

Medicinrådets vurdering af pertuzumab i kombination med trastuzumab til adjuverende behandling af tidlig HER2-positiv brystkræft

Vurdi



Dokumentoplysninger

Godkendt 29. april 2026

Ikrafttrædelsesdato 29. april 2026

Dokumentnummer 245216

Versionsnummer 2.0

Sagsoplysninger

Lægemiddel Pertuzumab (Perjeta)

Indikation Pertuzumab i kombination med trastuzumab og kemoterapi som adjuverende behandling af voksne patienter med HER2-positiv tidlig brystkræft med høj risiko for tilbagefald.

Lægemiddelfirma Roche

ATC-kode L01FD02

Sagsbehandling

Proces 18-ugers proces

Anmodning modtaget fra ansøger 16. april 2025

Aftalt ansøgningstidspunkt og opstart af sagsbehandlingstiden 13. november 2025

Udkast til rapport sendt til Amgros og virksomheden 17. marts 2026

Rådets anbefaling 29. april 2026

Sagsbehandlingstid (opgjort i arbejdsdage) 17 uger (85 arbejdsdage)
Der har været clock-stop fra 12. december 2025 til 25. januar 2026, da ansøgningen ikke var fyldestgørende.

Fagudvalg Fagudvalget vedrørende brystkræft



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

Sprog: dansk
Format: pdf
Udgivet af Medicinrådet, 30. april 2026



Opsummering

Om Medicinrådets vurdering

Medicinrådet har vurderet pertuzumab i kombination med trastuzumab og kemoterapi til adjuverende behandling af voksne patienter med human epidermal vækstfaktorreceptor 2-(HER2) -positiv tidlig brystkræft med lymfeknudeinvolvering og høj risiko for tilbagefald.

Vurderingen omfatter effekt, sikkerhed, omkostningseffektivitet og budgetkonsekvenser og tager udgangspunkt i dokumentation indsendt af lægemiddelvirksomheden Roche.

Tidlig HER2-positiv brystkræft

I Danmark diagnosticeres omkring 615 nye tilfælde af HER2-positiv brystkræft årligt. Heraf har ca. 530 tidlig HER2-positiv brystkræft og vil blive tilbudt neoadjuverende og/eller adjuverende HER2-rettet behandling. Medianalderen for disse patienter er ca. 55 år ved diagnosetidspunktet. Med nuværende adjuverende standardbehandling (trastuzumab plus kemoterapi) vil omkring 20 % af patienter med lymfeknudemetastaser opleve sygdomstilbagefald. Cirka 50 patienter om året vurderes at være egnede til den aktuelle indikation for adjuverende behandling med pertuzumab i kombination med trastuzumab.

Pertuzumab i kombination med trastuzumab

Pertuzumab og trastuzumab er monoklonale antistoffer, som binder til forskellige domæner på HER2 og har komplementære mekanismer som hæmmer HER2-signalvejen og blokerer tumorvækst. Den adjuverende kombinationsbehandling kan gives både subkutant og intravenøst og gives i max et år.

Nuværende behandling i Danmark

Patienter der diagnosticeres med klinisk stadium T1N0 inden operation, men som ved operationen overraskende fremkommer med lymfeknudemetastaser, modtager efter operationen adjuverende behandling bestående af fire serier taxanbaseret kemoterapi + trastuzumab efterfulgt af fire serier antracyklinbaseret kemoterapi og derefter 13 serier trastuzumab. Der gives samlet set et års behandling med trastuzumab.

Effekt og sikkerhed

Ansøgning er baseret på det direkte sammenlignende APHINITY-studie, som er et dobbeltblindet, placebokontrolleret, randomiseret fase-3-studie, som undersøger adjuverende behandling med pertuzumab + trastuzumab og kemoterapi sammenlignet med placebo + trastuzumab og kemoterapi hos patienter med operabel, HER2-positiv primær brystkræft. Denne vurdering er baseret på en subpopulation af patienter med lymfeknudepositiv sygdom, hvilket var en prædefineret, stratificeret subgruppe i studiet. Median opfølgningstid i studiet ved det endelige data-cut er 11,3 år.



Invasiv sygdomsfri overlevelse (IDFS) er det primære endepunkt i APHINITY-studiet. IDFS-raten ved 10 år for pertuzumab + trastuzumab var 84,6 % sammenlignet med 79,6 % for placebo + trastuzumab. HR for IDFS var 0,74 (95% CI: 0,62; 0,88). HR for risikoen for et fjernrecidiv eller død var 0,70 (95 % CI 0,57; 0,87). Efter de 11,3 år var median OS endnu ikke nået for hverken intervention eller komparator. HR for OS var 0,79 (95% CI: 0,64; 0,97).

Tillæg af pertuzumab til trastuzumab medfører, som forventet, flere uønskede hændelser end trastuzumab alene (antal patienter med ≥ 1 grad ≥ 3 uønsket hændelse: 64,2 % vs. 57,3 %). Sikkerhedsprofilen for den aktuelle patientpopulation er i overensstemmelse med den kendte sikkerhedsprofil for kombinationsbehandlingen, og der er ikke påvist nye og uventede uønskede hændelser i det opfølgende data.

Der blev ikke påvist forskel i livskvalitet mellem de to behandlingsarme.

Omkostningseffektivitet

Medicinerådets hovedanalyse er en cost-utility-analyse baseret på en semi-markov-model, som bruges til at estimere inkrementelle omkostninger forbundet med tillæg af pertuzumab til adjuverende behandling af tidlig HER2-positiv brystkræft.

I analysen anvendes IDFS-data fra APHINITY [1]. Derudover anvendes der data fra CLEOPRATRA, EMILIA og DESTINY-Breast03 [2–4] til at modellere transitionssandsynlighederne i helbredsstadierne efter metastatisk tilbagefald. Der anvendes ikke OS-data fra APHINITY, da patienterne i dag modtager en bedre efterfølgende behandling, end da patienterne blev indrullet i studiet (2011-2013). Patienternes samlede overlevelse modelleres derfor indirekte i modellen ud fra IDFS-data og konstante transitionssandsynligheder.

Til at modellere helbredsrelateret livskvalitet anvendes EQ-5D-3L data fra APHINITY, som er mappet til EQ-5D-5L med danske præferencevægte. I helbredsstadierne med metastatisk sygdom tages der udgangspunkt i Medicinerådets tidligere vurdering for en tilsvarende patientpopulation.

Resultatet af Medicinerådets hovedanalyse viser, at de inkrementelle omkostninger mellem pertuzumab + trastuzumab og trastuzumab er ca. [REDACTED] DKK, mens QALY-gevinsten er ca. 0,32 QALY. Det svarer til en inkrementel omkostningseffektivitetsratio (ICER) på ca. [REDACTED] DKK pr. QALY. Resultaterne er præsenteret i Tabel A.

Resultatet er behæftet med usikkerhed i forhold til den estimerede overleveragesgevinst, da der ikke er et studie, som sammenligner overlevelsen for en population, som har fået en efterfølgende behandling svarende til nuværende dansk klinisk praksis efter adjuverende behandling med pertuzumab + trastuzumab eller trastuzumab. Den præsenterede hovedanalyse viser dog det mest plausible bud på en forventet overleveragesgevinst baseret på det tilgængelige datagrundlag. Det har generelt været muligt at belyse usikkerheden i de centrale modelantagelser, der påvirker overlevelsen



(transitionssandsynligheder mv.), hvilket viser, at resultatet er relativt robust overfor ændringer i overlevelsen i de to behandlingsarme.

Derudover er der usikkerhed relateret til de anvendte antagelser om patienternes overdødelighed, enkelte transitionssansynligheder og nytteværdier. Generelt estimeres, på tværs af følsomhedsanalyserne, en ICER fra ca. [redacted] til [redacted] DKK/QALY.

Tabel A. Resultatet af Medicinrådets sundhedsøkonomiske hovedanalyse, diskonterede tal

	Pertuzumab + trastuzumab	Trastuzumab	Forskel
Totale omkostninger	[redacted]	[redacted]	[redacted]
Totale leveår	17,08	16,73	0,35
Totale QALY	14,35	14,03	0,32
Forskel i omkostninger pr. vundet leveår		Beregnet med AIP: 622.446 Beregnet med SAIP: [redacted]	
Forskel i omkostninger pr. vundet QALY (ICER)		Beregnet med AIP: 688.295 Beregnet med SAIP: [redacted]	



Indholdsfortegnelse

1. Baggrund	11
1.1 Om vurderingen	11
1.2 Tidlig HER2-positiv brystkræft	11
1.3 Pertuzumab.....	12
1.4 Nuværende behandling	13
2. Sundhedsøkonomisk model.....	15
2.1 Analysetype.....	15
2.2 Grundantagelser	15
2.3 Modeltype og modelstruktur.....	16
2.4 Datagrundlag for patientbevægelser	18
3. Effekt og sikkerhed	19
2.5 Litteratursøgning.....	19
2.5.1 APHINITY-studiet.....	19
2.6 Population, intervention, komparator og effektmål.....	20
2.6.1 Population.....	21
2.6.2 Intervention	24
2.6.3 Komparator	24
2.6.4 Effektmål	25
2.7 Sammenligning af effekt	25
2.7.1 Analysemetode	25
2.7.2 Oversigt over effektestimater	25
2.7.3 Invasiv sygdomsfri overlevelse (iDFS)	26
2.7.3.1 Risiko for fjernrecidiv.....	28
2.7.4 Samlet overlevelse (OS)	29
2.8 Sammenligning af sikkerhed	31
2.9 Usikkerheder i datagrundlaget for klinisk effekt og sikkerhed	33
3. Fremskrivning af patientbevægelser	34
3.1 Fremskrivning ved brug af parametriske ekstrapolationsmodeller	34
3.1.1 Fremskrivning af iDFS.....	34
3.1.2 Fremskrivning af behandlingsvarighed	37
3.2 Fremskrivning ved brug af transitionssandsynligheder	38
3.2.1 Bevægelsen fra iDFS-stadiet (1)	38
3.2.2 Bevægelser fra NMR-stadiet (2).....	39
3.2.3 Bevægelser fra remissions-stadiet (3).....	40
3.2.4 Bevægelser fra fjernrecidiv-stadierne (tidligt fjernrecidiv).....	40
3.2.4.1 Tidligt fjernrecidiv, første linje (4)	41



3.2.4.2	Tidligt fjernrecidiv, efterfølgende linjer (5)	42
3.2.5	Bevægelser fra stadierne med fjernrecidiv (sent fjernrecidiv)	42
3.2.5.1	Sent fjernrecidiv, første linje (4)	42
3.2.5.2	Sent fjernrecidiv, efterfølgende linjer (5)	43
3.3	Opsummering og validitet af fremskrevne patientbevægelser	46
4.	Helbredsrelateret livskvalitet	52
4.1	Inkluderede instrumenter for HRQoL	52
4.1.1	EQ-5D-3L	52
4.1.1.1	Instrument og studiedesign	52
4.1.1.2	Dataindsamling	52
4.1.1.3	Resultater	54
4.1.2	Medicinrådets vurdering af instrumenter for helbredsrelateret livskvalitet	56
4.2	Nytteværdier	56
4.2.1	Grundlag for beregning af nytteværdier	56
4.2.2	Beregning af nytteværdier baseret på APHINITY	57
4.2.3	Resultater for nytteværdier	58
4.2.4	Medicinrådets vurdering af nytteværdier	59
5.	Omkostninger	61
5.1	Lægemedelomkostninger	61
5.1.1	Lægemedelomkostninger til efterfølgende behandlinger	63
5.2	Hospitalsomkostninger	67
5.2.1	Administrationsomkostninger	67
5.2.2	Behandlingsmonitorering	68
5.2.3	Uønskede hændelser	69
5.3	Patientomkostninger	71
6.	Opsummering af ændringer fra ansøgers sundhedsøkonomiske analyse til Medicinrådets analyse	72
7.	Resultat af den sundhedsøkonomiske analyse	74
7.1	Resultat af Medicinrådets analyse	74
7.2	Medicinrådets følsomhedsanalyser	75
8.	Væsentligste usikkerheder i den sundhedsøkonomiske analyse	79
9.	Budgetkonsekvenser	80
9.1	Estimat af patientantal og markedsandel	80
9.2	Resultat af budgetkonsekvensanalysen	81
10.	Referencer	82



11.	Sammensætning af fagudvalg	85
12.	Versionslog	86
13.	Bilag	87
13.1	Ekstrapoleringer.....	87
13.1.1	Fremskrivning af transitionssandsynlighed – remissions-stadiet	87
13.1.2	Markov trace.....	88
13.2	Følsomhedsanalyse. OS følger data fra APHINITY	89
13.3	Nytteværdier.....	90
13.4	Dosis og tidsforbrug ved behandling	93



Om Medicinrådets anbefalinger

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

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

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

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

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

Forpersonen for fagudvalget fremlægger sammen med sekretariatet rapporten for Rådet.

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

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



Begreber og forkortelser

AIP:	Apotekernes indkøbspris
DBCg:	<i>Danish Breast Cancer Cooperative Group</i>
EMA:	Det Europæiske Lægemiddelagentur (<i>European Medicines Agency</i>)
EORTC QLQ-C30:	<i>European Organisation for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire Core 30</i>
EPAR:	<i>European Public Assessment Report</i>
HER2:	Human epidermal vækstfaktorreceptor 2 (<i>human epidermal growth factor receptor 2</i>)
HR:	Hazard ratio
I.v.	Intravenøs
ICER:	<i>Incremental Cost Effectiveness Ratio</i>
IDFS:	Invasiv sygdomsfri overlevelse (<i>Invasive Disease-Free Survival</i>)
ITT:	<i>Intention-to-treat</i>
MAR:	<i>Missing at random</i>
NMR:	Ikke-metastatisk tilbagefald (<i>Non-metastatic recurrence</i>)
OR:	Odds ratio
PICO:	Population, intervention, komparator og effektmål (<i>Population, Intervention, Comparator and Outcome</i>)
PP:	<i>Per protocol</i>
PSA:	Probabilistisk følsomhedsanalyse
PPS:	<i>Post-progression survival</i>
QALY:	Kvalitetsjusteret leveår
RCT:	Randomiseret kontrolleret studie (<i>Randomised Controlled Trial</i>)
RR:	Relativ risiko
SAIP:	Sygehusapotekernes indkøbspris
SMD:	<i>Standardized Mean Difference</i>
TTOT:	<i>Time to off treatment</i>



1. Baggrund

1.1 Om vurderingen

Medicinrådet har vurderet pertuzumab i kombination med trastuzumab og kemoterapi til adjuverende behandling af voksne patienter med human epidermal vækstfaktorreceptor 2-(HER2) -positiv tidlig brystkræft med lymfeknudeinvolvering og høj risiko for tilbagefald.

Medicinrådet har tidligere vurderet pertuzumab i kombination med trastuzumab til indikationen (okt. 2018) [5]. Revurderingen er baseret på nye data med længere opfølgningstid samt en opdateret sundhedsøkonomisk analyse, som estimerer de inkrementelle omkostninger pr. vundet kvalitetsjusteret leveår (QALY).

Vurderingen omfatter effekt, sikkerhed, omkostningseffektivitet og budgetkonsekvenser og tager udgangspunkt i dokumentation indsendt af lægemiddelvirksomheden Roche.

Roche fik markedsføringstilladelse til indikationen i Europa den 28. juni 2018.

Denne rapport er udarbejdet i et samarbejde mellem Medicinrådets sekretariat, Medicinrådets fagudvalg vedrørende brystkræft og Rådet. Det er alene Rådet, der kan beslutte, om lægemidlet skal anbefales som standardbehandling.

1.2 Tidlig HER2-positiv brystkræft

Brystkræft er den hyppigste kræftform hos kvinder verden over med den største forekomst hos kvinder over 50 år. I Danmark diagnosticeres omkring 5.200 nye tilfælde årligt, og 5-års overlevelsen er omkring 90 % [6].

Brystkræft opdeles i undertyper, afhængig af om kræftcellerne er hormonfølsomme, dvs. om de udtrykker østrogenreceptor (ER) og/eller HER2 eller ej. Langt størstedelen (ca. 90 %) af patienterne har brystkræft i et tidligt stadie på diagnosetidspunktet, hvilket betyder, at sygdommen ikke har spredt sig udenfor bryst og/eller regionale lymfeknuder og anses for at være en helbredelig sygdom [7].

Omkring 15 % af tidlig og 25 % af metastatisk brystkræft klassificeres som HER2-positiv, som er defineret ved immunohistokemisk 3+ eller 2+ med genamplifikation [8]. Ifølge Danish Breast Cancer Cooperative Group (DBCG) diagnosticeres omkring 615 nye tilfælde af HER2-positiv brystkræft årligt i Danmark. Heraf har ca. 530 tidlig HER2-positiv brystkræft og vil blive tilbudt neoadjuverende og/eller adjuverende HER2-rettet behandling. Medianalderen for disse patienter er ca. 55 år ved diagnosetidspunktet [9]. En mindre del af patienter, som initialt diagnosticeres med tidlig HER2-positiv brystkræft, vil senere få tilbagefald [8]. Hos patienter med lymfeknudemetastaser er risikoen for tilbagefald øget [10]. Med nuværende adjuverende standardbehandling (trastuzumab



plus kemoterapi) vil omkring 20 % af patienter med lymfeknudemetastaser opleve sygdomstilbagefald inden for 10 år [1].

Cirka 50 patienter om året vurderes at være egnede til den aktuelle indikation for adjuverende behandling med pertuzumab i kombination med trastuzumab (se yderligere detaljer i afsnit 1.4 om nuværende behandling).

1.3 Pertuzumab

Pertuzumab i kombination med trastuzumab og kemoterapi er indiceret til adjuverende behandling af voksne patienter med tidlig HER2-positiv brystkræft og høj risiko for tilbagefald.

Høj risiko for tilbagefald i APHINITY-studiet er defineret som patienter med lymfeknudemetastaser [11].

Kombinationsbehandlingen kan både administreres intravenøst og subkutan. I APHINITY-studiet blev pertuzumab + trastuzumab administreret intravenøst. I den sundhedsøkonomiske model i denne ansøgning er beregningen baseret på subkutan administration. Se doseringer i afsnit 3.2.2. Behandlingsskift mellem de to administrationsformer er tilladt. Kombinationsbehandlingen omfatter antracyclin- og/eller taxanbaseret standard-kemoterapi.

Behandlingsvarigheden ved kombinationsbehandling er på max 18 serier (52 uger) eller indtil uacceptable bivirkninger eller tidligt tilbagefald. Dosisreduktion af pertuzumab og trastuzumab frarådes. Pausering er tilladt [12]. Kombinationsbehandlingen til subkutan administration er præblandet.

Pertuzumab er et monoklonalt antistof, som binder til forskellige domæner på HER2 og dermed hæmmer HER2 signalvejen. Konsekvensen er blokeret tumurvækst. Trastuzumab er ligeledes et monoklonalt antistof, men binder til et andet ekstracellulært domæne end pertuzumab på HER2. Pertuzumab og trastuzumab har komplementære mekanismer, der forstyrrer HER2-signalvejene [12].

Pertuzumab har følgende andre indikationer [12] (ikke vurderet af Medicinrådet):

- Pertuzumab i kombination med trastuzumab og kemoterapi til neoadjuverende behandling af voksne patienter med HER2-positiv, lokalt fremskreden, inflammatorisk eller tidlig brystkræft med høj risiko for tilbagefald.
- Pertuzumab i kombination med trastuzumab og docetaxel til behandling af voksne patienter med HER2-positiv metastatisk eller lokalt recidiverende, inoperabel brystkræft, som ikke tidligere har modtaget anti-HER2-behandling eller kemoterapi for deres metastatiske sygdom.



1.4 Nuværende behandling

Ved tidlig HER2-positiv brystkræft uden fjernmetastaser vil behandlingen oftest bestå af en kombination af operation, medicinsk behandling og strålebehandling, hvor den medicinske behandling består af kemoterapi og HER2-rettede antistoffer.

Nuværende dansk standardbehandling for patienter med tidlig HER2-positiv brystkræft, med følgende kliniske stadier T1N1-N3, T2N0-3, T3-4N0-3, tilbydes neoadjuverende behandling med fire serier taxanbaseret kemoterapi i kombination med trastuzumab og pertuzumab efterfulgt af fire serier anthracyklin/cyclofosfamid [10]. Patienter, som opnår patologisk komplet respons (pCR) efter neoadjuverende behandling, tilbydes herefter et års adjuverende behandling med trastuzumab som monoterapi og ved ER-positiv sygdom desuden adjuverende anti-hormonbehandling. Patienter, som ikke opnår patologisk komplet respons (non-pCR) efter neoadjuverende behandling, tilbydes 12-13 serier T-DM1 og (evt. anti-hormonbehandling), så der samlet set er givet 17 serier HER2-rettet behandling [10].

Patienter der diagnosticeres med klinisk stadium T1N0 inden operation, men som ved operationen overraskende fremkommer med lymfeknudemetastaser, modtager efter operationen adjuverende behandling bestående af fire serier taxanbaseret kemoterapi + trastuzumab efterfulgt af fire serier antracyklinbaseret kemoterapi og derefter 13 serier trastuzumab. Der gives samlet set et års behandling med trastuzumab (Figur 1).

Årsagerne til at nogle patienter, som bliver opereret først alligevel, bliver kandidater til adjuverende pertuzumab, er, hos ca. 80 %, at man ikke havde mistanke om lymfeknudemetaser ved den kliniske undersøgelse, men at dette efterfølgende blev påvist i et histopatologisk præparat. Hos de resterende ca. 20 % er årsagen, at den oprindelige grovnålsbiopsi, fra brystet på en patient med eksempelvis N+ status, viste, at der var HER-2 normal status, hvilket medførte, at der blev foretaget operation først. Ved den endelige histopatologiske undersøgelse, blev der så alligevel påvist HER-2 positiv status. Den aktuelle indikation gælder denne samlede gruppe af patienter, som estimeres til at være ca. 50 patienter årligt.

Den aktuelle indikation gælder dermed gruppen af patienter der opfylder alle følgende tre kriterier:

- Patienter med HER2-positiv tidlig brystkræft (eBC)
- Patienter med lymfeknudeinvolvering (N+)
- Patienter, der har gennemgået primær kirurgi og ikke har modtaget neoadjuverende kemoterapi plus dobbelt HER2-blokade.



Figur 1. Nuværende behandlingsalgoritme for patienter med HER2-positiv tidlig brystkræft der ikke initialt er diagnosticeret med N+ sygdom (før operation)

Hvis pertuzumab i tillæg til trastuzumab bliver en del af standardbehandlingen, vil behandlingsalgoritmen se således ud:

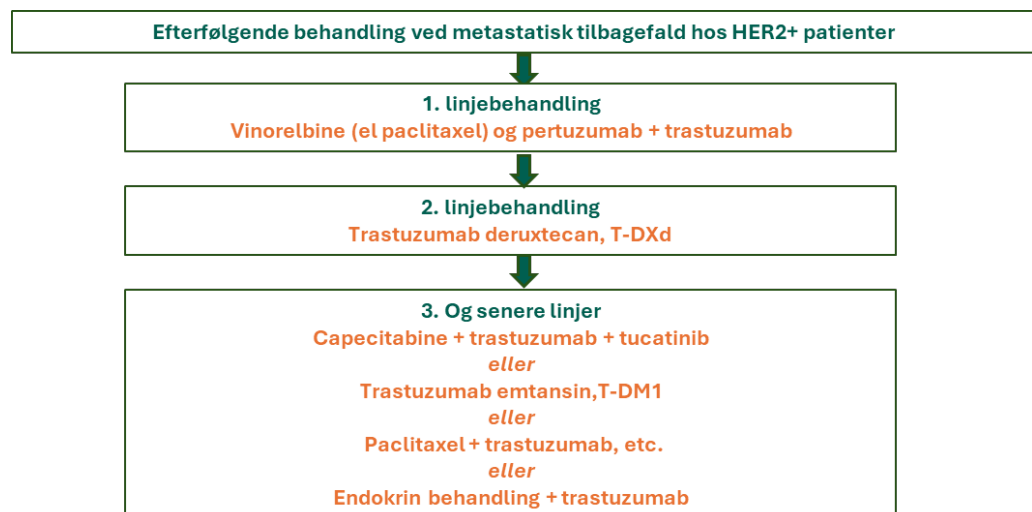


Figur 2. Behandlingsalgoritme ved tillæg af pertuzumab til trastuzumab for patienter med HER2-positiv tidlig brystkræft der ikke initialt er diagnosticeret med N+ sygdom (før operation)

Medicinerådet godkendte i juni 2025 en behandlingsvejledning vedr. HER2-positiv brystkræft [8].

Efterfølgende behandling

Efterfølgende behandling ved tilbagefald med metastatisk sygdom, efter endt behandling med neoadjuverende eller adjuverende behandling, ses i figur 3. Behandlingen af metastatisk sygdom hos HER2-positiv patienter er den samme, uanset om der er givet adjuverende pertuzumab + trastuzumab eller ej.



Figur 3. Efterfølgende behandling ved metastatisk tilbagefald efter endt (neo)adjuverende behandling.



Ved metastatisk tilbagefald efter tidlig HER2-positiv brystkræft er medianoverlevelsen omkring 4,5 år [2], når 1. linjebehandlingen er pertuzumab + trastuzumab + taxanbaseret kemoterapi. Medianoverlevelsen er dog nu forlænget, idet der i 2. linjebehandling med T-DXd var overlevelsesgevinst ved behandling med T-DXd fremfor med T-DM1 [13].

2. Sundhedsøkonomisk model

2.1 Analysetype

Den sundhedsøkonomiske analyse er en *cost-utility*-analyse af de inkrementelle omkostninger pr. vundet kvalitetsjusteret leveår (QALY) ved behandling med pertuzumab + trastuzumab + kemoterapi sammenlignet med trastuzumab + kemoterapi.

Medicinrådets vurdering og valg af analysetype

Medicinrådet anvender ansøgers valg af analysetype.

2.2 Grundantagelser

I den sundhedsøkonomiske analyse anvendes et begrænset samfundsperspektiv. I analysen inkluderer ansøger lægemiddelomkostninger, administrationsomkostninger, omkostninger til behandlingsmonitorering, håndtering af uønskede hændelser, efterfølgende behandling og patientomkostninger.

Ansøger antager, at den gennemsnitlige alder for patienterne ved opstart af behandling er 51 år, og anvender en tidshorisont i den sundhedsøkonomiske analyse på 52 år. Der anvendes herudover en cykluslængde på 1 måned, og der benyttes halvcyklus-korrektion, hvor relevant.

Ansøger har anvendt diskontering på 3,5 % efter det første år, aldersjustering af nytteværdier (se afsnit 5.2) og justering for baggrunds dødelighed (se afsnit 4.2) i overensstemmelse med Medicinrådets metodevejledning.

Medicinrådets vurdering af grundantagelser

Medicinrådet vurderer, at patienterne i dansk klinisk praksis i gennemsnit er omkring 55 år ved behandlingsopstart [9]. Medicinrådet ændrer derfor startalderen i modellen fra 51 år til 55 år. Når startalderen øges, vil en korrektion for baggrunds dødelighed i de estimerede transitionssandsynligheder indtræffe tidligere, ligesom aldersjustering af nytteværdierne vil tage udgangspunkt i en højere startalder. I den sundhedsøkonomiske analyse har justering for baggrunds dødelighed betydning for patienternes overlevelse i iDFS-stadiet, se afsnit 3.3.3. Medicinrådet korrigerer baggrunds dødeligheden for overdødelighed blandt patientpopulationen, som antages at være 5 % jf. afsnit 4.2.1.



Effektdata fra studiet, som anvendes i den sundhedsøkonomiske analyse, er fortsat baseret på patienterne i studiet, hvor gennemsnitsalderen var 51 år. Medicinrådet forventer ikke, at den højere alder påvirker overførbareheden af effektdata fra APHINITY til dansk klinisk praksis.

2.3 Modeltype og modelstruktur

Ansøger har indsendt en semi-Markov-model med 6 gensidigt udelukkende helbredsstadier:

- 1. Invasiv sygdomsfri overlevelse (IDFS):** Patienten er uden invasiv sygdom. Alle patienter starter i IDFS-stadiet, hvor de modtager enten pertuzumab + trastuzumab + kemoterapi eller trastuzumab + kemoterapi indtil de stopper behandlingen. I hver af modellens cyklusser kan patienterne enten forblive i IDFS-stadiet eller opleve et IDFS-hændelse (ikke-metastatisk tilbagefald (NMR), metastatisk sygdom eller død)
- 2. Ikke-metastatisk tilbagefald (*non-metastatic recurrence*, NMR):** Patienten har oplevet et ikke-metastatisk (ipsilateralt eller kontralateralt) tilbagefald. Stadiet er modelleret som et tunnelstadium, hvor patienterne befinder sig i 12 måneder, medmindre de dør. Efter de 12 måneder overgår patienterne automatisk til stadiet "remission". I stadiet kan patienten ikke opleve et fjernrecidiv, og det antages, at patienten modtager yderligere adjuverende behandling med trastuzumab.
- 3. Remission:** Patienten har overlevet 12 måneder, efter et ikke-metastatisk tilbagefald, og patienten betragtes nu som at være i remission. Patienten antages ikke at modtage behandling i dette stadium. I hver af modellens cyklusser kan patienterne enten forblive i remissionsstadiet, opleve et metastatisk tilbagefald eller dø.
- 4. Fjernrecidiv, første linje:** Patienten har fået et metastatisk tilbagefald. I stadiet skelnes der mellem tidligt eller sent metastatisk tilbagefald:
 - **Tidligt fjernrecidiv:** Patienter i IDFS-stadiet får fjernrecidiv indenfor de første 18 måneder efter påbegyndt adjuverende behandling i IDFS-stadiet.
 - **Sent fjernrecidiv:** Patienter i IDFS-stadiet får fjernrecidiv efter de første 18 måneder efter påbegyndt adjuverende behandling i IDFS-stadiet eller i remissions-stadiet.

Om patienten har tidligt eller sent fjernrecidiv påvirker behandlingsvalg i stadiet samt transitionssandsynlighederne til stadierne "død" og "efterfølgende linjer".

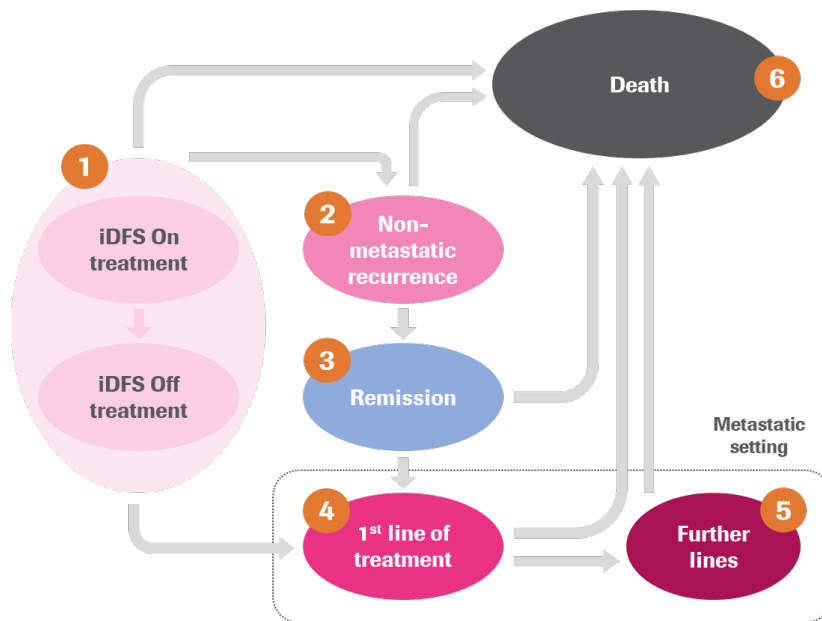
- 5. Fjernrecidiv, efterfølgende linjer:** Patienten er progredieret efter førstelinjebehandlingen af metastatisk sygdom. I stadiet skelnes der mellem, om patienten har oplevet tidligt eller sent fjernrecidiv i første linje, hvilket påvirker



behandlingen patienten modtager og transitionssandsynligheden til stadiet "død".

6. **Død:** Patienten er død. Dette er et absorberende stadie.

Ansøgers model er illustreret i Figur 1. Der sondres ikke mellem tidligt og sent fjernecidiv i figuren.



Figur 4. Struktur i ansøgers sundhedsøkonomiske model med 6 helbredsstadier

Fremskrivning af IDFS-data beskrives i afsnit 4.1.1, mens fremskrivning af behandlingsvarigheden beskrives i afsnit 4.1.2. Transitionssandsynlighederne imellem de øvrige stadier beskrives i afsnit 4.2.

Markov-traces, patienternes gennemsnitlige ophold i de enkelte helbredsstadier samt beskrivelser af den samlede validitet af patientbevægelserne fremgår af afsnit 4.3.

Medicinerådets vurdering af modeltype og modelstruktur

Medicinerådet anvender ansøgers modelstruktur i den sundhedsøkonomiske analyse. Som beskrevet i afsnit 1.4 vil progressionstidspunktet for metastatisk sygdom ikke påvirke hvilken efterfølgende behandling patienterne vil modtage i dansk klinisk praksis. Medicinerådet skelner derfor ikke mellem tidligt og sent fjernecidiv i sygdomsstadierne med metastatisk sygdom, se også afsnit 4.2.



2.4 Datagrundlag for patientbevægelser

Fra APHINITY-studiet anvendes data for iDFS og død inden progression for patienter med tidlig HER2-positiv brystkræft fra subpopulationen med lymfeknudeinvolvering (N+). Til at bestemme transitionssandsynligheden fra remission-stadiet til stadiet med metastatisk sygdom anvender ansøger data fra Hamilton et al. [14]. Til at bestemme transitionssandsynlighederne i de metastatiske sygdomsstadier anvender ansøger data fra studierne EMILIA, DESTINY-Breast03, CLEOPATRA og M77001 [3,4,15,16], se afsnit 4.

OS-data fra APHINITY anvendes ikke direkte i modellen. I stedet modelleres den samlede overlevelse indirekte på baggrund af alle bevægelserne i modellen, se afsnit 4.3. Ansøger vurderer, at patienterne i APHINITY har modtaget en suboptimal behandling ved metastatisk sygdom ift. den behandling danske patienter modtager i dag. Ansøger forventer derfor, at danske patienter med metastatisk sygdom i dag vil have en bedre OS end der er observeret i studiet uanset behandlingsarm.

Medicinrådets vurdering af datagrundlag

Jf. afsnit 2.3 og 4.2 ændrer Medicinrådet i modelstrukturen, så der i modellen ikke skelnes mellem tidligt og sent fjernrecidiv. I iDFS-stadiet, anvendes der kun data fra APHINITY. Jf. afsnit 4.2.3 antager Medicinrådet, at 50 % vil opleve fjernrecidiv efter NMR, og estimerer på den baggrund transitionssandsynligheden for at patienterne træder ind i det metastatiske sygdomsstadie. I det metastatiske sygdomsstadie ændres antagelserne om hvilken behandling patienterne får og transitionssandsynlighederne udregnes pba. data fra CLEOPATRA, EMILIA og DESTINY-Breast03. Jf. 4.2.1, 4.2.2 og 4.2.3 svarer dødeligheden i stadiet iDFS, NMR og remission til den overdødelighedskorrigerede baggrunddødelighed. Et overblik over datagrundlaget i Medicinrådets sundhedsøkonomiske fremgå af Tabel 1.

Tabel 1. Datagrundlag for Medicinrådets sundhedsøkonomiske analyse

Stadie	Datagrundlag
iDFS (1)	APHINITY [1]
NMR (2)	Antagelse om at patienterne er i behandling i 12 måneder
Remission (3)	Antagelse om, at 50 % oplever fjernrecidiv
Fjernrecidiv, første linje (4)	CLEOPATRA [2]
Fjernrecidiv, senere linjer (5)	EMILIA [4] samt HR og forløbsdata fra DESTINY-Breast03 [3]



3. Effekt og sikkerhed

2.5 Litteratursøgning

Ansøgning er baseret på det direkte sammenlignende APHINITY-studie, som undersøger adjuverende behandling med pertuzumab + trastuzumab og kemoterapi sammenlignet med placebo + trastuzumab og kemoterapi hos patienter med operabel, HER2-positiv primær brystkræft. Denne vurdering er baseret på en subpopulation af patienter med lymfeknudepositiv sygdom, hvilket var en prædefineret, stratificeret subgruppe i studiet. Komparatoren anvendt i APHINITY afspejler nuværende adjuverende standardbehandling i dansk klinisk praksis. På denne baggrund er der ikke udført en systematisk litteraturgennemgang.

2.5.1 APHINITY-studiet

APHINITY-studiet er et dobbeltblindet, placebokontrolleret, randomiseret fase-3-studie. Det er et multicenterstudie (549 onkologiske centre) med inklusion fra 43 lande, hvoraf 9 centre og 87 patienter fra Danmark deltog. I alt blev 4.804 HER2-positive patienter (3.005 lymfeknudepositive og 1.799 lymfeknudenegative; 3.082 ER-positive og 1.722 ER-negative) randomiseret i en ratio på 1:1 til at modtage pertuzumab + trastuzumab eller placebo + trastuzumab i kombination med adjuverende kemoterapi. Patienter blev randomiseret fra den 8. november 2011 til den 31. august 2013, og studiet blev planlagt til at køre i 10 år fra randomiseringen af den sidste patient. Protokollen blev ændret, efter at 3.655 patienter blev randomiseret, hvorefter kun lymfeknudepositive patienter blev rekrutteret (protokolændring B). Dette blev gjort for at inkludere flere lymfeknudepositive patienter for at opnå den, ved studiedesign, tilsigtede lymfeknudefordeling. Patienter blev stratificeret efter lymfeknudestatus, kemoterapi (antracyklinholdig versus ikke-antracyklinholdig), hormonreceptorstatus, geografi og protokolversion (protokol A versus B). Eksklusionskriterier inkluderede: Tidligere invasiv brystkræft; kræft (ikke bryst) inden for 5 år før randomisering (med undtagelse af carcinoma in situ i cervix eller colon, melanom in situ samt basalcelle- eller pladecellecarcinomer i huden); enhver tidligere kemoterapi eller strålebehandling for kræft; enhver tidligere anti-HER2-behandling eller anden tidligere biologisk kræftbehandling eller immunterapi; samt samtidige alvorlige sygdomme, der kan forstyrre den planlagte behandling, især alvorlig hjerte- eller kardiovaskulær sygdom eller svære lungelidelser. Deltagerne i studiet havde nydiagnosticeret, tidlig HER2-positiv (bekræftet af en autoriseret patologiafdeling) primær brystkræft og var kandidater til adjuverende trastuzumab og kemoterapi efter kirurgisk fjernelse af primærtumor.



Lymfeknudepositive patienter, som udgør den relevante patientpopulation med høj risiko for tilbagefald i denne vurdering, var en prædefineret, stratificeret subgruppe i APHINITY-studiet, og udgjorde omkring 63 % af studiepopulationen [11]. De lymfeknudepositive patienter inkluderede alle patienter med ≥ 1 positive lymfeknuder (se Tabel 3).

Studiets primære endepunkt er invasiv sygdomsfri overlevelse (iDFS) defineret som tid fra randomisering til første forekomst af ipsilateral lokal eller regional invasiv brystkræft, fjernrecidiv, kontralateral invasiv brystkræft eller død af enhver årsag. Sekundære endepunkter er invasiv sygdomsfri overlevelse inklusive anden primær kræft (ikke bryst), sygdomsfri overlevelse, samlet overlevelse, recidivfrit interval samt fjernrecidivfrit interval. Derudover blev målt sikkerhed samt livskvalitet (EORTC QLQ-C30/QLQ-BR23 og EQ-5D).

Median opfølgningstid ved det endelige data-cut-off (28. november 2024, data on file) er 11,3 år. Alle effektanalyser blev udført i subpopulationen af lymfeknudepositive patienter (intervention n = 1.503, komparator n = 1.502). Sikkerhedsanalyser blev udført på alle patienter, der som minimum modtog én dosis studiemedicin ((*safety* population) intervention n = 2.634, komparator n = 2.405).

2.6 Population, intervention, komparator og effektmål

Tabel 2. Oversigt over PICO i ansøgningen og Medicinrådets vurdering af disse

	Anvendt i sammenligning af effekt og sikkerhed	Medicinrådets vurdering	Anvendt i sundhedsøkonomisk analyse
Population	Voksne patienter med tidlig HER2-positiv brystkræft og lymfeknudeinvolvering (N+)	Svarer til dansk klinisk praksis for de patienter der ikke har modtaget neoadjuverende behandling med pertuzumab + trastuzumab	Samme subpopulation som i sammenligningen af effekt og sikkerhed
Intervention	Adjuverende pertuzumab + trastuzumab + kemoterapi Efterfølgende behandling ved tilbagefald i APHINITY-studiet er ikke retvisende for nuværende dansk klinisk praksis (patienter blev	Svarer til forventet dansk klinisk praksis for subpopulationen af patienter med lymfeknudeinvolvering Efterfølgende behandling ved tilbagefald i nuværende dansk klinisk praksis afviger fra studiet	Kombinationsbehandlingen svarer til APHINITY-studiet, dog med subkutan administration (Phesgo), hvilket har anden dosis end intravenøs administration (se afsnit 3.2.2) I den sundhedsøkonomiske analyse anvendes efterfølgende behandling, så det afspejler nuværende



	Anvendt i sammenligning af effekt og sikkerhed	Medicinrådets vurdering	Anvendt i sundhedsøkonomisk analyse
	randomiseret fra 2011-13)		dansk klinisk praksis (se afsnit 1.4 og 4.2)
Komparator	Adjuverende trastuzumab + kemoterapi	Svarer til dansk standardbehandling	Samme som i APHINITY-studiet
Effektmål	IDFS, OS, sikkerhed, livskvalitet	IDFS, OS, sikkerhed og livskvalitet vurderes tilstrækkelige til at vurdere effekten af tillæg af pertuzumab	IDFS, type af tilbagefald (metastatisk/ikke-metastatisk), sikkerhed og helbredsrelateret livskvalitet. OS estimeret indirekte i modellen.

2.6.1 Population

ITT-populationen og subpopulationen af lymfeknudepositive patienter i APHINITY-studiet er sammenlignelige. Beskrivelsen herunder er derfor fokuseret på den relevante subpopulation af lymfeknudepositive patienter.

Baselinekarakteristika var balanceret de to behandlingsarme imellem. Medianalder ved indgang i studiet var 51 år, og mere end 99 % af patienterne var kvinder. Fordelingen af menopausal status var sammenlignelig både på tværs af og inden for behandlingsarmene. Størstedelen af patienterne havde lymfeknudepositiv sygdom (63 %) og/eller hormonreceptorpositiv sygdom (64 %). Størstedelen af patienterne modtog adjuverende kemoterapi indeholdende antracykliner (ca. 81 %), og de fleste patienter havde færre end fire positive lymfeknuder (ca. 61 %).

Tabel 3. Baselinekarakteristik for hhv. ITT-populationen og subpopulationen af lymfeknudepositive patienter i APHINITY-studiet, som er inkluderet i de komparative analyser af effekt og sikkerhed.

	ITT-population		N+-population	
	Intervention: Ptz + tras + kemo (n = 2.400)	Komparator: Pla + tras + kemo (n = 2.404)	Intervention: Ptz + tras + kemo (n = 1.503)	Komparator: Pl a+ tras + kemo (n = 1.502)
Alder, år				
Median (interval)	51 (22–86)	51 (18–85)	51,0 (24-86)	51,0 (19-85)
Alder<65	2085 (86,9%)	2111 (87,8%)	1319 (87,7%)	1331 (88,6%)
Alder≥65	315 (13,2%)	293 (12,2%)	184 (12,3%)	171 (11,4%)
Køn				



	ITT-population		N+-population	
	Intervention: Ptz + tras + kemo (n = 2.400)	Komparator: Pla + tras + kemo (n = 2.404)	Intervention: Ptz + tras + kemo (n = 1.503)	Komparator: Pl a+ tras + kemo (n = 1.502)
Kvinder	2397 (99,9%)	2396 (99,7%)	1501 (99,9%)	1496 (99,6%)
Mænd	3 (0,1%)	8 (0,3%)	2 (0,1%)	6 (0,4%)
Menopausal status ved screening	(n=2397)	(n=2395)	(n=1501)	(n=1498)
Præmenopausal	1152 (48,1%)	1173 (49,0%)	760 (50,6%)	759 (50,7%)
Postmenopausal	1242 (51,8%)	1220 (50,9%)	740 (49,3%)	736 (49,2%)
Ukendt	3 (0,1%)	2 (<0,1%)	1 (<0,1%)	1 (<0,1%)
BMI (WHO-klassifikation)				
Undervægtig	53 (2,2%)	57 (2,4%)	37 (2,5%)	26 (1,7%)
Normal	1215 (50,8%)	1210 (50,5%)	737 (49,2%)	753 (50,4%)
Overvægtig	719 (30,1%)	673 (28,1%)	462 (30,8%)	416 (27,8%)
Svært overvægtig	404 (16,9%)	456 (19,0%)	262 (17,5%)	300 (20,1%)
Lymfeknudestatus				
Ingen positive lymfeknuder og tumor ≤1 cm*	90 (3,8%)	84 (3,5%)	0 (0%)	0 (0%)
Ingen positive lymfeknuder og tumor >1 cm*	807 (33,6%)	818 (34,0%)	0 (0%)	0 (0%)
1-3 positive lymfeknuder	907 (37,8%)	900 (37,4%)	907 (60,3%)	900 (59,9%)
>= 4 positive lymfeknuder	596 (24,8%)	602 (25,0%)	596 (39,7%)	602 (40,1%)
Adjuverende kemoterapi				
Antracykliner	1865 (77,7%)	1877 (78,1%)	1216 (80,9%)	1219 (81,2%)
Ikke-antracykliner	535 (22,3%)	527 (21,9%)	287 (19,1%)	283 (18,8%)
Hormon receptor status				



	ITT-population		N+-population	
	Intervention: Ptz + tras + kemo (n = 2.400)	Komparator: Pla + tras + kemo (n = 2.404)	Intervention: Ptz + tras + kemo (n = 1.503)	Komparator: Pl a+ tras + kemo (n = 1.502)
Negativ (ER og PR-negativ)	864 (36,0%)	858 (35,7%)	556 (37,0%)	537 (35,8%)
Positiv (ER og/eller PR positiv)	1536 (64,0%)	1546 (64,3%)	947 (63,0%)	965 (64,2%)
Patologisk tumor størrelse (cm)				
Gennemsnit	2,4 (1,5)	2,5 (1,5)	N/A	N/A
Median	2	2	N/A	N/A
Interval	0-18	0-14	N/A	N/A
0 – <2	978 (40,8%)	948 (39,4%)	N/A	N/A
≥2 – <5	1275 (53,1%)	1283 (53,3%)	N/A	N/A
≥ 5	147 (6,1%)	174 (7,2%)	N/A	N/A
Protokol version				
Protokol A	1828 (76,2%)	1827 (76,0%)	33 (62,1%)	925 (61,6%)
Protokol ændring B	572 (23,8 %)	577 (24,0%)	570 (37,9%)	577 (8,4%)

BMI, Body mass index; ER, østrogen receptor (*estrogen receptor*); ITT, Intention-To-Treat; N+, lymfeknudepositiv (*node positive*); PR, progesteron receptor. *Protocol A only.

Medicinerådets vurdering af patientpopulation

Baselinekarakteristika fra APHINITY-studiet er velbalanceret mellem de to arme. Både i ITT-populationen og i subpopulationen af lymfeknudepositive patienter, som denne vurdering er baseret på. Medicinerådet bemærker, at studiet ikke matcher den danske population, hvad angår frekvensen af patienter, der får ikke-antracyklinholdig kemoterapi (lavere frekvens i Danmark). De 20 % af patienterne der ikke har fået antracykliner i studiet, klarer sig lidt dårligere, end dem der har fået det. Derudover er danske patienter lidt ældre ved diagnose (ca. 55 år[9]) end de er ved indgang i studiet. Disse mindre forskelle skønnes dog ikke at påvirke vurderingen af effektestimaterne fra studiet samt overførbareheden af effektestimaterne til den danske patientpopulation.

Medicinerådet vurderer, at studiepopulationen overordnet svarer til en forventet dansk population af lymfeknudepositive patienter, der ikke har modtaget neoadjuverende behandling med HER2-targeterede lægemidler.



2.6.2 Intervention

Pertuzumab i kombination med trastuzumab kan både administreres intravenøst og subkutant. I denne vurdering er effekt vurderet på baggrund af intravenøs infusion, som følger APHINITY-studiet, mens omkostningerne til lægemidlet er baseret på subkutan administration, som er blevet tilgængeligt siden studiets ophør (se afsnit 6.1).

Pertuzumab + trastuzumab gives intravenøst i følgende dosis:

- Pertuzumab 840 mg (startdosis uge 0) herefter vedligeholdelsesdosis 420 mg hver 3. uge administreret over 30 minutter.
- Trastuzumab 8 mg/kg (startdosis uge 0) herefter vedligeholdelsesdosis 6 mg/kg hver 3. uge administreret over 30 minutter.

Pertuzumab + trastuzumab gives subkutant i følgende præblandede og faste dosis:

- Pertuzumab 1.200 mg og trastuzumab 600 mg (startdosis uge 0) herefter 600 mg pertuzumab og 600 mg trastuzumab hver 3. uge administreret over 5-8 minutter.

Kombinationsbehandlingen omfatter antracyclin- og/eller taxan-baseret standard-kemoterapi administreret over 60 minutter. Behandlingsvarigheden ved kombinationsbehandling er på max 18 serier (52 uger) eller indtil uacceptable bivirkninger eller tidligt tilbagefald. Dosisreduktion af pertuzumab og trastuzumab frarådes. Pausering er tilladt [12]. Behandlingsskift mellem de to administrationsformer er tilladt.

Medicinerådets vurdering af intervention

Interventionen, givet subkutant, afspejler overordnet forventet dansk klinisk praksis ved en anbefaling. I Danmark gives det dog i udgangspunktet i 17 serier. Effekten forventes ikke påvirket af, hvorvidt kombinationsbehandlingen gives intravenøst eller subkutant, og det er tilladt at skifte imellem de to administrationsformer.

2.6.3 Komparator

Patienter, der ikke diagnosticeres med N+ sygdom inden operation, men som ved operationen overraskende fremkommer med lymfeknudemetastaser, modtager i dansk klinisk praksis i dag adjuverende behandling bestående af fire serier taxanbaseret kemoterapi efterfulgt af fire serier antracyclinbaseret kemoterapi samt et års behandling med trastuzumab (se beskrivelse i afsnit 1.4 om nuværende behandling).

Trastuzumab gives intravenøst i følgende dosis:

- Trastuzumab 8 mg/kg (startdosis uge 0) herefter vedligeholdelsesdosis 6 mg/kg hver 3. uge.

Trastuzumab er et monoklonalt antistof, der binder til et ekstracellulært domæne på HER2 og dermed hæmmer HER2-signalvejen [12].



I APHINITY-studiet blev patienterne ikke dosisreduceret (se afsnit 6.1).

Medicinerådets vurdering af komparator

Komparator afspejler nuværende dansk klinisk praksis.

2.6.4 Effektmål

Virksomheden har indsendt data for iDFS, OS, sikkerhed og livskvalitet.

Medicinerådets vurdering af effektmål

Medicinerådet anser effektmålene som dækkende for evalueringen af effekt.

2.7 Sammenligning af effekt

2.7.1 Analysemetode

Ansøgers valg af analysemetode

Ansøgers analyse er baseret på det direkte sammenlignende studie APHINITY.

Medicinerådets vurdering af analysemetode

Medicinerådet anvender ansøgers sammenligning.

2.7.2 Oversigt over effektestimater

Tabel 4. Resultater fra de komparative analyser af pertuzumab + trastuzumab versus trastuzumab for patienter med lymfeknudepositiv tidlig brystkræft ved seneste data-cut med en median opfølgning på 11,3 år.

Effektmål	Pertuzumab + trastuzumab (n=1.503)	Trastuzumab (n=1.502)	Resultat
IDFS			
Antal hændelser, N (%)	■	■	
3 års-rate, % (95 % CI)	■	■	■
10 års-rate, % (95 % CI)	■	■	
Risikoen for fjernrecidiv			■
OS			
Antal hændelser, N (%)	■	■	
10 års-rate, % (95 % CI)	■	■	■



Effekt mål	Pertuzumab + trastuzumab (n=1.503)	Trastuzumab (n=1.502)	Resultat
Sikkerhed			
Antal patienter med ≥ 1 AE-grad ≥ 3 , n (%)	■	■	■
Antal patienter med ≥ 1 alvorlig uønsket hændelse, n (%)	■	■	■

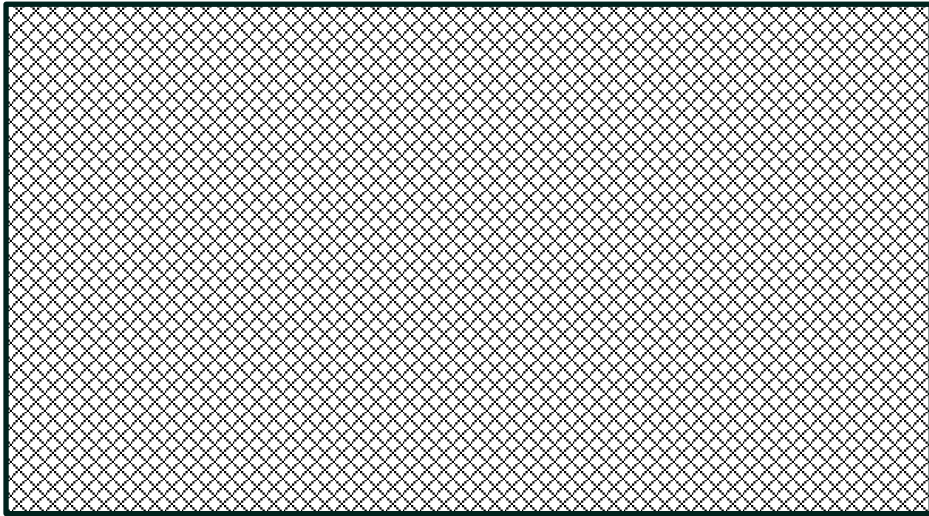
IDFS: *Invasive Disease-Free Survival*

2.7.3 Invasiv sygdomsfri overlevelse (IDFS)

IDFS er det primære endepunkt i APHINITY-studiet, og er defineret som tiden fra randomisering til datoen for den første forekomst af en af følgende hændelser: tilbagefald af ipsilateral invasiv brysttumor, tilbagefald af ipsilateral lokoregional invasiv sygdom, fjerne metastatisk tilbagefald, kontralateral invasiv brystkræft eller død uanset årsag.

En stratificeret log-rank-test blev anvendt til at sammenligne IDFS-raterne mellem de to behandlingsgrupper, og Kaplan-Meier-metoden blev brugt til at estimere IDFS-rater for hver behandlingsgruppe. En stratificeret Cox proportional hazards-model blev anvendt til at estimere hazard ratio (HR) og 95 % konfidensinterval.

Ved det seneste og endelige data-cut fra 28. november 2024 med en median opfølgningstid på 11,3 år, blev invasive sygdomshændelser rapporteret hos ■ patienter (■ %) i interventionsarmen og hos ■ patienter (■ %) i komparatorarmen for N+-populationen. IDFS-raten ved 10 år for pertuzumab + trastuzumab var ■ % sammenlignet med ■ % for placebo + trastuzumab. HR for IDFS var ■ (95% CI: ■) (Figur 5).



Figur 5. Kaplan-Meier plot for tid til første invasive sygdomshændelse blandt patienter med tidlig brystkræft og lymfeknudeinvolvering baseret på data-cut-off den 28. november 2024

Tabel 5 viser en opgørelse over IDFS-rater fra år 2-10, og Tabel 6 viser en oversigt over de forskellige IDFS-hændelser for N+-populationen.

Tabel 5. IDFS-rater og absolutte forskelle (ikke testet) fra år 2-10 blandt patienter med tidlig brystkræft og N+ i APHINITY-studiet.

Tidspunkt (år)	Pertuzumab + trastuzumab (%), N+ (n=1.503)	Placebo + Trastuzumab (%), N+ (n=1.502)	Absolut forskel (%-point)
2	■	■	■
3	■	■	■
4	■	■	■
5	■	■	■
6	■	■	■
7	■	■	■
8	■	■	■
9	■	■	■
10	■	■	■

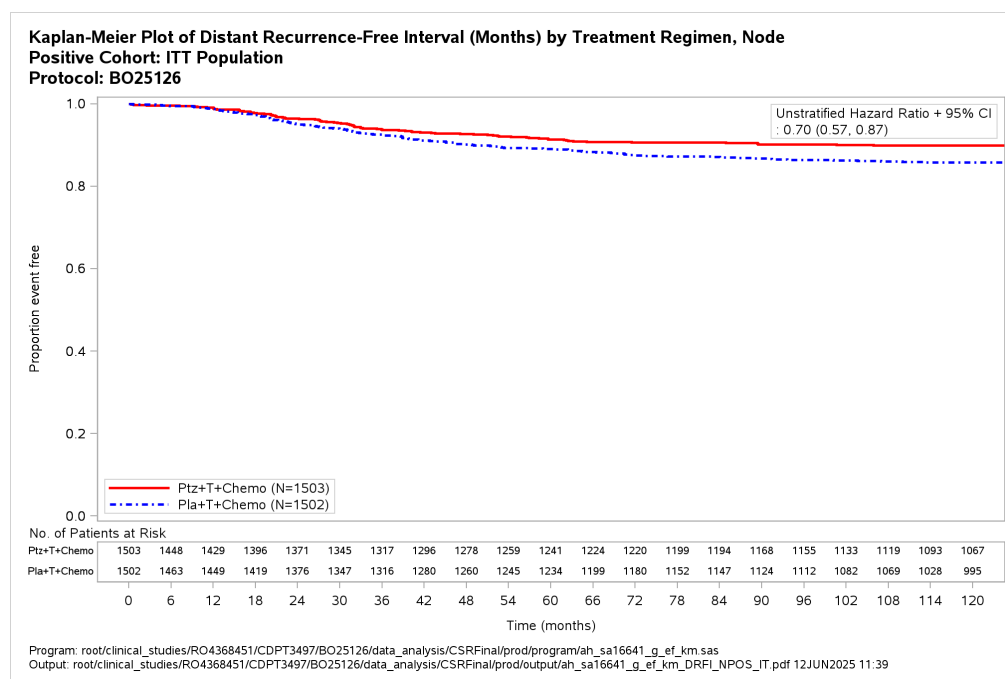


Tabel 6. Oversigt over IDFS-hændelser, inkl. fjernrecidiv, i N+-populationen i APHINITY-studiet

IDFS-hændelse	Pertuzumab + trastuzumab, n (%), N+ (n=1.503)	Placebo + Trastuzumab, n (%), N+ (n=1.502)
Fjernrecidiv	■	■
Lokoregionalt tilbagefald	■	■
Kontralateral brystkræft	■	■
Død uden forudgående hændelse	■	■
Totalt antal patienter med IDFS-hændelser	■	■

2.7.3.1 Risiko for fjernrecidiv

Figur 6 viser en Kaplan-Meier kurve over risikoen for et fjernrecidiv i N+-populationen med en HR på 0,70 (0,57; 0,87).



Figur 6. Kaplan-Meier plot for fjernrecidivfrit interval (*distant recurrence free survival*) i N+-populationen.



Medicinerådets vurdering af IDFS og risikoen for fjernrecidiv

Efter en median opfølgningstid på 11,3 år blev invasive sygdomshændelser rapporteret hos 224 patienter (14,9 %) i interventionsarmen og hos 299 patienter (19,9 %) i komparatorarmen i subgruppen af patienter med lymfeknudeinvolvering. IDFS-raten ved 10 år var 84,6 % for pertuzumab + trastuzumab og 79,6 % for placebo + trastuzumab, hvilket betyder en absolut effektforskel på 5 %-point. Hazard ratio for IDFS var 0,74 (95% CI: 0,62; 0,88), hvilket indikerer en 26 % reduktion i hazarden for en invasiv sygdomshændelse ved tillæg af pertuzumab til trastuzumab.

Tabel 5 viser en oversigt over IDFS-hændelser i N+-populationen, hvor andelen af fjernrecidiv, ud af det totale antal IDFS-hændelser, ser ud til at være lidt mindre i interventionsarmen end i komparatorarmen (58,3 % vs. 61,1 %). Figur 6 viser Kaplan-Meier data for risikoen for et fjernrecidiv eller død i N+-populationen med en hazard ratio på 0,70 (95 % CI 0,57; 0,87), hvilket indikerer en 30 % reduktion i hazard for at opleve et fjernrecidiv eller død ved tillæg af pertuzumab til trastuzumab.

Fremskrivning af IDFS til brug i den sundhedsøkonomiske analyse

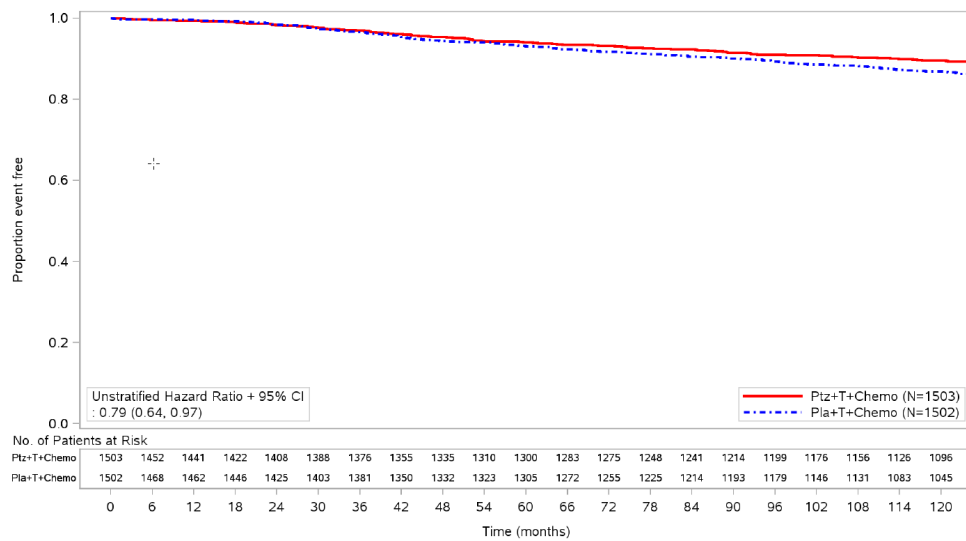
Fremskrivningerne af IDFS-kurverne fremgår af afsnit 4.1.1.

2.7.4 Samlet overlevelse (OS)

OS var et sekundært endepunkt i APHINITY-studiet. OS blev defineret som tiden fra randomisering til død uanset årsag.

Overlevelseskurver blev estimeret ved hjælp af Kaplan-Meier, og behandlingseffekt vurderet med en Cox proportional hazards-regressionsmodel for at estimere HR og 95 % CI. Patienter uden en dokumenteret hændelse blev censureret på datoen for senest kendte opfølgning. Subgruppeanalysen for OS for patienter med lymfeknudeinvolvering blev betragtet som eksplorativ. Den endelige OS-analyse er baseret på det seneste og endelige data-cut den 28. november 2024, med cirka ti års opfølgning efter afslutning af behandling for den sidste inkluderede patient.

Efter 11,3 års median opfølgning blev død rapporteret hos 158 (10,5 %) patienter i interventionsarmen og hos 199 (13,2 %) i komparatorarmen i N+-populationen. Median OS var endnu ikke opnået for hverken intervention eller komparator. OS-raten ved 10 år for pertuzumab + trastuzumab var 89,6 % sammenlignet med 86,9 % for placebo + trastuzumab. Hazard ratio for OS var 0,79 (95% CI: 0,64; 0,97).



Figur 7. Kaplan-Meier plot for tid til død blandt patienter med tidlig brystkræft og lymfeknudeinvolvering baseret på data-cut den 28. november 2024

Medicinerådets vurdering af OS

Efter en median opfølgningstid på 11,3 år var OS-raten ved 10 år 89,6 % for pertuzumab + trastuzumab og 86,9 % for placebo + trastuzumab, hvilket betyder en absolut effektforskel på knap 3 %-point. Hazard ratio for OS var 0,79 (95% CI: 0,64; 0,97), hvilket indikerer en 21 % reduktion i hazarden for død ved tillæg af pertuzumab til trastuzumab i subgruppen af patienter med lymfeknudeinvolvering. En statistisk signifikant effekt på OS ved tillæg af pertuzumab blev ikke registreret hos populationen uden lymfeknudeinvolvering (ikke præsenteret).

Medicinerådet bemærker, at den observerede overlevelse for patienter der oplever tilbagefald i studiet, er dårligere end den der forventes i dansk klinisk praksis i dag, da efterfølgende behandling har ændret sig siden studiet, indrullerede patienter mellem 2011-2013 (se afsnit 1.4 om nuværende behandling). Dette gælder for begge behandlingsarme. OS-data fra APHINITY anvendes ikke direkte i modellen, men modelleres i stedet indirekte på baggrund af de øvrige effektdata (se yderligere i afsnit 2.4).

Fremskrivning af OS til brug i den sundhedsøkonomiske analyse

Jf. overstående anvendes OS-data fra APHINITY ikke direkte i den sundhedsøkonomiske model. OS bliver i modellen bestemt af de samlede antagelser vedr. patientfremskrivninger, se afsnit 4. Den modellerede OS fremgår af afsnit 4.3.



2.8 Sammenligning af sikkerhed

I denne ansøgning er sikkerhedsdata præsenteret både for den initiale forsøgsperiode (data-cut d. 19. dec. 2021) samt for post-behandlingsperioden (data-cut d. 28. nov. 2024). I den initiale forsøgsperiode blev alle uønskede hændelser (AE), der opstod under studiet og frem til afslutning af behandlingen eller et besøg ifm. behandlingsophør der lå 28 dage efter sidste behandlingsdosis, indsamlet. I post-behandlingsperioden, blev lægemiddelrelaterede alvorlige uønskede hændelser og uønskede hændelser af enhver grad, der kvalificerede til langtidsrapportering, indsamlet. Uønskede hændelser blev graderet af investigatør i henhold til *National Cancer Institute Common Terminology Criteria for Adverse Events (NCI-CTCAE) version 4.0*.

Sikkerhedspopulationen i APHINITY-studiet inkluderer 4.769 patienter, der alle modtog mindst én dosis af studiemedicinen (kemoterapi, pertuzumab/placebo eller trastuzumab). Interventionsarmen inkluderer 2.364 patienter, der modtog mindst én dosis pertuzumab. Dette inkluderer 24 patienter, der var randomiseret til komparatorarmen, men som modtog mindst én dosis pertuzumab. Komparatorarmen inkluderer 2.405 patienter, inklusive 38 patienter der var randomiseret til interventionsarmen, men som ikke modtog pertuzumab.

Tabel 7. Oversigt over uønskede hændelser i sikkerhedspopulationen (N=4.769) i APHINITY-studiet, som er registreret fra studiestart og indtil 28. dage efter sidste behandling (data-cut 19. december 2021)

	Pertuzumab + trastuzumab (n = 2.364)	Trastuzumab (n = 2.405)	Forskel, %-point (95 % CI)
Antal patienter med uønskede hændelser af enhver grad (AE), n (%)			
Antal patienter med ≥ 1 alvorlig uønsket hændelse, n (%)	692 (29,3)	585 (24,3)	4,9 (2,4; 7,5)
Antal alvorlige AE (SAE), n	1.073	883	-
Antal patienter med ≥ 1 AE grad ≥ 3, n (%)			
Antal alvorlige uønskede hændelser, n	1.073	883	-
	Pertuzumab: 723 (30,6)	Placebo: 632 (26,3)	4,3 (1,7; 6,9)



	Pertuzumab + trastuzumab (n = 2.364)	Trastuzumab (n = 2.405)	Forskel, %-point (95 % CI)
Dosisforsinkelse/pausering grundet AE, n (%)	Enhver studiemedicin: 1.217 (51,5)	Enhver studiemedicin: 1.064 (44,2)	7,2 (4,4; 10,1)
Behandlingsophør grundet AE, n (%)	Pertuzumab: 166 (7,0) Enhver studiemedicin: 309 (13,1)	Placebo: 139 (5,8) Enhver studiemedicin: 277 (11,5)	1,2 (-0,2; 2,7) 1,6 (ikke beregnet)

Ved data-cut d. 19. dec. 2021 havde næsten alle patienter i begge behandlingsarme oplevet mindst én uønsket hændelse (AE). De hyppigste uønskede hændelser var (≥ 30 % i en af behandlingsarmene) diarré (71,2 % vs. 45,2 % for hhv. intervention og komparator), kvalme (69,0 % vs. 65,5 %), alopeci (66,7 % vs. 66,9 %), træthed (48,8 % vs. 44,3 %), opkastning (32,5 % vs. 30,5 %), artralgi (28,7 % vs. 32,5 %) og forstoppelse (28,9 % vs. 31,6 %). Mere end 90 % af alle uønskede hændelser i begge behandlingsarme var af grad 1 eller 2 i sværhedsgrad.

Andelen af patienter, der oplevede mindst én uønsket hændelse (uanset grad), uønskede hændelser der førte til behandlingsophør, eller en uønsket hændelse der førte til ophør af enhver studiemedicin, var sammenlignelig mellem behandlingsarmene. En større andel af patienterne i interventionsarmen oplevede én eller flere uønskede hændelser af grad ≥ 3 , alvorlige uønskede hændelser og uønskede hændelser der medførte dosisforsinkelse/pausering af behandling.

De mest almindelige (≥ 5 %) uønskede hændelser af grad 3–5 var neutropeni (385 (16,3 %) vs. 377 (15,7 %)), febril neutropeni (287 (12,1 %) vs. 266 (11,1 %)), nedsat neutrocyttal (228 (9,6 %) vs. 230 (9,6 %)), diarré (232 (9,8 %) vs. 90 (3,7 %)) og anæmi (163 (6,9 %) vs. 113 (4,7 %)). Diarré var den eneste uønskede hændelse af grad ≥ 3 , der forekom med en forskel på ≥ 3 % mellem behandlingsarmene. Diarré ses hyppigst ved samtidig administration af kemoterapi (taxaner). Ældre patienter (≥ 65 år) har højere risiko for diarré end yngre patienter (< 65 år) [12].

De mest almindelige alvorlige uønskede hændelser (≥ 1 %) rapporteret blandt patienter behandlet med subkutan eller intravenøs pertuzumab i kombination med trastuzumab var febril neutropeni, hjerteinsufficiens, pyreksi, neutropeni, neutropenisk sepsis, fald i neutrofilocytter og pneumonia.



Sikkerhedsprofilen for den subkutane administration af pertuzumab + trastuzumab var overordnet i overensstemmelse med den kendte sikkerhedsprofil for intravenøs administration af pertuzumab i kombination med trastuzumab med reaktioner ved injektionsstedet som en yderligere uønsket hændelse (15,3 % vs. 0,4 %).

I et pivotalt studie af subkutan versus intravenøs administration af pertuzumab i kombination med trastuzumab [17], var de mest almindelige alvorlige uønskede hændelser ligeligt fordelt mellem den subkutan og intravenøst behandlede gruppe. Følgende uønskede hændelser blev rapporteret med en højere hyppighed ($\geq 5\%$) med den subkutane administration sammenlignet med intravenøs administration: alopeci 79 % vs. 73 %, myalgi 27 % vs. 20,6 % og dyspnø 12,1 % vs. 6 %.

Tabel 8. Liste over alvorlige uønskede hændelser med en frekvens på $\geq 5\%$

	Pertuzumab + trastuzumab (n = 2.364)		Trastuzumab (n = 2.405)	
	Antal patienter med den uønskede hændelse	Antallet af uønskede hændelser	Antal patienter med den uønskede hændelse	Antallet af uønskede hændelser
Febril neutropeni, n (%)	208 (8,8)	■	196 (8,1%)	■

Medicinrådets vurdering af sikkerhed

Pertuzumab i kombination med trastuzumab medfører flere uønskede hændelser end trastuzumab alene. Sikkerhedsprofilen for pertuzumab i kombination med trastuzumab til subgruppen af patienter med tidlig HER2+ brystkræft med lymfeknudemetastaser er overordnet i overensstemmelse med den kendte sikkerhedsprofil for kombinationsbehandlingen. Dette gælder både for intravenøs og subkutan administration. Der er ikke påvist nye og uventede uønskede hændelser i det opfølgende data.

2.9 Usikkerheder i datagrundlaget for klinisk effekt og sikkerhed

Pertuzumab i kombination med trastuzumab kan både administreres intravenøst og subkutan. I denne vurdering er effekt vurderet på baggrund af intravenøs infusion, som følger APHINITY-studiet, mens omkostningerne til lægemidlet er baseret på subkutan administration, hvilket er blevet tilgængeligt siden studiets ophør. Forventet dansk klinisk praksis ved en anbefaling er primært subkutan administration, men det er muligt at intravenøs administration også vil anvendes. Behandlingseffekten forventes dog ikke påvirket af, hvorvidt administrationen er intravenøs eller subkutan.



Median OS er endnu ikke opnået for hverken intervention eller komparator. Derudover er overlevelsen i studiet dårligere for de patienter der oplever metastatisk tilbagefald end den ville være i dansk klinisk praksis i dag, da efterfølgende behandling har ændret sig siden studiet, indrullerede patienter mellem 2011-2013 (se afsnit 1.4 om nuværende behandling, Figur 3). Dette gælder dog for begge behandlingsarme. OS-data fra APHINITY anvendes bl.a. derfor ikke direkte i modellen, men modelleres i stedet indirekte på baggrund af de øvrige effektdata (se yderligere i afsnit 2.4).

3. Fremskrivning af patientbevægelser

3.1 Fremskrivning ved brug af parametriske ekstrapolationsmodeller

3.1.1 Fremskrivning af iDFS

For at estimere de forventede helbredsgevinster og omkostninger forbundet med at anvende pertuzumab + trastuzumab + kemoterapi sammenlignet med trastuzumab + kemoterapi er det nødvendigt at fremskrive de observerede data for iDFS, da opfølgningen i studiet er kortere end den anvendte tidshorisont.

Ansøger vurderer, på baggrund af log-kumulative hazard plots og Schoenfeld-residualer, at antagelsen om proportionale hazards ikke er opfyldt. Ansøger fremskriver derfor iDFS-data (subpopulationen med lymfeknudepositive patienter) med separat fittede modeller for hver behandlingsarm.

Ansøger har testet 6 standard parametriske fordelinger (generaliseret gamma, eksponentiel, log-logistisk, log-normal, Weibull og Gompertz). Baseret på argumenter vedrørende statistisk og visuelt fit til de observerede iDFS-data har ansøger valgt at fremskrive iDFS-data med en Gompertz-fordeling i begge behandlingsarme. I den sundhedsøkonomiske model anvender ansøger KM-data de første 100 måneder i modellen, hvorefter de ekstrapolerede kurver med Gompertz-fordelingen anvendes.

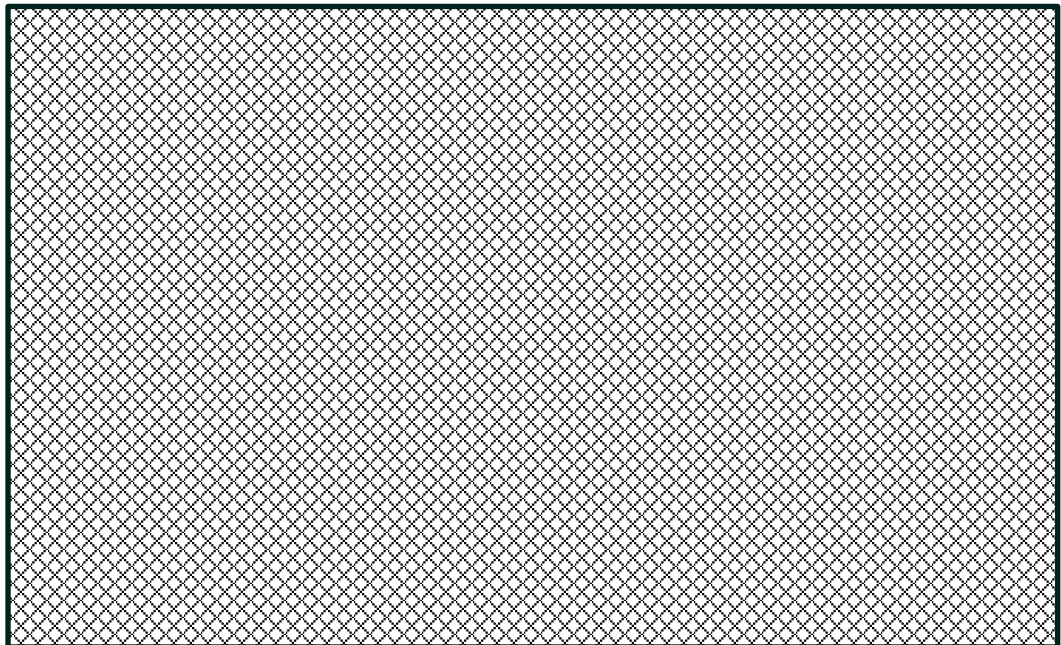
Gompertz-kurven har en flad hale som genererer en høj iDFS på længere sigt, men ansøger gør opmærksom på, at denne ikke vil komme til udtryk i den modellerede iDFS-kurve, da modellens struktur gør, at iDFS-hazarden ikke kan overstige baggrunds dødeligheden jf. afsnit 4.2.1.



I modellen har ansøger antaget, at behandlingseffekten af tillægget af pertuzumab vil aftage over tid (waning effekt). Dette modelleres ved, at hazardraten for iDFS fra interventionsarmen lineært nærmer sig hazardraten fra komparatorarmen fra år 10 til 13 i modellen.

Ansøger har derudover inkluderet en antagelse om kurering i den sundhedsøkonomiske model. Antagelsen betyder, at patienter i iDFS-stadiet, der i modellen anses for at være kurerede, har samme dødelighed som baggrundsbefolkningen og heller ikke længere kan progrediere fra iDFS-stadiet. Som for antagelsen om waning antager ansøger, at kureringen finder sted efter 10 år og altså i slutningen af studiets observationsperiode. Ansøger modellerer kureringsantagelsen ved at lade andelen af kurerede patienter i iDFS stige fra 0 % i år 10 til 95 % i år 13.

De ekstrapolerede kurver med ansøgers antagelser fremgår af Figur 10.



Figur 8. iDFS modelleret i ansøgers model. Startalder 51 år samt ansøgers antagelser om *waning* og kurering. Data fra APHINITY (subpopulationen med lymfeknudepositive patienter)

Medicinrådets vurdering af fremskrivning af iDFS

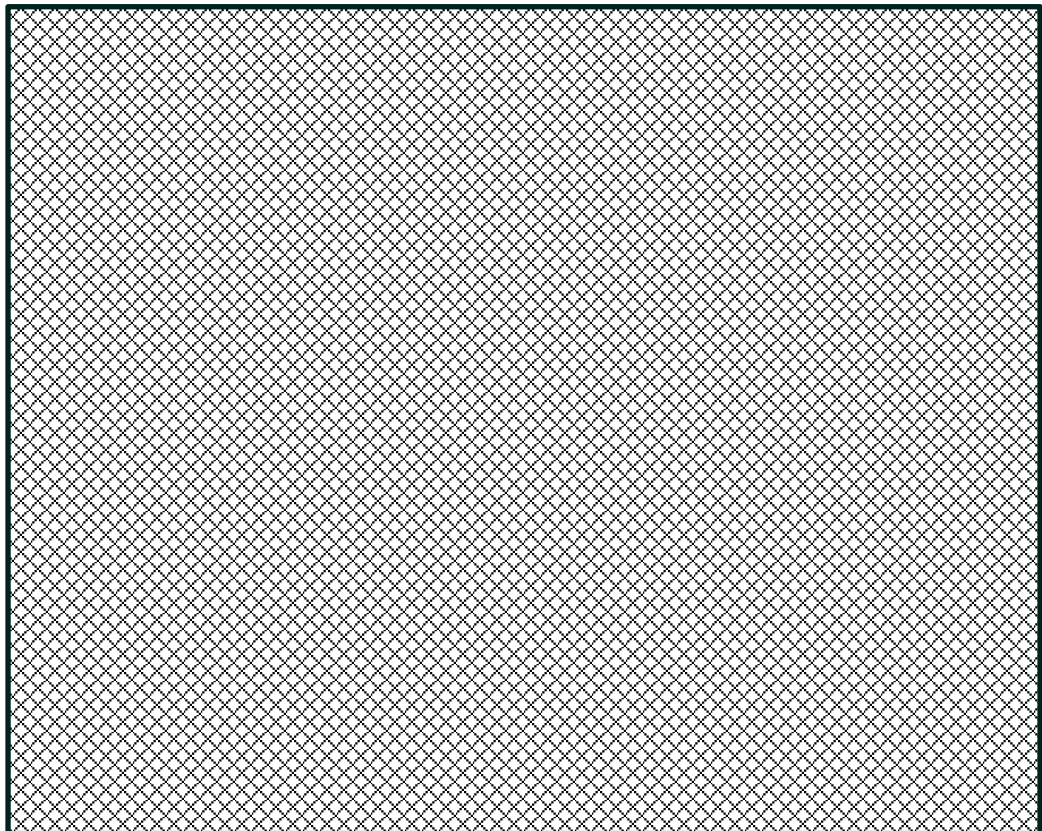
Jf. afsnit 4.2.1 overstiger sandsynligheden for en iDFS-hændelse sandsynligheden for død blandt den overdødelighedskorrigerede baggrunds dødelighed efter hhv. 9,4 og 10,4 år for pertuzumab + trastuzumab og trastuzumab. En inklusion af *waning* og kurering efter 10 år vil derfor have minimal indflydelse på analysernes resultater. Medicinrådet fjerner ansøgers antagelser om waning og kurering.

Medicinrådet anvender som ansøger Gompertz-fordeling til at ekstrapolere iDFS-data i den sundhedsøkonomiske model pba. af fit til det observerede data. Medicinrådet

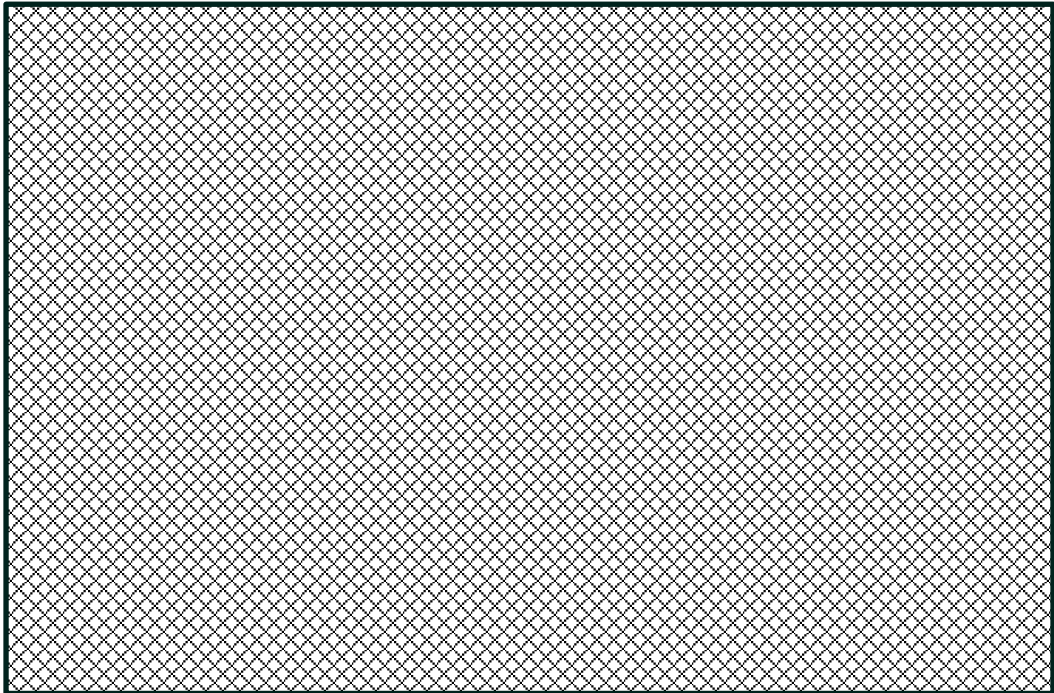


anvender den ekstrapolerede kurve fra dag 0 i modellen, da dette sikrer, at usikkerheden for hele tidshorisonten bliver tilstrækkeligt belyst i PSA'en. Da Gompertz-kurverne fitter godt til KM-data, har denne ændring lille betydning for analysens resultater.

De ekstrapolerede iDFS-kurver med en startalder på 55 år uden *waning* og kurering fremgår af Figur 7 og Figur 8. Dette svarer til modelkandidaterne i Medicinrådets analyse. Jf. afsnit 4.2.1 overstiger sandsynligheden for død i baggrundsbefolkningen sandsynligheden for en iDFS-hændelse fra den ekstrapolerede iDFS-kurve efter 9-10 år, hvorfor ekstrapolationsmodellen reelt kun er gældende før dette tidspunkt. Dette ses i Figur 7 og Figur 8 ved at modelkandidaterne også ligger tæt efter dette tidspunkt.



Figur 9. iDFS, pertuzumab + trastuzumab. Ekstrapolerede kurver, korrigeret for baggrunds dødeligheden (antaget startalder 55 år). Data fra APHINITY (subpopulationen med lymfeknudepositive patienter)



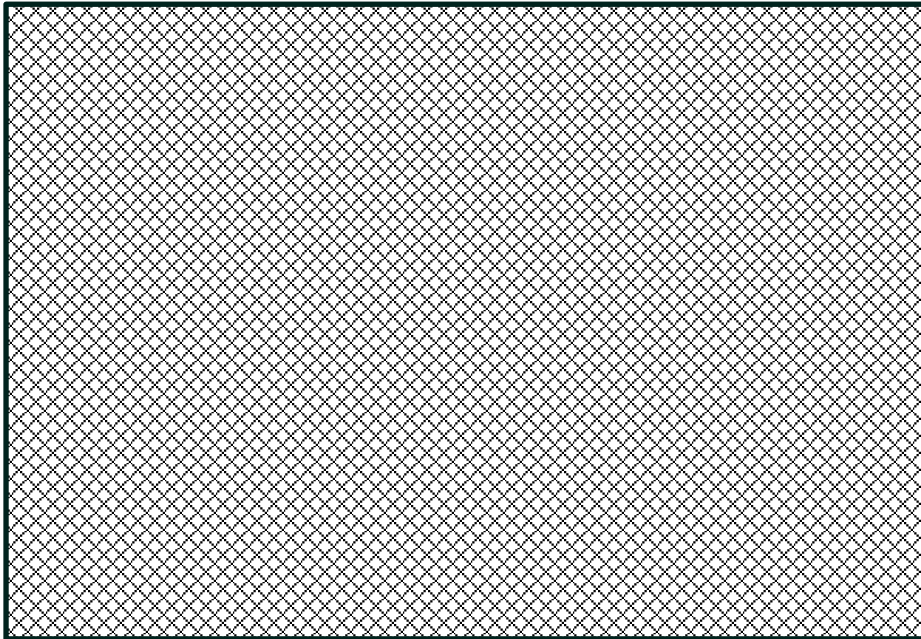
Figur 10. iDFS, Trastuzumab alene. Ekstrapolerede kurver, korrigeret for baggrunds dødeligheden (antaget startalder 55 år). Data fra APHINITY (subpopulationen med lymfeknudepositive patienter)

3.1.2 Fremskrivning af behandlingsvarighed

Ansøger har anvendt TTOT (*time to off treatment*)-data fra APHINITY (N+-populationen) for andelen af patienter, som modtog behandling med pertuzumab + trastuzumab eller trastuzumab i hver behandlingscyklus. Dermed tages der højde for patienter, som afbryder eller pauserer behandlingen pga. toksicitet eller sygdomsprogression. Da opfølgningen i studiet er længere end det maksimale antal behandlingsserier, er det ikke nødvendigt at fremskrive behandlingsvarigheden. Andelen af patienter i hver behandlingscyklus fremgår af Tabel 38 i bilag 14.1.3.

Medicinrådets vurdering af fremskrivning af behandlingsvarighed

Jf. afsnit 3.2.2 og 3.2.3 forventes det at pertuzumab og trastuzumab som udgangspunkt vil blive gives i 17 serier i dansk klinisk praksis. Derfor antager Medicinrådet, at ingen patienter vil blive behandlet i 18. serie. Andelen af patienter, som antages at modtage behandling i starten af hver serie, fremgår af Figur 11.



Figur 11. Behandlingslængde i APHINITY anvendt til beregning af lægemiddelomkostninger i Medicinrådets hovedanalyse

3.2 Fremskrivning ved brug af transitionssandsynligheder

Transitionssandsynlighederne i ansøgers model er baseret på data fra APHINITY og flere eksterne kilder. I afsnit 2.3 fremgår en illustration af ansøgers sundhedsøkonomiske model med de forskellige bevægelser mellem stadiene. I afsnit 2.4 fremgår et overblik over datagrundlaget. I Tabel 9 præsenteres et overblik over de enkelte transitionssandsynligheder fra og til et givent helbredsstadium baseret på de angivne kilder.

3.2.1 Bevægelsen fra iDFS-stadiet (1)

Transitionssandsynlighederne fra iDFS-stadiet til NMR og fjernrecidiv-stadiet varierer over tid og afhænger af det ekstrapolerede iDFS-data fra APHINITY, se beskrivelsen i afsnit 4.1.1.

For de patienter, som forlader iDFS-stadiet fratrækkes først den andel som dør. Transitionssandsynligheden fra iDFS-stadiet til død (1 -> 6), se afsnit 2.3) er konstant og beregnet på baggrund af raten af patienter der døde uden en iDFS-hændelse under studieperioden i APHINITY (93 dødsfald over 405.675 patient-måneder). Hvis denne udregnede sandsynlighed er lavere end baggrundsbeholdningens sandsynlighed for at dø, vil baggrundsbeholdningens sandsynlighed for at dø anvendes, hvilket sker når patienterne er 55 år i modellen.



Den resterende andel, som ikke dør, men forlader iDFS-stadiet, bevæger sig enten til NMR- (1 -> 2) eller fjernrecidiv-stadiet (1 -> 4) pba. en fast fordeling. Før 18 måneder anvendes en konstant fordeling for iDFS-hændelser, som ikke er død, på hhv. [redacted] og [redacted] for fjernrecidiv og NMR. Efter 18 måneder er fordelingen på hhv. [redacted] og [redacted] for fjernrecidiv og NMR. Tallene bygger på data fra APHINITY (subpopulationen med lymfeknudepositive patienter).

Medicinerådets vurdering af bevægelser fra iDFS-stadiet

Da Medicinerådet jf. afsnit 2.2 ændrer startalderen i modellen til 55 år vil dødeligheden blandt patienterne i iDFS-stadiet svare til baggrundsbefolkningen allerede fra første cyklus i modellen. Medicinerådet vurderer, at der vil være en overdødelighed blandt højrisiko brystkræftpatienter, som har modtaget behandling med kemoterapi og HER-2-rettede antistoffer. Det er dog usikkert hvor høj denne overdødelighed vil være. Medicinerådet antager i hovedanalysen at patienterne har en overdødelighed på 5 % ift. baggrundsbefolkningen, men udfører en følsomhedsanalyse hvor overdødeligheden sættes til 10 %.

I modellen overstiger sandsynligheden for en iDFS-hændelse sandsynligheden for død ud fra den overdødelighedskorrigerede baggrunds-dødelighed efter hhv. 9,4 og 10,4 år for pertuzumab + trastuzumab- og trastuzumab-armen. Efter disse tidspunkter vil alle iDFS-hændelser derfor være dødsfald.

Da Medicinerådet ikke skelner mellem tidligt eller sent fjernrecidiv (se afsnit 2.3) antages der i hovedanalysen, at [redacted] af alle iDFS-hændelser, som ikke er død, er fjernrecidiv, som er det samlede tal for før og efter 18 måneder.

Medicinerådet anvender ansøgers øvrige antagelser vedr. bevægelser fra iDFS-stadiet.

3.2.2 Bevægelser fra NMR-stadiet (2)

Stadiet er som beskrevet i afsnit 2.3 et tunnelstadiet, som patienterne befinder sig i i 12 måneder, hvis ikke de dør. Efter de 12 måneder vil patienterne automatisk bevæge sig til remission-stadiet (2 -> 3).

I NMR-stadiet anvender ansøger en transitionssandsynlighed for dø (2 -> 6) som er lig med den, som er anvendt i iDFS-stadiet.

Medicinerådets vurdering af bevægelser fra NMR-stadiet

Medicinerådet anvender ansøgers antagelser vedr. bevægelser fra NMR-stadiet.



3.2.3 Bevægelser fra remissions-stadiet (3)

I dette stadie anvender ansøger samme transitionssandsynlighed for at dø (3 → 6) som i iDFS-stadiet. Hvis patienterne i dette stadie oplever tilbagefald, antages dette at være metastatisk (3 → 4). Denne transitionssandsynlighed udregnes pba. data fra Hamilton et al. [14]. I Hamilton-studiet blev det undersøgt, om der var en øget risiko for sekundære maligniteter hos patienter med tidlig brystkræft, som blev behandlet med stråleterapi. Studiepopulationen bestod af kvinder, som fik diagnosticeret invasiv brystkræft mellem 1. januar 1989 og 31. december 2005, og som blev behandlet med enten adjuverende lokal stråleterapi (brystvæg eller bryst) eller lokoregional stråleterapi (brystvæg eller bryst samt regionale lymfeknuder). Studiet inkluderede en kohorte på 12.836 patienter med tidlig brystkræft og estimerede risikoen for en anden malignitet efter adjuverende behandling. Den mediane tid indtil progressionen var 7,6 år (91,2 måneder). Ansøger udregner derfor den månedlige rate (λ) under antagelse om en eksponentiel fordeling som $0,5 = e^{-91,2\lambda} \Leftrightarrow \lambda = 0,0076$. Den månedlige transitionssandsynlighed er dermed $1 - e^{-0,0076} = 0,0076$.

Medicinerådets vurdering af bevægelser fra remission-stadiet

Medicinerådet har efterspurgt data fra APHINITY for hvor mange patienter, som fik fjernrecidiver efter et ikke-metastatisk tilbagefald. Dette data er ikke tilgængeligt.

Medicinerådet vurderer, at ansøgers transitionssandsynlighed for at patienterne flytter til det metastatiske sygdomsstadie er for høj. Med ansøgers månedlige transitionssandsynlighed til det metastatiske sygdomsstadie, vil ca. 89 % af patienterne i remission opleve metastatisk sygdomsprogression inden de dør, se Figur 14 i bilag 14.1.1. Medicinerådet forventer, at dette tal vil være omkring 50 % og ændrer derfor den månedlige transitionssandsynlighed til det metastatiske sygdomsstadie til 0,002044, se Figur 15 i bilag 14.1.1.

Da der er usikkerhed forbundet med dette estimat, udfører Medicinerådet to følsomhedsanalyser, hvor hhv. 40 % og 60 % af patienterne oplever metastatisk sygdomsprogression inden de dør. I følsomhedsanalyserne er transitionssandsynlighederne til det metastatiske sygdomsstadie hhv. 0,0015 og 0,0028.

3.2.4 Bevægelser fra fjernrecidiv-stadierne (tidligt fjernrecidiv)

Som nævnt i afsnit 2.3 opdeler ansøger stadierne med fjernrecidiv (4) og (5) på patienter, som oplever fjernrecidiv (1 → 2) tidligt (i løbet af de første 18 måneder efter studiestart) og sent (efter 18 måneder fra studiestart), da ansøger antager at behandlingen vil være forskellig blandt disse to grupper. Som nævnt i 2.3 skelner Medicinerådet ikke mellem tidligt og sent fjernrecidiv i sygdomsstadierne med metastatisk sygdom og anvender derfor kun transitionssandsynlighederne beskrevet i afsnit 4.2.5 i den sundhedsøkonomiske analyse.



3.2.4.1 Tidligt fjernrecidiv, første linje (4)

Ansøger antager at patienter i dette stadie enten vil modtage behandling med trastuzumab + docetaxel eller T-DXd, se også afsnit 6.1.1.

Til at estimere transitionssandsynligheden til efterfølgende linjer (4 -> 5) og død (4 -> 6) anvender ansøger data fra studierne EMILIA [4] og DESTINY-Breast03 [3].

EMILIA er et open-label og randomiseret fase 3 studie, som sammenligner T-DM1 og lapatinab + capecitabin blandt patienter med HER2+, inoperabel, lokalt avanceret eller metastatisk brystkræft, som tidligere var blevet behandlet med trastuzumab i kombination med taxanbaseret kemoterapi.

DESTINY-Breast03 er et internationalt open-label og randomiseret fase III-studie, der undersøger effekt og sikkerhed af T-DXd vs. T-DM1 for patienter med HER2+ metastatisk brystkræft, der tidligere er behandlet med trastuzumab i kombination med taxanbaseret kemoterapi.

For transitionssandsynligheden fra stadiet med tidligt fjernrecidiv til senere linjer (4 -> 5) ekstrapolerer ansøger først data for patienterne, der progredierede (svarende til PFS-data, hvor dødsfald er censureret) fra den samlede population i EMILIA (T-DM1 og lapatinab + capecitabin) under antagelsen om at data er eksponentielt fordelt for at finde frem til en rate, som er konstant over tid. Herefter anvender ansøger hazardratioen (HR) fra DESTINY-Breast03 (T-DXd vs. T-DM1) for PFS på 0,33 i kombination med raten til at finde transitionssandsynligheden der anvendes i modellen, se Tabel 9.

For transitionssandsynligheden fra stadiet med tidligt fjernrecidiv til død (4 -> 6) udregner ansøger først raten for patienter, der døde før progression under studieperioden i EMILIA i begge behandlingsarme (5 dødsfald over 1.248 patient-måneder). Herefter anvender ansøger hazardratioen (HR) fra DESTINY-Breast03 for OS på 0,64 til at finde transitionssandsynligheden der anvendes i modellen. Ansøger antager, at transitionssandsynligheden er konstant over tid.

Ansøger argumenterer for, at det er relevant at bruge den samlede population fra EMILIA, da ansøger antager at patienter i Danmark ikke udelukkende får T-DXd.

Medicinrådets vurdering af bevægelser fra stadiet med tidligt fjernrecidiv, første linje (4)

Jf. afsnit 1.4 skelner man i dansk klinisk praksis ikke mellem tidligt og sent fjernrecidiv i sygdomsstadierne med metastatisk sygdom og Medicinrådet anvender derfor transitionssandsynlighederne for første linjer, som beskrevet i afsnit 4.2.5.1.



3.2.4.2 Tidligt fjernrecidiv, efterfølgende linjer (5)

Som for det foregående stadie anvendes data fra studierne EMILIA [4] og DESTINY-Breast03 [3]. For transitionssandsynligheden til stadiet død (5 -> 6) ekstrapolerer ansøger først data for overlevelse efter progression (*Post-progression survival (PPS)*) fra den samlede population i EMILIA under antagelsen af at data er eksponentielt fordelt for at finde frem til en rate, som er konstant over tid. Herefter anvender ansøger hazardratioen (HR) fra DESTINY-Breast03 for OS på 0,64 i kombination med raten til at finde transitionssandsynligheden der anvendes i modellen.

Medicinerådets vurdering af bevægelser fra stadiet med tidligt fjernrecidiv, efterfølgende linje (5)

Jf. afsnit 1.4 skelner man i dansk klinisk praksis ikke mellem tidligt og sent fjernrecidiv i sygdomsstadierne med metastatisk sygdom og Medicinerådet anvender derfor transitionssandsynlighederne for første linjer, som beskrevet i afsnit 4.2.5.2.

3.2.5 Bevægelser fra stadierne med fjernrecidiv (sent fjernrecidiv)

3.2.5.1 Sent fjernrecidiv, første linje (4)

Ansøger antager at patienternes transitionssandsynligheden afhænger af, hvilken behandling de får i stadiet, som antages at være enten pertuzumab + trastuzumab + kemoterapi, trastuzumab + kemoterapi eller kemoterapi. For andelen af patienter, som modtager enten pertuzumab + trastuzumab + kemoterapi eller trastuzumab + kemoterapi anvendes data fra CLEOPATRA [15] og for andelen, som modtager kemoterapi anvendes data fra M77001 [16].

Ansøger beregner de samlede transitionssandsynligheden som et vægtet gennemsnit af andelen som modtager de forskellige behandlinger, se Tabel 21 i afsnit 6.1.1.

CLEOPATRA er et dobbeltblindet og randomiseret fase 3 studie der sammenligner pertuzumab + trastuzumab + docetaxel med trastuzumab + docetaxel hos patienter med HER2-positiv metastatisk eller lokalt recidiverende brystkræft.

M77001 er et open label og randomiseret fase 2 studie der sammenligner trastuzumab + docetaxel med docetaxel alene hos patienter med HER2-positiv metastatisk brystkræft.

For transitionssandsynligheden fra stadiet med sent fjernrecidiv til senere linjer (4 -> 5) ekstrapolerer ansøger data for progression (PFS uden død) fra de forskellige behandlingsarme i CLEOPATRA og M77001 under antagelsen om at data er eksponentielt fordelt for at finde frem til en transitionssandsynlighed, som er konstant over tid.



For transitionssandsynligheden fra stadiet med sent fjernrecidiv til død (4 -> 6) udregner ansøger raten af patienter der døde uden at progredierte under studieperioden i CLEOPATRA (17 og 30 dødsfald over 10.614 og 8.117 patient-måneder i hhv. pertuzumab + trastuzumab + kemoterapi-armen og trastuzumab + kemoterapi-armen) og M7701 (28 dødsfald over 1.197 patient-måneder). Disse rater anvender ansøger til at estimere den månedlige transitionssandsynlighed.

Medicinrådets vurdering af bevægelser i stadiet med sent fjernrecidiv, første linje (4)

Jf. afsnit 1.4 vil patienter i dansk klinisk praksis modtage behandling med pertuzumab + trastuzumab + kemoterapi. Medicinrådet anvender derfor udelukkende data fra pertuzumab + trastuzumab + docetaxel-armen fra CLEOPATRA til at bestemme transitionssandsynlighederne i dette stadie.

Jf. afsnit 6.1.1 forventes det ikke, at alle patienter vil modtage 1. linjebehandling mod metastatisk brystkræft, pga. komorbiditet eller generel dårlige almentilstand. Disse patienter forventes at klare sig dårligere end studiepopulationen i CLEOPATRA. Da data fra CLEOPATRA kun indeholder patienter, som var raske nok til at modtage behandling, er effekterne udregnet pba. studiedata formentlig overvurderet (transitionssandsynlighederne er for lave). Dette vil påvirke modellens samlede estimat for OS for både interventions- og komparatorarmen. For at omkostningerne bedre afspejler effekten, udfører Medicinrådet en følsomhedsanalysen, hvor omkostningerne og pertuzumab + trastuzumab antages at gælde for 100 % af patienterne, se afsnit 4.2.

3.2.5.2 Sent fjernrecidiv, efterfølgende linjer (5)

Ansøger antager jf. 6.1.1 at patienter i denne linje enten vil modtage T-DXd eller trastuzumab + kemoterapi og at transitionssandsynlighederne til stadiet død afhænger af hvilken behandling de får. For patienterne som modtaget T-DXd udregner ansøger først den månedlige rate for patienterne i EMILIA, som har modtaget T-DM1, ved at ekstrapolere OS-data med en eksponentialfordeling. Herefter anvendes hazardratioen fra DESTINY-Breast03 for OS for T-DM1 vs. T-DXd på 0,64 i kombination med raten til at udregne den endelige transitionssandsynlighederne til stadiet død for patienter, som modtager T-DXd. For patienter som modtager trastuzumab + kemoterapi i dette stadie er transitionssandsynlighederne til stadiet død udregnet pba. PPS-data for trastuzumab + kemoterapi-armen i CLEOPATRA.

Medicinrådets vurdering af bevægelser i stadiet med sent fjernrecidiv, efterfølgende linjer (5)

Jf. afsnit 1.4 vil de fleste patienter i dansk klinisk praksis i dette stadie modtage T-DXd eller T-DM1 efterfulgt af en række andre behandlinger ved sygdomsprogression. Medicinrådet vurderer derfor, at overlevelsen i dette stadie delvist vil svare til overlevelsen fra hhv. T-DXd- og T-DM1-armen i DESTINY-Breast03. Medicinrådet antager, at effekten vil svare til 80 % overlevelsen fra T-DXd-armen og 20 % fra T-DM1-armen.



Medicinerådet anvender ansøgers estimat for transitionssandsynligheden for patienter, som modtog T-DXd. Med ansøgers estimerede transitionssandsynlighed, vil patienter som modtager T-DXd og som bevæger sig til dette stadie i gennemsnit overleve 6,15 år. Medicinerådet har tidligere vurderet T-DXd til patienter med metastatisk HER2-positiv brystkræft, som har fået en eller flere tidligere anti-HER2-baserede regimer pba. DESTINY-Breast03 [18]. I vurderingen blev der opstillet to scenarier, hvor den gennemsnitlige overlevelse i T-DXd-armen var hhv. 4,86 år og 7,04 år baseret på forskellige fremskrivninger af OS-data fra DESTINY-Breast03. Medicinerådet udfører to følsomhedsanalyser, hvor den månedlige transitionssandsynlighed til stadiet død (5 -> 6) bliver justeret med en faktor på hhv. $1 - e^{\left(-\frac{1}{4,86 \cdot 12}\right)} = 0,017$ og $1 - e^{\left(-\frac{1}{7,04 \cdot 12}\right)} = 0,012$, så tiden i stadiet svarer til Medicinerådets tidligere analyse, for at undersøge hvordan ændringer i denne transitionssandsynlighed vil påvirke analysernes resultater.

I samme rapport estimerede Medicinerådet ud fra ekstrapoleret OS-data, at patienterne i T-DM1-armen i DESTINY-Breast03 i gennemsnit vil overleve i 50,9 måneder. Dette svarer til en månedlig transitionssandsynlighed på $1 - e^{\left(-\frac{1}{50,9}\right)} = 0,0195$. Medicinerådet anvender denne transitionssandsynlighed for patienter, som modtager T-DM1.

Jf. afsnit 6.1.1 antager Medicinerådet, at kun 90 % vil modtage behandling med T-DXd eller T-DM1 i 2.linjebehandlingen af metastatisk sygdom, da nogle patienter ikke vil modtage yderligere behandling på grund af dårlig almentilstand eller komorbiditet. Derfor vil effektestimaterne udregnet pba. DESTINY-Breast03 formentlig være oversetimeret, da patienterne i studiet alle modtog behandling. Medicinerådet udfører derfor en følsomhedsanalyse, hvor det antages at 100 % af patienterne modtager behandling, så effekten i højere grad afspejler omkostningerne, se afsnit 4.3.

Medicinerådets antagelser vedr. transitionssandsynligheder fremgår af Tabel 9.

Tabel 9. Transitionssandsynligheder i den sundhedsøkonomiske model

Fra helbredssta die	Til helbredssta die	Transitions-sandsynlighed, inkl. beregning	Antagelse	Kilde
iDFS	NMR	$\text{Max}\{\pi_{t,i}^{\text{iDFS}} - \pi_{t,i}^{\text{død}}, 0\} * (1 - \dots)$ <p>, hvor t er måneder, i er enten interventions- eller komparator-armen, $\pi_{t,i}^{\text{iDFS}}$ er den månedlige sandsynlighed for at opleve en iDFS-hændelse, $\pi_{t,i}^{\text{død}}$ er den månedlige sandsynlighed for at dø</p>	Tidsafhængig og forskellig mellem armene, da denne afhænger af ekstrapoleret iDFS-data fra APHINITY.	iDFS-data fra APHINITY



Fra helbredssta die	Til helbredssta die	Transitions-sandsynlighed, inkl. beregning	Antagelse	Kilde
		og $\pi_t^{død}$ er andelen med fjernrecidiv ud af iDFS-hændelser, som ikke er død		
Fjernrecidiv, første linje		$\text{Max}\{\pi_{t,i}^{iDFS} - \pi_t^{død}, 0\}$ * $\pi_t^{død}$	Tidsafhængig og forskellig mellem armene, da denne afhænger af ekstrapoleret iDFS-data fra APHINITY.	iDFS-data fra APHINITY
Død		$\pi_t^{død} = \text{Max}\{\pi_t^{død}; \widehat{BGM}_t\}$, hvor \widehat{BGM}_t er den månedlige sandsynlighed for at dø blandt baggrundsbefolkningen korrigeret for overdødeligheden. $\pi_t^{død}$ er transitionssandsynligheden fra APHINITY. I modellen er denne aldrig højere end \widehat{BGM}_t	Ens i begge arme	Overdødelighedskorrigeret baggrundsødelighed
NMR	Død	$\pi_t^{død}$	Ens i begge arme	Overdødelighedskorrigeret baggrundsødelighed
	Remission	Alle patienter, som stadig er i live efter 12 måneder siden de indtrådte i NMR	Tunnelstadie (12 måneder). Ens i begge arme.	Antagelse
Remission	Fjernrecidiv, første linje	0,00204	Konstant over tid og ens i de to arme	Antagelse om, at 50 % oplever fjernrecidiv



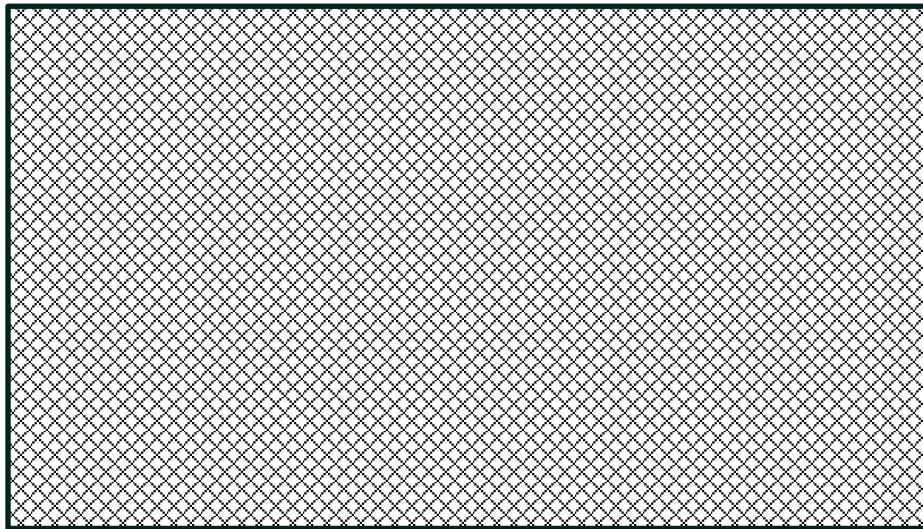
Fra helbredssta die	Til helbredssta die	Transitions-sandsynlighed, inkl. beregning	Antagelse	Kilde
	Død	$\pi_t^{død}$	Ens i begge arme	Overdødelighedskorrigeret baggrunds dødelighed
Fjernrecidiv, første linje	Fjernrecidiv, efterfølgende linjer	0,0312	Konstant over tid og ens i de to arme	Data for progression fra CLEOPATRA [15]
	Død	$\text{Max}\{0,0016; \widehat{BGM}_t\}$	Konstant over tid og ens i de to arme. Korrigeret for BGM (tidsvarierende)	Data for død før progression fra CLEOPATRA [15]
Fjernrecidiv, efterfølgende linjer	Død	$\text{Max}\{0,01473; \widehat{BGM}_t\}$	Konstant over tid og ens i de to arme. Korrigeret for BGM (tidsvarierende)	OS-data fra EMILIA [4], HR fra DESTINY-Breast03 [3]

BGM: Baggrunds dødelighed

3.3 Opsummering og validitet af fremskrevne patientbevægelser

Ansøgers modelleret OS og iDFS fremgår af Figur 11. Den gennemsnitlige tid i hvert helbredsstadie fremgår af Tabel 10 og af Markov trace'ne i bilag 14.1.3. For iDFS anvender ansøger jf. 3.3.3 KM-data fra APHINITY direkte i de første 100 måneder i modellen.

De modellerede OS-kurver ligger over det observerede KM-data fra APHINITY. Ansøger argumenterer for, at dette er plausibelt, da behandlingen patienterne vil få ved progredieret sygdom, vil være bedre i dansk klinisk praksis end de var i studiet.



Figur 12. Observeret og modelleret OS og iDFS. Ansøgers analyse

Tabel 10. Ansøgers analyse: Modelleret tid i de enkelte helbredsstadier, gennemsnit i måneder og år, ikke-diskonterede estimater (halvcykluskorrigeret og korrigeret for baggrunds dødelighed)

Helbredsstadie	Pertuzumab + trastuzumab, mdr. (år)	Trastuzumab, mdr. (år)	Forskel, mdr. (år)
Invasiv sygdomsfri overlevelse	■	■	■
Ikke-metastatisk tilbagefald	■	■	■
Remission	■	■	■
Fjernrecidiv, første linje	■	■	■
Fjernrecidiv, efterfølgende linjer	■	■	■
Total	■	■	■

Medicinrådets vurdering af de fremskrevne patientbevægelser

De modellerede iDFS- og OS-kurver fra Medicinrådets hovedanalyse, fremgår af Figur 12 og Tabel 11. Markov trace'ne fremgår af Figur 19.



iDFS-kurverne følger de observerede data fra AHINITY i de første 10 år, hvilket Medicinrådet vurderer, vil svare til det forventede i dansk klinisk praksis. Efterfølgende følger iDFS-kurverne baggrunds dødeligheden korrigeret for en overdødelighed på 5 %. Alle iDFS-hændelser efter dette tidspunkt er dødsfald. Medicinrådet vurderer, at der stadig vil være få patienter, som vil opleve fjernrecidiv 10 til 20 år efter operation og adjuverende behandling. Det er ikke muligt at vælge en anden klinisk plausibel ekstrapoleringsmodel, hvor flere patienter progredierer efter 10 år. Derudover er der usikkerhed ved estimatet af overdødeligheden jf. afsnit 4.2.1.

Medicinrådet vurderer, at det er rimeligt, at transitionssandsynlighederne i stadierne der ligger efter iDFS-stadiet er ens i de to behandlingsarme, da den adjuverende behandling ikke forventes at påvirke patienternes sygdomsforløb, når der først der er sket sygdomsprogression.

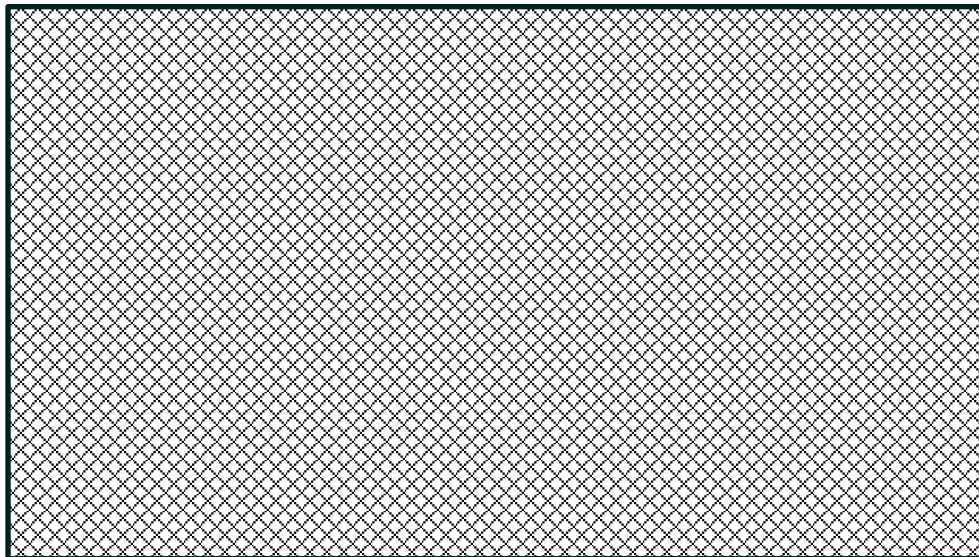
Datagrundlaget for transitionssandsynlighederne i de metastatiske sygedomsstadier bygger på studier, som vil svare til dansk klinisk praksis – også når man sammenligner med tidligere vurderinger af Medicinrådet, se afsnit 4.2.5.1 og 4.2.5.2. Der er dog en risiko for, at overlevelsen i disse stadier for begge arme er overestimerede. Dette skyldes at mindre andele af patienterne ikke er repræsentative for studiepopulationerne i de studier, som anvendes til at estimere transitionssandsynlighederne i de metastatiske helbredsstadier på grund af dårligere almentilstand og komorbiditet. Da flere patienter vil progrediere i komparatorarmen, vil dette, alt andet lige, betyde, at ICER'en kan være for høj i Medicinrådets hovedanalyse. Medicinrådet udfører derfor en følsomhedsanalyse, hvor omkostningerne til pertuzumab + trastuzumab til behandling af 1.linje metastatisk brystkræft vil gælde for 100 % af patienterne, og omkostningerne til T-DXd og T-DM1 vil gælde for hhv. 80 % og 20 % af patienterne i 2.linje, for at omkostningerne bedre svarer til effekten.

Udover for transitionssandsynligheden fra iDFS-stadiet, antager ansøger, at transitionssandsynlighederne er konstante over tid. Ansøger har ikke forholdt sig til, om dette er realistisk, eller hvordan det påvirker analysens resultater, men argumenterer for, at tidsvarierende transitionssandsynlighederne vil komplicere modellen unødigt. Medicinrådet er enige i denne betragtning da transitionssandsynlighederne efter iDFS-stadiet forventes at være ens i begge arme.

Medicinrådet vurderer, at patienterne som oplever fjernrecidiv i dansk klinisk praksis vil have en bedre overlevelse end den observerede overlevelse i APHINITY som følge af bedre behandlingsmuligheder. Dette stemmer overens med, at den estimerede overlevelse i modellen ligger over det observerede KM-data i Figur 12. Det er dog usikkert, hvor meget højere overlevelsen vil være. Medicinrådet udfører derfor en følsomhedsanalyse, hvor alle transitionssandsynligheder i modellen følger OS-KM-kurverne fra APHINITY frem til år 10 i modellen, for at undersøge effekten på analysens resultater, hvis overlevelsen i modellen følger den observerede overlevelsen til APHINITY. Dette vil dog betyde, at helbredsstadier i modellen ikke påvirker patienternes overlevelse i de første 10 år. De modellerede kurver fremgår af bilag 14.2.



Medicinerådet vurderer generelt, at det tilgrundliggende data for transitionssandsynlighederne, svarer til hvad man forventer at se i dansk klinisk praksis, med forbehold for usikkerhederne ved de enkelte transitionssandsynligheder, som er beskrevet i ovenfor. Effektestimerne som genereres i modellen vurderes derfor at kunne ligge til grund for en sammenligning af behandling med pertuzumab + trastuzumab og behandling med trastuzumab.



Figur 13. Observeret og modelleret OS og iDFS. Medicinerådets hovedanalyse

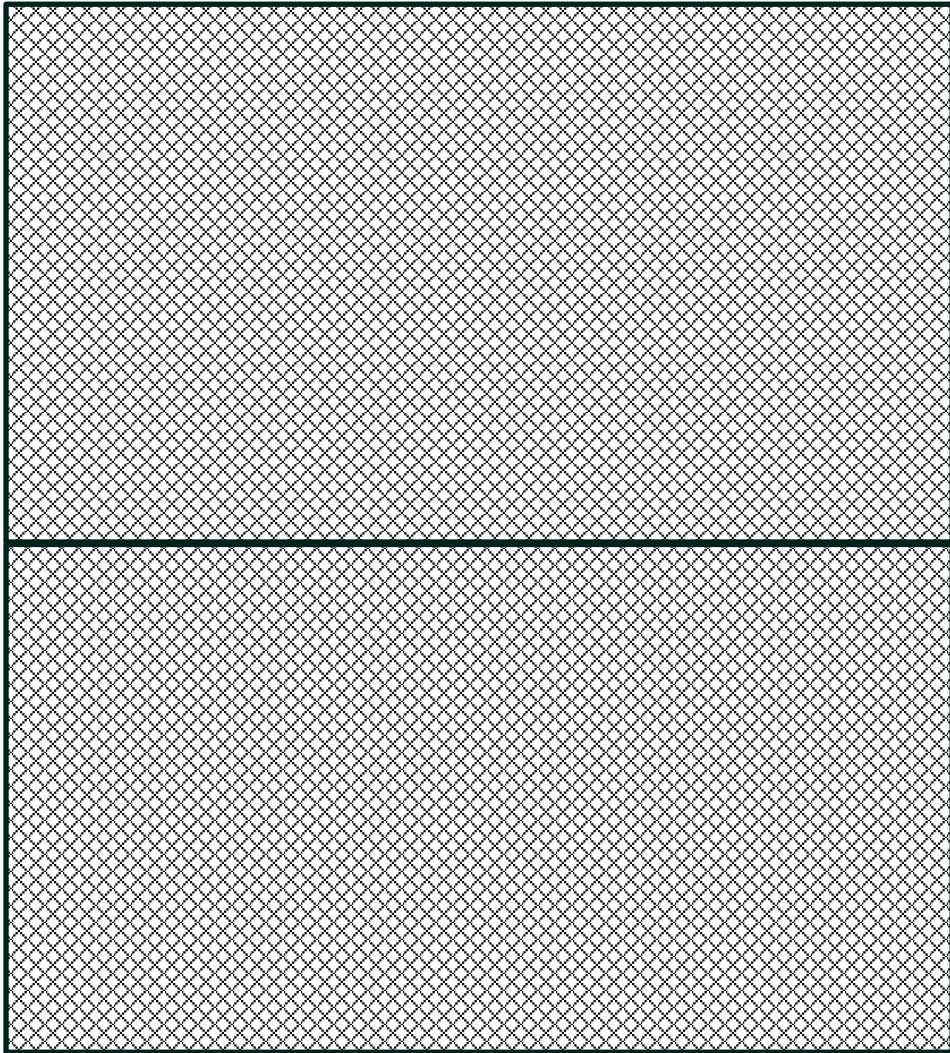
Tabel 11. Modelleret OS og iDFS – medianer og rater. Medicinerådets hovedanalyse

	Median, År 1 mdr.	År 1	År 3	År 5	År 10	År 15	År 20	År 30	År 40
OS: Pertuzumab + trastuzumab	■	■	■	■	■	■	■	■	■
OS: Trastuzumab	■	■	■	■	■	■	■	■	■
OS: Forskel (%-point)	■	■	■	■	■	■	■	■	■
iDFS: Pertuzumab + trastuzumab	■	■	■	■	■	■	■	■	■
iDFS: Trastuzumab	■	■	■	■	■	■	■	■	■
iDFS: Forskel (%-point)	■	■	■	■	■	■	■	■	■



Tabel 12. Medicinrådets analyse: Modelleret tid i de enkelte helbredsstadier, gennemsnit i måneder og år, ikke-diskonterede estimater, halvcykluskorrigeret og korrigeret for baggrundsødelighed.

Helbredsstadie	Pertuzumab + trastuzumab, mdr. (år)	Trastuzumab, mdr. (år)	Forskel, mdr. (år)
Invasiv sygdomsfri overlevelse	■	■	■
Ikke-metastatisk tilbagefald	■	■	■
Remission	■	■	■
Fjernrecidiv, første linje	■	■	■
Fjernrecidiv, efterfølgende linjer	■	■	■
Total	■	■	■



Figur 14. Markov trace, Medicinrådets analyse



4. Helbredsrelateret livskvalitet

4.1 Inkluderede instrumenter for HRQoL

Ansøger har afrapporteret HRQoL for to instrumenter fra APHINITY-studiet; EQ-5D-3L og EORTC QLQ-C30. I dette afsnit beskrives udelukkende EQ-5D-3L, da resultater fra EORTC QLQ-C30 viste sammenlignelige resultater, se ansøgers ansøgning.

Instrumentet EQ-5D-3L (mappet til EQ-5D-5L og vægtet med danske præferencevægte) anvendes til beregning af nytteværdier, se afsnit 5.2.

Tabel 13. Oversigt over ansøgers inkluderede instrumenter til måling af helbredsrelateret livskvalitet

Instrument	Median opfølgningstid og data-cut	Anvendelse	Kilde	Henvisning til beskrivelse
EQ-5D-3L	45 mdr. (19. december 2016)	Effekt og nytteværdier. Mappet til EQ-5D-5L pba. van Hout et al. [12]	APHINITY-studiet	Afsnit 5.1.1
EORTC QLQ-C30		Effekt	APHINITY-studiet	Beskrives ikke nærmere

4.1.1 EQ-5D-3L

4.1.1.1 Instrument og studiedesign

EQ-5D-3L er et generisk, valideret spørgeskema om helbredsstatus, som evaluerer patientens selvrapporterede tilstand inden for domænerne bevægelighed, personlig pleje, sædvanlige aktiviteter, smerte/ubehag og angst/depression. Hver dimension har tre niveauer: ingen påvirkning, moderat påvirkning og stærk påvirkning.

4.1.1.2 Dataindsamling

Målinger med EQ-5D-3L-spørgeskemaet blev foretaget ved baseline (umiddelbart inden behandling), uge 13, uge 25 og ved behandlingsophør. Efter behandlingsophør blev der indsamlet data i 18., 24. og 36. måned. Tidspunktet benævnt 'Uge 13' svarer til afslutningen af taxanbaseret behandling hos alle patienter.



Tidspunkt	Antal patienter "at risk"* på tidspunkt t (forventet antal besvarelser)	Antal besvarelser på tidspunkt t	Andel besvarelser ud af antal patienter "at risk" på tidspunkt t**	Andel besvarelser ud af antal patienter ved randomisering***
Ved endt behandling (12. måned)	■	■	■	■
18. måned	■	■	■	■
24. måned	■	■	■	■
36. måned	■	■	■	■

*Antal patienter "at risk": Patienter, der ikke er døde eller censoreret før tidspunkt t og dermed forventes at udfylde spørgeskemaet. Patienter der er ophørt behandling skal tælles med.

**Andel besvarelser ud af patienter "at risk" på tidspunkt t = antal besvarelser på tidspunkt t/antal patienter "at risk" på tidspunkt t.

***Andel besvarelser siden randomisering = antal besvarelser på tidspunkt t/antal patienter ved randomisering.

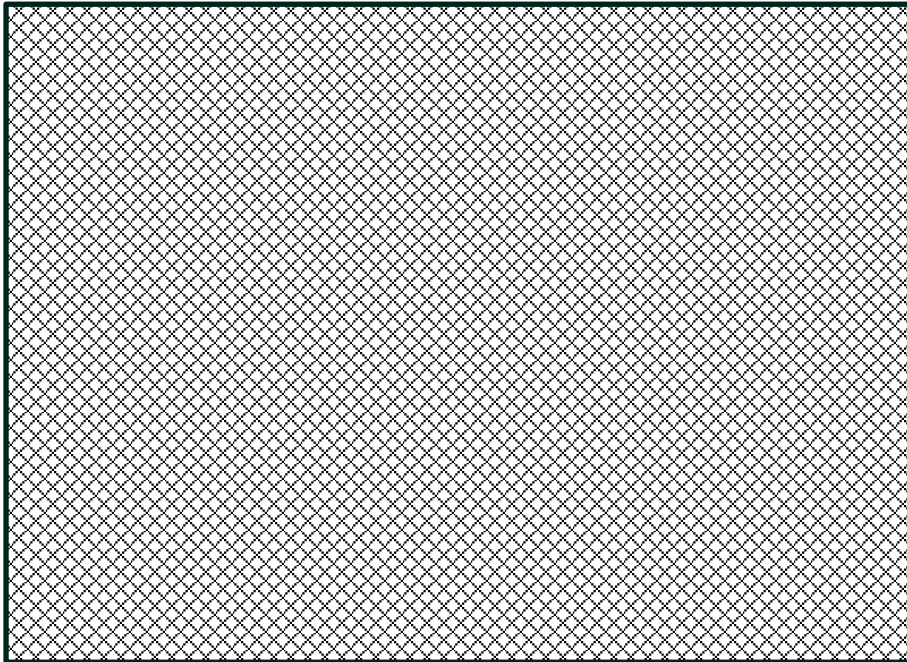
Tabel 15 giver et overblik over de samlede antal besvarelser i EQ-5D-3L, der ligger til grund for nytteværdierne, der bygger på data fra APHINITY (iDFS-stadierne), i de forskellige helbredsstadier i den sundhedsøkonomiske model.

Tabel 15. Overblik over antal besvarelser fordelt på helbredsstadier/behandling

Helbredsstadie	Antal besvarelser i helbredsstadiet	Antal patienter, der har afgivet minimum én besvarelse i helbredsstadiet
iDFS – i kemobehandling	■	■
iDFS – i behandling med pertuzumab + trastuzumab eller trastuzumab, men ikke i behandling med kemoterapi	■	■
iDFS – ikke i behandling	■	■

4.1.1.3 Resultater

Tabel 16 opsummerer den gennemsnitlige ændring fra baseline for EQ-5D-3L ved alle tilgængelige besøg. Data præsenteres grafisk i Figur 14.



Figur 15. Gennemsnitlig ændring fra baseline i EQ-5D-3L nytteindex-score, ITT-populationen

Den gennemsnitlige score viste en forværring i livskvalitet sammenlignet med baselinescore efter endt taxanholdig kemoterapi (ved uge 13) for ITT-populationen (Figur 14). Derefter returnerede scoren til baselineværdier. Dette sås i begge behandlingsarme og kan tyde på, at forværringen var forbundet med kemoterapibehandling og ikke den HER2-targeterede behandling.

Der var ingen klinisk relevante forskelle (≥ 5 procentpoint) i EQ-5D-3L-domænerne mellem behandlingsarmene for "ingen påvirkning" eller "moderat påvirkning". Andelen af patienter der rapporterede "stærk påvirkning", i et hvilket som helst EQ-5D-domæne, var generelt lav. Som det fremgår af Tabel 16 er der ingen statistiske forskelle mellem nytteindeks-scorerne i de to behandlingsarme.

Tabel 16. Resultater for EQ-5D-3L indexscore i APHINITY, ITT-populationen ved data-cut 19 Dec 2016.

	Intervention		Komparator		Forskelse
	N	Gennemsnit (SE)	N	Gennemsnit (SE)	Forskelse (95 % CI)
Baseline	■	■	■	■	■
Uge 13	■	■	■	■	■
Uge 25	■	■	■	■	■



Til opgørelse af helbredsrelateret livskvalitet er der i APHINITY ikke indsamlet besvarelser efter 36 måneder. Ansøger anvender derfor en ekstern kilde til nytteværdier i helbredsstadierne med fjernrecidiv. Her anvender ansøger nytteværdier fra Lloyd et al. [20], som er et britisk studie der forsøger at opfange den generelle britiske befolknings nytteværdier ved forskellige stadier af brystkræft og ved forekomst af forskellige kemoterapi-relaterede bivirkninger. Ud fra en *standard gamble*-spørgeskema og en *mixed model* kommer studiet frem til nytteværdier ved forskellige stadier og bivirkninger. Ansøger har ikke argumenteret for, hvorfor studiet skulle være repræsentativt for danske patienter til indikationen i indeværende ansøgning.

Table 17. Grundlag for estimering af nytteværdier

Instrument	Præferencevægte	Kilde	Kort beskrivelse
EQ-5D-3L mappet til EQ-5D-5L pba. van Hout et al. [19]	DK	APHINITY	Fra samme studie, der informerer klinisk effekt og sikkerhed
Standard gamble	-	Lloyd et al. [20]	Eksternt studie

4.2.2 Beregning af nytteværdier baseret på APHINITY

Ansøger anvender stadiespecifikke nytteværdier, som er ens i intervention- og komparatorarmene. Ansøger har ikke direkte inkluderet et fald i helbredsrelateret livskvalitet som følge af uønskede hændelser, men har i stedet inkluderet forskellige nytteværdier alt efter om man er i behandling i iDFS-stadiet.

Ansøger anvender stadiespecifikke nytteværdier for stadierne iDFS, NMR, remission, fjernrecidiv (første og senere linjer). Ansøger har ikke videre uddybet valg af model eller testet forskellige modeller fx om nytteværdierne i behandlingsarmene er forskellige fra hinanden. Ansøger antager at "kurerede" patienters nytteværdi følger de alderstilsvarende nytteværdierne fra populationsnormen Medicinrådets vejledende dokument om helbredsrelateret livskvalitet [21].

Ansøger anvender en lineær *mixed-effects*-model, hvor baseline-nyttværdi fungerer som en forklarende variabel sammen med helbredstilstand. Der inkluderes også et *random intercept* for hver patient, hvilket implicit tager højde for, at observationer fra den samme person er korrelerede. Desuden indgår observationer kun, når patienten har en baselinemåling samt en defineret helbredstilstand på måletidspunktet.

[REDACTED]

[REDACTED] *missing at random* ([REDACTED])



Nytteværdierne er efterfølgende aldersjusteret i overensstemmelse med Medicinrådets metodevejledning, så nytteværdierne er aftagende med alderen som følge af den øgede sygelighed og funktionsnedsættelse, der generelt kan være forbundet med en stigende levealder.

4.2.3 Resultater for nytteværdier

Tabel 18. Anvendte nytteværdier

	Nytteværdi [SE]	Instrument, præferencevægt	Kilde og henvisning
iDFS – i kemobehandling	■ ■	EQ-5D-5L, DK	APHINITY
iDFS – I behandling med pertuzumab + trastuzumab eller trastuzumab men ikke i behandling med kemoterapi	■ ■	EQ-5D-5L, DK	APHINITY
iDFS – Ikke i behandling	■ ■	EQ-5D-5L, DK	APHINITY
Ikke-metastatisk tilbagefald	■ ■	EQ-5D-5L, DK	APHINITY
Remission	■ ■	EQ-5D-5L, DK	APHINITY
Fjernrecidiv, første linje	■	Standard gamle, UK	Lloyd et al. [20]
Fjernrecidiv, anden linje	■	Standard gamle, UK	Lloyd et al. [20]

*Afhænger af patienternes alder. Angivende nytteværdier, at under antagelsen af, at patienterne er 55 år.



4.2.4 Medicinrådets vurdering af nytteværdier

Nytteværdier baseret på APHINITY

Medicinrådet vurderer, at datagrundlaget for og tilgangen til beregning af nytteværdierne som baserer sig på APHINITY, herunder anvendelsen af studiedata med EQ-5D-3L konverteret til EQ-5D-5L og danske præferencevægte, er fyldestgørende.

[REDACTED]

Medicinrådet anvender ansøgers estimat for fald i helbredsrelateret livskvalitet når patienterne er behandling, da det er plausibelt af patienternes nytteværdi, er lavere under behandling.

Ansøgers tilgang til anvendelse af nytteværdier efter kureringstidspunktet, vil medføre et urealistisk scenarie, hvor patienters nytteværdi falder, når de når kureringstidspunktet, da nytteværdierne i "iDFS – ikke i behandling"-stadiet er højere end ansøgers anvendte nytteværdier for baggrundsbefolkningen. Som beskrevet i afsnit 2.3 fjerner Medicinrådet ansøgers antagelse om kurering. Dermed svarer patienternes nytteværdi i iDFS-stadiet til nytteværdien for "iDFS – ikke i behandling" i resten af modellens tidshorisont efter patienterne stopper på behandling.

Nytteværdier baseret på Lloyd et al.

Medicinrådet vurderer, at datagrundlaget for, og tilgangen til, beregning af nytteværdierne, herunder anvendelsen af et standard gamble-instrument blandt en britisk baggrundsbefolkning, er behæftet med væsentlig usikkerhed.

Medicinrådet har tidligere vurderet T-DXd til patienter med metastatisk HER2-positiv brystkræft, som har fået en eller flere tidligere anti-HER2-baserede regimer [18]. Her anvendte Medicinrådet en nytteværdi på [REDACTED] i det progressionfrie stadie, som svarer til patienter i stadiet "fjernrecidiv, senere linjer" i denne vurderingsrapport. I vurderingen af T-DXd anvendte Medicinrådet en nytteværdi på [REDACTED] ved progredieret sygdom. Nytteværdierne er beregnet pba. data fra DESTINY-Breast03 [3].

Derudover har Medicinrådet tidligere vurderet tucatinib i kombination med trastuzumab og capecitabin til behandling af metastatisk HER2-positiv brystkræft efter progression på to HER2-rettede behandlinger [22]. Dette svarer delvist til patienter, som er progredieret på T-DXd i 2. linje. Her anvendte Medicinrådet en nytteværdi på [REDACTED] i det progressionfrie stadie og [REDACTED] ved progredieret sygdom. Disse nytteværdier er beregnet pba. data fra HER2CLIMB [23]. Medicinrådets tidligere anvendte nytteværdier til patientpopulationen fremgår af Tabel 19.



Tabel 19. Nyttværdier fra studier anvendt i Medicinrådets tidligere vurderinger af lægemidler til behandling af metastatisk HER2-positiv brystkræft

Behandlingslinje, metastatisk sygdom	DESTINY-Breast03 [3]	HER2CLIMB [23]	Medicinrådets hovedanalyse	Medicinrådets følsomhedsanalyse
1. linje	-	-	■	■
2. linje	■	-	■	■
3. linje	■	■	-	-
4. linje	-	■	-	-
%-vis fald ved progression	■	■	■	■

*Dække også efterfølgende linjer

I begge vurderingsrapporter vurderede Medicinrådet, at nytteværdierne lå højt ift. patientpopulationerne. Da nytteværdierne fra Medicinrådets tidligere rapporter [redacted], kan disse nytteværdier ikke anvendes direkte i denne vurderingsrapport. Medicinrådet anvender i stedet gennemsnittet af det procentvise fald i nytteværdierne ved progression på [redacted], som er anvendt i Medicinrådets tidligere sager, til at estimere patienternes nytteværdier i helbredsstadierne med metastatisk sygdom. I Medicinrådets hovedanalyse anvendes derfor en nytteværdi på 0,859 * [redacted] for patienter i stadiet med fjernrecidiv, første linje og [redacted] for patienter i stadiet med fjernrecidiv, efterfølgende linjer. Det er usikkerhed forbundet med denne tilgang, bl.a. pga. at det er uvist, om det procentvise fald ved progression vil være det samme mellem hver linje.

Nyttværdierne i Medicinrådets tidligere vurderinger indikerer dog, at [redacted]. Medicinrådet udfører derfor en følsomhedsanalyse, hvor patienternes nytteværdier [redacted] i stadierne med metastatisk sygdom.



5. Omkostninger

5.1 Lægemiddelomkostninger

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

Ansøger har for interventionen anvendt dosisfordelingen med udgangspunkt i den subkutane administration, hvor pertuzumab og trastuzumab gives som kombinationslægemidlet Phesgo, der gives i en fast dosis med 1200 mg pertuzumab + 600 mg trastuzumab som startdosis efterfulgt af 600 mg + 600 mg hver 3. uge efterfølgende, se afsnit 3.2.2.

Ansøger har også inkluderet en mulighed for at anvende i.v. administration med enkeltstofferne pertuzumab og trastuzumab som administreres som 840 mg pertuzumab og 8 mg/kg trastuzumab som startdosis efterfulgt af 420 mg pertuzumab og 6 mg/kg trastuzumab hver 3. uge.

Ansøgers antagelser vedr. administrationen af antracyclin- og/eller taxan-baseret standard-kemoterapi fremgår af Tabel 20. Andelen som modtager de forskellige regimer bygger på APHINITY.

For komparatorarmen anvender ansøger omkostninger forbundet med i.v.-administration for trastuzumab på 8 mg/kg som startdosis efterfulgt af 6 mg/kg trastuzumab hver 3. uge.

For administration af Phesgo og pertuzumab som enkeltstof antager ansøger, at der skal anvendes én pakke per administration. Dermed er der ingen antagelser om dosisreduktion eller spild.

For administration af trastuzumab og kemoterapi antager ansøger, at der ikke er spild eller dosisreduktion forbundet med administration, hvorfor lægemiddelomkostningen pr. administration udregnes som gennemsnitlig anvendt dosis i mg multipliceret med pris pr. mg.

Jf. afsnit 4.1.1 anvender ansøger studiedata fra APHINITY for hvor mange patienter, som modtog behandling i hver behandlingsserie, hvilke tager højde for pauseringer.

Ansøger udregner lægemiddelomkostningerne på baggrund af en kropsvægt på 67,7 kg og et kropsfladeareal på 1,72, som svarer til de gennemsnitlige værdier i APHINITY.



Table 20. Applicant analysis: applicant's assumptions regarding the chemotherapy regimens

	Dosering	Andel	Kilde
Anthracycliner			
<u>FEC -> docetaxel</u> 5-FU (a) + epirubicin (b) + cyclofosfamid (c) + efterfølgende docetaxel (d)	(a) 600 mg/m ² , (b) 120 mg/m ² , (c) 600 mg/ m ² , (d) 100 mg/m ²	■	APHINITY
<u>FAC-> docetaxel</u> 5-FU (a) + doxorubicin (b) + cyclofosfamid (c) + efterfølgende docetaxel (d)	(a) 600 mg/m ² , (b) 50 mg/m ² , (c) 600 mg/m ² , (d) 100 mg/m ²	■	APHINITY
<u>EC-> docetaxel</u> Epirubicin (a) + cyclofosfamid (b) + efterfølgende docetaxel (c)	(a) 120 mg/m ² , (b) 600 mg/m ² , (c) 100 mg/m ²	■	APHINITY
<u>AC -> docetaxel</u> Doxorubicin (a) + cyclofosfamid (b) + efterfølgende docetaxel (c)	(a) 60 mg/m ² , (b) 600 mg/m ² , (c) 100 mg/ m ²	■	APHINITY
Ikke-anthracycliner			
Docetaxel (a) + carboplatin (b)	(a) 75 mg/m ² , (b) <i>target AUC</i> * $\left(\left(\frac{140 - \text{alder}}{\text{creatinine} \left(\frac{\text{mg}}{\text{dl}} \right) * 72} \right) * \right. \\ \left. 0,85 + 25 \right) = 601 \text{ mg}^*$	■	APHINITY

*Baseret på ansøgers antagelser om vægt og alder

Medicinerådets vurdering af lægemiddelomkostninger

Medicinerådet vurderer, at patienterne til den pågældende indikation i dansk klinisk praksis vil have samme vægt og højde som den danske baggrundsbefolkning. Medicinerådet anvender derfor en kropsvægt på 74,3 kg og en højde på 167,2 cm til beregningen af lægemiddelomkostninger, som svarer til dette [24].

Jf. afsnit 1.4 vil behandlingen i dansk klinisk praksis bestå af 4 serier af paclitaxel + trastuzumab ± pertuzumab efterfulgt af 4 serier epirubicin + cyclofosfamid efterfulgt af 13 serier trastuzumab ± pertuzumab, se afsnit 1.3, 1.4 og 4.1.2 samt bilag 14.4. Ved 5. serie af trastuzumab ± pertuzumab vil patienterne få endnu en loading dose. Medicinerådet ændrer omkostningerne, så de svarer til dansk klinisk praksis.



Medicinrådet anvender omkostninger for Phesgo i hovedanalysen, da subkutan administration aktuelt forventes primært anvendt i dansk klinisk praksis. Medicinrådet udfører dog en følsomhedsanalyse, hvor omkostningerne til i.v. administration af pertuzumab og trastuzumab anvendes, for at undersøge effekten på analysens resultater hvis kombinationsbehandlingen gives i.v.

Medicinrådet anvender ansøgers øvrige antagelser og ændrer lægemiddelpriserne til sygehusapotekernes indkøbspris (SAIP) fremfor AIP.

5.1.1 Lægemiddelomkostninger til efterfølgende behandlinger

Ansøger antager, at alle patienterne får efterfølgende behandling efter progression (se Tabel 21). Ansøger antager, at patienterne modtager efterfølgende behandling i al den tid de er i live, når de forlader iDFS-stadiet (på nær i stadiet remission). Efterfølgende behandling i de to behandlingsarme antages at være ens.

Ansøger har inkluderet lægemiddel- og administrationsomkostninger samt omkostninger til håndtering af uønskede hændelser forbundet med systemisk kræftbehandling efter progression i den sundhedsøkonomiske analyse. Lægemiddelomkostninger er estimeret på baggrund af apotekets indkøbspris (AIP).

Ansøger antager, at der ikke vil være lægemiddelspild, dosisreduktion eller dosisjustering forbundet med efterfølgende behandling.

Andelen af patienter, som modtager de forskellige lægemidler, bygger på ansøgers egne antagelser.

Da ansøger antager, at patienterne modtager efterfølgende behandling al den tid de er i live, svarer behandlingslængden til den gennemsnitlige forventede tid i hvert stadie, givet patienterne når til stadiet. Behandlingslængden er udregnet pba. modelantagelserne og transitionssandsynlighederne i afsnit 2.3 og 4.

Tabel 21. Ansøgers analyse: Antagelser vedr. efterfølgende behandling

Efterfølgende behandling	Andel	Gennemsnitlig behandlingsvarighed*	Dosering	Eventuelle antagelser vedr. dosisjustering og pausering, inkl. kilder
Ikke-metastatisk tilbagefald (NMR)				
Trastuzumab (a) IV + docetaxel (b)	5 %	12 måneder	(a) Startdose 8 mg/kg, 6mg/kg hver 3. uge efterfølgende (b) 100 mg/m ² hver 3. uge	Ikke inkluderet



Efterfølgende behandling	Andel	Gennemsnitlig behandlingsvarighed*	Dosering	Eventuelle antagelser vedr. dosisjustering og pausering, inkl. kilder
Trastuzumab SC (a) + docetaxel (b)	95 %	12 måneder	(a) 600 mg hver 3. uge (b) 100 mg/m ² hver 3. uge	Ikke inkluderet
Fjernrecidiv, første linje				
Phesgo	71 %	25 måneder	Startdose 1200 mg/600 mg, 600 mg / 600 mg hver 3. uge efterfølgende	Ikke inkluderet
Trastuzumab (a) SC + docetaxel (b)	23 %	25 måneder	(a) 600 mg hver 3. uge (b): 100 mg/m ² hver 3. uge	Ikke inkluderet
Docetaxel	6 %	25 måneder	100 mg/m ² hver 3. uge	Ikke inkluderet
Fjernrecidiv, efterfølgende linje				
Trastuzumab IV (a) + capecitabin (b)	20 %	58,7 måneder	(a) Startdose 8 mg/kg, 6mg/kg hver 3. uge efterfølgende (b) 2000 mg/m ² hver dag	Ikke inkluderet
T-DXd	80 %	58,7 måneder	5,4 mg/kg hver 3. uge	Ikke inkluderet

*Gennemsnitlig behandlingsvarighed i ansøgers hovedanalyse med ansøgers antagelser om transitionssandsynligheder. IV: Intravenøst, SC: Subkutan

Medicinerådets vurdering af lægemiddelomkostninger til efterfølgende behandlinger

Medicinerådet tilretter lægemiddelomkostningerne, så de svarer til dansk klinisk praksis jf. afsnit 1.4.

I NMR-stadiet vurderer Medicinerådet, at der vil være en andel af patienterne, som ikke vil modtage behandling. Derudover gives trastuzumab ikke subkutan i dansk klinisk praksis. Medicinerådet ændrer andelen der modtager behandling til 90 % i dette stadie. I stadiet vil der også være en andel af patienter, som vil opereres eller modtage strålebehandling. Ansøger har ikke inkluderet en mulighed for at medtage disse omkostninger. Medicinerådet undlader at inkludere disse omkostninger, da



omkostningerne vil gælde for både interventions- og komparatorarmen, og forventes af have mindre indflydelse på analysens resultater.

I stadiet med 1.linjebehandling af metastatisk sygdom forventer Medicinrådet, at 90 % af patienterne vil modtage behandling med Phesgo, da en lille andel af patienterne ikke forventes at modtage behandling jf. Medicinrådets vurderingsrapport vedr. T-DXd til behandling af patienter med metastatisk HER2-positiv brystkræft [18]. Patienterne forventes at modtage vinorelbine eller paclitaxel i tillæg til pertuzumab og trastuzumab. Det er ikke muligt at tilføje disse omkostninger i ansøgers model, men en inklusion af disse forventer ikke at påvirke resultaterne, og udelades fra Medicinrådets analyse. Ud fra transitionssandsynlighederne i afsnit 4.2.5.1 vil patienter, som er ankommet til dette stadium i gennemsnit være i stadiet i 32 måneder og mediant 22 måneder. Ansøger oplyser, at den gennemsnitlige tid til behandlingsstop i CLEOPRATRA i pertuzumab-armen var 36,1 måneder og mediant 16,1 måneder. Medicinrådet anvender derfor ansøgers antagelse om, at patienterne får behandling al den tid de befinder sig i stadiet.

Jf. Medicinrådets vurderingsrapport vedr. T-DXd til behandling af patienter med metastatisk HER2-positiv brystkræft [18] vil ca. 90 % af patienter, som ankommer til stadiet med senere behandlingslinjer for fjernrecidiv modtage behandling. Medicinrådet antager, at 80 % af disse patienter vil modtage T-DXd og 20 % vil modtage T-DM1.

Medicinrådet vurderer ikke, at 2.linjebehandlingen for metastatisk sygdom vil gives al den tid patienterne, befinder sig i stadiet. Jf. Medicinrådets vurderingsrapport vedr. T-DXd [18] forventes den gennemsnitlige behandlingstid at være 21,1 måneder for T-DXd og 9,6 måneder for T-DM1. Medicinrådet anvender derfor disse estimater til at beregne omkostningerne til efterfølgende behandling, som inkluderes i modellen som en *lump sum*, når patienterne progredierer, fremfor at antage at patienterne modtager behandling igennem hele stadiet.

I Medicinrådets vurdering af T-DXd blev der antaget en relativ dosisintensitet på [REDACTED] for T-DXd og [REDACTED] for T-DM1 samt et spild ifm. administration af lægemidlet. Det blev dog vurderet, at der var usikkerhed forbundet med estimatet af spild og relativ dosisintensitet. I indeværende analyse ekskluderes antagelser om relativ dosisintensitet og spild, da det formodes, at de vil udligne hinanden, og at en eventuel inklusion vil have minimal indflydelse på analysens resultater.

Det forventes, i dansk klinisk praksis, at patienterne ved progredieret sygdom på T-DXd eller T-DM1 vil modtage yderligere behandling med enten trastuzumab + capecitabin, tucatinib + trastuzumab + capecitabin eller T-DM1. Medicinrådet tilføjer disse omkostninger, som en engangsomkostning, når patienterne indtræder i stadiet med fjernrecidiv, efterfølgende linjer. Der anvendes igen antagelserne vedr. fordeling, administration og behandlingstid fra Medicinrådets vurderingsrapport vedr. T-DXd [18]. Der inkluderes dog heller ikke her antagelser om relativ dosisintensitet og spild, da der er usikkerhed om omfanget af dette og de forventes at have minimal indflydelse på analysens resultater.



Medicinerådets antagelser om efterfølgende behandling fremgår af Tabel 22.

Tabel 22. Medicinerådets hovedanalyse: Antagelser vedr. efterfølgende behandling

Efterfølgende behandling	Andel	Gennemsnitlig behandlingsvarighed	Dosering	Eventuelle antagelser vedr. dosisjustering og pausering, inkl. kilder
Ikke-metastatisk tilbagefald (NMR)				
Trastuzumab (a) IV + docetaxel (b)	90 %	12 måneder	(a) Startdose 8 mg/kg, 6mg/kg hver 3. uge efterfølgende (b) 100 mg/m ² hver 3. uge	Ikke inkluderet
Fjernrecidiv, første linje				
Phesgo	90 %	30,5 måneder	Startdose 1200 mg/ 600 mg, 600 mg / 600 mg hver 3. uge efterfølgende	Ikke inkluderet
Fjernrecidiv, efterfølgende linje				
T-DXd	72 %	21,1 måneder	5,4 mg/kg hver 3. uge	Ikke inkluderet
T-DM1	18 %	9,6 måneder	3,6 mg/kg hver 3. uge	Ikke inkluderet
Trastuzumab (TRASCAP)	9 %	6,4 måneder	6 mg/kg på dag 1 i hver 21-dages serie	Ikke inkluderet
Capecitabin (TRASCAP)	9 %	7,1 måneder	1.000 mg/m ² x 2 dagligt i 14 dage, herefter 7 dages pause	Ikke inkluderet
Tucatinib (Tucatinib- regime)	27 %	10,6 måneder	300 mg x 2 dagligt	Ikke inkluderet
Trastuzumab (Tucatinib- regime)	7 %	10,3 måneder	6 mg/kg på dag 1 i hver 21-dages serie	Ikke inkluderet



Efterfølgende behandling	Andel	Gennemsnitlig behandlingsvarighed	Dosering	Eventuelle antagelser vedr. dosisjustering og pausering, inkl. kilder
Capecitabin (Tucatinib-regime)	27 %	11,5 måneder	1.000 mg/m ² x 2 dagligt i 14 dage, herefter 7 dages pause	Ikke inkluderet
T-DM1	54 %	5,6 måneder	3,6 mg/kg på dag 1 i hver 21-dages serie	Ikke inkluderet

5.2 Hospitalsomkostninger

5.2.1 Administrationsomkostninger

Ansøgers antagelser vedr. administrationsomkostninger fremgår af Tabel 23.

Ansøger har medregnet to DRG-takster for det antal gange kemoterapi bliver givet sammen med pertuzumab + trastuzumab eller trastuzumab.

Ansøger antager, at subkutan administration af Phesgo vil foregå i hjemmet og har derfor ikke medregnet administrationsomkostninger herfor.

Tabel 23. Ansøgers analyse: Antagelser vedr. administrationsomkostninger

Administrationsform	Diagnose- og procedurekoder*	DRG-gruppe (2025)	Enhedsomkostning, DKK
I.v. administration af lægemiddel (inklusive efterfølgende behandlinger)	Ikke angivet	09MA98: MDC09 1-dags-gruppe, pat. mindst 7 år	1.578

Medicinerådets vurdering af administrationsomkostninger

Phesgo bliver på nuværende tidspunkt ikke administreret i hjemmet i dansk klinisk praksis. Medicinerådet anvender derfor taksten for DRG-gruppen 09MA98 på 1.578 DKK for et hospitalsbesøg ifm. administrationen af Phesgo. Desuden medregner Medicinerådet kun én DRG-takst per hospitalsbesøg ifm. administration af kemoterapi og trastuzumab ± pertuzumab.



Da DRG-taksten ikke tage højde for forskel i administrationstid, udfører Medicinrådet en følsomhedsanalyse, hvor hver time brugt på administration bliver tilskrevet en omkostning på 534 DKK i tillæg til DRG-taksten, som svarer til timelønnen for en sygeplejerske [25], under antagelse om en månedsløn på 50.166 DKK og 94 arbejdstimer om måneden. Antallet af administrationstimer fremgår af bilag 14.3. Ved denne tilgang vil der dog være risiko for dobbelttælling af personaletid, da dette allerede er inkluderet i DRG-taksten.

5.2.2 Behandlingsmonitorering

Ansøgers antagelser vedr. omkostninger til behandlingsmonitorering fremgår af Tabel 24. Frekvenserne på monitoreringsbesøgende på hospitalet afhænger af sygdomsstadie, men ikke af om patienterne er i behandling med pertuzumab + trastuzumab eller trastuzumab alen.

Tabel 24. Ansøgers analyse: Antagelser vedr. behandlingsmonitorering, årlige besøg

	Besøg hos onkolog	Mammografi	ECHO/MUGA-scanning	CT-scanning
DRG-gruppe	09MA98	36PR13	05PR04	30PR07
IDFS år 1-2	4	1	1	1
IDFS år 3-5	2	1	1	1
Remission	1	1	0	0
Ikke-metastatisk tilbagefald	4	1	2	2
Fjernrecidiv, første linje (tidligt eller sent)	6	0	2	4
Tidligt fjernrecidiv, efterfølgende linjer	6	0	2	4
Sent fjernrecidiv, efterfølgende linjer	6	0	3	4
Enhedsomkostning, DKK	1.578	4.512	2.111	2.401

Medicinrådets vurdering af omkostninger til behandlingsmonitorering

Medicinrådet har foretaget flere ændringer i ansøgers tilgang til estimering af omkostninger til behandlingsmonitorering, se Medicinrådets antagelser i Tabel 25.



Tabel 25. Medicinrådets analyse: Antagelser vedr. behandlingsmonitorering, årlige besøg

	Besøg hos onkolog	Mammografi	ECHO/MUGA-scanning	CT-scanning
Enheds-omkostning, DKK (DRG-gruppe)	1.578 (09MA98)	4.512 (36PR13)	2.111 (05PR04)	2.401 (30PR07)
IDFS år 1	2	0	4	0
IDFS år 2-5	1	1	0	0
Remission	1	0,5	0	0
Ikke-metastatisk tilbagefald	4	1	4	2
Fjernrecidiv, første linje (tidligt eller sent)	4	0	4	4
Tidligt fjernrecidiv, efterfølgende linjer	4	0	2	4

5.2.3 Uønskede hændelser

Ansøgers antagelser vedr. omkostninger til håndtering af uønskede hændelser fremgår af Tabel 26. Tallene bygger på data fra APHINITY N+-populationen.

Ansøger oplyser, at en uønsket hændelse skal opfylde følgende kriterier, for at være medtaget som en omkostning i den sundhedsøkonomiske analyse:

1. Alvorlig (*severe*)
2. CTAE (Common Terminology Criteria for Adverse Events) ≥ 3
3. Behandlingsrelateret
4. Forekomme under behandlingen eller efter behandlingsophør.

Ansøger estimerer enhedsomkostningerne på baggrund af DRG-takster. Ansøger har ikke argumenteret for valget af de specifikke DRG-takster.



Tabel 26. Ansøgers analyse: Antagelser vedr. omkostninger til håndtering af uønskede hændelser

Uønsket hændelse	Forekomst		Diagnose-koder	DRG-gruppe	Enheds-omkostning
	Pertuzuma b + trastuzuma b	Trastuzumab			
Hjertesvigt	■	■	Ikke opgivet	05MA08	40.702
Anæmi	■	■	Ikke opgivet	09MA98	1.578
Diarré	■	■	Ikke opgivet	09MA98	1.578
Nedsat uddrivningsfraktion	■	■	Ikke opgivet	09MA98	1.578
Træthed	■	■	Ikke opgivet	23MA03	5.271
Febril neutropeni	■	■	Ikke opgivet	09MA98	1.578
Leukopeni	■	■	Ikke opgivet	09MA98	1.578
Nedsat antal neutrofiler	■	■	Ikke opgivet	09MA98	1.578
Nedsat antal hvide blodceller	■	■	Ikke opgivet	09MA98	1.578

Medicinerådets vurdering af omkostninger til håndtering af uønskede hændelser

Ansøger har blot anvendt den MDC-specifikke 1-dags-takst for mange af de uønskede hændelser, selvom der formentlig er mere retvisende takster. Derudover vil nedsat antal neutrofiler og nedsat antal hvide blodceller formentlig dække over det samme.

Medicinerådet vurderer dog, at ansøgers tilgang har mindre betydning for de inkrementelle omkostninger, og anvender samme tilgang som ansøger.



5.3 Patientomkostninger

Ansøger inkluderer patientomkostninger relateret til administration af lægemidlerne inklusive efterfølgende behandlinger og monitoreringsbesøg på hospitalet samt transportomkostninger. Ansøger har ikke inkluderet patienttid ifm. transport til og fra hospitalet. Antallet af hospitalsbesøg følger antagelserne vedr. administrations- og monitoreringsomkostninger i afsnit 6.2.1 og 6.2.2.

Ansøger anvender en enhedsomkostning for patienttid på 188 DKK pr. time og transportomkostninger på 303,2 DKK pr. besøg.

Ansøgers antagelser vedr. patienttid per aktivitet fremgår af Tabel 27.

Tabel 27. Ansøgers antagelser vedr. patientens tidsforbrug

Aktivitet	Patientens tidsforbrug på aktivitet
Subkutan administration af phesgo	10 minutter
Intravenøs administration af trastuzumab med eller uden pertuzumab	90 minutter
Intravenøs administration af efterfølgende behandling	90 minutter
Besøg hos onkolog	45 minutter
Mammografi	30 minutter
ECHI/MUGA-skanning	60 minutter
CT-skanning	30 minutter

Medicinerådets vurdering af patientomkostninger

Medicinerådet ændrer enhedsomkostningen for patienttid til 200 kr. pr timer og transportomkostningen til 150 kr. per hospitalsbesøg jf. Medicinerådets metodevejledning [26].

Medicinerådet har foretaget flere ændringer i ansøgers tilgang til estimering af omkostninger til patienttid. Blandt andet inkluderer Medicinerådet observationstid efter første lægemiddeladministration af pertuzumab + trastuzumab eller trastuzumab. Medicinerådet udelader patienttid til efterfølgende behandling, da der ikke forventes større forskel i patienttid mellem behandlingsarmene.



Et overblik over Medicinrådets antagelser vedr. patienten ifm. administration af pertuzumab, trastuzumab og Phesgo fremgår af bilag 14.3. De resterende antagelser i Medicinrådets hovedanalyse fremgår af Tabel 28.

Tabel 28. Medicinrådets antagelser vedr. patientens tidsforbrug

Aktivitet	Patientens tidsforbrug på aktivitet
Administration af pertuzumab, trastuzumab og Phesgo	Se bilag 14.3
Besøg hos onkolog	30 minutter
Øvrige monitoreringsbesøg	60 minutter

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

Medicinrådet har foretaget ændringer til ansøgers oprindelige analyse. Disse fremgår af Tabel 29.

Tabel 29. Forskelle i antagelser mellem ansøgers analyse og Medicinrådets analyse

Antagelser	Ansøger	Medicinrådet	Henvisning
Startalder	51 år	55 år	Afsnit 2.2
Ekstrapolering	KM-data + Gompertz-fordelingen	Gompertz-fordelingen	Afsnit 4.1.1
Waning og kurering	Inkluderet	Ikke inkluderet	Afsnit 4.1.1
Overdødelighed	0 %	5 %	Afsnit 4.2.1
Andel af progression som er fjernrecidiv	■ eller ■	■	Afsnit 4.2.1



Antagelser	Ansøger	Medicinrådet	Henvisning
Transitionssandsynlighed fra remission til fjernrecidiv, første linje	0,0076	0,002044	Afsnit 4.2.3
Forskel på tidligt og sent fjernrecidiv	Inkluderet	Ekskluderet	Afsnit 4.2.4 og 4.2.5
Transitionssandsynlighederne i stadiet fjernrecidiv, første linje	Udregnet pba. at patienterne enten får pertuzumab + trastuzumab, trastuzumab eller kemoterapi	Udregnet pba. at patienterne får pertuzumab + trastuzumab	Afsnit 4.2.5.1
Transitionssandsynlighederne i stadiet fjernrecidiv, senere linje	Udregnet pba. at patienterne enten får T-DXd (80 %) eller trastuzumab (20 %)	Udregnet pba. at patienter får T-DXd (80 %) og T-DM1 (20 %)	Afsnit 4.2.5.2
Nytteværdier	Nytteværdier pba. Lloyd et al. [20]	Nytteværdier pba. Medicinrådets tidligere vurderinger	Afsnit 5.2
Patienternes vægt og højde	67,7 kg og 161 cm	74,3 kg og 167,2 cm	Afsnit 6.1
Lægemiddelomkostninger	Se afsnit 6.1	Se afsnit 6.1	Afsnit 6.1
Efterfølgende behandling	Se afsnit 6.1.1	Se afsnit 6.1.1	Afsnit 6.1.1
Administrationsomkostninger	Ingen DRG-takst for Phesgo og to takster for trastuzumab + kemoterapi	Én DRG-takst per hospitalsbesøg	Afsnit 6.2.1
Monitoreringsomkostninger	Se Tabel 24	Se Tabel 25	Afsnit 6.2.2
Patienttid	Se Tabel 27	Se Tabel 28	Afsnit 6.3



7. Resultat af den sundhedsøkonomiske analyse

7.1 Resultat af Medicinrådets analyse

Medicinrådet præsenterer én hovedanalyse, der udgør det mest plausible sygdoms- og behandlingsforløb.

I Medicinrådets analyse estimeres den gennemsnitlige QALY-gevinst pr. patient til 0,32 QALY (0,35 leveår), mens de inkrementelle omkostninger er ca. ca. [REDACTED] DKK. Dermed bliver de inkrementelle omkostninger pr. vundet QALY (ICER) ca. [REDACTED] DKK pr. QALY. Er analysen udført med AIP, bliver de inkrementelle omkostninger pr. patient ca. 220.000 DKK, mens ICER er ca. 690.000 DKK pr. QALY.

De inkrementelle omkostninger er primært drevet af lægemiddelomkostningerne for Phesgo. QALY-gevinsten er drevet af, at patienternes tid til metastatisk sygdom udskydes ved behandling med pertuzumab.

Tabel 30. Resultatet af Medicinrådets analyse, diskonterede estimater, halvcykluskorrigeret og korrigeret for baggrunds dødelighed

	Pertuzumab + trastuzumab	Trastuzumab	Forskel
Lægemiddelomkostninger	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
Lægemiddelomkostninger for efterfølgende behandling	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
Administration	31.363	31.650	-288
Behandlingsmonitorering	45.275	50.768	-5.493
Håndtering af uønskede hændelser	1.154	652	502
Patienttid	10.217	14.099	-3.882
Totale omkostninger	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
Totale leveår	17,08	16,73	0,35
Totale QALYs	14,35	14,03	0,32



	Pertuzumab + trastuzumab	Trastuzumab	Forskel
Inkrementelle omkostninger pr. vundet leveår			■
Inkrementelle omkostninger pr. vundet QALY (ICER)			■

7.2 Medicinrådets følsomhedsanalyser

Deterministiske følsomhedsanalyser

Medicinrådet udfører en række deterministiske følsomhedsanalyser, blandt andet ændringer af transitionssandsynligheder nytteværdier og lægemiddelomkostningerne.

Resultaterne er generel robuste over for ændringer.

Tablet 31. Resultatet af Medicinrådets følsomhedsanalyse sammenlignet med hovedanalysen, DKK

Parameter	Følsomhedsanalyse	Rationale	Inkrementelle QALY	Inkrementelle omkostninger, DKK	ICER, DKK (+/- absolut forskel fra hovedanalysen)
Resultatet af hovedanalysen			0,32	■	■
Overdødelighed	Overdødeligheden sættes til 10 % vs. 5 % i hovedanalysen	Usikkerhed om at overdødeligheden vil være højere end i hovedanalysen	0,31	■	■
Transitions-sandsynligheden fra remissionsstadiet til stadiet med metastatisk sygdom	Sættes til 0,0015 vs. 0,00204 i hovedanalysen	Usikkerhed om, om en lavere andel vil opleve fjernrecidiv efter ikke-metastatisk tilbagefald	0,32	■	■
	Sættes til 0,0028 vs.	Usikkerhed om, om en højere andel	0,33	■	■



Parameter	Følsomhedsanalyse	Rationale	Inkrementelle QALY	Inkrementelle omkostninger, DKK	ICER, DKK (+/- absolut forskel fra hovedanalysen)
	0,00204 i hovedanalysen	vil oplever fjernrecidiv efter ikke-metastatisk tilbagefald			
Omkostninger til efterfølgende behandling	Andelen som modtager efterfølgende behandling i de metastatiske sygdomsstadier sættes til 100 %	Effekten i stadiene er muligvis overvurderet. Omkostningerne tilskrives til alle, der er målt effekt på for at disse bedre svarer til effekten i ICER'en	0,32	■	■
Transitionssandsynligheden fra stadiet med fjernrecidiv (senere linjer) til død	Sættes til 0,0118 vs. 0,0147 i hovedanalysen	Svarer til Medicinrådets tidligere vurderinger	0,31	■	■
	Sættes til 0,017 vs. 0,0147 i hovedanalysen	Svarer til Medicinrådets tidligere vurderinger	0,33	■	■
Nytteværdier i stadiene med fjernrecidiv	Sættes til ■ vs. ■ og ■ i hovedanalysen	Nytteværdierne ■. tidligere vurderinger udført af Medicinrådet	0,29	■	■
Administrationsomkostninger	Foruden DRG-taksten tilskrives ved hver administration ekstra omkostning for timelønnen fra	DRG-takser afspejler ikke forskellen i administrationstid mellem subkutan og intravenøs administration	0,32	■	■



Parameter	Følsomhedsanalyse	Rationale	Inkrementelle QALY	Inkrementelle omkostninger, DKK	ICER, DKK (+/- absolut forskel fra hovedanalysen)
	en sygeplejerske				
Lægemiddelomkostninger	I.v.-administration i stedet for subkutan administration	Vise modellens resultater ved i.v.-administration	0,32	■	■
OS i begge behandlingsarme	OS-data fra APHINITY-studiet anvendes de første 10 år	Der er usikkerhed ved, i hvor høj grad OS i APHINITY afviger fra hvad man kan forventet i dansk klinisk praksis	0,41	■	■

Probabilistisk følsomhedsanalyse

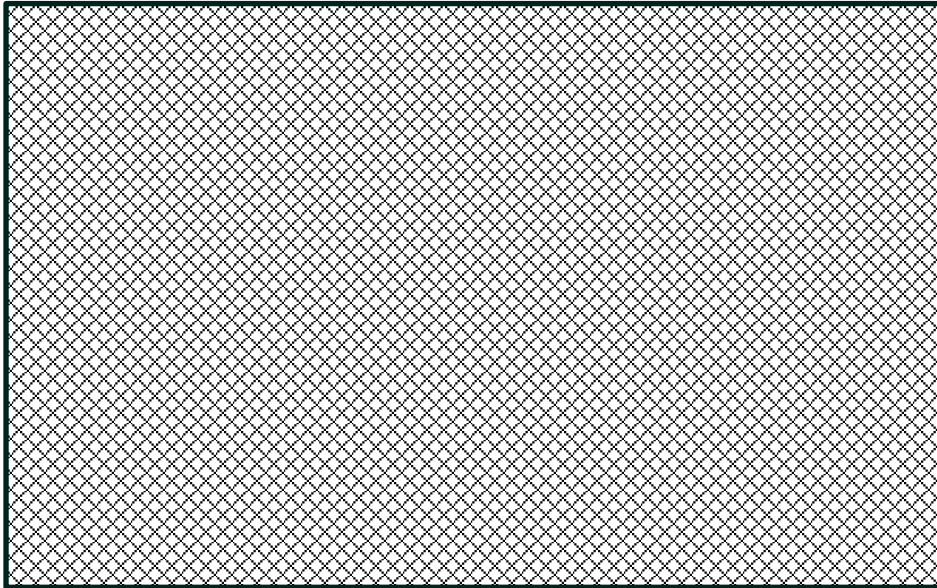
Ansøger har udført en probabilistisk følsomhedsanalyse (PSA) til at beskrive den samlede parameterusikkerhed. I en PSA gives hver modelparameter, der kan være behæftet med usikkerhed, en plausibel fordeling fremfor et punktestimat. Herefter simuleres den sundhedsøkonomiske model et stort antal gange, hvor der i hver simulering trækkes en ny værdi fra modelparametrenes fordelinger. Dette resulterer i en ny ICER ved hver simulering, og således kan den samlede parameterusikkerhed vises som en sky af værdier for forholdet mellem inkrementelle omkostninger og QALY-gevinst.

I ansøgers PSA inkluderes der blandt andet de centrale parametre, som indgår i iDFS-ekstrapoleringerne, de konstante transitionssandsynligheder og nytteværdierne.

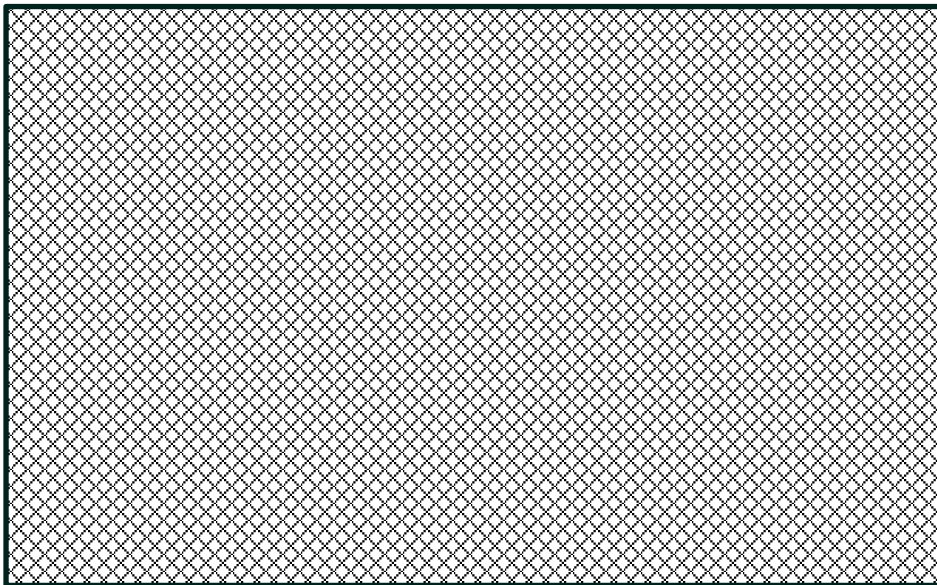
Ansøger har ikke inkluderet parametre for behandlingsvarighed i PSA'en.

For en række af parametrene er standardfejlene ikke estimeret på baggrund af data men sat arbitrært på 20 % af estimatet. Dette gælder fx patienternes startalder, overdødeligheden og nytteværdierne i de metastatiske helbredsstadier.

Resultaterne af PSA'en baseret på Medicinrådets hovedanalyse fremgår af Figur 16. Figur 17 præsenterer sandsynligheden for, at pertuzumab vil være omkostningseffektiv for forskellige niveauer af betalingsvillighed (inkrementelle omkostninger pr. QALY) baseret på resultatet af PSA'en.



Figur 16. Medicinrådets probabilistiske følsomhedsanalyse for sammenligningen mellem pertuzumab + trastuzumab og trastuzumab



Figur 17. Forhold mellem betalingsvillighed (inkrementelle omkostninger pr. QALY) og sandsynlighed for, at pertuzumab + trastuzumab er omkostningseffektivt ift. trastuzumab

Resultatet i Figur 16 viser, at der er størst usikkerhed forbundet med parametre, som påvirker QALY-gevinsten (med de fleste QALY-gevinster mellem 0,1 og 0,5). De inkrementelle omkostninger ligger mellem [redacted] og [redacted]. Det er primært



parametrene der anvendes til at ekstrapolere iDFS og bestemme transitionssandsynligheder transitionssandsynlighederne, som bidrager med variation i de simulerede ICER-estimer.

I tolkningen af de præsenterede resultater er det vigtigt at pointere, at PSA'en udelukkende analyserer usikkerheden i parameterestimerne. Analysen adresserer ikke strukturelle usikkerheder som punkttestimatet for nytteværdierne, overdødeligheden eller transitionssandsynlighederne. Da disse antagelser kan have betydning for resultatet af den sundhedsøkonomiske analyse, bør resultaterne af PSA'en ses i sammenhæng med de deterministiske følsomhedsanalyser og de øvrigt beskrevne usikkerheder.

8. Væsentligste usikkerheder i den sundhedsøkonomiske analyse

Tabel 33 opsummerer de væsentligste usikkerheder ved den estimerede ICER. Uddybende beskrivelser findes i de respektive afsnit angivet i tabellen, mens eventuelle følsomhedsanalyser fremgår af afsnit 8.2.

Tabel 32. Opsummering af de væsentligste usikkerheder ved den estimerede ICER

Usikkerhed	Beskrivelse	Analyse og betydning for resultatet
Strukturelt		
Relativ effekt OS-effekt ved metastatisk tilbagefald i begge behandlingsarme Afsnit 3.3.4	OS-data fra APHINITY anvendes ikke direkte i den sundhedsøkonomiske model, da patienterne som oplever fjernrecidiv i dansk klinisk praksis i dag, vil have en bedre overlevelse end den observerede overlevelse i APHINITY (studieperiode 2011-2013) som følge af bedre behandlingsmuligheder i dag. Dette stemmer overens med, at den estimerede overlevelse i modellen ligger over det observerede KM-data. Det er dog usikkert hvor meget højere overlevelsen i	Det har været muligt at belyse usikkerheden i centrale modelantagelser, der påvirker overlevelsen (transitionssandsynligheder mv.), hvilket viser, at resultatet er relativt robust overfor ændringer i overlevelsen i de to behandlingsarme. Der er dog fortsat en grundlæggende usikkerhed om effekten, der ikke kan undersøges, da det ikke er et studie tilgængeligt, som sammenligner overlevelsen for en population, som har fået en efterfølgende behandling svarende til nuværende dansk klinisk praksis efter



Usikkerhed	Beskrivelse	Analyse og betydning for resultatet
	begge behandlingsarme forventes at være i klinisk praksis i dag sammenlignet med data indsamlet i studieperioden.	adjuverende behandling med pertuzumab + trastuzumab eller trastuzumab.
Helbredsrelateret livskvalitet ved metastatisk sygdom Afsnit 5.2	Nytteværdierne målt i APHINTY [redacted] ift. nytteværdierne i Medicinrådets tidligere vurderinger af lægemidler i senere linjer til en sammenlignelig patientpopulation.	En følsomhedsanalyse hvor patienterne i helbredsstadierne med metastatisk sygdom [redacted] resulterer i en ICER, som er [redacted] end i hovedanalysen.

9. Budgetkonsekvenser

9.1 Estimat af patientantal og markedsandel

Ansøger har antaget, at der vil være 52-60 patienter om året, der ved anbefaling vil være kandidater til behandling med pertuzumab + trastuzumab.

Medicinrådets vurdering af ansøgers budgetkonsekvensanalyse

Medicinrådet estimerer, at 50 patienter pr. år forventes at være kandidater til behandling med tillægget pertuzumab til den pågældende indikation.

Tablet 33. Medicinrådets estimat af antal nye patienter pr. år

	År 1	År 2	År 3	År 4	År 5
Anbefales					
Pertuzumab + trastuzumab	50	50	50	50	50
Trastuzumab	0	0	0	0	0
Anbefales ikke					
Pertuzumab + trastuzumab	0	0	0	0	0
Trastuzumab	50	50	50	50	50



9.2 Resultat af budgetkonsekvensanalysen

Medicinerådet estimerer, at anvendelse af pertuzumab vil resultere i budgetkonsekvenser på ca. ■■■ mio. DKK i år 5. Resultatet er præsenteret i Tabel 35.

Er analysen udført med AIP, bliver budgetkonsekvenserne ca. 16,8 mio. DKK i år 5.

Tabel 34. Medicinerådets analyse af totale budgetkonsekvenser, mio. DKK, ikke-diskonterede tal

	År 1	År 2	År 3	År 4	År 5
Anbefales	■■■	■■■	■■■	■■■	■■■
Anbefales ikke	■■■	■■■	■■■	■■■	■■■
Totale budgetkonsekvenser	■■■	■■■	■■■	■■■	■■■



10. Referencer

1. Loibl S, Jassem J, Sonnenblick A, Parlier D, Winer E, Bergh J, et al. Adjuvant Pertuzumab and Trastuzumab in Early Human Epidermal Growth Factor Receptor 2-Positive Breast Cancer in the APHINITY Trial: Third Interim Overall Survival Analysis With Efficacy Update. *JCO*. 2024;42(31):3643–51.
2. Swain SM, Baselga J, Kim S-B, Ro J, Semiglazov V, Campone M, et al. Pertuzumab, Trastuzumab, and Docetaxel in HER2-Positive Metastatic Breast Cancer. *N Engl J Med*. 2015;372(8):724–34.
3. Hurvitz SA, Hegg R, Chung W-P, Im S-A, Jacot W, Ganju V, et al. Trastuzumab deruxtecan versus trastuzumab emtansine in patients with HER2-positive metastatic breast cancer: updated results from DESTINY-Breast03, a randomised, open-label, phase 3 trial. *Lancet*. 2023;401(10371):105–17.
4. Diéras V, Miles D, Verma S, Pegram M, Welslau M, Baselga J, et al. Trastuzumab emtansine versus capecitabine plus lapatinib in patients with previously treated HER2-positive advanced breast cancer (EMILIA): a descriptive analysis of final overall survival results from a randomised, open-label, phase 3 trial. *Lancet Oncol*. 2017;18(6):732–42.
5. Medicinrådet. Medicinrådets anbefaling vedrørende pertuzumab i kombination med trastuzumab som mulig standardbehandling til adjuverende behandling af tidlig HER2+ brystkræft. Okt. 2018 [internet]. Tilgængelig fra: <https://medicinraadet.dk/anbefalinger-og-vejledninger/laegemidler-og-indikationsudvidelser/revurderinger/pertuzumab-perjeta-i-komb-med-trastuzumab-herceptin-tidlig-her2plus-brystkraeft>
6. Cancer.dk. Statistik om brystkræft [internet]. [citeret 21. januar 2026]. Tilgængelig fra: <https://www.cancer.dk/brystkraeft-mammacancer/fakta/statistik/>
7. Regionernes Kliniske Kvalitetsudviklingsprogram (RKKP). DBCG kvalitetsdatabase for Brystkræft, National årsrapport 2023. Tilgængelig fra: https://www.dbcg.dk/images/PDF/Rapporter/DBCG_%C3%A5rsrapport_2023_Publiceret_FINAL.pdf
8. Medicinrådet. Medicinrådets behandlingsvejledning vedr. HER2-positiv brystkræft [internet]. Tilgængelig fra: <https://filer.medicinraadet.dk/media/24xhelcx/opsummering-af-medicinradets-evidensgennemgang-vedrorende-laegemidler-til-her2-positiv-brystkraeft-medicinradets-behandlingsvejledning-vers-1-0.pdf>
9. Berg T, Jensen M-B, Jakobsen EH, Al-Rawi S, Kenholm J, Andersson M. Neoadjuvant chemotherapy and HER2 dual blockade including biosimilar trastuzumab (SB3) for HER2-positive early breast cancer: Population based real world data from the Danish Breast Cancer Group (DBCG). *The Breast*. 2020;54:242–7.
10. DBCG. Systemisk behandling af brystkræft - II – præoperativ og adjuverende systemisk behandling af tidlig brystkræft. 2024.



11. Piccart M, Procter M, Fumagalli D, De Azambuja E, Clark E, Ewer MS, et al. Adjuvant Pertuzumab and Trastuzumab in Early HER2-Positive Breast Cancer in the APHINITY Trial: 6 Years' Follow-Up. *JCO*. 2021;39(13):1448–57.
12. Produktresumé Phesgo EMA.
13. Hurvitz SA, Hegg R, Chung W-P, Im S-A, Jacot W, Ganju V, et al. Trastuzumab deruxtecan versus trastuzumab emtansine in patients with HER2-positive metastatic breast cancer: updated results from DESTINY-Breast03, a randomised, open-label, phase 3 trial. *The Lancet*. 2023;401(10371):105–17.
14. Hamilton SN, Tyldesley S, Li D, Olson R, McBride M. Second malignancies after adjuvant radiation therapy for early stage breast cancer: is there increased risk with addition of regional radiation to local radiation? *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2015;91(5):977–85.
15. Swain SM, Baselga J, Kim S-B, Ro J, Semiglazov V, Campone M, et al. Pertuzumab, Trastuzumab, and Docetaxel in HER2-Positive Metastatic Breast Cancer. *N Engl J Med*. 2015;372(8):724–34.
16. Marty M, Cognetti F, Maraninchi D, Snyder R, Mauriac L, Tubiana-Hulin M, et al. Randomized phase II trial of the efficacy and safety of trastuzumab combined with docetaxel in patients with human epidermal growth factor receptor 2-positive metastatic breast cancer administered as first-line treatment: the M77001 study group. *J Clin Oncol*. 2005;23(19):4265–74.
17. Tan AR, Im S-A, Mattar A, Colomer R, Stroyakovskii D, Nowecki Z, et al. Fixed-dose combination of pertuzumab and trastuzumab for subcutaneous injection plus chemotherapy in HER2-positive early breast cancer (FeDeriCa): a randomised, open-label, multicentre, non-inferiority, phase 3 study. *The Lancet Oncology*. 2021;22(1):85–97.
18. Medicinrådet. Medicinrådets anbefaling vedr. trastuzumab deruxtecan til behandling af voksne patienter med ikke-resektebar eller metastatisk HER2-positiv brystkræft, som har fået en eller flere tidligere anti-HER2- baserede regimer v1.0 [internet]. 2023 jan. Tilgængelig fra: <https://medicinraadet.dk/anbefalinger-og-vejledninger/laegemidler-og-indikationsudvidelser/t/trastuzumab-deruxtecan-enthertu-brystkraeft>
19. van Hout BA, Shaw JW. Mapping EQ-5D-3L to EQ-5D-5L. *Value Health*. 2021;24(9):1285–93.
20. Lloyd A, Nafees B, Narewska J, Dewilde S, Watkins J. Health state utilities for metastatic breast cancer. *Br J Cancer*. 2006;95(6):683–90.
21. Medicinrådet. Helbredsrelateret livskvalitet v1.0 [internet]. 2026. Tilgængelig fra: <https://medicinraadet.dk/ansogning/ansogningsskema>



22. Medicinrådet. Medicinrådets anbefaling vedr. tucatinib i kombination med trastuzumab og capecitabin til behandling af lokalt fremskreden inoperabel eller metastatisk HER2+ brystkræft efter progression på to HER2-rettede behandlinger v2.0 [internet]. 2023 okt. Tilgængelig fra: <https://medicinraadet.dk/anbefalinger-og-vejledninger/laegemidler-og-indikationsudvidelser/t/tucatinib-tukysa-i-komb-med-trastuzumab-og-capecitabin-metastatisk-her2-positiv-brystkraeft>
23. Murthy RK, Loi S, Okines A, Paplomata E, Hamilton E, Hurvitz SA, et al. Tucatinib, Trastuzumab, and Capecitabine for HER2-Positive Metastatic Breast Cancer. *N Engl J Med.* 2020;382(7):597–609.
24. Den Nationale Sundhedsprofil 2021. Sundhedsstyrelsen; 2022 mar.
25. Kommunernes og Regionernes løndatakontor [internet]. 2025. Tilgængelig fra: <https://www.krl.dk/#/sirka>
26. Medicinrådet. Opgørelse af omkostninger v1.1 [internet]. 2026. Tilgængelig fra: <https://filer.medicinraadet.dk/media/vp0jd223/opgorelse-af-omkostninger-vejledende-dokument-vers-1-1.pdf>



11. Sammensætning af fagudvalg

Medicinrådets fagudvalg vedrørende brystkræft

Forperson

Hanne Melgaard Nielsen
Overlæge

Indstillet af

Lægevidenskabelige Selskaber og Dansk Selskab for
Klinisk Onkologi

Medlemmer

Tamas Lörincz
Overlæge

Region Nordjylland

Martin Kreutzfeldt*
Afdelingslæge

Region Midtjylland

Jeanette Dupont Jensen
Overlæge

Region Syddanmark

Alexey Lodin
Afdelingslæge

Region Sjælland

Maria Lendorf (Næstforperson)
Overlæge

Region Hovedstaden

Philip Hojrizi
Farmaceut

Dansk Selskab for Sygehusapoteksledelse

Marie Lund
Overlæge

Dansk Selskab for Klinisk Farmakologi

Christian Tang Axelsen
Speciallæge

Danish Breast Cancer Cooperative Group (DBCG)

Maria Kristina Gerlach
Overlæge

Danish Breast Cancer Cooperative Group (DBCG) -
Patologiudvalget

Guri Spiegelhauer
Sygeplejerske

Dansk Sygepleje Selskab

Nina Simone Valeska Grunow-Jensen
Patient/patientrepræsentant

Danske Patienter

Marianne Johansson
Patient/patientrepræsentant

Danske Patienter

Tidligere medlemmer, som har bidraget til arbejdet

Udpeget af



Medicinrådets fagudvalg vedrørende brystkræft

Iben Kümler (næstforperson)
Overlæge

Danish Breast Cancer Cooperative Group (DBCG)

**Har ikke bidraget til arbejdet med denne vurdering.*

12. Versionslog

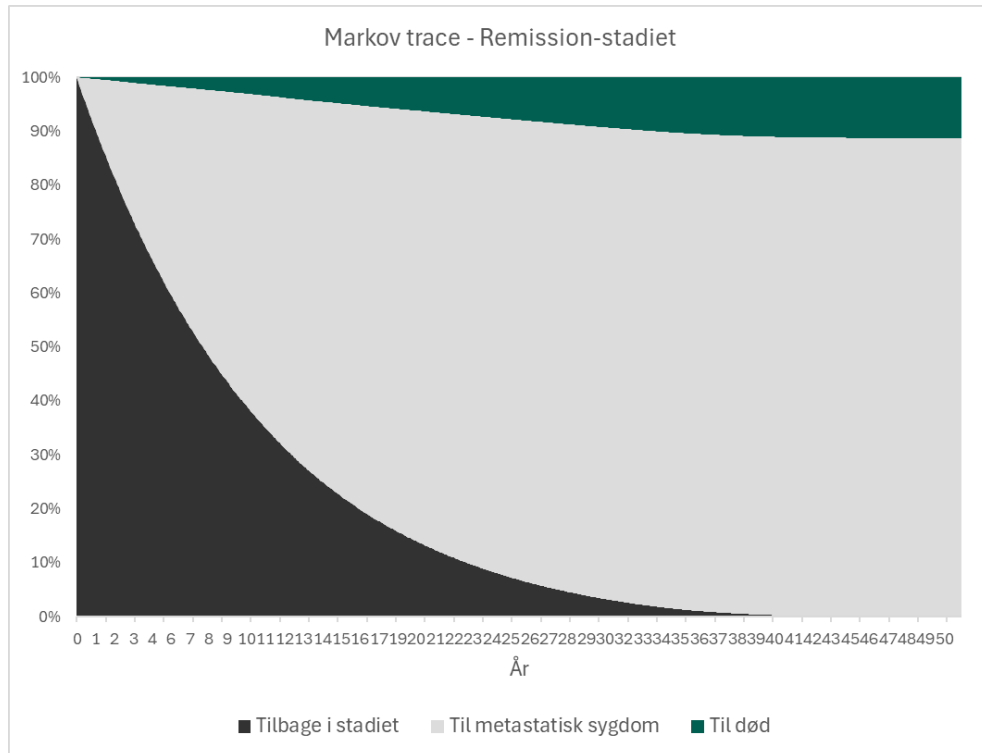
Version	Dato	Ændring
2.0	29. april 2026	Revurdering på baggrund af nye data og ny pris. Godkendt af Medicinrådet.
1.0	10. oktober 2018	Godkendt af Medicinrådet.



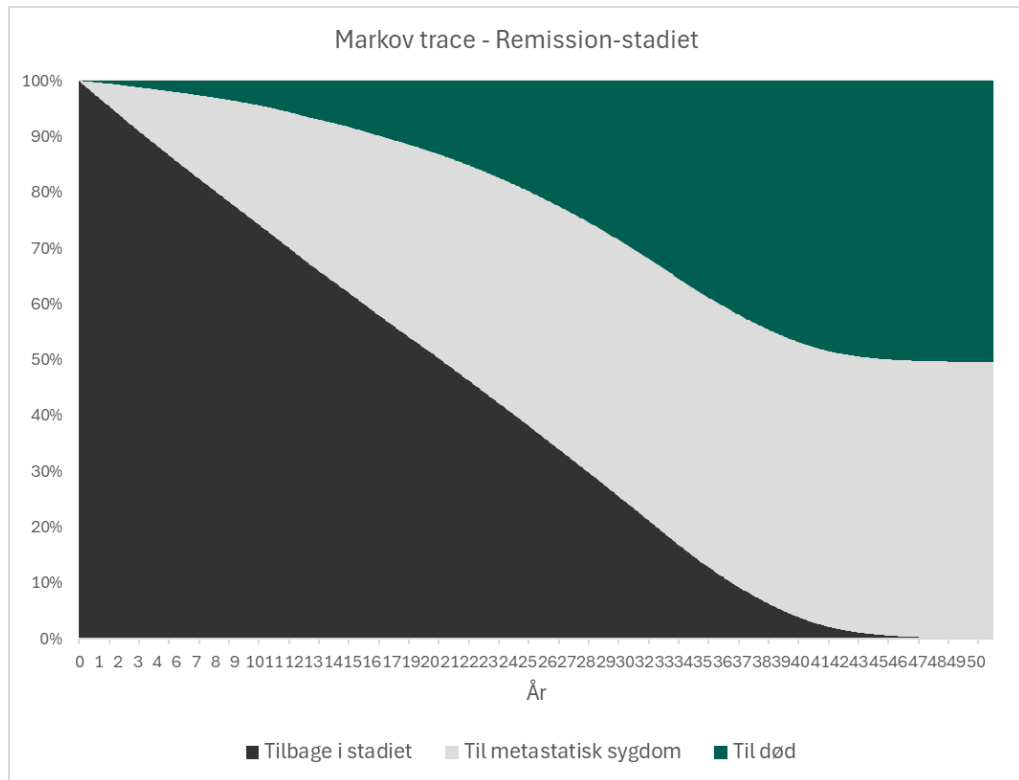
13. Bilag

13.1 Ekstrapoleringer

13.1.1 Fremskrivning af transitionssandsynlighed – remissions-stadiet

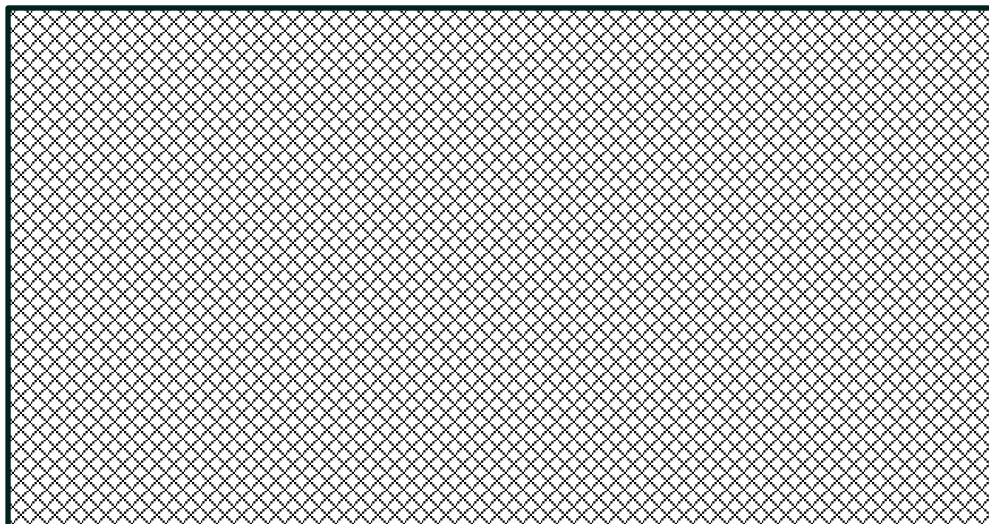


Figur 18. Markov trace - stadiet med remission baseret på ansøgers antagelser. Dødeligheden er korrigeret for baggrundsdødeligheden (overdødelighed 5 % og startalder 55 år)

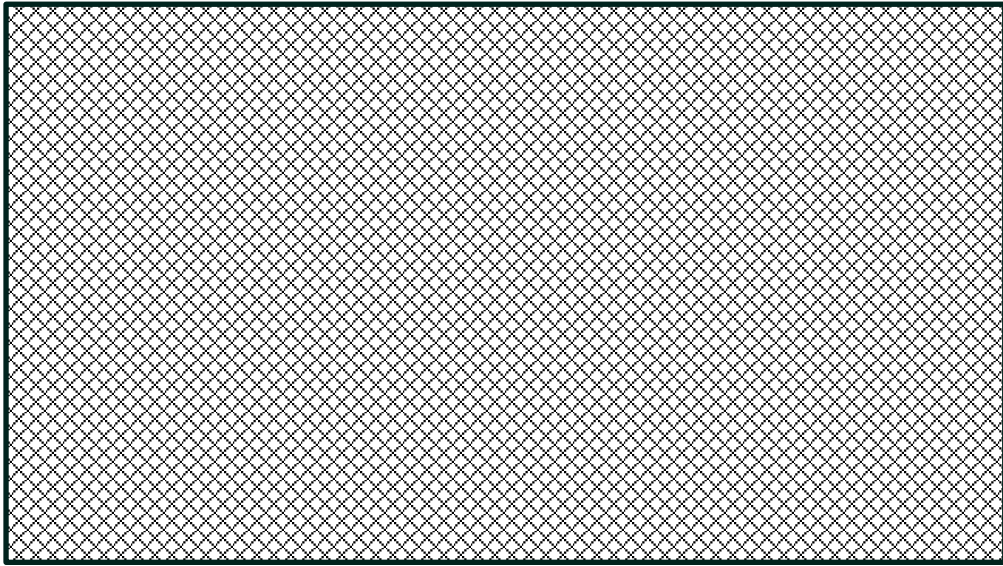


Figur 19. Markov trace - stadiet med remission baseret på Medicinrådets antagelser. Dødeligheden er korrigeret for baggrundsdødeligheden (overdødelighed 5 % og startalder 55 år)

13.1.2 Markov trace

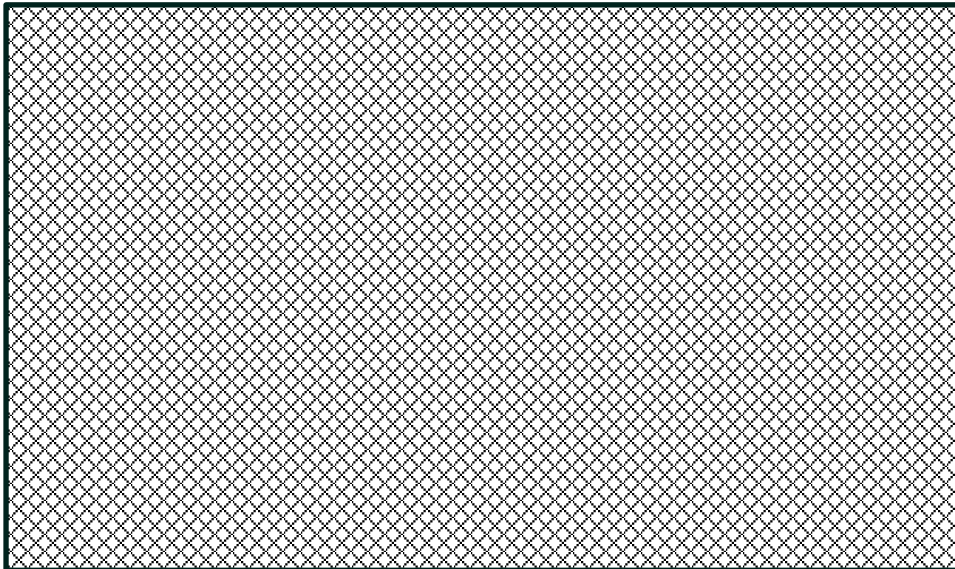


Figur 20. Markov trace – pertuzumab + trastuzumab, ansøgers analyse



Figur 21. Markov trace – trastuzumab, ansøgers analyse

13.2 Følsomhedsanalyse. OS følger data fra APHINITY



Figur 22. Observeret og modelleret OS og iDFS. Følsomhedsanalyse, hvor OS følger data fra APHINITY



Tabel 35. Modelleret OS og iDFS – medianer og rater. Følsomhedsanalyse, hvor OS følger data fra APHINITY

	Median, År 1 mdr.	År 3	År 5	År 10	År 15	År 20	År 30	År 40
OS: Pertuzumab + trastuzumab	■	■	■	■	■	■	■	■
OS: Trastuzumab	■	■	■	■	■	■	■	■
OS: Forskel (%-point)	■	■	■	■	■	■	■	■
iDFS: Pertuzumab + trastuzumab	■	■	■	■	■	■	■	■
iDFS: Trastuzumab	■	■	■	■	■	■	■	■
iDFS: Forskel (%-point)	■	■	■	■	■	■	■	■

13.3 Nyttværdier

Tabel 36. EORTC-QLQ-C30 – årsag til manglende besvarelse

Recorded explanation for missing completion of at least one question	Ptz+H+Chemo (N=2400)	Pla+H+Chemo (N=2404)
Baseline		
Did not complete at least 1 question	■	■
- Patient unavailable	■	■
- Patient refused	■	■
- Administrative error	■	■
- Other	■	■
- Missing	■	■
Week 13		



Recorded explanation for missing completion of at least one question	Ptz+H+Chemo (N=2400)	Pla+H+Chemo (N=2404)
Did not complete at least 1 question	████	████
- Patient unavailable	████	████
- Patient refused	████	████
- Administrative error	████	████
- Other	████	████
- Missing	████	████
Week 25		
Did not complete at least 1 question	████	████
- Patient unavailable	████	████
- Patient refused	████	████
- Administrative error	████	████
- Other	████	████
- Missing	████	████
End of treatment		
Did not complete at least 1 question	████	████
- Patient unavailable	████	████
- Patient refused	████	████
- Administrative error	████	████
- Other	████	████
- Missing	████	████
FU Month 18		
Did not complete at least 1 question	████	████
- Patient unavailable	████	████



Recorded explanation for missing completion of at least one question	Ptz+H+Chemo (N=2400)	Pla+H+Chemo (N=2404)
- Patient refused	████	████
- Administrative error	████	████
- Other	████	████
- Missing	████	████
FU Month 24		
Did not complete at least 1 question	████	████
- Patient unavailable	████	████
- Patient refused	████	████
- Administrative error	████	████
- Other	████	████
- Missing	████	████
FU Month 36		
Did not complete at least 1 question	████	████
Patient unavailable	████	████
Patient refused	████	████
Administrative error	████	████
Other	████	████
Missing	████	████



13.4 Dosis og tidsforbrug ved behandling

Tablet 37. Dosis og tidsforbrug ved behandling med trastuzumab + kemoterapi

Serie	Behandling	Trastuzumab	Obs. Tid (timer)	Adm. tid (timer)
1	Trastuzumab + paclitaxel	8 mg/kg	3,5	2,5
2	Trastuzumab + paclitaxel	6 mg/kg	0	1,5
3	Trastuzumab + paclitaxel	6 mg/kg	0	1,5
4	Trastuzumab + paclitaxel	6 mg/kg	0	1,5
5	Epirubicin + cyclofosfamid		0	0,5
6	Epirubicin + cyclofosfamid		0	0,5
7	Epirubicin + cyclofosfamid		0	0,5
8	Epirubicin + cyclofosfamid		0	0,5
9	Trastuzumab	8 mg/kg	0	1,5
10	Trastuzumab	6 mg/kg	0	0,5
11	Trastuzumab	6 mg/kg	0	0,5
12	Trastuzumab	6 mg/kg	0	0,5
13	Trastuzumab	6 mg/kg	0	0,5
14	Trastuzumab	6 mg/kg	0	0,5
15	Trastuzumab	6 mg/kg	0	0,5
16	Trastuzumab	6 mg/kg	0	0,5
17	Trastuzumab	6 mg/kg	0	0,5
18	Trastuzumab	6 mg/kg	0	0,5
19	Trastuzumab	6 mg/kg	0	0,5
20	Trastuzumab	6 mg/kg	0	0,5
21	Trastuzumab	6 mg/kg	0	0,5



Table 38. Dosis og tidsforbrug ved behandling med pertuzumab + trastuzumab + kemoterapi

Serie	Behandling	Trastuzumab	Pertuzumab	Obs. tid (timer)	Adm. tid (timer)
1	Pertuzumab + trastuzumab + paclitaxel	8 mg/kg	840 mg	2,5	3,5
2	Pertuzumab + trastuzumab + paclitaxel	6 mg/kg	420 mg	0	2
3	Pertuzumab + trastuzumab + paclitaxel	6 mg/kg	420 mg	0	2
4	Pertuzumab + trastuzumab + paclitaxel	6 mg/kg	420 mg	0	2
5	Epirubicin + cyclofosfamid			0	0,5
6	Epirubicin + cyclofosfamid			0	0,5
7	Epirubicin + cyclofosfamid			0	0,5
8	Epirubicin + cyclofosfamid			0	0,5
9	Pertuzumab + trastuzumab	8 mg/kg	840 mg	0	3,5
10	Pertuzumab + trastuzumab	6 mg/kg	420 mg	0	1
11	Pertuzumab + trastuzumab	6 mg/kg	420 mg	0	1
12	Pertuzumab + trastuzumab	6 mg/kg	420 mg	0	1
13	Pertuzumab + trastuzumab	6 mg/kg	420 mg	0	1
14	Pertuzumab + trastuzumab	6 mg/kg	420 mg	0	1
15	Pertuzumab + trastuzumab	6 mg/kg	420 mg	0	1
16	Pertuzumab + trastuzumab	6 mg/kg	420 mg	0	1
17	Pertuzumab + trastuzumab	6 mg/kg	420 mg	0	1
18	Pertuzumab + trastuzumab	6 mg/kg	420 mg	0	1
19	Pertuzumab + trastuzumab	6 mg/kg	420 mg	0	1



Serie	Behandling	Trastuzumab	Pertuzumab	Obs. tid (timer)	Adm. tid (timer)
20	Pertuzumab + trastuzumab	6 mg/kg	420 mg	0	1
21	Pertuzumab + trastuzumab	6 mg/kg	420 mg	0	1

Tabel 39. Dosis og tidsforbrug ved behandling med phesgo

Serie	Behandling	Trastuzumab	Obs. tid (timer)	Adm. tid (timer)
1	Phesgo + paclitaxel	1200 + 600 mg	0	1,28
2	Phesgo + paclitaxel	600 + 600 mg	0	1,08
3	Phesgo + paclitaxel	600 + 600 mg	0	1,08
4	Phesgo + paclitaxel	600 + 600 mg	0	1,08
5	Epirubicin + cyclofosfamid		0	0,5
6	Epirubicin + cyclofosfamid		0	0,5
7	Epirubicin + cyclofosfamid		0	0,5
8	Epirubicin + cyclofosfamid		0	0,5
9	Phesgo	1200 + 600 mg	0	0,13
10	Phesgo	600 + 600 mg	0	0,08
11	Phesgo	600 + 600 mg	0	0,08
12	Phesgo	600 + 600 mg	0	0,08
13	Phesgo	600 + 600 mg	0	0,08
14	Phesgo	600 + 600 mg	0	0,08
15	Phesgo	600 + 600 mg	0	0,08
16	Phesgo	600 + 600 mg	0	0,08
17	Phesgo	600 + 600 mg	0	0,08
18	Phesgo	600 + 600 mg	0	0,08



Serie	Behandling	Trastuzumab	Obs. tid (timer)	Adm. tid (timer)
19	Phesgo	600 + 600 mg	0	0,08
20	Phesgo	600 + 600 mg	0	0,08
21	Phesgo	600 + 600 mg	0	0,08

