

Medicinrådets anbefaling vedrørende sacituzumab govitecan til behandling af lokalt fremskreden eller metastatisk triple-negativ brystkræft

Anb



Dokumentoplysninger

Godkendt 23. november 2022

Dokumentnummer 157603

Versionsnummer 1.0

Sagsoplysninger

Lægemiddel Sacituzumab govitecan (Trodelvy)

Indikation Sacituzumab govitecan er som monoterapi indiceret til behandling af voksne patienter med ikke-resektabel eller metastatisk triple-negativ brystkræft (mTNBC), som har fået to eller flere tidligere systemiske behandlinger, herunder mindst en af dem ved fremskreden sygdom.

Lægemiddelfirma Gilead

ATC-kode L01FX17

Sagsbehandling

Anmodning modtaget fra ansøger 10. januar 2022

Fyldestgørende ansøgning modtaget (dag 0) 10. juni 2022

Udkast til rapport sendt til Amgros og virksomheden 16. september 2022

Rådets anbefaling 23. november 2022

Sagsbehandlingstid 19 uger og 2 dage (135 dage)

Der har været clock-stop i perioden 27. september til 28. oktober 2022, da firmaet ønskede længere tid til prisforhandling.

Fagudvalg Fagudvalget vedr. brystkræft



Anbefaling

Medicinrådet **anbefaler ikke** sacituzumab govitecan til behandling af voksne patienter med ikke-resektabel eller metastatisk triple-negativ brystkræft (mTNBC), som har fået to eller flere tidligere systemiske behandlinger, herunder mindst en af dem ved fremskreden sygdom.

Sacituzumab govitecan er ikke en helbredende behandling. Medicinrådet vurderer, at sacituzumab govitecan forlænger patienternes levetid sammenlignet med nuværende behandling med kemoterapi (eribulin, vinorelbin, capecitabin eller gemcitabin). Der er usikkerhed om effektens størrelse på grund af forskelle mellem studiet og dansk klinisk praksis. Der er lidt flere og lidt sværere bivirkninger forbundet med behandlingen.

Behandling med sacituzumab govitecan er dog væsentligt dyrere end den nuværende standardbehandling, og Medicinrådet vurderer samlet set, at omkostningerne til behandlingen er for høje.

Medicinrådet opfordrer ansøger til at komme tilbage med et betydeligt bedre pristilbud.



Opsummering

Om Medicinrådets vurdering

Medicinrådet har vurderet sacituzumab govitecan til behandling af patienter med metastatisk triple-negativ brystkræft.

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

Metastatisk triple-negativ brystkræft

Brystkræft er en hyppig sygdom i Danmark med ca. 4.800 nye tilfælde årligt. Sygdommen kan opdeles i fire undertyper, afhængigt af om kræftcellerne er hormonfølsomme, dvs. om de udtrykker østrogenreceptor (ER) og/eller human epidermal vækstfaktorreceptor 2 (HER2). I Danmark bliver omkring 300 patienter årligt diagnosticeret med tidlig (ikke-metastatisk) triple-negativ brystkræft (østrogenreceptor negativ og normal HER2-receptor). Medicinrådet anslår, at ca. 25 % af disse patienter vil få metastatisk tilbagefald på trods af (neo)adjuverende behandling med kemoterapi. Derudover vil ca. 5 % have primær metastatisk sygdom på diagnosetidspunktet. Således får ca. 100 patienter årligt konstateret uheldelig triple-negativ brystkræft. Prognosen for populationen af patienter med triple-negativ brystkræft er dårlig med en median overlevelse på 14,8 måneder.

Sacituzumab govitecan

Sacituzumab govitecan (Trodelyv) består af et monoklonalt antistof, der er koblet til en celletoksisk topoisomerase-I-hæmmer kaldet SN-38. Sacituzumab govitecan er indiceret til behandling af voksne patienter med ikke-resektabel eller metastatisk triple-negativ brystkræft, som har fået to eller flere tidligere systemiske behandlinger, herunder mindst én af dem for metastatisk sygdom. Den anbefalede dosis af sacituzumab govitecan er 10 mg/kg legemsvægt administreret som en intravenøs infusion én gang ugentligt på dag 1 og dag 8 af 21-dages behandlingsserier.

Sacituzumab govitecan har været igennem EMAs *accelerated assessment programme* og har på nuværende tidspunkt ingen andre indikationer i EMA.

Nuværende behandling i Danmark

Hvis der er gået mere end 12 måneder siden (neo)adjuverende behandling før recidiv, eller der er tale om *de novo* metastatisk triple-negativ brystkræft, og hvis patienten er PD-L1-positiv, vil atezolizumab i kombination med nab-paclitaxel være 1. valg. Til PD-L1-negativ metastatisk triple-negativ brystkræft er der ikke nogen foretrukken 1. linje eller højere linje kemoterapi, men typisk vil PD-L1-negative patienter med *de novo* metastatisk triple-negativ brystkræft få tilbudt taxanbaseret kemoterapi. Resterende patienter, der er PD-L1-positive, og som får recidiv mindre end 12 måneder efter endt adjuverende behandling – eller er PD-L1-negative – vil få tilbudt et andet kemoterapiregime, hvor valget af kemoterapi fx kan være capecitabin, eribulin eller



carboplatin/gemcitabin. Ved progression efter 1. linjebehandling er behandlingsvalg i høj grad individualiseret den enkelte patient [6]. Behandlingsalgoritmen er skitseret i Figur 1.

Effekt og sikkerhed

Det kliniske datagrundlag er en direkte sammenligning af sacituzumab govitecan over for *treatment per physicians choice* (TPC), som består af behandling med kemoterapi som enkeltstofbehandling henholdsvis: eribulin (53,1 % af studiepopulationen), vinorelbin (19,8 %), capecitabin (12,6 %) og gemcitabin (14,5 %). Datagrundlaget består af et enkelt internationalt, multicenter, open-label, randomiseret fase III-studie (ASCENT).

Vurderingen af sacituzumab govitecan over for TPC er baseret på en gennemgang af overlevelse (*overall survival* (OS)), helbredsrelateret livskvalitet, sikkerhed og progressionsfri overlevelse (*progressionsfree survival* (PFS)). Se Tabel 1-1.

Tabel 1-1. Oversigt over effektestimater fra ASCENT

Effektmål	Sacituzumab govitecan	TPC	Resultat
Median OS	11,8 måneder (95 % CI: 10,5; 13,8)	6,9 måneder (95 % CI: 5,9; 7,7)	4,9 måneder HR: 0,51 (95 % CI: 0,41; 0,62)
EORTC QLQ-30 GHS/QoL	0,66 (95 % CI: -2,21; 3,53)	-3,42 (95 % CI: -6,77; -0,08)	4,08 point (95 % CI: 0,82; 7,35)
Uønskede hændelser grad 3 eller højere	188/258 (72,9 %)	145/224 (64,7 %)	8,14 %-point (95 % CI: -0,15; 16,42)
Median PFS	4,8 måneder (95 % CI: 4,1; 5,8)	1,7 måneder (95 % CI: 1,5; 2,5)	3,1 måneder HR: 0,43 (95 % CI: 0,35; 0,54)

ASCENT-studiet viser, at patienterne lever længere ved behandling med sacituzumab govitecan sammenlignet med kemoterapi. Data på OS og PFS er relativt modne, idet en høj andel af studiepopulationen har oplevet et event, samt at opfølgningstiden er længere end tiden til median OS/PFS.

Bivirkningerne forbundet med behandling med sacituzumab govitecan er forventelige og kendte for denne patientpopulation. Medicinrådet vurderer, at der er lidt flere og lidt sværere bivirkninger forbundet med behandling med sacituzumab govitecan end med TPC.

Studiedesignet var ublindat, hvilket introducerer bias i forhold til subjektive kliniske effektmål (fx helbredsrelateret livskvalitet). Studiepopulationen i ASCENT er positivt selekteret for patienter i god almentilstand (ECOG PS 0 og 1), og Medicinrådet forventer derfor en mindre effekt og sværere bivirkninger i en dansk patientpopulation. Der er



risiko for, at komparator (TPC-armen) i ASCENT kan repræsentere et indskrænket behandlingsvalg i ASCENT (se afsnit 2.3.3). Til sidst bidrager det med usikkerhed, at patienter i sacituzumab govitecan-armen i ASCENT kunne behandles profylaktisk med G-CSF – og behandles med G-CSF og/eller blodtransfusioner ved svær neutropeni pr. investigatorskøn (Se afsnit 2.5). Dermed er der risiko for, at der kan opnås en højere akkumuleret dosis af sacituzumab govitecan.

Omkostningseffektivitet

Medicinerådets sundhedsøkonomiske *cost-utility*-analyse er baseret på en *partitioned survival*-model, som anvendes til at estimere omkostningseffektiviteten af sacituzumab govitecan til behandling af patienter med metastatisk triple-negativ brystkræft. I analysen sammenlignes sacituzumab govitecan med en kemoterapi-arm bestående af capecitabin, eribulin, gemcitabin og vinorelbin.

Analysen tager udgangspunkt i effektdata for OS og PFS fra ASCENT-studiet. Til at modellere helbredsrelateret livskvalitet benyttes EORTC QLQ-C30-data fra ASCENT-studiet, som er konverteret til EQ-5D-3L og koblet til britiske præferencevægte.

Der er foretaget ændringer af ansøgers indsendte analyse og antagelser, så den bedst muligt afspejler det mest sandsynlige forløb i dansk klinisk praksis. Dette inkluderer bl.a. ændringer i fremskrivningerne af OS, den relative dosisintensitet (RDI) samt ændringer i, hvilke HRQoL-vægte der anvendes i PFS-stadiet.

Resultatet af Medicinerådets hovedanalyse viser, at de gennemsnitlige meromkostninger ved ibrugtagning af sacituzumab govitecan er ca. [REDACTED] DKK, mens den gennemsnitlige effektgevinst er ca. 0,29 kvalitetsjusterede leveår (QALY). Det svarer til en inkrementel omkostningseffektivitetsratio på ca. [REDACTED] DKK pr. QALY. Resultaterne er præsenteret i Tabel 1-2. De inkrementelle omkostninger er næsten udelukkende drevet af lægemiddelomkostninger, mens QALY-gevinsten drives af den forlængede tid, patienterne gennemsnitligt er progressionsfri og i live ved behandling med sacituzumab govitecan.

Resultaterne er behæftet med usikkerhed, herunder andelen af patienter, der overlever på behandling med sacituzumab govitecan ud over den observerede tidsperiode i studiet. Medicinerådet vælger på baggrund af klinisk erfaring med patientgruppen i dansk praksis at fremskrive OS-data, så der ikke er nogen langtidsoverlevende efter ca. 5 år. Hvis OS ekstrapoleres med andre klinisk plausible fordelinger end den, der anvendes i hovedanalysen, estimeres det, at ICER'en vil befinde sig mellem ca. [REDACTED] DKK og [REDACTED] DKK. Medicinerådet har også undersøgt betydningen af den relative dosisintensitet (RDI). Ved antagelse om en RDI på 100 % for begge behandlingsarme øges ICER til ca. [REDACTED] DKK pr. vundet QALY.

Overordnet er livskvalitetsdata fra ASCENT usikkert pga. studiets open-label-design og forskellene i svarprocent/*missing*-besvarelse. Her ses generelt færre besvarelser blandt de patienter, der modtog behandling med komparator. Desuden bidrager konvertering og anvendelse af britiske præferencevægte til usikkerhed om de estimerede HRQoL-vægte.



Tabel 1-2. Resultatet af Medicinrådets sundhedsøkonomiske hovedanalyse, diskonterede tal, DKK

	Sacituzumab govitecan	TPC	Forskel
Totale omkostninger (beregnet med AIP)	498.086	78.872	419.214
Totale omkostninger (beregnet med SAIP)	■	■	■
Totale leveår	1,18	0,74	0,44
Totale QALY	0,77	0,47	0,29
Forskel i omkostninger pr. vundet QALY (ICER)	Beregnet med AIP:		1.434.562
	Beregnet med SAIP:		■

Budgetkonsekvenser

Medicinrådet vurderer, at budgetkonsekvenserne for regionerne ved anbefaling af sacituzumab govitecan som mulig standardbehandling vil være ca. ■ DKK i år 5 sammenlignet med kemoterapi. Når analysen er udført med AIP, er budgetkonsekvenserne ca. 25,0 mio. DKK. Dette estimat er baseret på et patientoptag på 32 patienter i år 1 og 60 patienter om året i år 2-5.



Indholdsfortegnelse

1.	Baggrund	10
1.1	Om vurderingen	10
1.2	Metastatisk triple-negativ brystkræft	10
1.3	Sacituzumab govitecan	11
1.4	Nuværende behandling	11
2.	Effekt og sikkerhed	13
2.1	Litteratursøgning.....	13
2.2	Kliniske studier.....	14
2.2.1	ASCENT.....	15
2.3	Population, intervention, komparator og effektmål.....	16
2.3.1	Population.....	18
2.3.2	Intervention	20
2.3.3	Komparator	20
2.3.4	Effektmål	21
2.4	Sammenligning af effekt	22
2.4.1	Analysemetode for sammenligning af effekt.....	22
2.4.2	Oversigt over effektestimater	22
2.4.3	Samlet overlevelse (OS)	22
2.4.4	Progressionsfri overlevelse (PFS)	25
2.4.5	Helbredsrelateret livskvalitet (EORTC-QLQ-C30)	27
2.5	Sammenligning af sikkerhed	29
2.6	Usikkerheder i datagrundlaget for klinisk effekt og sikkerhed	31
3.	Sundhedsøkonomisk analyse	32
3.1	Indsendte analyser.....	32
3.2	Analyseperspektiv.....	32
3.3	Model.....	33
3.4	Opgørelse af helbredsrelateret livskvalitet.....	34
3.5	Omkostninger	36
3.5.1	Lægemiddelomkostninger	36
3.5.2	Hospitalsomkostninger	37
3.5.3	Bivirkningsomkostninger	39
3.5.4	Efterfølgende behandlinger	40
3.5.5	Patientomkostninger	41
3.6	Opsummering af ændringer fra ansøgers analyse til Medicinrådets hovedanalyse	42
3.7	Resultater.....	42
3.7.1	Resultat af Medicinrådets hovedanalyse.....	42
3.7.2	Medicinrådets følsomhedsanalyser	43



4.	Budgetkonsekvenser	48
4.1	Estimat af patientantal og markedsandel	48
4.2	Resultat af budgetkonsekvensanalysen	48
5.	Diskussion.....	49
6.	Referencer	51
7.	Sammensætning af fagudvalg.....	53
8.	Versionslog	55
9.	Bilag.....	56
9.1	Bilag – uønskede hændelser	56
9.2	Bilag – vurdering af ekstrapolering	57
9.3	Bilag – livskvalitet.....	61
9.4	Bilag.....	62

Sådan udarbejder Medicinrådet sine anbefalinger

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

Fagudvalgene består af læger, patienter, farmaceuter, sygeplejersker og andre, som bidrager med afgørende viden om sygdom og behandling på hver deres område. Fagudvalgene vurderer og analyserer sagens datagrundlag med fokus på at kortlægge lægemidlets effekter, bivirkninger og omkostninger.

Sekretariatet understøtter fagudvalgene som proces- og metodeansvarlig og bidrager herudover med sundhedsvidenskabelige, biostatistiske, sundhedsøkonomiske, juridiske og kommunikative kompetencer.

Fagudvalgene og sekretariatet udarbejder i fællesskab udkast til den vurderingsrapport, som danner grundlag for Rådets beslutning.

Rådet træffer de endelige beslutninger om at anbefale eller ikke anbefale nye lægemidler og indikationsudvidelser.

Læs mere om Medicinrådets proces og metode for vurdering af nye lægemidler på www.medicinraadet.dk.

Se fagudvalgets sammensætning på side 53.



Begreber og forkortelser

BICR:	<i>Blinded independent central review</i>
DOR:	<i>Duration of response</i>
EMA:	Det Europæiske Lægemiddelagentur (<i>European Medicines Agency</i>)
EORTC:	<i>European Organisation for Research and Treatment of Cancer</i>
EPAR:	<i>European Public Assessment Report</i>
ER:	<i>Estrogen receptor</i>
HER2:	<i>human epidermal receptor-2</i>
HR:	<i>Hazard ratio</i>
HRQoL:	Helbredsrelateret livskvalitet (<i>Health-related quality of life</i>)
ITT:	<i>Intention-to-treat</i>
mTNBC:	<i>Metastatic triple-negative breast cancer</i>
OR:	<i>Odds ratio</i>
ORR:	Objektiv responsrate
OS:	Samlet overlevelse
PD-L1:	<i>Programmed death ligand-1</i>
PFS:	<i>Progression free survival</i>
PICO:	Population, intervention, komparator og effekt mål
PP:	<i>Per Protocol</i>
RCT:	Randomiseret kontrolleret studie (<i>Randomised Controlled Trial</i>)
RDI:	Relativ dosisintensitet
RR:	Relativ risiko
SD:	<i>Standard deviation</i>
SMD:	<i>Standardized Mean Difference</i>
TPC:	<i>Treatment per physicians choice</i>
TTD:	<i>Time to discontinuation</i>
TTR:	Tid til respons



1. Baggrund

1.1 Om vurderingen

Medicinerådet har vurderet sacituzumab govitecan til behandling af voksne patienter med ikke-resektabel eller metastatisk triple-negativ brystkræft (mTNBC), som har fået to eller flere tidligere systemiske behandlinger, heraf mindst en af dem for metastatisk sygdom.

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

Gilead Sciences Ireland fik markedsføringstilladelse til indikationen i Europa den 22. november 2021.

Vurderingen er baseret på dokumentation indsendt af Gilead Sciences Ireland. Denne rapport er udarbejdet i et samarbejde mellem Medicinerådets sekretariat, Medicinerådets fagudvalg vedr. brystkræft og Rådet. Det er alene Rådet, der kan beslutte, om lægemidlet skal anbefales som standardbehandling.

1.2 Metastatisk triple-negativ brystkræft

Brystkræft er en hyppig sygdom i Danmark med ca. 4.800 nye tilfælde årligt. Sygdommen kan opdeles i fire undertyper, afhængigt af om kræftcellerne er hormonfølsomme, dvs. om de udtrykker østrogenreceptor (ER) og/eller human epidermal vækstfaktorreceptor 2 (HER2). Udtrykker kræftcellerne ingen af disse receptorer, er sygdommen betegnet triple-negativ. Patienter med triple-negativ brystkræft er gennemsnitligt yngre, idet en højere andel af patienterne har arvelig brystkræft. Ved metastatisk sygdom har patienter med triple-negativ sygdom en markant dårligere prognose end patienter med HER2-positiv eller ER-positiv metastatisk brystkræft. Det skyldes, at triple-negativ brystkræft er en hurtigt progredierende sygdom, at der er kortere behandlingsrespons, og at der er færre effektive behandlingsmuligheder end ved de andre typer brystkræft [1].

I Danmark bliver omkring 300 patienter årligt diagnosticeret med tidlig (ikke-metastatisk) triple-negativ brystkræft [2,3]. Medicinerådet anslår, at ca. 25 % af disse patienter vil få uhelbredelig metastatisk tilbagefald på trods af (neo)adjuverende behandling med kemoterapi [4]. Derudover vil ca. 5 % have primær metastatisk sygdom på diagnosetidspunktet. Således får ca. 100 patienter årligt konstateret uhelbredelig triple-negativ brystkræft.

Patienter med uhelbredelig triple-negativ brystkræft er (som ved andre typer brystkræft) en heterogen population, der dels består af yngre patienter uden komorbiditet, dels af ældre patienter med væsentlig komorbiditet. Herudover kan brystkræftsygdommens udbredelse og lokalisering af metastaser medføre forskellige symptombilleder, der har indflydelse på behandlingsvalg. De hyppigste symptomer på metastatisk brystkræft er smerter, hoste og åndenød samt vægttab og træthed, og kun sjældent vil sygdommens



udbredelse og patientens almentilstand forhindre opstart af pallierende behandling. I et metastudie fra 2021 rapporteres der en incidens på 32 % for hjernemetastaser hos patienter med metastatisk triple-negativ brystkræft [5], omend der ikke screenes systematisk for dette i dansk klinisk praksis. Prognosen for populationen af patienter med triple-negativ metastatisk brystkræft er dårlig med en median overlevelse på 14,8 måneder.

Medicinrådet vurderer, at det er afgørende for patienterne, om behandlingen forlænger deres liv. Da det ikke er muligt at helbrede denne patientpopulation, er et andet vigtigt formål med behandlingen at forbedre patientens livskvalitet ved at symptomlindre uden at påføre markant flere bivirkninger.

1.3 Sacituzumab govitecan

Sacituzumab govitecan (Trodelvy) består af et monoklonalt antistof, der er koblet til en celledødsinducerende topoisomerase-I-hæmmer kaldet SN-38. Det monoklonale antistof, sacituzumab, genkender og binder til *human trophoblast cell-surface antigen 2* (Trop-2), som er et transmembrant glycoprotein, der er overudtrykt i flere kræftformer. Ved binding af sacituzumab internaliseres og frigives govitecan, som derefter interagerer med topoisomerase I. Det giver DNA-skade og fører til apoptose og celledød.

Sacituzumab govitecan er indiceret til behandling af voksne patienter med ikke-resektabel eller metastatisk triple-negativ brystkræft, som har fået to eller flere tidligere systemiske behandlinger, herunder mindst en af dem ved fremskreden sygdom.

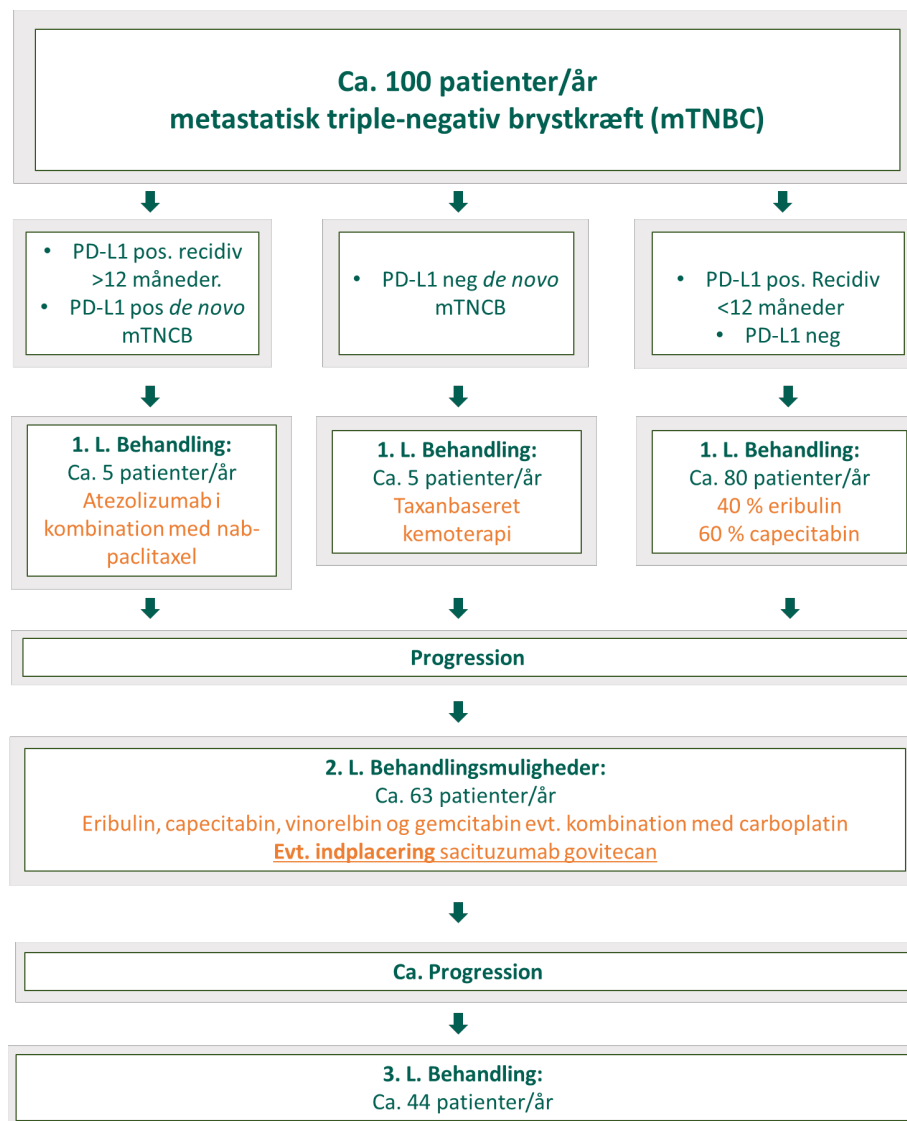
Sacituzumab govitecan har på nuværende tidspunkt ingen andre indikationer i EMA.

Den anbefalede dosis af sacituzumab govitecan er 10 mg/kg legemsvægt administreret som en intravenøs infusion én gang ugentligt på dag 1 og dag 8 af 21-dages behandlingsserier. Behandling bør fortsætte indtil sygdomsprogression eller uacceptabel toksicitet.

Sacituzumab govitecan har været igennem EMAs *accelerated assessment programme*.

1.4 Nuværende behandling

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



Figur 1. Oversigt over nuværende behandling af metastatisk triple-negativ brystkræft

Hvis der er gået mere end 12 måneder siden (neo)adjuverende behandling før recidiv, eller der er tale om *de novo* metastatisk triple-negativ brystkræft, og patienten er PD-L1-positiv, vil atezolizumab i kombination med nab-paclitaxel være 1. valg. Til PD-L1-negativ metastatisk triple-negativ brystkræft er der ikke nogen foretrukket 1. linje eller højere linje kemoterapi. Behandlingsvalget afhænger derfor af tidligere modtaget behandling, toksicitet, almentilstand, følgesygdomme og patientpræferencer. Med det *in mente* vil PD-L1-negative patienter med *de novo* metastatisk triple-negativ brystkræft typisk få tilbudt taxanbaseret kemoterapi.

Resterende patienter, der er PD-L1-positive, og som får recidiv mindre end 12 måneder efter endt adjuverende behandling – eller er PD-L1-negative – vil få tilbudt et andet kemoterapiregime, hvor valget af kemoterapi fx kan være capecitabin, eribulin eller carboplatin/gemcitabin. Ved progression efter 1. linjebehandling er behandlingsvalg i høj grad individualiseret den enkelte patient [6]. Behandlingsalgoritmen er skitseret i Figur 1.



Jf. sacituzumab govitecan's indikation skal mTNBC-patienter med *de novo* sygdom modtage to linjer systemisk behandling, før de er indiceret til behandling med sacituzumab govitecan.

2. Effekt og sikkerhed

2.1 Litteratursøgning

Ansøger har inkluderet et direkte sammenlignende studie af sacituzumab govitecan over for enkeltstof kemoterapi og har derfor ikke udført nogen systematisk litteratursøgning. Denne tilgang er i overensstemmelse med Medicinrådets metoder.



2.2 Kliniske studier

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

Studienavn [NCT-nummer]	Population	Intervention	Komparator	Effekt mål	Anvendt i den sundheds- økonomiske analyse
ASCENT [NCT02574455]	Voksne patienter med ikke-resektabel eller metastatisk triple-negativ brystkræft (mTNBC), som har fået to eller flere tidligere systemiske behandlinger, herunder mindst en af dem ved metastatisk sygdom.	Sacituzumab govitecan: 10 mg/kg legemsvægt administreret som en intravenøs infusion én gang ugentligt på dag 1 og dag 8 af 21-dages behandlingscyklusser.	Kemoterapi: Eribulin, capecitabin, vinorelbin eller gemcitabin. Alle som monoterapi.	<u>Primære</u> Progressionsfri overlevelse (PFS) (hjernermetastase negative (BM-ve) population, bedømt af et blindet uafhængigt central review BICR) <u>Sekundære</u> Progressionsfri overlevelse (PFS) (alle randomiserede patienter; investigatorbedømt) Samlet overlevelse (OS) Responstrate (ORR) Varighed af respons (DOR) Tid til respons (TTR) Helbredsrelateret livskvalitet Sikkerhed	Data for samlet overlevelse (OS), progressionsfri sygdom (PFS), <i>time to discontinuation</i> (TTD), helbredsrelateret livskvalitet og sikkerhed.

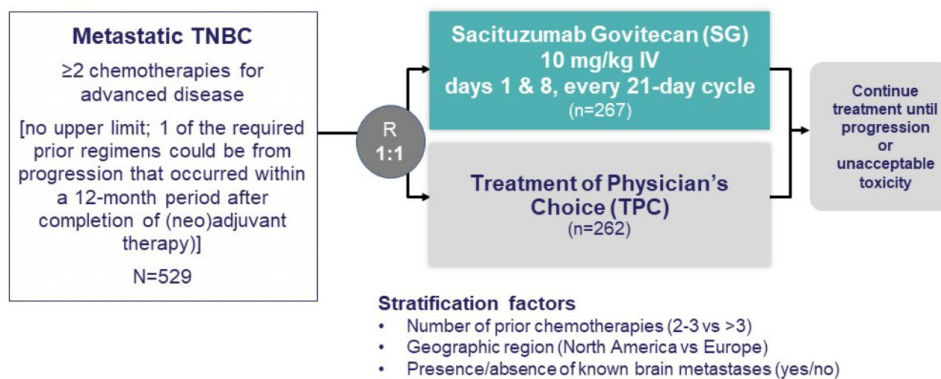


2.2.1 ASCENT

Det inkluderede studie ASCENT er et internationalt, multicenter, open-label, randomiseret fase III-studie til patienter med lokal fremskreden eller metastatisk TNBC, som var refraktære eller havde progression efter at have modtaget mindst to tidligere kemoterapiregimer (heraf det ene taxanbaseret) og heraf mindst én tidligere behandling for metastatisk sygdom.

I en ITT-population på 529 patienter blev 267 patienter randomiseret til at modtage sacituzumab govitecan 10 mg/kg intravenøst på dag 1 og 8 i en 21-dages behandlingscyklus indtil sygdomsprogression eller uacceptabel toksicitet. 262 patienter blev randomiseret til at modtage *treatment per physicians choice* (TPC), som bestod af enten: eribulin (53,1 %), capecitabin (12,6 %), gemcitabin (14,5 %) eller vinorelbin (19,8 %) som enkeltstofbehandling indtil sygdomsprogression eller uacceptabel toksicitet. Cross-over var ikke tilladt.

Studiets primære endemål var PFS for patienter uden hjernemetastaser. Sekundære endemål inkluderede: investigatorbedømt PFS i ITT-populationen, OS, ORR, DOR, TTR, helbredsrelateret livskvalitet og sikkerhed. Stratificeringsfaktorer var tidligere antal behandlinger, erkendte hjernemetastaser samt region (Nordamerika vs. Europa). Median opfølgningstid er 17,7 måneder (spænd: 5,8; 28,1)



Figur 2. Studiedesign for ASCENT



2.3 Population, intervention, komparator og effektmål

Tabel 2-1. Oversigt over PICO i ansøgningen og Medicinrådets vurdering af disse

	Anvendt i sammenligning af effekt og sikkerhed	Medicinrådets vurdering	Anvendt i den sundhedsøkonomiske analyse
Population	Voksne patienter med ikke-resektabel eller metastatisk triple-negativ brystkræft (mTNBC), som har fået to eller flere tidligere systemiske behandlinger (heraf mindst ét taxanbaseret), herunder mindst en af dem ved metastatisk sygdom.	Medicinrådet vurderer, at færre danske patienter med triple-negativ brystkræft, der er progredieret på førstelinjebehandling for metastatisk sygdom, vil være i performancestatus 0.	Den sundhedsøkonomiske analyse tager udgangspunkt i ITT-populationen fra ASCENT.
Intervention	Sacituzumab govitecan: 10 mg/kg legemsvægt administreret som en intravenøs infusion én gang ugentligt på dag 1 og dag 8 af 21-dages behandlingscyklusser. Ansøger antager en relativ dosisintensitet (RDI) på 94,2 %.	Der er begrænset erfaring med sacituzumab govitecan i Danmark, men Medicinrådet estimerer, at den relative dosisintensitet i dansk klinisk praksis vil være omkring 75 %.	I den sundhedsøkonomiske analyse anvendes samme dosis som i ASCENT, dog antages en RDI på 75 % i Medicinrådets hovedanalyse, se afsnit 2.3.3.
Komparator	TPC: <ul style="list-style-type: none">eribulin (1,4 mg/m² kropsoverfladeareal [Nordamerika] eller 1,23 mg/m² [Europa]) intravenøst på dag 1 og 8 af en 21-dages cyklusvinorelbin (25 mg/m² intravenøst på dag 1 ugentligt)capecitabin (1.000 til 1.250 mg/m²) oralt to gange	Medicinrådet vurderer, at fordelingen af patienter i TPC-armen mellem de fire kemoterapiregimer i studiet svarer nogenlunde til dansk klinisk praksis i 2. linjebehandling af metastatisk triple-negativ brystkræft. Dosis kan variere lidt ift. dansk klinisk praksis, og gemcitabin gives nogle steder kun i kombination med carboplatin.	I den sundhedsøkonomiske analyse tilpasses dosis for lægemidlerne i TPC-armen dansk klinisk praksis, og der antages en RDI på 75 % i Medicinrådets hovedanalyse, se afsnit 2.3.3.



	Anvendt i sammenligning af effekt og sikkerhed	Medicinrådets vurdering	Anvendt i den sundhedsøkonomiske analyse
	<p>dagligt på dag 1 til 14 i en 21-dages cyklus</p> <ul style="list-style-type: none">gemcitabin (800 til 1.200 mg/m²) intravenøst på dag 1, 8 og 15 i en 28-dages cyklus <p>Alle som monoterapi</p> <p>Ansøger antager 100 % RDI</p>	<p>Medicinrådet estimerer den relative dosisintensitet i dansk klinisk praksis til at være ca. 75 %.</p>	
Effekt mål	<p>Progressionsfri overlevelse (PFS) (hjernemetastase negative (BM-ve) population, bedømt af BICR)</p> <p>Progressionsfri overlevelse (PFS) (alle randomiserede patienter; investigatorbedømt)</p> <p>Samlet overlevelse (OS)</p> <p>Responsrate (ORR)</p> <p>Varighed af respons (DOR)</p> <p>Tid til respons (TTR)</p> <p>Helbredsrelateret livskvalitet (EORTC-QLQ-C30)</p> <p>Sikkerhed</p>	<p>Medicinrådet inkluderer PFS, OS og livskvalitet som relevante effektmål.</p>	<p>Effektmålene OS og PFS indgår i den sundhedsøkonomiske analyse.</p> <p>EORTC-QLQ-C30-besvarelsenerne er konverteret til EQ-5D-3L-data og koblet til britiske præferencevægte for at estimere de HRQoL-vægte, som benyttes i den sundhedsøkonomiske analyse.</p> <p>Studiedata for bivirkninger af mindst grad 3 inkluderes i den sundhedsøkonomiske analyse.</p>



2.3.1 Population

Tabel 2-2. Baselinekarakteristika for ITT-population i ASCENT

Karakteristika	Sacituzumab govitecan (n = 267)	TPC (n = 262)
Kvinder, n (%)	265 (99)	262 (100)
Median alder, år (spænd)	54 (27, 82)	53 (27, 81)
Race		
Hvid	215 (81)	203 (78)
Sort	28 (11)	34 (13)
Asiat	13 (5)	9 (3)
Anden	11 (4)	16 (6)
ECOG PS		
0	121 (45)	108 (41)
1	146 (55)	154 (59)
<i>BRCA1/2</i> mutationsstatus		
Positiv	20 (8)	23 (9)
Negativ	150 (56)	146 (56)
TNBC ved initial diagnose		
Ja	192 (72)	180 (69)
Nej	75 (28)	82 (31)
Antal tidligere systemiske behandlinger		
Median (spænd)	4 (2, 17)	4 (2, 14)
Mean (SD)	5 (2)	5 (2)
2 terapier	33 (12)	32 (12)
3 terapier	66 (25)	60 (23)
≥ 4 terapier	168 (63)	170 (65)
Setting af tidligere behandling		
Adjuverende	161 (60)	148 (57)
Neoadjuverende	124 (46)	125 (48)
Metastatisk	258 (97)	260 (99)
Lokalt fremskreden sygdom	10 (4)	5 (2)



Karakteristika	Sacituzumab govitecan (n = 267)	TPC (n = 262)
Type af tidligere behandling		
Systemisk kemoterapi eller immunterapi	267 (100)	262 (100)
Kirurgi	252 (94)	250 (95)
Radioterapi (non-brain)	223 (84)	206 (79)
Mest hyppige tidligere kemoterapi		
Cyclophosphamid	221 (83)	216 (82)
Paclitaxel	204 (76)	210 (80)
Capecitabin	171 (64)	183 (70)
Carboplatin	164 (61)	179 (68)
Doxorubicin	142 (53)	141 (54)
Docetaxel	101 (38)	83 (32)
Tidligere behandlet med PD-1/PD-L1-hæmmere	79 (30)	74 (28)
Mest hyppige tumorlokalisering		
Lever	131 (49)	115 (44)
Knogle	107 (40)	114 (44)
Mediastinale lymfeknuder	62 (23)	63 (24)
Aksillære lymfeknuder	61 (23)	68 (26)
	59 (22)	78 (30)

Baselinekarakteristika i ITT-populationen er velbalancerede mellem armene.

ASCENT randomiserede 529 patienter til behandling i forholdet 1:1. Patienter med hjernemetastaser blev MR-scannet og kunne inkluderes, hvis de var passende behandlet op til, stabile i minimum 4 uger og uden behov for højdosis steroidbehandling eller antiepileptika. Disse kriterier vedr. hjernemetastaser medførte, at 26 patienter blev ekskluderet ved screening, og i alt blev der inkluderet 61 patienter (11,5 % af studiepopulationen) med erkendte hjernemetastaser.

I ASCENT's inklusionskriterier er triple-negativ brystkræft defineret som < 1 % receptorekspression (ER/PR/HER2) ved *in situ* hybridisering. Det er en lavere tærskelværdi end i dansk klinisk praksis, hvor der skelnes ved 10 % receptorekspression. Studiepopulationen havde en performanscore på 0 (~41-45 %) og 1 (55-59 %) og modtaget median fire tidligere behandlinger. En højere andel af patienter i TPC-armen forlod studiet efter randomisering (14,5 % i TPC-arm vs. 3,4 % i SG-arm).



Medicinerådets vurdering af population

Medicinerådet vurderer, at der er færre danske patienter med metastatisk triple-negativ brystkræft med progression efter førstelinjebehandling, der vil være i performancestatus 0, end der er i ASCENT-studiet. Det betyder, at studiepopulationen i ASCENT er positivt selekteret for patienter i god almentilstand, og derved er der risiko for mindre effekt og sværere bivirkninger i en dansk patientpopulation.

Studiepopulationen i ASCENT afspejler overordnet en tungt behandlet studiepopulation, der har modtaget median 4 og op til 17 behandlinger. I en tungt behandlet patientpopulation er den kliniske erfaring, at det er sværere at opnå et tumorrespons på ny behandling. Samtidig kan en tungt behandlet studiepopulation også betyde, at flere patienter har en mindre aggressiv sygdom, og at de derfor når flere behandlingslinjer.

Medicinerådet antager, at den høje andel patienter, der forlod TPC-armen, hænger sammen med open-label designet i ASCENT. Der er en risiko for, at de 14,5 % i TPC-armen, der forlod studiet efter randomisering, kan have introduceret bias, hvis disse patienter ikke var jævnt fordelt i forhold til patientkarakteristika.

2.3.2 Intervention

Sacituzumab govitecan administreres som 10 mg/kg legemsvægt intravenøst én gang ugentligt på dag 1 og dag 8 af 21-dages behandlingsserier.

Den relative dosisintensitet af sacituzumab govitecan i ASCENT er 94,2 %.

For at forhindre infusionsreaktioner med sacituzumab govitecan anbefales det at præmedicinere med H1- og H2-blokkere eller kortikosteroider.

Medicinerådets vurdering af intervention

Medicinerådet estimerer den relative dosisintensitet i dansk klinisk praksis til at være omkring 75 % og ikke 94,1 % som i ASCENT. Det skyldes, at man i dansk klinisk praksis ikke vil give G-CSF profylaktisk, og at man ved hæmatologisk toksicitet vil dosisreducere lægemidlet, før man giver G-CSF-støtte.

Medicinerådet bemærker, at der er en risiko for, at lægemidlets effekt vil være mindre end i ASCENT, hvis der anvendes en lavere relativ dosisintensitet.

Medicinerådet bemærker, at der kan være problemer med at anskaffe antipyretika H1 og H2 i Danmark i forhold til den anbefalede præmedicinering.

2.3.3 Komparator

Ansøger antager følgende doser for de fire typer kemoterapi, der anvendes i ASCENT:

- eribulin 1,4 mg/m² kropsoverfladeareal [Nordamerika] eller 1,23 mg/m² [Europa] intravenøst på dag 1 og 8 i en 21-dages serie. **53,1 %** modtog eribulin i TPC-armen i ASCENT.
- vinorelbin 25 mg/m² intravenøst ugentligt på dag 1. **19,8 %** modtog vinorelbin i TPC-armen i ASCENT.



- capecitabin 1.000 til 1.250 mg/m² oralt to gange dagligt på dag 1 til 14 i en 21-dages serie. **12,6 %** modtog capecitabin i TPC-armen i ASCENT.
- gemcitabin 800 til 1.200 mg/m² intravenøst på dag 1, 8 og 15 i en 28-dages serie. **14,5 %** modtog gemcitabin i TPC-armen i ASCENT.

Medicinrådets vurdering af komparator

I dansk klinisk praksis administreres eribulin 1,23 mg/m² intravenøst på dag 1 og 8 af en 21-dages serie.

Vinorelbin 80 mg/m² administreres peroralt på dag 1 ugentligt – alternativt 35 mg/m² intravenøst – i modsætning til i ASCENT, hvor dosis er 25 mg/m² intravenøst.

Capecitabin 1.000 eller 1.250 mg/m² administreres peroralt to gange dagligt på dag 1 til 14 i en 21-dages serie.

Gemcitabin 1.000 mg/m² administreres intravenøst to gange over en 21-dages serie og nogle steder kun i kombination med carboplatin.

Medicinrådet vurderer, at fordelingen af patienter i TPC-armen mellem de fire kemoterapiregimer i studiet svarer nogenlunde til dansk klinisk praksis for 2. linjebehandling af metastatisk triple-negativ brystkræft.

Den relative dosisintensitet er ikke rapporteret for TPC i ASCENT. Medicinrådet estimerer, at den relative dosisintensitet i dansk klinisk praksis vil være ca. 75 %.

Medicinrådet bemærker, at TPC kan repræsentere et indskrænket valg i ASCENT. Det betyder, at der fx er ~30 % af studiepopulationen i ASCENT, som ikke tidligere har modtaget carboplatin, for hvem platinbaseret kemoterapi kunne være relevant i 2. linje. Dette gælder særligt for patienter med *BRCA*-mutationer. Samme forhold gælder for de ~17 % i studiet, der ikke tidligere havde modtaget antracyclinbehandling, og som heller ikke kunne modtage denne behandling i TPC-armen.

2.3.4 Effektmål

Ansøger har indsendt data for PFS for patienter uden hjernemetastaser (BM-ve population), bedømt ved BICR. Sekundære endemål inkluderer: PFS i alle randomiserede patienter (investigatorbedømt), OS, responsrate (ORR), varighed af respons (DOR), tid til respons (TTR), helbredsrelateret livskvalitet og sikkerhed.

Medicinrådets vurdering af effektmål

Medicinrådet har ikke inkluderet data vedr. responsrater i denne vurdering, fordi PFS og OS anses for dækkende for evalueringen af effekt. Derudover bemærker Medicinrådet, at OS bør være primært endemål i en patientpopulation med en meget dårlig prognose, hvor median OS er opgjort til 14,8 måneder fra diagnostetidspunkt for hele gruppen af patienter med metastatisk TNBC [7].



2.4 Sammenligning af effekt

2.4.1 Analysemetode for sammenligning af effekt

Ansøgers valg af analysemetode

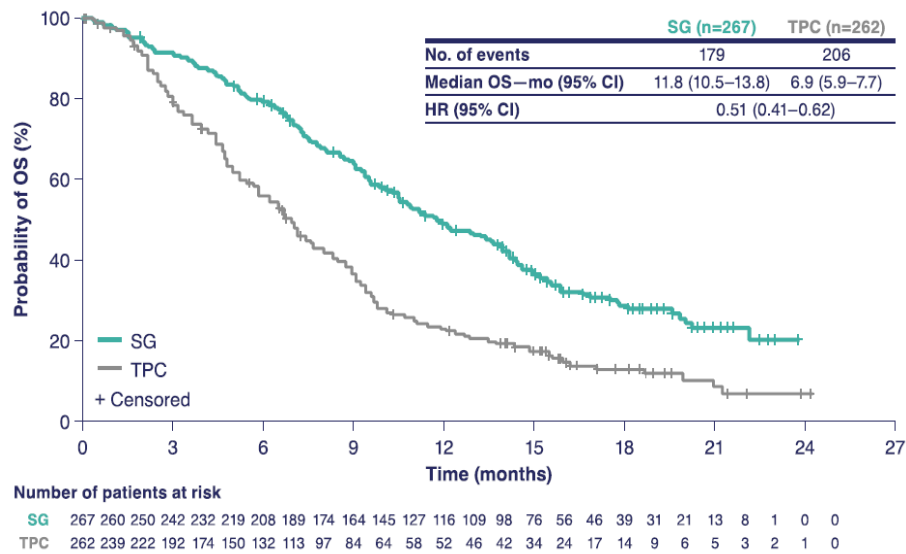
Direkte sammenligning på baggrund af ASCENT.

2.4.2 Oversigt over effektestimater

Effektmål	Sacituzumab govitecan	TPC	Resultat
Median OS	11,8 måneder (95 % CI: 10,5; 13,8)	6,9 måneder (95 % CI: 5,9; 7,7)	4,9 måneder HR: 0,51 (95 % CI: 0,41; 0,62)
Median PFS	4,8 måneder (95 % CI: 4,1; 5,8)	1,7 måneder (95 % CI: 1,5; 2,5)	3,1 måneder HR: 0,43 (95 % CI: 0,35; 0,54)
EORTC QLQ-30 GHS/QoL	0,66 (95 % CI: -2,21; 3,53)	-3,42 (95 % CI: -6,77; -0,08)	4,08 point (95% CI: 0,82; 7,35)
Uønskede hændelser grad 3 eller højere	188/258 (72,9 %)	145/244 (64,7 %)	8,14 %-point (95% CI: -0,15; 16,42)

2.4.3 Samlet overlevelse (OS)

Data fra ASCENT viser, at patienter i sacituzumab govitecan-armen har en median overlevelse på 11,8 måneder, og patienter i TPC-armen har en median overlevelse på 6,9 måneder. Det er en forskel i median overlevelse på 4,9 måneder med en hazard ratio for død på 0,51 (95 % CI: 0,41; 0,62). Median opfølgningstid er 17,7 måneder, og antallet af hændelser er 179/267 i sacituzumab govitecan-armen (67 %) og 206/262 i TPC-armen (79 %). Cross-over var ikke tilladt i ASCENT.



Figur 3. OS for ITT-populationen i ASCENT

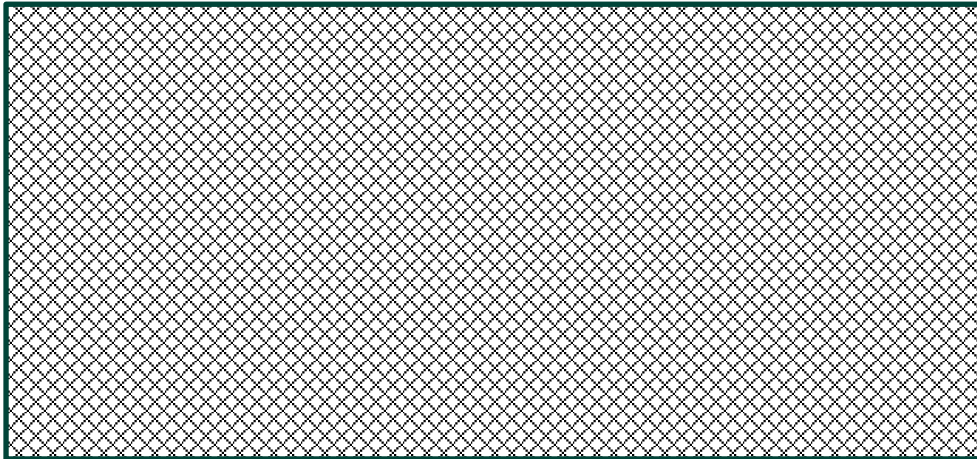
CI = confidence interval; HR = hazard ratio; ITT = intention-to-treat; OS = overall survival; SG = sacituzumab govitecan; TPC = treatment of physician's choice.

Medicinerådets vurdering af samlet overlevelse (OS)

ASCENT-studiet viser, at patienterne lever længere ved behandling med sacituzumab govitecan sammenlignet med kemoterapi. Medicinerådet vurderer, at OS-data fra ASCENT er relativt modne, på baggrund af at mindst 2/3 af studiepopulationen har oplevet et event, og at opfølgningstiden er væsentligt længere end tiden til den median samlede overlevelse.

Samlet overlevelse data (OS) i den sundhedsøkonomiske analyse

For at estimere de samlede forventede sundhedsgevinster og omkostninger forbundet med at anvende sacituzumab govitecan er det nødvendigt at ekstrapolere de observerede OS-data, da opfølgningen i ASCENT er kortere end den anvendte tidshorisont i den sundhedsøkonomiske analyse. Ansøger har valgt en log-logistisk fordeling til at ekstrapolere OS-data fra ASCENT-studiet for både sacituzumab govitecan og TPC, se Figur 4. Ansøgers udvælgelse af de parametriske funktioner, der er anvendt til at ekstrapolere det observerede OS-data, beskrives nærmere nedenfor.



Figur 4. Ansøgers estimerede og ekstrapolerede OS-kurver for sacituzumab govitecan og TPC (log-logistisk) samt observeret OS-data fra ASCENT-studiet

Ansøger vurderer, på baggrund af en række statistiske tests, at OS-kurverne for hhv. sacituzumab govitecan og TPC ikke kan antages at være proportionelle, og vælger derfor at ekstrapolere OS for sacituzumab govitecan og TPC separat.

Ansøger vurderer, at den log-logistiske og den log-normale fordeling er de mest klinisk plausible fordelinger, idet disse funktioners hazards initialt er stigende og herefter aftagende over tid. Ansøger vælger den log-logistiske fordeling, da ansøger forventer, at behandlingernes hazard-funktioner vil konvergere over tid, svarende til en aftagende effekt af sacituzumab govitecan. De underliggende hazard-funktioner for de log-logistiske fordelinger er præsenteret i Figur 13 i bilag 9.2. Samtidig mener ansøger, at den log-logistiske fordeling repræsenterer det bedste statistiske fit (jf. AIC/BIC se Tabel 9-1 i bilag 9.2), og at fordelingen har et godt visuelt fit til Kaplan-Meier-data og hazard funktionerne. De øvrige ekstrapolerede fordelinger er præsenteret i Figur 15 og Figur 16 i bilag 9.2.

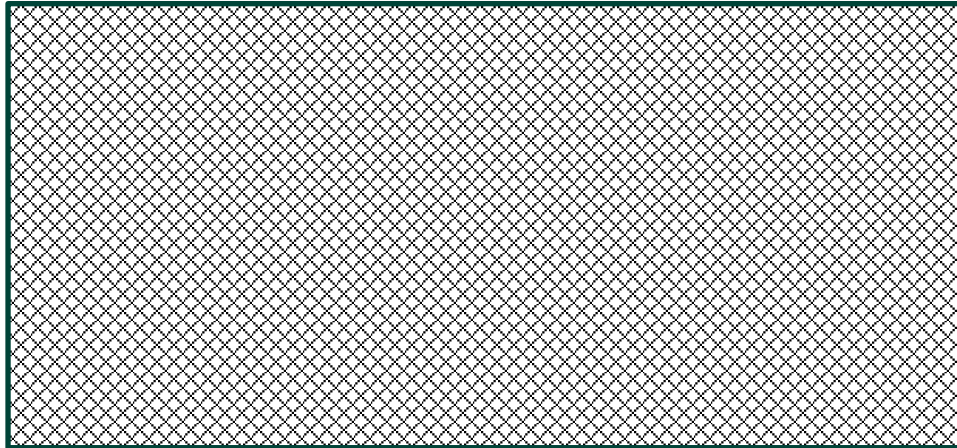
Medicinrådets vurdering af ekstrapolerede data for OS

Ekstrapolering af overlevelsen blandt patienter i behandling med sacituzumab govitecan er vanskelig og usikker, da der ikke er klinisk erfaring med behandlingen i Danmark. Medicinrådet vurderer dog, på baggrund af kendskabet til patientgruppen i praksis, at ansøgers ekstrapolering af OS-kurven med den log-logistiske funktion for sacituzumab govitecan-armen ikke er klinisk plausible, da valget af denne funktion resulterer i, at der vil være nogle langstidsoverlevende (5 % i år 5 og 2 % i år 10), se bilag 9.2. Samtidig forventer Medicinrådet, at den underliggende OS hazard-funktion for patienter med metastatisk triple-negativ brystkræft vil være konstant eller stigende over tid. På baggrund af dette, og at Weibull har det bedste statistiske fit for OS for sacituzumab govitecan-armen (jf. AIC/BIC, se bilag 9.2), vælger Medicinrådet at anvende en Weibull-funktion til ekstrapolering af OS-data for sacituzumab govitecan, se Figur 5.

Medicinrådet vurderer, at ansøgers ekstrapolering af OS-kurven med den log-logistiske funktion for TPC-armen ikke er klinisk plausible, da den estimerer, at en mindre andel af



patienterne vil være i live efter 5 år. På baggrund af dette, og at der ikke er nogen kliniske argumenter for, at den underliggende hazard-funktion skulle være forskellig mellem armene, vælger Medicinrådet også at anvende en Weibull-funktion til ekstrapolering af OS-data for TPC. Den underliggende hazard-funktion ved valg af Weibull-funktion er præsenteret i bilag 9.2.



Figur 5. Medicinrådets valg af ekstrapolering for OS for SG og TPC (Weibull)

De gennemsnitlige og mediane OS-estimer baseret på Medicinrådets valg af parametriske fordelinger er præsenteret i Tabel 2-3.

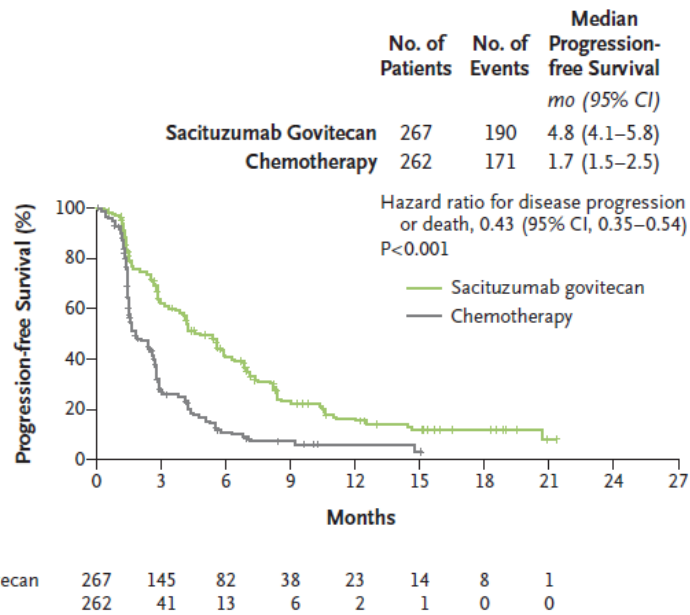
Tabel 2-3. Medicinrådets antagelser vedr. den mediane og gennemsnitlige OS, ikke-diskonterede tal

Behandling	Anvendt parametriske funktion	Median i modellen [måneder]	Gennemsnit i modellen [måneder]	Median fra ASCENT [måneder]
Sacituzumab govitecan	Weibull	12,1	14,3	11,8
TPC	Weibull	7,2	8,9	6,9

2.4.4 Progressionsfri overlevelse (PFS)

PFS er et sammensat effektmål og et surrogatmål for overlevelse (OS) og bruges til at skelne mellem patienter, som opnår en stabilisering/forbedring af symptomer, og patienter, som progredierer eller dør.

Data for PFS fra ASCENT viser, at patienter i sacituzumab govitecan-armen har en median progressionsfri overlevelse på 4,8 måneder (95 % CI: 4,1; 5,8), og patienter i TPC-armen har en median progressionsfri overlevelse på 1,7 måneder (95 % CI: 1,5; 2,5). Det er en forskel i median progressionsfri overlevelse på 3,1 måneder med en hazard ratio for progression eller død på HR: 0,43 (95 % CI: 0,35; 0,54). Antallet af hændelser i sacituzumab govitecan-armen er 190/267 (71 %) og i TPC-armen 171/262 (65 %).



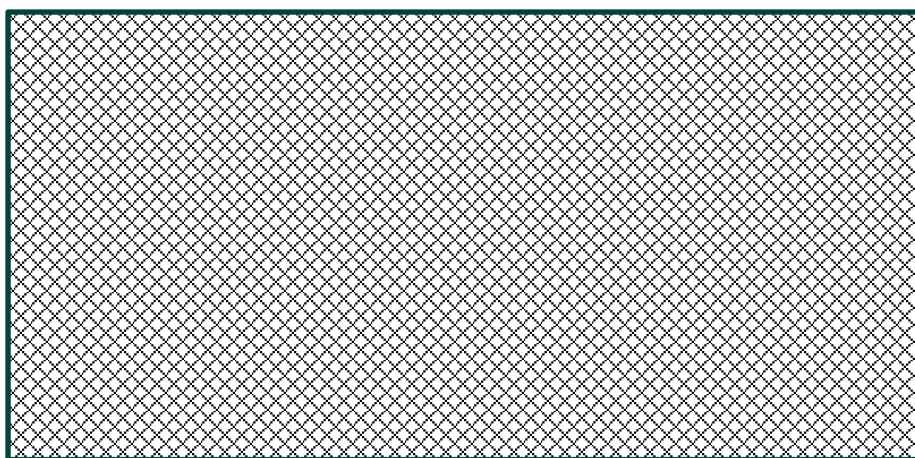
Figur 6. PFS for ITT-populationen i ASCENT

Medicinerådets vurdering af samlet progressionsfri overlevelse (PFS)

Medicinerådet vurderer, at data er modne med en lang opfølgningstid i forhold til den mediane progressionsfri overlevelse. Medicinerådet bemærker, at der ikke er vist en korrelation mellem PFS og OS ved behandling af metastatisk brystkræft i 2. linje med antistofkonjugat.

Progressionsfri overlevelsesdata (PFS) til brug i den sundhedsøkonomiske analyse

Ansøger har, på samme vis som for OS-data, ekstrapoleret PFS-data i den sundhedsøkonomiske analyse. Ansøger har valgt en log-logistisk fordeling til at ekstrapolere PFS-data fra ASCENT-studiet for både sacituzumab govitecan og TPC, se Figur 7. Ansøgers proces for udvælgelse af de parametriske funktioner og argumentation for valg er den samme som beskrevet for OS.



Figur

7. Ansøgers estimerede og ekstrapolerede PFS for sacituzumab govitecan og TPC (log-logistisk)



AIC/BIC for fordelingerne for PFS er præsenteret i bilag 9.2. De underliggende hazard-funktioner for de log-logistiske fordelinger er præsenteret i bilag 9.2. De øvrige ekstrapolerede fordelinger er præsenteret i Figur 18 og Figur 19 i bilag 9.2.

Medicinerådets vurdering af ekstrapolerede data for PFS

Medicinerådet accepterer ansøgers valg om at anvende den log-logistiske fordeling til at ekstrapolere PFS-data i begge armene, da denne fordeling har et godt statistisk fit til PFS-data fra ASCENT-studiet (jf. AIC/BIC, se Tabel 9-2 i bilag 9.2), som Medicinerådet vurderer er relativt modne. Medicinerådet bemærker dog, at valget af denne fordeling resulterer i, at PFS og OS vil krydse i modellen ved 37,7 måneder. Herved vil de patienter, der fortsat er i PFS-stadiet på dette tidspunkt (ca. 3 % af patienterne), gå direkte fra PFS-stadiet til stadiet død i modellen. Dette har minimal indflydelse på resultatet af analysen.

De gennemsnitlige og mediane PFS-estimer, der genereres i Medicinerådets analyse, er præsenteret i Tabel 2-4.

Tabel 2-4. Medicinerådets antagelser vedr. den mediane og gennemsnitlige PFS, ikke-diskonterede tal

Behandling	Anvendt parametrisk funktion	Median i modellen [måneder]	Gennemsnit i modellen [måneder]	Median fra ASCENT [måneder]
Sacituzumab govitecan	Log-logistisk	4,5	7,9	4,8
TPC	Log-logistisk	2,2	3,2	1,7

2.4.5 Helbredsrelateret livskvalitet (EORTC-QLQ-C30)

Effekt målet livskvalitet er i ASCENT målt ved hjælp af *European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire-Core 30* (EORTC-QLQ-C30).

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

Patienterne skulle besvare spørgeskemaet på dag 1 af hver 21-dages cyklus (indtil sygdomsprogression eller uacceptabel toksicitet) og ved et sidste studiebesøg (4 uger efter sidste dosis af behandling eller for tidlige studieafslutning). I ASCENT blev der opsamlet helbredsrelateret livskvalitetsdata fra patienter i ITT-populationen, der havde gennemført mindst ét EORTC QLQ-C30-spørgeskema ved baseline og mindst ét efter



baseline. Der blev maksimalt målt fra baseline til og med 30 dage efter sidste behandling. I SG-armen er der indsamlet livskvalitetsdata fra i alt 88,4 % af patienterne og tilsvarende på 69,8 % i TPC-armen, dog mangler der besvarelser fra 50 % af patienterne efter 3 seriers behandling i TPC-armen og 7 seriers behandling i SG-armen. En oversigt over de samlede antal besvarelser ved hver serie og *missing*-data kan findes i afsnit 9.3 i bilag.

Linear mixed-effect models for repeated measures (LMMRM) blev udregnet ved hjælp af data for behandlingsvarighed fra serie 2 til 6 (hvor $n \geq 25$ i begge arme) for at estimere forskelle i *overall least-square* (LS) gennemsnitlige ændringer fra baseline mellem behandlingsarmene.

I SG-armen blev den globale livskvalitetsscore (GHS) målt til 0,66 (95 % CI: -2,21; 3,53) og i TPC-armen til -3,42 (95 % CI: -6,77; -0,08). Det giver en forskel på 4,08 på GHS (95 % CI: 0,82; 7,35).

Tabel 2-5. Helbredsrelateret livskvalitet, EORTC-QLQ-C30

Domæne	Sacituzumab govitecan	TPC	Gennemsnitlig forskel (95 % CI)
Funktionel (højere score indikerer bedre funktion)			
GHS / QoL	0,659	-3,424	4,083 (0,818; 7,348)
Fysisk funktion	1,307	-4,387	5,694 (2,631; 8,757)
Rollefunktion	-2,241	-7,832	5,592 (1,130; 10,053)
Følelsesmæssig funktion	3,341	-0,548	3,888 (0,557; 7,219)
Kognitiv funktion	-1,220	-1,983	0,763 (-2,364; 3,890)
Social funktion	-1,514	-5,411	3,898 (-0,607; 8,403)
Symptom (højere score indikerer værre symptomer)			
Træthed	1,965	7,132	-5,166 (-8,809; -1,524)
Kvalme og opkast	4,299	2,495	1,805 (-0,828; 4,438)
Smerte	-8,932	-1,888	-7,044 (-11,239; -2,849)
Dyspnø	-3,791	3,950	-7,740 (-12,132; -3,349)
Søvnløshed	-4,637	0,338	-5,025 (-9,889; -0,161)
Tab af appetit	3,522	6,995	-3,472 (-8,050; 1,105)
Forstoppelse	2,162	2,690	-0,527 (-4,965; 3,910)



Domæne	Sacituzumab govitecan	TPC	Gennemsnitlig forskel (95 % CI)
Diarrhea	14,070	-1,269	15,338 (10,651; 20,026)
Økonomiske vanskeligheder	-2,871	0,678	-3,549 (-7,688; 0,590)

Medicinerådets vurdering af livskvalitet (EORTC QLQ-C30)

Medicinerådet vurderer overordnet, at livskvalitetsdata fra ASCENT er usikkert og dermed ikke muligt at vurdere, om der er forskel i livskvalitet mellem de to behandlinger. Det skyldes både forskellen i svarprocent mellem armene (88,4 % i SG-arm vs. 69,8 % i TPC-arm), den hurtige stigning i og asymmetri i andelen af *missing*-besvarelser på specifikke tidspunkter (50 % *missing* ved serie 3 og 7 for hhv. TPC- og SG-armen) samt open-label designet i ASCENT, da det øger risikoen for, at patienternes besvarelser kan blive påvirket af deres forventninger til den modtagne behandling.

I ASCENT måles der en forskel på 4,08 point i den globale livskvalitetsscore på GHS. Medicinerådet har tidligere anvendt en mindste klinisk relevant forskel på 10 point for data fra livskvalitetsinstrumentet EORTC QLQ30 på baggrund af en reference, hvor en lille ændring i livskvalitet er defineret som en ændring på 5-10 point [10]. Medicinerådet bemærker derudover, at der er målt en klinisk relevant forskel i diarré på 15,3 point (95 % CI: 10,7; 20,0).

2.5 Sammenligning af sikkerhed

Sikkerhed som effektmål belyser, hvor godt patienterne tolererer interventionen sammenlignet med komparator.

I ASCENT blev der rapporteret 188/258 (72,9 %) behandlingsrelaterede uønskede hændelser grad 3 eller højere, i SG-armen og 145/224 (64,7 %) i TPC-armen. Det er en forskel på 8,14 %-point (95 % CI: -0,15; 16,42).

Neutropeni var den mest almindelige grad ≥ 3 uønskede hændelse. Andre uønskede hændelser af grad ≥ 3 , der forekom hos mindst 5 % af patienterne, var: diarré, anæmi, nedsat antal hvide blodlegemer, febril neutropeni, træthed og dyspnø (EPAR).

Den mediane behandlingsvarighed i ASCENT var 4,4 måneder ved behandling med sacituzumab govitecan og 1,3 måneder ved behandling med TPC.

Tabel 2-6. Oversigt over behandlingsrelaterede uønskede behandlinger (TEAE)

Hændelse	Sacituzumab govitecan (n = 258)	TPC (n = 224)
Antal med TEAE (alle grader)	257 (99,6)	219 (97,8)
Behandlingsrelaterede TEAE	252 (97,7)	192 (85,7)



Hændelse	Sacituzumab govitecan (n = 258)	TPC (n = 224)
Alvorlige TEAE	69 (26,7)	63 (28,1)
TEAE af CTCAE Grad 3, 4 eller 5	188 (72,9)	145 (64,7)
TEAE, der medfører seponering af behandling	12 (4,7)	12 (5,4)
Behandlingsrelaterede dødsfald	0	1 (0,4)
TEAE, der medfører behandlingsudsættelse	162 (62,8)	87 (38,8)

I ASCENT udgjorde de hyppigst rapporterede behandlingsrelaterede uønskede hændelser (alle grader) i sacituzumab govitecan-armen i forhold til TPC-gruppe følgende:

- diarré (65,1 % vs. 17,0 %)
- neutropeni (64,0 % vs. 43,8 %)
- kvalme (62,4 % vs. 30,4 %)
- træthed (51,6 % vs. 39,7 %)
- alopeci (46,9 % vs. 16,1 %)
- anæmi (39,5 % vs. 27,7 %)
- forstoppelse (37,2 % vs. 23,2 %)
- opkastning (33,3 % vs. 16,1 %).

I ASCENT blev der observeret alvorlige uønskede hændelser hos 26,7 % af patienterne i sacituzumab govitecan-armen sammenlignet med 28,1 % i TPC-armen. De mest almindelige (> 2 %) alvorlige uønskede hændelser i sacituzumab govitecan-armen var febril neutropeni (5 %), diarré (3,5 %), neutropeni (2,7 %) og lungebetændelse (2,7 %). I den samlede sikkerhedspopulation for sacituzumab govitecan (10 mg/kg, n = 660) blev der rapporteret alvorlige uønskede hændelser hos 34,7 % af patienterne (EPAR).

Beskrivelse af udvalgte bivirkninger for sacituzumab govitecan af særlig betydning for patienter og behandlere

Neutropeni

Neutropeni forekom hos 64,2 % af patienterne behandlet med sacituzumab govitecan, herunder grad 3-4 neutropeni hos 49,5 % af patienterne. Febril neutropeni forekom hos 6,6 % af patienterne behandlet med sacituzumab govitecan.

Diarré

Diarré forekom hos 64,5 % af patienterne behandlet med sacituzumab govitecan. Grad 3 hændelser forekom hos 10,7 % af patienterne.



Overfølsomhed

Overfølsomhedsreaktioner forekom hos 36,6 % af patienterne behandlet med sacituzumab govitecan. Grad ≥ 3 overfølsomhed forekom hos 1,9 % af patienterne behandlet med sacituzumab govitecan.

Medicinerådets vurdering af sikkerhed

Bivirkningerne forbundet med behandling med sacituzumab govitecan er forventelige og kendte for denne population af patienter. Især neutropeni er en bivirkning, som klinikere er vant til at håndtere, og som kun i ringe grad forventes at påvirke patienten.

Medicinerådet vurderer, at der er lidt flere og lidt sværere bivirkninger forbundet med behandling med sacituzumab govitecan, da antallet af grad ≥ 3 bivirkninger er lidt højere i sacituzumab govitecan-armen (72,9 % vs. 64,7 %). Det understøttes af, at antallet af bivirkninger, der medfører behandlingsudsættelse, er højere ved behandling med sacituzumab govitecan (62,8 % vs. 38,8 %). Dette gælder særligt for gastrointestinal toksicitet, hvor der også blev målt en klinisk signifikant forværring målt på EORTC livskvalitet symptomscore.

Medicinerådet bemærker, at patienter i SG-armen i ASCENT kunne behandles profylaktisk med G-CSF og behandles med G-CSF og/eller blodtransfusioner ved svær neutropeni pr. investigatorskøn (se Bardia et al. 2021 [11], supplementary figure S8). Det fremgår ikke tydeligt, hvilke regler for dosismodifikation der gjorde sig gældende for TPC-armen, men der er en risiko for, at der ved G-CSF-profylakse og intensiv behandling af neutropeni i SG-armen kan opnås en højere akkumuleret dosis af sacituzumab govitecan. Det ville introducere en bias til fordel for sacituzumab govitecan.

2.6 Usikkerheder i datagrundlaget for klinisk effekt og sikkerhed

Der er forhold ved datagrundlaget for det kliniske spørgsmål, der introducerer usikkerhed for en vurdering af effekten og sikkerheden ved behandling med sacituzumab govitecan. Datagrundlaget består kun af ét studie (ASCENT), hvilket gør resultatet usikkert i forhold til behandlingseffekter undersøgt i flere studier. Studiedesignet var ikke blindet, og det kan introducere bias, herunder særligt i forhold til mere subjektive kliniske effektmål som helbredsrelateret livskvalitet. Derudover var der forskel i svarprocent mellem armene og den hurtige stigning i og asymmetri i andelen af *missing*-besvarelser på specifikke tidspunkter.

Studiepopulationen i ASCENT er positivt selekteret for patienter i god almentilstand (ECOG PS 0 og 1), og Medicinerådet forventer derfor en mindre effekt og sværere bivirkninger i en dansk patientpopulation (se afsnit 2.3.1). Medicinerådet vurderer også, at der er en risiko for, at de 14,5 % i TPC-armen, der forlod ASCENT har introduceret *attrition* bias, hvis disse patienter ikke var jævnt fordelt i forhold til baseline patientkarakteristika, fx hvis de havde en bedre eller værre prognose. Ligeledes var der også en højere andel, der tilbagetrag samtykke og forlod studiet i TPC-armen (6,9 % af ITT-populationen) sammenlignet med SG-armen (1,9 %).



Der er risiko for, at komparator (TPC-armen) i ASCENT kan repræsentere et indskrænket behandlingsvalg i ASCENT (se afsnit 2.3.3). Fx er der ~30 % af studiepopulationen, som ikke har modtaget carboplatin, for hvem platinbaseret kemoterapi muligvis kunne være relevant. Det gælder særligt for patienter med *BRCA*-mutation. Samme forhold gælder for de ~17 % i studiet, der ikke tidligere havde modtaget antracyclinbehandling og ej heller kunne modtage det i TPC-armen.

Det bidrager til usikkerhed vedr. den sande effekt af sacituzumab govitecan, at patienter i sacituzumab govitecan-armen i ASCENT kunne behandles profylaktisk med G-CSF og behandles med G-CSF og/eller blodtransfusioner ved svær neutropeni pr. investigatorskøn (se afsnit 2.5). Det fremgår ikke tydeligt, hvilke regler for dosismodifikation der gjaldt for TPC-armen, men der er en risiko for, at der ved G-CSF-profylakse og intensiv behandling af hæmatologisk toksicitet kan opnås en højere akkumuleret dosis af sacituzumab govitecan.

3. Sundhedsøkonomisk analyse

3.1 Indsendte analyser

Ansøger har indsendt en sundhedsøkonomisk analyse, der estimerer de gennemsnitlige inkrementelle omkostninger pr. vundet kvalitetsjusteret leveår (QALY) ved behandling med sacituzumab govitecan sammenlignet med TPC (eribulin, vinorelbin, gemcitabin og capecitabin). Analysen er baseret på ASCENT-studiet. Der anvendes PFS-, OS- og helbredsrelateret livskvalitetsdata som beskrevet i afsnit 2.4.3, 2.4.4 og 2.4.5.

Medicinerådets vurdering af indsendte analyser

Medicinerådet accepterer ansøgers indsendte sundhedsøkonomiske analyse, herunder at ansøger ikke har udarbejdet separate analyser, der belyser omkostningseffektiviteten af de nuværende standardbehandlinger, på trods af at disse ikke tidligere er blevet vurderet og anbefalet af Medicinerådet (jf. Medicinerådets metodevejledning). Det skyldes, at standardbehandlinger anses som etableret dansk behandlingspraksis, og at omkostningerne forbundet med disse behandlinger er lave.

3.2 Analyseperspektiv

I overensstemmelse med Medicinerådets metoder har ansøger anvendt et begrænset samfundsperspektiv til sin analyse. Analysen har en tidshorisont på 20 år. Ansøger argumenterer for, at 20 år er en lang nok tidshorisont til, at alle væsentlige forskelle i sundhedsmæssige gevinster og omkostninger inkluderes, da ICER'en er relativt stabil på dette tidspunkt.

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



Medicinrådets vurdering af analyseperspektiv

Medicinrådet reducerer tidshorizonten til 5 år, da patienters gennemsnitlige overlevelse, jf. afsnit 2.4.3, ikke forventes at overstige 5 år. Medicinrådet accepterer derudover ansøgers valg ift. analyseperspektiv og diskontering.

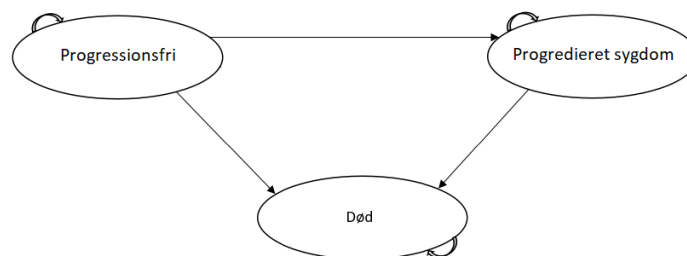
3.3 Model

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

Ansøgers model består af tre stadier: progressionsfri overlevelse (PFS), progredieret sygdom (PD) og stadiet død, se Figur 8.

Alle patienter starter i sygdomsstadiet progressionsfri overlevelse, hvorfra deres bevægelse gennem modellen bestemmes ud fra det ekstrapolerede forløbsdata. Patientens tid i PFS-stadiet bestemmes ud fra PFS-data fra ASCENT-studiet. Fra PFS kan patienten bevæge sig videre til PD-stadiet eller til stadiet død. Den samlede tid, patienterne befinder sig i PD-stadiet, estimeres ud fra PFS- og OS-data fra ASCENT-studiet som den andel patienter, der hverken befinder sig i PFS-stadiet eller i stadiet død. Fra PD kan patienten udelukkende bevæge sig til det absorberende stadie død. Andelen af patienter i stadiet død bliver estimeret ud fra OS-data fra ASCENT-studiet.

Modellen har en cykluslængde på én uge. Ansøger benytter *half-cycle correction*.

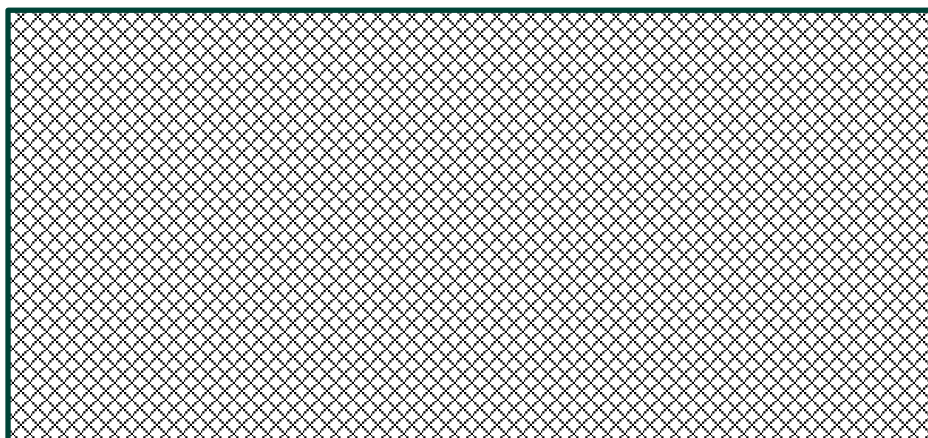


Figur 8. Beskrivelse af modelstrukturen i ansøgers model

Idet opfølgningen i ASCENT-studiet er kortere end den anvendte tidshorizont, er det nødvendigt at ekstrapolere forløbsdata, se afsnit 2.4.3 og 2.4.4.

Behandlingslængde

Til at estimere den gennemsnitlige behandlingslængde med hhv. sacituzumab govitecan og TPC anvender ansøger *time to discontinuation* (TTD)-data fra ASCENT-studiet. På baggrund af statistisk og visuelt fit anvender ansøger en eksponentiel fordeling til at ekstrapolere TTD-data for begge behandlingsarme.



Figur 9. Ansøgers estimerede og ekstrapolerede behandlingslængden for SG og TPC (eksponentiel)

Medicinerådets vurdering af model

Medicinerådet accepterer ansøgers antagelser vedr. valg af model. Medicinerådet accepterer også ansøgers estimering af behandlingsvarigheden, da den modelleret mediane behandlingsvarighed (4,3 mdr.) er sammenlignelig med den mediane behandlingsvarighed i studiet (4,4 mdr.).

Tabel 3-1 viser de estimerede gennemsnitlige behandlingsvarigheder, PFS og OS, som genereres i Medicinerådets hovedanalyse.

Tabel 3-1. Gennemsnitlig varighed af behandlingsvarighed, PFS og OS i måneder i Medicinerådets hovedanalyse, ikke-diskonterede tal

Behandling	Behandlingsvarighed [måneder]	PFS [måneder]	OS [måneder]
Sacituzumab govitecan	6,3	7,9	14,3
TPC	2,2	3,2	8,9

Progressionsfri overlevelse (PFS), samlet overlevelse (OS).

3.4 Opgørelse af helbredsrelateret livskvalitet

I ASCENT-studiet blev data for helbredsrelateret livskvalitet (HRQoL) indsamlet vha. det sygdomsspecifikke værktøj EORTC QLQ-C30, se afsnit 2.4.5.

I den sundhedsøkonomiske model har ansøger konverteret EORTC QLQ-C30-data til EQ-5D-3L-skalaen via *Longworth Mapping Algorithm* [12] og anvendt britiske præferencevægte [13]. Ansøger anfører, at det ikke er muligt at konvertere EORTC QLQ-C30-data til EQ-5D-5L-skalaen og/eller at koble disse til danske præferencevægte.

Ansøger aldersjusterer de estimerede HRQoL-vægte med danske HRQoL-vægte for den generelle danske befolkning. Dette har ingen indflydelse på analysens resultat.



De gennemsnitlige britiske HRQoL-vægte med 95 % konfidensintervaller for sacituzumab govitecan og TPC ved forskellige tidspunkter kan ses i Figur 20 i bilag 9.3.

Ansøger anvender behandlingsspecifikke HRQoL-vægte i PFS-stadiet i analysen. Ansøger mener, at det er rimeligt at antage, at patienter i behandling med sacituzumab govitecan gennemsnitligt har højere livskvalitet sammenlignet med TPC. Dette skyldes at der blev observeret en forskel på 0,084 på EQ-5D-3L-skalaen, som ansøger argumenterer for er klinisk relevant, idet den ligger mellem 0,05-0,1, som tidligere er blevet vurderet som en klinisk relevant forskel i metastatisk brystkræft [14]. I det progredierende stadie anvender ansøger samme HRQoL-vægt for de to arme. Ansøger har ikke reduceret HRQoL-vægten som følge af behandlingsrelaterede uønskede hændelser af grad 3+, da ansøger antager, at disse allerede er inkluderet i EORTC QLQ-C30 og hermed den estimerede HRQoL-vægt.

De behandlingsspecifikke og samlede HRQoL-vægte fra ASCENT-studiet fremgår af Tabel 3-2.

Tabel 3-2. Konverterede HRQoL-vægte fra ASCENT

Helbredstilstand	HRQoL-vægt [95 % CI] SG	HRQoL-vægt [95 % CI] TPC	Instrument	Præferencevægte
Progressionsfri sygdom (behandlings-specifikke)	0,710 [0,690; 0,730]	0,626 [0,601; 0,651]	EORTC-QLQ-C30 konverteret til EQ-5D-3L	Britiske vægte [13]
Progressionsfri sygdom (samlet)	0,676 [0,660; 0,693]		EORTC-QLQ-C30 konverteret til EQ-5D-3L	Britiske vægte [13]
Progredieret sygdom (samlet)	0,619 [0,600; 0,638]		EORTC-QLQ-C30 konverteret til EQ-5D-3L	Britiske vægte [13]

CI: konfidensinterval, SG: sacituzumab govitecan.

Medicinerådets vurdering af helbredsrelateret livskvalitet

Medicinerådet vurderer, at de estimerede HRQoL-vægte er usikre. Det skyldes, at HRQoL-vægtene i forvejen er estimeret på baggrund af usikkert data (se Medicinerådets vurdering i afsnit 2.4.5), at EORTC-data er konverteret til EQ-5D-3L, og at der er anvendt præferencevægte for den britiske befolkning.

I Medicinerådets analyse anvendes ens HRQoL-vægte i behandlingsarmene (0,676 og 0,619 i hhv. PF- og PD-stadiet), mens der udføres en følsomhedsanalyse med de behandlingsspecifikke HRQoL-vægte i PFS.



3.5 Omkostninger

I det følgende præsenteres ansøgers antagelser vedr. omkostningerne ved behandling med sacituzumab govitecan sammenlignet med TPC. Ansøger har inkluderet lægemiddelomkostninger, hospitalsomkostninger, omkostninger til håndtering af bivirkninger og efterfølgende behandling samt patient- og transportomkostninger.

3.5.1 Lægemiddelomkostninger

Ansøger har estimeret lægemiddelomkostninger på baggrund af apotekernes indkøbspris (AIP). Doser anvendt i ansøgers sundhedsøkonomiske analyse er baseret på dosering i ASCENT-studiet og er beskrevet i 2.3.2 og 2.3.3. Derudover antager ansøger en relativ dosisintensitet (RDI) på 94,2 % for sacituzumab govitecan baseret på ASCENT-studiet og 100 % for alle TPC-behandlingerne baseret på antagelser.

For lægemidler doseret efter kropsvægt eller legemsoverfladeareal (BSA) antager ansøger en gennemsnitlig vægt på 71,1 kg eller en gennemsnitlig BSA på 1,78 m² baseret på patientkarakteristika fra ASCENT-studiet.

I ansøgers hovedanalyse er lægemiddelspild ved intravenøs behandling med sacituzumab govitecan, eribulin og gemcitabin inkluderet, da det antages, at det ikke er muligt at dele hætteglas mellem patienter.

Præmedicinering og anden samtidig medicinering såsom kortikosteroider og paracetamol er af ansøger ekskluderet fra analysen, da ansøger vurderer, at omkostningerne forbundet med brug af disse er lave og derfor kun vil have lille effekt på analysens samlede resultat.

Medicinrådets vurdering af lægemiddelomkostninger

Medicinrådet justerer dosis for vinorelbin og gemcitabin, så de følger dansk klinisk praksis og justerer RDI for både sacituzumab govitecan og TPC til 75 %, jf. afsnit 2.3.2 og 2.3.3. Herudover accepterer Medicinrådet ansøgers tilgang ift. lægemiddelomkostninger, udregning af spild og anden medicinering samt ansøgers antagelser vedr. vægt og legemsoverfladeareal, men bemærker, at patienterne i ASCENT vejer mindre og har et mindre legemsoverfladeareal end den gennemsnitlige kvindelige dansker på 45-64 år, som i gennemsnit vejer 74,3 kg og har et overfladeareal på 1,87 m² [15].

Medicinrådet vælger at præsentere én følsomhedsanalyse, hvor hhv. RDI hæves fra 75 % til 100 % for både intervention og komparator, og én, hvor spild ekskluderes fra analysen. Medicinrådet udskifter desuden AIP med sygehusapotekernes indkøbspris (SAIP), se Tabel 3-3.

Tabel 3-3. Anvendte lægemiddelpågøringer i Medicinrådets hovedanalyse, SAIP (oktober 2022)

Behandling (administrationsvej)	Styrke	Pakningsstørrelse	Pris [DKK]	Kilde
Sacituzumab govitecan (i.v.)	10 mg/ml	20 ml	■	Amgros
Eribulin (i.v.)	0,44 mg/ml	2 ml	■	Amgros



Behandling (administrationsvej)	Styrke	Pakningsstørrelse	Pris [DKK]	Kilde
Vinorelbin (p.o.)	20 mg	1 stk.	■	Amgros
Gemcitabin (i.v.)	40 mg/ml	25 ml	■	Amgros
Capecitabin (p.o.)	150 mg	60 stk.	■	Amgros

3.5.2 Hospitalsomkostninger

Ansøger inkluderer omkostninger til administration af lægemidler, monitorering af patienterne og terminale omkostninger.

Administrationsomkostninger

Ansøger har inkluderet administrationsomkostninger forbundet med de lægemidler, der administreres ved infusion (sacituzumab govitecan, eribulin og gemcitabin). I modellen anvendes en frekvens for administrationsbesøgene på 2 behandlinger pr. serie à 21 dage for sacituzumab govitecan og eribulin, mens gemcitabin administreres 3 gange pr. serie à 28 dage. Ansøger værdisætter omkostninger forbundet med en infusion efter 2022 DRG-taksten for et ambulant besøg på 2.041 DKK (09MA98: MDC09 1-dagsgruppe, patienter på mindst 7 år).

Ansøger inkluderer også terminalomkostning, dvs. omkostninger til håndtering af et terminalt forløb. Ansøger værdisætter omkostninger forbundet med et terminal forløb efter 2022 DRG-taksten for specialiseret palliativ indsats på 4.746 DKK (26MP45 specialiseret palliativ indsats, stor).

Medicinrådets vurdering (administrationsomkostninger)

Medicinrådet ændrer frekvensen for administrationsbesøgene for gemcitabin til 2 behandlinger pr. serie på 21 dage, på baggrund af dansk klinisk praksis (se afsnit 2.3.3). Desuden tilføjes ét administrationsbesøg pr. serie à 21 dage for de orale behandlinger vinorelbin og capecitabin, da patienterne, der modtager disse behandlinger, møder op til én konsultation og udlevering af medicin i begyndelsen af hver serie.

Medicinrådet ekskluderer terminale omkostninger. Dette har minimal betydning for analysens resultat.

Tabel 3-4. Medicinrådets antagelser vedr. administrationsomkostning pr. behandling

Ressourceforbrug	Behandling	Behandlingsseriernes længde (dage)	Antal administrations- besøg pr. serie	Enheds- omkostning [DKK]
Ambulant besøg med infusion af lægemiddel	Sacituzumab govitecan	21	2	DRG 2022: 09MA98
	Eribulin	21	2	2.041



Ressourceforbrug	Behandling	Behandlingsseriernes længde (dage)	Antal administrationsbesøg pr. serie	Enhedsomkostning [DKK]
	Gemcitabin	21	2	
Ambulant besøg med udlevering af medicin	Vinorelbin	21	1	
	Capecitabin	21	1	

Monitoreringsomkostninger

Ansøger har inkluderet omkostninger til rutinemæssig monitorering af forskellig karakter. Disse monitoreringsbesøg inkluderer både besøg hos onkolog (hver 3. uge), sygeplejerske (hver 3. uge), CT-scanning (efter hver 3. serie), blodprøver (hver 3. uge), EKG (hver 3. måned) og metabolisk panel-monitorering (hver 3. måned). Ansøger antager, at disse omkostninger er ens, uanset hvilket stadie patienten er i, bortset fra at EKG og metabolisk panel-monitorering ikke udføres i PFS for sacituzumab govitecan. Ansøgers anvender 2022 DRG-takster til at estimere omkostningerne forbundet med onkologbesøg og CT-scanning. Ansøger antager, at omkostninger til sygeplejerskebesøg er inkluderet i onkologbesøg. Til at estimere omkostningerne forbundet med de øvrige ydelser anvender ansøger lægeforeningens takstkort og Rigshospitalets labportal. Ansøger har ikke redegjort yderligere for de respektive frekvenser, og hvad disse besøg indeholder.

Medicinrådets vurdering (monitoreringsomkostninger)

Medicinrådet vurderer, at ansøgers tilgang vedr. monitorering er rimelig, men at monitoreringen vil være ens uanset sygdomsstadie, og at frekvenserne ikke afspejler dansk klinisk praksis. På baggrund heraf vælger Medicinrådet at justere disse, se Tabel 3-5. Desuden ekskluderes omkostningerne til EKG og metabolisk panel, da disse test ikke anvendes rutinemæssigt i dansk klinisk praksis, og det antages, at omkostningerne til blodprøver er inkluderet i DRG-taksten for ambulant besøg. Medicinrådets ændringer ifm. monitoreringsomkostningerne har minimal betydning for resultatet af analysen.

Tabel 3-5. Medicinrådets antagelser vedr. månedlige frekvenser for monitorering

Ydelse	Månedlig frekvens PFS og PD*	Omkostning [DKK]	Kilde
Onkologbesøg	0,48	2.041	DRG 2022: 09MA98
Specialiseret sygeplejerske	1,45	-	Antages at være inkluderet i ambulant besøg/infusion af lægemidlerne
CT-scanning	0,48	1.979	DRG 2022: 30PR07



Ydelse	Månedlig frekvens PFS og PD*	Omkostning [DKK]	Kilde
Blodprøver	1,45		Antages at være inkluderet i - DRG-taksten for ambulante besøg
Blodprøver (inkl. lever- og nyrefunktion)	0,48		Antages at være inkluderet i - DRG-taksten for ambulante besøg

*En på 1,45 svarer til hver 3. uge; 0,48 svarer til hver 3. serie (à 21 dage).

3.5.3 Bivirkningsomkostninger

Ansøger har inkluderet bivirkningsomkostninger som en engangsomkostning i modellens første cyklus. Ansøger inkluderer kun omkostninger til håndtering af bivirkninger af grad 3+, hvor incidensen er 3 % eller højere i én af behandlingsarmene. Ansøger anvender 2022 DRG-takster til at estimere ressourceforbruget forbundet med behandling af de respektive bivirkninger.

Medicinerådets vurdering af bivirkningsomkostninger

Medicinerådet vurderer på baggrund af klinisk erfaring, at ansøgers antagelser vedr. omkostninger til håndtering af bivirkninger er overestimeret. Flere af bivirkningerne vil enten ikke udgøre en omkostning eller vil udgøre en mindre omkostning, og derfor vælger Medicinerådet at justere disse. Disse justeringer har minimal betydning for analysens resultat. Medicinerådet vælger at anvende omkostningerne præsteret i Tabel 3-6.

Tabel 3-6. Medicinerådets antagelser vedr. omkostninger til håndtering af bivirkninger

Bivirkninger	Sacituzumab govitecan	TPC	Enheds- omkostning	Kilde
Neutropeni	55,4 %	35,3 %	0 DKK	Håndteres ved administrations-/monitoreringsbesøg
Diarré	11,2 %	0,9 %	0 DKK	Håndteres ved administrations-/monitoreringsbesøg
Leukopeni	10,5 %	6,3 %	0 DKK	Håndteres ved administrations-/monitoreringsbesøg
Anæmi	9,7 %	5,8 %	0 DKK	Håndteres ved administrations-/monitoreringsbesøg
Febril neutropeni	5,8 %	2,7 %	13.712 DKK	48PR02 + 16PR02
Fatigue	4,3 %	8,5 %	0 DKK	Håndteres ved administrations-/monitoreringsbesøg



Bivirkninger	Sacituzumab govitecan	TPC	Enhedsomkostning	Kilde
Dyspnø	3,9 %	5,4 %	0 DKK	Håndteres ved administrations-/monitoreringsbesøg
Hypofosfatæmi	3,5 %	1,3 %	0 DKK	Håndteres ved administrations-/monitoreringsbesøg
Pneumoni	3,5 %	2,7 %	35.491 DKK	Gennemsnit af 04MA14/04MA13:
Kvalme	3,1 %	0,4 %	0 DKK	Håndteres ved administrations-/monitoreringsbesøg
Lungeemboli	1,9 %	3,1 %	30.269 DKK	04MA04
Pleuraeffusion	0,8 %	4,0 %	14.779 DKK	04MP12

3.5.4 Efterfølgende behandlinger

Ansøger har inkluderet omkostninger vedr. efterfølgende behandling med enten eribulin, gemcitabin, capecitabin, vinorelbin, docetaxel, carboplatin eller epirubicin. Ansøger har estimeret lægemiddelomkostninger til efterfølgende behandling på baggrund af apotekernes indkøbspris (AIP). Ansøger antager, at RDI, behandlingens længde og andelen af patienter, der vil modtage de efterfølgende behandlinger, er ens uanset tidligere behandling. Der antages en RDI på 100 % for alle de efterfølgende behandlinger. Ansøger anvender en follow-up-analyse fra ASCENT til at estimere behandlingens længde (ca. 8,7-15,6 uger), og andelen af patienter, der vil modtage de efterfølgende behandlinger. Ansøger har fået valideret deres estimater af Christina Annette Bjerre fra Onkologisk Afdeling på Rigshospitalet.

For lægemidler doseret efter BSA antager ansøger en gennemsnitlig BSA på 1,78 m² baseret på ASCENT-studiet. Behandlingslængderne og andelen af patienter, der vil modtage de efterfølgende behandlinger, er præsenteret i Tabel 3-7.

Ansøger har inkluderet administrationsomkostninger til efterfølgende behandling. Her antager ansøger, at alle behandlinger, der administreres intravenøst, kræver et administrationsbesøg på hospitalet. Ansøger anvender 2022 DRG-taksten 09MA98 (MDC09 1-dagsgruppe, patienter på mindst 7 år), svarende til 2.041 DKK som enhedsomkostning for et administrationsbesøg.

Medicinrådets vurdering af efterfølgende behandlinger

Medicinrådet accepterer ansøgers tilgang ift. efterfølgende behandling, men nedjusterer dosis for intravenøs docetaxel til 75 mg/m² og antager samme behandlingens længde for alle de efterfølgende behandlinger (9 uger). Medicinrådet vurderer herudover, at RDI for efterfølgende behandling vil være 75 % ligesom for de initiale behandlinger.



Tabel 3-7. Medicinrådets antagelse vedr. andelen af patienter, der modtager efterfølgende behandling og behandlingsvarighed

Behandling (administrations-vej)	Dosis	Behandlings-seriernes længde (dage)	Antal administrationer pr. serie*	Andel, der modtager efterfølgende behandling**
Eribulin (i.v.)	1,23 mg/m ²	21	2	12,1 %
Gemcitabin (i.v.)	1.000 mg/m ²	21	2	10,7 %
Capecitabin (p.o.)	1,125 mg/m ²	21	28*	6,6 %
Vinorelbin (p.o.)	80 mg/m ²	21	3*	7,0 %
Docetaxel (i.v.)	75 mg/m ²	21	3	9,8 %
Carboplatin (i.v.)	400 mg/m ²	28	4	11,6 %
Epirubicin (i.v.)	100 mg/m ²	21	3	10,6 %

*Her antages ét administrationsbesøg pr. behandlingsserie. **Bygger på ansøgers antagelse.

Medicinrådet udskifter desuden AIP med sygehusapotekernes indkøbspris (SAIP), se Tabel 3-8.

Tabel 3-8. Anvendte lægemiddelpriser til efterfølgende behandling, SAIP (oktober 2022)

	Styrke	Pakningsstørrelse	Pris [DKK]	Kilde
Docetaxel	20 mg/4 ml	4 ml	■	Amgros
Carboplatin	10 mg/ml	45 ml	■	Amgros
Epirubicin	2 mg/ml	25 ml	■	Amgros

3.5.5 Patientomkostninger

Ansøger har inkluderet patientomkostninger i modellen, som er estimeret på baggrund af ansøgers antagelser for administrations- og monitoreringsbesøg på hospitalet, jf. afsnit 3.5.2. Ansøger antager, at patienten bruger 4 timer pr. onkologisk besøg og 2 timer pr. sygeplejerskebesøg. Derudover antager ansøger, at ingen af de forskellige aktiviteter inkluderet ifm. administration og monitorering sker ved samme besøg, og at patienterne



følges af en pårørende ved 50 % af besøgende i PFS og 100 % af besøgende i det progredierende stadie.

Ansøger anvender en enhedsomkostning for patienttid på 181 DKK pr. time og transportomkostninger på 140 DKK pr. besøg, jf. Medicinrådets værdisætning af enhedsomkostninger.

Medicinrådets vurdering af patientomkostninger

Medicinrådet vurderer, at ansøgers estimerede tid pr. besøg er overestimeret, og nedjusterer tiden, som patienten bruger på et onkolog- og sygeplejerskebesøg til 1 time. Herudover antager Medicinrådet, at CT-scanning sker ifm. en af de øvrige aktiviteter på hospitalet. Disse ændringer har minimal betydning for analysens resultater.

3.6 Opsummering af ændringer fra ansøgers analyse til Medicinrådets hovedanalyse

Medicinrådet har foretaget ændringer til ansøgers hovedanalyse. De væsentligste ændringer er listet i Tabel 3-9.

Tabel 3-9. Væsentlige forskelle mellem ansøgers analyse og Medicinrådets hovedanalyse

Antagelser	Ansøger	Medicinrådet	Begrundelse
RDI	94,2 % for sacituzumab govitecan, 100 % for TPC	75 % for sacituzumab govitecan og TPC	Afsnit 2.3.2 og 2.3.3
Parametriske funktioner for OS	Log-logistisk	Weibull	Afsnit 2.4.3
Tidshorisont	20	5	Afsnit 3.2
Helbredsrelateret livskvalitet	Behandlingsspecifikke HRQoL-vægte i PFS	Samme HRQoL-vægte uanset behandling i PFS	Afsnit 3.4
Inkluderede omkostninger	Lægemedielomkostninger Hospitalsomkostninger Bivirkningsomkostninger Omkostninger ved efterfølgende behandling Patient- og transportomkostninger Terminalomkostninger	Lægemedielomkostninger Hospitalsomkostninger Bivirkningsomkostninger Omkostninger ved efterfølgende behandling Patient- og transportomkostninger	Afsnit 3.5

3.7 Resultater

3.7.1 Resultat af Medicinrådets hovedanalyse

Medicinrådet estimerer, at behandling med sacituzumab govitecan – sammenlignet med TPC – giver en gennemsnitlig QALY-gevinst på 0,29 QALY (0,44 leveår) og en



meromkostning på ca. [REDACTED] DKK. Det svarer til en inkrementel omkostningseffektivitetsratio (ICER) på ca. [REDACTED] DKK pr. vundet QALY. QALY-gevinsten i Medicinrådets hovedanalyse er drevet af, at sacituzumab govitecan forlænger tiden til sygdomsprogression og død sammenlignet med TPC. Er analysen udført med AIP, bliver de inkrementelle omkostninger pr. patient ca. 419.000 DKK, hvilket resulterer i en ICER på ca. 1,4 mio. DKK. Resultaterne af Medicinrådets hovedanalyse er præsenteret i Tabel 3-10. Heraf fremgår det, at de inkrementelle omkostninger hovedsageligt er drevet af lægemiddelomkostningerne.

Tabel 3-10. Resultatet af Medicinrådets hovedanalyse, diskonterede tal

	Sacituzumab govitecan	TPC	Forskel
Lægemiddelomkostninger	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
Hospitalsomkostninger	67.727	31.786	35.941
Efterfølgende behandling	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
Patientomkostninger	15.221	9.897	5.324
Totale omkostninger	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
Totale leveår	1,18	0,74	0,44
Totale QALY	0,77	0,47	0,29

Forskel i omkostninger pr. vundet leveår (ICER)	Beregnet med AIP:	960.579
	Beregnet med SAIP:	[REDACTED]
Forskel i omkostninger pr. vundet QALY (ICER)	Beregnet med AIP:	1.434.562
	Beregnet med SAIP:	[REDACTED]

3.7.2 Medicinrådets følsomhedsanalyser

Deterministiske følsomhedsanalyser

Resultaterne af analysen er behæftet med usikkerheder, og ansøger har udarbejdet en række deterministiske følsomhedsanalyser, hvor effekten af at variere forskellige parametre enkeltvis undersøges. Medicinrådet præsenterer kun de følsomhedsanalyser, som Medicinrådet vurderer er relevante.

Medicinrådet har udført følsomhedsanalyser, hvor sacituzumab govitecan ekstrapoleres med andre klinisk plausible funktioner end den, der er anvendt i hovedanalysen. Herudover udføres følgende følsomhedsanalyser:

- én følsomhedsanalyse, hvor behandlingsspecifikke HRQoL-vægte anvendes i PFS-stadiet



- én følsomhedsanalyse, hvor den *nedre* grænse af konfidensintervallet for de estimerede HRQoL-vægte i PFS- og PD-stadiet anvendes
- én følsomhedsanalyse, hvor den *øvre* grænse af konfidensintervallet for de estimerede HRQoL-vægte i PFS- og PD-stadiet anvendes
- én følsomhedsanalyse, hvor RDI hæves fra 75 % til 100 % for hhv. intervention og komparator
- én følsomhedsanalyse, hvor omkostninger ifm. spild ekskluderes.

Følsomhedsanalyserne omfatter de parametre, som Medicinrådet vurderer er mest usikre, eller som har stor indflydelse på resultatet. De konkrete usikkerheder er beskrevet nærmere i hhv. afsnit 2.4.3 og 3.4. Resultaterne af følsomhedsanalyserne er præsenteret i Tabel 3-11.

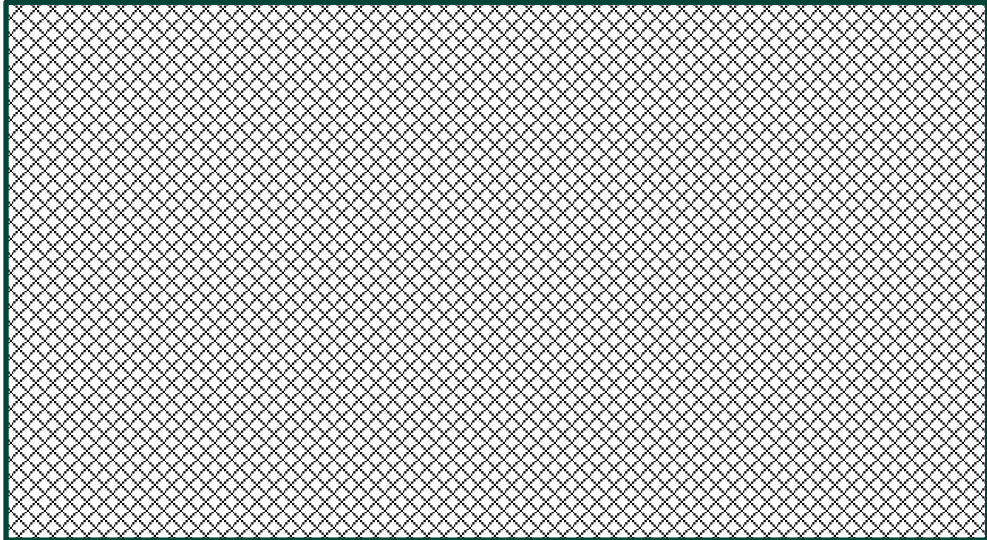


Table 3-11. Resultatet af Medicinrådets følsomhedsanalyse sammenlignet med hovedanalysen, DKK

Parameter	Følsomhedsanalyse	Rationale	Inkrementelle QALY	Inkrementelle omkostninger (DKK)	ICER (+/- absolut forskel fra hovedanalysen)
Resultatet af hovedanalysen			0,29	■	■
Parametrisk ekstrapolering af OS for både sacituzumab govitecan og TPC	Ekspontiel	Usikkerhed om, hvilken fordeling der bedst estimerer den faktiske udvikling i overlevelse for patientpopulationerne	0,36	■	■
	Gamma		0,31	■	■
HRQoL	Behandlingsspecifikke HRQoL-vægte i PFS	Usikkerhed om, hvilken metode der bedst afspejler livskvalitet i sygdomsforløbet	0,33	■	■
	Anvendelse af de nedre grænser af konfidensintervallet for de estimerede HRQoL-vægte i PFS- og PD-stadiet		0,29	■	■
	Anvendelse af de øvre grænser af konfidensintervallet for de estimerede HRQoL-vægte i PFS- og PD-stadiet		0,30	■	■
RDI	RDI for sacituzumab govitecan og TPC hæves fra 75 % til 100 %	Usikkerhed om, hvilken dosisintensitet der kommer til at blive benyttet i klinisk praksis	0,29	■	■
Spild	Spild ekskluderes	Usikkerhed om størrelsen på spild i klinisk praksis	0,29	■	■



Ansøger har udarbejdet en analyse, der viser den forventede ICER for sacituzumab govitecan beregnet ved forskellige rabatter ift. til den nuværende pris. Ansøger har indsendt denne baseret på AIP, jf. Medicinrådets metodevejledning, men Medicinrådet præsenterer analysen baseret på nuværende pris, dvs. SAIP, se Figur 10.

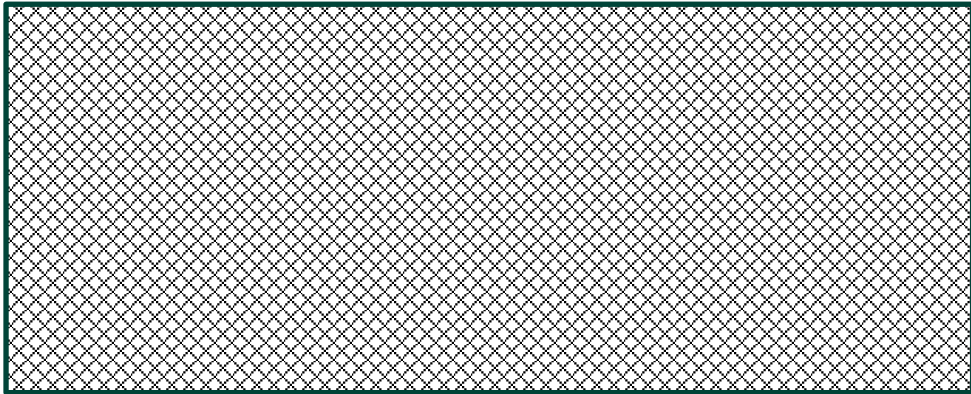


Figur 10. ICER ved forskellige rabatniveauer på AIP for sacituzumab govitecan beregnet på baggrund af Medicinrådets hovedanalyse

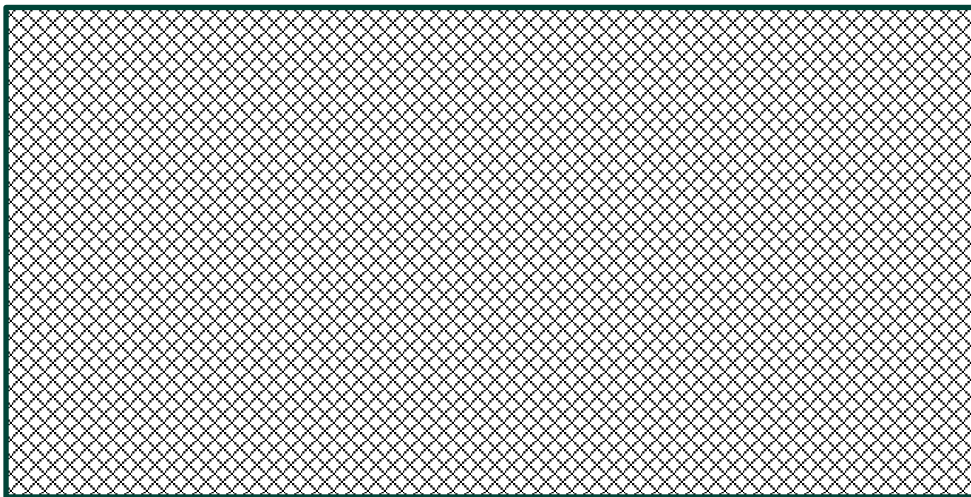
Probabilistisk følsomhedsanalyse

Ansøger har udført en probabilistisk følsomhedsanalyse (PSA). I en PSA benyttes sandsynlighedsfordelinger som input i modellen fremfor at benytte punktestimer. Modellens resultater simuleres et stort antal gange for at estimere den samlede usikkerhed for alle parametre på én gang. I ansøgers PSA inkluderes der blandt andet effekt, livskvalitet og omkostningsestimater. Den fulde liste over inkluderede parametre og sandsynlighedsfordelinger findes i afsnit 9.4 i bilag.

Resultaterne af PSA'en tilpasset Medicinrådets hovedanalyse kan ses i Figur 11. Figuren præsenterer sandsynligheden for, at sacituzumab govitecan vil være omkostningseffektiv for forskellige niveauer af betalingsvillighed pr. QALY baseret på resultaterne præsenteret i Figur 12.



Figur 11. Medicinrådets probabilistiske følsomhedsanalyse for sammenligningen mellem sacituzumab govitecan og komparator



Figur 12. Forhold mellem betalingsvillighed (inkrementelle omkostninger pr. QALY) og sandsynlighed for, at sacituzumab govitecan er omkostningseffektiv

I tolkningen af de præsenterede resultater er det vigtigt at pointere, at denne analyse udelukkende analyserer usikkerheden i parameterestimaterne. Analysen adresserer altså ikke usikkerheder såsom overførbareheden af ASCENT-studiet til dansk praksis eller usikkerheden ved centrale effektestimater ved sammenligning mellem sacituzumab govitecan og TPC. Da disse antagelser har helt central betydning for resultatet af den sundhedsøkonomiske analyse, bør resultaterne af PSA'en ses i sammenhæng med usikkerhederne i datagrundlaget.



4. Budgetkonsekvenser

4.1 Estimat af patientantal og markedsandel

Ansøger antager, at ca. 100 patienter om året vil være kandidater til behandling med sacituzumab govitecan, og at dette antal vil være konstant over budgetkonsekvensanalysens tidshorisont.

Ved en anbefaling antager ansøger, at sacituzumab govitecan vil have et markedsoptag på 12 % i år 1 stigende til 20 % i år 2 og 22 % i år 3 samt 25 % fra år 4. Ansøgers antagelser er baseret på dialog med et *advisory board* bestående af danske kliniske eksperter.

Medicinerådets vurdering af ansøgers budgetkonsekvensanalyse

Medicinerådet estimerer, at 63 patienter pr. år forventes at være kandidater til behandling med sacituzumab govitecan til den pågældende indikation (se afsnit 1.4), og at markedsoptaget vil være hurtigere end antaget af ansøger. Medicinerådet forventer et markedsoptag på 50 % de første år, mens der fra år 2 forventes et markedsoptag på 95 %, hvilket svarer til 60 patienter årligt, se Tabel 4-1.

Tabel 4-1. Medicinerådets estimat af antal nye patienter pr. år

	År 1	År 2	År 3	År 4	År 5
Anbefales					
Sacituzumab govitecan	32	60	60	60	60
TPC	31	3	3	3	3
Anbefales ikke					
Sacituzumab govitecan	0	0	0	0	0
TPC	63	63	63	63	63

4.2 Resultat af budgetkonsekvensanalysen

Medicinerådet estimerer, at anvendelse af sacituzumab govitecan vil resultere i budgetkonsekvenser på ca. [REDACTED] DKK i år 5. Resultatet er præsenteret i Tabel 4-2.

Er analysen udført med AIP, bliver budgetkonsekvenserne ca. 25,0 mio. DKK i år 5.

Tabel 4-2. Medicinerådets analyse af totale budgetkonsekvenser, mio. DKK, ikke-diskonterede tal

	År 1	År 2	År 3	År 4	År 5
Anbefales	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
Anbefales ikke	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
Totale budgetkonsekvenser	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]



5. Diskussion

Medicinrådet har vurderet effekten og omkostningseffektiviteten af sacituzumab govitecan sammenlignet med kemoterapi til behandling af voksne patienter med ikke-resektabel eller metastatisk triple-negativ brystkræft (mTNBC), som har fået to eller flere tidligere systemiske behandlinger, herunder mindst en af dem ved fremskreden sygdom. Ved metastatisk sygdom har patienter med triple-negativ sygdom dårligere prognose end patienter med HER2-positiv eller ER-positiv metastatisk brystkræft. Det skyldes, at triple-negativ brystkræft er en hurtigt progredierende sygdom, at der er kortere behandlingsrespons, og at der er færre effektive behandlingsmuligheder end ved de andre typer brystkræft [1].

Vurderingen er baseret på data fra ASCENT-studiet, som er et fase III-studie, hvori effekten af sacituzumab govitecan blev sammenlignet med *treatment per physicians choice* (TPC), som bestod af kemoterapi som enkeltstofbehandling, herunder eribulin (53,1 %), capecitabin (12,6 %), gemcitabin (14,5 %) eller vinorelbin (19,8 %).

Hvad angår livskvalitet, er det ikke dokumenteret, at der er en betydelig forskel i livskvalitet mellem de to undersøgte behandlinger.

I den sundhedsøkonomiske analyse, som Medicinrådet finder mest sandsynlig, estimerer Medicinrådet, at behandling med sacituzumab govitecan giver en QALY-gevinst på 0,29 QALY (0,44 leveår), mens de inkrementelle omkostninger forbundet med behandling er ca. [REDACTED] DKK pr. patient sammenlignet med TPC. Dette resulterer i en ICER på ca. [REDACTED] DKK.

Medicinrådets analyse er behæftet med usikkerhed, hvor bl.a. ekstrapolering af data ud over studiet opfølgningstid, dosisintensitet samt anvendelse af andre HRQoL-vægte er af betydning for analysens resultat. Hvis OS ekstrapoleres med andre klinisk plausible fordelinger end den, der er anvendt i hovedanalysen, estimeres ICER'en at befinde sig mellem ca. [REDACTED] DKK og [REDACTED] DKK.

De inkrementelle omkostninger (ca. [REDACTED] DKK) drives primært af lægemiddelomkostningerne til sacituzumab govitecan. Herved har den forventede relative dosisintensitet (RDI) og inklusion/eksklusion af spild stor betydning for resultatet af analysen. Ved antagelse om en RDI på 100 % estimeres en ICER på ca. [REDACTED] DKK. Hvis spild ekskluderes af analysen, estimeres en ICER på ca. [REDACTED] DKK.

QALY-gevinsten (0,29 QALY) drives næsten udelukkende af, at sacituzumab govitecan forsinket tiden til sygdomsprogression og død, da der anvendes *overall* HRQoL-vægte i PFS- og PD-stadiet. Hvis den nedre/øvre grænse af konfidensintervallet for de estimerede *overall* HRQoL-vægte i PFS- og PD-stadiet anvendes, vil det resultere i QALY-gevinster på hhv. 0,29 og 0,30 og en ICER på hhv. [REDACTED] og [REDACTED] DKK. Hvis der – som i ansøgers hovedanalyse – benyttes behandlingsspecifikke HRQoL-vægte i PFS-stadiet, vil det resultere i en QALY-gevinst på 0,33 og en ICER på ca. [REDACTED] DKK.

Overordnet set vurderer Medicinrådet, at livskvalitetsdata fra ASCENT er usikkert på grund af studiets open-label design, og at der er forskelle i svarprocent mellem armene



(88,4 % i SG-arm vs. 69,8 % i TPC-arm) samt den hurtige stigning og asymmetri i andelen af *missing*-besvarelser på specifikke tidspunkter (50 % *missing* ved serie 3 og 7 for hhv. TPC- og SG-armen). Desuden bidrager konvertering og anvendelse af britiske præferencevægte til usikkerhed om de estimerede HRQoL-vægte.

Medicinrådet bemærker overordnet, at Medicinrådet, jf. metodevejledningen, normalt benytter EQ-5D-5L og danske præferencevægte til at estimere QALY-gevinsten i Medicinrådets vurderingsrapporter.



6. Referencer

1. Sharma P. Biology and Management of Patients With Triple-Negative Breast Cancer. *The Oncologist*. 2016;21(9):1050–62.
2. NORDCAN - Association of the Nordic Cancer Registries. *Kræftstatistik: Nøgetal og figurer*. 2016.
3. Kohler BA, Sherman RL, Howlader N, Jemal A, Ryerson AB, Henry KA, et al. Annual Report to the Nation on the Status of Cancer, 1975-2011, Featuring Incidence of Breast Cancer Subtypes by Race/Ethnicity, Poverty, and State. *JNCI Journal of the National Cancer Institute*. 2015;107(6):d5v048–d5v048.
4. Sharma P. Biology and Management of Patients With Triple-Negative Breast Cancer. *The Oncologist*. 2016;21(9):1050–62.
5. Kuksis M, Gao Y, Tran W, Hoey C, Kiss A, Komorowski AS, et al. The incidence of brain metastases among patients with metastatic breast cancer: a systematic review and meta-analysis. *Neuro Oncol*. 2021;23(6):894–904.
6. Danish Breast Cancer Group (DBCG). *Systemisk behandling af brystkræft III*. 2021.
7. Deluche E, Antoine A, Bachelot T, Lardy-Cleaud A, Dieras V, Brain E, et al. Contemporary outcomes of metastatic breast cancer among 22,000 women from the multicentre ESME cohort 2008-2016. *Eur J Cancer*. 2020;129:60–70.
8. Aaronson NK, Ahmedzai S, Bergman B, Bullinger M, Cull A, Dues NJ, et al. The European Organization for Research and Treatment of Cancer QLQ-C30: A Quality-of-Life Instrument for Use in International Clinical Trials in Oncology. *JNCI Journal of the National Cancer Institute*. 1993;85(5).
9. Osoba D, Rodrigues G, Myles J, Zee B, Pater J. Interpreting the significance of changes in health-related quality-of-life scores. *Journal of Clinical Oncology*. 1998;16(1).
10. Osoba D, Rodrigues G, Myles J, Zee B, Pater J. Interpreting the significance of changes in health-related quality-of-life scores. *J Clin Oncol*. 1998;16(1):139–44.
11. Bardia A, Hurvitz SA, Tolaney SM, Loirat D, Punie K, Oliveira M, et al. Sacituzumab Govitecan in Metastatic Triple-Negative Breast Cancer. *N Engl J Med*. 2021;384(16):1529–41.
12. Longworth L, Yang Y, Young T, Mulhern B, Hernández Alava M, Mukuria C, et al. Use of generic and condition-specific measures of health-related quality of life in NICE decision-making: A systematic review, statistical modelling and survey. *Health Technology Assessment*. 2014;18(9):1–224.
13. Dolan P. Modeling valuations for EuroQol health states. *Med Care*. 1997;35(11):1095–108.



14. Shiroiwa T, Fukuda T, Shimosuma K, Mouri M, Hagiwara Y, Doihara H, et al. Long-term health status as measured by EQ-5D among patients with metastatic breast cancer: comparison of first-line oral S-1 and taxane therapies in the randomized phase III SELECT BC trial. *Quality of Life Research*. 2017;26(2).
15. den Nationale Sundhedsprofil. Gennemsnitshøjden for mænd og kvinder i forskellige aldersgrupper i Danmark. Internt dokument. 2021;



7. Sammensætning af fagudvalg

Medicinerådets fagudvalg vedr. brystkræft

Forvaltningslovens § 3, stk. 2, har været anvendt i forbindelse med udpegning af medlemmer til dette fagudvalg.

Sammensætning af fagudvalg	
Formand	Indstillet af
Hanne Melgaard Nielsen <i>Overlæge</i>	Lægevidenskabelige Selskaber og Dansk Selskab for Klinisk Onkologi
Medlemmer	Udpeget af
Tamas Lörincz <i>Overlæge</i>	Region Nordjylland
Julia Kenholm <i>Overlæge</i>	Region Midtjylland
Jeanette Dupont Jensen <i>Overlæge</i>	Region Syddanmark
Alexey Lodin <i>Afdelingslæge</i>	Region Sjælland
Maria Lendorf* <i>Afdelingslæge</i>	Region Hovedstaden
Philip Hojrizi <i>Farmaceut</i>	Dansk Selskab for Sygehusapoteksledelse
Marie Lund (på orlov) <i>Afdelingslæge</i>	Dansk Selskab for Klinisk Farmakologi
Henrik Horwitz (vikar for Marie Lund) <i>Overlæge</i>	Dansk Selskab for Klinisk Farmakologi
Iben Kümler <i>Overlæge</i>	Danish Breast Cancer Cooperative Group (DBCG)
Eva Balslev <i>Overlæge</i>	Inviteret af formanden
Guri Spiegelhauer <i>Sygeplejerske</i>	Dansk Sygepleje Selskab
<i>Patient/patientrepræsentant</i>	Danske Patienter
Birgit Arentoft* <i>Patient/patientrepræsentant</i>	Danske Patienter



Sammensætning af fagudvalg

**Tidligere medlemmer,
som har bidraget til arbejdet**

Udpeget af

Maja Vestmø Maraldo
Afdelingslæge

Region Hovedstaden

Marianne Johansson
Patient/patientrepræsentant

Danske Patienter

* Har ikke deltaget i arbejdet med denne rapport.

Medicinrådets sekretariat

Medicinrådet

Dampfærgevej 21-23, 3. sal

2100 København Ø

+45 70 10 36 00

medicinraadet@medicinraadet.dk



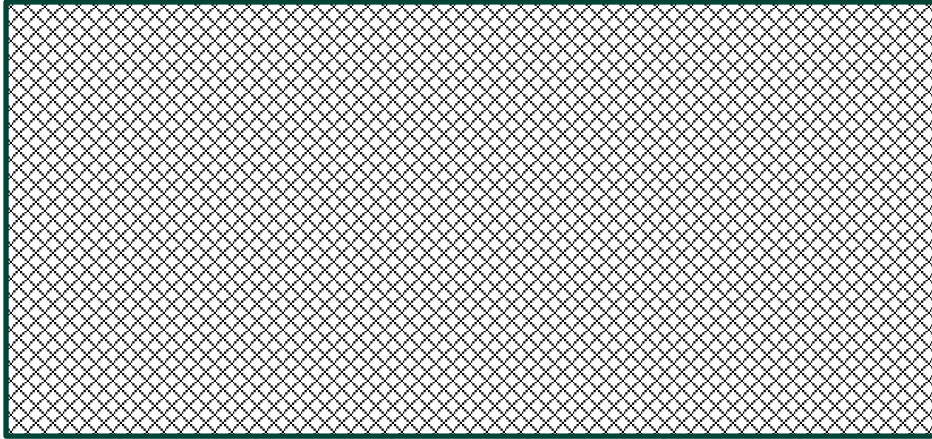
8. Versionslog

Versionslog

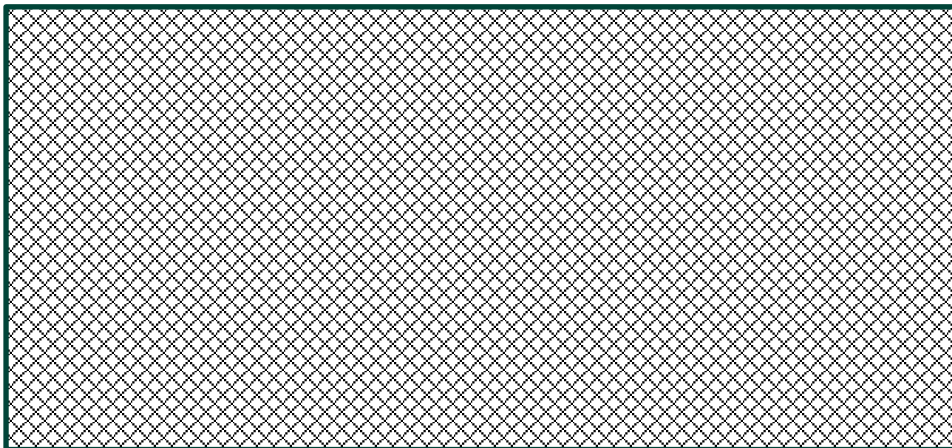
Version	Dato	Ændring
1.0	23. november 2022	Godkendt af Medicinrådet.



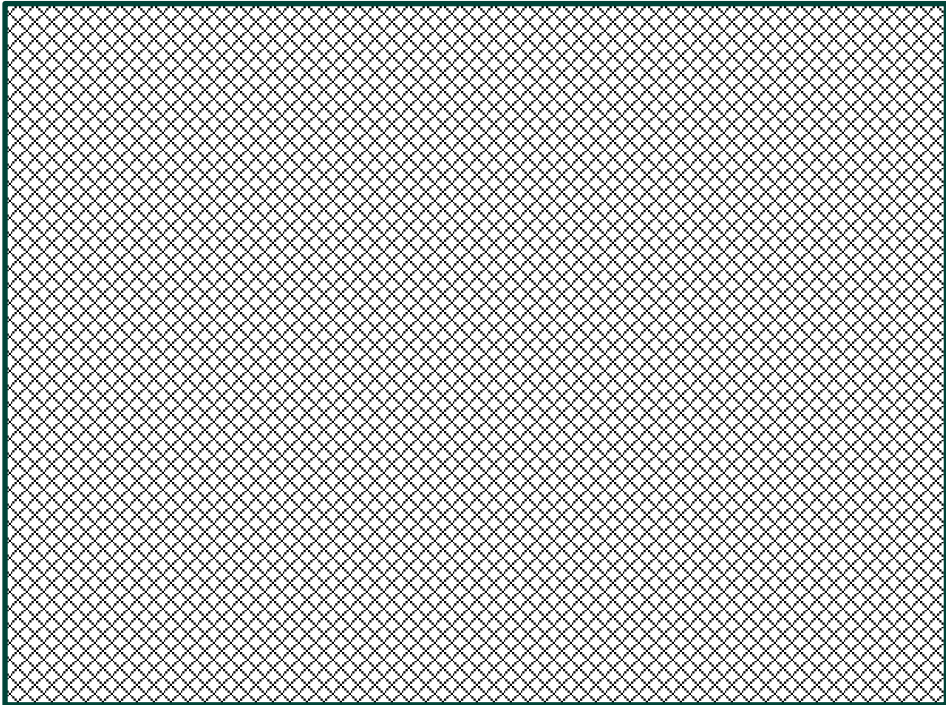
9.2 Bilag – vurdering af ekstrapolering



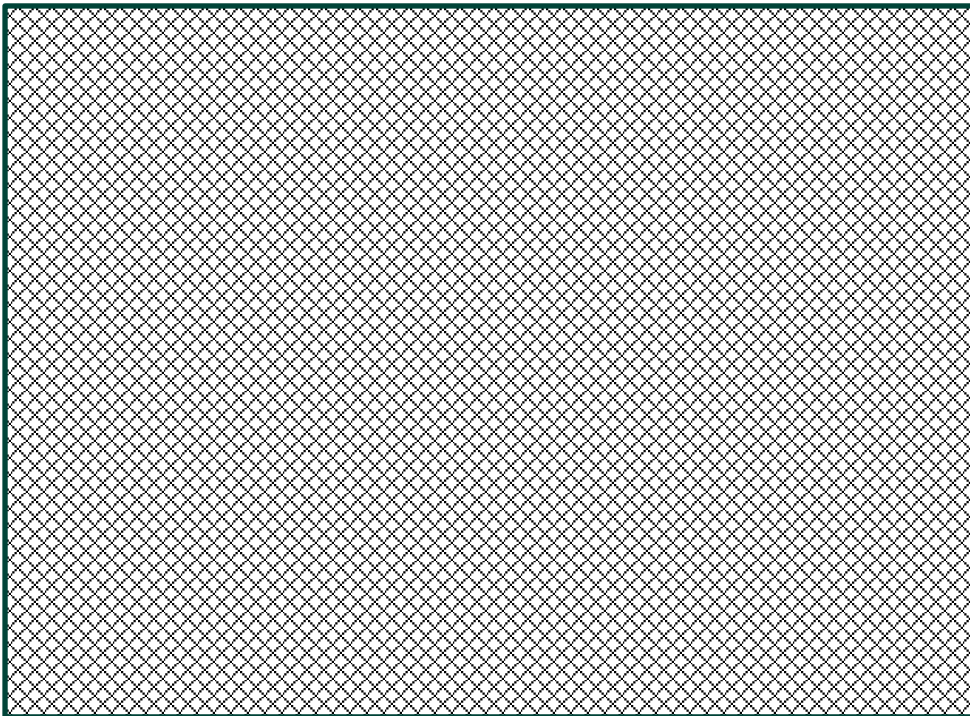
Figur 13. Underliggende hazard-funktion for OS for SG og TPC (log-logistisk)



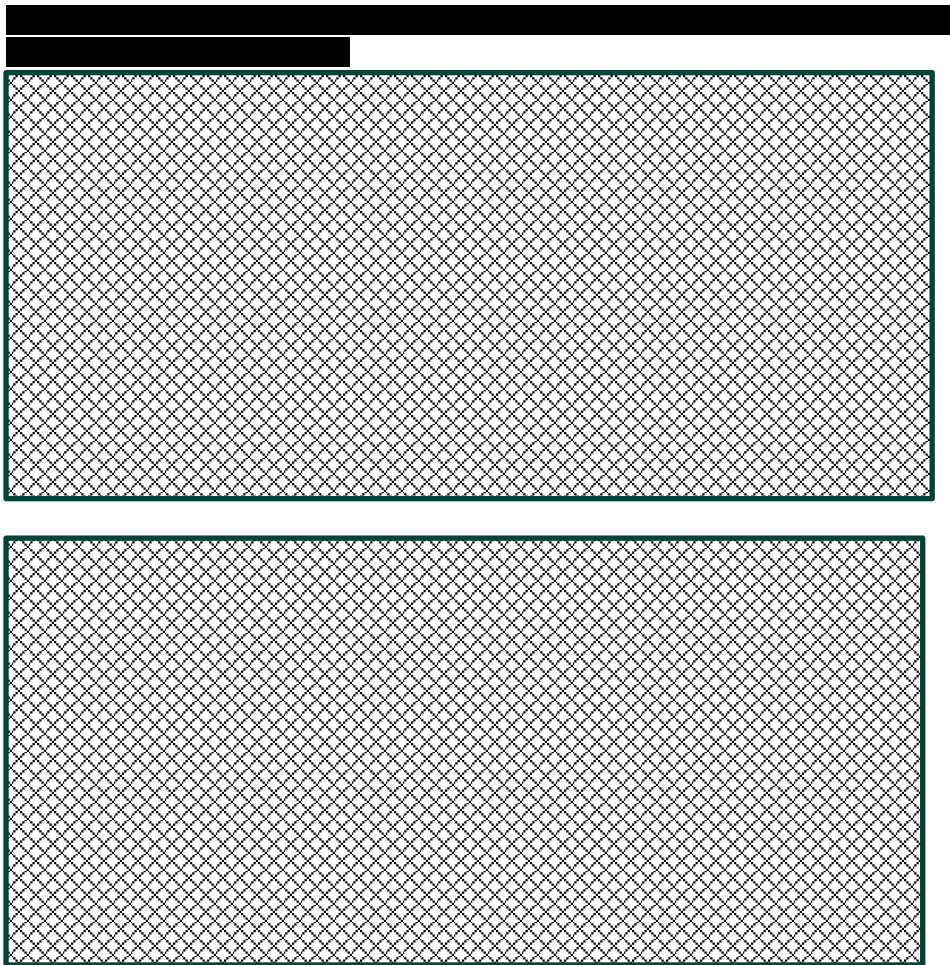
Figur 14. Underliggende hazard-funktion for OS for SG og TPC (Weibull)



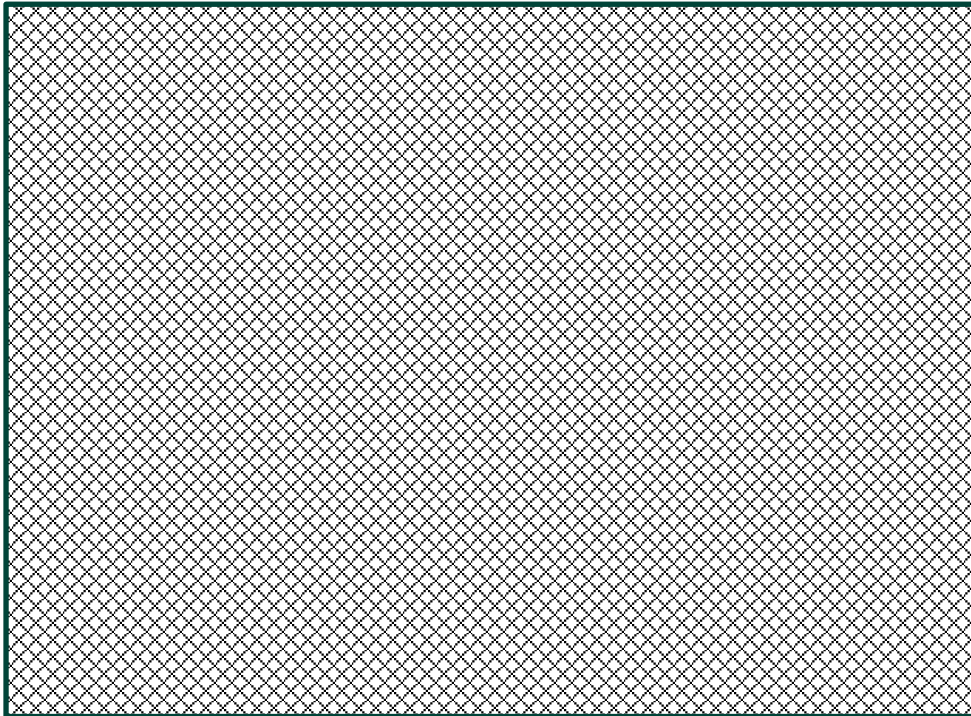
Figur 15. Øvrige ekstrapolerede OS-kurver for sacituzumab govitecan (Trodelvy)



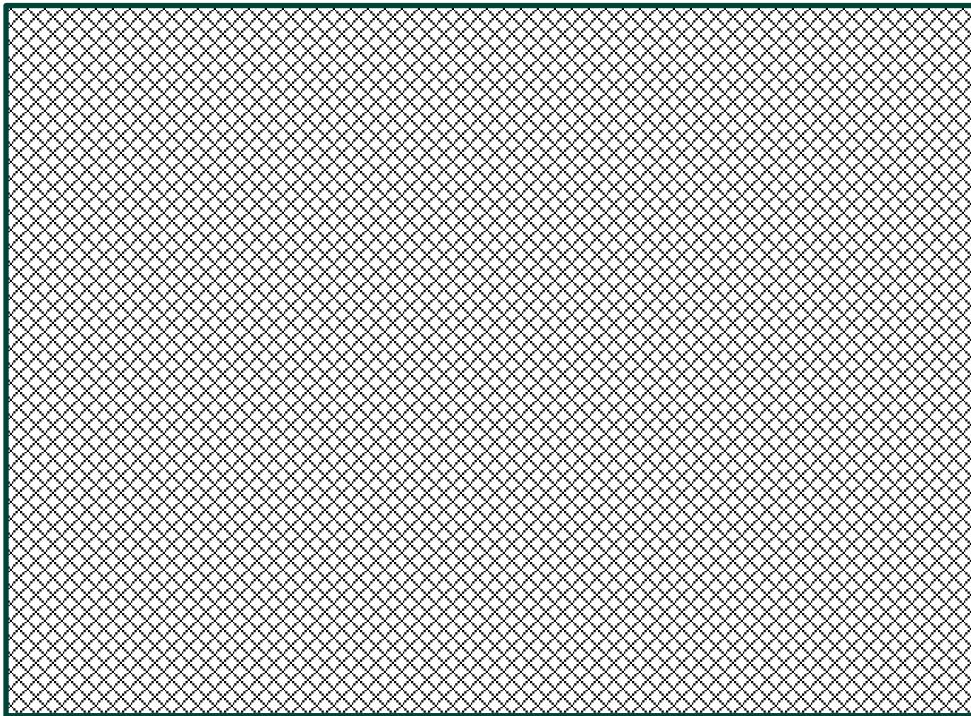
Figur 16. Øvrige ekstrapolerede OS-kurver for TPC



Figur 17. Underliggende hazard-funktion for PFS (log-logistisk)



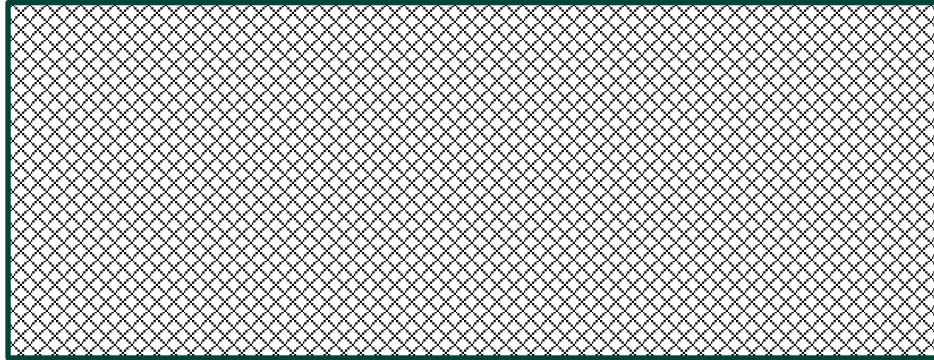
Figur 18. Øvrige ekstrapolerede PFS-kurver for sacituzumab govitecan (Trodelvy)



Figur 19. Øvrige ekstrapolerede PFS-kurver for TPC



9.3 Bilag – livskvalitet



Figur 20. De gennemsnitlige britiske EQ-5D-3L HRQoL-vægte med konfidensintervaller for sacituzumab govitecan og TPC

[Redacted]									
[Redacted]									
[Redacted]									
[Redacted]	[Redacted]			[Redacted]			[Redacted]		
	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]



[Redacted]	
[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]

Medicinrådets sekretariat

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

+ 45 70 10 36 00
medicinraadet@medicinraadet.dk

www.medicinraadet.dk