

Medicinrådets anbefaling vedr. trastuzumab deruxtecan til behandling af voksne patienter med ikke-resektérbar eller metastatisk HER2-lav brystkræft



Dokumentoplysninger

Godkendt 24. april 2024

Ikrafttrædelsesdato 24. april 2024

Dokumentnummer 194469

Versionsnummer 1.0

Sagsoplysninger

Lægemiddel Enhertu

Indikation Trastuzumab deruxtecan (T-DXd)/DS-8201

Lægemiddelfirma Behandling af Enhertu ved brystkræft håndteres i et samarbejde mellem Daiichi Sankyo og AstraZeneca

ATC-kode L01FD04

Sagsbehandling

Anmodning modtaget fra ansøger 10. februar 2023

Fyldestgørende ansøgning modtaget (dag 0) 20. oktober.2023

Udkast til rapport sendt til Amgros og virksomheden 9. marts 2024

Rådets anbefaling 24. april 2024

Sagsbehandlingstid (opgjort i arbejdsdage) 20 uger og 4 dage (104 arbejdsdage)
Der har været clock-stop fra 20. marts – 24. april 2024

Fagudvalg Fagudvalget vedrørende brystkræft



Anbefaling

Medicinerådet anbefaler trastuzumab deruxtecan (T-DXd) til ikke-resektebar eller metastatisk HER2-lav brystkræft.

Anbefalingen omfatter patienter i god almentilstand (performancestatus 0 eller højest 1), som tidligere har fået kemoterapi i metastatisk regi eller har udviklet sygdomsrecidiv under eller inden for 6 måneder efter endt adjuverende kemoterapi.

Medicinerådet vurderer, at T-DXd kan forlænge tiden til forværring af sygdommen og patienternes levetid sammenlignet med den behandling, patienterne modtager i dag. Det er dog usikkert hvor længe. Behandlingen giver patienterne sværere bivirkninger end den nuværende, herunder øget risiko for at udvikle alvorlig lungesygdom.

Behandling med T-DXd er betydeligt dyrere end nuværende standardbehandling. Samlet set vurderer Medicinerådet dog, at omkostningerne nu er acceptable i forhold til effekten for denne patientgruppe.

Medicinerådet forventer, at Danish Breast Cancer Group (DBCG) opsamler yderligere data vedr. behandlingens effekt og alvorlige bivirkninger. Medicinerådet ønsker herunder at se data for patienternes performancestatus og antal tidligere linjer kemoterapi mod metastatisk sygdom ved behandlingsstart. Medicinerådet vil se på disse data om to år og vurdere, om anbefalingen fortsat skal være gældende.

©Medicinerådet, 2024
Publikationen kan frit refereres
med tydelig kildeangivelse.

Sprog: dansk
Format: pdf
Udgivet af Medicinerådet, 25. april 2024



Opsummering

Om Medicinrådets vurdering

Medicinrådet har vurderet trastuzumab deruxtecan (T-DXd) til behandling af voksne patienter med metastatisk HER2-lav brystkræft.

Vurderingen omfatter effekt, sikkerhed, omkostningseffektivitet og budgetkonsekvenser og tager udgangspunkt i dokumentation indsendt af lægemiddelvirksomhederne AstraZeneca og Daiichi Sankyo.

Metastatisk HER2-lav brystkræft

Brystkræft er den hyppigste kræftform hos kvinder i Danmark og forekommer oftest hos kvinder over 50 år. Sygdommen har tidligere været opdelt i fire undertyper, afhængigt af om kræftcellerne er hormonfølsomme, dvs. om de udtrykker østrogenreceptor (ER) og/eller human epidermal vækstfaktorreceptor 2 (HER2) eller ej. Indtil nu har man inddelt i HER2-positiv og HER2-negativ og altså ikke anvendt underinddeling af HER2-ekspression til at målrette behandlingen. HER2-lav defineres som IHC 1+ og IHC 2+/ISH-.

Medicinrådet estimerer, at der samlet set vil være ca. 130 HER-lav, ER+/-, patienter om året, der vil være egnet til behandling med T-DXd.

Trastuzumab deruxtecan (T-DXd)

Trastuzumab deruxtecan består af trastuzumab konjugeret til en topoisomerase-1-hæmmer (deruxtecan) i en drug-antibody ratio af 8:1. T-DXd binder til HER2-receptoren, hvorefter kemoterapien slår cellen ihjel. Deruxtecan kan bevæge sig hen over cellemembraner og dermed slå nærliggende celler ihjel.

T-DXd gives intravenøst 5,4 mg/kg én gang hver tredje uge indtil progression eller uacceptabel toksicitet.

T-DXd som monoterapi er indiceret til behandling af voksne patienter med ikke-resektabel eller metastatisk HER2-lav brystcancer, som har fået tidligere kemoterapi i metastatisk regi eller har udviklet sygdomsrecidiv under eller inden for 6 måneder efter endt adjuverende kemoterapi.

Nuværende behandling i Danmark

Nuværende behandling af patientpopulationen, for hvem T-DXd er indiceret, er afhængig af ER-status og giver dermed i praksis to patientpopulationer bestående af ER-positive og ER-negative patienter, der adskiller sig på behandling og prognose.

ER+ brystkræft

I udvalgte tilfælde tilbydes patienter med ER+/HER2- brystkræft (lokalt fremskreden sygdom) neoadjuverende behandling med kemoterapi med henblik på at mindske (downstage) tumor i bryst eller lymfeknuder og gøre sygdommen operabel. Andre patienter opereres først og modtager derefter adjuverende behandling med enten taxan



og antracyclin eller taxan og cyklofosamid (6-8 serier) [4]. Omkring 50 % af patienter med ER+ brystkræft, uanset stadie, modtager ikke kemoterapi.

Patienter med lokalt fremskreden eller tidlig høj-risiko ER+/HER2- brystkræft anbefales adjuverende endokrin behandling, som gives post-operativt og efter behandling med eventuel kemoterapi. Det gælder for patienter med ER-positiv ($\geq 10\%$) tumor og/eller 1-9 % ER-positiv tumor med luminal A/B subtype (for eksempel ved PAM50), medmindre patienten tilhører lavrisikogruppen [4].

Patienter med inoperabel lokalt fremskreden eller metastatisk ER+/HER2- brystkræft, enten på diagnosetidspunktet eller ved tilbagefald, får tilbudt CDK4/6-hæmmere i tillæg til endokrin behandling med enten aromatase inhibitor (AI) eller fulvestrant, afhængigt af tidligere behandlinger [5]. Ved progression på en CDK4/6-hæmmer i kombination med AI er der flere mulige behandlingsalternativer. Fælles for tilgangen er, at behandlingen vælges på baggrund af en vurdering af den enkelte patient. Behandlingsvalget afhænger af, hvornår patienterne progredierer på endokrin behandling i kombination med CDK4/6-behandlingen. Patienter, som oplever tidlig progression (dvs. under 6 måneder efter opstart af behandling), anses som at have udviklet primær endokrin resistens og forventes derfor ikke at have gavn af yderligere endokrin behandling. Disse patienter tilbydes i stedet kemoterapi. Patienter med længere respons på endokrin behandling i 1. linje tilbydes ved progression skift til en ny endokrin behandling.

ER- brystkræft (triple-negativ)

Den nuværende behandling af patienter med uhelbredelig lokalt fremskreden eller metastatisk triple-negativ brystkræft afhænger blandt andet af, om patienterne har modtaget (neo)adjuverende behandling, PD-L1-positivitet, og hvor længe det er siden denne behandling ophørte. Hvis der er gået mere end 6 måneder siden (neo)adjuverende behandling til recidiv, eller der er tale om de novo metastatisk triple-negativ brystkræft, og patienten er PD-L1-positiv eller CPS ≥ 10 , vil immunterapi i kombination med kemoterapi være 1. valg. Til PD-L1-negativ metastatisk triple-negativ brystkræft er der ikke nogen foretrukket 1. linje eller senere linje kemoterapi. Behandlingsvalget afhænger derfor af tidligere modtaget behandling, toksicitet, almentilstand, følgesygdomme og patientpræferencer. Med det in mente vil PD-L1-negative patienter med de novo metastatisk triple-negativ brystkræft typisk få tilbudt taxanbaseret kemoterapi.

Resterende patienter, der er PD-L1-positive/CPS ≥ 10 , og som får recidiv mindre end 6 måneder efter endt adjuverende behandling – eller er PD-L1-negative – vil få tilbudt et andet kemoterapiregime, hvor valget af kemoterapi fx kan være capecitabin, eribulin eller carboplatin/gemcitabin. Ved progression efter 1. linjebehandling er behandlingsvalg i høj grad individualiseret den enkelte patient [6].

Effekt og sikkerhed

Datagrundlaget for effekt og sikkerhed er en direkte sammenligning af T-DXd vs. *treatment per physicians choice* (TPC) på baggrund af DESTINY-Breast04. Det er et internationalt *open label* og randomiseret fase III-studie, der undersøger effekt og sikkerhed af T-DXd vs. TPC for patienter med HER2-lav metastatisk brystkræft. Patienterne skulle have modtaget 1 eller 2 linjer kemoterapi i metastatisk regi (hvor



sygdomsrecidiv er under behandling – eller recidiv < 6 måneder efter endt adjuverende kemoterapi – talte som én linje kemoterapi). Ifølge inklusionskriterierne skulle patienter, der var ER+, have fået mindst én endokrin behandling og være uegnet til yderligere endokrin terapi ved randomisering.

Median opfølgningstid i DESTINY-Breast04 var 18,4 måneder. Se tabel 1.

Tabel 1. Oversigt over effektestimater fra DESTINY-Breast04

Effekt mål		T-DXd	TPC	Relativ forskel
PFS	Median PFS	9,9 måneder	5,1 måneder	HR: 0,50
		[95 % CI: 9,0; 11,3]	[95 % CI: 4,2; 6,8]	[95 % CI: 0,46; 0,63]
OS	Median OS	23,4 måneder	16,8 måneder	HR: 0,64
		[95 % CI: 20,0; 24,8]	[95 % CI: 14,5; 20,0]	[95 % CI: 0,49; 0,84]

Der er kommet opdaterede effektdata med median opfølgningstid på 32,0 måneder, som er blevet anvendt til at validere fremskrivning af OS og PFS.

Data for helbredsrelateret livskvalitet målt med EORTC-QLQ30 er inkonklusivt.

Der er sværere bivirkninger forbundet med behandling med T-DXd end med TPC, og bivirkningsprofilerne er forskellige. Der er risiko for at udvikle alvorlig og potentiel livstruende lungesygdom (ILD) ved behandling med T-DXd. I DESTINY-Breast04 døde 3 ud af 371 patienter (0,8 %) af *drug-related* ILD, og i alt er der 10 ud af 883 patienter (1,1 %), der er døde af *drug-related* ILD efter behandling med T-DXd (5,4 mg/kg). Denne øgede risiko kræver skærpet opmærksomhed og monitorering af patienter i behandling med T-DXd og scanning ved mindste tegn på lungesygdom. T-DXd medfører væsentlig gastrointestinal toksicitet, der forventes at være til ubehag for patienter i behandling. Herudover er venstre ventrikel-dysfunktion en velkendt og reversibel bivirkning ved HER2-rettet behandling.

Der er forhold ved datagrundlaget for det kliniske spørgsmål, der introducerer usikkerhed for en vurdering af effekt og sikkerhed ved behandling med T-DXd. Datagrundlaget består af ét studie, og dermed kommer effektestimaterne kun fra et enkelt forsøg, og studiedesignet var ikke blindet (open-label), hvilket medfører usikkerhed. Studiepopulationen i DESTINY-Breast04 er yngre patienter i god almentilstand (ECOG PS 0 og 1) i forhold til dansk klinisk praksis, og derfor forventes mindre effekt og sværere bivirkninger i en dansk patientpopulation.

Jf. afsnit 2.3.3 og 2.6 er der risiko for, at komparator i DESTINY-Breast04 er inferior ift. dansk klinisk praksis. DESTINY-Breast04 er ikke designet til at estimere effekten i den ER-negative subpopulation. Usikkerheden for effekten i denne subpopulation forstærkes af uoverensstemmelserne ift. ER-status og tidligere endokrin behandling. Se afsnit 2.3.1.

Omkostningseffektivitet

Medicinrådets sundhedsøkonomiske analyse er en *cost-utility*-analyse, der er



baseret på en *partitioned survival*-model. Medicinrådet anvender analysen til at estimere omkostningseffektiviteten af T-DXd til behandling af patienter med ikke-resektabel eller metastatisk HER2-lav brystkræft, som har fået tidligere kemoterapi i metastatisk regi eller har udviklet sygdomsrecidiv under eller inden for 6 måneder efter endt adjuverende kemoterapi. I analysen sammenlignes T-DXd med TPC.

Analysen tager udgangspunkt i effektdata for progressionsfri overlevelse og samlet overlevelse fra DESTINY-Breast04-studiet. Til at modellere helbredsrelateret livskvalitet anvendes EQ-5D-5L-data fra samme studie, som er koblet til danske præferencevægte.

For at afspejle det mest sandsynlige forløb i dansk klinisk praksis vælger Medicinrådet at foretage ændringer af ansøgers indsendte sundhedsøkonomiske analyse og antagelser. Dette inkluderer, at Medicinrådet vælger at anvende separate modeller til at ekstrapolere OS-data for T-DXd og TPC, at Medicinrådet vælger at præsentere to scenarier for fremskrivningen af OS-data for T-DXd og TPC, samt at Medicinrådet vælger at inkludere spild.

Medicinrådets sundhedsøkonomiske analyse bygger på OS-data med en median opfølgning på 18,4 måneder. Efterfølgende har Medicinrådet modtaget OS-data med opfølgning på 32 måneder. Det nyeste data har medført, at Medicinrådet har ændret i, hvilket parametriske modeller der vurderes at være mest klinisk plausible at anvende til at ekstrapolere OS-data. Det har dog ikke været muligt at vurdere, hvorvidt gamma-, generaliseret gamma- og Weibull-fordelingen vil være mest plausibel. På denne baggrund vælger Medicinrådet at præsentere to scenarier fremfor en hovedanalyse. De to scenarier præsenterer resultatet ved brug af en gamma- og generaliseret gamma-fordeling, da disse medfører højest og lavest ICER af de tre parametriske modeller, der findes klinisk plausible.

Resultatet af scenarie 1 viser, at de inkrementelle omkostninger mellem T-DXd og TPC er ca. [REDACTED] DKK, mens QALY-gevinsten er ca. 0,6 QALY. Det svarer til en inkrementel omkostningseffektivitetsratio (ICER) på ca. [REDACTED] DKK pr. QALY. Resultaterne er præsenteret i Tabel 2.

Resultatet af scenarie 2 viser, at de inkrementelle omkostninger mellem T-DXd og TPC er ca. [REDACTED] DKK, mens QALY-gevinsten er ca. 0,3 QALY. Det svarer til en inkrementel omkostningseffektivitetsratio (ICER) på ca. [REDACTED] DKK pr. QALY. Resultaterne er præsenteret i Tabel 3.

Tabel 2. Resultatet af scenarie 1, diskonterede tal

	T-DXd	TPC	Forskel
Totale omkostninger	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
Totale leveår	2,3	1,7	0,7
Totale QALY	2,0	1,4	0,6
Forskel i omkostninger pr. vundet leveår	Beregnet med AIP: 1,0 mio. DKK		



	T-DXd	TPC	Forskel
Forskel i omkostninger pr. vundet QALY (ICER)		Beregnet med SAIP: [REDACTED] DKK	
		Beregnet med AIP: 1,2 mio. DKK	
		Beregnet med SAIP: [REDACTED] DKK	

Tabel 3. Resultatet af scenarie 2, diskonterede tal

	T-DXd	TPC	Forskel
Totale omkostninger	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
Totale leveår	2,0	1,6	0,4
Totale QALY	1,7	1,4	0,3

Forskel i omkostninger pr. vundet leveår	Beregnet med AIP: 1,8 mio. DKK
	Beregnet med SAIP: [REDACTED] DKK
Forskel i omkostninger pr. vundet QALY (ICER)	Beregnet med AIP: 2,1 mio. DKK
	Beregnet med SAIP: [REDACTED] DKK

Budgetkonsekvenser

Medicinrådet vurderer, at budgetkonsekvenserne for regionerne ved anbefaling af T-DXd som mulig standardbehandling vil være ca. [REDACTED] DKK i år 5 sammenlignet med TPC. Da der er minimal forskel mellem budgetkonsekvenserne ved de to scenarier, præsenteres kun en budgetkonsekvensanalyse.

Den minimale forskel mellem budgetkonsekvenserne ved de to scenarier skyldes, at OS-kurverne først begynder at adskilles efter 2. år, og der kun tilskrives få yderligere omkostninger herefter. OS-kurverne for TPC adskiller sig meget begrænset inden for budgetkonsekvensanalysens tidshorisont på 5 år. Når analysen er udført med AIP, er budgetkonsekvenserne ca. 79 mio. DKK i begge scenarier.



Indholdsfortegnelse

1.	Baggrund	13
1.1	Om vurderingen	13
1.2	Metastatisk HER2-lav brystkræft	13
1.2.1	ER+/HER2-	14
1.2.2	ER-/HER2- (triple-negativ).....	14
1.3	Trastuzumab deruxtecan (T-DXd)	15
1.4	Nuværende behandling	16
1.4.1	ER+/HER2-	16
1.4.2	ER-/HER2- (triple-negativ).....	17
2.	Effekt og sikkerhed	18
2.1	Litteratursøgning.....	18
2.2	Kliniske studier.....	18
2.2.1	DESTINY-Breast04	18
2.3	Population, intervention, komparator og effektmål.....	20
2.3.1	Population.....	20
2.3.2	Intervention	21
2.3.3	Komparator	21
2.3.4	Effektmål	22
2.4	Sammenligning af effekt	23
2.4.1	Analysemetode for sammenligning af effekt.....	23
2.4.2	Oversigt over effektestimater	23
2.4.3	Progressionsfri overlevelse (PFS)	24
2.4.4	Samlet overlevelse (OS)	28
2.4.5	Helbredsrelateret livskvalitet EORTC QLQ-C30.....	33
2.5	Sammenligning af sikkerhed	33
2.6	Usikkerheder i datagrundlaget for klinisk effekt og sikkerhed	36
3.	Sundhedsøkonomisk analyse.....	37
3.1	Analyseperspektiv	37
3.2	Model.....	38
3.3	Opgørelse af helbredsrelateret livskvalitet.....	40
3.4	Omkostninger	42
3.4.1	Lægemiddelomkostninger	42
3.4.2	Administrationsomkostninger	43
3.4.3	Monitoreringsomkostninger	44
3.4.4	Bivirkningsomkostninger	44
3.4.5	Efterfølgende behandlinger	45
3.4.6	Patientomkostninger	46
3.5	Opsummering af ændringer fra ansøgers analyse til Medicinrådets to scenarier	46



3.6	Resultater.....	47
3.6.1	Resultat af Medicinrådets to scenarier.....	47
3.6.2	Medicinrådets følsomhedsanalyser.....	49
4.	Budgetkonsekvenser	53
4.1	Estimat af patientantal og markedsandel.....	53
4.2	Resultat af budgetkonsekvensanalysen.....	53
5.	Referencer	55
6.	Sammensætning af fagudvalg.....	56
7.	Versionslog	57
8.	Bilag.....	58
8.1	Bilag 1 – Igangværende studier af T-DXd i HER2-lav brystkræft.....	58
8.2	Bilag 2 – Baselinekarakteristika for DESTINY-Breast04.....	58
8.3	Bilag 3 – ER-, HER2-lav patienter – eksplorative PFS-analyser.....	61
8.4	Bilag 4 – ER-, HER2-lav patienter – eksplorative OS analyser	63
8.5	Bilag 5.....	64
8.6	Bivirkningsfrekvenser.....	66
8.7	PSA	67



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, lægefaglige 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 overførbare 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 56.



Begreber og forkortelser

AI:	Aromatasehæmmer (Aromatase Inhibitor)
AIP:	Apotekernes indkøbspris
BRCA1/2:	<i>Breast Cancer Gene 1/2</i>
CDK4/6:	Cyclin-dependent kinase 4 & 6
CPS:	<i>Combined Positive Score</i>
CTCAE:	<i>Common Terminology Criteria for Adverse Events</i>
DBCG:	Dansk Bryst Cancer Gruppe
ECOG:	<i>Eastern Cooperative Oncology Group</i>
EMA:	Det Europæiske Lægemiddelagentur (European Medicines Agency)
EORTC QLQ-C30:	<i>European Organisation for Research and Treatment of Cancer (EORTC) 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:	Østrogenreceptor (Estrogen receptor)
HER2:	Human epidermal vækstfaktorreceptor 2 (Human Epidermal Growth Factor Receptor 2)
HR:	<i>Hazard ratio</i>
i.v.:	Intravenøs
IC:	Immuncellescore
ICER:	<i>Incremental Cost Effectiveness Ratio</i>
IHC:	<i>Immunohistochemistry</i>
ISH:	<i>In situ hybridization</i>
ITT:	<i>Intention to treat</i>
KN:	KEYNOTE
OR:	<i>Odds ratio</i>



OS:	Overlevelse (Overall Survival)
pCR:	<i>Pathological complete response</i>
PD-1:	<i>Programmed cell Death-1</i>
PD-L1:	<i>Programmed Death-Ligand 1</i>
PFS:	Progressionsfri overlevelse (Progression Free Survival)
PICO:	Population, intervention, komparator og effektmål (Population, Intervention, Comparator and Outcome)
PP:	<i>Per Protocol</i>
PSA:	Probabilistisk følsomhedsanalyse
QALY:	Kvalitetsjusteret leveår
QLQ-BR23:	<i>Breast Cancer-Specific QoL Questionnaire</i>
RCT:	Randomiseret kontrolleret studie (Randomised Controlled Trial)
RR:	Relativ risiko
SAIP:	Sygehusapotekernes indkøbspris
SMD:	<i>Standardized Mean Difference</i>
TEAE	<i>Treatment emergent adverse event</i>
T-DM1:	Trastuzumab emtansin
T-DXd:	Trastuzumab deruxtecan
TNBC:	Triple-negativ brystkræft (Triple-Negative Breast Cancer)
TPC:	<i>Treatment per Physicians Choice</i>



1. Baggrund

1.1 Om vurderingen

Medicinrådet har vurderet trastuzumab deruxtecan (T-DXd) til behandling af voksne patienter med metastatisk HER2-lav brystkræft.

Vurderingen omfatter effekt, sikkerhed, omkostningseffektivitet og budgetkonsekvenser og tager udgangspunkt i dokumentation indsendt af lægemiddelvirksomhederne AstraZeneca og Daichii Sankyo

AstraZeneca og Daichii Sankyo fik markedsføringstilladelse til indikationen i Europa den 23. januar 2023.

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 Metastatisk HER2-lav brystkræft

Brystkræft er den hyppigste kræftform hos kvinder i Danmark og forekommer oftest hos kvinder over 50 år. I Danmark bliver omkring 4.900 patienter årligt diagnosticeret med brystkræft, og ca. 76.000 patienter lever med diagnosen brystkræft [1,2].

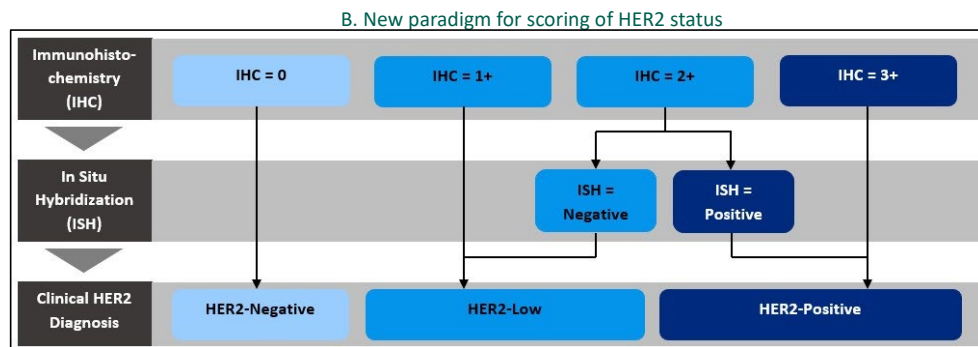
Sygdommen har tidligere været opdelt i fire undertyper, afhængigt af om kræftcellerne er hormonfølsomme, dvs. om de udtrykker østrogenreceptor (ER) og/eller human epidermal vækstfaktorreceptor 2 (HER2) eller ej.

HER2-status undersøges ved immunhistokemi (IHC), hvor cellerne farves med en kombination af anti-HER2 antistof og farvestof. Intensiteten og antal farvede celler rangeres fra 0 til 3 (IHC0, IHC1+, IHC2+ og IHC3+) og korrelerer med densiteten af HER2-receptorer på celleoverfladen.

HER2-lav brystkræft er defineret som IHC 1+ eller IHC 2+/ISH-. Dvs. hvis prøven scores som IHC 2+, foretages *in situ hybridisering* (ISH), hvor der undersøges for HER2-genamplifikation. Hvis der ikke er genamplifikation, kan prøven jf. T-DXd indikationsudvidelse karakteriseres som HER2-lav. Dvs. HER2-lav defineres som IHC 1+ og IHC 2+/ISH-. Se Figur 1. Tidligere har man inddelt i HER2-positiv og HER2-negativ og altså ikke anvendt underinddeling af HER2-ekspression til at målrette behandlingen. Se Figur 2.

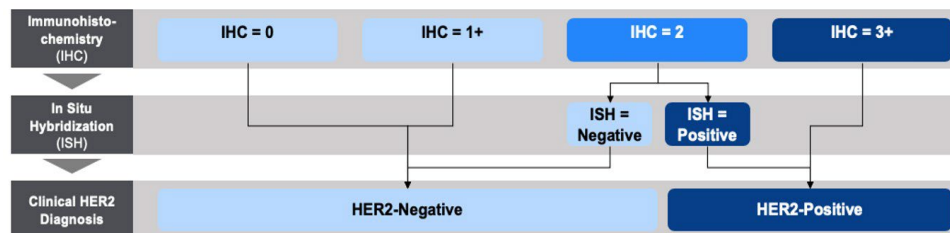


Figur 1. Ny scoring af HER2-status



Source: Produced by AstraZeneca based on ASCO guidelines

Figur 2. Oprindelig scoring af HER2-status



1.2.1 ER+/HER2-

Der bliver årligt diagnosticeret ca. 1.000 patienter med metastatisk brystkræft (spredning til andre organer). Af dem er ca. 750 patienter med recidiv efter tidligere operation for brystkræft (ca. 350 er ER+/HER2-). Ca. 250 er nydiagnosticeret med primær metastatisk brystkræft, og heraf er ca. 65 patienter med ER+/HER2- sygdom. Det betyder, at der i Danmark årligt diagnosticeres ca. 415 patienter med metastatisk ER+/HER2- brystkræft. Der vil herudover være en kategori af patienter med primært lokalt fremskreden ER+/HER2- inoperabel brystkræft, som ikke er kandidater til kurativt intenderet neoadjuverende kemoterapi og i stedet tilbydes behandling med endokrin terapi og CDK4/6-hæmmer (estimeres til ca. 50 patienter årligt). Det giver i alt ca. 465-500 patienter.

Ud af de ca. 465-500 patienter estimeres det, at ca. 275 patienter (ved endokrin resistens) efterfølgende vil modtage kemoterapi, og at 205 patienter vil være egnet til yderligere behandling efter en linje kemoterapi for metastatisk sygdom. Heraf estimeres det, at 135 patienter vil kunne klassificeres som HER2-lav, og at 110 af disse patienter er egnet til behandling med T-DXd.

1.2.2 ER-/HER2- (triple-negativ)

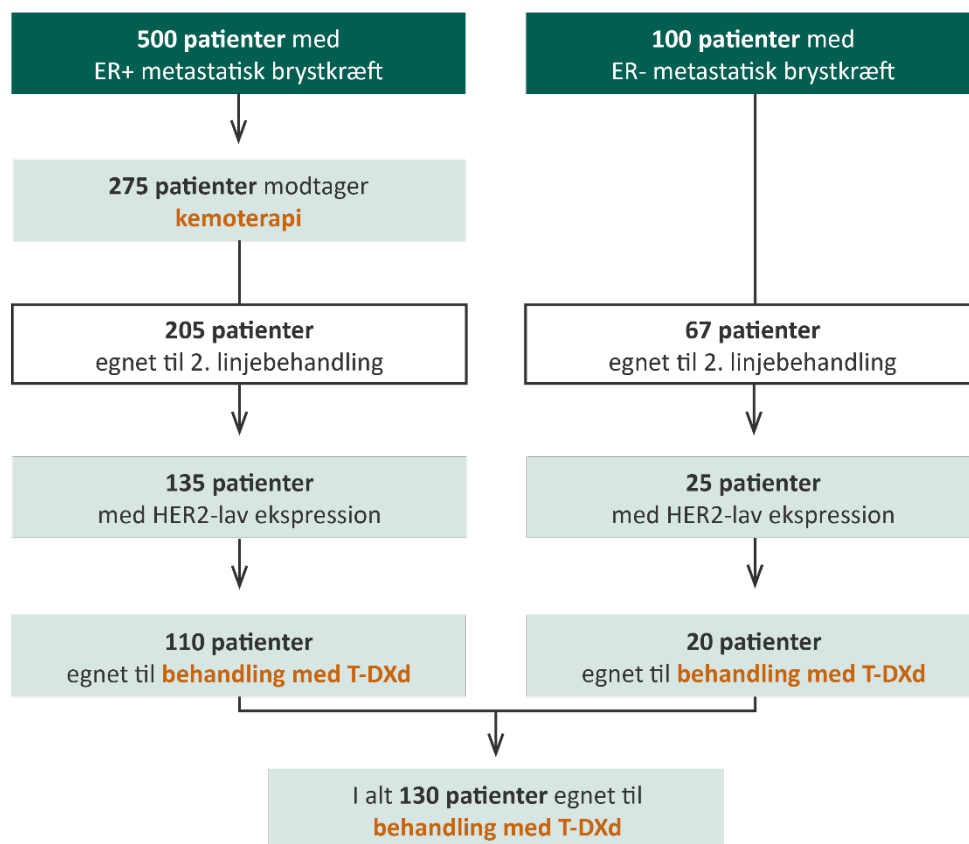
I Danmark bliver omkring 300 patienter årligt diagnosticeret med tidlig (ikke-metastatisk) triple-negativ brystkræft [2,3]. Medicinrådet anslår, at ca. 80 af disse patienter vil få uheldelig metastatisk tilbagefald på trods af (neo)adjuverende behandling [4].



Derudover vil ca. 20 have primær metastatisk sygdom på diagnosetidspunktet. Således får ca. 100 patienter årligt konstateret uhelbredelig triple-negativ brystkræft. Af de 100 patienter estimeres det, at 67 patienter er egnede til at modtage yderligere behandling efter førstelinjebehandling. Heraf anslås det, at 25 patienter vil kunne klassificeres som HER2-lav og at 20 af disse patienter er egnede til behandling med T-DXd.

Det betyder, at der samlet set vil være 130 HER2-lav, ER+/-, patienter om året, der vil være egnede til behandling med T-DXd.

Figur 3. Oversigt over antal patienter med HER2-lav brystkræft, der er egnede til behandling med T-DXd



1.3 Trastuzumab deruxtecan (T-DXd)

Trastuzumab deruxtecan består af trastuzumab konjugeret til en topoisomerase-1-hæmmer (deruxtecan) i en drug-antibody ratio af 8:1. T-DXd binder til HER2-receptoren, hvorefter kemoterapien slår cellen ihjel. Deruxtecan kan bevæge sig hen over cellemembraner og dermed slå nærliggende celler ihjel.

T-DXd gives intravenøst 5,4 mg/kg én gang hver tredje uge indtil progression eller uacceptabel toksicitet.



T-DXd har fået følgende indikationsudvidelse af EMA, som er relevant for denne ansøgning:

Enhertu som monoterapi er indiceret til behandling af voksne patienter med ikke-resekerbar eller metastatisk HER2-lav brystcancer, som har fået tidligere kemoterapi i metastatisk regi eller har udviklet sygdomsrecidiv under eller inden for 6 måneder efter endt adjuverende kemoterapi

T-DXd er tidligere vurderet af Medicinrådet og anbefalet til behandling af voksne patienter med ikke-resekerbar eller metastatisk HER2-positiv brystkræft, som har fået en eller flere tidligere anti-HER2-baserede regimer. [Trastuzumab deruxtecan \(Enhertu\) \(medicinraadet.dk\)](https://www.medicinraadet.dk)

1.4 Nuværende behandling

Nuværende behandling af patientpopulationen, for hvem T-DXd er indiceret, er afhængig af ER-status og giver dermed i praksis to patientpopulationer bestående af ER-positive og ER-negative patienter, der adskiller sig på behandling og prognose.

1.4.1 ER+/HER2-

Stort set alle patienter med tidlig brystkræft (omkring 85-90 %) undergår kirurgisk behandling samt evt. stråleterapi [3]. I udvalgte tilfælde tilbydes patienter med ER+/HER2- brystkræft (lokalt fremskreden sygdom) neoadjuverende behandling med kemoterapi med henblik på at mindske (downstage) tumor i bryst eller lymfeknuder og gøre sygdommen operabel. Andre patienter opereres først og modtager derefter adjuverende behandling med enten taxan og antracyclin eller taxan og cyklofosamid (6-8 serier) [4]. Omkring 50 % af patienter med ER+ brystkræft, uanset stadie, modtager ikke kemoterapi.

Patienter med lokalt fremskreden eller tidlig høj-risiko (jf. DBCG's definition [4]) ER+/HER2- brystkræft anbefales adjuverende endokrin behandling, som gives post-operativt og efter behandling med eventuel kemoterapi. Det gælder for patienter med ER-positiv (≥ 10 %) tumor og/eller 1-9 % ER-positiv tumor med luminal A/B-subtype (for eksempel ved PAM50), medmindre patienten tilhører lavrisikogruppen [4].

CDK4/6-hæmmere i kombination med aromatasehæmmer (AI) eller fulvestrant

Patienter med inoperabel lokalt fremskreden eller metastatisk ER+/HER2- brystkræft, enten på diagnosetidspunktet eller ved tilbagefald, får tilbudt CDK4/6-hæmmere i tillæg til endokrin behandling med enten aromatase inhibitor (AI) eller fulvestrant, afhængigt af tidligere behandlinger [5].

Behandling efter CDK4/6-hæmmer i kombination med AI

Ved progression på en CDK4/6-hæmmer i kombination med AI er der flere mulige behandlingsalternativer. Fælles for tilgangen er, at behandlingen vælges på baggrund af en vurdering af den enkelte patient. Behandlingsvalget afhænger af, hvornår patienterne progredierer på endokrin behandling i kombination med CDK4/6-behandlingen. Patienter, som oplever tidlig progression (dvs. under 6 måneder efter opstart af



behandling) anses som at have udviklet primær endokrin resistens og forventes derfor ikke at have gavn af yderligere endokrin behandling. Disse patienter tilbydes i stedet kemoterapi. Patienter med længere respons på endokrin behandling i 1. linje tilbydes ved progression skift til en ny endokrin behandling.

Størstedelen af patienterne oplever progression senere end 6 måneder efter opstart og formodes dermed at kunne have gavn af yderligere behandling med endokrin terapi. Disse patienter får derfor oftest tilbudt fulvestrant, men afhængigt af sygdomsudbredelse, symptomer og almen tilstand vil en mindre del af patienterne blive tilbudt kemoterapi. Samlet set vurderes det, at fulvestrant er den hyppigst benyttede behandling efter behandling med en CDK4/6-hæmmer i kombination med AI.

I Det kliniske studie MONALEESA-2 var median progressionsfri overlevelse 25,3 måneder og median samlet overlevelse 63,6 måneder ved tillæg af CDK4/6-hæmmeren ribociclib til endokrin terapi (letrozol).

1.4.2 ER-/HER2- (triple-negativ)

Den nuværende behandling af patienter med uhelbredelig lokalt fremskreden eller metastatisk triple-negativ brystkræft afhænger blandt andet af, om patienterne har modtaget (neo)adjuverende behandling, PD-L1 positivitet, og hvor længe det er siden, denne behandling ophørte. Medicinrådet anslår, at 10 % af patienterne ikke vil modtage behandling i 1. linje på grund af dårlig almentilstand. Herefter anslår Medicinrådet, at 70 % af patienterne, der har modtaget behandling i 1. linje, vil modtage behandling i 2. linje – og at 70 % af patienterne, der har modtaget behandling i 2. linje, vil modtage behandling i 3. linje. Se Figur 1.

Patienter med recidiv (som ligger mere end 6 måneder efter (neo)adjuverende behandling) – eller patienter med *de novo* metastatisk triple-negativ brystkræft, vil tilbydes immunterapi i kombination med kemoterapi (såfremt patienten er PD-L1-positiv eller CPS \geq 10).

Til PD-L1-negativ metastatisk triple-negativ brystkræft er der ikke nogen foretrukken 1. linje eller senere linje kemoterapi. Behandlingsvalget afhænger derfor af tidligere modtaget behandling, toksicitet, almentilstand, følgesygdomme og patientpræferencer. Med det in mente vil PD-L1-negative patienter med *de novo* metastatisk triple-negativ brystkræft typisk få tilbudt taxanbaseret kemoterapi.

Resterende patienter, der er PD-L1-positiv/CPS \geq 10, og som får recidiv mindre end 6 måneder efter endt adjuverende behandling – eller er PD-L1-negativ – vil få tilbudt et andet kemoterapiregime, hvor valget af kemoterapi fx kan være capecitabin, eribulin eller carboplatin/gemcitabin. Ved progression efter 1. linjebehandling er behandlingsvalg i høj grad individualiseret den enkelte patient [6].

Prognosen for denne gruppe af patienter er dårlig med en median overlevelse efter progression på førstelinjebehandling på mindre end et år. (ref: keynote 355).



2. Effekt og sikkerhed

2.1 Litteratursøgning

Ansøger har vedlagt et direkte sammenlignende studie af T-DXd over for *treatment per physician's choice* (TPC) (DESTINY-Breast04) og har derfor ikke udført nogen systematisk litteratursøgning.

2.2 Kliniske studier

Medicinerådet har baseret vurderingen af effekt og sikkerhed for intervention og komparator på følgende studier.

Tabel 4. Oversigt over studier, der indgår som datagrundlag i vurderingen

Studienavn [NCT- nummer]	Population	Intervention	Komparator	Effekt mål	Anvendt i den sundhedsøkonomi- ske analyse
DESTINY- Breast04 [NCT037340 29]	HER2-lav, ER+/- metastatisk brystkræft- patienter, der har modtaget kemoterapi og endokrin terapi, såfremt de er ER+. (n=557)	Trastuzumab deruxtecan (T-DXd)	<i>Treatment per physicians choice</i> (TPC) (Eribulin, capecitabin, nab- paclitaxel, gemcitabin og paclitaxel)	PFS, OS, DOR, Sikkerhed og helbredsrel- ateret livskvalitet	PFS, OS, HRQoL og sikkerhed

Se bilag 1 for igangværende studier.

2.2.1 DESTINY-Breast04

DESTINY-Breast04 er et open-label, randomiseret fase 3- multicenterstudie, hvor der indgik 557 voksne patienter med metastatisk HER2-lav brystcancer. HER2-lav ekspresion blev defineret som IHC 1+ (defineret som svag, delvis farvning af membranen på mere end 10 % af cancercellerne) eller IHC 2+/ISH- bestemt ved hjælp af PATHWAY/VENTANA anti-HER-2/neu (4B5) evalueret ved et centrallaboratorie.

DESTINY-Breast04 var protokollert til maksimalt at inkludere 60 patienter med ER-status. Fra december 2018 til december 2021 blev 713 patienter med HER2-lav metastatisk brystkræft screenet, hvoraf 494 østrogenreceptorpositive (ER+) patienter og 63 østrogenreceptornegative (ER-) patienter blev inkluderet i studiet. Studiet foregik i 161 centre i 19 lande.



Patienterne skulle have modtaget 1 eller 2 linjer kemoterapi i metastatisk regi (hvor sygdomsrecidiv under behandling – eller recidiv < 6 måneder efter endt adjuverende kemoterapi – talte som én line kemoterapi). Ifølge inklusionskriterierne skulle patienter, der var ER+, have fået mindst én endokrin behandling og være uegnet til yderligere endokrin terapi ved randomisering.

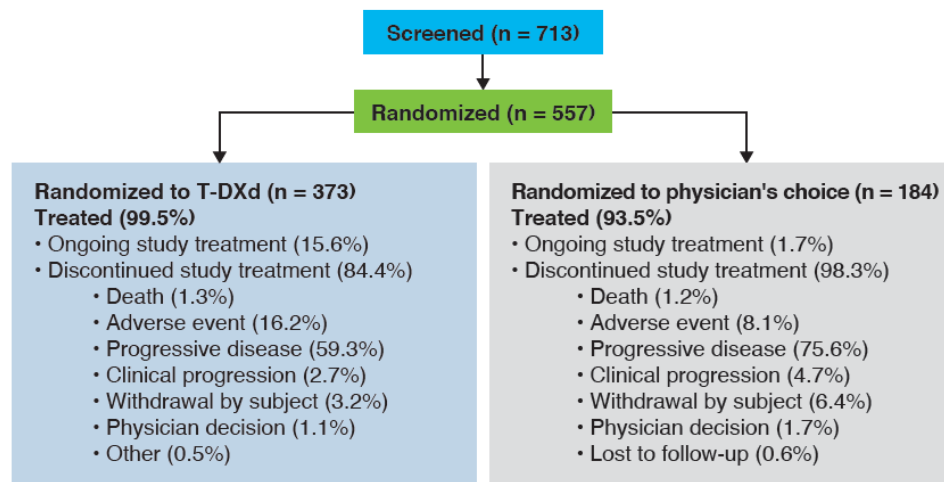
Patienterne blev randomiseret i forholdet 2:1 til at få enten T-DXd 5,4 mg/kg (n = 373) ved intravenøs infusion hver tredje uge eller lægens valg af kemoterapi (TPC) (n = 184, eribulin 51,1 %, capecitabin 20,1 %, gemcitabin 10,3 %, nab-paclitaxel 10,3 % eller paclitaxel 8,2 %).

Randomiseringen blev stratificeret efter HER2-IHC-status i tumorprøver (IHC 1+ eller IHC 2+/ISH-), antal tidligere kemoterapibehandlinger i metastatisk regi (1 eller 2) og ER-status/tidligere CDK4/6-behandling (ER+ med tidligere CDK4/6-hæmmerbehandling, ER+ uden tidligere CDK4/6-hæmmerbehandling eller ER-). Behandlingen blev administreret indtil sygdomsprogression, død, tilbagetrækning af samtykke eller uacceptabel toksicitet.

Studiet ekskluderede patienter med ILD/pneumonitis, der krævede behandling med steroider, i anamnesen eller ILD/pneumonitis ved screening og klinisk signifikant hjertesygdom. Patienter blev også ekskluderet ved ubehandlede eller symptomatiske hjernemetastaser eller ECOG-præstationsstatus > 1.

Det primære effektmål var progressionsfri overlevelse (PFS) hos patienter med ER+ brystcancer vurderet ved BICR baseret på RECIST v1.1. Vigtigste sekundære effektpunkter var PFS vurderet ved BICR baseret på RECIST v1.1 i den samlede population (alle randomiserede ER+ og ER- patienter), samlet overlevelse (OS) hos ER+ patienter og OS i den samlede population. ORR, DOR og patientrapporterede oplysninger (PRO'er) var sekundære endepunkter i den samlede population og i den ER+ subpopulation. OS og PFS i ER- patienter var inkluderet som et eksplorativt effektmål i DESTINY-Breast04.

Figur 4. Patientdisposition i DESTINY-Breast04





2.3 Population, intervention, komparator og effektmål

Tabel 5. Oversigt over PICO i ansøgningen og Medicinrådets vurdering af disse

	Anvendt i sammenligning af effekt og sikkerhed	Anvendt i sundhedsøkonomisk analyse
Population	HER2-lav, ER+/- metastatiske brystkræftpatienter, der har modtaget kemoterapi og endokrin terapi, såfremt de er ER+. (n=557)	Den sundhedsøkonomiske analyse tager udgangspunkt i ITT-populationen fra DESTINY-Breast04.
Intervention	T-DXd 5,4 mg/kg kropsvægt administreret intravenøst én gang hver 3. uge til progression eller uacceptabel toksicitet	I den sundhedsøkonomiske analyse anvendes samme dosis som i DESTINY-Breast04.
Komparator	TPC: eribulin 1,23 mg/m ² intravenøst på dag 1 og 8 i en 21-dages serie gemcitabin 1250 mg/m ² intravenøst på dag 1 og 8 i en 21-dages serie. capecitabin 1250 mg/m ² i en 14 dages periode i en 21-dages serie nab-paclitaxel 260 mg/m ² administreret intravenøst hver 3. uge paclitaxel 175 mg/m ² administreret intravenøst hver 3. uge	I den sundhedsøkonomiske analyse anvendes samme dosis som i DESTINY-Breast04.
Effektmål	OS, PFS, helbredsrelateret livskvalitet og sikkerhed	Studiedata for PFS, OS, EQ-5D-5L og bivirkninger af grad 2 eller derover indgår i den sundhedsøkonomiske analyse.

2.3.1 Population

Se tabel med baselinekarakteristika i bilag 2.

I DESTINY-Breast04 er populationen velbalanceret på tværs af armene for alle patienter og ER-positive patienter. Den ER-negative subpopulation er ikke balanceret på adskillige baselinekarakteristika, hvilket antages at hænge sammen med populationens størrelse (n=63). Alle inkluderede patienter måtte ikke tidligere have været HER2+. Overensstemmelsen mellem central og lokal HER2-testning var 75 %.

Patienter i DESTINY-Breast04 har en medianalder på 57,5 (T-DXd-arm) og 55,9 (TPC-arm) og er vurderet at være i performancestatus 0 og 1. Median antal tidligere behandlinger



var 3, og i de ER-positive patienter var median antal tidligere endokrine behandlinger 2. 70 % af ER-positive patienter havde modtaget CDK4/6-hæmmer. Ca. 2/3 af patienterne havde tidligere modtaget antracyclin-behandling.

Der er uoverensstemmelser ift. ER-status og behandling i subpopulationen af patienter, der er kategoriseret som ER-, da baselinekarakteristika viser, at henholdsvis 5 (12 %) og 4 (19 %) patienter i T-DXd og TPC-armen er ER+, og henholdsvis 17 (41 %) og 5 (24 %) patienter er tidligere endokrin behandlet.

BRCA (1/2)-mutationsstatus er ukendt i størstedelen af patienterne. Alle patienter blev screenet for hjernemetastaser, og patienter med stabile hjernemetastaser kunne indgå i studiet. I alt var der 24 patienter (6,4 %) i T-DXd-armen og 8 patienter (4,3 %) i TPC-armen, der havde hjernemetastaser ved baseline.

Patienter, der havde haftILD/pneumonitis, der krævede steroider, pågåendeILD/pneumonitis eller mistænktILD/pneumonitis, som ikke kunne afvises ved billeddiagnostik, blev udelukket fra DESTINY-Breast04.

Medicinrådets vurdering af population

Der er flere forskelle mellem studiepopulationen i DESTINY-Breast04 og den danske patientpopulation.

Studiepopulationen i DESTINY-Breast04 er yngre, i bedre almentilstand og har mindre komorbiditet end patienter i dansk klinisk praksis. Det medfører en risiko for, at effekt og sikkerhed er dårligere i en dansk patientpopulation. Ca. 90 % af danske ER+ patienter vil have modtaget CDK4/6-I behandling i modsætning til 70 % i DESTINY-Breast04.

Derudover vil størstedelen af danske patienter have modtaget behandling med antracykliner på dette tidspunkt eller alternativt blive tilbudt det i pågående behandlingslinje.

Uoverensstemmelsen mellem central og lokal HER2-testning på 25 % medfører en risiko for upræcis anvendelse af T-DXd.

2.3.2 Intervention

5,4 mg/kg kropsvægt administreret intravenøst én gang hver 3. uge (21-dages behandlingsserie) til progression eller uacceptabel toksicitet. Den gennemsnitlige relative dosisintensitet kommer fra DESTINY-Breast04 og er ■ %.

Medicinrådets vurdering af intervention

Den relative dosisintensitet forventes at være lavere end de ■ % i DESTINY-Breast04, i og med at danske patienter vil være ældre, i dårligere almentilstand og med mere komorbiditet end i studiet.

2.3.3 Komparator

Ansøger antager følgende doser for de fem typer enkeltstof kemoterapi i TPC-armen på baggrund af studiedata fra DESTINY-Breast04, der anvendes i DESTINY-Breast04:



eribulin 1,23 mg/m² intravenøst på dag 1 og 8 i en 21-dages serie.

51,1 % modtog eribulin i TPC-armen.

RDI: ■ %

gemcitabin 1250 mg/m² intravenøst på dag 1 og 8 i en 21-dages serie.

10,3 % modtog gemcitabin i TPC-armen.

RDI: ■ %

capecitabin 1250 mg/m² i en 14 dages periode i en 21-dages serie

20,1 % modtog capecitabin i TPC-armen.

RDI: ■ %

nab-paclitaxel 260 mg/m² administreret intravenøst hver 3. uge

10,3 % modtog nab-paclitaxel i TPC-armen.

RDI: ■ %

paclitaxel 175 mg/m² administreret intravenøst hver 3. uge

8,2 % modtog paclitaxel i TPC-armen.

RDI: ■ %

Medicinerådets vurdering af komparator

I dansk klinisk praksis anvendes ikke nab-paclitaxel. Derudover vil patienter, der ikke har modtaget antracyclinbehandling i adjuverende eller metastatisk setting, som udgangspunkt blive behandlet med antracycliner, da antracyclinbehandling er en effektiv behandling. (jf. DBCG-retningslinjer). Antracyclin-behandling var dog ikke tilladt i DESTINY-Breast04.

Ift. paclitaxel er det vist, at behandling er mere effektivt ved administration hver uge – end hver 3. uge, som blev anvendt i DESTINY-Breast04. Ugentlig administration i en dosis på 80 mg/m² har i et fase III-studie vist sig at være overlegent ift. hver 3. uge, både hvad angår responsrate (42 % vs. 29 %, p=0,0004), median PFS (9 vs. 5 måneder, p < 0,0001), og median OS (24 vs. 12 måneder, P=0,0092) [6].

ESMO advanced breast cancer guidelines ser carboplatin som en vigtig behandlingsmulighed hos patienter med metastatisk TNBC, uanset BRCA-status, og anbefaler samtidig brug af platinholdig kemoterapi som det foretrukne regime hos patienter med BRCA-mutation, som tidligere har modtaget behandling med antracyclin +/- taxan [7].

Sammenlagt betyder dette, at behandlingsmulighederne i TPC-armen i DESTINY-Breast04 kan repræsentere et indskrænket valg, og dermed er der risiko for, at en del af patienterne i TPC-armen ikke har modtaget optimal behandling ift. dansk klinisk praksis.

2.3.4 Effektmål

Ansøger har indleveret data på PFS og OS for:



- Alle patienter (n=557)
- HER2-lav, ER+ patienter (n=494)
- HER2-lav, ER- patienter (n=63)

Derudover er der indleveret data på responsrate (ORR) (BICR og investigatorbedømt), varighed af respons (DOR) og sikkerhed.

Medicinrådets vurdering af effektmål

Medicinrådet præsenterer PFS- og OS-data for ITT-population, der inkluderer ER+ patienter (n=494) samt ER- patienter (n=63) efter opfølgningstid på 18,4 mdr.

Ansøger har eftersendt opdateret PFS- og OS-data med en median opfølgningstid på 32,0 måneder, og disse analyser vil også blive præsenteret. Den sundhedsøkonomiske model er baseret på det tidlige data cut med median 18,4-måneders median opfølgning.

Der er ikke inkluderet data vedr. respons m.m. i denne vurdering, da OS, PFS og helbredsrelateret livskvalitet anses for dækkende for evalueringen af effekt.

2.4 Sammenligning af effekt

2.4.1 Analysemetode for sammenligning af effekt

Ansøgningen er baseret på et enkelt studie med en direkte sammenligning.

2.4.2 Oversigt over effektestimater

Tabel 6. Oversigt over effektestimater ved 18,4 måneders median opfølgningstid

Parameter	Alle patienter T-DXd (N = 373)	Alle patienter TPC (N = 184)
Progressionsfri overlevelse (PFS) BICR		
(mFU: 18,4 måneder)		
Median PFS, måneder (95 % CI)	9,9 (9,0; 11,3)	5,1 (4,2; 6,8)
Stratificeret Cox hazard ratio (95 % CI)	0,50 (0,40; 0,63)	
Progressionsfri overlevelse (PFS) (by Investigator)		
(mFU: 32,0 måneder)		
Median PFS, måneder (95 % CI)	8,8 (8,3; 9,8)	4,2 (3,0; 4,5)
Stratificeret Cox hazard ratio (95 % CI)	0,36 (0,29; 0,45)	



Parameter	Alle patienter T-DXd (N = 373)	Alle patienter TPC (N = 184)
Samlet overlevelse (OS)		
(mFU: 18,4 måneder)		
Median OS, måneder (95 % CI)	23,4 (20,0–24,8)	16,8 (14,5–20,0)
Stratificeret Cox hazard ratio (95 % CI)	0,64 (0,49; 0,84)	
Samlet overlevelse (OS)		
(mFU: 32,0 måneder)		
Median OS, måneder (95 % CI)	22,9 (21,2; 24,5)	16,8 (14,1; 19,5)
Stratificeret Cox hazard ratio (95 % CI)	0,69 (0,55; 0,86)	

2.4.3 Progressionsfri overlevelse (PFS)

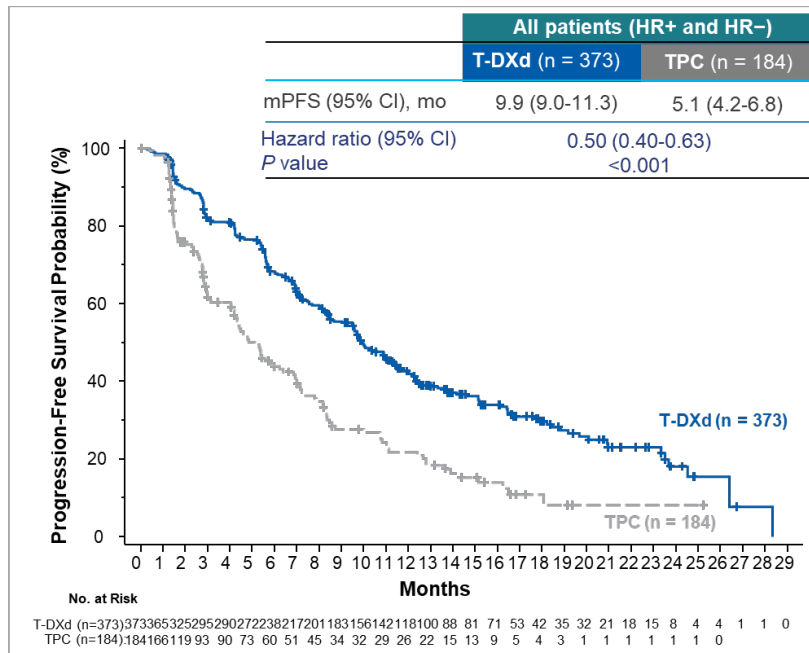
PFS er et sammensat effektmål og bruges til at skelne mellem patienter, som opnår en stabilisering eller et respons på behandling og patienter, som progredierer eller dør. Progression er defineret som nye tumormanifestationer eller tumorer med 20 % større tumordiameter fra mindste måling. PFS kan være et surrogat-effektmål for overlevelse, hvis der er en valideret korrelation mellem PFS og OS for pågældende sygdom i kombination med pågældende behandling.

Alle patienter (ER+/ER-)

Nedenfor i Figur 5. ses Kaplan-Meier-plot for PFS for alle patienter (n=557) efter 16,1-måneders median (spænd: 0,3 til 33,1) opfølgningstid i TDXd-armen og 13,5-måneders median (spænd: 0,0 til 27,8) opfølgningstid i TPC-armen. I T-DXd-armen er der 243 events ud af 373 (65 %), og i TPC-armen er der 127 events ud af 184 (69 %).



Figur 5. PFS (BICR) for alle patienter i DESTINY-Breast04 (ER+/ER-), median opfølgningstid 18,4 måneder

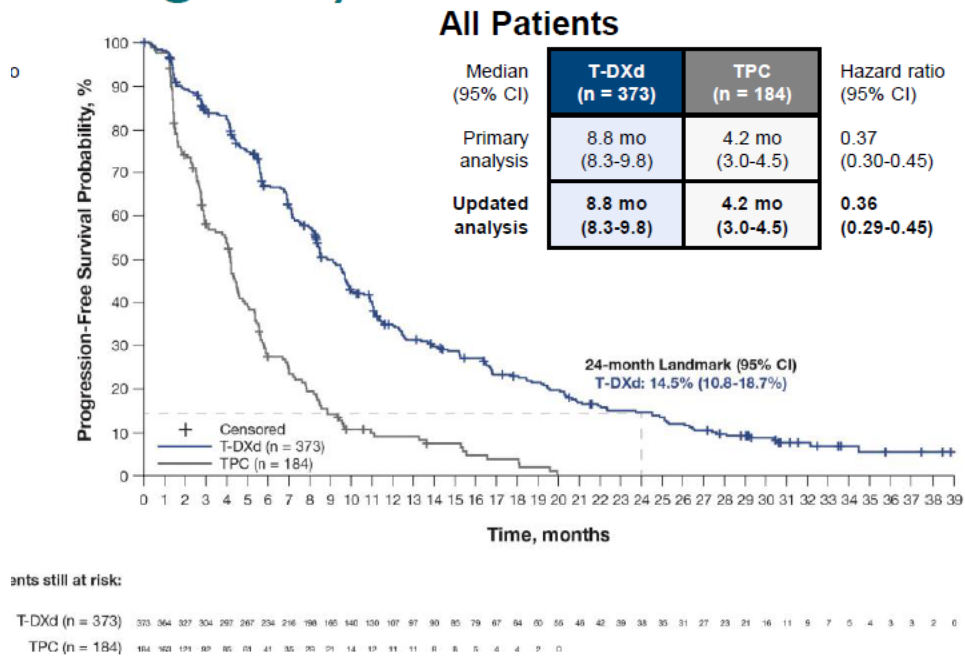


Note: PFS was assessed by means of blinded independent central review.

I Figur 6, ses opdaterede Kaplan-Meier-plot for PFS for alle patienter (n=557) efter 32,0-måneders median opfølgningstid.



Figur 6. PFS (by Investigator) for alle patienter i DESTINY-Breast04 (ER+/ER-), median opfølgningstid 32,0 måneder



Medicinerådets vurdering af PFS

Data for PFS viser en adskillelse af Kaplan-Meier-kurverne efter ca. 6 uger (ca. 1. tumorscanning) for alle patienter. Det indikerer en effekt på PFS ved behandling med T-DXd fremfor TPC i DESTINY-Breast04. PFS-data er modne.

Forskellen i median PFS (BICR) for **alle patienter** (ER+/ER-) er 4,8 måneder (mFU 18,4). Hazard ratio for progression eller død (BICR) er 0,50 (95 % CI: 0,40; 0,63).

I den opdaterede PFS-analyse (by Investigator) er forskellen 4,6 måneder.

DESTINY-Breast04 er ikke designet til at evaluere effekten af T-DXd i den **ER-negative subpopulation**. Data indikerer, at T-DXd reducerer risikoen for progression eller død, men størrelsen af effekten er usikker. Se bilag 8.3 for Kaplan-Meier PFS-data.

Ekstrapolering af PFS til brug i den sundhedsøkonomiske analyse

For at estimere de samlede forventede omkostninger og forbedring i patienternes helbredstilstand ved at anvende T-DXd er det nødvendigt at ekstrapolere de observerede progressionsfri overlevelsesdata fra DESTINY-Breast04, da opfølgningen i studiet er kortere end den relevante tidshorisont i den sundhedsøkonomiske analyse.

Ansøger har valgt at anvende afhængige overlevelsesmodeller, da de har fundet, at der er *proportional hazard* mellem behandlingerne.



Ansøger har testet syv standard parametriske modeller til ekstrapolering af PFS, se Figur 22. Baseret på visuelt fit vurderer ansøger, at log-normal, log-logistisk og generaliseret gamma vil være mest passende at anvende til ekstrapolering af PFS-data for T-DXd og TPC. Baseret på klinisk plausibilitet vælger ansøger at anvende generaliseret gamma-funktion til at ekstrapolere PFS-data for både T-DXd og TPC.

Den gennemsnitlige og mediane progressionsfri overlevelse baseret på ansøgers ekstrapolerede kurver er præsenteret i Tabel 7.

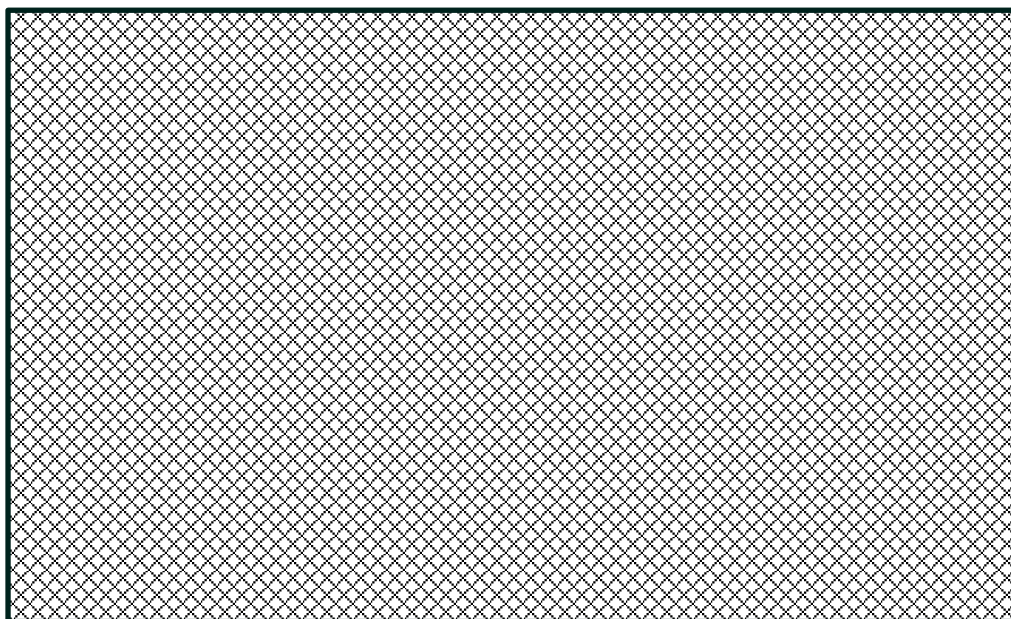
Tabel 7. Ansøgers antagelser vedr. den gennemsnitlige og mediane progressionsfri, ikke-diskonterede tal

Behandling	Median PFS (BICR) ved 18,4 mdr. fra DESTINY-Breast04 [måneder]	Median PFS (by investigator) ved 32 mdr. fra DESTINY-Breast04 [måneder]	Median PFS i ansøgers model [måneder]	Gennemsnitlig PFS i ansøgers model [måneder]
T-DXd	9,9	8,8	9,7	■
TPC	5,1	4,2	4,8	■

Medicinerådets vurdering af ekstrapolerede data for PFS

Medicinerådet finder ikke, at der er overbevisende argumentation for at vælge modellering af behandlingsarmene afhængigt frem for uafhængigt, hvilket som udgangspunkt foretrækkes. Medicinerådet vælger at ekstrapolere PFS for T-DXd og TPC uafhængigt af hinanden af hensyn til fleksibilitet i modellen.

Ansøgers sundhedsøkonomiske model bygger på DESTINY-Breast04-data med median follow-up på 18,4 måneder, men Medicinerådet har efterfølgende modtaget data med follow-up på 32,0 måneder. Når det nyeste data sammenholdes med de ekstrapolerede kurver, vurderer Medicinerådet, at gamma, gompertz og log-logistisk vil være de kurver, der klinisk er mest plausible. Medicinerådet vælger at anvende gamma-funktionen i begge scenarier for både T-DXd og TPC, se Figur 7. Valget af parametrisk model til at ekstrapolere PFS har minimal betydning for analysens resultat.



Figur

7. [Redacted]

Den gennemsnitlige og mediane progressionsfri overlevelse baseret på Medicinrådets ekstrapolerede kurver er præsenteret i Tabel 8.

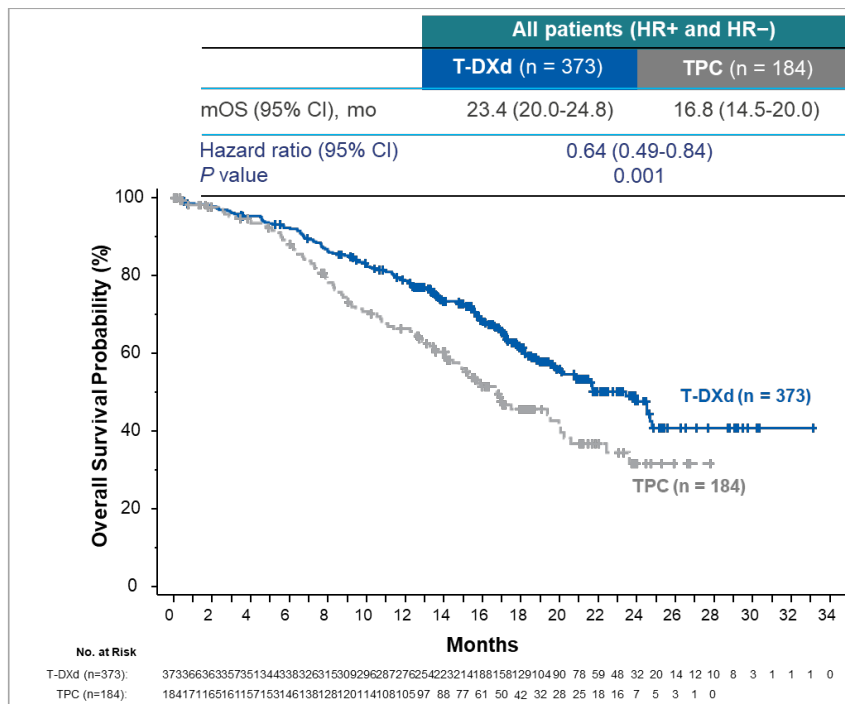
Tabel 8. Medicinrådets antagelser vedr. den gennemsnitlige og mediane progressionsfri, ikke-diskonterede tal

Behandling	Median PFS (BICR) ved 18,4 mdr. fra DESTINY-Breast04 [måneder]	Median PFS (by investigator) ved 32 mdr. fra DESTINY-Breast04 [måneder]	Median PFS i Medicinrådets model [måneder]	Gennemsnitlig PFS i Medicinrådets model [måneder]
T-DXd	9,9	8,8	10,4	[Redacted]
TPC	5,1	4,2	5,5	[Redacted]

2.4.4 Samlet overlevelse (OS)

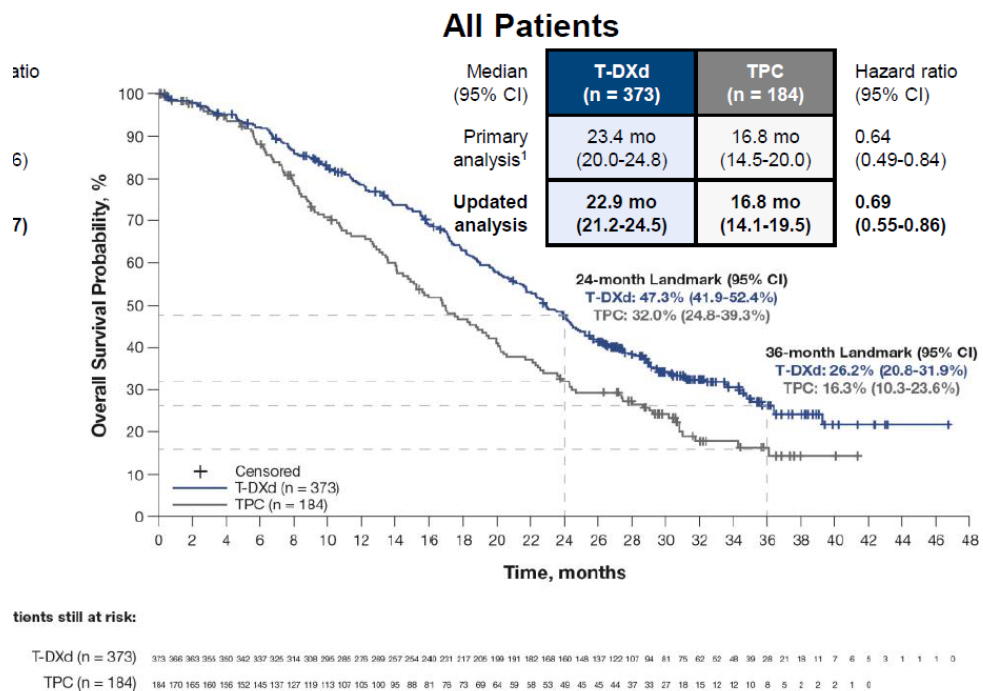
Alle patienter (ER+/ER-)

Nedenfor i Figur 5. ses Kaplan-Meier-plot for OS for alle patienter (n=557) efter 18,4-måneders median opfølgningstid. I T-DXd-armen er der 149 events ud af 373 (40 %), og i TPC-armen er der 90 events ud af 184 (49 %).



Figur 8. OS for alle patienter i DESTINY-Breast04 (ER+/ER-), median opfølgningstid 18,4 måneder

I figur 9 ses opdaterede Kaplan-Meier-plot for OS for alle patienter (n=557) efter 32,0-måneders median opfølgningstid.



Figur 9. OS for alle patienter i DESTINY-Breast04 (ER+/ER-), median opfølgningstid 32,0 måneder

Medicinerådets vurdering af OS

Data for OS viser en adskillelse af Kaplan-Meier-kurverne for alle patienter ved ca. 6 måneder. Det indikerer en effekt på OS ved behandling med T-DXd fremfor TPC i DESTINY-Breast04. OS-data er modne.

Forskellen i median OS for **alle patienter** (ER+/ER-) er 6,6 måneder (mFU 18,4). I den opdaterede OS-analyse er forskellen 6,1 måneder. Hazard ratio for død er 0,69 (95 % CI: 0,55; 0,86).

DESTINY-Breast04 er ikke designet til at evaluere effekten af T-DXd i den **ER-negative** subpopulation. Se bilag 8.4 for Kaplan-Meier OS-data. Det fremgår, at Kaplan-Meier kurverne adskilles ved ca. 8 måneder, men der er få patienter tilbage i studiet på det tidspunkt, og en eventuel effektforskel er meget usikker. Effekten på OS for ER-negative patienter er ikke statistisk signifikant. Hazard ratio for død er 0,58 (95 % CI: 0,31; 1,08).

Ekstrapolering af OS til brug i den sundhedsøkonomiske analyse

Ved test for proportional hazards finder ansøger ikke, at antagelsen kan afvises. Analyse af *Schoenfeld residuals* viser ikke en klar trend over tid, og test for proportionalitet giver en p-værdi på 0,421. Derfor anvender ansøger proportional hazards i modellen.

Ansøger har testet syv standard parametriske modeller til ekstrapolering af OS, se bilag 8.5, Figur 24. På baggrund af visuel inspektion af de ekstrapolerede kurver vurderer ansøger, at de mest passende modeller er eksponentiel, log-normal og log-logistisk for både T-DXd og TPC.



Til at validere ekstrapoleringerne for TPC anvender ansøger to registreringsstudier for eribulin; EMBRACE og eribulin study 301[8]. Studierne blev anvendt til at estimere en valideringskurve. Valideringskurven består af KM-data fra DESTINY-Breast04 anvendt op til 19,2 måneder, og derefter er langtidsdata fra de to registreringsstudier anvendt til at estimere kurvens forløb. Den estimerede OS fra disse studier forventer ansøger vil være dårligere end for TPC-armen i DESTINY-Breast04, da der de seneste 10 år er set forbedringer i femårs-overlevelsen for patienter med metastatisk brystkræft. På denne baggrund mener ansøger, at kurver, der estimerer en kortere overlevelse for TPC-armen kan udelukkes.

Ansøger har ikke fundet nogle studier, der kan validere ekstrapoleringerne for T-DXd, men antager dog på grund af *proportional hazards* antagelsen og en forventning om en lavere *hazard* for T-DXd sammenlignet med TPC, at de estimerede OS-kurver, der ligger lavere eller har en stejlere hældning, kan udelukkes. På baggrund af disse antagelser vælger ansøger at anvende en log-normal fordeling for både T-DXd og TPC.

Den gennemsnitlige og mediane OS baseret på ansøgers ekstrapolerede kurver er præsenteret i Tabel 9.

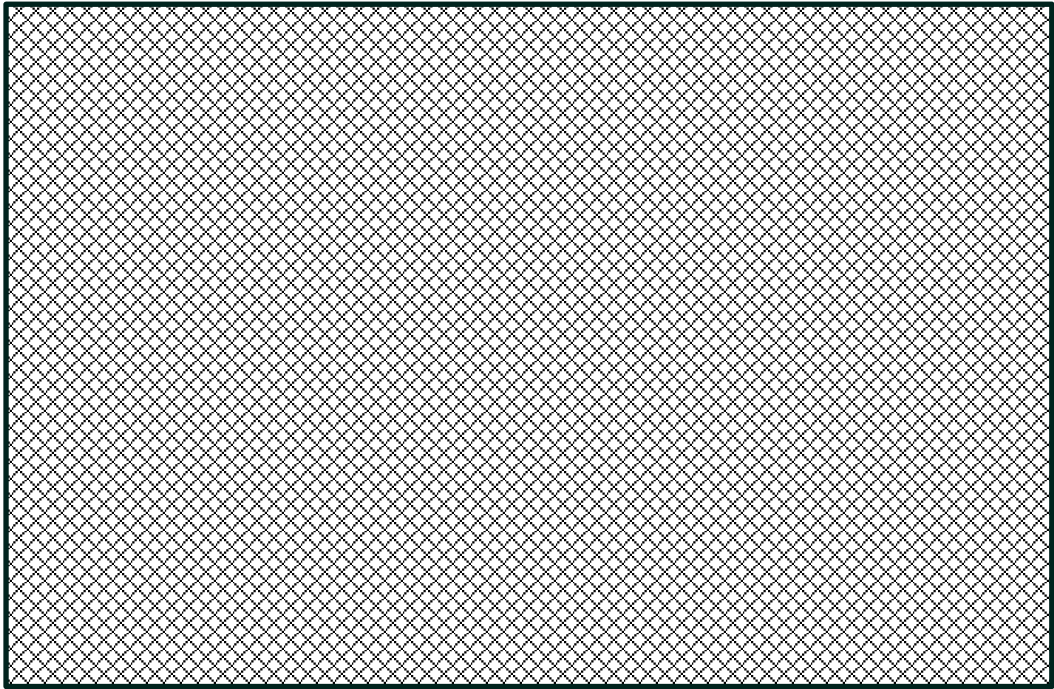
Tabel 9. Ansøgers antagelser vedr. den gennemsnitlige og mediane OS, ikke-diskonterede tal

Behandling	Median OS ved 18,4 mdr. fra DESTINY-Breast04 [måneder]	Median OS ved 32 mdr. fra DESTINY-Breast04 [måneder]	Median OS i ansøgers model [måneder]	Gennemsnitlig OS i ansøgers model [måneder]
T-DXd	23,4	22,9	25,5	■
TPC	16,8	16,8	17,3	■

Medicinerådets vurdering af ekstrapolerede data for OS

Medicinerådet finder ikke, at afhængig modellering af behandlingsarmene som udgangspunkt er at fortrække, og tilgangen med afhængig ekstrapolering er på baggrund af de statistiske test ikke tilstrækkeligt argumenteret til, at det er at fortrække med de begrænsninger, det samtidig medfører i modellen. På denne baggrund vælger Medicinerådet at anvende uafhængig modellering af behandlingsarmene i egne analyser.

Ansøgers sundhedsøkonomiske model bygger på DESTINY-Breast04-data med median follow-up på 18,4 måneder, men Medicinerådet har efterfølgende modtaget data med follow-up på 32,0 måneder. Hvis det nyeste data sammenholdes med de ekstrapolerede kurver, vurderer Medicinerådet, at gamma-, generaliseret gamma- og Weibull-fordelingerne vil være de kurver, der klinisk er mest plausible, se Figur 10. Da Medicinerådet ikke kan afgøre, hvilken af kurverne der vil være mest plausibel, vælger Medicinerådet at præsentere to scenarier. De to scenarier bliver udført med hhv. gamma- og generaliseret gamma-fordeling, da de medfører den højeste og laveste ICER af de tre parametriske modeller, der findes klinisk plausible.



Figur 10.



Den gennemsnitlige og mediane OS baseret på ansøgers ekstrapolerede kurver er præsenteret i Tabel 10.

Tabel 10. Medicinrådets antagelser vedr. den gennemsnitlige og mediane OS, ikke-diskonteret tal

Behandling	Median OS ved 18,4 mdr. fra DESTINY-Breast04 [måneder]	Median OS ved 32 mdr. fra DESTINY-Breast04 [måneder]	Parametrisk model anvendt til ekstrapolering	Median OS i Medicinrådets model [måneder]	Gennemsnitlig OS i Medicinrådets model [måneder]
T-DXd	23,4	22,9	Gamma	23,5	29,5
			Generaliseret gamma	22,8	24,6
TPC	16,8	16,8	Gamma	16,6	20,7
			Generaliseret gamma	16,6	20,1



2.4.5 Helbredsrelateret livskvalitet EORTC QLQ-C30

Effekt målet livskvalitet er i DESTINY-Breast04 målt ved hjælp af *European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire-Core 30* (EORTC-QLQ-C30). Derudover er der opsamlet EQ-5D-5L data i DESTINY-Breast04, som beskrives i afsnit 3.3.

EORTC QLQ-C30 er udviklet til at måle livskvaliteten hos patienter med kræft. EORTC QLQ-C30 er et spørgeskema med 30 spørgsmål og i alt 15 domæner, herunder 5 funktionskalaer, 3 symptomskalaer, 6 enkeltstående symptomer/omstændigheder og en global livskvalitetsscore (GHS) [8]. Der anvendes en scoringsskala fra 0 til 100. En høj score på de 5 funktionskalaer repræsenterer et højt/positivt funktionsniveau. En høj score på global helbredsstatus repræsenterer høj livskvalitet, mens en høj score på de 3 symptomskalaer repræsenterer høj forekomst af symptomer/problemer. En lille ændring i livskvalitet er defineret som en ændring på 5-10 point i en publikation, hvor størstedelen af patienterne havde brystkræft [9].

Ansøger har ikke vedlagt resultater for relativ effekt på EORTC QLQ-C30. EORTC-data er dog kort beskrevet i et abstract [9], der omhandler PRO-data fra DESTINY-Breast04.

I DESTINY-Breast04 var baseline GHS-score 36,3 for T-DXd og 37,8 for TPC. Gennemsnitlig *change from baseline* (CFB) for GHS/QOL for QLQ-C30 forblev stabil (inden for ± 10 point) over tid for patienter i T-DXd-armen (n=331) indtil 27 behandlingsserier og i TPC-armen (n=163) indtil 13 behandlingsserier. Herefter var antallet af besvarelser (n < 10%) for lavt til at være informativt.

Medicinrådets vurdering af EORTC QLQ-C30

På baggrund af ovenstående resultater og studiets *open-label* design kan der ikke konkluderes på effektmålet helbredsrelateret livskvalitet.

2.5 Sammenligning af sikkerhed

Sammenligningen af sikkerhed tager udgangspunkt i den direkte sammenligning fra det kliniske studie DESTINY-Breast04 og data fra alle brystkræftpatienter (HER2-positiv og HER2-lav) behandlet med T-DXd 5,4 mg/kg i kliniske studier på tværs af flere tumortyper (n = 883).

Nedenfor i Tabel 11 fremgår oversigt over behandlingsrelaterede uønskede hændelser (TEAE). I T-DXd-armen oplevede 52,6 % uønskede hændelser grad ≥ 3 vs. 67,4 % i TPC-armen.

Tabel 11. Oversigt over behandlingsrelaterede uønskede hændelser ved behandling med T-DXd (EPAR)

Parameter	Antal patienter (%)		
	T-DXd (N = 371)	TPC (N = 172)	All BC T-DXd 5,4 mg/kg Pool (N = 883)



Parameter	Antal patienter (%)		
Patienter med TEAE	369 (99,5)	169 (98,3)	878 (99,4)
TEAE ≥ Grad 3	195 (52,6)	116 (67,4)	479 (54,2)
Alvorlige TEAE	103 (27,8)	43 (25,0)	222 (25,1)
TEAEs associeret med behandlingsstop	60 (16,2)	14 (8,1)	143 (16,2)
TEAEs associeret med dosisreduktion	84 (22,6)	66 (38,4)	195 (22,1)
TEAEs associeret behandlingsafbrydelse	143 (38,5)	72 (41,9)	369 (41,8)
TEAEs associeret med død	14 (3,8)	5 (2,9)	32 (3,6)

Seponering/dosisafbrydelse m.m.

Der forekom **seponering af behandling** som følge af en bivirkning hos 16,2 % af patienterne i T-DXd-armen vs. 8,1 % i TPC-armen. Den hyppigste bivirkning forbundet med permanent seponering var ILD.

Der forekom **dosisreduktioner** hos 21,4 % af patienterne i T-DXd-armen vs. 12,6 % i TPC-armen. De hyppigste bivirkninger forbundet med dosisreduktion af T-DXd var kvalme, træthed og neutropeni.

Der forekom **dosisafbrydelser** som følge af bivirkninger hos 38,5 % af patienterne i T-DXd-armen vs. 41,9 % i TPC-armen.

De mest hyppige uønskede hændelser i T-DXd-armen var kvalme (76 % vs. 30,2 %), træthed (53,6 % vs. 48,3 %), opkast (40,4 % vs. 13,4 %), anæmi (38,5 % vs. 27,3 %) og neutropeni (34,0 % vs. 52,3 %).

I Tabel 12 fremgår grad ≥ 3 uønskede hændelser.



Tabel 12. Oversigt over hyppige (> 5 %) grad \geq 3 uønskede hændelser

MedDRA Term	Antal patienter (%)		
	T-DXd (N = 371)	TPC (N = 272)	All BC T-DXd 5.4 mg/kg Pool (N = 883)
Patienter med TEAE \geq grad 3	195 (52,6)	116 (67,4)	479 (54,2)
Neutropeni	52 (14,0)	71 (41,3)	152 (17,2)
Anæmi	38 (10,2)	9 (5,2)	81 (9,2)
Træthed	32 (8,6)	8 (4,7)	68 (7,7)
Leukopeni	25 (6,7)	33 (19,2)	59 (6,7)
Trombocytopeni	22 (5,9)	1 (0,6)	53 (6,0)
Transaminase øget	21 (5,7)	17 (9,9)	37 (4,2)
Lymfopeni	20 (5,4)	6 (3,5)	44 (5,0)

Bivirkninger af særlig interesse

Interstitiel lungesygdom (ILD)

Behandling med T-DXd er associeret med øget forekomst af ILD, som er en alvorlig og potentiel livstruende lungesygdom. Nedenfor i Tabel 13. Oversigt over ILD ved behandling med T-DXd ses oversigt over forekomst af ILD ved T-DXd-behandling.

Tabel 13. Oversigt over ILD ved behandling med T-DXd

	Antal patienter (%)		
	T-DXd (N = 371)	TPC (N = 172)	All BC T-DXd 5,4 mg/kg Pool (N = 883)
Patienter med behandlingsrelateret ILD	45 (12,1)	1 (0,6)	112 (12,7)
ILD CTCAE \geq Grad 3	8 (2,2)	0	19 (2,2)
Alvorlig ILD	16 (4,3)	1 (0,6)	36 (4,1)
ILD associeret med behandlingsstop	31 (8,4)	0	78 (8,8)



	Antal patienter (%)		
	T-DXd (N = 371)	TPC (N = 172)	All BC T-DXd 5,4 mg/kg Pool (N = 883)
ILD associeret med dosisreduktion	2 (0,5)	0	8 (0,9)
ILD associeret behandlingsafbrydelse	11 (3,0)	0	26 (2,9)
ILD associeret med død	3 (0,8)	0	10 (1,1)

Venstre ventrikel-dysfunktion

Det er kendt, at HER2-rettet behandling medfører en risiko for påvirkning af myokardiet. I DESTINY-Breast04 oplevede 5 patienter (1,5 %) i T-DXd-armen en grad 3 venstre ventrikel-dysfunktion.

Medicinerådets vurdering af sikkerhed

Der er sværere bivirkninger forbundet med behandling med T-DXd end med TPC, og bivirkningsprofilerne er forskellige.

Der er risiko for at udvikle alvorlig og potentiel livstruende lungesygdom (ILD) ved behandling med T-DXd. I DESTINY-Breast04 døde 3 ud af 371 patienter (0,8 %) af *drug-related* ILD, og i alt er der 10 ud af 883 patienter (1,1 %), der er døde af *drug-related* ILD efter behandling med T-DXd (5,4 mg/kg). Denne øgede risiko kræver skærpet opmærksomhed og monitorering af patienter i behandling med T-DXd og scanning ved mindste tegn på lungesygdom. Øget monitorering vil være påkrævet under hele behandlingsforløbet med T-DXd.

T-DXd medfører væsentlig gastrointestinal toksicitet, der forventes at være til ubehag for patienter i behandling. Venstre ventrikel-dysfunktion er en velkendt og reversibel bivirkning ved HER2-rettet behandling.

2.6 Usikkerheder i datagrundlaget for klinisk effekt og sikkerhed

Der er flere forhold ved datagrundlaget, der introducerer usikkerhed for en vurdering af effekt og sikkerhed ved behandling med T-DXd. Datagrundlaget består af ét studie, og dermed kommer effektestimaterne kun fra et enkelt forsøg, hvilket medfører usikkerhed. Derudover var studiedesignet ikke blændet (*open-label*), og det kan introducere bias, herunder særligt i forhold til subjektive kliniske effektmål som helbredsrelateret livskvalitet.



Studiepopulationen i DESTINY-Breast04 er yngre patienter i god almentilstand (ECOG PS 0 og 1) i forhold til dansk klinisk praksis, og derfor forventes en mindre effekt og sværere bivirkninger i en dansk patientpopulation (se afsnit 2.3.1).

Der er flere patienter i dansk klinisk praksis, der vil have modtaget behandling med en CDK4/6-hæmmer, end der er i studiepopulationen. Derudover antages det, at størstedelen af danske patienter tidligere vil have modtaget antracyclin-behandling (adjuverende eller metastatisk setting), og at dem der ikke har, vil få det tilbudt på dette tidspunkt i behandlingen, da antra-cykliner er et effektivt kemoterapeutikum. Antracykliner indgik dog ikke som en del af TPC-armen i DESTINY-Breast04.

Endvidere er det vist, at behandling med paclitaxel er mere effektivt ved administration hver uge – end hver 3. uge, som det blev anvendt i DESTINY-Breast04. Ugentlig administration i en dosis på 80 mg/m² har i et fase III-studie vist sig at være overlegent ift. hver 3. uge, både hvad angår responsrate (42 % vs. 29 %, $p = 0,0004$), median PFS (9 vs. 5 måneder, $p < 0,0001$), og median OS (24 vs. 12 måneder, $P = 0,0092$) [6].

Tilsammen betyder det, at der er risiko for, at komparator i DESTINY-Breast04 er inferior ift. dansk klinisk praksis.

Jf. det protokollerede maksimum på 60 patienter med ER-negativ brystkræft er DESTINY-Breast04 ikke designet til at estimere effekten i den ER-negative subpopulation. Usikkerheden for effekten i denne subpopulation forstærkes af uoverensstemmelsen i ER-status og tidligere endokrin behandling. Se afsnit 2.3.1.

3. Sundhedsøkonomisk analyse

Den sundhedsøkonomiske analyse er en cost-utility-analyse, der estimerer de inkrementelle omkostninger pr. vundet kvalitetsjusteret leveår (QALY) ved behandling med T-DXd sammenlignet med TPC.

Analysen anvender data for PFS-, OS- og helbredsrelateret livskvalitet baseret på DESTINY-Breast04-studiet som beskrevet i afsnit 3.2 og 3.3 for hele populationen.

Modellens resultat er drevet af den estimerede forskel i OS mellem T-DXd og TPC samt lægemiddelomkostningerne. Derfor har valget af parametriske funktion til ekstrapolering af forløbsdata stor betydning for ICER.

3.1 Analyseperspektiv

I overensstemmelse med Medicinrådets metoder har ansøger valgt et begrænset samfundsperspektiv. Analysen har en tidshorisont på 30 år. Ansøger argumenterer for, at 30 år er en lang nok tidshorisont til, at alle væsentlige forskelle i sundhedsmæssige gevinster og omkostninger vil blive inkluderet i analysen.

Omkostninger og effekter, der ligger efter det første år, er diskonteret med en rate på 3,5 % pr. år.



Medicinrådets vurdering af analyseperspektiv

Medicinrådet vælger at anvende ansøgers tidshorisont, da analysens tidshorisont er så lang, at alle væsentlige forskelle i effekter og omkostninger mellem T-DXd og TPC er opfanget. Det indebærer, at forlængelse af tidshorizonten ikke vil påvirke resultaterne i betydelig grad. Medicinrådet anvender samme analyseperspektiv og diskontering som ansøger.

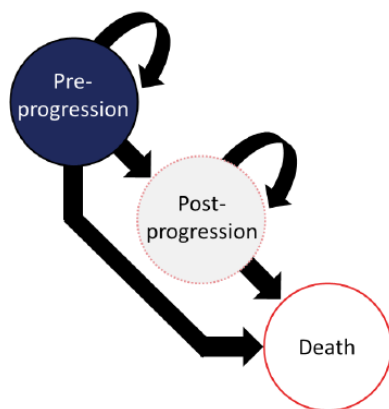
3.2 Model

Ansøger har benyttet en partitioned survival-model til at estimere de inkrementelle QALY og omkostninger forbundet med behandling med T-DXd sammenlignet med TPC.

Ansøgers model består af tre helbredsstadier; præprogression, postprogression og død. Se Figur 11 for de forskellige sygdomsstadier, og hvordan patienten kan bevæge sig mellem dem. Alle patienter starter i sygdomsstadiet præprogression, hvor de modtager behandling med T-DXd eller TPC. Herfra bestemmes deres bevægelse gennem modellen ud fra det ekstrapolerede forløbsdata fra DESTINY-Breast04- studiet.

Tiden i præprogressionsstadiet bestemmes ud fra PFS-data, mens TTD-data anvendes til at estimere, hvor længe patienterne modtager aktiv behandling med intervention eller komparator. Tiden i postprogression estimeres som forskellen mellem OS og PFS, da dette estimerer andelen af patienter, der er i live, men ikke progressionsfrie. Andelen af patienter i stadiet død bliver estimeret på baggrund af OS-data.

Modellen har en cykluslængde på 30 dage, og ansøger har anvendt *half-cycle correction*.



Figur 11. Modelstrukturen i ansøgers model

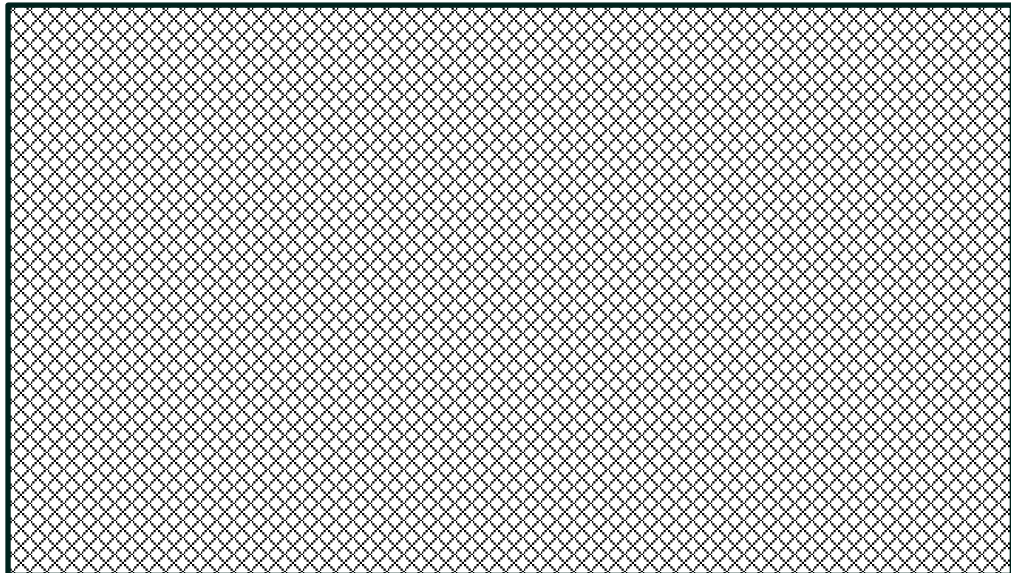
Idet opfølgningen i DESTINY-Breast04-studiet er kortere end den anvendte tidshorisont, er det nødvendigt at ekstrapolere forløbsdata, hvilket er beskrevet i afsnit 2.4.3 for PFS og 2.4.4 for OS.

Ud over effektmålene, OS og PFS, er det også nødvendigt at estimere behandlingsvarigheden. Ansøger har baseret behandlingsvarigheden for T-DXd og TPC på den gennemsnitlige tid til behandlingsophør (TTD). I DESTINY-Breast04-studiet var TTD



kortere end PFS for både T-DXd og TPC. Dette skyldes patienter, der ophørte behandlingen grundet bivirkninger. For T-DXd var det 16,2 %, mens det for TPC var 8,1 %.

Ansøger har testet 7 standard parametriske modeller til ekstrapolering af TTD-data fra DESTINY-Breast04-studiet. Statistiske test for proportional hazards viste, at antagelsen ikke holdt, og derfor er de parametriske kurver uafhængig af hinanden mellem T-DXd og TPC. Ansøger har valgt at anvende generaliseret-gamma fordeling til at ekstrapolere TTD-data for begge arme, se Figur 12. Ansøger argumenterer for, at generaliseret gamma-, log-logistisk- og gamma-fordelingen har det bedste statistiske fit til T-DXd-data, mens log-normal også viser et godt fit til TPC udover de førnævnte funktioner. Ansøger vælger at anvende generaliseret gamma-funktion, da denne også er valgt til ekstrapolering af PFS-data. Ekstrapolering med en generaliseret gamma-fordeling giver en gennemsnitlig behandlingsvarighed med T-DXd og TPC på hhv. ca. [redacted] og ca. [redacted].



Figur 12.

[redacted]
[redacted]

Medicinerådets vurdering af model

Medicinerådet anvender ansøgers model og antagelser vedr. denne udover de ændringer, der er lavet vedr. ekstrapolering af forløbsdata jf. afsnit 2.4.3 og 2.4.4.

Den gennemsnitlige tid i behandling, PFS og OS, på baggrund af Medicinerådets to scenarie-analyser er vist i Tabel 14 og

Tabel 15.



Tabel 14. Gennemsnitlig behandlingsvarighed, PFS og OS i måneder i Medicinrådets scenarie 1, ikke-diskonterede tal

Behandling	Behandlingsvarighed [måneder]	PFS [måneder]	PD [måneder]	OS [måneder]
T-DXd	■	■	■	■
TPC	■	■	■	■

Note: Progressionsfri overlevelse (PFS), progredieret sygdom (PD), samlet overlevelse (OS).

Tabel 15. Gennemsnitlig behandlingsvarighed, PFS og OS i måneder i Medicinrådets scenarie 2, ikke-diskonterede tal

Behandling	Behandlingsvarighed [måneder]	PFS [måneder]	PD [måneder]	OS [måneder]
T-DXd	■	■	■	■
TPC	■	■	■	■

Note: Progressionsfri overlevelse (PFS), progredieret sygdom (PD), samlet overlevelse (OS).

3.3 Opgørelse af helbredsrelateret livskvalitet

I DESTINY-Breast04-studiet blev den helbredsrelaterede livskvalitet til brug i den sundhedsøkonomiske analyse indsamlet ved hjælp af det generiske måleinstrument EQ-5D-5L.

EQ-5D-5L-data blev indsamlet på dag 1 i behandlingsserie 1-3 (en behandlingsserie var 21 dage) og efterfølgende på dag 1 i hver 2. serie indtil behandlingsophør. Der blev efterfølgende fulgt op på patienterne på dag 40 (+/-7 dage), første opfølgingsvurdering eller før en ny anti-cancerbehandling blev påbegyndt, alt efter hvilket af tidspunkterne der forekom først. Efterfølgende blev der fulgt op efter tre måneder. Årsagerne til manglende besvarelser blev ikke undersøgt i studiet, og der er ikke udført nogle analyser for at justere for manglende besvarelser.

Responsraten på EQ-5D-5L spørgeskemaerne var ved baseline på 96,1 % og 92,0 % i hhv. T-DXd og TPC. I serie 2-49 blev der indsamlet EQ-5D-5L-data fra mellem 89,5 % og 94 % af patienterne i aktiv behandling i T-DXd-armen. For TPC-armen lå andelen af EQ-5D-5L-besvarelser for patienter i aktiv behandling på mellem 86,0 % og 97,1 % i serie 3-27.

EQ-5D-5L-data fra DESTERNY-Breast04-studiet blev anvendt til at estimere nytteværdier ved at anvende en *mixed effects model for repeated measurements approach*. Ansøger benytter danske præferencevægte baseret på den generelle befolkning til at estimere de nytteværdier, som indgår i analysen [10]. Nytteværdierne reflekterer den helbredsrelaterede livskvalitet, patienterne har i hvert helbredsstadium, vægtet med generelle befolkningspræferencer. For at tage højde for den øgede morbiditet og



funktionsnedsættelse, der generelt er forbundet med stigende alder, har ansøger jf. Medicinrådets metodevejledning aldersjusteret de estimerede nytteværdier med den generelle danske befolkning.

Ansøger har i den sundhedsøkonomiske model anvendt behandlingsspecifikke nytteværdier for T-DXd og TPC. De argumenterer for at dette er passende, da de ønsker at opfange forskel i nytteværdier mellem behandlingsalternativerne på baggrund af fx responsrater og bivirkninger. Der inkluderes samtidig ikke fald i nytteværdi som følge af eventuelle bivirkninger, da de argumenterer for, at dette forventes at være opfanget i de behandlingsspecifikke nytteværdier.

Medicinrådets vurdering af helbredsrelateret livskvalitet

Der er ikke påvist statistisk signifikante forskelle i livskvalitet mellem behandlingsalternativerne, og Medicinrådet forventer ikke, på baggrund af klinisk erfaring, at der ikke vil være forskel mellem livskvaliteten for patienter i behandling med T-DXd og TPC. Ligeledes forventer Medicinrådet, at livskvaliteten for patienter efter progression vil have samme livskvalitet uagtet tidligere behandling. Herudover var patienterne, der indgik i DESTINY-Breast04-studiet, informeret om, hvilken behandling de modtog, hvilket kan have haft indflydelse på den rapporterede livskvalitet for patienterne. Medicinrådet vælger derfor at anvende stadiespecifikke nytteværdier fra DESTINY-Breast04-studiet i de to scenarier. Nytteværdierne er vist i Tabel 16.

Tabel 16. Nytteværdier fra DESTINY-Breast04-studiet

	Progressionsfri	Progredieret	Instrument	Præferencevægt
T-DXd	■	■	EQ-5D-5L	Danske vægte
TPC	■	■	EQ-5D-5L	Danske vægte
Samlet	■	■	EQ-5D-5L	Danske vægte

Medicinrådet vurderer, at faldet i nytteværdi, som følge af behandlingsrelaterede uønskede hændelser, ikke er inkluderet i EQ-5D-5L-besvarelserne for alle hændelserne, da data kun blev indsamlet hver 6. uge og inden administration af ny behandling, altså 21 dage efter sidste behandling. Medicinrådet anvender alligevel ansøgers tilgang, da Medicinrådet vurderer, at dette valg har minimal indflydelse på analysens resultat.

Medicinrådet bemærker, at de estimerede gennemsnitlige nytteværdier ligger relativt højt ift. den generelle danske befolkning, som har en gennemsnitlig nytteværdi på 0,9 [11]. Der er derfor en risiko for, at nytteværdierne kan være overestimerede. Hvis dette er tilfældet, vil overestimeringen have betydning for analysens resultat, da patienter i behandling med T-DXd har en overlevelsesgevinst sammenlignet med TPC. For at belyse usikkerheder i nytteværdierne præsenterer Medicinrådet en følsomhedsanalyse, hvor nytteværdien nedjusteres til nedre grænse inden for det estimerede 95 % konfidensinterval i både progressionsfri- og progredieret-stadiet.



3.4 Omkostninger

I det følgende præsenteres ansøgers antagelser vedr. omkostningerne ved behandling med T-DXd sammenlignet med TPC. Ansøger har inkluderet lægemiddelomkostninger, hospitalsomkostninger, omkostninger til håndtering af bivirkninger, efterfølgende behandling samt patient- og transportomkostninger. Derudover har ansøger inkluderet omkostninger til terminal behandling, men Medicinrådet ekskluderer disse omkostninger i Medicinrådets to scenarier. Det skyldes, at ansøger ikke har argumenteret tilstrækkeligt for antagelserne, der ligger bag estimeringen af disse omkostninger, samt behandlingens effekt på livskvaliteten.

3.4.1 Lægemiddelomkostninger

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

Ansøger har anvendt doser for T-DXd og TPC, som beskrevet i hhv. afsnit 1.3 og 1.4.

Ansøger antager, på baggrund af data fra DESTINY-Breast04-studiet, en gennemsnitlig vægt på 63,4 kg pr. patient og en relativ dosisintensitet (RDI) på ■ % for T-DXd og varierende fra ■ for TPC.

I ansøgers model er det muligt at inkludere spild og/eller antage, at det er muligt at dele hætteglas for en andel af administrationerne og hermed undgå spild for denne andel. I ansøgers analyse er lægemiddelspild ved intravenøs behandling med T-DXd inkluderet for 50 % af administrationerne, da ansøger antager, at det er muligt at dele hætteglas mellem patienterne ved en andel af administrationerne.

Medicinrådets vurdering af lægemiddelomkostninger

Medicinrådet udskifter AIP med sygehusapotekernes indkøbspris (SAIP), se Tabel 17.

Ansøger har indgået en volumenbaseret prisaftale med Amgro. Hvor prisen for T-DXd reduceres når et fastsat antal hætteglas er solgt. I Tabel 17 er priserne ved de forskellige pristrin vist.

■
■
■
■

Tabel 17. Anvendte lægemiddelpriser i Medicinrådets to scenarier, SAIP (april 2023)

Lægemiddel	Andel af behandlingsarmen	Pris [DKK]	Relativ dosisintensitet
T-DXd	100 %	100 mg	■ %
		■	
		■	



Lægemiddel	Andel af behandlingsarmen		Pris [DKK]	Relativ dosisintensitet
Capecitabine	20 %	150 mg	■	■ %
Eribulin	51 %	0,44 mg/ml	■	■ %
Gemcitabin	10 %	1200 mg	■	■ %
Paclitaxel	8 %	150 mg	■	■ %
Nab-Paclitaxel	10 %	100 mg	■	■ %

Medicinerådet bemærker, at patienterne i DESTINY-Breast04-studiet vejer betragteligt mindre end en gennemsnitlig dansk kvinde på 57 år, som i gennemsnit vejer ca. 74 kg. Medicinerådet vurderer dog, at en gennemsnitlig kvinde med metastatisk HER2-lav brystkræft, som modtager 2. linjebehandling, vil veje mindre, og justerer derfor patienternes gennemsnitsvægt til 71 kg i Medicinerådets analyser. Herudover tilpasser Medicinerådet vægtfordelingen, som bliver anvendt til at udregne mængden af spild, så den afspejler dansk klinik praksis, se Tabel 18. Disse valg har stor indflydelse på analysens resultat.

Medicinerådet mener på baggrund af klinisk erfaring ikke, at det vil være muligt med hætteglasdeling for T-DXd, og ændrer derfor antagelsen vedr. spild, så der i begge Medicinerådets to scenarier antages 100 % spild for T-DXd.

Tabel 18. Ansøgers og Medicinerådets estimerede vægtfordeling for patienter i behandling med T-DXd

Vægt interval	Antal hætteglas	Ansøgers fordeling	Medicinerådets fordeling
< 56,6 kg	3 stk.	0 %	10 %
55,6 – 74,1 kg	4 stk.	100 %	55 %
74,1 – 92,6 kg	5 stk.	0 %	25 %
92,6 – 111,1 kg	6 stk.	0 %	10 %

3.4.2 Administrationsomkostninger

Ansøger inkluderer omkostninger forbundet med administration af intravenøs behandling på hospitalet i form af DRG-taksten 09MA98 fra 2023: 1-dagsgruppe, patienter på mindst 7 år. Ansøger antager, at der ikke er nogen omkostninger forbundet med oral administration af capecitabin.



Medicinrådets vurdering af administrationsomkostninger

Medicinrådet anvender ansøgers tilgang til estimering af administrationsomkostninger, men opdaterer DRG-takster til 2024-takster.

3.4.3 Monitoreringsomkostninger

I den sundhedsøkonomiske analyse antager ansøger, at der vil være de samme monitoreringsomkostninger uafhængigt af sygdomsstadie. Ansøger antager altså, at der vil være den samme sygdomsmonitorering ved progressionsfri og progredieret sygdom.

Ansøger har inkluderet omkostninger til rutinemæssig monitorering af forskellig karakter. Disse monitoreringsbesøg inkluderer både besøg hos onkolog (DRG:09MA98, 1.634 DKK én gang om måneden), specialsygeplejerske (0 DKK hver 3. uge), kardiologisk ECHO/MUGA-scanning (DRG: 05PR04, 1.975 DKK hver 3. måned), CT-scanning (DRG: 30PR07, 2.023 DKK hver 3. måned) og blodprøver (0 DKK én gang om måneden). Ansøger antager, at disse omkostninger er ens, uanset hvilket helbredsstadie patienten befinder sig i. Ansøger antager, at der ikke er omkostninger forbundet med specialsygeplejerske og blodprøver, da disse omkostninger er inkluderet i forbindelse med administration og ambulante besøg.

Medicinrådets vurdering af monitoreringsomkostninger

Medicinrådet bemærker, at der kan være regionale forskelle i frekvensen af monitoreringsbesøg ved en onkolog, der kan variere fra hver 3. – hver 9. uge. Da dette har minimal indflydelse på analysens resultat, vælger Medicinrådet at anvende ansøgers antagelser ang. monitoreringsomkostninger.

3.4.4 Bivirkningsomkostninger

Ansøger har inkluderet omkostninger forbundet med bivirkninger ved behandling med henholdsvis T-DXd og TPC.

Ansøger har inkluderet bivirkningsomkostninger som en engangsomkostning i modellens første cyklus. Ansøger inkluderer omkostninger til håndtering af bivirkninger af grad 3-4, som forekom hos $\geq 2\%$ af patienterne i en af behandlingsarmene i DESTINY-Breast04-studiet. Ansøger anvender 2023 DRG-takster til at estimere ressourceforbruget forbundet med behandling af de respektive bivirkninger. I bilag 8.6, Tabel 26, er bivirkningsfrekvenser 3-4 fra DESTINY-Breast04-studiet vist.

Ansøger antager, at de fleste bivirkninger vil blive håndteret under et administration- eller monitoreringsbesøg og dermed ikke vil være forbundet med yderligere omkostninger. Anæmi, palmar-plantar erytrodysæstesi, perifer neuropati, hypokaliæmi antager ansøger vil blive håndteret ved et ekstra ambulante besøg. Febril neutropeni, interstitiel lungesygdom og reduceret pumpefunktion har ansøger takseret med hhv. 48PR02, 04MA17 og 05MP42 DRG-2023-takster.

Medicinrådets vurdering af bivirkningsomkostninger

Medicinrådet anvender ansøgers tilgang og antagelser vedrørende estimering af omkostninger forbundet med bivirkninger. Dog har ansøger antaget, at patienter vil få en



blodfusion i forbindelse med håndtering af febril neutropeni, hvilket Medicinrådet ikke mener vil være tilfældet, og derfor ekskluderes omkostningen til blodtransfusion (DRG-2023 16PR02). Derudover har Medicinrådet også opdateret DRG-takster til 2024-takster, hvilket har minimal indflydelse på analysernes resultat.

3.4.5 Efterfølgende behandlinger

Efter progression antager ansøger, at en andel af patienterne vil blive tilbudt en efterfølgende behandlingslinje. Den efterfølgende behandling inkluderes i modellen som en gennemsnitlig omkostning pr. cyklus. Den gennemsnitlige omkostning beregnes på baggrund af en række behandlingsalternativer. Behandlingsalternativerne, samt andelen den pågældende behandling udgør, af den gennemsnitlige omkostning pr. cyklus, er angivet i Tabel 19.

Baseret på DESTINY-Breast04-studiet antages det, at 63,1 % af patienterne i T-DXd-armen modtager en efterfølgende behandling, mens 75,5 % af patienterne i TPC-armen antages at modtage efterfølgende behandling.

Tabel 19. Behandlingsalternativer inkluderet som efterfølgende behandling i den sundhedsøkonomiske model

Lægemiddel	Andel af efterfølgende behandling – T-DXd	Andel af efterfølgende behandling – TPC
Capecitabin	13,3 %	12,3 %
Eribulin	11,8 %	9,8 %
Gemcitabine	7,6 %	12,9 %
Paclitaxel	15,1 %	13,5 %
Vinorelbine	4,2 %	10,4 %
Fulvestrant	9,7 %	12,9 %
Epirubicin	2,1 %	3,1 %
Carboplatin	5,7 %	11,0 %
Tamoxifen	1,8 %	1,8 %

Medicinrådets vurdering af efterfølgende behandlinger

Medicinrådet har bemærket, at summen af de efterfølgende behandlingsalternativer ikke bliver 100 %. Ansøger har uddybet, at det kun er de behandlinger, der er størst sandsynlighed for at blive anvendt, som er inkluderet i modellen. På baggrund af denne tilgang bliver efterfølgende behandling for TPC overestimeret sammenlignet med T-DXd.



Ansøger antager også, at en større andel af patienterne i TPC-armen vil modtage en efterfølgende behandling sammenlignet med T-DXd-armen. Medicinrådet forventer på baggrund af klinisk erfaring, at en lige stor andel af patienterne i de to behandlingsarme vil modtage efterfølgende behandling.

Medicinrådet anvender ansøgers tilgang og antagelser vedr. estimering af efterfølgende behandling, men udfører dog en følsomhedsanalyse, hvor lige stor andel i TPC- og T-DXd-armen modtager efterfølgende behandling, se Tabel 23. Ændringen har mindre betydning for analysens resultat.

3.4.6 Patientomkostninger

Ansøger har inkluderet patientomkostninger og antager, at et besøg på hospitalet varer 30 minutter, og at patienten derudover bruger 90 minutter på transport pr. besøg. Ansøger anvender den højeste besøgsfrekvens pr. uge til at estimere antallet af besøg for patienten, da ansøger antager, at kontrolbesøg, scanninger og blodprøver foregår ved samme besøg. Ansøger anvender en enhedsomkostning for patienttid på 203 DKK pr. time og transportomkostninger på 3,73 DKK/km og antager samtidig, at patienterne i gennemsnit vil have 20 km til hospitalet, jf. Medicinrådets værdisætning af enhedsomkostninger.

Medicinrådets vurdering af patientomkostninger

Medicinrådet anvender ansøgers tilgang og antagelser til estimering af patientomkostninger.

3.5 Opsummering af ændringer fra ansøgers analyse til Medicinrådets to scenarier

Medicinrådet har foretaget ændringer til ansøgers oprindelige analyse, disse fremgår af Tabel 20.

Tabel 20. Forskelle mellem ansøgers analyse og Medicinrådets to scenarier

Antagelser	Ansøger	Medicinrådet	Henvisning
Parametriske funktioner for PFS	Ansøger antager, at der er proportionale hazards og ekstrapolerer PFS-data for T-DXd og TPC fra DESTINY-Breast04 afhængigt	Medicinrådet antager ikke, at der er proportionel hazards, og anvender separate modeller til at ekstrapolere PFS-data for T-DXd og TPC fra DESTINY-Breast04	2.4.3
Intervention:	Generaliseret gamma	Gamma	
Komparator:	Generaliseret gamma	Gamma	
Parametriske funktioner for OS	Ansøger antager, at der er proportionale hazards og	Medicinrådet antager ikke, at der er proportionel	2.4.4



Antagelser	Ansøger	Medicinerådet	Henvisning
	ekstrapolerer OS-data for T-DXd og TPC fra DESTINY-Breast04 afhængigt	hazards, og anvender separate modeller til at ekstrapolere OS-data for T-DXd og TPC fra DESTINY-Breast04	
Scenarie 1:			
Intervention:			
Komparator:	Log-normal	Gamma	
	Log-normal	Gamma	
Scenarie 2:			
Intervention:	Log-normal	Generaliseret gamma	
Komparator:	Log-normal	Generaliseret gamma	
Nytteværdier	Behandlingsspecifikke	Stadiespecifikke	3.3
Inkluderet omkostninger	Lægemedielomkostninger Hospitalsomkostninger Bivirkningsomkostninger Omkostninger ved efterfølgende behandling Patient- og transportomkostninger Terminalomkostninger	Lægemedielomkostninger Hospitalsomkostninger Bivirkningsomkostninger Omkostninger ved efterfølgende behandling Patient- og transportomkostninger	3.4
Gennemsnitsvægt og vægtfordeling	Baseret på data fra DESTINY-Breast04-studiet	Baseret på den gennemsnitlige danske patient	3.4.1
Inkludering af spild	Inkluderet for 50 % af administrationerne	Inkluderet for 100 % af administrationerne	3.4.1
Omkostninger	DRG-2023-takster	DRG-2024-takster	3.43.4.4
Bivirkninger	Omkostninger til blodtransfusion ved febril neutropeni	Eksklusion af omkostninger til blodtransfusion ved febril neutropeni	3.4.4

3.6 Resultater

3.6.1 Resultat af Medicinerådets to scenarier

Medicinerådet præsenterer to scenarier for sammenligning af T-DXd og TPC.



Scenarie 1 præsenterer resultatet af den analyse, hvor OS-data for T-DXd og TPC ekstrapoleres med en gamma-fordeling, mens scenarie 2 præsenterer resultatet af en analyse, hvor OS-data for T-DXd og TPC ekstrapoleres med en generaliseret gamma-fordeling.

Ekstrapoleringer i de to scenarier findes begge klinisk plausible og udgør tilsammen et spænd, som Medicinrådet forventer, at den reelle omkostningseffektivitet af T-DXd sammenlignet med TPC ligger inden for, men pga. de store usikkerheder om langtidseffekten af T-DXd er det ikke muligt at komme det nærmere.

Scenarie 1

Medicinrådet estimeres den gennemsnitlige QALY-gevinst pr. patient ved ibrugtagning af T-DXd til ca. 0,6 QALY, mens den gennemsnitlige inkrementelle omkostning pr. patient bliver ca. [REDACTED] DKK. Dermed bliver de inkrementelle omkostninger pr. vundet QALY (ICER) ca. [REDACTED] DKK. Er analysen udført med AIP, bliver den inkrementelle omkostning pr. patient ca. 666.000 DKK, hvilket resulterer i en ICER på ca. 1,2 mio. DKK. Resultaterne for scenarie 1 er præsenteret i Tabel 21.

Tabel 21. Resultatet for scenarie 1, diskonterede tal

	T-DXd	TPC	Forskel
Lægemedielomkostninger	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
Administrationsomkostninger	25.441	17.023	8.418
Bivirkningsomkostninger	1.402	345	1.057
Monitoreringsomkostninger	83.045	59.514	23.531
Efterfølgende behandling	49.550	68.234	-18.684
Patientomkostninger	22.220	15.965	6.254
Totale omkostninger	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
Totale leveår	2,3	1,7	0,7
Totale QALY	2,0	1,4	0,6

Forskel i omkostninger pr. vundet leveår	Beregnet med AIP: 1,0 mio. DKK Beregnet med SAIP: [REDACTED] DKK
Forskel i omkostninger pr. vundet QALY (ICER)	Beregnet med AIP: 1,2 mio. DKK Beregnet med SAIP: [REDACTED] DKK



Scenarie 2

Medicinerådet estimeres den gennemsnitlige QALY-gevinst pr. patient ved ibrugtagning af T-DXd til ca. 0,3 QALY, mens den gennemsnitlige inkrementelle omkostning pr. patient bliver ca. [REDACTED] DKK. Dermed bliver de inkrementelle omkostninger pr. vundet QALY (ICER) ca. [REDACTED] DKK. Er analysen udført med AIP, bliver den inkrementelle omkostning pr. patient ca. 638.000 DKK, hvilket resulterer i en ICER på ca. 2,1 mio. DKK. Resultaterne for scenarie 2 er præsenteret i Tabel 22.

Tabel 22. Resultatet af scenarie 2, diskonterede tal

	T-DXd	TPC	Forskel
Lægemiddelomkostninger	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
Administrationsomkostninger	25.422	17.023	8.399
Bivirkningsomkostninger	1.402	345	1.057
Monitoreringsomkostninger	70.651	58.057	12.595
Efterfølgende behandling	35.441	65.601	-30.159
Patientomkostninger	18.935	15.579	3.356
Totale omkostninger	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
Totale leveår	2,0	1,6	0,4
Totale QALY	1,7	1,4	0,3

Forskel i omkostninger pr. vundet leveår	Beregnet med AIP: 1,8 mio. DKK Beregnet med SAIP: [REDACTED] DKK
Forskel i omkostninger pr. vundet QALY (ICER)	Beregnet med AIP: 2,1 mio. DKK Beregnet med SAIP: [REDACTED] DKK

3.6.2 Medicinerådets følsomhedsanalyser

Deterministiske følsomhedsanalyser

Resultaterne af analysen er behæftet med usikkerheder, og ansøger har udarbejdet en række deterministiske følsomhedsanalyser, hvor effekten af at variere forskellige parametre enkeltvis undersøges, fx nytteværdier, lægemiddelomkostninger og enhedsomkostninger.

Medicinerådet har udført følgende følsomhedsanalyser for hvert scenarie:

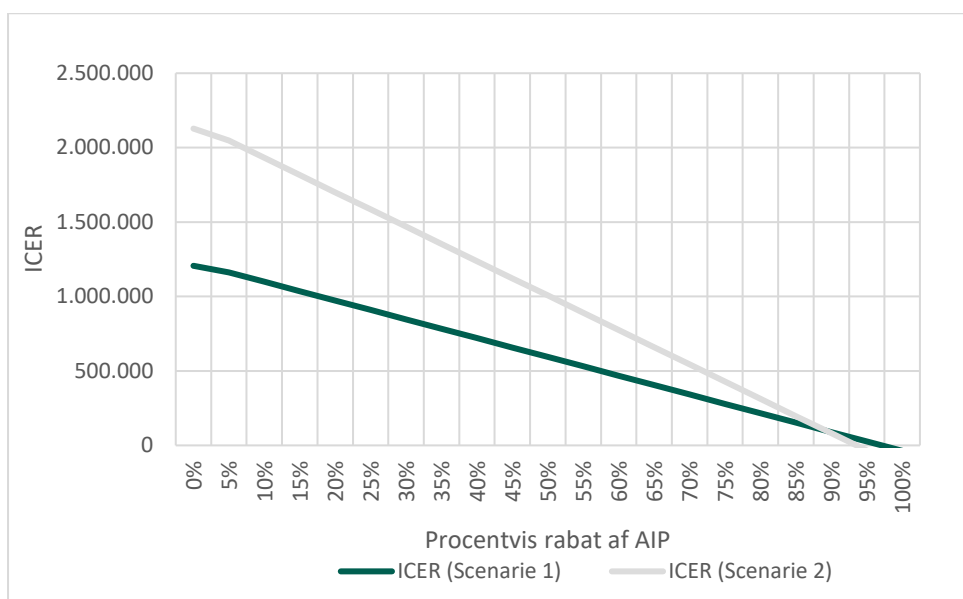


- en følsomhedsanalyse, hvor den nedre grænse af konfidensintervallet for de estimerede nytteværdier i PFS- og PD-stadiet er anvendt en følsomhedsanalyse, der antager, at en lige stor andel af patienterne i T-DXd og TPC-armen modtager efterfølgende behandling.

Tabel 23. Resultatet af Medicinrådets følsomhedsanalyse sammenlignet med scenarie 1 og 2, DKK

Parameter	Følsomheds-analyse	Rationale	Inkrementelle QALY	Inkrementelle omkostninger (DKK)	ICER (+/- absolut forskel fra scenarier)
Scenarie 1			0,6	■	■
Nytteværdi	Anvendelse af nedre grænse af CI i PFS- og PD-stadiet	Usikkerhed om nytteværdierne i PFS- og PD-stadiet er overestimerede	0,6	■	■
Efterfølgende behandling	Ens andel i T-DXd- og TPC-arm, der modtager efterfølgende behandling	Usikkerhed om andelen af patienter, der modtager efterfølgende behandling i T-DXd	0,6	■	■
Scenarie 2			0,3	■	■
Nytteværdi	Anvendelse af nedre grænse af CI i PFS- og PD-stadiet	Usikkerhed om nytteværdierne i PFS- og PD-stadiet er overestimerede	0,3	■	■
Efterfølgende behandling	Ens andel i T-DXd- og TPC-arm, der modtager efterfølgende behandling	Usikkerhed om andelen af patienter, der modtager efterfølgende behandling i T-DXd, er underestimeret	0,3	■	■

Da lægemiddelprisen på T-DXd er afgørende for resultaterne af den sundhedsøkonomiske analyse, præsenteres også inkrementelle omkostninger pr. vundet QALY ved forskellige niveauer af rabat på AIP for T-DXd, se Figur 13.



Figur 13. ICER ved forskellige rabatniveauer på AIP for T-DXd beregnet på baggrund af scenarie 1 og 2

Probabilistisk følsomhedsanalyse

Ansøger har udført en probabilistisk følsomhedsanalyse (PSA). I denne følsomhedsanalyse benyttes sandsynlighedsfordelinger og specifikke plausible fordelinger for modellens enkelte input fremfor at benytte punktestimaterne. Modellens resultater simuleres 10.000 gange for at estimere den samlede usikkerhed for alle parametre på én gang.

I ansøgers PSA inkluderes der blandt andet centrale parametre som overlevelse, progressionsfri overlevelse, behandlingsvarighed, RDI, nytteværdier, monitorerings- og bivirkningsfrekvens, og fordelingen mellem behandlingsalternativer i efterfølgende behandlinger.

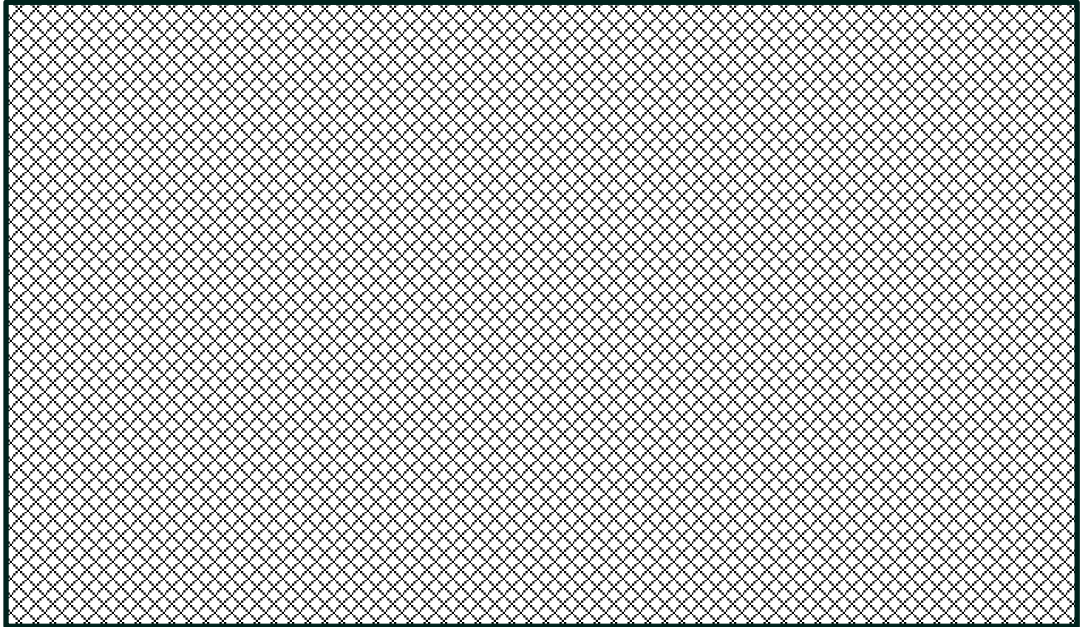
Den fulde liste over inkluderede parametre og sandsynlighedsfordelinger findes i bilag 8.7. Medicinrådet præsenterer en PSA for hvert scenarie. Spredningen af simuleringerne fra PSA'en for scenarie 1 og 2 kan ses i Figur 14, mens Figur 15 viser sandsynligheden for, at T-DXd vil være omkostningseffektiv for forskellige niveauer af betalingsvillighed pr. QALY baseret på resultaterne præsenteret i PSA'en for scenarie 1 og 2.



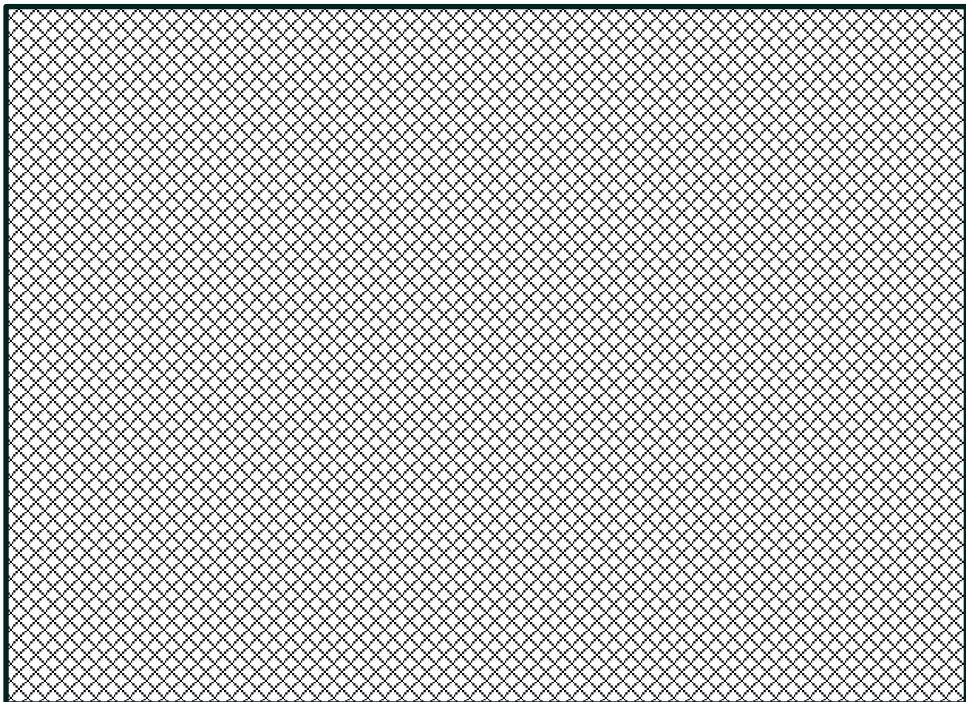
I tolkningen af de præsenterede resultater er det vigtigt at pointere, at denne analyse udelukkende analyserer usikkerheden i parameterestimaterne. Analysen adresserer altså



ikke usikkerheder såsom valg af parametriske funktioner til ekstrapolering af studiedata. Da disse antagelser har helt central betydning for resultatet af den sundhedsøkonomiske analyse, bør resultaterne af PSA'en ses i sammenhæng med de deterministiske følsomhedsanalyser.



Figur 14.





Figur 15.



4. Budgetkonsekvenser

4.1 Estimat af patientantal og markedsandel

Ansøger har antaget, at der vil være ca. 127 patienter, der ved anbefaling vil være kandidater til behandling med T-DXd i det første år. Ansøger antager et markedsoptag på 80 % i første år efter en anbefaling, mens det stiger til 90 % i de efterfølgende år.

Medicinerådets vurdering af ansøgers budgetkonsekvensanalyse

Medicinerådet estimerer, at ca. 130 patienter pr. år forventes at være kandidater til behandling med T-DXd til den pågældende indikation.

Medicinerådet forventer dog, at der i det første år efter en evt. anbefaling vil være et øget antal patienter, da der er en gruppe patienter, der har modtaget mere behandling end indikationen lægger op til, men som stadig vil vurderes at have gavn af behandlingen. Antallet af patienter forventes dog efter relativ kort tid at ligge på et fast niveau årligt. Medicinerådet har antaget i egen analyse, at der vil være 25 ekstra patienter, der vil modtage behandlingen i det første år. I Tabel 24 er estimerede antal patienter i Medicinerådets analyse vist.

Tabel 24. Medicinerådets estimat af antal nye patienter pr. år

	År 1	År 2	År 3	År 4	År 5
Anbefales					
T-DXd	155	130	130	130	130
TPC	0	0	0	0	0
Anbefales ikke					
T-DXd	0	0	0	0	0
TPC	155	130	130	130	130

4.2 Resultat af budgetkonsekvensanalysen

Medicinerådet præsenterer en samlet budgetkonsekvensanalyse ved ibrugtagning af T-DXd, da der er minimal forskel mellem budgetkonsekvenserne ved de to scenarier. Det skyldes, at OS-kurverne først begynder at adskilles efter 2. år, og der kun tilskrives få yderligere omkostninger herefter. OS-kurverne for TPC adskiller sig meget begrænset



inden for budgetkonsekvensanalysens tidshorizont på 5 år. Medicinrådet estimerer, at anvendelse af T-DXd vil resultere i budgetkonsekvenser på ca. [redacted] DKK i år 5. Resultatet er præsenteret i Tabel 25.

Er analysen udført med AIP, bliver budgetkonsekvenserne ca. 79 mio. DKK i år 5.

Tabel 25. Medicinrådets analyse af totale budgetkonsekvenser, mio. DKK, ikke-diskonterede tal

	År 1 [mio.]	År 2 [mio.]	År 3 [mio.]	År 4 [mio.]	År 5 [mio.]
Anbefales	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
Anbefales ikke	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
Totale budgetkonsekvenser	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]



5. Referencer

1. NORDCAN. Association of the Nordic Cancer. Kræftstatistik: Nøgetal og figurer_brystkræft. 2019.
2. Notkin A, Graversen A. kræftensbekaempelse.
3. DBCG. Kirurgisk behandling af brystkræft version 2.1. 2022;
4. DBCG. Systemisk behandling af brystkræft - I – hvem skal anbefales adjuverende systemisk behandling? 2022;
5. Medicinrådet. Baggrund for Medicinrådets behandlingsvejledning hæmmere til ER + / HER2- lokalt fremskreden eller metastatisk brystkræft.
6. Seidman AD, Berry D, Cirrincione C, Harris L, Muss H, Marcom PK, et al. Randomized Phase III Trial of Weekly Compared With Every-3-Weeks Paclitaxel for Metastatic Breast Cancer, With Trastuzumab for all HER-2 Overexpressors and Random Assignment to Trastuzumab or Not in HER-2 Nonoverexpressors: Final Results of Cancer and Leukemia Group B Protocol 9840. *Journal of Clinical Oncology*. 2008;26(10):1642–9.
7. Jassem J, Carroll C, Ward SE, Simpson E, Hind D. The clinical efficacy of cytotoxic agents in locally advanced or metastatic breast cancer patients pretreated with an anthracycline and a taxane: A systematic review. *Eur J Cancer*. 2009;45(16):2749–58.
8. Twelves C, Cortes J, Vahdat L, Olivo M, He Y, Kaufman PA, et al. Efficacy of eribulin in women with metastatic breast cancer: a pooled analysis of two phase 3 studies. *Breast Cancer Res Treat*. 2014;148(3):553–61.
9. Ueno NT, Jacot W, Yamashita T, Sohn J, Tokunaga E, Prat A, et al. 2170 Patient-reported outcomes (PROs) from DESTINY-Breast04, a randomized phase III study of trastuzumab deruxtecan (T-DXd) vs treatment of physician's choice (TPC) in patients (pts) with HER2-low metastatic breast cancer (MBC). *Annals of Oncology*. 2022;33:S632–3.
10. Jensen MB, Jensen CE, Gudex C, Pedersen KM, Sørensen SS, Ehlers LH. Danish population health measured by the EQ-5D-5L. *Scand J Public Health*. 2021;
11. Jensen MB, Jensen CE, Gudex C, Pedersen KM, Sørensen SS, Ehlers LH. Danish population health measured by the EQ-5D-5L. *Scand J Public Health*. 2023;51(2):241–9.



6. Sammensætning af fagudvalg

Medicinerådets fagudvalg vedrørende brystkræft	
Formand	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 <i>Afdelingslæge</i>	Region Hovedstaden
Philip Hojrizi <i>Farmaceut</i>	Dansk Selskab for Sygehusapoteksledelse
Marie Lund <i>Afdelingslæge</i>	Dansk Selskab for Klinisk Farmakologi
Iben Kümler (næstformand) <i>Overlæge</i>	Danish Breast Cancer Cooperative Group (DBCG)
<i>Deltager ikke</i>	Dansk Brystkirurgisk Selskab
Eva Balslev <i>Overlæge</i>	Inviteret af formanden
Guri Spiegelhauer <i>Sygeplejerske</i>	Dansk Sygepleje Selskab
Birgit Arentoft <i>Patient/patientrepræsentant</i>	Danske Patienter
Lena Yevmenchyk Pedersen <i>Patient/patientrepræsentant</i>	Danske Patienter



7. Versionslog

Version	Dato	Ændring
1.0	24. april 2024	Godkendt af Medicinrådet.

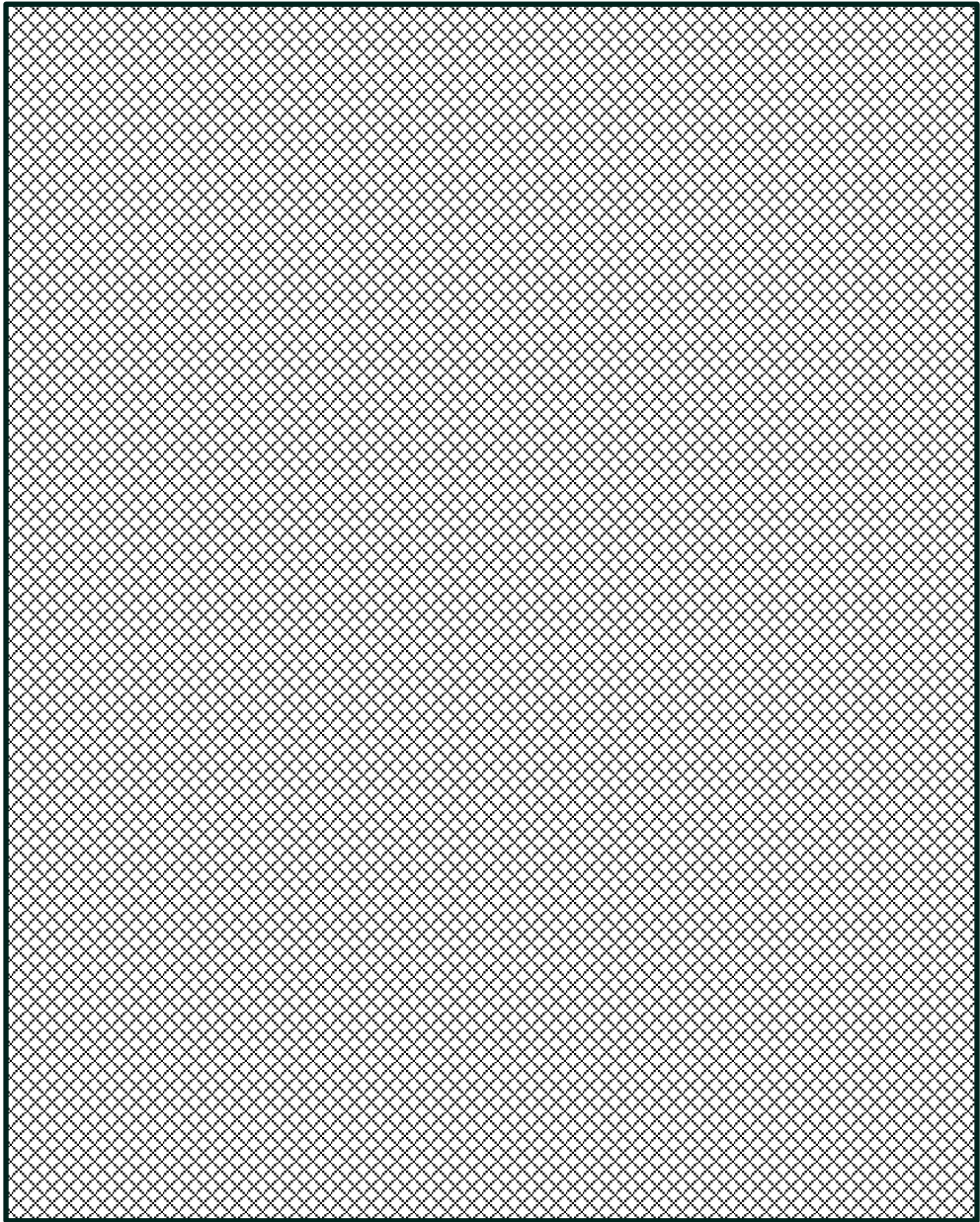


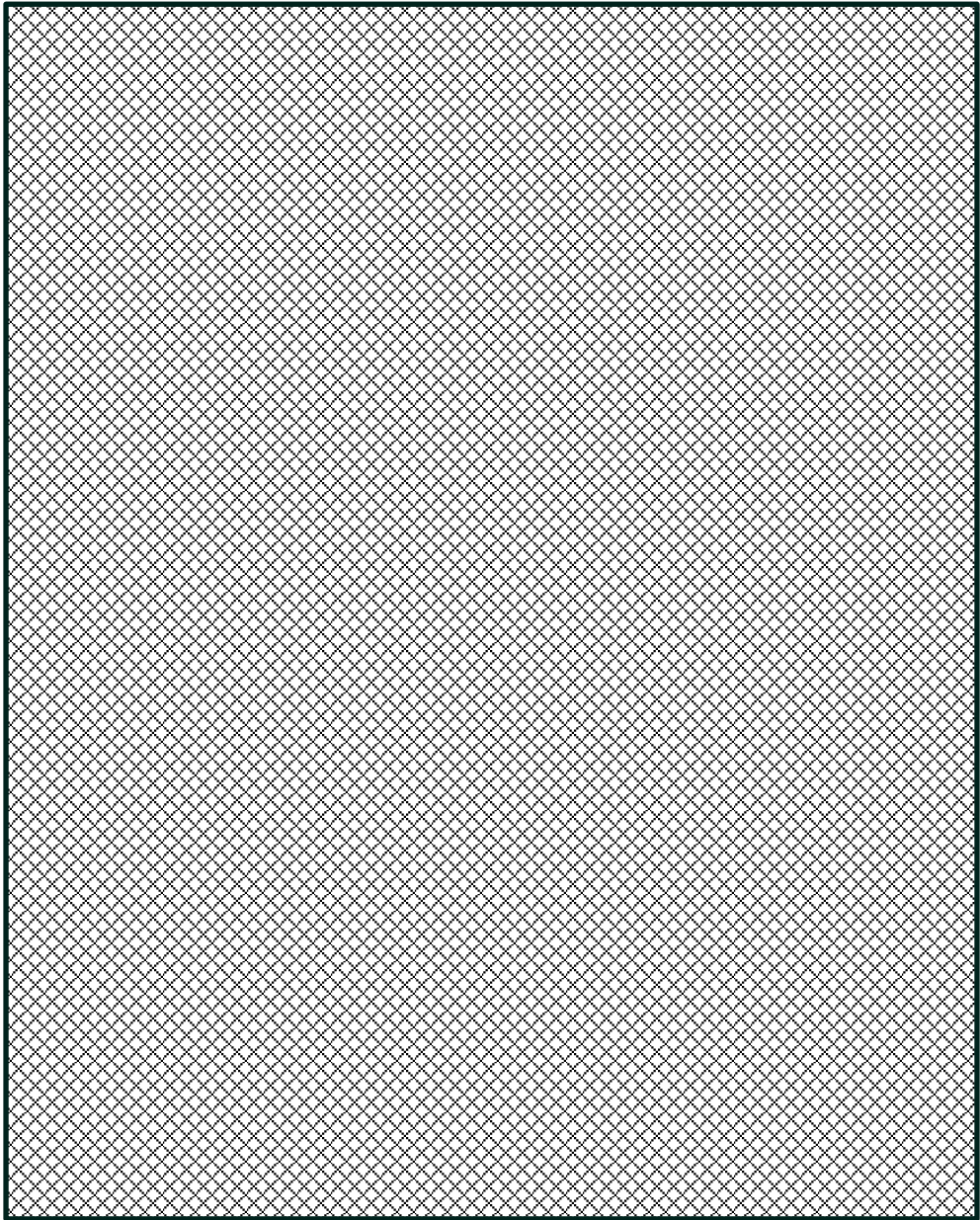
8. Bilag

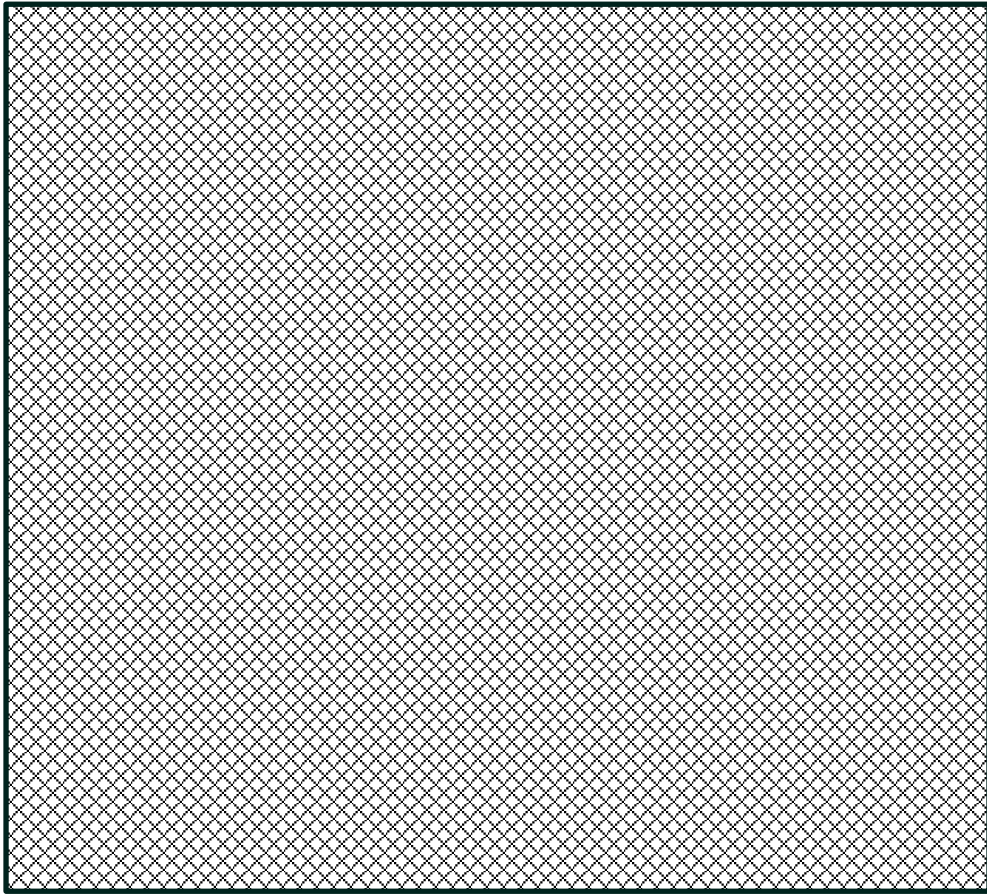
8.1 Bilag 1 – Igangværende studier af T-DXd i HER2-lav brystkræft

Table 5 Ongoing studies within HER2- breast cancer (HER2 low marked with grey)

Trial summary	Intervention(s) assessed	Expected completion date	Reference
Destiny Breast 02. A Phase 3, Multicenter, Randomized, Open-label, Active-controlled Study of Trastuzumab Deruxtecan (DS-8201a), an Anti-HER2-antibody Drug Conjugate, Versus Treatment of Investigator's Choice for HER2-positive, Unresectable and/or Metastatic Breast Cancer Subjects Previously Treated With T-DM1. N = 600	Arm 1: T-DXd administered initially as an intravenous (IV) infusion at a dose of 5.4 mg/kg on Day 1 of each 21-day cycle Arm 2: Trastuzumab+capecitabine or Lapatinib+capecitabine	Dec, '22	https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03523585
Destiny Breast 03. A Phase 3, Multicenter, Randomized, Open-Label, Active-Controlled Study of DS-8201a (Trastuzumab Deruxtecan), an Anti-HER2 Antibody Drug Conjugate (ADC), Versus Ado Trastuzumab Emtansine (T-DM1) for HER2-Positive, Unresectable and/or Metastatic Breast Cancer Subjects Previously Treated With Trastuzumab and Taxane. N =	Arm 1: T-DXd administered initially as an intravenous (IV) infusion at a dose of 5.4 mg/kg on Day 1 of each 21-day cycle Arm 2: Participants previously treated with trastuzumab and taxane who received T-DM1 in accordance with the approved label.	May, '21	https://www.clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03529110
Destiny Breast 04. A Phase 3, Multicenter, Randomized, Open-label, Active Controlled Trial of DS-8201a, an Anti-HER2-antibody Drug Conjugate (ADC), Versus Treatment of Physician's Choice for HER2-low, Unresectable and/or Metastatic Breast Cancer Subjects. N = 557	Arm 1: T-DXd administered initially as an intravenous (IV) infusion at a dose of 5.4 mg/kg on Day 1 of each 21-day cycle Arm 2: Physician's choice (Capecitabine, Eribulin, Gemcitabine, Paclitaxel, Nab-paclitaxel)	Jun, '22	https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03734029
Destiny Breast 05. A Phase 3, Multicenter, Randomized, Open-Label, Active-Controlled Study of Trastuzumab Deruxtecan (T-DXd) Versus Trastuzumab Emtansine (T-DM1) in Participants With High-Risk HER2-Positive Primary Breast Cancer Who Have Residual Invasive Disease in Breast or Axillary Lymph Nodes Following Neoadjuvant Therapy. N = 1,600	Arm 1: T-DXd administered initially as an intravenous (IV) infusion at a dose of 5.4 mg/kg on Day 1 of each 21-day cycle Arm 2: T-DM1 administered initially as an intravenous (IV) infusion at a dose of 3.6 mg/kg on Day 1 of each 21-day cycle	Dec, '25	https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04622319
Destiny Breast 06. A Phase 3, Randomized, Multi-center, Open-label Study of Trastuzumab Deruxtecan (T-DXd) Versus Investigator's Choice Chemotherapy in HER2-Low, Hormone Receptor Positive Breast Cancer Patients Whose Disease Has Progressed on Endocrine Therapy in the Metastatic Setting. N = 850	Arm 1: T-DXd administered initially as an intravenous (IV) infusion at a dose of 5.4 mg/kg on Day 1 of each 21-day cycle Arm 2: Investigator's choice standard of care chemotherapy (capecitabine, paclitaxel, nab-paclitaxel)	Jul, '23	https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04494425
Destiny Breast 09. Phase III Study of Trastuzumab Deruxtecan (T-DXd) With or Without Pertuzumab Versus Taxane, Trastuzumab and Pertuzumab in HER2-positive, First-line Metastatic Breast Cancer. N = 1134	Arm 1: T-DXd administered initially as an intravenous (IV) infusion at a dose of 5.4 mg/kg on Day 1 of each 21-day cycle Arm 2: T-DXd administered initially as an intravenous (IV) infusion at a dose of 5.4 mg/kg on Day 1 of each 21-day cycle + pertuzumab	Dec, '24	https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04784715





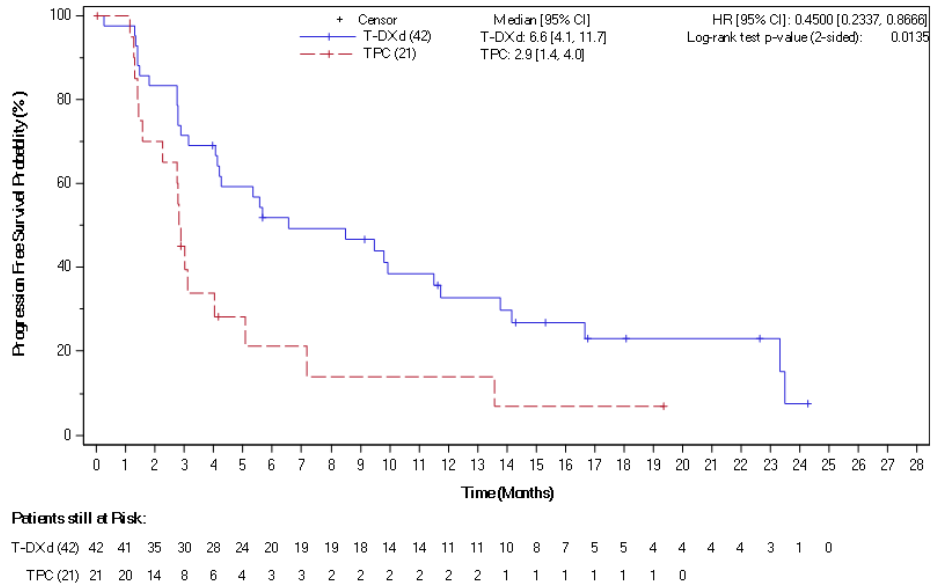


8.3 Bilag 3 – ER-, HER2-lav patienter – eksplorative PFS-analyser

PFS i subpopulationen af patienter med HER2-lav, ER- patienter var inkluderet i DESTINY-Breast04 som et eksplorativt effektmål. Nedenfor ses i Figur 16. Kaplan-Meier-plot for PFS for ER- patienter (n=63) efter 16,1-måneders median (spænd: 0,3 til 33,1) opfølgningstid i TDXd-armen og 13,5-måneders median (spænd: 0.0 til 27.8) opfølgningstid i TPC-armen.

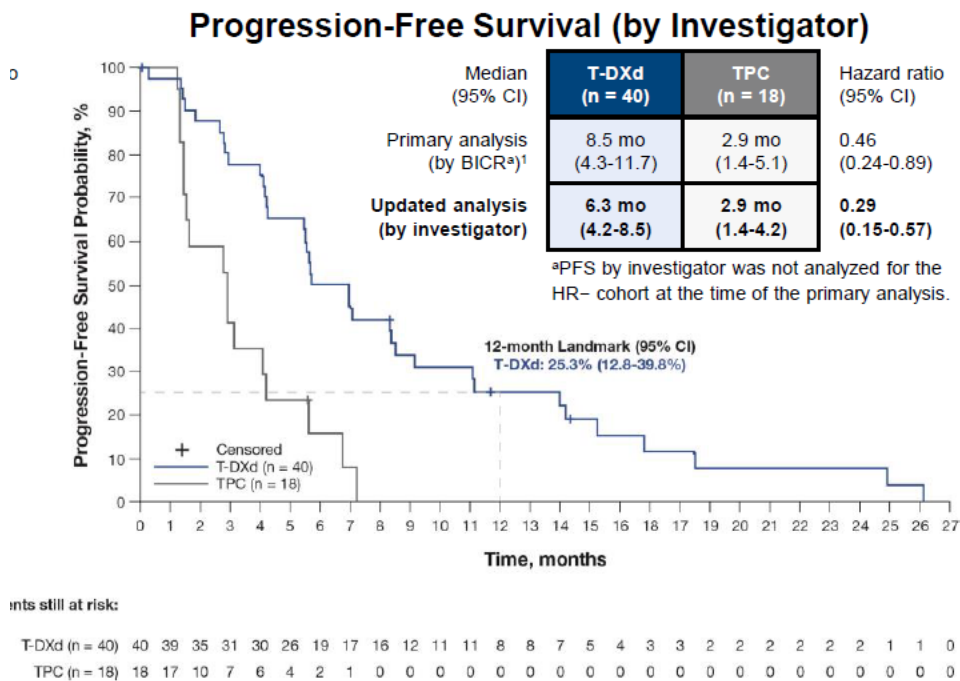


Figur 16. PFS (by Investigator) for ER- patienter (n=63) i DESTINY-Breast04, median opfølgningstid 18,4 måneder



I Figur 17 ses opdaterede Kaplan-Meier-plot for det eksplorative effektmål PFS (by Investigator) for ER- patienter (n=58) efter 32,0-måneders median opfølgningstid.

Figur 17. PFS (by Investigator) for ER- patienter (n=58) i DESTINY-Breast04, median opfølgningstid 32,0 måneder

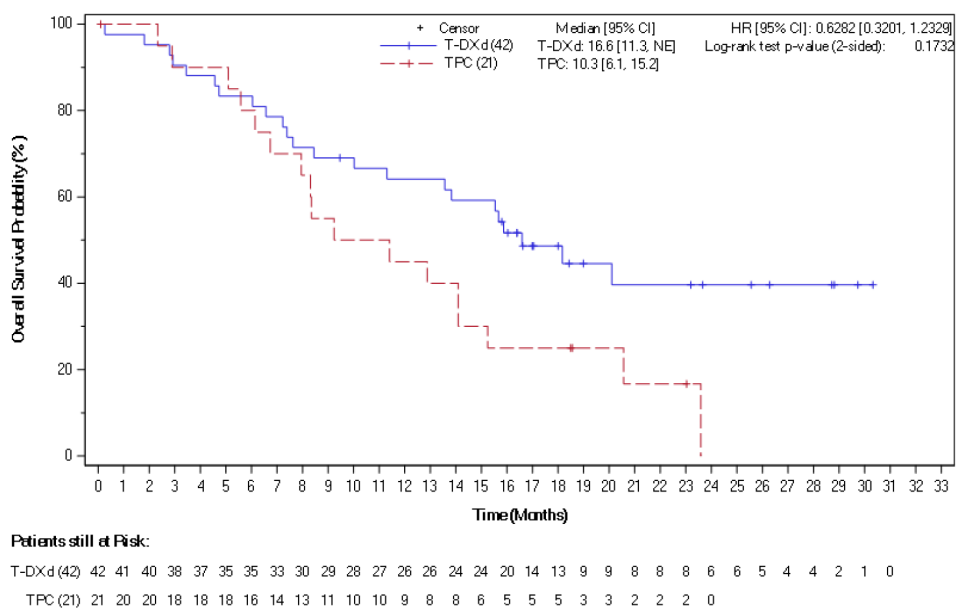




8.4 Bilag 4 – ER-, HER2-lav patienter – eksplorative OS analyser

OS i subpopulationen af patienter med HER2-lav, ER-negative patienter var inkluderet i DESTINY-Breast04 som et eksplorativt effektmål. Nedenfor ses i Figur 18.19 Kaplan-Meier-plot for OS for ER-negative patienter (n=63) efter 18,4-måneders median opfølgningstid. Median samlet overlevelse er nået for begge arme.

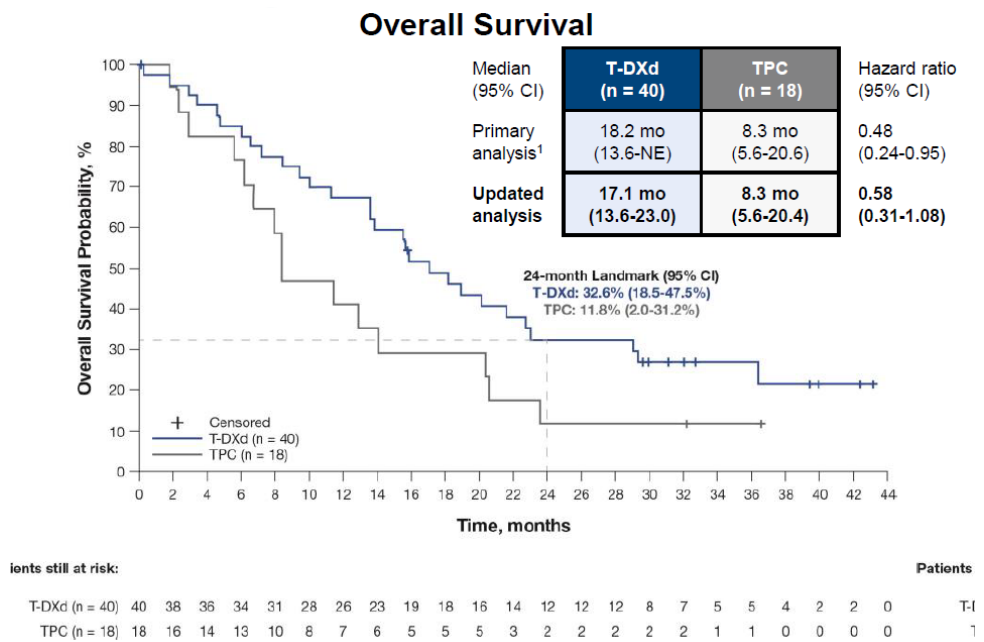
Figur 18.19. OS for ER- patienter (n=63) i DESTINY-Breast04, median opfølgningstid 18,4 måneder



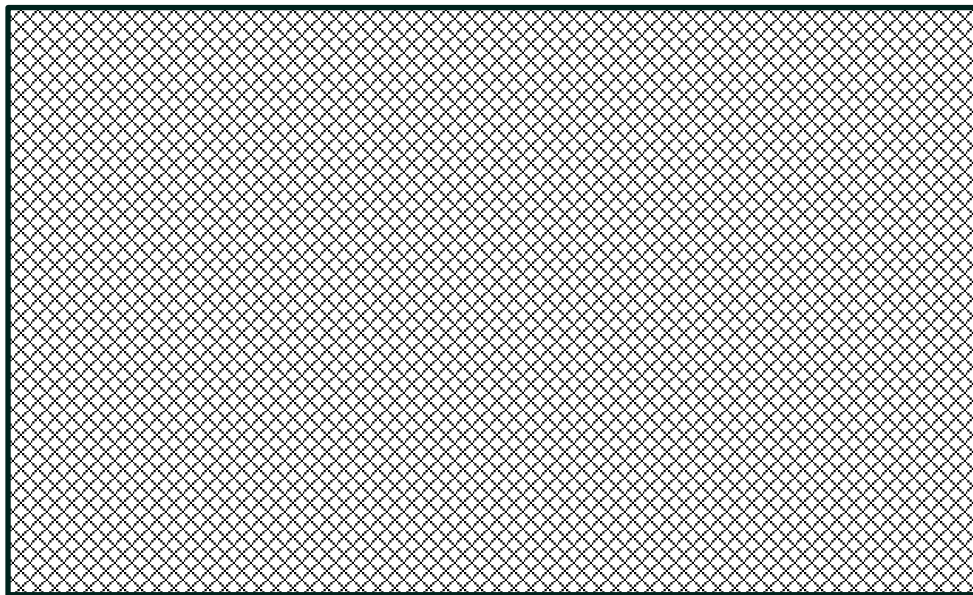
I Figur 20.21 ses opdaterede Kaplan-Meier-plot for det eksplorative effektmål OS for ER-negative patienter (n=58) efter 32,0-måneders median opfølgningstid.



Figur 20.21. OS for ER- patienter (n=63) i DESTINY-Breast04, median opfølgningstid 32,0 måneder

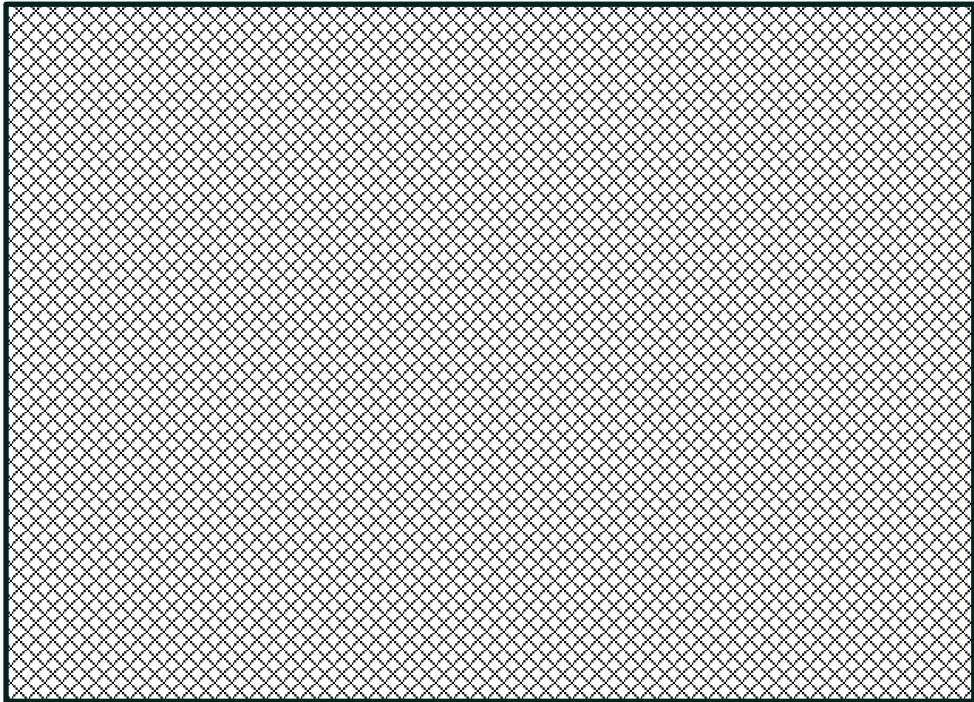


8.5 Bilag 5

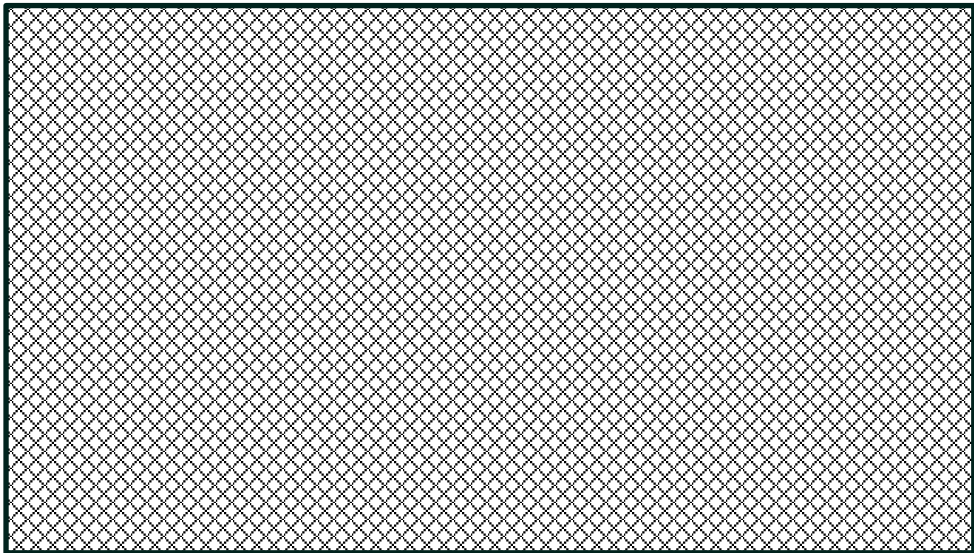


Figur 22.



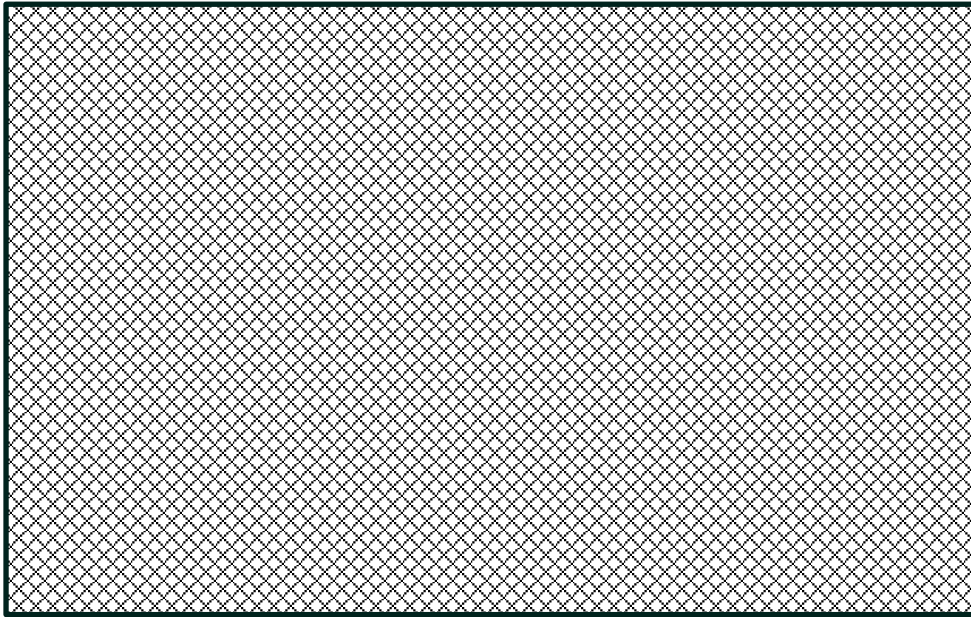


Figur 23.



Figur 24.





Figur 25.



8.6 Bivirkningsfrekvenser

Tabel 26. Bivirkninger af grad 3-4, som forekom hos $\geq 2\%$

	Incedens	
	T-DXd N=371 (%)	TPC N=172 (%)
Neutropenia / Neutrophil count decreased	8.1%	27.9%
Anaemia	9.4%	4.7%
White blood cell decrease / Leukopenia	6.7%	17.4%
Thrombocytopenia / Platelet count decreased	4.9%	0.6%
Febrile neutropenia	0.3%	2.3%
Palmar-Plantar Erythrodysesthesia	0.0%	4.1%
Nausea	4.3%	0.0%
Peripheral neuropathy	0.0%	2.3%
Decreased appetite	2.4%	1.2%
Fatigue	5.4%	1.7%
Asthenia	1.9%	2.3%
Increased ALT	1.1%	5.2%



	Incedens	
Increased AST	3.2%	4.7%
Gamma-glutamyltransferase increased	1.3%	2.9%
Lymphocyte count decreased	4.9%	2.9%
Hypokalaemia	2.4%	1.2%
Interstitial lung disease	2.2%	0
Ejection fraction decreased	0.5%	0

8.7 PSA

Tabel 27. Oversigt over parametre inkluderet i probabilistisk sensitivitetsanalyse

Parametre	Statistisk fordeling antaget i PSA
Gennemsnitlig vægt	Normal
RDI	Beta
Bivirkningsfrekvenser (%)	Beta
PFS, OS og TTD	Multivariate normal
Nytteværdier	Beta
Andel der får efterfølgende behandling	Beta
Fordeling mellem efterfølgende behandlingsalternativer	Beta

Medicinrådets sekretariat

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

+ 45 70 10 36 00
medicinraadet@medicinraadet.dk

www.medicinraadet.dk