

Medicinrådets vurdering af olaparib til adjuverende behand- ling af voksne patienter med germline BRCA1/2-mutation og HER2-negativ brystkræft

*Patienter med høj-risiko, tidlig brystkræft, der
tidligere har modtaget neoadjuverende eller
adjuverende kemoterapi*

Vurdi



Dokumentoplysninger

Godkendt 24. juni 2026

Ikrafttrædelsesdato 24. juni 2026

Dokumentnummer 241626

Versionsnummer 2.0

Sagsoplysninger

Lægemiddel Olaparib (Lynparza)

Indikation Lynparza er indiceret som monoterapi eller i kombination med endokrin behandling til adjuverende behandling af voksne patienter med germline BRCA1/2-mutationer, som har HER2-negativ, tidlig højrisiko-brystkræft, og tidligere behandlet med neoadjuverende eller adjuverende kemoterapi.

Lægemiddelfirma AstraZeneca

ATC-kode L01XK01

Sagsbehandling

Proces 18-ugers proces

Anmodning modtaget fra ansøger 21. marts 2025

Aftalt ansøgningstidspunkt og opstart af sagsbehandlingstiden 9. oktober 2025

Udkast til rapport sendt til Amgro og virksomheden 15. maj 2026

Rådets anbefaling 24. juni 2026

Sagsbehandlingstid (opgjort i arbejdsdage) 27 uger og 2 dage (137 arbejdsdage)
Der har været clock-stop i sagen i perioden 16. februar til 9. april 2026, da virksomheden skulle fremsende nye data til sin ansøgning.

Fagudvalg Fagudvalget vedrørende brystkræft



© Medicinrådet, 2026
Publikationen kan frit refereres
med tydelig kildeangivelse.

Sprog: dansk
Format: pdf
Udgivet af Medicinrådet, 29. juni 2026



Opsummering

Om Medicinrådets vurdering

Vurderingen er en revurdering af anbefalingen fra den 21. februar 2024, hvor Medicinrådet ikke anbefalede olaparib som adjuverende behandling af patienter med BRCA1/2-mutation og tidlig, høj-risiko, HER2-neg brystkræft, der tidligere har modtaget neoadjuverende eller adjuverende kemoterapi. Revurderingen sker på baggrund af nye data fra det underliggende studie, nye komparatorer samt ny pris på olaparib. Medicinrådet har lagt vægt på, at revurderingen vil give mulighed for at komme med anbefalinger for den adjuverende behandling af patienter med henholdsvis dobbelt-negativ og ER+/HER2-neg brystkræft med og uden BRCA-mutation.

Medicinrådets revurdering af adjuverende olaparib omfatter effekt, sikkerhed og omkostninger. Revurderingen tager udgangspunkt i opdateret dokumentation indsendt af lægemiddelvirksomheden AstraZeneca, hvor der indgår både nye data (ca. 2,5 år længere median opfølgningstid i forhold til den oprindelige vurdering), nye komparatorer og en opdateret sundhedsøkonomisk model.

Tidlig HER-neg brystkræft

Brystkræft er en hyppig kræftsygdom i Danmark med ca. 5.200 nye tilfælde årligt [1]. Patienter med human epidermal vækstfaktorreceptor 2 (HER2)-negativ (HER2-neg) brystkræft kan opdeles i to undertyper:

- Patienter med dobbelt-negativ brystkræft, kendetegnet ved negativ østrogenreceptor (ER) og HER2-receptor (tidligere kendt som triple-negativ brystkræft)
- Patienter med ER+/HER2-neg brystkræft.

Næsten 90 % har sygdommen i et tidligt stadie, hvor der er gode muligheder for helbredelse [1]. Der er dog forskel i risikoen for tilbagefald mellem de to undertyper af HER2-neg brystkræft. Mens hos patienter med tidlig dobbelt-negativ brystkræft er risikoen for tilbagefald lille 5-6 år efter diagnosen [2], så kan risikoen for tilbagefald hos patienter med tidlig ER+/HER2-neg brystkræft strække over flere år efter den oprindelige diagnose [3–6].

Baseret på et dataudtræk fra Dansk Bryst Cancer Gruppens (DBCG) database er 5-årsoverlevelsen for danske patienter med tidlig dobbelt-negativ brystkræft, som har fået neoadjuverende/adjuverende kemoterapi, 82,5 %. Jf. SEER-databasen (*The Surveillance, Epidemiology, and End Results*) med data fra patienter i USA har patienter med tidlig ER+/HER2-neg brystkræft en 5-års overlevelse på > 90 % [7].

~15 % og ~5 % af patienterne med hhv. dobbelt-negativ og ER+/HER2-neg brystkræft har en arvelig (*germline*) mutation i *breast cancer susceptibility genes* 1 og 2 (BRCA1/2), som giver stærkt øget risiko for brystkræft.

Medicinrådet vurderer, at omkring 60-70 patienter årligt vil være kandidater til adjuverende olaparib. Det er vanskeligt at vurdere den præcise fordeling mellem de to



typer brystkræft, men det er meget sandsynligt, at der er flest patienter med ER+/HER-neg brystkræft, da denne subtype er hyppigere end dobbelt-negativ brystkræft.

Olaparib

Olaparib er en selektiv hæmmer af poly (ADP-ribose) polymerase (PARP) 1/2/3. Når funktionen af PARP 1/2/3 hæmmes, akkumuleres DNA-skader, hvilket slutteligt forårsager celledød.

Som adjuverende behandling er olaparib godkendt i dosering på 300 mg (2 x 150 mg tabletter) to gange dagligt i maksimum 12 måneder eller indtil recidiv/tilbagefald eller uacceptabel toksicitet. Patienter med ER+/HER2-neg brystkræft tager olaparib i kombination med endokrin behandling.

Der refereres til afsnit 1.3 for definition af høj-risiko patienter.

Nuværende behandling i Danmark

Alle patienter med tidlig brystkræft (ingen tegn på fjernmetastaser på diagnosetidspunktet) tilbydes operation – ofte suppleret med kemoterapi, stråleterapi og endokrin behandling, hvis ER+ [8,9]. Behandlingen tilrettelægges på baggrund af patienternes tumorkarakteristika, alder, menopausestatus, lymfeknudeinvolvering og komorbiditet.

Dobbelt-negativ brystkræft

Patienter med dobbelt-negativ brystkræft og stadier større end T1N0 tilbydes enten neoadjuverende kemoterapi i kombination med pembrolizumab efterfulgt af operation og evt. stråleterapi (ca. 70 % af patienterne med tidlig brystkræft) eller behandling med kemoterapi (uden carboplatin eller pembrolizumab) ved høj alder eller komorbiditet (ca. 15 % af patienterne). Patienter, som ikke opnår komplet tumorsvind efter operation (non-pCR), tilbydes yderligere adjuverende pembrolizumab eller capecitabin (ca. 20 %) med henblik på at reducere risikoen for tilbagefald [9]. Ved stadium 1 (T1N0) foretages primær kirurgi efterfulgt af adjuverende kemoterapi (uden carboplatin, ca. 15 % af patienter med tidlig brystkræft) [10].

Neoadjuverende og evt. adjuverende behandling skal sammen minimere risikoen for tilbagefald og progression til dissemineret sygdom, hvilket er forbundet med dårlig prognose (median overlevelse ca. 1-1,5 år hos patienter med dissemineret sygdom).

ER+/HER2-neg brystkræft

I udvalgte tilfælde tilbydes patienter med ER+/HER2-neg brystkræft (lokalt fremskreden sygdom) neoadjuverende behandling med kemoterapi med henblik på at mindske (downstage) tumor i bryst og/eller lymfeknuder og gøre sygdommen operabel. Det gælder for patienter med cT3-4 og/eller klinisk (c)N2-3 (ca. 10 % af patienter med tidlig brystkræft). Andre patienter (patienter med cT1-2 tumor og cN0-N1) opereres først og modtager derefter adjuverende behandling, såfremt de opfylder kriterierne, med antracyclin/cyclofosfamid og taxan eller cyclofosfamid/taxan (6-8 serier, ca. 45 % af patienter med tidlig brystkræft) [9,10].



Den adjuverende behandling tilrettelægges på baggrund af patienternes risiko for tilbagefald. Høj-risiko patienter (jf. DBCG's definition [9]) anbefales adjuverende endokrin behandling evt. tillagt en CDK4/6-hæmmer (hvis de opfylder høj-risiko kriterierne jf. Medicinrådets behandlingsvejledning [11]), som gives post-operativt og efter behandling med kemoterapi og strålebehandling. Den endokrine behandling tilrettelægges ud fra alder, tumorkarakteristika, menopause-status, lymfeknudeinvolvering og eventuel komorbiditet.

Effekt og sikkerhed

Medicinrådets vurdering af adjuverende olaparib er baseret på OlympiA-studiet, som er et dobbeltblindet, randomiseret, multicenterbaseret fase III-studie, som undersøger effekt og sikkerhed af adjuverende olaparib vs. placebo hos patienter med tidlig, høj-risiko HER2-neg brystkræft og arvelig BRCA-mutation, der tidligere har modtaget neoadjuverende eller adjuverende kemoterapi.

Medicinrådet har valgt at vurdere effekten af adjuverende olaparib hos patienter med dobbelt-negativ brystkræft (PICO 1) og patienter med ER+/HER2-neg brystkræft (PICO 2) separat, pga. forskel i standardbehandling samt forskel i patienternes prognose og risiko for tilbagefald i de to brystkræfttyper.

Der foreligger kun data på en patientpopulation med en BRCA-mutation fra OlympiA.

PICO 1 – dobbelt-negativ brystkræft – klinisk effekt

Effekten af adjuverende olaparib bliver deskriptivt sammenlignet med adjuverende pembrolizumab, baseret på data fra KEYNOTE (KN)-522-studiet, og capecitabin (kun omkostninger) i PICO 1. Vurderingen fokuserer på non-pCR patienter, da få patienter med dobbelt-negativ brystkræft bliver opereret først og derefter modtager adjuverende behandling med kemoterapi. Sammenligningerne i PICO 1 er foretaget deskriptivt pga. væsentlige forskelle i studiedesign (adjuverende vs. neoadjuverende + adjuverende) og studiepopulationerne (BRCA-mutationsstatus og tidligere behandling) i OlympiA og KN-522.

Efter median opfølgningstid på 6,1 år viste OlympiA-studiet, at færre patienter med dobbelt-negativ brystkræft oplevede et invasivt tilbagefald i olaparibarmen sammenlignet med placeboarmen. Median invasiv sygdomsfri overlevelse (IDFS) var ikke nået og HR lå på 0,65 (95 % CI 0,53; 0,81). Den absolutte effektforskel i IDFS-rate ved år 6 var 9,2 %-point. Overlevelseshdata viste, at patienter med dobbelt-negativ brystkræft levede længere i olaparibarmen sammenlignet med placeboarmen med en HR på 0,71 (95 % CI 0,54; 0,94) og absolut effektforskel på ■■■ %-point i 6-års rate.

Vurderingen inkluderer kun data på komparatoren pembrolizumab og ikke capecitabin. Pga. væsentlige forskelle i studiedesign (adjuverende vs. neoadjuverende + adjuverende) hvor endepunkterne måles fra forskellige nulpunkter, er enhver sammenligning af data fra de to studier ikke klinisk meningsfuld. Sammenligning med capecitabin undlades, da de fleste patienter modtager adjuverende pembrolizumab (ca. 80 %), og de kliniske studier vedr. capecitabin er forældede ift. dansk klinisk praksis.



PICO 2 – ER+/HER2-negativ brystkræft – klinisk effekt

I PICO 2 er komparator adjuverende behandling med abemaciclib i kombination med endokrin behandling, baseret på data fra monarchE-studiet. Sammenligningen foretages ligeledes deskriptivt pga. forskel i BRCA-mutationsstatus mellem studiepopulationerne.

Tabel A viser et overblik over IDFS- og OS-data fra OlympiA og monarchE efter median opfølgningstid på hhv. 6,1 år og 76,2 mdr (ca. 6,4 år).

Tabel A. Oversigt over IDFS- og OS-data fra OlympiA og monarchE – patienter med ER+/HER2-neg brystkræft

	OlympiA*		MonarchE	
	Olaparib (n = 168)	Placebo (n = 157)	Abemaciclib + ET (n = 2.555)	ET (n = 2.656)
IDFS				
6 års IDFS-rate	77,5 %	67,7 %	79,4 %	73,2 %
HR (95 % CI)	0,68 (0,44; 1,05)		0,73 (0,65; 0,82)	
OS				
6 års OS-rate	■	■	88,7 %	87,2 %
HR (95 % CI)	0,81 (0,47; 1,40)		0,84 (0,71; 0,98)	

*I OlympiA modtog de fleste (ca. 90 %) af patienter med ER+/HER2-neg brystkræft endokrin behandling

Den deskriptive sammenligning af IDFS- og OS-data mellem de to studier indikerer, at der ikke er en klinisk betydende forskel mellem de to behandlinger hvad angår IDFS og OS. HR for olaparib vs. placebo er insignifikant, hvilket kan skyldes, at beregningen er baseret på relativt få patienter/hændelser (325 patienter havde ER+/HER2-neg brystkræft ud af de 1.836 patienter, der i alt blev randomiseret).

Ligesom i PICO 1 er der forskelle i prognostiske variable såsom BRCA-mutationsstatus og definition af høj-risiko kriterier i OlympiA og monarchE hvorfor sammenligningen er forbundet med væsentlig usikkerhed.

Sikkerhed og helbredsrelateret livskvalitet

Ansøger har indsendt samme data på helbredsrelateret livskvalitet som indgik i den tidligere vurdering af adjuverende olaparib. Ansøger har ikke inkluderet data på helbredsrelateret livskvalitet for komparatorerne pembrolizumab og abemaciclib.

I den tidligere vurdering af adjuverende olaparib samt i vurderingen af adjuverende abemaciclib og (neo)adjuverende pembrolizumab viste data, at behandlingerne hverken var forbundet med forbedring eller forværring i patienternes helbredsrelaterede livskvalitet sammenlignet med studierne komparatorer [12–14]. Medicinrådet finder det plausibelt, at der ikke er klinisk betydende forskel i patienternes helbredsrelaterede livskvalitet ved behandling med de tre behandlinger. Derfor har Medicinrådet valgt ikke at beskrive disse data i indeværende vurdering, men refererer i stedet for til Medicinrådets tidligere vurderinger som nævnt ovenfor.



Behandlingerne har forskellige bivirkningsprofiler. Olaparib og abemaciclib giver især mave-tarm-bivirkninger og knoglemarvspåvirkning, mens pembrolizumab er forbundet med risiko for immunrelaterede bivirkninger, som kan være alvorlige og langvarige. Olaparib er desuden forbundet med øget opmærksomhed på MDS/AML, og abemaciclib kan i sjældne tilfælde medføre VTE og pneumonitis. Bivirkninger ved olaparib og abemaciclib er oftest reversible, men behandlingsvarigheden med abemaciclib er længere end med olaparib. De fleste bivirkninger ved pembrolizumab er beskrevet i kombination med kemoterapi, og der kommer få nye bivirkninger i det adjuverende forløb, som også kun tilbydes patienter, der ikke har haft alvorlige immunbivirkninger i det neoadjuverende forløb. Til gengæld kan langvarige immunrelaterede bivirkninger ved pembrolizumab først vise sig under den adjuverende behandling, selv om de ikke er opstået under den neoadjuverende behandling.

Samlet set vurderes olaparibs bivirkningsprofil at være sammenlignelig med abemaciclib til patienter med ER+/HER2-neg brystkræft men mere favorabel end pembrolizumabs til patienter med dobbelt-negativ brystkræft pga. risikoen for langvarige bivirkninger ved behandling med en checkpointhæmmer.

Usikkerheder i datagrundlaget for klinisk effekt og sikkerhed

Vurderingen er forbundet med usikkerhed både hvad angår det underliggende datagrundlag, overførbareheden til dansk klinisk praksis samt en begrænset erfaring/viden om, hvordan arvelig BRCA-mutation i kombination med hhv. dobbelt-negativ-brystkræft eller ER+/HER2-neg-brystkræft påvirker sygdomsforløbet.

For patienter med dobbelt-negativ brystkræft er der forskelle i studiedesign samt prognostiske variable såsom BRCA-mutationsstatus, tidligere behandling og definition af høj-risiko kriterier i OlympiA og KN-522, hvilket medfører, at sammenligning af data fra de to studier ikke er klinisk meningsfuld. Derudover afviger studiepopulationen i OlympiA-studiet fra danske patienter, hvad angår den tidligere neoadjuverende behandling med pembrolizumab i kombination med platinbaseret kemoterapi samt adjuverende behandling af non-pCR-patienter. Denne forskel kan medføre en risiko for, at den forventede relative effekt af olaparib i dansk klinisk praksis vil være mindre end observeret i OlympiA-studiet pga. en underestimeret effekt i studiets komparatorarm i forhold til dansk klinisk praksis. For patienter med ER+/HER2-neg brystkræft er der ligeledes forskelle i prognostiske variable såsom BRCA-mutationsstatus samt definition af høj-risiko kriterier i OlympiA og monarchE, der besværliggør sammenligning af data fra de to studier. Derudover er identifikation af patienter med pN2-N3-sygdom i dansk klinisk praksis vanskelig, da aksilrømning ikke længere anbefales ifm. den primære kirurgiske behandling hos patienter med billeddiagnostisk raske lymfeknuder og efterfølgende 1-2 syge sentinel node lymfeknuder. Denne usikkerhed gælder både ved behandling med adjuverende olaparib og en adjuverende CDK4/6-hæmmer.

På baggrund af ovenstående har det ikke været muligt at vurdere, om adjuverende behandling med olaparib er bedre eller sammenlignelig med nuværende standardbehandling til patienter med tidlig HER2-negativ brystkræft. Der er dog intet der indikerer, at adjuverende olaparib er et dårligere behandlingsalternativ end eksisterende behandling og OlympiA-studiet har, i modsætning til de studier, der har formet basis for



nuværende standardbehandlinger, undersøgt effekten af en targeteret behandling til den forventede danske patientpopulation, dvs. patienter med tidlig HER2-negativ brystkræft og en BRCA1/2-mutation.

Da de indirekte sammenligninger kun kan foretages deskriptivt, er det ikke muligt at estimere omkostningseffektiviteten eller belyse effekt-usikkerheder i en cost-utility-analyse. Derfor præsenterer Medicinrådet alene omkostningsforskellene mellem behandlingerne til trods for, at det ikke kan vurderes om behandling med olaparib er ligeværdig eller bedre end behandling med nuværende standardbehandling.

Omkostninger

Medicinrådets vurdering er baseret på to separate omkostningsanalyser uden ligeværdighed, der hver dækker én af de relevante patientpopulationer:

1. patienter med dobbelt-negativ brystkræft hvor omkostninger for olaparib sammenlignes med pembrolizumab (80 %) og capecitabin (20 %).
2. patienter med ER+/HER2-neg brystkræft hvor omkostninger for olaparib sammenlignes med abemaciclib.

Behandlingsvarighederne er baseret på data fra OlympiA-studiet (olaparib), KN-522 (pembrolizumab), CREATE-X (capecitabin) og monarchE-studiet (abemaciclib). Tidshorizonten er henholdsvis to og 10 år, da dette vurderes tilstrækkeligt til at opfange relevante forskelle i omkostninger mellem olaparib og komparatorerne.

Resultatet for patienter med dobbelt-negativ brystkræft viser, at de inkrementelle omkostninger mellem olaparib og pembrolizumab/capecitabin er ca. [REDACTED] DKK. Resultaterne er præsenteret i Tabel B. Analysen rummer kun mindre usikkerheder, som vurderes at være af begrænset betydning for de inkrementelle omkostninger.

Resultatet for patienter med ER+/HER2-neg brystkræft viser, at de inkrementelle omkostninger mellem olaparib og abemaciclib er ca. [REDACTED] DKK. Resultaterne er præsenteret i Tabel C. Resultatet er behæftet med usikkerhed, da sekventiel behandling med olaparib efterfulgt af ribociclib er teoretisk en mulig behandlingssekvens. Dette bliver undersøgt i en følsomhedsanalyse, hvor de inkrementelle omkostninger estimeres til [REDACTED] DKK. Der foreligger ikke evidens for denne behandlingssekvens, og omfanget af anvendelsen i dansk klinisk praksis ved en eventuel anbefaling er uklart.

Tabel B. Resultatet af Medicinrådets sundhedsøkonomiske hovedanalyse i patientpopulationen med dobbelt-negativ brystkræft, diskonterede tal

	Olaparib	Pembrolizumab/capecitabin	Forskel
Totale omkostninger	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]

Tabel C. Resultatet af Medicinrådets sundhedsøkonomiske hovedanalyse i patientpopulationen med ER+/HER2-neg brystkræft, diskonterede tal

	Olaparib	Abemaciclib	Forskel
Totale omkostninger	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]



Indholdsfortegnelse

1.	Baggrund	15
1.1	Om vurderingen	15
1.2	Tidlig HER2-neg brystkræft	15
1.3	Olaparib	16
1.4	Nuværende behandling	18
2.	Sundhedsøkonomisk model	23
2.1	Analysetype.....	23
2.2	Grundantagelser	23
2.3	Datagrundlag for patientbevægelser	24
2.4	Modeltype og modelstruktur.....	24
2.5	Behandlingsvarighed.....	25
2.6	Litteratursøgning	26
2.7	Kliniske studier	28
2.7.1	OlympiA	30
2.7.2	KEYNOTE 522	31
2.7.3	MonarchE.....	32
2.8	Population, intervention, komparator og effektmål.....	33
2.8.1	Population.....	35
2.8.2	Intervention	39
2.8.3	Komparator	40
2.8.4	Effektmål.....	42
2.9	Sammenligning af effekt	43
2.9.1	PICO 1 – adjuverende olaparib sammenlignet med adjuverende pembrolizumab hos patienter med dobbelt-negativ brystkræft.....	43
2.9.1.1	Analysemetode.....	43
2.9.1.2	Invasiv sygdomsfri overlevelse (<i>invasive disease-free survival</i> (IDFS)) og eventfri overlevelse (<i>event-free survival</i> (EFS))	45
2.9.1.3	Fjernrecidivfri overlevelse (<i>distant disease-free survival</i> (DDFS))	49
2.9.1.4	Overlevelse (<i>overall survival</i> (OS)).....	50
2.9.2	PICO 2 – adjuverende olaparib sammenlignet med adjuverende abemaciclib hos patienter med ER+/HER2-neg brystkræft	52
2.9.2.1	Analysemetode	52
2.9.2.2	IDFS.....	53
2.9.2.3	DDFS og DRFS	55
2.9.2.4	OS.....	56
2.10	Sammenligning af sikkerhed	57
2.11	Usikkerheder i datagrundlaget for klinisk effekt og sikkerhed	62
3.	Helbredsrelateret livskvalitet	64
4.	Omkostninger.....	65



4.1	Lægemiddelomkostninger	65
4.1.1	Endokrin behandling	67
4.2	Hospitalsomkostninger	70
4.2.1	Administrationsomkostninger	70
4.2.2	Behandlingsmonitorering	70
4.3	Patientomkostninger	71
4.4	Testomkostninger	72
5.	Opsummering af ændringer fra ansøgers sundhedsøkonomiske analyse til Medicinrådets analyse	73
6.	Resultat af den sundhedsøkonomiske analyse	75
6.1	Resultat af Medicinrådets analyse	75
6.2	Medicinrådets følsomhedsanalyser	77
7.	Væsentligste usikkerheder i den sundhedsøkonomiske analyse	78
8.	Referencer	80
9.	Sammensætning af fagudvalg	85
10.	Versionslog	86
11.	Bilag 1	87
11.1	Consort-diagram fra OlympiA [46]	87
11.2	Baselinekarakteristika for OlympiA (ITT)	88
12.	Bilag 2	91
12.1	IDFS-, OS- og DDFS-data på ITT-populationen [30]	91
12.2	Oversigt over lokation af tilbagefald i ITT-populationen i OlympiA (median opfølgning 6,1 år)	92
13.	Bilag 4	93
13.1	Oversigt over uønskede hændelser (≥ 5 % af patienterne i olaparib-armen) OlympiA [32]	93
13.2	Uønskede hændelser, der førte til behandlingsophør i OlympiA (rapporteret hos ≥ 3 patienter i olaparibarmen og/eller ≥ 2 % i den samlede population) [32]	94
13.3	Resultater fra ansøgers komparative analyser af olaparib vs. pembrolizumab og capecitabin for patienter med dobbelt-negativ brystkræft og olaparib vs. abemaciclib for ER+/HER2-neg patienter	95



Om Medicinrådets anbefalinger

Medicinrådet er sammensat af tre enheder: Rådet, fagudvalgene og sekretariatet.

Rådet træffer den endelige beslutning om at anbefale eller ikke anbefale nye lægemidler og indikationsudvidelser. Anbefalingen fremgår forrest i rapporten. Fagudvalgene og sekretariatet samarbejder om vurderingen af lægemidlerne og det rapportudkast, som danner grundlag for Rådets beslutning.

Fagudvalgene består af læger, patientrepræsentanter, lægemiddelfaglige akademikere og andre faglige eksperter, som bidrager med afgørende viden om og erfaring med sygdom, behandling og lægemidler. Sekretariatet bidrager med ekspertise inden for sundhedsvidenskabelig metode, biostatistik og sundhedsøkonomi.

Fagudvalget og sekretariatet mødes en eller flere gange i forbindelse med vurderingen af lægemidlet og drøfter de kliniske problemstillinger, som er relevante for vurderingen af det nye lægemiddels effekt, bivirkninger og betydning for patienternes livskvalitet. Her tager fagudvalget også stilling til studieresultaternes overførbarehed til den danske patientpopulation og det nye lægemiddels eventuelle plads i behandlingen på området.

Sekretariatet faciliterer møderne med fagudvalgene og udarbejder den sundhedsøkonomiske analyse på baggrund af drøftelserne med fagudvalget. Sekretariatet sikrer, at vurderingsrapporten er udarbejdet efter de metodiske, biostatistiske og sundhedsøkonomiske standarder, som er beskrevet i Medicinrådets metodevejledning for vurdering af nye lægemidler. Herudover bistår sekretariatet med juridiske kompetencer.

Forpersonen for fagudvalget fremlægger sammen med sekretariatet rapporten for Rådet.

Rådet godkender rapporten, som efterfølgende offentliggøres på Medicinrådets hjemmeside sammen med anbefalingen.

Læs mere om Medicinrådets proces og metode for vurdering af nye lægemidler på www.medicinraadet.dk. Se fagudvalgets sammensætning på side 85.



Begreber og forkortelser

AIP:	Apotekernes indkøbspris
BRCA:	<i>Breast Cancer Susceptibility Genes</i>
CTCAE:	<i>Common Terminology Criteria Adverse Events</i>
CUA:	Cost-utility-analyse
DBCG:	Dansk Bryst Cancer Gruppe
DDFS:	Fjernrecidivfri overlevelse (<i>distant disease-free survival</i>)
DRFS:	Fjernrecidivfri overlevelse (<i>distant relapse-free survival</i>)
ECOG:	<i>Eastern Cooperative Oncology Group</i>
EMA:	Det Europæiske Lægemiddelagentur (<i>European Medicines Agency</i>)
EORTC-QLQ-C30:	<i>European Organisation for Research and Treatment of Cancer – Quality of Life Core 30 Questionnaire</i>
EPAR:	<i>European Public Assessment Report</i>
EQ-5D:	<i>European Quality of Life 5-Dimensions</i>
ER:	Østrogen receptor (<i>Estrogen receptor</i>)
FACIT-F:	<i>Functional Assessment of Chronic Illness Therapy – Fatigue</i>
HER2:	Human epidermal vækstfaktorreceptor 2 (<i>Human Epidermal Growth Factor Receptor 2</i>)
HR:	<i>Hazard ratio</i>
IDFS:	Invasiv sygdomsfri overlevelse (<i>Invasive Disease-Free Survival</i>)
ITT:	<i>Intention to treat</i>
OS:	Overlevelse (<i>overall survival</i>)
PARP:	Poly (ADP-ribose) polymerase
pCR:	Patologisk komplet respons (<i>Pathological Complete Response</i>)
PICO:	Population, intervention, komparator og effektmål (<i>Population, Intervention, Comparator and Outcome</i>)
QALY:	<i>Kvalitetsjusteret leveår</i>



RCT:	Randomiseret kontrolleret studie (<i>Randomised Controlled Trial</i>)
SAIP:	Sygehusapotekernes indkøbspris
SEER:	<i>Surveillance, Epidemiology, and End Results Program</i>
STEEP:	<i>Standardized definitions for efficacy end points in adjuvant breast cancer trials</i>
TTD:	Tid til behandlingsophør (<i>Time-to-Treatment-Discontinuation</i>)



1. Baggrund

1.1 Om vurderingen

Medicinrådet har revurderet olaparib som adjuverende behandling af patienter med BRCA1/2-mutation og tidlig, høj-risiko, HER2-neg brystkræft, der tidligere har modtaget neoadjuverende eller adjuverende kemoterapi.

Medicinrådet har tidligere (februar 2024) vurderet olaparib til to patientpopulationer med to forskellige varianter af sygdommen – henholdsvis dobbelt-negativ og ER+/HER2-neg brystkræft - og besluttede ikke at anbefale behandlingen. Det skyldtes, at der var for stor usikkerhed om den forventede effekt af behandlingen i dansk klinisk praksis, og Medicinrådet kunne derfor ikke vurdere, om der var et rimeligt forhold mellem effekten og prisen af adjuverende olaparib for begge patientpopulationer.

Lægemiddelvirksomheden har efterfølgende anmodet Medicinrådet om revurdering af anbefalingen på baggrund af ny data fra OlympiA-studiet med længere opfølgningstid (ca. 2,5 år længere median opfølgningstid), nye komparatorer samt ny pris på olaparib. Disse opdaterede data samt en omkostningsanalyse baseret på disse, ligger til grund for revurderingen. I den forbindelse har Medicinrådet lagt vægt på, at revurderingen vil give mulighed for at komme med anbefalinger for den adjuverende behandling af patienter med henholdsvis dobbelt-negativ og ER+/HER2-neg brystkræft med og uden BRCA-mutation.

Vurderingen omfatter effekt, sikkerhed og omkostninger og tager udgangspunkt i dokumentation indsendt af lægemiddelvirksomheden AstraZeneca AB.

AstraZeneca fik markedsføringstilladelse til indikationen i Europa i juli 2022.

Vurderingen er baseret på dokumentation indsendt af AstraZeneca AB. Denne rapport er udarbejdet i et samarbejde mellem Medicinrådets sekretariat, Medicinrådets fagudvalg vedrørende brystkræft og Rådet. Det er alene Rådet, der kan beslutte, om lægemidlet skal anbefales som standardbehandling.

1.2 Tidlig HER2-neg brystkræft

Brystkræft er en hyppig kræftsygdom i Danmark med ca. 5.200 nye tilfælde årligt [1]. Sygdommen opdeles i undertyper, afhængig af om kræftcellerne er hormonfølsomme, dvs. om de har et højt ER og/eller overudtrykker HER2 eller ej. Patienter med HER2-neg brystkræft kan opdeles i to undertyper:

- Patienter med dobbelt-negativ brystkræft, kendetegnet ved negativ østrogenreceptor og HER2-receptor (normal HER2-receptor)
- Patienter med ER+/HER2-neg brystkræft.

Jf. SEER-databasen med data fra patienter i USA har omkring 11 % af alle brystkræftpatienter dobbelt-negativ brystkræft, og omkring 70 % har ER+/HER2-neg



brystkræft [7]. I Danmark bliver omkring 3.700 patienter årligt diagnosticeret med HER2-neg operabel brystkræft, hvoraf omkring 400 patienter har dobbelt-negativ brystkræft og omkring 3.300 har ER+/HER2-neg brystkræft [1].

Prognosen for brystkræft er generelt god, idet langt størstedelen (ca. 90 %) af patienterne diagnosticeres med brystkræft i et tidligt stadie, hvilket betyder, at sygdommen ikke har spredt sig udenfor bryst og/eller regionale lymfeknuder og anses i dette stadie for at være en helbredelig sygdom [1]. Der er dog forskel i risikoen for tilbagefald mellem de to undertyper af HER2-neg brystkræft.

Patienter med tidlig dobbelt-negativ brystkræft har højere risiko for tilbagefald sammenlignet med de øvrige undertyper, og risikoen er størst i de første 3 år fra diagnose, hvorefter risikoen falder [2]. 5-6 år efter diagnosen er patienternes risiko for tilbagefald lille. Baseret på et dataudtræk fra DBCGs database for perioden 2016-2019 (n = 1.419) er 5-årsoverlevelsen for danske patienter med tidlig dobbelt-negativ brystkræft, som har fået neoadjuverende/adjuverende kemoterapi, 82,5 %.

For patienter med ER+/HER2-neg sygdom kan risikoen for tilbagefald til gengæld strække over flere år efter den oprindelige diagnose [3–6]. Jf. SEER-databasen med data fra patienter i USA har patienter med tidlig ER+/HER2-neg brystkræft en 5-års overlevelse på > 90 % [7]. For ER+/HER2-neg højrisiko-patienter med tidlig brystkræft, som har modtaget neoadjuverende/adjuverende behandling og er diagnosticeret i 2014–2019 (DBCG-databasen (n = 1.587)), var femårsoverlevelsen (*overall survival* (OS)) og (*invasive disease-free survival* (iDFS)) henholdsvis 89,8 % og 81,2 % [15].

Brystkræft kan være arvelig (*germline*) og kan blandt andet skyldes fejl i et af to gener, der kaldes *breast cancer* gen 1 og 2 (BRCA1/2), som giver stærkt øget risiko for brystkræft. Ca. 15 % og ca. 5 % af patienter med henholdsvis dobbelt-negativ brystkræft og ER+/HER2-neg brystkræft har en BRCA-mutation. Patienter med BRCA-mutation og brystkræft er typisk væsentligt yngre end andre brystkræftpatienter og har ofte en familiær disposition. Et dansk registerstudie viste, at patienter med arvelig BRCA1-mutation eller BRCA2-mutation havde 10-års sygdomsfri overlevelseshastighed (*disease-free survival* (DFS)) på henholdsvis 74 % og 88 % og 10-års overlevelseshastighed på henholdsvis 78 % og 88 % [16]. Patientpopulationen i det danske registerstudie faldt dog ikke under samme høj-risiko kriterier som studiepopulationen i OlympiA-studiet, som denne vurdering tager udgangspunkt i. Derudover var patienternes (neo)adjuverende behandling i registerstudiet ikke repræsentativ for nuværende dansk klinisk praksis, hvorfor raterne sandsynligvis ligger højere i dag.

1.3 Olaparib

Olaparib er en selektiv hæmmer af PARP 1/2/3, som er cellekerneproteiner, der detekterer DNA-skader og fremmer DNA-reparation. Når funktionen af PARP 1/2/3 hæmmes, akkumuleres DNA-skader, hvilket slutteligt forårsager celledød. Til forskel fra raske celler har kræftceller ofte defekter i deres DNA-reparationsmekanismer, hvilket gør dem mere sårbare overfor hæmning af PARP-enzymene. Erfaringer fra kræft i



æggestokkene indikerer, at effekten af PARP-inhibition synes at være særlig udtalt hos patienter med BRCA1/2-mutation [17].

Den anbefalede dosis af olaparib som adjuverende behandling er 300 mg (2 x 150 mg tabletter) to gange dagligt i maksimum 12 måneder eller indtil recidiv eller uacceptabel toksicitet. Patienter med ER+/HER2-neg brystkræft tager olaparib i kombination med endokrin behandling.

Adjuverende olaparib er godkendt til patienter med BRCA-mutation og tidlig, høj-risiko, HER2-neg brystkræft efter neoadjuverende eller adjuverende kemoterapi (6-8 serier med enten antracykliner/cyclofosfamid og taxaner eller cyclofosfamid/taxan som enten neoadjuverende eller adjuverende behandling). Definitionen af høj-risiko patienter var følgende i studiet:

Patienter med dobbelt-negativ brystkræft

- Patienter, der har modtaget adjuverende behandling – lymfeknudeinvolvering ($\geq$ pN1, uanset tumorstørrelse) eller tumorstørrelse > 20 mm i diameter ($\geq$ pT2) hos patienter uden lymfeknudeinvolvering (pN0)
- Patienter, der har modtaget neoadjuverende behandling – patienter, der ikke har opnået komplet tumorsvind efter neoadjuverende behandling (non-pCR (patologisk komplet respons))

Patienter med ER+/HER2-neg brystkræft

- Patienter, der har modtaget adjuverende behandling – ≥ 4 positive lymfeknuder (pN2a)
- Patienter, der har modtaget neoadjuverende behandling – non-pCR og en CPS&EG score¹ ≥ 3 (i dansk klinisk praksis vil dette svare til hovedparten af de patienter med ER+/HER2-neg brystkræft, der modtager neoadjuverende behandling, da det primært er patienter med lokalt fremskreden sygdom, der modtager neoadjuverende behandling, og hvor kun ca. 25 % har pCR)

Behandlingen blev godkendt af Det Europæiske Lægemiddelagentur (*European Medicines Agency* (EMA)) i juli 2022 med følgende indikation:

Olaparib er indiceret som monoterapi eller i kombination med endokrin behandling til adjuverende behandling af voksne patienter med germline BRCA1/2-mutationer, som har HER2-negativ, tidlig højrisiko-brystcancer, og tidligere behandlet med neoadjuverende eller adjuverende kemoterapi.

¹ En score, der inkorporerer ER-status og tumorgrad med klinisk stadie før behandling og patologisk stadie efter behandling. Formålet er at give en standardiseret metode til at identificere ER+/HER2-neg patienter, der er i sammenlignelig risiko for tilbagefald efter neoadjuverende behandling og operation som patienter med dobbelt-negativ brystkræft. Metoden anvendes ikke i dansk klinisk praksis.



Olaparib som monoterapi eller i kombination med andre lægemidler har EMAs indikation til behandling af adskillige kræftsygdomme ud over brystkræft – der henvises til det gældende produktresumé hos [EMA](#).

1.4 Nuværende behandling

Patienter med tidlig brystkræft modtager behandling med henblik på helbredelse. Alle patienter med tidlig brystkræft undergår kirurgisk behandling samt evt. stråleterapi [8]. Behandlingen tilrettelægges på baggrund af patienternes tumorkarakteristika, alder, menopausestatus, lymfeknudeinvolvering og komorbiditet. Den medicinske behandling af patienter med dobbelt-negativ brystkræft er anderledes, end den patienter med ER+/HER2-neg sygdom modtager, jf. danske kliniske retningslinjer [1,9,10]. Nuværende behandlingsalgoritmer for patienter med tidlig dobbelt-negativ brystkræft eller ER+/HER2-neg brystkræft er illustreret i Figur 1.

Dobbelt-negativ brystkræft

Patienter med dobbelt-negativ brystkræft og stadier større end T1N0 tilbydes enten neoadjuverende kemoterapi med paclitaxel (TAX) + carboplatin - epirubicin + cyklofosamid (EC) i kombination med pembrolizumab (anbefalet af Medicinrådet i [april 2023](#), ca. 70 % af patienterne) eller behandling med TAX-EC uden carboplatin eller pembrolizumab ved høj alder eller komorbiditet (ca. 15 % af patienterne). Formålet med neoadjuverende behandling er at mindske kræftknoten i brystet og lymfeknuderne for enten at gøre patienten operabel eller optimere det kirurgiske resultat og evt. undgå axilrømning eller mastektomi. Endvidere giver neoadjuverende behandling mulighed for at bruge resultatet heraf til at individualisere den adjuverende behandling, idet kun patienter, som ikke opnår komplet patologisk respons (non-pCR), tilbydes adjuverende pembrolizumab eller capecitabin med henblik på at reducere risikoen for tilbagefald [9]. Ved stadium 1 (T1N0) foretages primær kirurgi efterfulgt af adjuverende kemoterapi (uden carboplatin, ca. 15 % af patienterne) [10].

Neoadjuverende og evt. adjuverende behandling skal sammen minimere risikoen for tilbagefald og progression til dissemineret sygdom, hvilket er forbundet med dårlig prognose (median overlevelse ca. 1-1,5 år hos patienter med dissemineret sygdom).

ER+/HER2-neg brystkræft

I udvalgte tilfælde tilbydes patienter med ER+/HER2-neg brystkræft (lokalt fremskreden inoperabel sygdom) neoadjuverende behandling med kemoterapi med henblik på at mindske (downstage) tumor i bryst/lymfeknuder og gøre sygdommen operabel (ca. 10 % af patienter med tidlig brystkræft). Dette gælder for patienter med stor primærtumor (cT3-4) og/eller cN2-3-sygdom). Andre patienter (patienter med cT1-2 tumor og cN0-N1) opereres først og modtager derefter adjuverende behandling, såfremt de opfylder kriterierne, med antracyclin/cyklofosamid, taxan eller taxan/cyklofosamid (6-8 serier, ca. 45 % af patienter med tidlig brystkræft) [9,10].

Den adjuverende behandling tilrettelægges på baggrund af patienternes risiko for tilbagefald. Høj-risiko patienter (jf. DBCG's definition [9]) anbefales adjuverende endokrin behandling evt. tillagt en CDK4/6-hæmmer (enten abemaciclib eller ribociclib



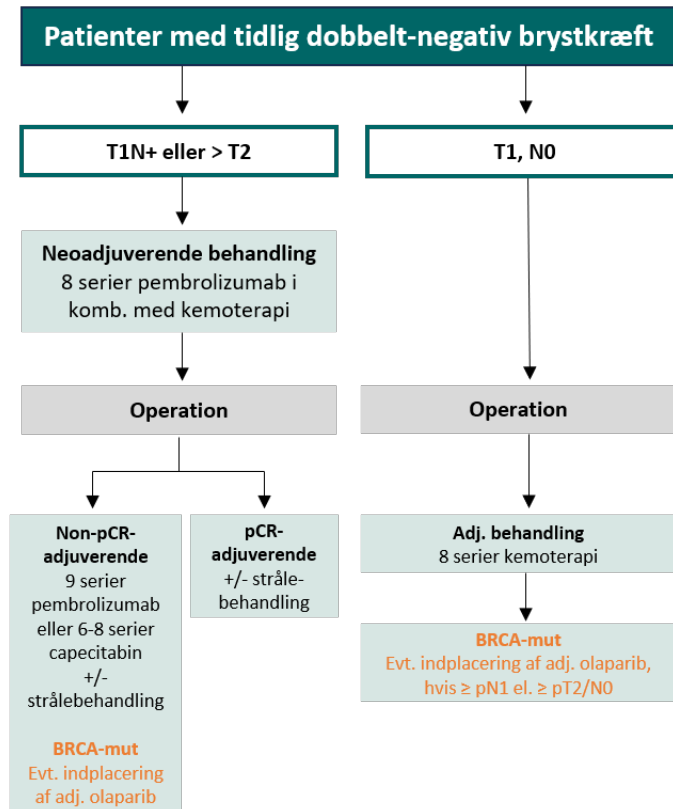
hvis de opfylder høj-risiko kriterierne jf. Medicinrådets behandlingsvejledning [11]), som gives post-operativt og efter behandling med kemoterapi og strålebehandling. De fleste patienter modtager adjuverende behandling med abemaciclib jf. Medicinrådets lægemiddelrekommandation vedr. CDK4/6-hæmmere til adjuverende behandling af ER+/HER2- brystkræft [11]. Den endokrine behandling tilrettelægges ud fra alder, tumorkarakteristika, menopause-status, lymfeknudeinvolvering og eventuel komorbiditet. Endvidere vælges den endokrine behandling også mht. om den skal gives i kombination med en adjuverende CDK4/6-hæmmer, da tamoxifen helts ikke kombineres med hverken abemaciclib eller ribociclib.

Ved endokrin behandling vælges der enten en aromatasehæmmer eller tamoxifen evt. suppleret med ovariel suppression (goserelin). Derudover gives der supplerende adjuverende zoledronsyre ved ovariel suppression og postmenopausal status. Der refereres til danske kliniske retningslinjer for yderligere information [9,10].

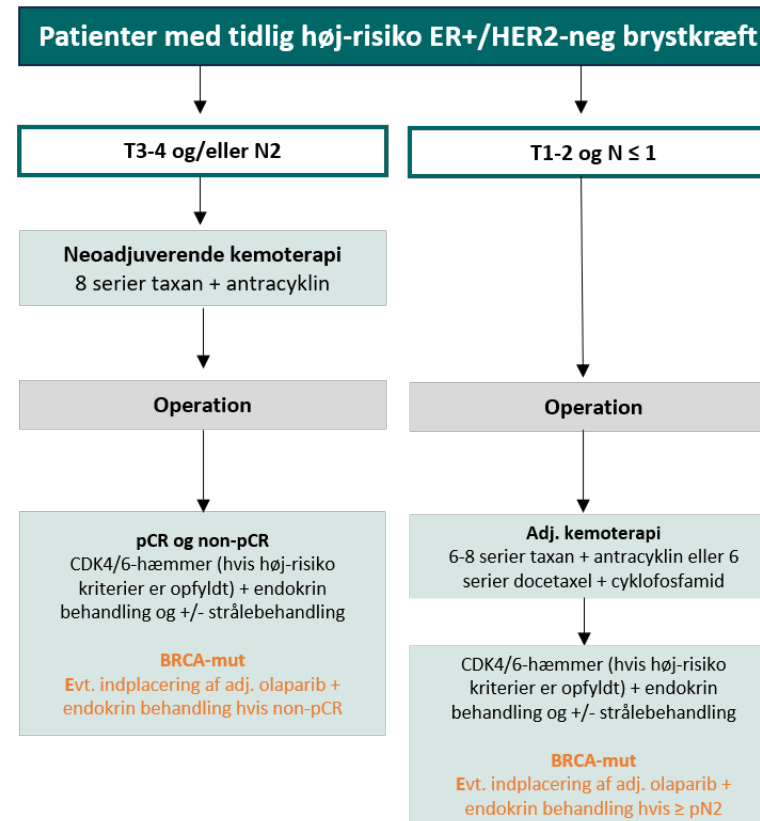
For nyligt blev dansk klinisk praksis ændret således, at det hos udvalgte patienter ikke længere anbefales at udføre aksilrømning ifm. den primære kirurgiske behandling. Dette omfatter patienter med billeddiagnostisk raske lymfeknuder og efterfølgende 1-2 syge sentinel nodes (SN) lymfeknuder. Når aksilrømning udelades, kan disse patienter ikke med sikkerhed stadieinddeles, og det vides ikke, hvor mange positive lymfeknuder i armhulen patienten reelt har. Dette vanskeliggør identifikation af patienter med pN2-3-sygdom, der kan modtage adjuverende behandling med en CDK4/6-hæmmer.



A



B



Figur 1. Behandlingsalgoritme for patienter med tidlig A) dobbelt-negativ brystkræft og B) ER+/HER2-neg brystkræft



BRCA-muteret HER2-neg tidlig brystkræft – patientantal

Ansøgers estimat over patientantal fremgår af Figur 2 og Figur 3 og bygger på følgende:

- Et dansk registerstudie, hvori omkring 48 % af brystkræftpatienter har stadie I på diagnosetidspunktet, omkring 37 % har stadie II, omkring 9 % har stadie III, og omkring 5 % har stadie IV [18].
- En antagelse om, at omkring 10 % af patienterne har dobbelt-negativ brystkræft, hvoraf ca. 15 % er BRCA-muteret, og omkring 75 % af patienterne har ER+/HER2-neg brystkræft, hvoraf ca. 5 % er BRCA-muteret [19–21].
- Antagelser omkring hvor høj en andel af patienterne, der vil blive testet for BRCA-mutation, hvor en høj andel af patienterne, der vil modtage neoadjuverende eller adjuverende behandling, og hvor høj en andel af patienterne, der opfylder høj-risiko-kriterierne i den godkendte indikation for adjuverende olaparib.

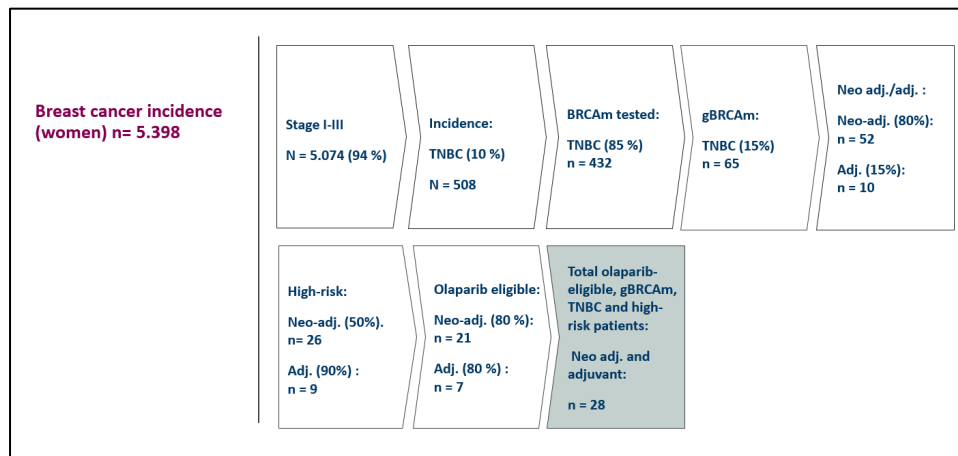
Ansøger vurderer, at henholdsvis 80 % af høj-risiko patienterne med dobbelt-negativ brystkræft (se Figur 2) og 70 % af patienterne med ER+/HER2-neg brystkræft (se Figur 3) vil være egnede til behandling med olaparib, uanset om de har modtaget neo- eller adjuverende behandling eller ej, dvs. i alt 71 egnede patienter med høj-risiko HER2-negativ brystkræft og BRCA-mutation, fordelt på 28 med dobbelt-negativ brystkræft og 43 med ER+/HER2-neg brystkræft.

Medicinrådets vurdering af patientantal

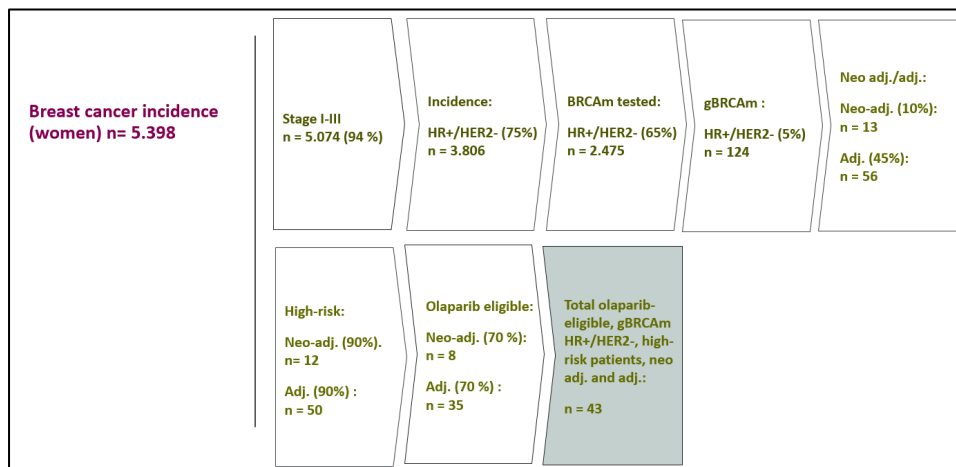
Medicinrådet har begrænset mulighed for at validere ansøgers estimat, da der ikke bliver indsamlet systematisk data på de antagelser, som ansøger anvender. Det bemærkes at:

- Alle patienter med tidlig dobbelt-negativ brystkræft bliver testet for BRCA-mutation i Danmark (ca. 500 patienter årligt). Ansøger estimerer 85 % (ca. 430 patienter årligt), jf. Figur 2.
- Ved evt. anbefaling af adjuverende olaparib vil flere patienter med tidlig ER+/HER2-neg brystkræft blive testet for BRCA-mutation end tilfældet er i nuværende praksis.
- Langt de fleste patienter i stadie I vil ikke opfylde høj-risiko-kriterierne.

Medicinrådet vurderer, at omkring 60 til 70 patienter årligt vil være kandidater til adjuverende olaparib, hvoraf størstedelen vil være patienter med ER+/HER2-neg brystkræft. Estimater tager udgangspunkt i de samme antagelser, som ansøger anvender.



Figur 2. Ansøgers estimering af patientantal – dobbelt-negativ brystkræft.



Figur 3. Ansøgers estimering af patientantal – ER+/HER2-neg brystkræft.



2. Sundhedsøkonomisk model

2.1 Analysetype

Ansøgers sundhedsøkonomiske analyse er en omkostningsminimeringsanalyse (OMA) for patienter med dobbelt-negativ brystkræft, da ansøger på baggrund af en indirekte sammenligning (Buchers) vurderer, at olaparib kan ligestilles med pembrolizumab og capecitabin, se afsnit 13.3. Ansøger har også indsendt en cost-utility analyse (CUA) for samme patientpopulation, hvor de inkrementelle omkostninger per vundet kvalitetsjusteret leveår (QALY) ved behandling med olaparib sammenlignet med placebo estimeres.

For patienter med ER+/HER2-neg brystkræft er den sundhedsøkonomiske analyse ligeledes en OMA, da ansøger på baggrund af en indirekte sammenligning (Buchers) vurderer, at olaparib kan ligestilles med abemaciclib, se afsnit 13.3.

Medicinrådets vurdering af valg af analysetype

Medicinrådet har tidligere vurderet omkostningseffektiviteten af adjuverende olaparib sammenlignet med placebo for patienter med dobbelt-negativ brystkræft i en CUA. Den primære usikkerhed i den vurdering vedrørte overførbareheden til dansk klinisk praksis på baggrund af det foreliggende datagrundlag. Da denne usikkerhed stadig er gældende, vurderer Medicinrådet, at det ikke er nødvendigt at vurdere den indsendte CUA, men henviser i stedet til den tidligere vurdering [12].

Medicinrådet vurderer jf. afsnit 2.11, at det ikke er muligt at vurdere, om adjuverende behandling med olaparib er bedre eller sammenlignelig med nuværende standardbehandling til patienter med tidlig dobbelt-negativ brystkræft (PICO 1) eller ER+/HER2-neg brystkræft (PICO 2). På grund af væsentlige forskelle i studiedesign i de studier der indgår i PICO 1 samt forskelle i studiepopulationerne i de studier, der indgår i begge PICOer, bliver de indirekte sammenligninger foretaget deskriptivt. Derfor er det ikke muligt at estimere omkostningseffektiviteten eller belyse effekt-usikkerheder i en CUA. Som følge heraf præsenterer Medicinrådet alene omkostningsforskellene mellem behandlingerne.

Medicinrådets vurdering er baseret på to separate omkostningsanalyser uden ligeværdighed, der hver dækker én af de relevante patientpopulationer:

1. patienter med dobbelt-negativ brystkræft hvor omkostninger for olaparib sammenlignes med pembrolizumab (80 %) og capecitabin (20 %).
2. patienter med ER+/HER2-neg brystkræft hvor omkostninger for olaparib sammenlignes med abemaciclib.

2.2 Grundantagelser

I analyserne anvendes et begrænset samfundsperspektiv. Den gennemsnitlige alder for patienterne ved opstart af behandling er 43 år, hvilket ansøger oplyser er svarende til



gennemsnitsalderen ved baseline i OlympiA-studiet. Den anvendte tidshorisont i den sundhedsøkonomiske analyse er 57 år, svarende til restlevetiden fra 43 år til 100 år, hvilket vurderes tilstrækkeligt til at opfange relevante forskelle i omkostninger og effekter. Ansøger anvender en cykluslængde på én måned, og har anvendt en diskonteringsrente på 3,5 %, jf. Medicinrådets metodevejledning.

Medicinrådets vurdering af grundantagelser

Medicinrådet anvender ansøgers grundantagelser, men anvender forskellige tidshorisonter i de to patientpopulationer. For patienter med dobbelt-negativ brystkræft anvendes en tidshorisont på to år, da alle patienter på dette tidspunkt er ophørt med adjuverende behandling, og der ikke forventes forskelle i omkostninger herefter. For patienter med ER+/HER2-neg brystkræft anvendes en tidshorisont på 10 år, da forskelle i endokrin behandling mellem behandlingerne kan medføre forskelle i omkostninger i op til 10 år (se afsnit 4.1.1).

2.3 Datagrundlag for patientbevægelser

I analysen for patienter med dobbelt-negativ brystkræft anvendes data for tid til behandlingsophør (TTD) og IDFS fra OlympiA (olaparib) og TTD-data (neoadjuverende behandling) og den gennemsnitlige behandlingsvarighed fra KN-522 (pembrolizumab).

I analysen for patienter med ER+/HER2-neg brystkræft anvendes data for TTD og IDFS fra OlympiA (olaparib) og TTD-data fra monarchE (abemaciclib).

Begge analyser er primært baseret på data fra OlympiA. Modellen anvender TTD-data fra henholdsvis den dobbelt-negative- og ER+/HER2-neg-subpopulation og IDFS-data fra den dobbelt-negative-subpopulationen til at estimere de inkrementelle omkostninger. Ansøger anvender således IDFS-data for den dobbelt-negative-subpopulationen som proxy for den ER+/HER2-neg-subpopulationen.

Medicinrådets vurdering af datagrundlag

Medicinrådet bemærker, at der ikke forventes forskelle i behandlingsvarighed med olaparib mellem de to patientpopulationer, men anvender ansøgers TTD-data for hver subpopulation, da de modellerede gennemsnitlige behandlingsvarigheder er sammenlignelige (se afsnit 2.5). Desuden anvendes TTD-data fra KN-522 ikke, da omkostninger til neoadjuverende pembrolizumab er ekskluderet. Se uddybende begrundelse i afsnit 4.

2.4 Modeltype og modelstruktur

Ansøger har oprindeligt indsendt en CUA og to OMA'er baseret på en *semi-Markov-model* med fem gensidigt udelukkende helbredsstadier. Se ansøgningen for en detaljeret beskrivelse af de enkelte helbredsstadier og illustration af modelstrukturen.



Medicinrådets vurdering af modeltype og modelstruktur

Modellen anvendes ikke i nærværende vurdering, da Medicinrådet alene sammenligner omkostninger over et behandlingsforløb på henholdsvis to og 10 år. I stedet baseres analyserne på studiedata for behandlingsvarighed.

2.5 Behandlingsvarighed

Ansøger estimerer andelen af patienter, der modtager behandling med udgangspunkt i data fra OlympiA (olaparib), KN-522 (pembrolizumab), CREATE-X (capecitabin) og monarchE-studiet (abemaciclib).

I OlympiA havde patienterne mulighed for at modtage adjuverende behandling, indtil alle planlagte doser var administreret, også selvom dette lå ud over den ét-årige behandlingsperiode (fx på grund af pausering). I modellen afgrænser ansøger imidlertid den maksimale behandlingsvarighed for olaparib til 12 måneder i overensstemmelse med den anbefalede maksimale behandlingsvarighed. På denne baggrund estimerer ansøger den gennemsnitlige behandlingsvarighed for olaparib til ca. 9 måneder for både patienter med dobbelt-negativ brystkræft og patienter med ER+/HER2-neg brystkræft (se Tabel 1 og Tabel 2).

For patienter med dobbelt-negativ brystkræft estimerer ansøger behandlingsvarigheden for komparatorerne pembrolizumab og capecitabin på baggrund af andelen af patienter i behandling ved hver cyklusstart. Da der ikke foreligger TTD-data for adjuverende pembrolizumab fra KN-522, anvender ansøger TTD-data fra OlympiA og antager et behandlingsstop ved fire måneder for at afspejle den gennemsnitlige behandlingsvarighed i KN-522, som er rapporteret til 3,8 måneder (0,3 år) [13]. For capecitabin antages et behandlingsstop ved 5,5 måneder (24 uger svarende til otte serier hver 3. uge) i CREATE-X. På denne baggrund estimerer ansøger den gennemsnitlige behandlingsvarighed til ca. 3 måneder for pembrolizumab og ca. 5 måneder for capecitabin for patienter med dobbelt-negativ brystkræft (Tabel 1).

Tabel 1. Ansøgers analyse for patientpopulationen med dobbelt-negativ brystkræft: Modellerede gennemsnitlige behandlingsvarigheder for de enkelte lægemidler, ikke-diskonterede estimater

	Varighed i mdr.	Varighed i år	Maksimal behandlingsvarighed i modellen (behandlingsstop)
Olaparib	9,28	0,77	12 mdr.
Pembrolizumab	3,23	0,27	4 mdr.
Capecitabin	4,95	0,41	5,5 mdr.



For patienter med ER+/HER2-neg brystkræft estimerer ansøger behandlingsvarigheden for komparatoren abemaciclib på baggrund af TTD-data fra monarchE TTD-data afgrænses ved en maksimal behandlingsvarighed på 24 måneder. Ansøger estimerer på denne baggrund den gennemsnitlige behandlingsvarighed for abemaciclib til ca. 19 måneder (1,6 år) (Tabel 2).

Tabel 2. Ansøgers analyse for patientpopulationen med ER+/HER2-neg brystkræft: Modellerede gennemsnitlige behandlingsvarigheder for de enkelte lægemidler, ikke-diskonterede estimer

	Varighed i mdr.	Varighed i år	Maksimal behandlingsvarighed i modellen (behandlingsstop)
Olaparib	9,50	0,79	12 mdr.
Abemaciclib	18,70	1,56	24 mdr.

Medicinrådets vurdering af de estimerede behandlingsvarigheder

Medicinrådet vurderer, at ansøgers estimerede behandlingsvarigheder for olaparib og abemaciclib er i overensstemmelse med Medicinrådets tidligere vurderinger. Den modellerede gennemsnitlige behandlingsvarighed for capecitabin vurderes ligeledes at være i overensstemmelse med dansk klinisk praksis.

Medicinrådet finder det ikke relevant at anvende et gennemsnit som maksimal behandlingsvarighed for pembrolizumab i modellen og antager i stedet behandlingsstop ved 6,9 måneder (30 uger svarende til fem serier hver 6. uge). Dette resulterer i en modelleret gennemsnitlig behandlingsvarighed på 5,8 måneder.

Da behandlingsvarighederne driver omkostningerne for olaparib, gennemføres følsomhedsanalyser, hvor den maksimale behandlingsvarighed justeres med ± 1 måned (se afsnit 6.2).

2.6 Litteratursøgning

For patienter med dobbelt-negativ brystkræft (PICO 1) anvender ansøger dels den direkte sammenligning i OlympiA-studiet som datagrundlag for vurderingen samt en indirekte sammenligning med henholdsvis (neo)adjuverende pembrolizumab (KN-522-studiet) og capecitabin (CREATE-X og CIBOMA). Som beskrevet i afsnit 1.4 behandles non-pCR patienter med dobbelt-negativ brystkræft med enten adjuverende pembrolizumab, hvilket blev anbefalet af Medicinrådet i [april 2023](#) på baggrund af data fra KN-522-studiet [22,23] eller capecitabin på baggrund af data fra CREATE-X-studiet [24]. Ansøger har derudover inkluderet data fra CIBOMA-studiet, der sammenligner adjuverende capecitabin med observation hos patienter med tidlig dobbelt-negativ brystkræft efter gennemført standard (neo)adjuverende kemoterapi med antracyclin og/eller taxan [25]. Medicinrådet bemærker, at CREATE-X-studiet er et gammelt studie, hvor patienternes neoadjuverende kemoterapi ikke længere afspejler dansk klinisk



praksis (andelen, der opnår pCR efter neoadjuverende kemoterapi er større nu, end den andel der pga. non-pCR kunne randomiseres i CREATE-X), og at kun omkring 20 % af non-pCR patienter modtager capecitabin. Data fra studiet vil derfor ikke blive inddraget i vurderingen. Ligeledes vil data fra CIBOMA-studiet heller ikke blive inddraget i vurderingen. Omkostninger til capecitabin inkluderes i den sundhedsøkonomiske analyse.

For ER+/HER2-neg patienter (PICO 2) anvender ansøger også den direkte sammenligning i OlympiA-studiet samt en indirekte sammenligning med abemaciclib (monarchE). Patienter med tidlig høj-risiko ER+/HER2-neg brystkræft får jf. Medicinrådets lægemiddelrekommandation vedr. CDK4/6-hæmmere til adjuverende behandling af ER+/HER2- brystkræft [11] abemaciclib i kombination med endokrin behandling som adjuverende behandling, hvilket blev anbefalet af Medicinrådet i [februar 2025](#) på baggrund af monarchE-studiet [26,27]. I indeværende vurdering har Medicinrådet suppleret med den nyeste publikation fra monarchE og anvendt disse data i vurderingen [28].

Ansøger argumenterer, at på nuværende tidspunkt er der ingen behandling anbefalet af Medicinrådet, som er rettet specifikt mod høj-risiko patienter med dobbelt-negativ brystkræft eller ER+/HER2-neg med germline BRCA1/2-mutationer og som tidligere er blevet behandlet med neoadjuverende eller adjuverende behandling.



2.7 Kliniske studier

Medicinerådet har baseret vurderingen af effekt og sikkerhed for intervention og komparator på følgende studier, jf. Tabel 3:

Tabel 3. Kliniske studier inkluderet i vurderingen

Studienavn [NCT-nummer]	Population	Intervention	Komparator	Effektmål og opfølgningstid
OlympiA [NCT02032823] Randomiseret, dobbeltblindet, fase III-studie Tutt et al. [29] Geyer et al. 2022 [30] Garber J. 2024 [31] EPAR [32]	Patienter med tidlig, høj-risiko HER2-neg brystkræft og arvelig BRCA-mutation, der tidligere har modtaget neoadjuverende eller adjuverende kemoterapi	Olaparib, evt. i komb. med endokrin behandling	Placebo, evt. i komb. med endokrin behandling	Invasiv sygdomsfri overlevelse (<i>invasive disease-free survival</i> (IDFS)) <i>Distant disease-free survival</i> (DDFS) Samlet overlevelse (OS) Livskvalitet (FACIT-Fatigue og EORTC QLQ-C30) Sikkerhed
KEYNOTE 522 [NCT03036488] Randomiseret, dobbeltblindet, fase III-studie Schmid et al. 2020 [33] Schmid et al. 2022 [34]	Patienter med tidlig dobbelt-negativ brystkræft og høj risiko for recidiv (T1c og N1-2; T2-4 og N0-2)	Neoadjuverende pembrolizumab (200 mg i.v. hver 3. uge, 8 serier) i kombination med kemoterapi (carboplatin, paclitaxel, doxorubicin/epirubicin og cyklofosfamid) efterfulgt af adjuverende pembrolizumab som monoterapi (200 mg i.v. hver 3. uge (9 serier) el. 400 mg i.v. hver 6. uge (5 serier)). I alt 17 el. 13 serier med pembrolizumab i en behandling af 1 års varighed.	Neoadjuverende kemoterapi (carboplatin, paclitaxel, doxorubicin/epirubicin og cyklofosfamid) i kombination med placebo efterfulgt af adjuverende behandling med placebo	Eventfri overlevelse (event-free survival (EFS)) OS Livskvalitet (EORTC QLQC30, QLQ-BR23 og EQ-5D) Sikkerhed



Studienavn [NCT-nummer]	Population	Intervention	Komparator	Effektmål og opfølgningstid
Schmid et al. 2024 [35]				
MonarchE, NCT03155997 Randomiseret, ublindet, fase 3-studie Johnston et al. 2023 [26] Rastogi et al. 2024 [27]	Patienter med tidlig ER+/HER2 neg, lymfeknudepositiv brystkræft og høj risiko for recidiv.	Adjuverende abemaciclib (150 mg to gange dagligt), som gives i maksimum 2 år eller indtil sygdomsprogression eller uacceptable bivirkninger. Adjuverende abemaciclib gives i kombination med valgfri endokrin behandling.	Standard endokrin behandling	IDFS DRFS OS Helbredsrelateret livskvalitet Sikkerhed



2.7.1 OlympiA

OlympiA er et dobbeltblindet, randomiseret, placebokontrolleret, multicenterbaseret fase III-studie, som undersøger effekt og sikkerhed af adjuverende olaparib vs. placebo hos patienter med tidlig, høj-risiko HER2-neg brystkræft og arvelig BRCA-mutation, der tidligere har modtaget neoadjuverende eller adjuverende kemoterapi. Der refereres til afsnit 1.3 for definitionen af høj-risiko patienter.

I alt 1.836 patienter (921 i olaparib og 915 i placebo) blev randomiseret 1:1 til 12-måneders behandling med 300 mg (2 x 150 mg tabletter) olaparib to gange dagligt eller placebo. Patienter med ER+/HER2-neg brystkræft kunne modtage endokrin behandling sammen med olaparib eller placebo. Patienterne skulle være i *Eastern Cooperative Oncology Group* (ECOG) performance-status 0 eller 1. Patienterne stoppede i behandling ved tilbagefald, diagnose af en anden kræft eller ved uacceptable bivirkninger. Patienterne blev stratificeret før randomisering på baggrund af ER-status (ER+ og/el. PgR+/HER2-neg vs. dobbelt-negativ brystkræft), kemoterapeutisk behandling (neoadjuverende vs. adjuverende) og tidligere brug af platinbaseret kemoterapi (ja vs. nej). Patienter blev vurderet mhp. effekt (sygehistorik og fysisk undersøgelse):

- Hver 3. mdr. de første 2 år
- Hver 6. mdr. til år 5
- 1 gang/året i år 6-10
- Årlig mammografi og/eller MRI i 10 år.

Studiets primære endepunkt var investigator-vurderet IDFS jf. STEEP-kriterier (*standardized definitions for efficacy end points in adjuvant breast cancer trials* [36]), defineret som tiden fra randomisering til én af følgende hændelser:

- Ipsilateral invasivt recidiv i brystet
- Regional invasivt recidiv
- Fjernrecidiv
- Død uanset årsag
- Kontralateral invasiv brystkræft
- Sekundær primær invasiv kræft, ikke i brystet.

Relevante sekundære endepunkter var blandt andet fjernrecidivfri overlevelse (*distant disease-free survival* (DDFS)), defineret som tiden fra randomisering til fjernrecidiv eller død uanset årsag, overlevelse, livskvalitet målt med de sygdomsspecifikke *Functional Assessment of Chronic Illness Therapy – Fatigue* (FACIT-F) og *European Organisation for Research and Treatment of Cancer* (EORTC) *Quality of Life Core 30 Questionnaire* (QLQ-C30) samt sikkerhed (evalueret i alle patienter, der modtog mindst én studiedosis ved brug af *Common Terminology Criteria Adverse Events* (CTCAE) version 4.03).

I vurderingen indgår data fra interimanalyse 3 (IA3) ved data-cut-off den 5. juni 2024 efter median opfølgningstid på 6,1 år (5,9; 6,1) for OS i ITT-populationen [31]. Alle patienter, der modtog behandling, havde afsluttet deres behandling på dette tidspunkt



(se CONSORT-diagram i afsnit 11.1). Henholdsvis 25,7 % (237/921) af patienterne i olaparib-armen og 20,7 % (189/915) af patienterne i placeboarmen stoppede i behandling før planlagt. De hyppigste årsager til behandlingsophør var uønskede hændelser (41,4 % af patienterne, der stoppede i behandling i olaparib-armen vs. 22,8 % i placeboarmen), tilbagefald (16,9 % af patienterne, der stoppede i behandling i olaparib-armen vs. 42,3 % i placeboarmen) og patientens valg (35,0 % af patienterne, der stoppede i behandling i olaparib-armen vs. 21,2 % i placeboarmen).

2.7.2 KEYNOTE 522

KN-522 er et dobbeltblindet, randomiseret, placebo-kontrolleret, multicenterbaseret fase III-studie, som undersøger effekt og tolerabilitet af neoadjuverende pembrolizumab i kombination med kemoterapi efterfulgt af adjuverende pembrolizumab som monoterapi vs. neoadjuverende placebo i kombination med kemoterapi efterfulgt af adjuverende behandling med placebo.

Patienter havde nydiagnosticeret tidlig (ikke-metastatisk) centralt defineret dobbelt-negativ brystkræft uden forudgående systemisk behandling og høj risiko for recidiv, defineret som sygdom af stadie:

- T1c, N1-N2
- T2-4, N0-N2

Patienterne skulle være ECOG performancestatus 0 eller 1. 1.174 patienter blev randomiseret 2:1 til at modtage pembrolizumab eller placebo. Behandlingen bestod af en neoadjuverende fase efterfulgt af operation og post-operativ adjuverende fase.

Den neoadjuverende fase bestod af:

- 4 serier pembrolizumab (200 mg i.v.) eller placebo hver 3. uge i kombination med paclitaxel (80 mg/m², én gang om ugen) og carboplatin (AUC5 hver 3. uge el. AUC1,5 ugentligt på dag 1, 8 og 15 i serie 1-4). Efterfulgt af
- 4 serier pembrolizumab eller placebo hver 3. uge i kombination med doxorubicin (60 mg/m²) eller epirubicin (90 mg/m²) og cyklofosamid (600 mg/m²).

I den adjuverende fase modtog patienter strålebehandling, hvis indiceret, i kombination med pembrolizumab eller placebo hver 3. uge i 9 serier i alt. Patienterne stoppede i behandling ved progression eller ved uacceptable bivirkninger. Patienterne blev stratificeret før randomisering på baggrund af lymfeknudestatus (positiv eller negativ), tumorstørrelse (T1 til T2 eller T3 til T4) og administration af carboplatin (hver uge eller hver 3. uge).

Studiet havde to primære endepunkter:

- patologisk komplet respons, defineret som ypT0/Tis ypN0 ved operation
- eventfri overlevelse (EFS), defineret som tiden fra randomisering til sygdomsprogression før operation, lokalt eller fjernt tilbagefald, en ny primær kræftsygdom eller død uanset årsag.



EFS blev vurderet af investigator, der var blindet. Sekundære endepunkter inkluderede bl.a. OS hos ITT og PD-L1-positive ($\geq 1\%$) patienter, helbredsrelateret livskvalitet og sikkerhed (evalueret i alle patienter, der modtog mindst én studiedosis eller blev opereret).

I vurderingen indgår EFS-data for non-pCR patienter fra data-cut-off d. 23. marts 2023 efter median opfølgningstid på 39,1 mdr. (30,0; 48,0) [34] samt OS-data med op til 8-års opfølgning fra interimanalyse 7 (IA7) med data-cut-off d. 22. marts 2024 [35]. Ansøger har ikke indsendt sikkerhedsdata fra KN-522. Medicinrådet har derfor suppleret vurdering med sikkerhedsdata fra Medicinrådets vurdering af (neo)adjuverende pembrolizumab fra data-cut-off d. 23. marts 2023 [13]. Ansøger har ligeledes ikke indsendt data på helbredsrelateret livskvalitet.

For yderligere beskrivelse af KN-522 henvises til Medicinrådets anbefaling af pembrolizumab i kombination med kemoterapi [13].

2.7.3 MonarchE

MonarchE er et ublindet, multicenter, randomiseret, fase III-studie, som undersøger effekt og sikkerhed af abemaciclib i kombination med endokrin behandling (ET) som adjuverende behandling af patienter med tidlig ER+/HER2-, lymfeknudepositiv brystkræft og høj risiko for recidiv sammenlignet med endokrin behandling alene.

Alle randomiserede patienter var tidligere opereret og kunne have modtaget strålebehandling og neoadjuverende eller adjuverende kemoterapi. Høj-risiko patienter blev defineret som patienter med:

- ≥ 4 positive lymfeknuder i armhulen
- 1-3 positive lymfeknuder i armhulen med enten histologisk grad 3-tumor, tumor ≥ 5 cm eller Ki-67 $\geq 20\%$ (indgår ikke i den godkendte EMA indikationsudvidelse).

I alt 5.637 patienter (ITT-population, abemaciclib + endokrin behandling: 2.808 og endokrin behandling: 2.829) blev randomiseret 1:1 til 2 års behandling med abemaciclib (150 mg to gange dagligt) i kombination med valgfri endokrin behandling (physician's choice) eller valgfri endokrin behandling alene. 5.120 patienter indgik i kohorte 1, som bestod af patienter med høj-risiko ER+/HER2-neg node-positiv tidlig brystkræft, og som ligger til grund for EMA-godkendelsen.

Patienterne skulle have afsluttet lokoregional behandling (operation og evt. strålebehandling) (med eller uden neoadjuverende eller adjuverende kemoterapi). Endokrin behandling i op til 12 uger før randomisering var tilladt. Kun patienter i Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG) performance-status 0 eller 1 kunne deltage, og patienter med tidligere venøs tromboemboli (VTE) blev udelukket. I begge arme modtog patienter endokrin behandling i minimum 5 og op til 10 år, hvis indiceret.

Studiets primære endepunkt var investigator-vurderet IDFS. Relevante sekundære endepunkter var blandt andet fjernrecidivfri overlevelse (DRFS), overlevelse (OS) og sikkerhed (evalueret i alle patienter, der modtog mindst én studiedosis ved brug af



Common Terminology Criteria Adverse Events (CTCAE) version 4.0) samt helbredsrelateret livskvalitet målt med tre sygdomsspecifikke spørgeskemaer (Functional Assessment of Chronic Illness Therapy – Breast (FACT-B), FACT-Fatigue (FACT-F) og FACT-Endocrine Subscale (FACT-ES)) og et generisk spørgeskema (European Quality of Life 5-Dimensions (EQ-5D)).

I vurderingen indgår data på IDFS, DRFS og OS efter median opfølgningstid på 76,2 mdr. [28]. Ansøger har ikke indsendt sikkerhedsdata fra monarchE. Medicinrådet har derfor suppleret vurdering med sikkerhedsdata fra Medicinrådets vurdering af adjuverende abemaciclib [14]. Ansøger har ligeledes ikke indsendt data på helbredsrelateret livskvalitet.

For yderligere beskrivelse af MonarchE henvises til Medicinrådets anbefaling af abemaciclib i kombination med endokrin behandling [14].

2.8 Population, intervention, komparator og effektmål

Tabel 4. Oversigt over PICO i ansøgningen og Medicinrådets vurdering af disse

	Anvendt i sammenligning af effekt og sikkerhed	Medicinrådets vurdering	Anvendt i sundhedsøkonomisk analyse
Population	PICO 1: patienter med tidlig, høj-risiko dobbelt-negativ brystkræft og arvelig BRCA-mutation, der tidligere har modtaget neoadjuverende eller adjuverende kemoterapi. PICO 2: patienter med tidlig, høj-risiko ER+/HER2-neg brystkræft og arvelig BRCA-mutation, der tidligere har modtaget neoadjuverende eller adjuverende kemoterapi. Se afsnit 1.3 for definition af høj-risiko patienter til hver subpopulation.	Der er flere betydende forskelle mellem studiepopulationerne i de studier der sammenlignes samt mellem studiepopulationerne og danske patienter, se yderligere i afsnit 3.3.1.	Medicinrådets sundhedsøkonomiske analyse i begge PICO's er en omkostningsanalyse uden ligeværd. PICO 1: Subpopulationsdata fra OlympiA sammenlignes med data fra KN-522. Data fra CREATE-X anvendes udelukkende til at fastlægge behandlingsvarighed for capecitabin pba. antal serier. PICO 2: Subpopulationsdata fra OlympiA sammenlignes med data fra monarchE.
Intervention	Adjuverende olaparib 300 mg (2 x 150 mg tabletter) to gange	Ved anbefaling vil dosering i dansk klinisk praksis svare til	Der anvendes samme dosering som i OlympiA-studiet for 60 % af patienterne.



	Anvendt i sammenligning af effekt og sikkerhed	Medicinrådets vurdering	Anvendt i sundhedsøkonomisk analyse
	dagligt i maksimum 12 måneder.	dosering i OlympiA-studiet.	De resterende 40 % modtager 200 mg (2 x 100 mg tabletter) to gange dagligt. Se detaljeret beskrivelse i afsnit 4.1.
Komparator	PICO 1: Placebo (anvendt i ansøgers indsendte CUA) og (neo)adjuverende pembrolizumab i kombination med platinbaseret kemoterapi (anvendt i ansøgers indsendte omkostningsminimeringsanalyse) PICO 2: Adjuverende abemaciclib	PICO 1: For pCR-patienter svarer OlympiA-studiet til dansk klinisk praksis. I Danmark modtager non-pCR patienter (efter neoadjuverende behandling) enten adjuverende pembrolizumab eller capecitabin, se afsnit 1.4. PICO 2: I Danmark modtager patienter med lymfeknudepositiv sygdom og høj risiko for tilbagefald abemaciclib i kombination med endokrin behandling som adjuverende behandling, se afsnit 1.4.	PICO 1: Der anvendes samme dosering for pembrolizumab som i KN-522-studiet. For capecitabin anvendes samme dosering som der gives i dansk klinisk praksis. PICO 2: Der anvendes samme dosering for abemaciclib som i monarchE-studiet.
Effektmål	IDFS, DDFS, OS, livskvalitet (FACT-F og EORTC-QLQ-C30) og sikkerhed	Medicinrådet vil inddrage de nævnte effekt- og sikkerhedsdata.	PICO 1: - TTD-data for olaparib fra OlympiA - Gennemsnitlig behandlingsvarighed for pembrolizumab anvendes fra KN-522 - For capecitabin anvendes behandlingsvarigheden fra CREATE-X PICO 2: - TTD-data for olaparib fra OlympiA



Anvendt i sammenligning af effekt og sikkerhed	Medicinrådets vurdering	Anvendt i sundhedsøkonomisk analyse
		-TTD-data for abemaciclib fra monarchE

2.8.1 Population

OlympiA-studiet inkluderede patienter med HER2-neg brystkræft, hvor over 80 % af patienterne havde dobbelt-negativ brystkræft. Patienterne var væsentligt yngre end gennemsnitlige brystkræftpatienter, hvilket karakteriserer patienter med dobbelt-negativ brystkræft og/eller en BRCA-mutation. Over halvdelen af patienterne havde stadie II-sygdom, ca. halvdelen havde modtaget adjuverende behandling, og omkring 90 % af patienterne var i performance status 0. Definition af høj-risiko patienter fremgår af afsnit 1.3.

Baselinekarakteristika for interventions- og komparatorarmen i OlympiA, opdelt på studiets ITT-population og de to patientpopulationer, fremgår af afsnit 11.2 i Bilag 1

Baselinekarakteristika var velbalancerede mellem de to behandlingsarme i både ITT-populationen og de to patientpopulationer.

Sammenligning af baselinekarakteristika for dobbelt-negativ brystkræft patienter fra OlympiA og ITT-populationen fra KN 522 fremgår af Tabel 5:

Tabel 5. Baselinekarakteristika i OlympiA (dobbelt-negativ subpopulation) og KN-522

	OlympiA (dobbelt-negativ)		KN 522	
	Olaparib (n=751)	Placebo (n=758)	Pembro + kemoterapi (n=784)	Placebo + kemoterapi (n=390)
Alder (median)	42	43	49 (22-80)	48 (24-79)
Menopausal status			55,9/44,0	56,7/43,3
Pre/Post %				
Tidligere platinbaseret kemoterapi	29/71	28,5/71,5	Ikke relevant	Ikke relevant
Ja/Nej %				
BRCA mutation %	99,5	99,1	Ikke tilgængeligt	Ikke tilgængeligt
Etnicitet, n (%)				
Hvide			504 (64,3)	242 (62,1)



	OlympiA (dobbeltnegativ)		KN 522	
	Olaparib (n=751)	Placebo (n=758)	Pembro + kemoterapi (n=784)	Placebo + kemoterapi (n=390)
Asiatisk	■	■	149 (19,0)	89 (22,8)
Sorte eller afro-amerikanere	■	■	38 (4,8)	15 (3,8)
Indfødt hawaiianer eller anden stillehavsøbo	■	■	1 (0,1)	0
Amerikansk indianer eller indfødt fra Alaska	■	■	14 (1,8)	7 (1,8)
Andre/Multiple	■	■	13 (1,7)	6 (1,5)
Manglende	■	■	65 (8,3)	31 (7,9)

KN 522-studiet inkluderede patienter med dobbelt-negativ brystkræft og høj risiko for recidiv. Dobbelt-negativ brystkræft blev defineret jf. *American Society of Clinical Oncology – College of American Pathologists* retningslinjer, med en tærskelværdi på < 1 % for receptorekspression (ER/PR/HER2) ved immunhistokemi. Omkring 20 % af patienterne var asiater, over 80 % af patienterne var i performancestatus 0, og omkring 75 % af patienterne havde stadie II sygdom [13]. Definition af høj-risiko patienter fremgår af afsnit 2.7.2.

Baselinekarakteristika var velbalancerede mellem de to arme.

MonarchE inkluderede patienter med tidlig lymfeknudepositiv, ER+/HER2 brystkræft og høj risiko for recidiv (91 % af ITT: kohorte 1). Sammenligning af baselinekarakteristika for ER+/HER2-neg patienter fra OlympiA og kohorte 1 fra monarchE fremgår af Tabel 6:

Tabel 6. Baselinekarakteristika i OlympiA (ER+/HER2-neg population) og MonarchE

	OlympiA (ER+/HER2-neg)		MonarchE (kohorte 1/HR+)	
	Olaparib (n=168)	Placebo (n=157)	Abemaciclib + ET (n=2.555)	ET (n=2.565)
Alder (median)	42,0	42,0	51,0 (23, 89)	51,0 (22, 86)
Køn (%) Kvinde/Mand	99,4/0,6	97,5/2,5	99,2/0,8	99,5/0,5
Menopausal status	■	■	43,7/56,3	43,1/56,9
Pre/Post %				



	OlympiA (ER+/HER2-neg)		MonarchE (kohorte 1/HR+)	
	Olaparib (n=168)	Placebo (n=157)	Abemaciclib + ET (n=2.555)	ET (n=2.565)
Tidligere platinbaseret kemoterapi	16,7/83,3	14,6/85,4	Ikke tilgængeligt	Ikke tilgængeligt
Ja/Nej %				
BRCA mutation %	99,4	99,4	Ikke tilgængeligt	Ikke tilgængeligt
Etnicitet, n (%)				
Hvide	████	████	70,6	71,0
Asiatisk	████	████	24,7	23,9
Sorte eller afro- amerikanere	████	████	1,7	1,8
Øvrige/Multiple	████	████	3,3	03,2
Manglende	████	████	1,3	1,5

I monarchE var omkring 85 % af patienterne i performancestatus 0, ca. 56 % var postmenopausale, og de fleste patienter havde stadie III-sygdom (over 70 %) [14]. Ca. 96 % af patienterne havde modtaget strålebehandling inden randomisering, og ca. 98 % af patienterne havde tidligere modtaget systemisk behandling. Definition af høj-risiko patienter fremgår af afsnit 2.7.3.

Baselinekarakteristika var velbalancerede mellem de to arme.

Medicinrådets vurdering af population

Medicinrådet har valgt at vurdere effekten af adjuverende olaparib hos patienter med dobbelt-negativ brystkræft og patienter med ER+/HER2-neg brystkræft separat pga. forskel i standardbehandling samt forskel i patienternes prognose og risiko for tilbagefald, afhængigt af hvilken type brystkræft patienterne har, se afsnit 1.2.

Dobbelt-negativ subpopulation (PICO 1 – adjuverende olaparib (OlympiA) vs. adjuverende pembrolizumab (KN-522))

De væsentligste forskelle mellem studiepopulationerne i de to studier er følgende:

OlympiA vs. KN-522:

- Mens OlympiA randomiserede postoperative patienter efter neoadjuverende eller adjuverende kemoterapi så randomiserede KN-522 præoperative patienter, der ikke tidligere havde modtaget systemisk behandling. Patienternes udgangspunkt er



dermed forskelligt, hvilket besværliggør enhver sammenligning af studiepopulationerne.

- Mens OlympiA-studiet randomiserede patienter med BRCA-muteret brystkræft mangler der information om BRCA-mutationsstatus for 82,1 % af patienterne i KN-522. Ud af de 144 (18,4 %) patienter i interventionsarmen, der blev testet for BRCA-mutation, var 40 positive (5,1 % af ITT eller 27,8 % ud af de patienter, der blev testet for BRCA-mutation). For komparatorarmen blev 66 (16,9 %) patienter testet for BRCA-mutation, og 14 var positive (3,6 % af ITT eller 21,2 % ud af de patienter, der blev testet for BRCA-mutation) [33]. Det kan ikke udelukkes, at dobbelt-negative brystkræftpatienter med arvelig BRCA-mutation adskiller sig fra tilsvarende patienter uden arvelig BRCA-mutation, hvad angår prognose og behandlingsrespons. Medicinrådet vurderer dog, at en BRCA-mutation øger patienternes risiko for at udvikle kræft men ikke nødvendigvis påvirker deres prognose eller effekt af behandling, efter at kræften er opstået. Her vil tumorkarakteristika (fx dobbelt-negativ vs. ER+ brystkræft) være af større betydning end BRCA-mutationsstatus.
- Patienterne i OlympiA var ca. 6 år yngre end i KN-522, hvilket kan skyldes, at OlympiA inkluderede patienter med BRCA-mutation, som typisk er yngre end øvrige brystkræftpatienter. Da studiepopulationerne i begge studier er relativt unge, forventes denne forskel ikke at påvirke sammenligning af data mellem studierne.
- Definitionen af høj-risikokriterierne var forskellig i studierne, hvilket skyldes forskel i studiedesign ((neo)adjuverende vs. adjuverende setting).

Overordnet betyder disse forskelle, at der er tale om to forskellige studiepopulationer der er svært sammenlignelige.

Derudover bemærker Medicinrådet, at patienter med dobbelt-negativ brystkræft i OlympiA afviger fra danske patienter på følgende parametre:

- *Neoadjuverende platinholdig behandling* – de fleste patienter med dobbelt-negativ brystkræft vil modtage platinholdigt kemoterapi som neoadjuverende behandling i dansk klinisk praksis, hvilket afviger fra studiet. Denne forskel skyldes formentlig tidspunktet for ibrugtagning af platinholdig kemoterapi som neoadjuverende behandling, som er blevet implementeret som standardbehandling i mange lande efter OlympiA-studiestart. Denne afvigelse betyder, at studiepopulationen overordnet har modtaget suboptimal behandling i forhold til danske patienter, hvilket kan betyde, at der observeres en større effekt i studiet i forhold til en forventet dansk patientpopulation.
- *Neoadjuverende behandling med pembrolizumab* – i [april 2023](#) anbefalede Medicinrådet neoadjuverende behandling med pembrolizumab i kombination med platinholdig kemoterapi (se bullet ovenfor) til patienter med inoperabel lokalt fremskreden eller tidlig dobbelt-negativ brystkræft, hvilket afviger fra studiepopulationen i OlympiA. De fleste danske patienter med dobbelt-negativ brystkræft og en arvelig BRCA-mutation vil modtage pembrolizumab i forbindelse med deres neoadjuverende behandling. Denne afvigelse mellem studiepopulationen i OlympiA og danske patienter med dobbelt-negativ brystkræft medfører usikkerhed om overførbareheden til dansk klinisk praksis.



- Over 50 % af patienterne med dobbelt-negativ brystkræft i OlympiA modtog adjuverende behandling jf. afsnit 11.2 i Bilag 1. Det er væsentligt højere end i dansk klinisk praksis, hvor de fleste patienter med dobbelt-negativ brystkræft modtager neoadjuverende behandling. Denne afvigelse skyldes formentlig ændret nuværende praksis siden OlympiA-studiet startede, hvor det tidligere var mere almindeligt at give adjuverende behandling.

Der forventes ikke at være væsentlig forskel i alder mellem studiepopulationen i OlympiA og den forventede patientpopulation i Danmark. Patienter med BRCA-muteret brystkræft er generelt yngre end dem uden BRCA-mutation. Det gælder for både patienter med dobbelt-negativ og ER+/HER2-neg brystkræft.

ER+/HER2-neg subpopulation (PICO 2 – adjuverende olaparib (OlympiA) vs. adjuverende abemaciclib (monarchE))

De væsentligste forskelle mellem studiepopulationerne i de to studier er følgende:

OlympiA vs. monarchE:

- Definitionen af høj-risikokriterierne var forskellige i studierne. I OlympiA blev høj-risiko defineret som non-pCR og en CPS&EG score på ≥ 3 for patienter, der havde modtaget neoadjuverende behandlingen. For patienter, der havde modtaget adjuverende behandling, blev høj-risiko defineret som ≥ 4 positive lymfeknuder (pN2a), mens det i monarchE blev defineret som patienter med mindst 4 positive lymfeknuder eller N1 og enten tumor > 5 cm eller grad 3. Høj-risiko kriterierne er mere ens end for PICO 1, da studierne her er mere sammenlignelige (fx begge studier er gennemført i adjuverende setting).
- BRCA-mutationsstatus var ukendt i monarchE. Ligesom for dobbelt-negative patienter kan det ikke udelukkes, at ER+/HER2-neg brystkræftpatienter med arvelig BRCA-mutation adskiller sig fra tilsvarende patienter uden arvelig BRCA-mutation, hvad angår prognose og behandlingsrespons.
- Patienterne i OlympiA var ca. 10 år yngre end i monarchE, hvilket er en større aldersforskel end for PICO 1 (ca. 6 år), men forskellen forventes heller ikke her at påvirke sammenligning af data mellem studierne.
- OlympiA-studiet randomiserede flere præmenopausale kvinder end monarchE-studiet, hvilket korrelerer med, at patienterne i OlympiA var yngre end i monarchE. Denne forskel forventes ligeledes ikke at påvirke sammenligningen af data mellem studierne.

2.8.2 Intervention

Adjuverende olaparib administreres oralt som 2 x 150 mg tabletter, to gange dagligt. Behandlingen gives i maksimum 12 måneder, eller indtil der opstår tilbagefald eller uacceptabel toksicitet.

Til patienter med ER+/HER2-neg brystkræft gives olaparib i kombination med endokrin behandling.



I den sundhedsøkonomiske analyse antager ansøger, at 60 % af patientpopulationen modtager adjuverende olaparib i en dosis på 300 mg to gange dagligt (to tabletter af 150 mg), mens 40 % modtager 200 mg to gange dagligt (to tabletter af 100 mg). Der antages en relativ dosisintensitet på 100 % og ingen lægemiddelspild. Se yderligere detaljer i afsnit 4.1.

Medicinrådets vurdering af intervention

Ved evt. anbefaling af adjuverende olaparib vil dosering i dansk klinisk praksis svare til doseringen anvendt i den sundhedsøkonomiske analyse, se afsnit 4.1.

Behandlingsvarigheden for behandling med adjuverende olaparib estimeres på baggrund af TTD-data fra OlympiA for patientpopulationen med henholdsvis dobbelt-negativ- og ER+/HER2-neg brystkræft. For ER+/HER2-neg-patientpopulationen inkluderes omkostninger til endokrin behandling.

Medicinrådet udfører en følsomhedsanalyse for patientpopulationen med ER+/HER2-neg brystkræft, hvor adjuverende ribociclib anvendes sekventielt efter adjuverende olaparib og sammenlignes med adjuverende abemaciclib. Dette skyldes, at der i NATALEE, der lå til grund for Medicinrådets anbefaling af adjuverende ribociclib, kunne gå op til 12 måneder fra opstart af endokrin behandling, før behandling med adjuverende ribociclib blev påbegyndt. Det er derfor også en mulig behandlingssekvens i dansk klinisk praksis, at patienter først modtager adjuverende olaparib i op til 12 måneder, efterfulgt af adjuverende ribociclib, begge i kombination med endokrin behandling. Der foreligger ikke evidens for sekventiel behandling med olaparib og ribociclib. Følsomhedsanalysen har derfor alene til formål at belyse omkostningerne ved sådan en behandlingssekvens sammenlignet med adjuverende abemaciclib, under antagelse af ens effekt, se afsnit 6.2.

2.8.3 Komparator

I dansk klinisk praksis afhænger standardbehandling af patienternes sygdomskaraktetika. De to undertyper af brystkræft, der indgår i OlympiA, behandles forskelligt, jf. afsnit 1.4.

PICO 1

I den indsendte ansøgning er (neo)adjuverende pembrolizumab i kombination med platinbaseret kemoterapi, jf. KN-522, eller capecitabin, jf. CREATE-X, valgt som komparatorer for patienter med dobbelt-negativ brystkræft. I Tabel 7 ses en oversigt over dosering af pembrolizumab i kombination med platinbaseret kemoterapi i dansk klinisk praksis. Den samlede (neo)adjuverende behandlingsvarighed med pembrolizumab er ca. ét år.

Tabel 7. Dosering af pembrolizumab i kombination med kemoterapi i dansk klinisk praksis

KN-522 - intervention	
Lægemiddel	Dosis
Pembrolizumab	Neoadjuverende – 2 mg/kg mg i.v. hver 3. uge, 8 serier i alt



KN-522 - intervention	
	Adjuverende – 4 mg/kg i.v. hver 6. uge, 5 serier i alt
Carboplatin (neoadjuverende)	AUC5 (area under the curve) hver 3. uge på dag 1 i cyklus 1-4
Paclitaxel (neoadjuverende)	80 mg/m ² , ugentlig dag 1, 8, og 15 i cyklus 1-4
Epirubicin (neoadjuverende)	Epirubicin 90 mg/m ² , hver 3. uge på dag 1 i cyklus 5-8
Cyklofosamid (neoadjuverende)	600 mg/m ² , hver 3. uge på dag 1 i cyklus 5-8

Capecitabin gives i en dosis på 1.000 mg/m², to gange dagligt på dag 1 til 14 hver 3. uge i op til 8 serier.

I den sundhedsøkonomiske analyse har ansøger inkluderet omkostninger til både neoadjuverende og adjuverende pembrolizumab, men ekskluderet omkostninger til platinbaseret kemoterapi. Der anvendes en relativ dosisintensitet på 100 %, da dosisreduktion af pembrolizumab ikke er tilladt, og der antages ingen lægemiddelspild. Se yderligere detaljer i afsnit 4.1.

PICO 2

For patienter med ER+/HER2-neg brystkræft er adjuverende abemaciclib valgt som komparator, jf. monarchE. Adjuverende abemaciclib er godkendt ved dosis på 300 mg dagligt (150 mg tabletter to gange dagligt), som gives i maksimum to år eller indtil sygdomsprogression eller uacceptable bivirkninger. Adjuverende abemaciclib gives i kombination med endokrin behandling.

I den sundhedsøkonomiske analyse antager ansøger en relativ dosisintensitet for abemaciclib på 100 % (afsnit 4.1).

Medicinrådets vurdering af komparator

Da der ikke findes målrettede standardbehandlinger til danske brystkræftpatienter med arvelig BRCA-mutation, bliver disse patienter behandlet med de standardbehandlinger, der findes for patienter med dobbelt-negativ brystkræft og patienter med ER+/HER2-neg brystkræft i dansk klinisk praksis. Det vil sige, at non-pCR patienter med dobbelt-negativ brystkræft vil enten modtage adjuverende pembrolizumab eller capecitabin og patienter med ER+/HER2-neg brystkræft med høj risiko for tilbagefald vil modtage adjuverende abemaciclib, jf. Figur 1.

PICO 1

De fleste danske patienter med tidlig dobbelt-negativ brystkræft modtager neoadjuverende behandling med pembrolizumab i kombination med platinbaseret kemoterapi inden operation (ca. 70 % af patienterne). Kun de laveste stadier (stadie



I/T1N0) tilbydes først operation efterfulgt af adjuverende kemoterapi og for disse patienter afspejler OlympiA-studiet dansk klinisk praksis (ca. 15 % af patienterne). Derudover modtager nogle patienter neoadjuverende behandling med kemoterapi (uden carboplatin eller pembrolizumab) pga. høj alder eller komorbiditet (ca. 15 % af patienterne). Som følge antages der i Medicinrådets vurdering, at alle patienter (T1N+ eller > T2) vil modtage neoadjuverende pembrolizumab i kombination med kemoterapi og at vurderingen af adjuverende olaparib primært fokuserer på non-pCR patienter.

Medicinrådet inkluderer omkostninger til både adjuverende pembrolizumab og adjuverende capecitabin som komparatorer i vurderingen, men ekskluderer omkostninger til den neoadjuverende del af pembrolizumab i den sundhedsøkonomiske analyse, da den vil blive givet til både patienter i interventions- og komparatorarmen i dansk klinisk praksis (afsnit 4). Af samme grund ekskluderes omkostninger til neoadjuverende platinbaseret kemoterapi også.

I Medicinrådets hovedanalyse antages det, at 80 % af patienterne vil modtage adjuverende pembrolizumab, mens 20 % vil modtage adjuverende capecitabin. Da der ikke foreligger TTD-data for adjuverende pembrolizumab fra KN-522, anvendes TTD-data fra OlympiA, og den maksimale behandlingsvarighed afgrænses baseret på det maksimale antal serier for adjuverende pembrolizumab (fem serier). For capecitabin anvendes ligeledes TTD-data fra OlympiA, og den maksimale behandlingsvarighed afgrænses baseret på en behandlingsvarighed på 24 uger (otte serier af 21 dage) i CREATE-X [13].

PICO 2

Medicinrådet anvender adjuverende abemaciclib som komparator jf. den indsendte ansøgning. De fleste patienter modtager adjuverende behandling med abemaciclib, jf. Medicinrådets lægemiddelrekommandation vedr. CDK4/6-hæmmere til adjuverende behandling af ER+/HER2- brystkræft [11].

Behandlingsvarigheden af adjuverende abemaciclib estimeres på baggrund TTD-data fra monarchE, jf. Medicinrådets vurdering af adjuverende abemaciclib [14]. I dansk klinisk praksis modtager ca. 50 % 300 mg/dag, 35 % 200 mg/dag og 15 % 100 mg/dag. Da pris per pakning er den samme uanset dosis, har dosisjustering ikke betydning for resultatet af den sundhedsøkonomiske analyse, hvorfor der anvendes fuld dosis i den sundhedsøkonomiske analyse (afsnit 4.1).

2.8.4 Effektmål

PICO 1

For patienter med dobbelt-negativ brystkræft har ansøger indsendt subpopulationsdata for IDFS, DDFS og OS fra OlympiA efter median opfølgningstid på 6,1 år (tredje interim analyse) [31] og EFS og OS fra KN-522 efter median opfølgningstid på 75,1 mdr. (65,9-84,0) [35].



PICO 2

For patienter med ER+/HER2-neg brystkræft har ansøger indsendt subpopulationsdata for IDFS, DDFS og OS fra OlympiA efter median opfølgningstid på 6,1 år (tredje interim analyse) [31] IDFS, DRFS og OS data fra monarchE efter median opfølgningstid på 54 mdr. [27].

Derudover har ansøger indsendt data på helbredsrelateret livskvalitet og sikkerhed fra OlympiA efter median opfølgningstid på 3,5 år (anden interim analyse) [30]. Disse data er opgjort på ITT-populationen.

Medicinrådets vurdering af effektmål

Medicinrådet vurderer, at effektmålene er relevante i relation til adjuverende onkologisk behandling og inkluderer de mål, der indgår i ansøgningens gennemgang af effekt og sikkerhed. Da ansøger ikke har indsendt livskvalitets- eller sikkerhedsdata fra KN-522 og monarchE-studierne, har Medicinrådet suppleret med data fra Medicinrådets vurdering af hhv. (neo)adjuverende pembrolizumab i kombination med platinbaseret kemoterapi [13] og adjuverende abemaciclib [14]. Data på helbredsrelateret livskvalitet inddrages ikke, se yderligere i afsnit 3.

Forskellen mellem effektmålene DDFS og DRFS er, at sekundær primært invasiv kræft kun er inkluderet i DDFS. Der foreligger ikke data på DRFS fra OlympiA eller DDFS fra monarchE.

2.9 Sammenligning af effekt

Udover den direkte sammenligning mellem adjuverende olaparib vs. placebo baseret på ITT-populationen i OlympiA (se afsnit 11.1 i Bilag 1), har ansøger suppleret ansøgningen med subgruppedata fra patienter med dobbelt-negativ brystkræft (PICO 1, afsnit 2.9.1) og ER+/HER2-neg brystkræft (PICO 2, afsnit 2.9.2). Medicinrådet inkluderer kun data på subpopulationsniveau i vurderingen. Data for ITT-populationen i OlympiA kan ses i 12.1.

2.9.1 PICO 1 – adjuverende olaparib sammenlignet med adjuverende pembrolizumab hos patienter med dobbelt-negativ brystkræft

2.9.1.1 Analysemetode

Ansøgers valg af analysemetode

Komparator i OlympiA-studiet afviger fra dansk klinisk praksis hvad angår non-pCR patienter med dobbelt-negativ brystkræft, jf. afsnit 1.4, hvor der gives enten adjuverende pembrolizumab (hvis de har modtaget neoadjuverende pembrolizumab) eller capecitabin (hvis de ikke er kandidater til behandling med pembrolizumab svarende til ca. 20 % af non-pCR patienterne).

Ansøger fremhæver følgende forbehold ved en statistisk indirekte sammenligning mellem de 4 inkluderede studier:

OlympiA vs. KN-522



- OlympiA og KN-522 randomiserer patienterne på forskellige tidspunkter i behandlingsforløbet (post-operativ vs. præ-operativ) og studierne undersøger forskellige behandlingsstrategier (adjuverende vs. neoadjuverende + adjuverende, hvilket ikke muliggør isolering af en sammenlignelig adjuverende effekt).
- BRCA-status var ukendt for de fleste patienter i KN-522 mens alle patienter i OlympiA havde en germline BRCA1/2-mutation. Det kan ikke udelukkes, at BRCA-status er en prognostisk faktor.
- I KN-522 foreligger der data på EFS, som belyser tilbagefald under både den neoadjuverende og adjuverende fase, mens der i OlympiA foreligger IDFS-data, der belyser tilbagefald ved adjuverende behandling. Endepunkterne måles derfor fra forskellige nulpunkter og dækker dermed forskellige risikoperioder.

OlympiA vs. CREATE-X eller CIBOMA

- BRCA-status var ukendt i CREATE-X og CIBOMA mens alle patienter i OlympiA havde en germline BRCA1/2-mutation.
- CREATE-X randomiserede postoperative patienter fra Asien med HER2-neg brystkræft, der ikke have opnået komplet tumorsvind (non-pCR) efter neoadjuverende kemoterapi med antracyclin, taxan eller begge. CIBOMA inkluderede en bredere patientpopulation end de to andre studier, som generelt havde en lavere risiko for tilbagefald. I OlympiA var patienterne primært fra Europa, og de havde enten modtaget neoadjuverende eller adjuverende kemoterapi og skulle opfylde bestemte høj-risiko kriterier. Sammenlagt betyder disse forskelle, at patientpopulationerne i de tre studier ikke er sammenlignelige.

På baggrund af ovenstående argumenterer ansøger, at en sammenligning af data fra de fire studier ikke er mulig, men har dog valgt at supplere ansøgningen med en indirekte sammenligning (via Buchers-metoden) mellem subpopulationsdata fra OlympiA (dobbel-negative patienter, IDFS og OS) og data på ITT-populationen i KN-522 (EFS og OS), CREATE-X (DFS og OS) og CIBOMA (DFS og OS), se Bilag 13.3.

Medicinrådets vurdering af analysemetode

Medicinrådet inkluderer ikke data vedr. capecitabin fra CREATE-X og CIBOMA-studierne i vurderingen. Det skyldes primært, at studierne ikke afspejler nuværende dansk klinisk praksis vedr. den neoadjuverende og adjuverende kemoterapeutiske behandling samt at langt de fleste non-pCR patienter med dobbelt-negativ brystkræft modtager adjuverende pembrolizumab. Omkostninger til capecitabin inkluderes dog i den sundhedsøkonomiske analyse, jf. kapitel 2.

Medicinrådet vurderer, at en statistisk sammenligning af data fra OlympiA og KN-522 for non-pCR patienter med dobbelt-negativ brystkræft ikke er klinisk meningsfuld på grund af de overnævnte afvigelser. Derudover var den neoadjuverende behandling med platinbaseret kemoterapi ikke sammenlignelig mellem studierne. Mens alle patienter i KN-522 fik neoadjuverende platinholdig kemoterapi, hvilket svarer til nuværende dansk standardbehandling, fik kun 29 % af patienterne med dobbelt-negativ brystkræft platinholdig kemoterapi (se baselinekarakteristika i Tabel 5) i OlympiA, og der foreligger



ikke information om, hvor stor en andel af patienterne der fik det ifm. neoadjuverende behandling.

Medicinrådet beskriver de indsendte data for at kunne tage stilling til, hvordan patienter med dobbelt-negativ brystkræft med en BRCA-mutation skal behandles i dansk klinisk praksis.

2.9.1.2 Invasiv sygdomsfri overlevelse (*invasive disease-free survival (IDFS)*) og eventfri overlevelse (*event-free survival (EFS)*)

IDFS blev i OlympiA-studiet defineret som tiden fra randomisering til ipsilateral invasivt recidiv i brystet, regional invasivt recidiv, fjernrecidiv, kontralateral invasiv brystkræft, sekundær primær invasiv kræft (ikke i brystet) eller død uanset årsag. Eventfri overlevelse blev i KN 522-studiet defineret som tiden fra randomisering til sygdomsprogression før operation, lokalt eller fjernt tilbagefald, en ny primær kræft eller død uanset årsag. Pga. studiedesign er det ikke muligt at analysere effekten på EFS separat i den neoadjuverende og adjuverende fase i KN-522, men kun i det samlede behandlingsforløb.

Tabel 8 viser IDFS-data for subpopulationen af patienter med dobbelt-negativ brystkræft fra OlympiA-studiet efter median opfølgningstid på 6,1 år (min 5,9 år; max 6,1 år) i ITT-populationen [31]. Tabel 9 viser EFS-data for ITT-populationen i KN-522-studiet efter median opfølgningstid på 75,1 mdr. (min 65,9 mdr.; max 84,0 mdr.) [35] samt for non-pCR-gruppen efter median opfølgningstid på 39,1 mdr., baseret på en eksplorativ subgruppeanalyse [34]. Tabel 10 viser Kaplan-Meier (KM)-kurve fra OlympiA og KN-522.

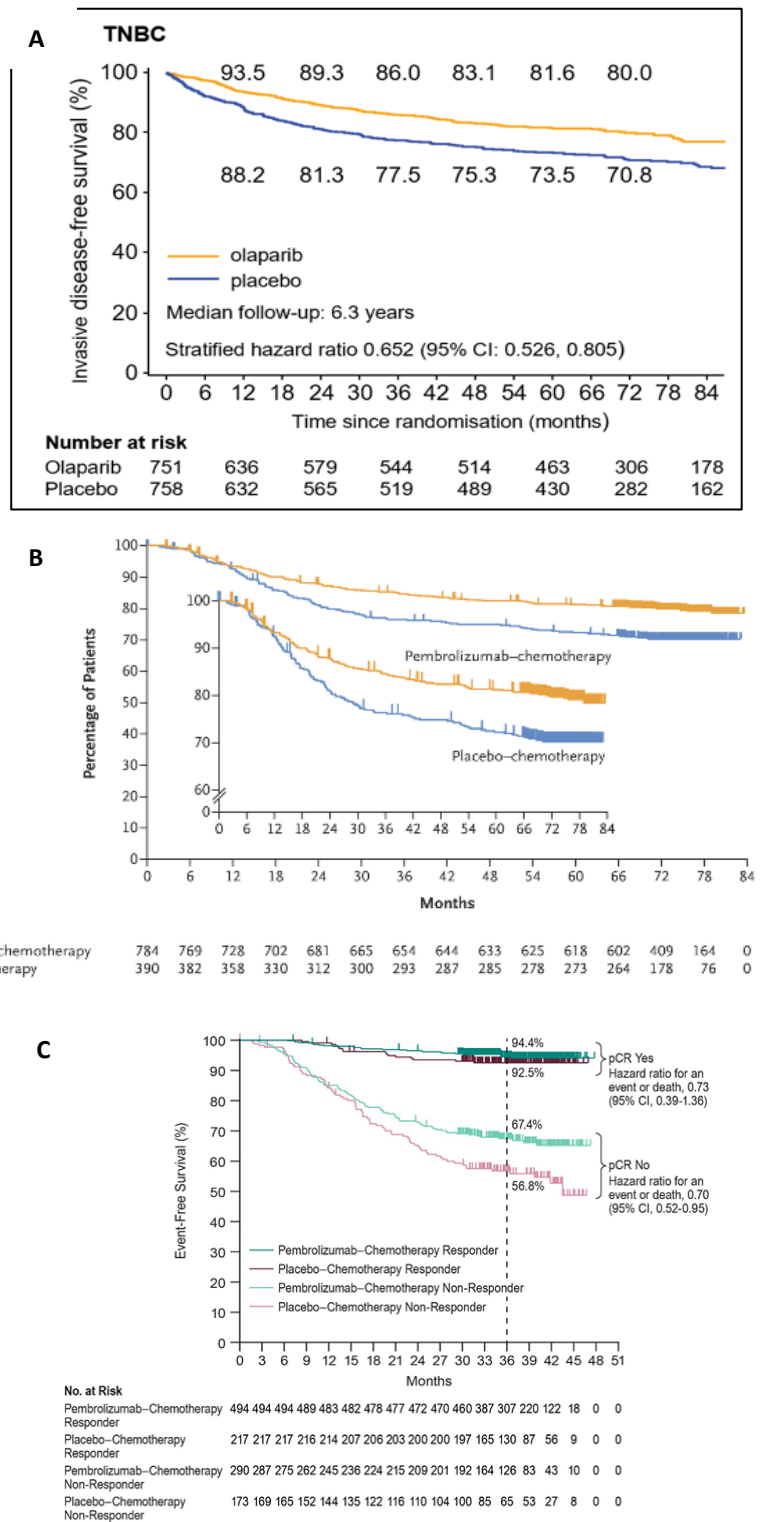
Tabel 8. Oversigt over IDFS-data fra OlympiA – patienter med dobbelt-negativ brystkræft

	Olaparib (n = 751)	Placebo (n = 758)
Hændelser, n (%)	142 (18,9)	211 (27,8)
Median IDFS	Ikke nået	Ikke nået
4 års IDFS-rate	83,1 %	75,2 %
6 års IDFS-rate	80,0 %	70,8 %
HR (95 % CI)	0,65 (0,53; 0,81)	



Tabel 9. Oversigt over EFS-data fra KN-522 – patienter med dobbelt-negativ brystkræft (ITT og non-pCR patienter)

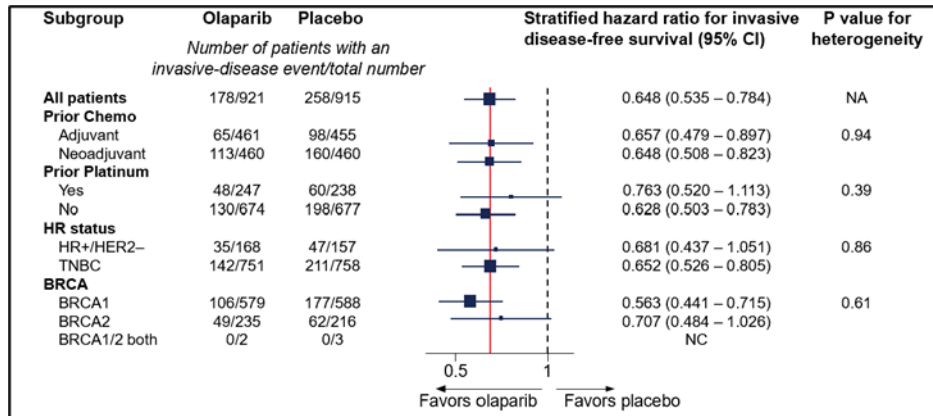
	Pembrolizumab + kemoterapi	Placebo-kemoterapi
ITT	n = 784	n = 390
Hændelser, n (%)	159 (20,3)	114 (29,2)
Median EFS	Ikke nået	Ikke nået
5 års EFS-rate (95 % CI)	81,2 % (78,3; 83,8)	72,2 % (67,4; 76,4)
HR (95 % CI)	0,65 (0,51; 0,83)	
Non-pCR patienter	n = 290	n = 173
Hændelser, n (%)	96 (33,1)	77 (44,5)
3-års EFS-rate	67,4 %	56,8 %
HR (95 % CI)	0,70 (0,52; 0,95)	



Figur 4. A) IDFS KM-plot fra dobbelt-negative patienter i OlympiA. B) EFS KM-plot fra KN-522 (ITT). C) EFS KM-plot hos non-pCR patienter fra KN-522 på baggrund af en eksplorativ analyse.



OlympiA-studiet var den mest hyppige hændelse i begge arme fjernrecidiv, som forekom hos 11,5 % og 16,3 % af patienterne i hhv. olaparib- og placeboarmen (ITT, se afsnit 12.2 i Bilag 2). I KN-522-studiet var fjernrecidiv ligeledes den mest hyppige hændelse i begge arme (9,8 % i pembrolizumab-armen vs. 14,4 % i placebo-armen). Forest plot med IDFS-data (ITT) på baggrund af forskellige subgrupper fremgår af Figur 5.



Figur 5. IDFS subgruppeanalyser fra OlympiA [31].

Medicinerådets vurdering af IDFS og EFS

Efter median opfølgningstid på 6,1 år viste OlympiA-studiet, at patienter med dobbelt-negativ brystkræft i behandling med adjuverende olaparib har lavere risiko for at få et tilbagefald sammenlignet med placebo. Median IDFS var ikke nået og HR lå på 0,65 (95 % CI 0,53; 0,81). Den absolutte effektforskel i IDFS-rate ved år 6 var 9,2 %-point, hvilket indikerer, at 11 patienter med dobbelt-negativ brystkræft skal behandles for at undgå ét tilbagefald (*numbers needed to treat* 1/0,092).

Herudover udvikler færre patienter fjernrecidiv (11,5 % vs. 16,3 %) i olaparib-armen sammenlignet med placeboarmen (baseret på data fra ITT-populationen efter 6,1 år) se afsnit 12.2. Fjernrecidiv er en hændelse, der er forbundet med dårligere prognose. Subgruppedata indikerer, at effekten på IDFS hos patienter, der tidligere havde modtaget carboplatin (uafhængigt af brystkræftundertype), var lavere end hos patienter, der var carboplatin-naive (HR på 0,76 (95 % CI 0,52; 1,11) vs. 0,63 (95 % CI 0,50; 0,78), se Figur 5), hvilket kan skyldes, at begge behandlingsmodaliteter er særligt effektive ved homolog rekombinations-defekt, herunder BRCA1/2-mutationer. De to subgrupper er dog ikke statistisk forskellige fra hinanden og konfidensintervallet er meget bredt hos patienter, der tidligere har modtaget carboplatin.

Da der foreligger begrænset viden om prognosen hos en dansk høj-risikogruppe af patienter med tidlig HER2-neg brystkræft og arvelig BRCA-mutation, er det vanskeligt at vurdere, hvorvidt placeboarmen i OlympiA er repræsentativ for danske patienter. Den adjuverende behandling i OlympiA-studiet afviger for non-pCR patienter med dobbelt-negativ brystkræft i Danmark, hvor standardbehandling består af enten adjuverende pembrolizumab eller capecitabin. Derudover modtager de fleste danske patienter med dobbelt-negativ brystkræft platinholdig kemoterapi som neoadjuverende behandling. Disse forskelle kan medføre en risiko for, at den forventede effekt af olaparib i dansk



klinisk praksis vil være mindre end observeret i OlympiA-studiet pga. en underestimeret effekt i studiets komparatorarm i forhold til dansk klinisk praksis.

For patienter med dobbelt-negativ brystkræft er der forskelle i studiedesign samt prognostiske variable såsom BRCA-mutationsstatus, tidligere behandling og definition af høj-risiko kriterier i OlympiA og KN-522, hvilket medfører, at sammenligning af data fra de to studier ikke er klinisk meningsfuld jf. afsnit 2.8.1 og 2.9.1.1. Det er dermed usikkert, om der er en forskel mellem disse behandlinger, der er af klinisk betydning for patienterne.

Samlet set er det med det tilgængelige datagrundlag ikke muligt at vurdere, om adjuverende behandling med olaparib er bedre eller sammenlignelig med nuværende standardbehandling til patienter med dobbelt-negativ brystkræft. Der er dog intet der indikerer, at adjuverende olaparib er et dårligere behandlingsalternativ end eksisterende behandling. Til gengæld har OlympiA-studiet, i modsætning til KN-522, undersøgt effekten af en targeteret behandling til den forventede danske patientpopulation, dvs. patienter med tidlig dobbelt-negativ brystkræft og en BRCA1/2-mutation. Derudover har den forventede danske patientpopulation – non-pCR patienter – allerede fået pembrolizumab som neoadjuverende behandling uden at opnå pCR, og derfor er det klinisk meningsfuldt at skifte til en behandling med en anden virkningsmekanisme på dette tidspunkt i behandlingsforløbet.

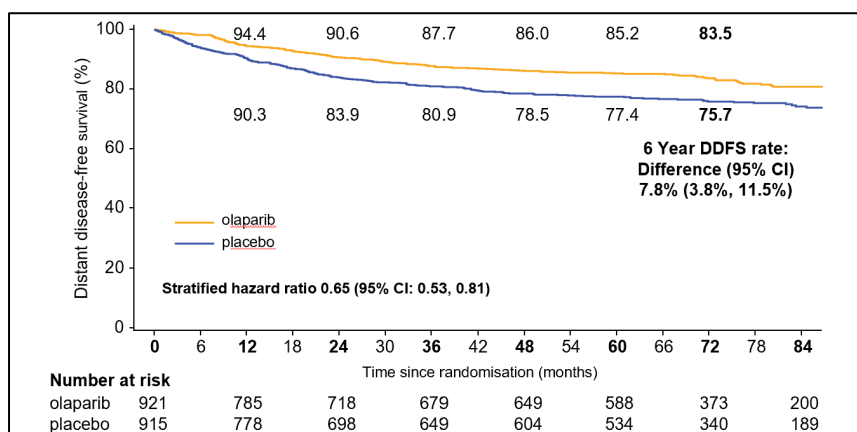
2.9.1.3 Fjernrecidivfri overlevelse (distant disease-free survival (DDFS))

DDFS blev i OlympiA defineret som tiden fra randomisering til fjernrecidiv eller død uanset årsag. Formålet med adjuverende behandling er at mindske risikoen for fjernrecidiv. I den forbindelse er DDFS især informativt, da det belyser, hvor stor en andel af de observerede hændelser, der er kurable. For eksempel vil en ny primær tumor eller lokalt recidiv kunne opereres, men ved fjernrecidiv er sygdommen blevet uhelbredelig.

Tabel 10 viser DDFS-data for subpopulationen af patienter med dobbelt-negativ brystkræft fra OlympiA-studiet efter median opfølgningstid på 6,1 år (min 5,9 år; max 6,1 år) i ITT-populationen [31]. Der foreligger kun KM-plot for ITT-populationen, se Figur 6.

Tabel 10. Oversigt over DDFS-data fra OlympiA – patienter med dobbelt-negativ brystkræft [31]

	Olaparib (n = 751)	Placebo (n = 758)
Hændelser, n (%)	109 (14,5)	166 (21,9)
HR (95 % CI)	0,65 (0,51; 0,82)	
DDFS-rate, 6 år*	83,5 %	75,7 %



Figur 6. DDFS KM-plot for ITT-populationen i OlympiA

Medicinerådets vurdering af DDFS

Efter median opfølgningstid på 6,1 år viste OlympiA-studiet, at patienter med dobbelt-negativ brystkræft i behandling med adjuverende olaparib havde lavere risiko for at få et fjernrecidiv sammenlignet med placebo. Median DDFS var ikke nået og HR lå på 0,65 (95 % CI 0,51; 0,82). DDFS-data er meget sammenlignelige med IDFS-data, da fjernrecidiv er den lang hyppigste IDFS-hændelse. Der gælder de samme usikkerheder ved DDFS-data som ved IDFS-data, se yderligere i afsnit 2.9.1.2.

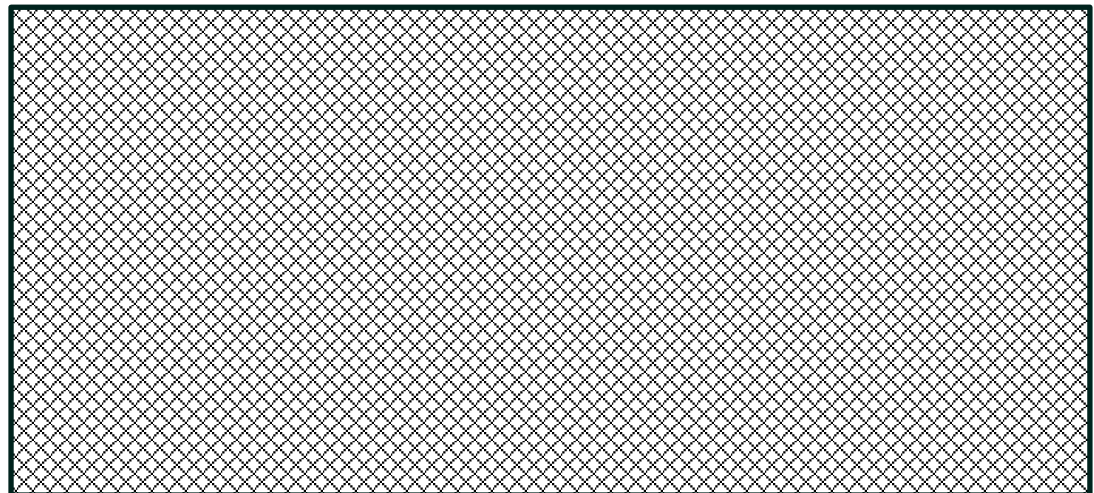
DDFS var ikke et effektmål i KN-522-studiet.

2.9.1.4 Overlevelse (overall survival (OS))

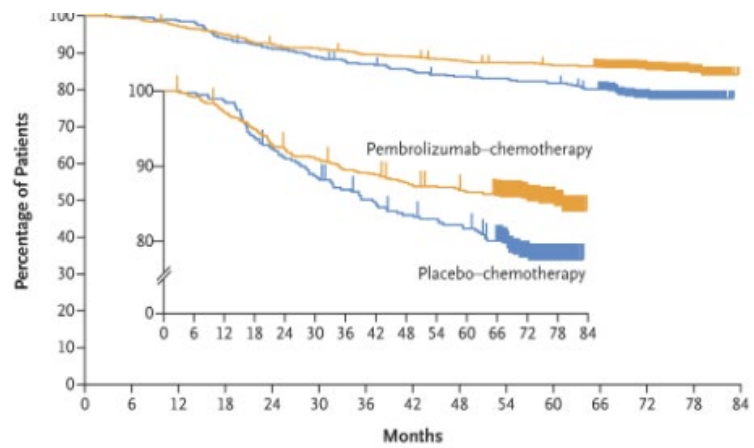
Tabel 11 viser OS-data for subpopulationen af patienter med dobbelt-negativ brystkræft fra OlympiA-studiet efter median opfølgningstid på 6,1 år (min 5,9 år; max 6,1 år) i ITT-populationen [31] samt ITT-populationen i KN-522-studiet efter median opfølgningstid på 75,1 mdr. (min 65,9 mdr.; max 84,0 mdr.) [35]. Figur 7 viser KM-kurve fra OlympiA og KN-522. Forest plot med OS-data (ITT) fra OlympiA på baggrund af forskellige subgrupper fremgår af Figur 8.

Tabel 11. Oversigt over OS-data fra OlympiA og KN-522 – patienter med dobbelt-negativ brystkræft

	OlympiA		KN-522	
	Olaparib (n = 751)	Placebo (n = 758)	Pembrolizumab + kemoterapi (n = 784)	Placebo- kemoterapi (n = 390)
Hændelser, n (%)	83 (11,1)	115 (15,2)	115 (14,7)	85 (21,8)
4 års OS-rate	■	■	-	-
5 års OS-rate (95 % CI)	■	■	86,6 % (84,0; 88,8)	81,7 % (77,5; 85,2)
6 års OS-rate	■	■	-	-
HR (95 % CI)	0,71 (0,54; 0,94)		0,66 (0,50; 0,87)	



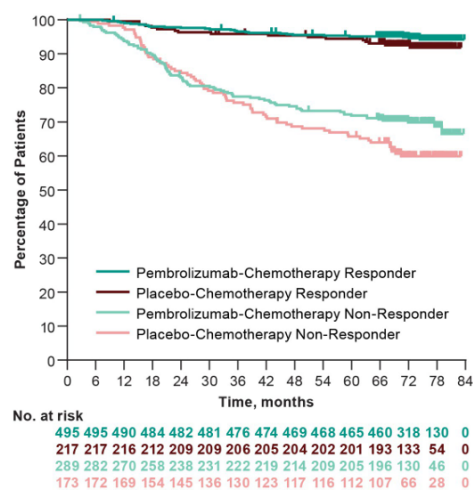
B



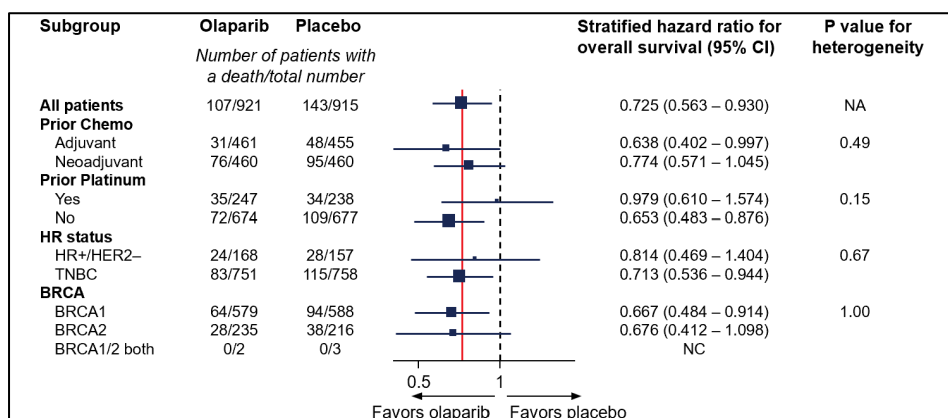
No. at Risk

Pembrolizumab-chemotherapy	784	777	760	742	720	712	698	693	683	677	670	656	448	176	0
Placebo-chemotherapy	390	389	385	366	354	345	336	328	321	318	313	300	199	82	0

C



Figur 7. A) OS KM-plot fra triple-negative patienter fra OlympiA. B) OS KM-plot fra KN-522. C) OS-data hos pCR og non-pCR-patienter fra KN-522



Figur 8. OS subgruppeanalyser fra OlympiA [31]

Medicinerådets vurdering af OS

Under OlympiA-studiets mediane opfølgningstid på 6,1 år viste OS-data, at færre patienter med dobbelt-negativ brystkræft i behandling med adjuverende olaparib døde sammenlignet med placebo med en HR på 0,71 (95 % CI 0,54; 0,94) og absolut forskel i 6-års OS-rate på ■■■ %-point. De to arme i OS-kurven begynder at adskille ved ca. ■ mdr. og forbliver adskilte op til 6 års opfølgning. Ligesom for IDFS er OS-effekten bedre hos patienter, der ikke tidligere er blevet behandlet med carboplatin sammenlignet med dem, der har fået carboplatin (opgjort på ITT), se Figur 8. Forskellen mellem subgrupperne er dog ikke statistisk signifikant.

I KN-522 studiet var OS-effekten i subgruppen af patienter, der ikke havde opnået patologisk respons (non-pCR) større end hos pCR-patienter. Hos non-pCR patienter døde henholdsvis 88 ud af 289 patienter (30,4 %) i interventionsarmen sammenlignet med 68 ud af 173 (39,3 %) patienter i placeboarmen og den absolutte forskel i 5-års rate var 6,1 %-point. Hos pCR patienter døde henholdsvis 27 ud af 495 patienter (5,5 %) i interventionsarmen sammenlignet med 17 ud af 217 (7,8 %) patienter i placeboarmen og den absolutte forskel i 5-års rate var 0,7 %-point. Forskellen mellem non-pCR og pCR-subpopulationerne kan dog ikke sammenlignes pga. risiko for immortal time bias.

Der gælder samme usikkerheder ved vurderingen af OS som for IDFS vedr. overførbareheden til dansk klinisk praksis samt hvorvidt der forskel i effekt mellem adjuverende olaparib og nuværende standardbehandling med adjuverende pembrolizumab til non-pCR-patienter, se afsnit 2.9.1.2

2.9.2 PICO 2 – adjuverende olaparib sammenlignet med adjuverende abemaciclib hos patienter med ER+/HER2-neg brystkræft

2.9.2.1 Analysemetode

Ansøgers valg af analysemetode

I forhold til patienter med ER+/HER2-neg brystkræft afviger komparator i OlympiA fra dansk klinisk praksis, hvor Medicinerådet siden februar 2025 har anbefalet adjuverende behandling med abemaciclib i kombination med endokrin behandling til patienter med



ER+/HER2-neg brystkræft, lymfeknudepositiv sygdom og høj risiko for tilbagefald på baggrund af data fra monarchE-studiet.

Ansøger har foretaget en indirekte sammenligning af adjuverende olaparib (subpopulationen af patienter med ER+/HER2-neg brystkræft) med adjuverende abemaciclib fra monarchE (se bilag 13.3) men fremhæver følgende kritiske parametre:

- I monarchE blev patienterne ikke testet systematisk for BRCA-mutation. En biomarkør-analyse [37] af 1.173 patienter (21 % af ITT-population fra monarchE) viste, at 41 patienter havde en BRCA1/2-mutation (svarer 3,5 % af de testede patienter og < 1 % af ITT-populationen). Det kan ikke udelukkes, at BRCA-status er en prognostisk faktor, hvor RWD også indikerer, at patienter med BRCA-mutation potentielt har dårligere effekt af behandling med CDK4/6-hæmmere [38,39].
- Begge studier er gennemført i en adjuverende setting med en sammenlignelig patientpopulation, dog er BRCA-mutation status ukendt i monarchE, jf. ovenstående, mens Ki-67-scoren er ukendt i OlympiA. Desuden er der enkelte mindre forskelle i definitionen af høj-risiko patienter i de to studier, jf. afsnit 2.8.1. I OlympiA modtog de fleste (ca. 90 %) patienter med ER+/HER2-neg sygdom endokrin behandling efter standard klinisk praksis, mens alle patienter modtog endokrin behandling i monarchE.

Medicinrådets vurdering af analysemetode

Medicinrådet vurderer, at en statistisk sammenligning af data fra OlympiA og monarchE for patienter med ER+/HER2-neg sygdom ikke er meningsfuld på grund af de ovennævnte afvigelser.

Medicinrådet har derfor valgt udelukkende at foretage en deskriptiv sammenligning af effekten af adjuverende olaparib for patienter med tidlig ER+/HER2-neg brystkræft og adjuverende behandling med abemaciclib på baggrund af monarchE-studiet mhp. at vurdere, hvordan patienter med BRCA-muteret ER+/HER2-neg brystkræft skal behandles i dansk klinisk praksis.

2.9.2.2 IDFS

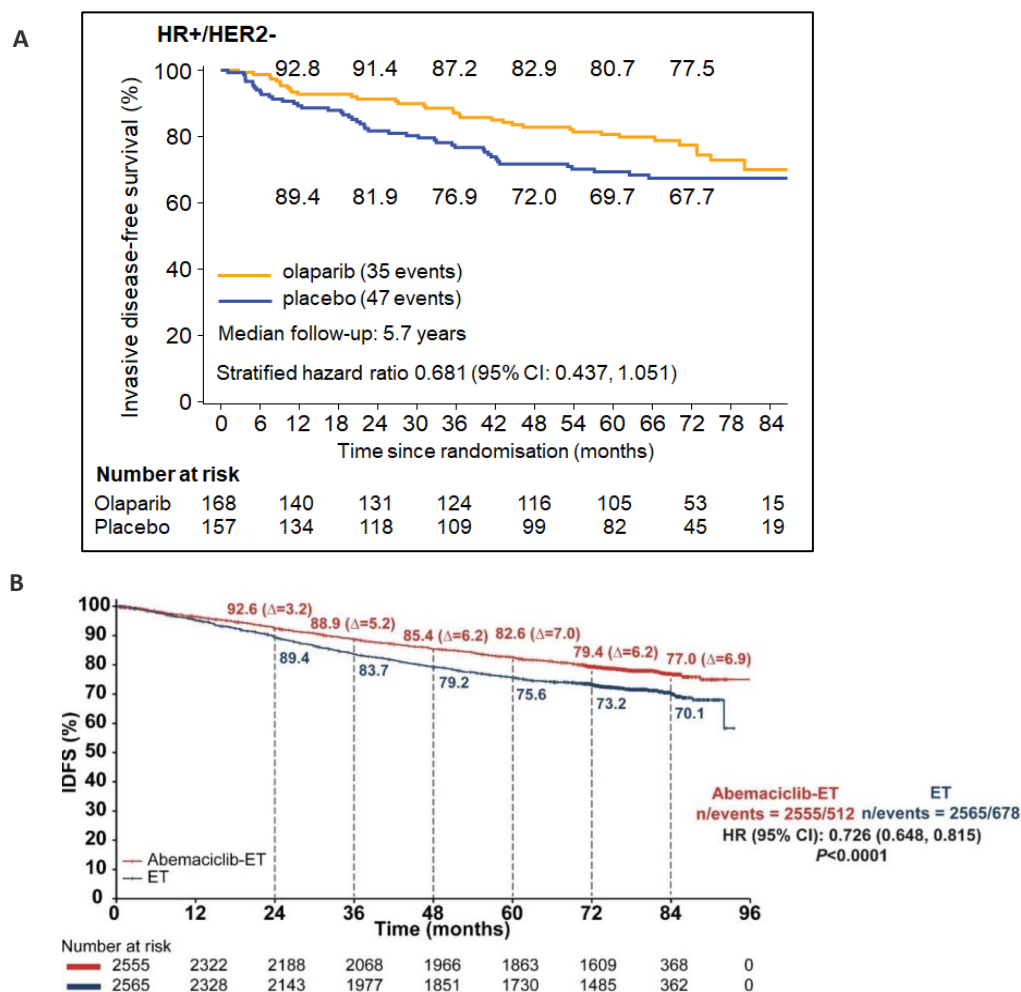
Tabel 12 viser IDFS-data for patienter med ER+/HER2-neg brystkræft. Data stammer fra OlympiA studiet med en median opfølgningstid på 6,1 år (min 5,9 år; max 6,1 år) i ITT-populationen [31] og de senest opdaterede IDFS-data fra kohorte 1 i monarchE [28] med en median opfølgningstid på 76,2 måneder. I Figur 9 ses KM-plot for IDFS for patienter med ER+/HER2-neg brystkræft i henholdsvis OlympiA og monarchE.

Tabel 12. Oversigt over IDFS-data fra OlympiA og monarchE – patienter med ER+/HER2-neg brystkræft

	OlympiA		MonarchE	
	Olaparib (n = 168)	Placebo (n = 157)	Abemaciclib + ET (n = 2.555)	ET (n = 2.656)
Hændelser, n (%)	35 (20,8)	47 (29,9)	512 (20,0)	678 (25,5)
Median IDFS	Ikke nået	Ikke nået	Ikke nået	Ikke nået



	OlympiA		MonarchE	
4 års IDFS-rate	82,9 %	72,0 %	85,4 %	79,2 %
5 års IDFS-rate	80,7 %	69,7 %	82,6 %	75,6 %
6 års IDFS-rate	77,5 %	67,7 %	79,4 %	73,2 %
HR (95 % CI)	0,68 (0,44; 1,05)		0,73 (0,65; 0,82)	



Figur 9. IDFS KM-plot for patienter med ER+/HER2-neg brystkræft fra A) OlympiA og B) monarchE

Ligesom i OlympiA-studiet (se afsnit 2.9.1.2 og Bilag 2) var den mest hyppige hændelse i begge arme fjernrecidiv, som forekom hos 10,1 % og 15,9 % af patienterne i hhv. abemaciclib og placeboarmen i monarchE [14].

Medicinerådets vurdering af IDFS

Den deskriptive sammenligning af IDFS-data mellem de to studier indikerer, at der ikke er en klinisk betydende forskel mellem de to behandlinger, hvad angår IDFS. Der var få



IDFS-hændelser i patientpopulationen i OlympiA-studiet, hvilket formentlig forklarer, hvorfor effekten af olaparib ikke er statistisk signifikant forskellig fra placebo i denne patientpopulation.

Ligesom i PICO 1 er der forskelle i prognostiske variable såsom BRCA-mutationsstatus og definition af høj-risiko kriterier i OlympiA og monarchE som besværliggør sammenligning af resultaterne mellem studier. Medicinrådet kan som følge heraf ikke vurdere, om de to behandlinger er klinisk ligeværdige. Der findes kun evidens for effekten af en targeteret adjuverende behandling hos patienter med tidlig BRCA-muteret ER+/HER2-neg brystkræft fra OlympiA-studiet.

2.9.2.3 DDFS og DRFS

Både DDFS og DRFS er defineret som tiden fra randomisering til fjernrecidiv eller død uanset årsag. Forskellen mellem effektmålene er, at sekundær primært invasiv kræft er kun inkluderet i DDFS.

Tabel 11 viser DDFS-data for subpopulationen af patienter med ER+/HER2-neg brystkræft fra OlympiA-studiet efter median opfølgningstid på 6,1 år (min 5,9 år; max 6,1 år) i ITT-populationen [31] samt de senest opdaterede DRFS-data fra kohorte 1 i monarchE [28] med en median opfølgningstid på 76,2 måneder.

Tabel 13. Oversigt over DDFS-data fra OlympiA/DRFS-data fra monarchE – patienter med ER+/HER2-neg brystkræft

	OlympiA – DDFS		MonarchE - DRFS	
	Olaparib (n = 168)	Placebo (n = 157)	Abemaciclib + ET (n = 2.555)	ET (n = 2.656)
Hændelser, n (%)	33 (19,6)	41 (26,1)	448 (17,5)	589 (22,2)
Median IDFS	Ikke nået	Ikke nået	Ikke nået	Ikke nået
4 års-rate	-	-	87,7 %	82,3 %
5 års-rate	-	-	85,0 %	78,7 %
6 års-rate*	83,5 %	75,7 %	82,0 %	76,7 %
HR (95 % CI)	0,75 (0,47; 1,18)		0,67 (0,58; 0,77)	

*Data stammer fra ITT-populationen i OlympiA

Medicinrådets vurdering af DDFS og DRFS

Den deskriptive sammenligning af DDFS-data fra OlympiA og DRFS-data fra monarchE indikerer, at der ikke er en klinisk betydende forskel mellem de to behandlinger hvad angår fjernrecidiv overlevelse. Effekten er ligesom IDFS ikke statistisk signifikant mellem armene i OlympiA, formentlig pga. de få hændelser i patientpopulationen.



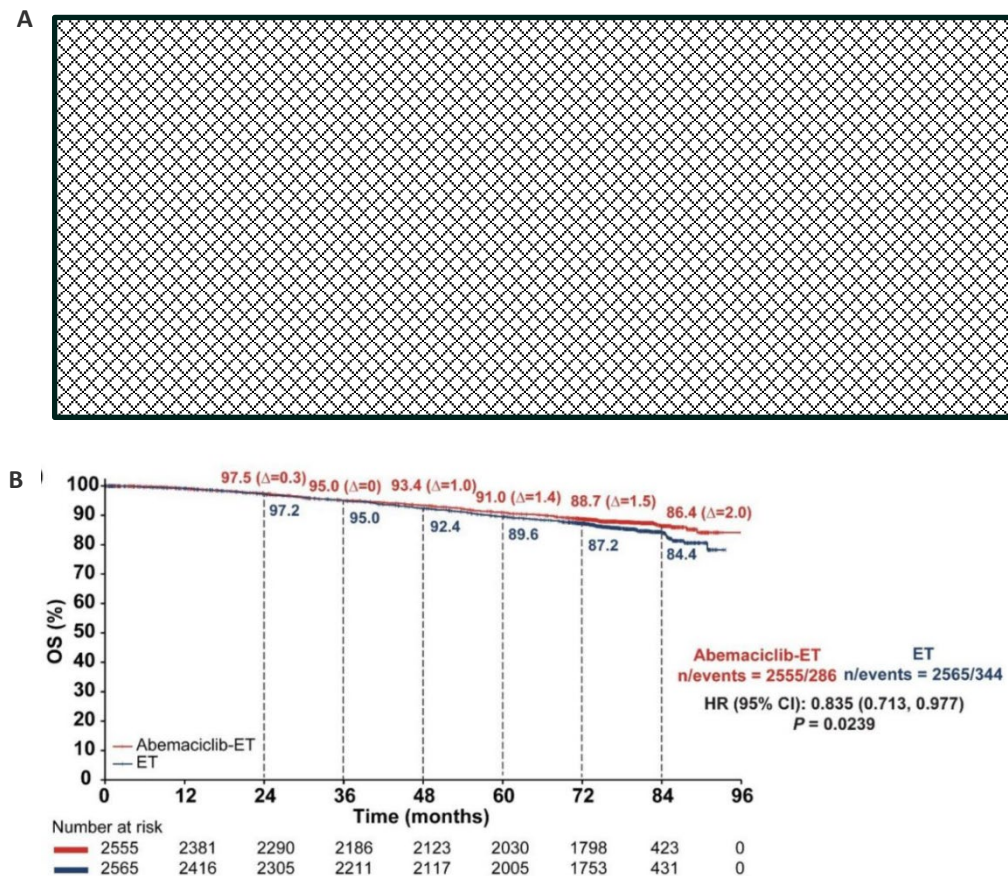
Der gælder de samme usikkerheder ved DDFS-data som ved IDFS-data, se yderligere i afsnit 2.9.2.2.

2.9.2.4 OS

OS-data for patienter med ER+/HER2-neg brystkræft fremgår af Tabel 14. Data stammer fra OlympiA studiet med en median opfølgningstid på 6,1 år (min 5,9 år; max 6,1 år) i ITT-populationen [31] og *data-on-file* samt de senest opdaterede OS-data fra kohorte 1 i monarchE [28] med en median opfølgningstid på 76,2 måneder. I Figur 10 ses KM-plot for OS for patienter med ER+/HER2-neg brystkræft i henholdsvis OlympiA og monarchE.

Tabel 14. Oversigt over OS-data fra OlympiA og monarchE – patienter med ER+/HER2-neg brystkræft

	OlympiA		MonarchE (kohorte 1)	
	Olaparib (n = 168)	Placebo (n = 157)	Abemaciclib + ET (n = 2.555)	ET (n = 2.656)
Hændelser, n (%)	24 (14,3)	28 (17,8)	286 (11,2)	344 (13,0)
5 års-rate			91,0 %	89,6 %
6 års-rate			88,7 %	87,2 %
7-års-rate			86,4 %	84,4 %
HR (95 % CI)	0,81 (0,47; 1,40)		0,84 (0,71; 0,98)	



Figur 10. OS KM-plot for patienter med ER+/HER2-neg brystkræft A) OlympiA og B) monarchE

Medicinerådets vurdering af OS

Den deskriptive sammenligning af OS-data mellem de to studier indikerer, at der ikke er en klinisk betydende forskel mellem de to behandlinger, hvad angår OS. Der var få OS-hændelser i patientpopulationen i OlympiA-studiet, hvilket formentlig forklarer, hvorfor effekten af olaparib ikke er statistisk signifikant forskellig fra placebo i denne patientpopulation.

Der gælder de samme usikkerheder ved OS-data som ved IDFS-data, se yderligere i afsnit 2.9.2.2., og det kan ikke vurderes, om studierne er ligeværdige i forhold til effekten på OS.

2.10 Sammenligning af sikkerhed

Til sammenligning af sikkerhed har ansøger indsendt samme data på olaparib, der lå til grund i den oprindelige vurdering efter median opfølgningstid på 3,5 år [30]. Bivirkningsdata er rapporteret for de patienter, der har gennemført det protokolspecificerede forløb med olaparib eller placebo (olaparib n = 911 og placebo n = 904). Der forventes ikke at være forskel i bivirkninger mellem de to brystkræftundertyper.



Ansøger har ikke indsendt sikkerhedsdata fra KN-522- eller monarchE-studierne. Medicinrådet har derfor suppleret vurdering med sikkerhedsdata fra Medicinrådets vurdering af hhv. adjuverende abemaciclib [14] og (neo)adjuverende pembrolizumab [13].

Sikkerhedsdata fra KN-522-studiet er opgjort efter median opfølgningstid på 39,1 mdr. Der findes sikkerhedsdata opgjort for de to behandlingsfaser hver for sig, dvs. den neoadjuverende og den adjuverende. Medicinrådet inkluderer kun data fra den adjuverende fase af behandlingen. Sikkerhedsdata fra monarchE-studiet er baseret på alle patienter, der fik minimum én dosis studiemedicin (abemaciclib + ET: 2.791 og ET: 2.800). Data stammer fra data-cut juli 2022 efter median opfølgningstid på 42 mdr.

Tabel 15 giver oversigt over bivirkningsdata fra OlympiA. Ansøger fremhæver, at de observerede bivirkninger i OlympiA er kendte for olaparib jf. produktresuméet [40].

Tabel 15. Oversigt over sikkerhedsdata fra OlympiA efter median opfølgningstid på 3,5 år

	Olaparib N = 911	Placebo N = 904	Absolut forskel, %- point (95 % CI)
≥ grad 3 uønskede hændelser (AE), n (%)	223 (24,5)	102 (11,3)	13,2 %-point (9,8 – 16,7 %-point)
Alvorlige uønskede hændelser (SAE), n (%)	79 (8,7)	78 (8,6)	0,1 %-point (-2,5 – 2,7 %-point)
Behandlingsophør grundet AE, n (%)	98 (10,8)	42 (4,6)	6,2 %-point (3,7 – 8,6 %-point)
Dosisreduktioner grundet AE, n (%)	213 (23,4)	33 (3,7)	19,7 %
Dosisafbrydelser grundet AE, n (%)	286 (31,4)	99 (11,0)	21,4 %
Dødsfald pga. AE, n (%)	1 (0,1)	2 (0,2)	-0,1 %-point

Tabel 16 giver oversigt over bivirkningsdata fra KN-522 (den adjuverende fase) [13].

Tabel 16. Oversigt over sikkerhedsdata ved adjuverende behandling med pembrolizumab fra KN-522 efter median opfølgningstid på 3,5 år

	Pembrolizumab + kemoterapi N = 588	Placebo + kemoterapi N = 390	Absolut forskel, %- point
≥ grad 3 AE, n (%)	88 (15,0)	38 (11,5)	3,5 %-point
SAE, n (%)	41 (7,0)	14 (4,2)	2,8 %-point



	Pembrolizumab + kemoterapi N = 588	Placebo + kemoterapi N = 390	Absolut forskel, %- point
Behandlingsophør grundet AE, n (%)	32 (5,4)	8 (2,4)	3,0 %-point
Dosisjusteringer grundet AE, n (%)	105 (17,9)	45 (13,6)	4,3 %-point
Dødsfald pga. AE, n (%)	2 (0,3)	0	0,3 %-point
Immunrelaterede uønskede hændelser, n (%)	50 (8,5)	16 (4,8)	3,7 %-point
Immunrelaterede uønskede hændelser, ≥ grad 3, n (%)	17 (2,9)	1 (0,3)	2,6 %-point

Tabel 17 giver oversigt over bivirkningsdata fra monarchE [14].

Tabel 17. Oversigt over sikkerhedsdata fra monarchE efter median opfølgningstid på 42 mdr.

	Abemaciclib + ET N = 2.791	ET N = 2.800	Absolut forskel, %- point (95 % CI)
≥ grad 3 AE, n (%)	1.393 (49,9)	472 (16,9)	33,0 %-point
SAE, n (%)	433 (15,5)	256 (9,1)	6,4 %-point
Behandlingsophør (alle lægemidler) grundet AE, n (%)	180 (6,4)	30 (1,1)	5,3 %-point
Dosisreduktioner grundet AE, n (%)	1.216 (43,6)	Ikke tilgængeligt	
Dødsfald pga. AE, n (%)	16 (0,6)	11 (0,4)	0,2 %-point

Olaparibs bivirkningsprofil

De hyppigst forekommende bivirkninger (≥ 10 %) ved behandling med olaparib er kvalme, træthed/asteni, anæmi, opkastning, diarré, nedsat appetit, hovedpine, neutropeni, dysgeusi, hoste, leukopeni, svimmelhed, dyspnø og dyspepsia [40]. De hyppigste årsager til behandlingsophør i olaparib-armen i OlympiA var grundet kvalme (2,2 %), anæmi (1,8 %) træthed (1,6 %) og fald i neutrofiler (1 %). De hyppigste ≥ grad 3 uønskede hændelser i OlympiA var anæmi (8,7 % i olaparibarmen vs. 0,3 % i placeboarmen), neutropeni (5,2 % i olaparibarmen vs. 0,8 % i placeboarmen), fald i neutrofiler (4,9 % i olaparibarmen vs. 0,8 % i placeboarmen), fald i hvide blodlegemer (3,0 % i olaparibarmen vs. 0,3 % i placeboarmen) [32]. De hyppigste alvorlige uønskede hændelser var anæmi (1,6 % i olaparibarmen vs. 0,1 % i placeboarmen), febril neutropeni (0,3 % i olaparibarmen vs. 0 % i placeboarmen), device-relateret infektion (0,3 % i



olaparibarmen vs. 0,2 % i placeboarmen) og mastitis (0,3 % i olaparibarmen vs. 0,7 % i placeboarmen) [32]. Afsnit 13.1 giver oversigt over, hvilke uønskede hændelser der er blevet rapporteret i OlympiA, og afsnit 13.2 viser de uønskede hændelser, der førte til behandlingsophør. De hyppigste årsager til behandlingsophør i olaparib-armen var grundet kvalme (2,2 %), anæmi (1,8 %) træthed (1,6 %) og fald i neutrofiler (1 %).

Bivirkninger af særlig interesse

Olaparib påvirker cellernes DNA-reparationsmekanisme, og der er derfor opmærksomhed på en potentielt øget risiko for at udvikle myelodysplastisk syndrom (MDS), akut myeloid leukæmi (AML) og nye tilfælde af primær kræft (se opgørelse heraf i Tabel 18). Derudover er pneumonitis en bivirkning, der tidligere er blevet rapporteret ved behandling med olaparib.

I OlympiA-studiet blev der rapporteret få tilfælde af MDS/AML, og der var ikke forskel mellem de to behandlingsarme, se Tabel 18. MDS/AML fremgår i olaparibs produktresumé som en bivirkning under afsnit 4.4 *Særlige advarsel og forsigtighedsregler vedrørende brugen*. Behandlingsvarigheden med olaparib, på tværs af kliniske studier, til patienter, som udviklede MDS/AML, varierede fra < 6 måneder til > 4 år [40]. 1,0 % af patienterne i olaparib-armen fik pneumonitis sammenlignet med 1,3 % af patienterne i placeboarmen.

Tabel 18. Oversigt over bivirkninger af særlig interesse

	Olaparib N = 911	Placebo N = 904
MDS/AML, n (%)	2 (0,2)	3 (0,3)
Pneumonitis, n (%)	9 (1,0)	12 (1,3)

Pembrolizumabs bivirkningsprofil

De hyppigste uønskede hændelser i KN-522-studiet var kvalme (66,7 % vs. 66,1 %), pletsældethed (60,9 % vs. 58,1 %), anæmi (59,1 % vs. 58,9 %), træthed (43,2 % vs. 46,6 %), forstoppelse (41,9 % vs. 38,6 %) og diarré (40,6 % vs. 34,2 %) i hhv. pembrolizumab-kemoterapiarmen og placebo-kemoterapiarmen. I pembrolizumab-kemoterapiarmen sås en overhyppighed af pyreksi, hypothyroidisme, diarré, udslæt og nedsat appetit sammenlignet med placebokemoterapiarmen, hvoraf størstedelen af disse var af grad 1-2 [41]. For $\geq$ grad 3 uønskede hændelser var de hyppigste neutropeni (35,5 % vs. 34,4 %), nedsat antal neutrofile leukocytter (19,0 % vs. 23,7 %), anæmi (19,5 % vs. 15,7 %) og febril neutropeni (18,4 % vs. 16,2 %) i hhv. pembrolizumab-kemoterapiarmen og placebokemoterapiarmen. Patienterne oplevede de fleste $\geq$ grad 3 uønskede hændelser i den neoadjuverende fase, og de observerede bivirkninger er primært forbundet med kemoterapibehandling. I den adjuverende fase blev der generelt rapporteret en lavere frekvens af $\geq$ grad 3 uønskede hændelser. Her blev der samlet set rapporteret en incidens på 15,0 % i pembrolizumab-kemoterapiarmen og 11,5 % i placebokemoterapiarmen, se Tabel 16. De mest hyppige alvorlige uønskede hændelser i pembrolizumab-kemoterapiarmen var febril neutropeni (15,1 %), pyreksi (3,7 %) og



anæmi (2,6 %). Til sammenligning var de mest hyppige uønskede hændelser i placebo-kemoterapiarmen febril neutropeni (12,1 %), anæmi (2,3 %) og pneumoni (2,1 %) [41].

Bivirkninger af særlig interesse

Immunrelaterede uønskede hændelser, opgjort samlet for den neoadjuverende og adjuverende fase, var hyppigst forekommende i pembrolizumab-kemoterapiarmen (43,6 % vs. 21,9 % i placebo-kemoterapiarmen) [13]. Den hyppigste hændelse var hypothyroidisme (15,1 %), hvoraf de fleste tilfælde var grad 1 eller 2 (14,5 %). Der var to dødsfald (1 pneumonit og 1 autoimmun encefalitis) som følge af en immunrelateret bivirkning, vurderet af investigator til at være associeret med pembrolizumab-behandling [41]. Der foreligger også data vedrørende de immunrelaterede uønskede hændelser i den adjuverende fase separat. Disse viser, at patienterne oplevede færre immunrelaterede uønskede hændelser i den adjuverende fase end i den neoadjuverende fase (8,5 % vs. 4,8 % i placebo-kemoterapiarmen), se Tabel 16.

Abemaciclib's bivirkningsprofil

De hyppigst forekommende uønskede hændelser ved behandling med abemaciclib er diarré, infektioner, neutropeni, leukopeni, anæmi, træthed, kvalme, opkastning, pletskaldethed (alopeci) og nedsat appetit [42]. De hyppigste grad 3-4 uønskede hændelser i abemaciclib + ET vs. ET i monarchE var neutropeni (19,7 % vs. 0,8 %), diarré (7,8 % vs. 0,2 %), leukopeni (11,4 % vs. 0,4 %), lymfopeni (5,4 % vs. 0,5 %) samt træthed (2,9 % vs. 0,1 %) i hhv. abemaciclib + ET-armen og ET-armen. De hyppigste alvorlige uønskede hændelser var VTE (1,2 % vs. 0,3 %) og lungebetændelse (1,0 % vs. 0,6 %) i hhv. abemaciclib + ET-armen og ET-armen. Andre alvorlige uønskede hændelser rapporteret i monarchE var pneumonitis (0,3 % vs. 0 %), lungeemboli (0,7 % vs. 0,1 %) og interstitiel lungesygdom (0,5 % vs. < 0,1 %). To dødsfald i abemaciclib + ET-armen (ét pga. diarré og ét pga. pneumonitis) blev af investigator vurderet til at være relateret til behandling med abemaciclib. Ingen dødsfald i ET-armen blev vurderet til at være relateret til den modtagne behandling [26].

Medicinrådets vurdering af sikkerhed

Alle tre adjuverende behandlinger er forbundet med uønskede hændelser, der kan være af grad 3 eller højere, kategoriseres som alvorlige uønskede hændelser (SAE) eller fører til behandlingsophør. Sammenligning af frekvenser for $\geq$ grad 3 uønskede hændelser, SAE eller behandlingsophør grundet AE er dog besværlig mellem studierne og anbefales ikke.

Behandlingerne er forbundet med forskellige bivirkningsprofiler. Ved behandling med olaparib er patienterne især plaget af bivirkninger fra mave-tarm-kanalen i form af diarré og kvalme samt knoglemarvspåvirkning. Der er skærpet opmærksomhed omkring den øgede risiko for udvikling af ny kræft ved behandling med olaparib, især MDS/AML, hvor de fleste tilfælde rapporteret i kliniske studier med olaparib, har haft dødelig udgang. Ved behandling med immunterapi er der risiko for immunrelaterede bivirkninger, som både kan være livstruende og langvarige/permanente. Her fremhæves især risikoen for binyrebarkinsufficiens, hypofysitis, myokarditis og pneumonit. Behandling med abemaciclib giver primært bivirkninger i mave-tarm-kanalen og knoglemarvspåvirkning og i sjældne tilfælde VTE og pneumonitis.



For alle tre lægemidler er de uønskede hændelser, der blev observeret i studierne, i overensstemmelse med tidligere beskrivelser af behandlingerne jf. deres respektive produktresuméer [42–44]. De fleste bivirkninger der opstår ved behandling med olaparib og abemaciclib er reversible ved behandlingsophør, og behandlingerne forventes ikke at give langvarige bivirkninger. De fleste bivirkninger ved pembrolizumab er beskrevet i kombination med kemoterapi, og der kommer få nye bivirkninger i det adjuverende forløb, som også kun tilbydes patienter, der ikke har haft alvorlige immunbivirkninger i det neoadjuverende forløb. Til gengæld kan langvarige immunrelaterede bivirkninger ved pembrolizumab først vise sig under den adjuverende behandling, selv om de ikke er opstået under den neoadjuverende behandling. Behandlingsvarigheden med abemaciclib er længere end med olaparib, da abemaciclib kan gives op til to år. De fleste bivirkninger opstår de første 3 måneder efter opstart af behandlingen, hvorfor de fleste dosisreduktioner og pauseringer finder sted her.

Samlet set vurderes olaparibs bivirkningsprofil at være sammenlignelig med abemaciclib til patienter med ER+/HER2-neg brystkræft men mere favorabel end pembrolizumabs til patienter med double-negativ brystkræft pga. risikoen for langvarige bivirkninger ved behandling med en checkpointhæmmer.

2.11 Usikkerheder i datagrundlaget for klinisk effekt og sikkerhed

De væsentligste usikkerheder forbundet med revurderingen er de forskelle, der er mellem studiepopulationerne i OlympiA, KN-522 og monarchE og så afvigelser mellem studiepopulationen i OlympiA og danske patienter, jf. nedenstående.

OlympiA-studiet er det eneste studie, der har undersøgt effekten af en targeteret behandling til den forventede danske patientpopulation, dvs. patienter med tidlig dobbelt-negativ brystkræft eller ER+/HER2-neg brystkræft og en BRCA1/2-mutation.

PICO 1 - Dobbelt-negativ brystkræft

De fleste patienter med tidlig dobbelt-negativ brystkræft modtager neoadjuverende pembrolizumab i kombination med platinbaseret kemoterapi efterfulgt af adjuverende pembrolizumab eller capecitabin, hvis der stadigvæk er resttumor efter operation (non-pCR patienter). I vurderingen har Medicinrådet kun inddraget pembrolizumab som komparator i gennemgang af data (baseret på KN-522-studiet), da få patienter modtager adjuverende capecitabin og studierne vedr. capecitabin er ældre og ikke længere afspejler nuværende dansk klinisk praksis f.eks. hvad angår behandling med neoadjuverende kemoterapi forud for randomisering i CREATE-X. Derudover er der få patienter med tidlig dobbelt-negativ brystkræft i Danmark, der først bliver opereret og efterfølgende modtager adjuverende behandling med kemoterapi jf. Figur 1. For disse patienter afspejler OlympiA-studiet dansk klinisk praksis hvad angår studiets komparatorarm.

Sammenligning af effektdata mellem OlympiA og KN-522 er ikke mulig pga. forskelle i studiedesign samt prognostiske variable såsom BRCA-mutationsstatus, tidligere behandling og definition af høj-risiko kriterier i OlympiA og KN-522, jf. afsnit 2.8.1 og



2.9.1.1. Medicinrådet har derfor udelukkende foretaget en deskriptiv sammenligning af resultaterne og det er dermed usikkert, om der er en forskel mellem disse behandlinger, der er af klinisk betydning for patienterne.

Derudover afviger studiepopulationen vedr. non-pCR patienter med dobbelt-negativ brystkræft i OlympiA fra danske patienter hvad angår tidligere neoadjuverende behandling. Danske patienter modtager neoadjuverende pembrolizumab i kombination med platinbaseret kemoterapi, hvilket ikke var tilfældet for dobbelt-negativ patientpopulationen i OlympiA. Dette medfører usikkerhed vedr. overførbareheden af data til dansk klinisk praksis, hvor der er risiko for at den forventede relative effekt af olaparib i dansk klinisk praksis vil være mindre end observeret i OlympiA-studiet pga. en underestimeret effekt i studiets komparatorarm i forhold til dansk klinisk praksis.

Samlet set er det med tilgængelige datagrundlag ikke muligt at vurdere, om adjuverende behandling med olaparib er bedre eller sammenlignelig med nuværende standardbehandling til patienter med dobbelt-negativ brystkræft. Der er dog intet der indikerer, at adjuverende olaparib er et dårligere behandlingsalternativ end eksisterende behandling. Som følge har Medicinrådet foretaget en omkostningsanalyse uden ligeværd, da det ikke kan konkluderes, om effekten af lægemidlerne kan ligestilles eller ej i dansk klinisk praksis. Formålet med omkostningsanalysen er at belyse forskel i inkrementelle omkostninger mellem adjuverende olaparib og nuværende standardbehandling.

PICO 2 - ER+/HER2-negativ brystkræft

En statistisk sammenligning af data fra OlympiA og monarchE for patienter med ER+/HER2-neg sygdom er ikke meningsfuld på grund af forskel i prognostiske variable så som BRCA-mutationsstatus og definition af høj-risiko kriterier.

Medicinrådet har derfor valgt udelukkende at foretage en deskriptiv sammenligning af effekten af adjuverende olaparib for patienter med tidlig ER+/HER2-neg brystkræft og adjuverende behandling med abemaciclib på baggrund af monarchE-studiet mhp. at vurdere, hvordan patienter med BRCA-muteret ER+/HER2-neg brystkræft skal behandles i dansk klinisk praksis. Som følge er det ligesom for PICO 1 ikke muligt med det tilgængelige datagrundlag at vurdere, om adjuverende behandling med olaparib er bedre eller sammenlignelig med nuværende standardbehandling med abemaciclib.

Medicinrådet har derfor også i PICO 2 foretaget en omkostningsanalyse uden ligeværd.

Medicinrådet bemærker, at ved behandling med adjuverende ribociclib, som også er en CDK4/6-hæmmer, der er ligestillet med abemaciclib i Medicinrådets behandlingsvejledning [11], kan der gå op til 12 mdr. fra opstart af endokrin behandling indtil behandling med ribociclib påbegyndes jf. NATALEE-studiet. Det er derfor også en mulig behandlingssekvens i dansk klinisk praksis, at patienter først modtager adjuverende olaparib i op til 12 måneder, efterfulgt af adjuverende ribociclib, begge i kombination med endokrin behandling, hvilket undersøges i en følsomhedsanalyse. Der foreligger ikke evidens for sekventiel behandling med olaparib og ribociclib. Følsomhedsanalysen har derfor alene til formål at belyse omkostningerne ved en sådan behandlingssekvens sammenlignet med adjuverende abemaciclib under antagelse af ens effekt, se afsnit 6.2.



På grund af ændret kirurgisk praksis i Danmark, hvor aksilrømning ikke længere anbefales (gælder for patienter med billeddiagnostisk raske lymfeknuder og efterfølgende 1-2 syge sentinel node lymfeknuder), hvilket afviger fra den praksis udført i de respektive kliniske studier, er identifikation af patienter med pN2-N3 sygdom vanskelig. Patienter med pN2-N3-sygdom er de patienter med højest risiko for tilbagefald. Denne usikkerhed gælder både ved adjuverende behandling med olaparib eller en CDK4/6-hæmmer.

3. Helbredsrelateret livskvalitet

Ansøger har indsendt de samme data for helbredsrelateret livskvalitet (HRQoL) fra instrumenter anvendt i OlympiA, som der indgik i vurderingen fra 2024 [12]. Ansøger har ikke indsendt HRQoL-data fra KN-522 eller monarchE.

I den tidligere vurdering af adjuverende olaparib samt i vurderingen af adjuverende abemaciclib og (neo)adjuverende pembrolizumab viste data, at behandlingerne hverken var forbundet med forbedring eller forværring i patienternes helbredsrelaterede livskvalitet sammenlignet med studiernes komparatorer. Medicinrådet finder det plausibelt, at der ikke er klinisk betydende forskel i patienternes helbredsrelaterede livskvalitet ved behandling med de tre behandlinger. Derfor har Medicinrådet valgt ikke at beskrive disse data i indeværende vurdering men refererer i stedet til Medicinrådets tidligere vurderinger [12–14].



4. Omkostninger

PICO 1 - Dobbelt-negativ brystkræft

I den sundhedsøkonomiske analyse for patientpopulationen med dobbelt-negativ brystkræft har ansøger inkluderet lægemiddelomkostninger, omkostninger til efterfølgende behandling, administrationsomkostninger, omkostninger til sygdomshåndtering, omkostninger til behandlingsmonitorering, omkostninger til håndtering af uønskede hændelser og patientomkostninger. Derudover har ansøger inkluderet omkostninger til neoadjuverende pembrolizumab i pembrolizumab-armen.

PICO 2 - ER+/HER2-negativ brystkræft

I den sundhedsøkonomiske analyse for patientpopulationen med ER+/HER2-negativ brystkræft har ansøger inkluderet lægemiddelomkostninger, omkostninger til co-medicinering, omkostninger til efterfølgende behandling, omkostninger til sygdomshåndtering, omkostninger til behandlingsmonitorering, omkostninger til håndtering af uønskede hændelser, patientomkostninger og testomkostninger.

Medicinrådets vurdering af inkluderet omkostninger

I patientpopulationen med dobbelt-negativ brystkræft ekskluderer Medicinrådet omkostninger til neoadjuverende pembrolizumab (inkl. administrations- og patientomkostninger), da analysen fokuserer på sammenligningen af de adjuverende behandlinger, og da patienter i olaparib-armen ligeledes forventes at modtage neoadjuverende pembrolizumab i dansk klinisk praksis. Medicinrådet anerkender, at denne tilgang er forbundet med usikkerhed, idet patienterne i OlympiA ikke modtog neoadjuverende pembrolizumab.

I begge omkostningsanalyser for henholdsvis patientpopulationen med dobbelt-negativ brystkræft og ER+/HER2-negativ brystkræft vurderer Medicinrådet, at omkostninger til sygdomshåndtering (inkl. patientomkostninger til sygdomshåndtering) vil være sammenlignelig mellem olaparib og komparatorerne, og ekskluderer derfor disse omkostninger fra nærværende analyse. Derudover ekskluderes omkostninger til efterfølgende behandling, da risikoen for tilbagefald og den efterfølgende behandling ved tilbagefald, ligeledes forventes at være sammenlignelig mellem olaparib og komparatorerne. Endelig ekskluderes omkostninger til uønskede hændelser, da disse, på trods af forskelle i forekomst og frekvens, ikke forventes at medføre forskelle i omkostninger mellem behandlingsarmene.

4.1 Lægemiddelomkostninger

Ansøger har, jf. Medicinrådets metodevejledning for vurdering af nye lægemidler, estimeret lægemiddelomkostninger på baggrund af apotekernes indkøbspris (AIP).

Olaparib findes i to styrker (100 mg og 150 mg), begge med 56 tabletter. Da der ikke foreligger data om dosisfordeling fra OlympiA-studiet, antager ansøger på baggrund af danske salgsdata, at 60 % af patienterne modtager 300 mg to gange dagligt (150 mg-pakningen), mens 40 % modtager 200 mg to gange dagligt (100 mg-pakningen). Den



samlede omkostning per modelcyklus beregnes som et produkt af den daglige dosis, pris per mg og fordelingen af pakningsstørrelser. Den beregnede omkostning per cyklus vægtes herefter med andelen af patienter i behandling baseret på TTD-data for henholdsvis patienter med dobbelt-negativ brystkræft og ER+/HER2-neg brystkræft. Ansøger antager en relativ dosisintensitet (RDI) på 100 % og inkluderer ikke omkostninger til lægemiddelspild, idet disse antages at være implicit medregnet.

PICO 1 - Dobbelt-negativ brystkræft

I den sundhedsøkonomiske analyse for patienter med dobbelt-negativ brystkræft har ansøger inkluderet lægemiddelomkostninger til adjuverende pembrolizumab baseret på en vægtbaseret dosis på 2 mg/kg administreret hver 3. uge. Der anvendes en gennemsnitlig kropsvægt på 68,7 kg, svarende til den gennemsnitlige vægt i OlympiA-studiet, hvilket giver en gennemsnitlig dosis på ca. 137 mg per administration. Den samlede omkostning per modelcyklus beregnes som produktet af den gennemsnitlige dosis og pris per mg. Omkostningen per cyklus vægtes herefter med andelen af patienter i behandling ved hver cyklusstart baseret på TTD-data. Ansøger antager en RDI på 100 % og inkluderer ikke omkostninger til lægemiddelspild, idet der antages hætteglasdeling.

Capecitabin er tilgængeligt i pakninger af 150 mg og 500 mg med henholdsvis 60 eller 120 tabletter. Ansøger anvender en dosis på 1.000 mg per m² kropsoverflade to gange dagligt i 14 dage efterfulgt af syv dages pause. Kropsoverfladen estimeres til 1,77 m² på baggrund af gennemsnitlig højde for danske kvinder (167 cm) og gennemsnitlig vægt fra OlympiA-studiet (68,7 kg), hvilket giver en daglig dosis på ca. 3.540 mg. Den samlede omkostning per modelcyklus beregnes som et produkt af den daglige dosis, pris per mg og antal behandlingsdage (14 dage). Omkostningen vægtes herefter med andelen af patienter i behandling baseret på TTD-data. Ansøger antager ligeledes en RDI på 100 % for capecitabin og inkluderer ikke omkostninger til lægemiddelspild.

For begge lægemidler har ansøger i modellen muliggjort inklusion af omkostninger til lægemiddelspild.

De samlede lægemiddelomkostninger per cyklus i pembrolizumab-armen beregnes som et vægtet gennemsnit, hvor omkostningerne til pembrolizumab udgør 80 % og omkostningerne til capecitabin udgør 20 %, vægtet med de respektive TTD-data for de to behandlinger.

PICO 2 - ER+/HER2-negativ brystkræft

I den sundhedsøkonomiske analyse for patienter med ER+/HER2-neg brystkræft har ansøger inkluderet lægemiddelomkostninger til abemaciclib. Abemaciclib er tilgængeligt i pakninger af 50 mg, 100 mg og 150 mg med 28 eller 56 tabletter. Behandlingen doseres med 300 mg dagligt (150 mg to gange dagligt). Den samlede omkostning per modelcyklus beregnes som et produkt af den daglige dosis og prisen per mg. Den beregnede omkostning per cyklus vægtes herefter med andelen af patienter i behandling baseret på TTD-data. Ansøger antager en RDI på 100 % og inkluderer ikke omkostninger til lægemiddelspild, idet disse antages at være implicit medregnet.



Tabel 19. Ansøgers antagelser vedr. dosis og frekvens for olaparib og de to komparator-arme

	Dosis	Frekvens
Olaparib	300 eller 200 mg	To gange dagligt
Pembrolizumab	2 mg/kg	Hver 3. uge i maks. 4 måneder
Capecitabin	1.000 mg/m ²	Hver 3. uge i 8 cyklusser (to gange dagligt hver dag i 14 dage efterfulgt af en uges pause)
Abemaciclib	150 mg	To gange dagligt

4.1.1 Endokrin behandling

Ansøger har inkluderet lægemiddelomkostninger til co-medicinering med adjuverende endokrin behandling for patienter med ER+/HER2-neg brystkræft i både olaparib- og abemaciclib-armen. Ansøger antager, at 90 % af patienterne i begge behandlingsarme modtager endokrin behandling, og at varigheden er ca. 6 år. Antagelserne er baseret på input fra en klinisk ekspert.

De inkluderede endokrine behandlinger er tamoxifen, anastrozol, letrozol og exemestan. Fordelingen mellem de enkelte behandlinger samt dosering og frekvens fremgår af Tabel 20. For olaparib-armen baseres fordelingen af endokrin behandling på data fra OlympiA, mens den for abemaciclib-armen baseres på Medicinrådets tidligere vurdering af abemaciclib.

Omkostningen per modelcyklus beregnes som et produkt af den daglige dosis og pris per mg opgjort som et vægtet gennemsnit for de inkluderede endokrine behandlinger. Den beregnede omkostning per cyklus vægtes herefter med andelen af patienter i IDFS-stadiet over tid, baseret på IDFS-data. Ansøger antager en RDI på 100 % og inkluderer ikke omkostninger til lægemiddelspild, idet disse antages at være implicit medregnet.

Tabel 20. Ansøgers fordeling af co-medicinering med adjuverende endokrin behandling i de to behandlingsarme i patientpopulationen med ER+/HER2-neg brystkræft

	% i olaparib-armen	% i abemaciclib-armen	Dosis	Frekvens	Pakningsstørrelse
Letrozol	57,5 %	60,0 %	2,5 mg	Én gang dagligt	100 tabletter
Anastrozol	2,5 %	5,0 %	1 mg	Én gang dagligt	100 tabletter
Tamoxifen	40,0 %	30,0 %	20 mg	Én gang dagligt	100 tabletter
Exemestan	0,0 %	5,0 %	25 mg	Én gang dagligt	100 tabletter



Medicinrådets vurdering af lægemiddelomkostninger

Medicinrådet vurderer, at dosisfordelingen for olaparib i dansk klinisk praksis vil være 75 % ved 300 mg to gange dagligt og 25 % ved 200 mg to gange dagligt, baseret på at ca. 25 % dosisreduceres i OlympiA. Da pakningsprisen er stort set ens for 100 mg- og 150 mg-pakningen, anvender Medicinrådet ansøgers salgsdata.

Derudover anvender Medicinrådet ansøgers tilgang til beregning af lægemiddelomkostninger, og er enig i ikke at inkludere omkostninger til lægemiddelspild, da der ikke forventes at være væsentligt spild i forbindelse med adjuverende behandling med olaparib, abemaciclib og capecitabin. Lægemiddelomkostningerne falder i starten af hver måned for at afspejle den forventede udleveringsfrekvens i dansk klinisk praksis. På den måde vil det mindre spild, der opstår, når patienterne stopper behandlingen, være opfanget ved, at den fulde omkostning indgår ved udleveringstidspunktet. Eventuelt spild som følge af pausering, fx ved toksicitet og kassation af overskydende tabletter fra ny udleverede pakninger, vurderes også at være minimal.

Medicinrådet er endvidere enige i ikke at inkludere lægemiddelspild for pembrolizumab, da hætteglas kan deles i dansk klinisk praksis. Medicinrådet bemærker dog, at dosis for adjuverende pembrolizumab i dansk klinisk praksis er 4 mg/kg administreret hver 6. uge, mens ansøger har antaget en dosis på 2 mg/kg hver 3. uge (afsnit 2.8.3). Denne forskel har ikke betydning for lægemiddelomkostningerne, men har betydning for administrations- og patientomkostninger (afsnit 4.2.1 og 4.3), hvorfor Medicinrådet vælger at ændre dosisantagelsen til 4 mg/kg.

Derudover bemærker Medicinrådet, at vægten afviger fra data fra den danske baggrundsbefolkning (kvinder, 45-64 år). På den baggrund justerer Medicinrådet patientvægten til 74,3 kg og BSA til 1,87 m² i hovedanalysen for patientpopulationen med dobbelt-negativ brystkræft. Dog vælger Medicinrådet at udføre en følsomhedsanalyse, hvor ansøgers patientvægt på 68,7 kg og BSA på 1,77 m² anvendes (afsnit 6.2).

Medicinrådet udfører også en følsomhedsanalyse for patientpopulationen med ER+/HER2-neg brystkræft, hvor adjuverende ribociclib anvendes sekventielt efter adjuverende olaparib og sammenlignes med adjuverende abemaciclib (se uddybende beskrivelse i afsnit 2.8.2). I følsomhedsanalysen indgår alene lægemiddelomkostninger for ribociclib, som estimeres på baggrund af TTD-data fra NATALEE-studiet. Behandlingsvarigheden for adjuverende ribociclib er afgrænset til 36 måneder (3 år). Den anvendte dosis er 400 mg én gang dagligt (200 mg × 2) i 21 dage efterfulgt af en uges pause, og der anvendes en RDI på 83,4 %, svarende til den gennemsnitlige dosis på 334 mg/dag i NATALEE-studiet. RDI er defineret som dosisintensiteten (gennemsnitligt anvendt dosis divideret med eksponeringsvarigheden justeret for en planlagt ugentlig pause) divideret med den planlagte dosisintensitet (planlagt kumulativ dosis divideret med eksponeringsvarigheden justeret for en planlagt ugentlig pause). Den samlede omkostning per modelcyklus beregnes som et produkt af den daglige dosis, pris per mg og antal behandlingsdage (21 dage). Omkostningen vægtes herefter med andelen af



patienter i behandling baseret på TTD-data. Der antages ingen lægemiddelspild, idet disse antages at være implicit medregnet (afsnit 6.2).

Medicinerådet vurderer, at 100 % af patienterne i abemaciclib-armen modtager endokrin behandling, da abemaciclib i klinisk praksis gives i kombination med endokrin behandling. Ansøgers antagelse om 90 % i olaparib-armen fastholdes, da nogle patienter i klinisk praksis ikke tåler endokrin behandling, og kan med fordel behandles med olaparib alene, hvilket ikke er tilfældet for abemaciclib.

Jf. monarchE-studiet kan abemaciclib gives både i kombination med en aromatasehæmmer (postmenopausale kvinder) eller tamoxifen (præmenopausale kvinder). I dansk klinisk praksis modtager hovedparten af danske præmenopausale kvinder, der er kandidater til abemaciclib, behandling med abemaciclib i kombination med en aromatasehæmmer (letrozol) og ovariel suppression (goserelin) på grund af risikoen for tromboembolier ved behandling med tamoxifen. Medicinerådet vurderer, at 5 % af patienterne modtager tamoxifen og 85 % letrozol i dansk klinisk praksis. Se justerede fordelinger i Tabel 21.

Medicinerådet antager endvidere, at alle patienter i begge behandlingsarme, der modtager letrozol, også modtager zoledronsyre (postmenopausale kvinder). Omkostninger til zoledronsyre inkluderes derfor i analysen som intravenøs behandling (4 mg hver 6. måned i tre år). Derudover inkluderes omkostninger til goserelin i abemaciclib-armen, idet ca. 60 % af patienterne, der modtager letrozol, antages at være præmenopausale baseret på andelen af præmenopausale kvinder i OlympiA (og som i behandling med letrozol skal modtage ovariel suppression med goserelin), se bilag 11.2. Goserelin administreres subkutant med en dosis på 3,6 mg hver 28. dag i fem år. Behandlingsvarigheden for letrozol, anastrozol og exemestan antages ligeledes at være fem år, mens tamoxifen antages givet i 10 år.

Tabel 21. Medicinerådets fordeling af co-medicinerings med adjuverende endokrin behandling i de to behandlingsarme i patientpopulationen med ER+/HER2-neg brystkræft

	% i olaparib-armen	% i abemaciclib-armen	Dosis	Frekvens	Pakningsstørrelse	Behandlingslængde (maks.)
Letrozol	57,5 %	85,0 %	2,5 mg	Én gang dagligt	100 tabletter	5 år
Zoledronsyre	57,5 %	85,0 %	4 mg	Hver 6. måned	4 mg	3 år
Goserelin	0 %	51 %	3,6 mg	Hver 28. dag	3,6 mg	5 år
Anastrozol	2,5 %	5,0 %	1 mg	Én gang dagligt	100 tabletter	5 år
Tamoxifen	40,0 %	5,0 %	20 mg	Én gang dagligt	100 tabletter	10 år
Exemestan	0,0 %	5,0 %	25 mg	Én gang dagligt	100 tabletter	5 år



Medicinrådet anvender sygehusapotekernes indkøbspris (SAIP) fremfor AIP.

4.2 Hospitalsomkostninger

4.2.1 Administrationsomkostninger

Ansøger har ikke inkluderet administrationsomkostninger for olaparib, abemaciclib, capecitabin eller endokrin behandling, da behandlingerne administreres oralt.

For patientpopulationen med dobbelt-negativ brystkræft har ansøger inkluderet administrationsomkostninger i pembrolizumab-armen baseret på TTD-data, da pembrolizumab administreres intravenøst på hospitalet. Ansøger værdisætter omkostninger forbundet med en infusion med en DRG-takst 2026 på 1.625 DKK (09MA98: MDC09 1-dagsgruppe, patienter på mindst 7 år).

Administrationsomkostningen beregnes ud fra andelen af patienter i behandling baseret på TTD-data og vægtet med 80 %, som er andelen af patienter, der modtager pembrolizumab.

Medicinrådets vurdering af administrationsomkostninger

Medicinrådet bemærker, at ansøger beregner administrationsomkostninger hver 3. uge for pembrolizumab ved at tilskrive hele DRG-taksten per modelcyklus. Dette medfører en overvurdering af administrationsomkostningerne, idet frekvensen ikke er konsistent med modellens cykluslængde. Da pembrolizumab administreres hver 6. uge, justerer Medicinrådet derfor både administrationsfrekvensen og de tilhørende omkostninger per cyklus tilsvarende.

Derudover inkluderes administrationsomkostninger forbundet med zoledronsyre hos patienter med ER+/HER2-neg brystkræft med samme DRG-takst (jf. afsnit 4.1). Der inkluderes også administrationsomkostninger til goserelin, men her anvender Medicinrådet en mikrobaseret tilgang, da Medicinrådet vurderer, at brugen af en DRG-takst vil overvurdere administrationsomkostningerne for goserelin, som administreres subkutan. I stedet inkluderes omkostninger til sygeplejersketid med en minutomkostning på 8,89 kr. og behandlingsstue med en minutomkostning på 0,79 kr., og med en antaget administrationstid på 10 minutter, jf. Medicinrådets vejledning vedr. opgørelse af omkostninger, se [her](#). Medicinrådet vurderer, at resultatet er følsomt over for denne antagelse og gennemfører derfor en følsomhedsanalyse, hvor der anvendes en DRG-takst (se afsnit 6.2).

4.2.2 Behandlingsmonitorering

Ansøger inkluderer omkostninger til behandlingsmonitorering i forbindelse med adjuverende behandling med olaparib og komparatorerne i patientpopulationen med dobbelt-negativ og ER+/HER2-neg brystkræft.

Ansøger inkluderer omkostninger til en blodprøve, som ansøger antager koster 408 DKK, baseret på en tidligere vurdering fra Medicinrådet. Monitoreringsfrekvensen antages at være én gang månedligt for olaparib, hver 3. uge for pembrolizumab og capecitabin samt



hver 3,5 måned for abemaciclib. Omkostningerne inkluderes per modelcyklus for patienter i behandling, baseret på TTD-data.

Ansøger inkluderer ikke patientomkostninger, idet blodprøven forventes at blive taget i forbindelse med øvrige sygdomshåndteringsaktiviteter.

Medicinrådets vurdering af omkostninger til behandlingsmonitorering

Medicinrådet vurderer, at monitoreringsfrekvensen er hver 6. uge for pembrolizumab (i overensstemmelse med administrationsfrekvensen) og hver 2. måned for abemaciclib (baseret på Medicinrådets tidligere vurdering med ni gange det første år og tre gange det andet år [45]).

For patientpopulationen med ER+/HER2-neg brystkræft inkluderer Medicinrådet desuden monitoreringsomkostninger til blodprøver ved behandling med zoledronsyre med en frekvens på hver 6. måned. Monitoreringsomkostninger til goserelin indgår ikke, da behandlingen ikke kræver monitorering. Tilsvarende indgår der ikke monitoreringsomkostninger til de øvrige endokrine behandlinger (letrozol, anastrozol, tamoxifen og exemestan), da monitoreringen er ens på tværs af armene, også for de 10 % af patienterne i olaparib-armen, der ikke modtager endokrin behandling.

Medicinrådet anvender en DRG-takst for 2026 på 1.625 kr. (09MA98: MDC09 1-dagsgruppe, patienter på mindst 7 år). Medicinrådet bemærker, at monitorering i forbindelse med blodprøver varierer på tværs af regioner og behandlingsforløb, og at sådanne omkostninger i nogle tilfælde allerede kan være inkluderet i DRG-takster for øvrige hospitalskontakter, hvilket kan medføre risiko for dobbelttælling. Omkostninger til monitorering inkluderes dog, da en eventuel dobbelttælling forventes at være ens i de to behandlingsarme og derfor ikke vurderes at have væsentlig betydning for de inkrementelle omkostninger.

4.3 Patientomkostninger

Ansøger inkluderer patientomkostninger relateret til sygdomshåndtering af dobbelt-negativ brystkræft og ER+/HER2-neg brystkræft baseret på IDFS-data.

Patientomkostningerne omfatter både patientens effektive tid på hospitalet og transportomkostninger i forbindelse med hospitalsbesøg.

Ansøger anvender en enhedsomkostning for patienttid på 188 DKK per time og transportomkostninger på 140 DKK per besøg.

Derudover er der, som følge af intravenøs administration af pembrolizumab (afsnit 4.2.1), tillagt omkostninger til 30 minutters patienttid og transportomkostninger for administration af pembrolizumab (både neoadjuverende og adjuverende) baseret på TTD-data.

Medicinrådets vurdering af patientomkostninger

Medicinrådet inkluderer ikke patientomkostninger i forbindelse med sygdomshåndtering eller neoadjuverende behandling med pembrolizumab, idet disse omkostninger er ekskluderet.



Medicinrådet justerer ansøgers antagelser i overensstemmelse med Medicinrådets metodevejledning. Enhedsomkostningen for patienttid justeres til 200 DKK per time, transportomkostninger justeres til 150 DKK per besøg og patientens tidsforbrug i forbindelse med transport inkluderes som 90 minutter per besøg.

I begge patientpopulationen inkluderer Medicinrådet patientomkostninger relateret til behandlingsmonitorering med henholdsvis olaparib, pembrolizumab/capecitabine og abemaciclib.

I patientpopulationen med ER+/HER2-neg brystkræft inkluderes herudover patientomkostninger forbundet med administration af zoledronsyre og goserelin, jf. afsnit 4.1 og 4.2.1. Patienttiden ved administration vurderes, ligesom for pembrolizumab, at udgøre 30 minutter.

4.4 Testomkostninger

Ansøger har inkluderet omkostninger til test for arvelig BRCA-mutation i patientpopulationen med ER+/HER2-neg brystkræft som en engangsomkostning i modellens første cyklus.

For patientpopulationen med ER+/HER2-neg brystkræft antager ansøger, at prævalensen er 5 %, svarende til, at man skal teste 20 patienter for at finde én patient med BRCA-mutation. Heraf forventer ansøger, at 65 % allerede bliver testet, hvilket betyder, at den gennemsnitlige *number needed to test* bliver 7. Ansøger estimerer omkostningerne til en BRCA-mutations-test til at være 4.113 DKK. Testomkostningen ganges med *number needed to test* for at finde én patient med BRCA-mutation. Herved bliver den gennemsnitlig omkostning per patient 28.791 DKK.

Ansøger inkluderer ikke testomkostninger i patientpopulationen med dobbelt-negativ brystkræft, da ansøger forventer, at disse patienter allerede bliver testet i dansk klinisk praksis.

Medicinrådets vurdering af testomkostninger

Medicinrådet er enige i ansøgers antagelse vedrørende patientpopulationen med dobbelt-negativ brystkræft, som allerede testes i dansk klinisk praksis for arvelig BRCA-mutation.

For patientpopulation med ER+/HER2-neg brystkræft anvender Medicinrådet ansøgers antagelser i hovedanalysen, men estimerer, på baggrund af information fra Afdeling for Genomisk Medicin på Rigshospitalet, at ressourceforbruget ved at få udført en germline test for BRCA 1/2 er 3.500 DKK. På baggrund heraf estimerer Medicinrådet en gennemsnitlig testomkostning per patient på 24.500 DKK. Da der er usikkerhed om antallet af patienter, der forventes at skulle testes i dansk klinisk praksis, udføres en følsomhedsanalyse, hvor det antages, at 20 % af patienterne allerede bliver testet. Herved stiger *number needed to test* til 16 patienter og den gennemsnitlige testomkostning per patient estimeres til 56.000 DKK (se afsnit 6.2).



5. Opsummering af ændringer fra ansøgers sundhedsøkonomiske analyse til Medicinrådets analyse

Medicinrådet har foretaget ændringer til ansøgers oprindelige analyse. Disse fremgår af Tabel 22 og Tabel 23.

Tabel 22. Forskelle i antagelser mellem ansøgers analyse og Medicinrådets analyse i patientpopulationen med dobbeltnegativ brystkræft

Antagelser	Ansøger	Medicinrådet	Henvi sning
Tidshorisont	57 år	To år	Afsnit 2.2
Maksimal behandlingsvarighed for adjuverende pembrolizumab	Fire måneder (baseret på den gennemsnitlige behandlingsvarighed i KN-522)	Ca. syv måneder (baseret på fem serier hver 6. uge)	Afsnit 2.5
Neoadjuverende pembrolizumab	Inkluderer	Ekskluderer	Afsnit 4
Sygdomshåndtering	Inkluderer	Ekskluderer	Afsnit 4
Efterfølgende behandling	Inkluderer	Ekskluderer	Afsnit 4
Uønskede hændelser	Inkluderer	Ekskluderer	Afsnit 4
Dosis for pembrolizumab og capecitabin	Pembrolizumab: 2 mg/kg Patientvægt: 68,7 kg BSA: 1,77 m ²	Pembrolizumab: 4 mg/kg Patientvægt: 74,3 kg BSA: 1,87 m ²	Afsnit 4.1
Frekvens for administration af pembrolizumab	Hver 3. uge	Hver 6. uge	Afsnit 4.2.1
Monitoreringsomkostninger	Pembrolizumab: Hver 3. uge Omkostning: 408 DKK	Pembrolizumab: Hver 6. uge Omkostning: DRG-takst 1.625 DKK	Afsnit 4.3
Patientomkostninger	Patienttid: 188 DKK Transporttid: 140 DKK	Patienttid: 200 DKK Transporttid: 150 DKK	Afsnit 4.3



Antagelser	Ansøger	Medicinrådet	Henvisning
	Tidsforbrug ifm. transport: ikke inkluderet	Tidsforbrug ifm. transport: inkluderet (90 minutter per besøg)	
	Frekvens for pembrolizumab: Hver 3. uge	Frekvens for pembrolizumab: Hver 6. uge	
	Omkostninger til monitorering: ikke inkluderet	Omkostninger til monitorering: inkluderet	

Tabel 23. Forskelle i antagelser mellem ansøgers analyse og Medicinrådets analyse i patientpopulationen med ER+/HER2-neg brystkræft

Antagelser	Ansøger	Medicinrådet	Henvisning
Tidshorisont	57 år	10 år	Afsnit 2.2
Sygdomshåndtering	Inkluderer	Ekskluderer	Afsnit 4
Efterfølgende behandling	Inkluderer	Ekskluderer	Afsnit 4
Uønskede hændelser	Inkluderer	Ekskluderer	Afsnit 4
Endokrin behandling	Andel der modtager endokrin behandling: 90 % i begge arme. Letrozol i abemaciclib-armen: 60 % Tamoxifen i abemaciclib-armen: 30 % Zoledronsyre: ikke inkluderet Goserelin: ikke inkluderet Behandlingsvarighed: seks år for alle endokrine behandlinger	Andel der modtager endokrin behandling: 100 % i abemaciclib-armen. Letrozol i abemaciclib-armen: 85 % Tamoxifen i abemaciclib-armen: 5 % Zoledronsyre: inkluderet Goserelin: inkluderet Behandlingsvarighed: 10 år for tamoxifen, tre år for zoledronsyre og fem år for øvrige	Afsnit 4.1
Administrationsomkostninger	Zoledronsyre og goserelin: ikke inkluderet	Zoledronsyre og goserelin: inkluderet. Hver 6. måned for zoledronsyre og hver 28. dag for goserelin.	4.2.1
Monitoreringsomkostninger	Abemaciclib: Hver 3,5 måned Zoledronsyre: ikke inkluderet	Abemaciclib: Hver 2. måned Zoledronsyre: Hver 6. måned	Afsnit 4.3



Antagelser	Ansøger	Medicinrådet	Henvisning
	Omkostning: 408 DKK	Omkostning: DRG-takst 1.625 DKK	
Patientomkostninger	Patienttid: 188 DKK Transporttid: 140 DKK Tidsforbrug ifm. transport: ikke inkluderet Omkostninger til administration af zoledronsyre og goserelin: ikke inkluderet Omkostninger til monitorering af zoledronsyre og goserelin: Ikke inkluderet	Patienttid: 200 DKK Transporttid: 150 DKK Tidsforbrug ifm. transport: inkluderet (90 minutter per besøg) Omkostninger til administration af zoledronsyre og goserelin: inkluderet Omkostninger til monitorering af zoledronsyre og goserelin: inkluderet	Afsnit 4.3
Testomkostninger i patientpopulationen med ER+/HER2-neg brystkræft	Omkostninger for en BRCA-test: 4.113 DKK	Omkostninger for en BRCA-test: 3.500 DKK	Afsnit 4.4

6. Resultat af den sundhedsøkonomiske analyse

6.1 Resultat af Medicinrådets analyse

For patienter med dobbelt-negativ brystkræft estimerer Medicinrådet, at de inkrementelle omkostninger mellem olaparib og pembrolizumab eller capecitabin er ca. [REDACTED] DKK. Er analysen udført med AIP, bliver de inkrementelle omkostninger ca. 105.000 DKK. Forskellen drives primært af lægemiddelomkostningerne til olaparib, som er ca. [REDACTED] DKK højere for olaparib, da behandlingsvarigheden er længere, se afsnit 2.5. Hertil er monitoreringsomkostningerne også højere for olaparib, da patienter i olaparib-armen behandles i længere tid og dermed har flere besøg. Administrationsomkostninger er ikke inkluderet i olaparib-armen og er derfor højere for pembrolizumab, som er en intravenøs behandling, der kræver administration på hospitalet. Patientomkostningerne er stort set ens mellem armene, hvilket skyldes den længere behandlingsvarighed for olaparib, selvom administrationsomkostninger for pembrolizumab er inkluderet (Tabel 24).



Tabel 24. Resultatet af Medicinrådets analyse i patientpopulationen med dobbelt-negativ brystkræft, diskonterede estimater, DKK

	Olaparib	Pembrolizumab/capecitabin	Forskel
Lægemiddelomkostninger	■	■	■
Administration	0	5.882	-5.882
Behandlingsmonitorering	16.512	8.433	8.079
Patienttid	5.589	4.844	744
Totale omkostninger	■	■	■

De inkrementelle omkostninger mellem olaparib og abemaciclib er ca. ■ DKK. Er analysen udført med AIP, bliver de inkrementelle omkostninger ca. -70.000 DKK. Forskellen drives primært af lægemiddel- og testomkostninger til olaparib, da olaparib er et dyrere lægemiddel, der vil kræve indførelsen af en test for arvelig BRCA-mutation. Til gengæld ses besparelser i olaparib-armen til endokrin behandling, da 60 % af de patienter i abemaciclib-armen, som behandles med letrozol, også modtager goserelin. Hertil ses tilhørende lavere administrations- og patientomkostninger, idet flere patienter i abemaciclib-armen modtager letrozol og dermed også zoledronsyre og goserelin, som administreres på hospitalet. Monitoreringsomkostningerne er stort set ens mellem armene, hvilket skyldes modsat rettede effekter: Olaparib har en kortere behandlingsvarighed, men flere monitoreringsbesøg, mens abemaciclib er forbundet med færre monitoreringsbesøg, men længere behandlingsvarighed. Derudover modtager flere patienter i abemaciclib-armen letrozol og dermed zoledronsyre, hvilket medfører yderligere monitoreringsbesøg (Tabel 25).

Tabel 25. Resultatet af Medicinrådets analyse i patientpopulationen med ER+/HER2-negativ brystkræft, diskonterede estimater, DKK

	Olaparib	Abemaciclib	Forskel
Lægemiddelomkostninger	■	■	■
Endokrin behandling	■	■	■
Administration	4.562	10.098	-5.536
Behandlingsmonitorering	21.456	23.124	-1.667
Patienttid	8.973	25.635	-16.662
Testomkostninger	24.500	0	24.500
Totale omkostninger	■	■	■



6.2 Medicinrådets følsomhedsanalyser

Deterministiske følsomhedsanalyser

For patientpopulationen med dobbelt-negativ brystkræft har Medicinrådet gennemført følsomhedsanalyser for behandlingsvarighed for olaparib samt dosis for pembrolizumab (Tabel 26).

For patientpopulationen med ER+/HER2-neg brystkræft har Medicinrådet ligeledes gennemført følsomhedsanalyser for behandlingsvarighed for olaparib. Derudover har Medicinrådet lavet en følsomhedsanalyse, hvor lægemiddelomkostningerne til adjuverende ribociclib er tillagt omkostningerne i olaparib-armen og sammenlignet med abemaciclib. Usikkerheden er beskrevet nærmere i afsnit 2.8.2, og de anvendte antagelser fremgår af afsnit 4.1. Resultaterne viser, at de inkrementelle omkostninger er steget med ca. [REDACTED] DKK, svarende til lægemiddelomkostningerne for adjuverende ribociclib ved en gennemsnitlig modelleret behandlingsvarighed på 2,4 år (Tabel 27).

Tabel 26. Resultatet af Medicinrådets følsomhedsanalyse for patientpopulationen med dobbelt-negativ brystkræft sammenlignet med hovedanalysen, DKK

Parameter	Følsomhedsanalyse	Rationale	Inkrementelle omkostninger (DKK)
Resultatet af hovedanalysen			[REDACTED]
Lavere maksimal behandlingsvarighed for olaparib	11 mdr. (gns. 8,9 mdr.)	Se afsnit 2.5	[REDACTED]
Højere maksimal behandlingsvarighed for olaparib	13 mdr. (gns. 10,1 mdr.)	Se afsnit 2.5	[REDACTED]
Dosis	Patientvægt: 68,7 kg BSA: 1,77 m ²	Se afsnit 4.1	[REDACTED]

Tabel 27. Resultatet af Medicinrådets følsomhedsanalyse for patientpopulationen med ER+/HER2-neg brystkræft sammenlignet med hovedanalysen, DKK

Parameter	Følsomhedsanalyse	Rationale	Inkrementelle omkostninger (DKK)
Resultatet af hovedanalysen			[REDACTED]
Adjuverende ribociclib	Lægemiddelomkostninger til adjuverende ribociclib tilføjes i olaparib-armen	Se afsnit 2.8.2 og 4.1	[REDACTED]



Parameter	Følsomhedsanalyse	Rationale	Inkrementelle omkostninger (DKK)
Lavere maksimal behandlingsvarighed for olaparib	11 mdr. (gns. 9,1 mdr.)	Se afsnit 2.5	■
Højere maksimal behandlingsvarighed for olaparib	13 mdr. (gns. 10,4)	Se afsnit 2.5	■
Administrationsomkostning for goserelin	DRG-takst i stedet for en mikrobaseret tilgang	Se afsnit 4.2.1	■
Testomkostninger	Number needed to test = 16	Se afsnit 4.4	■

Probabilistisk følsomhedsanalyse

Samlet set vurderes usikkerhederne vedrørende omkostninger ikke at have væsentlig betydning for de overordnede resultater, hvorfor der ikke gennemføres yderligere følsomhedsanalyser.

7. Væsentligste usikkerheder i den sundhedsøkonomiske analyse

Medicinerådet vurderer, at der ikke er mange væsentligste usikkerheder forbundet med estimering af de inkrementelle omkostninger for de to omkostningsanalyser uden ligeværdighed (se Tabel 28).

Tabel 28. Opsummering af de væsentligste usikkerheder ved de inkrementelle omkostninger

Usikkerhed	Beskrivelse	Analyse og betydning for resultatet
Strukturelt		
Behandlingssekvens med olaparib efterfulgt af adjuverende ribociclib i patientpopulationen med ER+/HER2-neg brystkræft Se afsnit 2.8.2	Adjuverende behandling med CDK4/6-hæmmeren ribociclib kan påbegyndes op til 12 mdr. fra opstart af endokrin behandling. Det er derfor også en mulig behandlingssekvens i dansk klinisk praksis, at patienter først modtager adjuverende olaparib i op til 12 måneder, efterfulgt af	Usikkerheden er belyst i en følsomhedsanalyse, som viser væsentligt højere omkostninger for sekventiel behandling med olaparib og ribociclib sammenlignet med abemaciclib (■ DKK). Følsomhedsanalysen har alene til formål at belyse



Usikkerhed	Beskrivelse	Analyse og betydning for resultatet
	adjuverende ribociclib, begge i kombination med endokrin behandling. Der foreligger ikke evidens for sekventiel behandling med olaparib og ribociclib, men da behandlingssekvensen ikke kan udelukkes som en mulighed i dansk klinisk praksis, udgør det en væsentlig usikkerhed.	omkostningerne ved sådan en behandlingssekvens sammenlignet med adjuverende abemaciclib, under antagelse af ens effekt.
Datagrundlaget Se afsnit 2.11	Datagrundlaget er baseret på indirekte, deskriptive sammenligninger mellem studier med forskelle i studiepopulationer. Der er desuden afvigelser mellem studiepopulationen i OlympiA og patienter i dansk klinisk praksis	Usikkerheden kan ikke retningsbestemmes eller belyses ved følsomhedsanalyser.



8. Referencer

1. DBCG Kvalitetsdatabase for Brystkræft National årsrapport 2023 For opgørelsesperioden 1. januar 2023 - 31. december 2023. 2024; Tilgængelig fra: https://www.dbcg.dk/images/PDF/Rapporter/DBCG_årsrapport_2023_Publiceret_FINAL.pdf
2. Dent R, Trudeau M, Pritchard KI, Hanna WM, Kahn HK, Sawka CA, et al. Triple-Negative Breast Cancer: Clinical Features and Patterns of Recurrence. Clin Cancer Res. 2007;13(15):4429–34.
3. (EBCTCG) EBCTCG. Comparisons between different polychemotherapy regimens for early breast cancer : meta-analyses of long-term outcome among 100 000 women in 123 randomised trials. The Lancet. 2012;379(9814):432–44.
4. Pedersen RN, Esen BO, Mellekjær L, Christiansen P, Ejlersen B, Lash TL, et al. The Incidence of Breast Cancer Recurrence 10-32 Years After Primary Diagnosis. J Natl Cancer Inst. 2022;114(3):391–9.
5. Pan H, Gray R, Braybrooke J, Davies C, Taylor C, McGale P, et al. 20-Year Risks of Breast-Cancer Recurrence after Stopping Endocrine Therapy at 5 Years. N Engl J Med. 2017;377(19):1836–46.
6. Martín M, Carrasco E, Rodríguez-Lescure Á, Andrés R, Servitja S, Antón A, et al. Long-term outcomes of high-risk HR-positive and HER2-negative early breast cancer patients from GEICAM adjuvant studies and El Álamo IV registry. Breast Cancer Res Treat. 2023;201(2):151–9.
7. SEER. Cancer Stat Facts: Female Breast Cancer Subtypes. 2018; Tilgængelig fra: <https://seer.cancer.gov/statfacts/html/breast-subtypes.html>
8. DBCG. Kirurgisk behandling af brystkræft version 3.0. 2023; Tilgængelig fra: https://www.dmcg.dk/siteassets/kliniske-retningslinjer---skabeloner-og-vejledninger/kliniske-retningslinjer-opdelt-pa-dmcg/dbcg/dbcg_kir_beh_v.3.0_admgodk_151123.pdf
9. DBCG. Systemisk behandling af brystkræft - II – præoperativ og adjuverende systemisk behandling af tidlig brystkræft version 3.0. 2024; Tilgængelig fra: https://www.dmcg.dk/siteassets/retningslinjer/godkendte-kr/dbcg/dbcg_praoperativ-og-adjuve-syst-bh-af-tidlig-brystkraft_v3.0_admgodk_211024.pdf
10. DBCG. Systemisk behandling af brystkræft - I – hvem skal anbefales adjuverende systemisk behandling? 2022;
11. Medicinrådet. Medicinrådets lægemiddelrekommandation vedr. CDK4/6-hæmmere til adjuverende behandling af ER+/HER2- brystkræft. 2026; Tilgængelig fra: <https://medicinraadet.dk/anbefalinger-og->



vejledninger/behandlingsvejledninger-og-laegemiddelrekommandationer/tidlig-erplusher2-negativ-brystkraeft

12. Medicinrådet. Medicinrådets anbefaling vedr. olaparib som adjuverende behandling af BRCA1/2-muteret, HER2 negativ brystkræft. 2024; Tilgængelig fra: <https://medicinraadet.dk/anbefalinger-og-vejledninger/laegemidler-og-indikationsudvidelser/revurderinger/olaparib-lynparza-brca12-muteret-her2-negativ-brystkraeft>
13. Medicinrådet. Medicinrådets anbefaling vedr. pembrolizumab i kombination med kemoterapi som neoadjuverende behandling efterfulgt af pembrolizumab monoterapi som post-operativ adjuverende behandling af triple-negativ brystkræft. 2023; Tilgængelig fra: <https://medicinraadet.dk/anbefalinger-og-vejledninger/laegemidler-og-indikationsudvidelser/p/pembrolizumab-keytruda-i-komb-med-kemoterapi-brystkraeft>
14. Medicinrådet. Medicinrådets anbefaling vedr. abemaciclib i kombination med endokrin behandling som adjuverende behandling af tidlig ER+/HER2-negativ brystkræft. 2025; Tilgængelig fra: <https://medicinraadet.dk/anbefalinger-og-vejledninger/laegemidler-og-indikationsudvidelser/revurderinger/abemaciclib-verzenio-i-komb-med-endokrin-behandling>
15. Jacobsen IC, Berg T, Jensen M-B, Knop AS. Outcomes for patients with high-risk ER-positive, HER2-negative early-stage breast cancer: a Danish real-world study. *Acta Oncol.* 2025;64:1531–9.
16. Soenderstrup IMH, Laenkholm A V, Jensen MB, Eriksen JO, Hansen TVO, Kruse TA, et al. Clinical and molecular characterization of BRCA - associated breast cancer : results from the DBCG. *Acta Oncol.* 2018;57(1):95–101.
17. Jones P, Wilcoxon K, Rowley M, Toniatti C. Niraparib: A Poly(ADP-ribose) polymerase (PARP) inhibitor for the treatment of tumors with defective homologous recombination. *J Med Chem.* 2015;58(8):3302–14.
18. Rudolph CES, Engholm G, Pritzkeleit R, Storm HH, Katalinic A. Survival of breast cancer patients in German-Danish border regions – A registry-based cohort study. *Cancer Epidemiol.* 2021;74.
19. Nilsson MP, Törngren T, Henriksson K, Kristoffersson U, Kvist A, Silfverberg B, et al. BRCAsearch: written pre-test information and BRCA1/2 germline mutation testing in unselected patients with newly diagnosed breast cancer. *Breast Cancer Res Treat.* 2018;168(1):117–26.
20. Winter C, Nilsson MP, Olsson E, George AM, Chen Y, Kvist A, et al. Targeted sequencing of BRCA1 and BRCA2 across a large unselected breast cancer cohort suggests that one-third of mutations are somatic. *Ann Oncol Off J Eur Soc Med Oncol.* 2016;27(8):1532–8.



21. DBCG Kvalitetsdatabase for Brystkræft National årsrapport 2021 For opgørelsesperioden 1. januar 2021 - 31. december 2021. 2022; Tilgængelig fra: https://www.dbcg.dk/images/PDF/Rapporter/DBCG_årsrapport_2021_Publiceret_FINAL.pdf
22. Schmid P, Cortes J, Dent R, Puztai L, McArthur H, Kümmel S, et al. Event-free Survival with Pembrolizumab in Early Triple-Negative Breast Cancer. *N Engl J Med*. 2022;386(6):556–67.
23. Schmid P, Cortes J, Puztai L, McArthur H, Kümmel S, Bergh J, et al. Pembrolizumab for Early Triple-Negative Breast Cancer. *N Engl J Med*. 2020;382(9):810–21.
24. Masuda N, Lee S-J, Ohtani S, Im Y-H, Lee E-S, Yokota I, et al. Adjuvant Capecitabine for Breast Cancer after Preoperative Chemotherapy. *N Engl J Med*. 2017;376(22):2147–59.
25. Lluch A, Barrios CH, Torrecillas L, Ruiz-Borrego M, Bines J, Segalla J, et al. Phase III Trial of Adjuvant Capecitabine After Standard Neo-/Adjuvant Chemotherapy in Patients With Early Triple-Negative Breast Cancer (GEICAM/2003-11_CIBOMA/2004-01). *J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol*. 2020;38(3):203–13.
26. Johnston SRD, Toi M, O’Shaughnessy J, Rastogi P, Campone M, Neven P, et al. Abemaciclib plus endocrine therapy for hormone receptor-positive, HER2-negative, node-positive, high-risk early breast cancer (monarchE): results from a preplanned interim analysis of a randomised, open-label, phase 3 trial. *Lancet Oncol*. 2023;24(1):77–90.
27. Rastogi P, O’Shaughnessy J, Martin M, Boyle F, Cortes J, Rugo HS, et al. Adjuvant Abemaciclib Plus Endocrine Therapy for Hormone Receptor–Positive, Human Epidermal Growth Factor Receptor 2–Negative, High-Risk Early Breast Cancer: Results From a Preplanned monarchE Overall Survival Interim Analysis, Including 5-Year Efficacy Outcomes. *J Clin Oncol*. 2024;42(9):987–93.
28. Johnston S, Martin M, O’Shaughnessy J, Hegg R, Tolaney SM, Guarneri V, et al. Overall survival with abemaciclib in early breast cancer☆. *Ann Oncol*. 2026;37(2):155–65.
29. Tutt ANJ, Garber JE, Kaufman B, Viale G, Fumagalli D, Rastogi P, et al. Adjuvant Olaparib for Patients with BRCA1 - or BRCA2 -Mutated Breast Cancer. *N Engl J Med*. 2021;384(25):2394–405.
30. Geyer CE, Garber JE, Gelber RD, Yothers G, Taboada M, Ross L, et al. Overall survival in the OlympiA phase III trial of adjuvant olaparib in patients with germline pathogenic variants in BRCA1/2 and high-risk, early breast cancer. *Ann Oncol*. 2022;33(12):1250–68.
31. Garber JE. OlympiA - Phase 3, multicenter, randomized placebo-controlled trial of adjuvant olaparib after (neo)adjuvant chemotherapy in patients with



- germline BRCA1/BRCA2 pathogenic variants and high-risk HER2-negative primary breast cancer: Longer-term follow-up. San Antonio Breast Cancer Symp. 2024;
32. European Medicines Agency (EMA). EPAR - adj. olaparib HER2-neg brystkræft. 2022;
 33. Schmid P, Cortes J, Pusztai L, McArthur H, Kümmel S, Bergh J, et al. Pembrolizumab for Early Triple-Negative Breast Cancer. *N Engl J Med*. 2020;382(9):810–21.
 34. Schmid P, Cortes J, Dent R, Pusztai L, McArthur H, Kümmel S, et al. Event-free Survival with Pembrolizumab in Early Triple-Negative Breast Cancer. *N Engl J Med*. 2022;386(6):556–67.
 35. Schmid P, Cortes J, Dent R, McArthur H, Pusztai L, Kümmel S, et al. Overall Survival with Pembrolizumab in Early-Stage Triple-Negative Breast Cancer. *N Engl J Med*. 2024;391(21):1981–91.
 36. Hudis CA, Barlow WE, Costantino JP, Gray RJ, Pritchard KI, Chapman JW, et al. Proposal for Standardized Definitions for Efficacy End Points in Adjuvant Breast Cancer Trials : The STEEP System. *J Clin Oncol*. 2007;25(15):2127–32.
 37. Desmedt C, Turner N, Arteaga C, Sasano H, Graff SL, Loi S, et al. 3MO Analysis of germline BRCA1/2 mutations and uncommon somatic alterations from patients with HR+, HER2-, node-positive, high-risk early breast cancer enrolled in monarchE. *ESMO Open* [internet]. 2024 [citeret 5. maj 2026];9. Tilgængelig fra: <https://www.esmopen.com/article/S2059-7029%2824%2900781-6/fulltext>
 38. Collins JM, Nordstrom BL, McLaurin KK, Dalvi TB, McCutcheon SC, Bennett JC, et al. A Real-World Evidence Study of CDK4/6 Inhibitor Treatment Patterns and Outcomes in Metastatic Breast Cancer by Germline BRCA Mutation Status. *Oncol Ther*. 2021;9(2):575–89.
 39. Bruno L, Ostinelli A, Waisberg F, Enrico D, Ponce C, Rivero S, et al. Cyclin-Dependent Kinase 4/6 Inhibitor Outcomes in Patients With Advanced Breast Cancer Carrying Germline Pathogenic Variants in DNA Repair-Related Genes. *JCO Precis Oncol*. 2022;6:e2100140.
 40. European Medicines Agency (EMA). Produktresumé - olaparib.
 41. European Medicines Agency (EMA). EPAR - pembrolizumab i kombination med kemoterapi til tidlig TNBC. 2022; Tilgængelig fra: https://www.ema.europa.eu/en/documents/variation-report/keytruda-h-c-003820-ii-0110-epar-assessment-report-variation_en.pdf
 42. European Medicines Agency (EMA). Produktresumé abemaciclib. Tilgængelig fra: https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/verzenios-epar-product-information_da.pdf



43. European Medicines Agency (EMA). Produktresumé - olaparib. Tilgængelig fra: https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/lynparza-epar-product-information_da.pdf
44. European Medicines Agency (EMA). Produktresumé pembrolizumab. 2022; Tilgængelig fra: https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/keytruda-epar-product-information_da.pdf
45. Medicinrådet. Medicinrådets vurdering af ribociclib i kombination med en aromatasehæmmer til adjuverende behandling af tidlig ER+/HER2-negativ brystkræft - Patienter med høj risiko for recidiv, version 1.1. 2024;
46. Geyer CE, Garber JE, Gelber RD, Yothers G, Taboada M, Ross L, et al. Overall survival in the OlympiA phase III trial of adjuvant olaparib in patients with germline pathogenic variants in BRCA1/2 and high-risk, early breast cancer. *Ann Oncol.* 2022;33(12):1250–68.



9. Sammensætning af fagudvalg

Forvaltningslovens § 4, stk. 2, har været anvendt i forbindelse med udpegning af medlemmer til dette fagudvalg.

Sammensætning af fagudvalget vedr. brystkræft	
Forperson	Indstillet af
Hanne Melgaard Nielsen <i>Overlæge</i>	Lægevidenskabelige Selskaber og Dansk Selskab for Klinisk Onkologi
Medlemmer	Udpeget af
Tamas Lörincz <i>Overlæge</i>	Region Nordjylland
Martin Kreutzfeldt <i>Afdelingslæge</i>	Region Midtjylland
Jeanette Dupont Jensen <i>Overlæge</i>	Region Syddanmark
Alexey Lodin <i>Afdelingslæge</i>	Region Sjælland
Maria Lendorf (næstforperson) <i>Overlæge</i>	Region Hovedstaden
Philip Højrizi <i>Farmaceut</i>	Dansk Selskab for Sygehusapoteksledelse
Marie Lund <i>Overlæge</i>	Dansk Selskab for Klinisk Farmakologi
Christian Tang Axelsen <i>Speciallæge</i>	Danish Breast Cancer Cooperative Group (DBCG)
Maria Kristina Gerlach <i>Overlæge</i>	Danish Breast Cancer Cooperative Group (DBCG) - Patologiudvalget
Guri Spiegelhauer <i>Sygeplejerske</i>	Dansk Sygepleje Selskab
Nina Simone Valeska Grunow-Jensen <i>Patient/patientrepræsentant</i>	Danske Patienter
Marianne Johansson <i>Patient/patientrepræsentant</i>	Danske Patienter



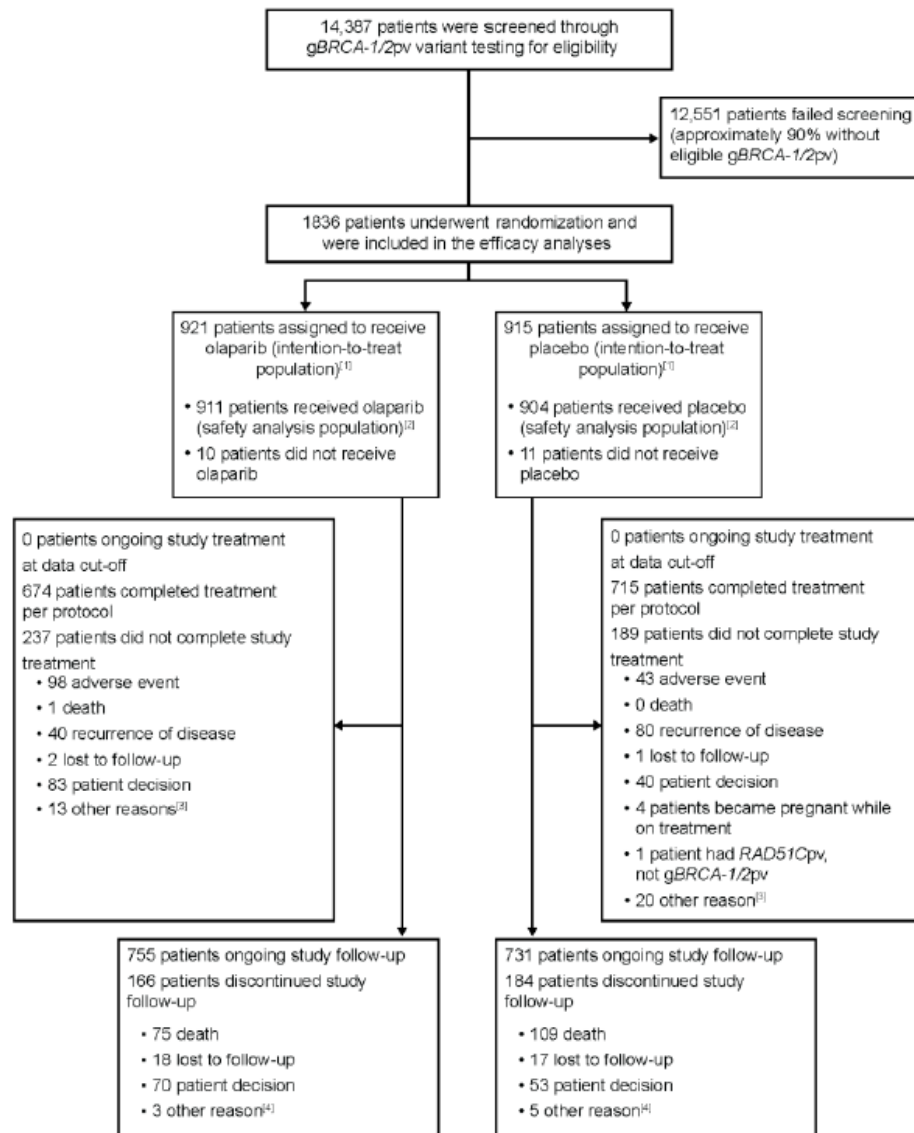
10. Versionslog

Version	Dato	Ændring
2.0	24. juni 2026	Medicinerådet har revurderet anbefalingen som følge af nye data fra OlympiA, nye komparatorer i begge kliniske spørgsmål samt ny pris på olaparib.
1.0	21. februar 2024	Godkendt af Medicinerådet.



11. Bilag 1

11.1 Consort-diagram fra OlympiA [46]





11.2 Baselinekarakteristika for Olympia (ITT)

Tabel 29. Baselinekarakteristika i OlympiA opdelt på de to patientpopulationer

	ITT-population		Dobbelt-negativ patientpopulation		ER+/HER2-neg patientpopulation	
	Olaparib N = 921	Placebo N = 915	Olaparib N = 751	Placebo N = 758	Olaparib N = 168	Placebo N = 157
Køn, n (%)						
Kvinder	919 (99,8)	911 (99,6)	750 (99,9)	758 (100)	167 (99,4)	153 (97,5)
Alder, år						
Gennemsnit (SD)	43,0 (9,82)	43,6 (10,12)	42,9 (9,02)	43,6 (10,19)	43 (9,88)	43,5 (9,79)
Median (range)	42,0 (22-77)	43,0 (24-78)	42,0 (22-77)	43,0 (24-78)	42 (24-69)	42 (24-73)
Geografi, n (%)						
Nordamerika	122 (13,2)	132 (14,4)	90 (12,0)	102 (13,5)	32 (19,0)	30 (19,1)
Sydamerika	16 (1,7)	12 (1,3)	15 (2,0)	12 (1,4)	1 (0,6)	0
Europa	481 (52,2)	452 (49,4)	387 (51,5)	370 (48,8)	93 (55,4)	82 (52,2)
Asien og Sydafrika	302 (32,8)	319 (34,9)	259 (34,5)	274 (36,1)	42 (25,0)	45 (28,7)
Baseline ECOG PS, n (%)						
0	824 (89,5)	804 (87,9)	-	-	-	-
1	97 (10,5)	111 (12,1)	-	-	-	-
AJCC-stadie, n (%)						
IA	103 (11,2)	85 (9,3)	-	-	-	-
IB	0	0	-	-	-	-
IIA	329 (35,7)	334 (36,5)	-	-	-	-



	ITT-population		Dobbelt-negativ patientpopulation		ER+/HER2-neg patientpopulation	
	Olaparib N = 921	Placebo N = 915	Olaparib N = 751	Placebo N = 758	Olaparib N = 168	Placebo N = 157
IIB	190 (20,6)	195 (21,3)	-	-	-	-
IIIA	128 (13,9)	111 (12,1)	-	-	-	-
IIIB	28 (3,0)	30 (3,3)	-	-	-	-
IIIC	42 (4,6)	56 (6,1)	-	-	-	-
IV	0	0	-	-	-	-
Mangler	101 (11,0)	104 (11,4)	-	-	-	-
ER-status, n (%)						
Dobbelt-negativ (ER-/HER2-neg)	753 (81,8)	758 (82,8)	751 (100)	758 (100)	0	0
ER+/HER2-neg	168 (18,2)	157 (17,2)	0	0	168 (100)	157 (100)
BRCA-status, n (%)						
BRCA1-mut	656 (71,2)	669 (73,1)	600 (79,9)	616 (81,3)	54 (32,1)	53 (33,8)
BRCA2-mut	260 (28,2)	238 (26,0)	147 (19,6)	135 (17,8)	113 (67,3)	103 (65,6)
BRCA1- og BRCA2-mut	2 (0,2)	5 (0,5)	2 (0,3)	5 (0,7)	0	0
Ingen arvelig BRCA-mutation	2 (0,2)	3 (0,3)	2 (0,3)	2 (0,3)	0	1 (0,6)
Mangler	1 (0,1)	0	0	0	1 (0,6)	0
Tidligere kemoterapi, n (%)						
Adjuverende	461 (50,1)	455 (49,7)	397 (52,9)	390 (51,5)	64 (38,1)	65 (41,4)
Adj. med platin	78 (8,5)	69 (7,5)	-	-	-	-



	ITT-population		Dobbelt-negativ patientpopulation		ER+/HER2-neg patientpopulation	
	Olaparib N = 921	Placebo N = 915	Olaparib N = 751	Placebo N = 758	Olaparib N = 168	Placebo N = 157
Adj. uden platin	383 (41,6)	386 (42,2)	-	-	-	-
Neoadjuverende	460 (49,9)	460 (50,3)	354 (47,1)	368 (48,5)	104 (61,9)	92 (58,6)
Neoadj. med platin	169 (18,3)	169 (18,5)	-	-	-	-
Neoadj. uden platin	291 (31,6)	291 (31,8)	-	-	-	-
Antracyklin og taxan	871 (94,6)	849 (92,8)	720 (95,9)	707 (93,3)	168 (100)	154 (98,1)
Antracyklin (uden taxan)	7 (0,8)	13 (1,4)	7 (0,9)	15 (2,0)	0	1 (0,6)
Taxan (uden antracyklin)	43 (4,7)	52 (5,7)	23 (3,1)	35 (4,6)	0	2 (1,3)
Platin	-	-	218 (29,0)	216 (28,5)	28 (16,7)	23 (14,6)
Mangler	0	1 (0,1)	1 (0,1)	1 (0,1)	0	1 (0,6)
Tidligere kirurgi, n (%)						
Ikke-konservativ	698 (75,8)	673 (73,6)	553 (73,6)	543 (71,6)	139 (82,7)	128 (81,5)
Konservativ	223 (24,2)	240 (26,2)	198 (26,4)	214 (28,2)	29 (17,3)	28 (17,8)
Ukendt	0	2 (0,2)	0	1 (0,1)	0	1 (0,6)
Menopausal-status, n (%)			919	911		
Præmenopausale	572 (62,2)	553 (60,7)	-	-	-	-
Postmenopausale	347 (37,8)	358 (39,3)	-	-	-	-



12. Bilag 2

12.1 IDFS-, OS- og DDFS-data på ITT-populationen [30]

	Olaparib (N=921)	Placebo (N=915)
IDFS		
Number of events, n (%)	178 (19.3)	258 (28.2)
Estimate of hazard ratio	0.65 (0.648)	
95% CI for hazard ratio	(0.53, 0.78)	
Log-rank test: p-value		
Median clinical follow-up time, years (minimum–maximum)	5.9 m	6.1 m
Type of IDFS event, n (%)		
Distant recurrence	106 (11.5)	149 (16.3)
Distant CNS recurrence	26 (2.8)	40 (4.4)
Distant excluding CNS recurrence	80 (8.7)	109 (11.9)
Regional (ipsilateral) recurrence	11 (1.2)	22 (2.4)
Local (ipsilateral) recurrence	11 (1.2)	12 (1.3)
Contralateral invasive breast cancer	26 (2.8)	36 (4.0)
Second primary non-breast malignancies	20 (2.2)	37 (4.0)
Deaths without a prior IDFS event	4 (0.4)	2 (0.2)
OS		
Number of events, n (%)	107 (11.6)	143 (15.6)
Estimate of hazard ratio	0.72	
95% CI for hazard ratio	(0.56, 0.93)	
Median clinical follow-up time, years (minimum–maximum)	6.2 m	6.1 m
DDFS		
Number of events, n (%)	142 (11.6)	207 (18.8)
Estimate of hazard ratio	0.65 (0.653)	
95% CI for hazard ratio	(0.53, 0.81)	
Log-rank test: p-value		
Median clinical follow-up time, years (minimum–maximum)	5.9 m	6.1 m



12.2 Oversigt over lokation af tilbagefald i ITT-populationen i OlympiA (median opfølgning 6,1 år)

OlympiA - ITT		
Intervention	Olaparib (n = 921)	Placebo (n = 915)
Hændelser, n (%)	178 (19,3)	258 (28,2)
Fjernrecidiv	106 (11,5)	149 (16,3)
Fjernrecidiv i CNS	26 (2,8)	40 (4,4)
Fjernrecidiv uden CNS	80 (8,7)	109 (11,9)
Regionalt (ipsilateralt) tilbagefald	11 (1,2)	22 (2,4)
Lokalt (ipsilateralt) tilbagefald	11 (1,2)	12 (1,3)
Kontralateralt invasivt tilbagefald	26 (2,8)	36 (4,0)
Sekundær primær kræft	20 (2,2)	37 (4,0)
Dødsfald uden IDFS-hændelse	4 (0,4)	2 (0,2)



13. Bilag 4

13.1 Oversigt over uønskede hændelser ($\geq 5\%$ af patienterne i olaparib-armen) OlympiA [32]

Preferred term	Number (%) of patients ^a		
	OlympiA SAS		Olaparib 300 mg bd pool (N=3155)
	Olaparib 300 mg bd (N=911)	Placebo (N=904)	
Any AE	836 (91.8)	756 (83.6)	3024 (95.8)
Nausea	518 (56.9)	212 (23.5)	1842 (58.4)
Fatigue	365 (40.1)	246 (27.2)	1238 (39.2)
Anaemia	215 (23.6)	35 (3.9)	1087 (34.5)
Vomiting	206 (22.6)	74 (8.2)	904 (28.7)
Headache	179 (19.6)	152 (16.8)	515 (16.3)
Diarrhoea	160 (17.6)	124 (13.7)	703 (22.3)
Neutrophil count decreased	147 (16.1)	59 (6.5)	281 (8.9)
WBC count decreased	144 (15.8)	52 (5.8)	284 (9.0)
Decreased appetite	119 (13.1)	53 (5.9)	609 (19.3)
Dysgeusia	107 (11.7)	38 (4.2)	365 (11.6)
Dizziness	104 (11.4)	66 (7.3)	367 (11.6)
Arthralgia	89 (9.8)	114 (12.6)	404 (12.8)
Abdominal pain	86 (9.4)	68 (7.5)	438 (13.9)
Constipation	84 (9.2)	78 (8.6)	488 (15.5)
Stomatitis	81 (8.9)	36 (4.0)	207 (6.6)
Upper respiratory tract infection	79 (8.7)	75 (8.3)	242 (7.7)
Cough	77 (8.5)	73 (8.1)	379 (12.0)
Hot flush	72 (7.9)	74 (8.2)	132 (4.2)
Pain	68 (7.5)	74 (8.2)	100 (3.2)
Insomnia	67 (7.4)	60 (6.6)	215 (6.8)
Back pain	62 (6.8)	73 (8.1)	339 (10.7)
Lymphocyte count decreased	62 (6.8)	15 (1.7)	112 (3.5)
Pain in extremity	61 (6.7)	63 (7.0)	199 (6.3)
Influenza like illness	58 (6.4)	44 (4.9)	146 (4.6)



Dyspepsia	55 (6.0)	37 (4.1)	282 (8.9)
Myalgia	49 (5.4)	49 (5.4)	163 (5.2)
Pyrexia	48 (5.3)	41 (4.5)	265 (8.4)
Abdominal pain upper	45 (4.9)	35 (3.9)	230 (7.3)
Urinary tract infection	39 (4.3)	43 (4.8)	240 (7.6)
Dyspnoea	38 (4.2)	30 (3.3)	303 (9.6)
Nasopharyngitis	31 (3.4)	52 (5.8)	186 (5.9)
Oedema peripheral	25 (2.7)	18 (2.0)	210 (6.7)
Asthenia	23 (2.5)	12 (1.3)	365 (11.6)
Blood creatinine increased	18 (2.0)	3 (0.3)	181 (5.7)
Thrombocytopenia	2 (0.2)	0	167 (5.3)
Neutropenia	0	0	259 (8.2)

^a Sorted by decreasing order of frequency for PT in the olaparib arm of OlympiA, and then by decreasing order of frequency in the placebo arm.

13.2 Uønskede hændelser, der førte til behandlingsophør i OlympiA (rapporteret hos ≥ 3 patienter i olaparibarmen og/eller ≥ 2 % i den samlede population) [32]

System organ class / MedDRA preferred term	Number (%) of patients ^a		
	OlympiA SAS		Olaparib 300 mg bd pool (N=3155)
	Olaparib 300 mg bd (N=911)	Placebo (N=904)	
Patients with an AE leading to discontinuation ^b	97 (10.6)	42 (4.6)	306 (9.7)
Gastrointestinal disorders	29 (3.2)	8 (0.9)	62 (2.0)
Nausea	19 (2.1)	3 (0.3)	34 (1.1)
Vomiting	7 (0.8)	0	18 (0.6)
Diarhoea	4 (0.4)	1 (0.)	5 (0.2)
Blood and lymphatic system disorders	17 (1.9)	0	89 (2.8)
Anaemia	16 (1.8)	0	67 (2.1)
General disorders and administration site conditions	17 (1.9)	4 (0.4)	42 (1.3)
Fatigue	14 (1.5)	4 (0.4)	27 (0.9)
Nervous system disorders	12 (1.3)	6 (0.7)	21 (0.7)
Headache	7 (0.8)	2 (0.2)	7 (0.2)
Investigations	12 (1.3)	4 (0.4)	28 (0.9)
Neutrophil count decreased	9 (0.1)	1 (0.1)	12 (0.4)
WBC count decreased	7 (0.8)	1 (0.1)	9 (0.3)
Immune system disorders	6 (0.7)	0	7 (0.2)
Drug hypersensitivity	3 (0.3)	0	4 (0.1)
Metabolism and nutrition disorders	3 (0.3)	2 (0.2)	10 (0.3)
Decreased appetite	3 (0.3)	2 (0.2)	7 (0.2)



13.3 Resultater fra ansøgers komparative analyser af olaparib vs. pembrolizumab og capecitabin for patienter med dobbelt-negativ brystkræft og olaparib vs. abemaciclib for ER+/HER2-neg patienter

Population	Effektmål	Direkte estimate: Olaparib vs SoC HR (95% CI)	Direkte estimate: Pembrolizumab eller abemaciclib vs SoC HR (95% CI)	Indirekte estimate: Olaparib vs pembrolizumab, capecitabin eller abemaciclib HR (95% CI)
OlympiA TNBC, KEYNOTE-522 ITT	IDFS/EFS	0.652 (0.526, 0.805)	0.65 (0.51, 0.83)	1.00 (0.73, 1.39)
OlympiA TNBC, KEYNOTE-522 non- PCR	IDFS/EFS	0.652 (0.526, 0.805)	0.72 (0.54, 0.96)	0.91 (0.63, 1.30)
OlympiA TNBC, KEYNOTE-522 ITT	OS	0.713 (0.536, 0.944)	0.66 (0.50, 0.87)	1.08 (0.73, 1.61)
OlympiA TNBC, KEYNOTE-522 non- PCR	OS	0.713 (0.536, 0.944)	0.76 (0.56, 1.05)	0.94 (0.61, 1.43)
OlympiA TNBC, CREATE-X TNBC	IDFS/DFS	0.652 (0.526, 0.805)	0.58 (0.39, 0.87)	1.12 (0.71, 1.77)
OlympiA TNBC, CREATE-X TNBC	OS	0.713 (0.536, 0.944)	0.52 (0.30, 0.90)	1.37 (0.74, 2.54)
OlympiA TNBC, CIBOMA all patients (TNBC)	IDFS/DFS	0.652 (0.526, 0.805)	0.82 (0.63, 1.06)	0.80 (0.57, 1.11)
OlympiA TNBC, CIBOMA all patients (TNBC)	OS	0.713 (0.536, 0.944)	0.92 (0.66, 1.28)	0.78 (0.50, 1.20)
OlympiA HR+, Mon archE ITT	IDFS	0.681 (0.437, 1.051)	0.680 (0.599, 0.772)	1.00 (0.63, 1.58)
OlympiA HR+, Mon archE ITT	OS	0.814 (0.469, 1.404)	0.903 (0.749, 1.088)	0.90 (0.51, 1.61)

Medicinrådets sekretariat

Medicinrådet Dampfærgevej 21-23, 3. sal
2100 København Ø

+ 45 70 10 36 00
medicinraadet@medicinraadet.dk

www.medicinraadet.dk