumabi-derukstekaaniin kliinisen vaikuttavuuden ja hoidollisen arvon arvioimiseksi on mahdollista saada vasta, kun käytössä on sekä satunnaistetun tutkimuksen tulokset että pidemmän aikavälin seuranta DESTINY-Breast-tutkimuksesta.

Yli puolella tutkimukseen osallistuneista havaittiin vaikea tai henkeä uhkaava haittatapahtuma. Vakavia haittatapahtumia raportoitiin noin joka viidennellä potilaalla ja noin 5 %:lla haittatapahtuma johti kuolemaan. Erityisen mielenkiinnon kohteina olevista haittatapahtumista esille nousi interstiaalinen keuhkosairaus ja tähän liittyen joitakin kuolemantapauksia.

Käytettävissä olevan tutkimusnäytön rajoituksista ja todetuista osin vakavista haittavaikutuksista huolimatta Palkon arvion mukaan trastutsumabi-derukstekaani vaikuttaa lupaavalta hoitovaihtoehdolta levinnyttä HER2-positiivista rintasyöpää sairastaville potilaille, jotka ovat aiemmin saaneet vähintään kahta anti-HER2-pohjaista hoitoa.

Myyntiluvan haltijan edustajan arvion mukaan trastutsumabi-derukstekaani ICER on noin 72 000–76 000 €/QALY nykyisin käytössä oleviin hoitovaihtoehtoihin verrattuna. Palko pitää tätä arvioita liian optimistisena huomioiden kliiniseen näyttöön liittyvät puutteet. Myyntiluvan haltijan edustaja ei voi kliinisestä näkökulmasta uskottavasti perustella mallinnukseen perustuvaa väitettään siitä, että trastutsumabi-deruksetaani-hoitoa saaneet potilaat eläisivät keskimäärin 2,3–2,7 vuotta pidempään kuin nykyisin käytössä olevia hoitovaihtoehtoja saaneet potilaat. Tästä syystä Palko ei pidä tarkoituksenmukaisena, että hinnan kohtuullisuuden arviointi perustuisi myyntiluvan haltijan perusanalyysin tuloksiin. Fimean skenaarioanalyysin mukaan trastutsumabi-deruksetaani-hoitoa saaneet potilaat eläisivät keskimäärin 0,8–0,9 vuotta pidempään kuin nykyisin käytössä olevia hoitovaihtoehtoja saaneet potilaat. Tähän skenaarioanalyysiin perustuva ICER on 147–153 000 €/QALY. Palko arvion mukaan trastutsumabi-deruksetaani hoitoa saaneiden potilaiden elossaoloennuste voi olla jonkin verran Fimean skenaarioanalyysin tuloksia parempi. Vaikka Fimean skenaarioon liittyy menetelmällisiä rajoituksia, Palko pitää oletusta lähes yhden vuoden keskimääräisestä elinaikahyödyistä merkittävänä. Lisäksi on otettava huomioon kliinisen näytön puutteet ja epäkypsyys suosituksen teon hetkellä. Sen takia Palko pitää perusteltuna sitä, että trastutsumabi-derukstekaani hinnan kohtuullisuuden arviointi perustuu Fimean tuottaman skenaarioanalyysin tuloksiin.

Budjettivaikutusanalyysin perusteella trastutsumabi-deruksetaani-hoitoon soveltuvia potilaita on vuosittain 74 ja hoidon sisällyttämisestä suomalaiseen palveluvalikoimaan aiheutuisi vuosittain 6,9 miljoonan euron lisäkustannukset. Arvio budjettivaikutuksesta on laskettu listahinnoin, eikä siinä ole huomioitu mahdollisia alennuksia. Todellinen budjettivaikutus riippuu hinnasta, jolla trastutsumabi-deruksetaania ja sen hoitovaihtoehtoja hankitaan.

9 Yhteenveto suosituksesta

Trastutsumabi-deruksetaani kuuluu kansalliseen palveluvalikoimaan leikkaukseen soveltumattoman tai etäpesäkkeisen HER2-positiivisen rintasyövän hoitoon hyväkuntoisilla (ECOG 0–1) aikuispotilailla, jotka ovat aiemmin saaneet vähintään kahta anti-HER2-

pohjaista hoitoa. Palveluvalikoimaan kuulumisen edellyttää, että myyntiluvan haltija ja ostaja sopivat merkittävästi julkista tukkumyyntihintaa alemmasta hinnasta.

Palveluvalikoimaneuvoston arvion mukaan hoidolla saavutetut tulokset ovat lupaavia. Käytettävissä olevan tutkimustiedon perusteella hoidon vaikuttavuuden arviointiin liittyy kuitenkin epävarmuutta ja vakavat haittavaikutukset ovat yleisiä.

10 Lisänäytön kerääminen ja suositusten vaikutusten seuranta

Trastutsumabi-derukstekaanista on meneillään useita tutkimuksia eri käyttöaiheissa. Arvioitavan käyttöaiheen kannalta merkittävien meneillään olevista tutkimuksista on ehdollisessa myyntiluvassa vaadittu faasin III DESTINY-Breast02-tutkimus. Myyntiluvan haltijan edustajan mukaan ensimmäisiä alustavia tuloksia tästä, ja muista rintasyöpää koskevistä faasin III tutkimuksista, olisi tulossa vuoden 2021 aikana.

11 Suosituksen valmisteluun osallistuneet

Suosituksen valmisteluun Palkon lääkejaostossa (toimikausi 14.8.2020–30.6.2023) ovat osallistuneet:

Puheenjohtaja:

Professori, tutkimus- ja arviointiylilääkäri Miia Turpeinen, Pohjois-Pohjanmaan sairaanhoitopiiri

Jäsenet:

- Ylilääkäri, Tarja Heiskanen-Kosma, Kuopion yliopistollinen sairaala
- Toimialuejohtaja, Sirkku Jyrkkiö, Varsinais-Suomen sairaanhoitopiiri
- Linjajohtaja, infektiotaudit, Asko Järvinen, HUS Helsingin yliopistollinen sairaala (ei osallistunut suosituksen valmisteluun)
- Lääketieteellinen johtaja Vesa Kataja, KaikuHealth
- Arviointiylilääkäri Niina Koivuviita, Varsinais-Suomen sairaanhoitopiiri
- Yliproviisori Jaana Martikainen, Lääkkeiden hintalautakunta /STM

- Arviointiyliääkäri Anna-Kaisa Parkkila, Pirkanmaan sairaanhoitopiiri
- Lääketaloustieteilijä Piia Rannanheimo, Fimea

Asiantuntija:

- Yliääkäri Jyrki Vanakoski, Lääkkeiden hintalautakunta/STM

Jaoston vastuusihteereinä: Palkon sihteeristön asiantuntija Laura Sandström, erityisasiantuntijat Sinikka Sihvo ja Reima Palonen, sekä sivutoimisena vastaava asiantuntijalääkäri Katariina Klintrup (Kela).

12 Suosituksen hyväksymiseen osallistuneet

- Lääkintöneuvos Sirkku Pikkujämsä, puheenjohtaja, sosiaali- ja terveysministeriö
- Heikki Lukkarinen, toimialuejohtaja, Varsinais-Suomen sairaanhoitopiiri
- Marja Pöllänen, dosentti, Turun yliopisto
- Katri Vehviläinen-Julkunen, professori, Itä-Suomen yliopisto
- Kari Punnonen, jaostopäällikkö, Lääkealan turvallisuus- ja kehittämiskeskus
- Kaisa Riala, ryhmäpäällikkö, Sosiaali- ja terveysalan lupa- ja valvontavirasto
- Tapani Hämäläinen, lääkintöneuvos, sosiaali- ja terveysministeriö
- Ismo Linnosmaa, professori, Itä-Suomen yliopisto
- Mirva Lohiniva-Kerkelä, apulaisprofessori, Lapin yliopisto
- Janne Leinonen, johtava ylilääkäri, Kansaneläkelaitos
- Juhani Sand, johtajayliääkäri, Pirkanmaan sairaanhoitopiiri
- Miia Turpeinen, arviointiyliääkäri, Pohjois-Pohjanmaan sairaanhoitopiiri
- Miina-Liisa Luoma, tutkuspäällikkö, Terveiden ja hyvinvoinninlaitos
- Sari Raassina, hallintoyliääkäri, Suomen kuntaliitto
- Juha Auvinen, professori, Oulun yliopisto

13 Suosituksen valmistelun vaiheet

- Kesäkuu 2021 Fimean arviointiraportin julkaisu.

- 16.8.2021 Fimean arviointiraportin esittely lääkejaostossa.
- 20.9.2021 suositusluonnoksen 1. käsittely lääkejaostossa.
- 6.10.2021 Palko hyväksyi suositusluonnoksen vietäväksi otakantaa.fi-palveluun.
- 7.10.2021 – 4.11.2021 suositusluonnos oli kommentoitavana otakantaa.fi-palvelussa.
- 15.11.2021 Lääkejaosto käsitteli myyntiluvan haltijan vastinetta ja otakantaa-kommenttia.
- 17.-23.11.2021 suositus hyväksyttiin Palkon sähköpostikokouksessa.

14 Lähteet

Bonotto M, Gerratana L, Poletto E, Driol P, Giangreco M, Russo S, et al. Measures of Outcome in Metastatic Breast Cancer: Insights From a Real-World Scenario. *Oncologist*. 2014;19(6):608–15.

Cardoso F, Paluch-Shimon S, Senkus E, Curigliano G, Aapro MS, André F, et al. 5th ESO-ESMO international consensus guidelines for advanced breast cancer (ABC 5). *Annals of Oncology*. 2020;31(12):1623–49.

Doi T, Shitara K, Naito Y, Shimomura A, Fujiwara Y, Yonemori K, et al. Safety, pharmacokinetics, and antitumour activity of trastuzumab deruxtecan (DS-8201), a HER2-targeting antibody–drug conjugate, in patients with advanced breast and gastric or gastroesophageal tumours: a phase 1 dose-escalation study. *Lancet Oncol*. 2017;18(11):1512– 22.

EMA – European Medicines Agency. [Enhertu, INN -trastuzumab deruxtecan. Valmisteyhteenveto](#). Julkaistu 8.2.2021.

Eisenhauer EA, Therasse P, Bogaerts J, Schwartz LH, Sargent D, Ford R, et al. [New response evaluation criteria in solid tumours: Revised RECIST guideline \(version 1.1\)](#). *European Journal of Cancer*. 2009;45:228 –47.

Kotajärvi J, Hyvärinen A, Wikman E, Kiviniemi V. [Trastutsumabi-derukstekaani levinneen HER2-positiivisen rintasyövän hoidossa.](#) Uusien sairaalalääkkeiden arviointi. Fimea kehittää, arvioi ja informoi –julkaisusarja 9/2021.

Lobbezoo DJA, Van Kampen RJW, Voogd AC, Dercksen MW, Van Den Berkmortel F, Smilde TJ, et al. Prognosis of metastatic breast cancer subtypes: The hormone receptor/HER2-positive subtype is associated with the most favorable outcome. Breast Cancer Research and Treatment. 2013;141(3):507–14.

Medicinerådet. 2021. [Trastuzumab deruxtecan \(Enhertu\). Anbefaling.](#) Julkaistu 28.10.2021.

Murthy RK, Loi S, Okines A, Paplomata E, Hamilton E, Hurvitz SA, et al. Tucatinib, Trastuzumab, and Capecitabine for HER2-Positive Metastatic Breast Cancer. N Engl J Med. 2020;382(7):597–609.

NICE. [Trastuzumab deruxtecan for treating HER2-positive unresectable or metastatic breast cancer after 2 or more anti-HER2 therapies. Technology appraisal guidance \[TA704\].](#) Julkaistu 26.5.2021.

Saura C, Oliveira M, Feng Y-H, Dai M-S, Chang Shang-Wen, Hurvitz SA, et al. Neratinib Plus Capecitabine Versus Lapatinib Plus Capecitabine in HER2-Positive Metastatic Breast Cancer Previously Treated With ≥ 2 HER2-Directed Regimens: Phase III NALA Trial. Vol. 38, J Clin Oncol. 2020.

Saura C, et al. Trastuzumab Deruxtecan (T-DXd) in Patients with HER2-Positive Metastatic Breast Cancer: Updated Survival Results from a Phase 2 Trial (DESTINY-Breast01). 279P. ESMO 2021 Congress. 2021.

Suomen Rintasyöpäryhmä RY. [Valtakunnallinen Diagnostiikka- ja Hoitosuositus](#), päivitetty 6/2021. 2019.

Suomen Syöpärekisteri. [Syöpätilastosovellus](#). 2021. Luettu 3.8.2021.



Tamura K, Tsurutani J, Takahashi S, Iwata H, Krop IE, Redfern C, et al. [Trastuzumab deruxtecan \(DS-8201a\) in patients with advanced HER2-positive breast cancer previously treated with trastuzumab emtansine: a dose-expansion, phase 1 study.](#) Lancet Oncology. 2019;20(6):816–26.

Weide R, Feiten S, Friesenhahn V, Heymanns J, Kleboth K, Thomalla J, et al. Metastatic breast cancer: prolongation of survival in routine care is restricted to hormonereceptor- and Her2-positive tumors. Journal of the Korean Physical Society. 2014;3(1):1–8.