

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

Anb



Dokumentoplysninger

Godkendt 21. maj 2025

Ikrafttrædelsesdato 21. maj 2025

Dokumentnummer 217028

Versionsnummer 2.0

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

Proces Revurdering 18-ugers proces

Anmodning om revurdering modtaget fra ansøger 5. juni 2024

Aftalt ansøgningstidspunkt og opstart af sagsbehandlingstiden 9. december 2024

Udkast til rapport sendt til Amgro og virksomheden 11. marts 2025

Rådets anbefaling 21. maj 2025

Sagsbehandlingstid (opgjort i arbejdsdage) 18 uger (90 arbejdsdage)
Der har været clock-stop i sagen fra d. 23. april 2025 til 21. maj 2025, da Rådet ønskede mere klarhed om effekten og omkostningerne ved behandlingen.

Fagudvalg Fagudvalget vedrørende brystkræft



Anbefaling

Medicinrådet **anbefaler** 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. Anbefalingen gælder patienter i god almen tilstand (performance status 0 eller 1). Medicinrådet anbefaler ikke sekventiel behandling med sacituzumab govitecan og trastuzumab deruxtecan (T-DXd).

Medicinrådet vurderer, at sacituzumab govitecan forlænger patienternes levetid sammenlignet med nuværende behandling med kemoterapi (eribulin, vinorelbin, capecitabin eller gemcitabin). Der er lidt flere og sværere bivirkninger forbundet med behandlingen.

Prisen på sacituzumab govitecan er høj i forhold til effekten, men Medicinrådet har vægtet højt, at der er få behandlingsmuligheder til patientgruppen, som har en dårlig prognose. Der er usikkerhed om effekten af sacituzumab govitecan, og derfor beder Medicinrådet om, at der i klinikken i regi af DBCG opsamles data for behandlingen, hvad angår patientkarakteristika, effekt på tid til progression og overlevelse samt bivirkninger.

Medicinrådet vil efter ét til to år på baggrund af indleveret data tage stilling til, om anbefalingen fortsat skal være gældende.



Opsummering

Om Medicinrådets vurdering

Vurderingen er en revurdering af anbefalingen fra den 23. november 2022, hvor Medicinrådet ikke anbefalede sacituzumab govitecan 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. Revurderingen sker på baggrund af nye data fra det underliggende studie samt ny pris på sacituzumab govitecan.

Medicinrådets revurdering til ovennævnte patientpopulation omfatter effekt, sikkerhed, omkostningseffektivitet og budgetkonsekvenser. Revurderingen tager udgangspunkt i opdateret dokumentation indsendt af lægemiddelvirksomheden Gilead Sciences, hvor der indgår både nye data (ca. 11 måneder længere opfølgningstid i forhold til den oprindelige vurdering) og en opdateret sundhedsøkonomisk model.

Metastatisk triple-negativ brystkræft

Brystkræft er en hyppig sygdom i Danmark med ca. 4.800 nye tilfælde årligt. Sygdommen opdeles i undertyper, afhængigt af om kræftcellerne er hormonfølsomme, dvs. om de udtrykker østrogenreceptor (ER) og/eller human epidermal vækstfaktorreceptor 2 (HER2). HER2-positivitet kvalificeres yderligere i graden af positivitet (HER2+, HER2-low, HER2-ultralow og HER2-neg). Udtrykker kræftcellerne ikke østrogenreceptor eller HER2-positivitet betegnes sygdommen triple-negativ (men kan dog godt være HER-2 low el. HER2-ultralow). Patienter med triple-negativ brystkræft er gennemsnitligt yngre, da en større andel af patienterne har arvelig brystkræft, som udvikles tidligere. Prognosen for patienter med metastatisk triple-negativ brystkræft er dårlig med en median overlevelse på under 1,5 - 2 år [1–3].

Sacituzumab govitecan

Sacituzumab govitecan (Trodelyv) består af et monoklonalt antistof, der er koblet til en celletoksisk 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.

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.

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

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



Nuværende behandling i Danmark

Den nuværende behandling af patienter med uhelbredelig lokalt fremskreden eller metastatisk triple-negativ brystkræft afhænger af, om patienterne har modtaget (neo)adjuverende kemoterapi og pembrolizumab, og hvor længe det er siden, denne behandling ophørte. Desuden afhænger behandlingsvalg af PD-L1 positivitet og HER-2 status. Medicinrådet anslår, at 10 % af patienterne ikke vil modtage behandling i 1. linje og, at 70 % af patienterne, der har modtaget behandling i 1. linje, vil modtage behandling i 2. linje – og at 60 % af patienterne, der har modtaget behandling i 2. linje, vil modtage behandling i 3. linje. På denne baggrund estimerer Medicinrådet, at ca. 60 patienter vil være kandidater til behandling med sacituzumab govitecan om året.

Effekt og sikkerhed

Det kliniske datagrundlag er en direkte sammenligning af sacituzumab govitecan over for *treatment per physician's 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 samlet overlevelse (*overall survival* (OS)), progressionsfri overlevelse (*progression-free survival* (PFS)), helbredsrelateret livskvalitet og sikkerhed. Se Tabel 1.

Tabel 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: 0,42; 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 (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)

CI = konfidensinterval; EORTC QLQ-30 = *European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire-Core 30*; GHS = Global Health Status; HR = Hazard Ratio; OS = *overall survival*; PFS = *progression-free survival*; QoL = Quality of Life; TPC = *Treatment per Physician's Choice*.

ASCENT-studiet viser, at patienterne lever længere, og at patienternes tid til progression forlænges ved behandling med sacituzumab govitecan sammenlignet med TPC. Data for OS og PFS er relativt modne. Det er usikkert, om der er forskel i den helbredsrelaterede livskvalitet mellem de to behandlinger.



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.

Der er forhold ved datagrundlaget, der introducerer usikkerhed i vurderingen af effekt og sikkerhed ved behandling med sacituzumab govitecan. Det drejer sig primært om, at studiet ikke var blindet, og der er derfor en risiko for, at de 14,5 % af patienterne i TPC-armen (vs. 3,4 % i sacituzumab-armen), der forlod ASCENT-studiet efter randomiseringen, men inden de modtog behandling, ikke er jævnt fordelt i forhold til baseline patientkarakteristika, og at subjektive kliniske effektmål som helbredsrelateret livskvalitet er biased. Det forventes derudover, at andelen af danske patienter med metastatisk triple-negativ brystkræft i performancestatus < 1 vil være lavere end i ASCENT-studiet. Der er herudover en risiko for, at komparatoren (TPC-armen) i ASCENT repræsenterer et begrænset behandlingsvalg, og at flere patienter i dansk klinisk praksis vil blive behandlet med platinbaseret kemoterapi eller antracyklinbehandling, end det var tilfældet i ASCENT. Herudover kunne patienterne i sacituzumab govitecan-armen i ASCENT behandles profylaktisk med *Granulocyte-Colony Stimulating Factor* (G-CSF) og behandles med G-CSF og/eller blodtransfusioner ved svær neutropeni efter investigatorens skøn. Der er herved en risiko for, at G-CSF-profylakse og intensiv behandling af hæmatologisk toksicitet kunne have ført til en højere akkumuleret dosis af sacituzumab govitecan, end det er muligt at opnå uden denne profylakse/behandling.

Omkostningseffektivitet

Medicinrådets analyse er en *cost-utility*-analyse baseret på en *partitioned survival*-model. Analysen anvendes til at estimere omkostningseffektiviteten af sacituzumab govitecan til behandling af patienter med metastatisk triple-negativ brystkræft. I analysen sammenlignes sacituzumab govitecan med TPC, som består af capecitabin, eribulin, gemcitabin eller vinorelbin.

Analysen tager udgangspunkt i effektdata for OS og PFS fra ASCENT-studiet. Nyttевærdier er estimeret på baggrund af EORTC QLQ-C30-data fra ASCENT-studiet, som er konverteret til EQ-5D-3L og koblet til britiske præferencevægte.

På baggrund af Medicinrådets gennemgang af den indsendte analyse er der foretaget ændringer i analysen, så den bedst muligt afspejler dansk klinisk praksis. Dette inkluderer bl.a. valg af ekstrapolationsmodel for OS i interventionsarmen, hvilke nytteværdier der anvendes for progressionsfrie patienter (PF-stadiet) i modellen, samt hvilke relative dosisintensiteter (RDI) der anvendes.

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



De inkrementelle omkostninger er primært drevet af lægemiddelomkostningerne til sacituzumab govitecan, mens QALY-gevinsten primært drives af, at patienternes gennemsnitlige tid til progression og samlet levetid øges ved behandling med sacituzumab govitecan sammenlignet med TPC.

Resultatet er behæftet med usikkerheder, som primært relaterer sig til fremskrivning af OS-kurven i interventionsarmen, nytteværdierne i PF-stadiet, samt hvilken vægt/BSA, relative dosisintensitet (RDI) og spild, der vil være i dansk klinisk praksis. Der er derfor udført en række deterministiske følsomhedsanalyser. I disse er QALY-gevinsten og de inkrementelle omkostninger relativt stabile (hhv. 0,30-0,34 og [redacted] DKK). Men på grund af den relativt lille QALY-gevinst resulterer ændringerne i relativt store udsving i ICER-estimatet.

Da der er usikkerhed om den samlede overlevelse i interventionsarmen, er der udført en følsomhedsanalyse, hvori OS-kurven for sacituzumab govitecan-armen modelleres med den eksponentielle fordeling fremfor en gammafordeling, som også vurderes at kunne være klinisk plausibel. Denne følsomhedsanalyse estimerer en ICER på hhv. ca. [redacted] DKK per QALY. For at undersøge betydningen af, at der for de to behandlingsarme anvendes stadiespecifikke nytteværdier i PF-stadiet, er der udført en følsomhedsanalyse med behandlingsspecifikke nytteværdier i PF-stadiet, hvilket estimerer en ICER på ca. [redacted] DKK per QALY. Der er derudover usikkerhed om, hvilken mængde lægemiddel (sacituzumab govitecan og TPC) som vil blive anvendt i dansk klinisk praksis. Der er derfor udført tre følsomhedsanalyser: én hvor vægten/BSA øges fra 71,1 kg og 1,78 m² til 74,3 kg og 1,87 m², som er vægten/BSA på en gennemsnitlig dansk kvinde i en tilsvarende aldersgruppe, én hvor RDI øges fra 80 % til hhv. [redacted] i sacituzumab govitecan-armen og [redacted] i TPC-armen, som var RDI i ASCENT-studiet, samt én hvor der antages ikke at være noget spild. Disse følsomhedsanalyser estimerer en ICER på hhv. ca. [redacted], [redacted] og ca. [redacted] DKK per QALY.

Tabel A. Resultatet af Medicinrådets sundhedsøkonomiske hovedanalyse, diskonterede tal

	Sacituzumab govitecan	TPC	Forskel
Totale omkostninger	[redacted]	[redacted]	[redacted]
Totale leveår	1,3	0,8	0,4
Totale QALY	0,8	0,5	0,3
Forskel i omkostninger pr. vundet leveår	Beregnet med AIP: 999.624 DKK Beregnet med SAIP: [redacted] DKK		
Forskel i omkostninger pr. vundet QALY (ICER)	Beregnet med AIP: 1.488.455 DKK Beregnet med SAIP: [redacted] DKK		

**Budgetkonsekvenser**

Medicinerådet estimerer, at anvendelse af sacituzumab govitecan vil resultere i budgetkonsekvenser på ca. [REDACTED] DKK i år 5. Er analysen udført med AIP, bliver budgetkonsekvenserne ca. 25 mio. DKK i år 5. Dette estimat er baseret på et patientoptag på 45 patienter i år 1 og 57 patienter om året i år 2-5.



Indholdsfortegnelse

1.	Baggrund	13
1.1	Om vurderingen	13
1.2	Metastatisk triple-negativ brystkræft	13
1.3	Sacituzumab govitecan	14
1.4	Nuværende behandling	15
2.	Effekt og sikkerhed	17
2.1	Litteratursøgning.....	17
2.2	Kliniske studier	18
2.2.1	ASCENT.....	19
2.3	Population, intervention, komparator og effektmål.....	19
2.3.1	Population.....	21
2.3.2	Intervention	24
2.3.3	Komparator	24
2.3.4	Effektmål	25
2.4	Sammenligning af effekt	25
2.4.1	Analysemetode for sammenligning af effekt.....	25
2.4.2	Oversigt over effektestimater	26
2.4.3	Samlet overlevelse (OS)	26
2.4.4	Progressionsfri overlevelse (PFS)	29
2.4.5	Helbredsrelateret livskvalitet (EORTC-QLQ-C30)	31
2.5	Sammenligning af sikkerhed	33
2.6	Usikkerheder i datagrundlaget for klinisk effekt og sikkerhed	35
3.	Sundhedsøkonomisk analyse	36
3.1	Analyseperspektiv	36
3.2	Model.....	36
3.3	Opgørelse af helbredsrelateret livskvalitet.....	38
3.4	Omkostninger	39
3.4.1	Lægemiddelomkostninger	39
3.4.2	Administrationsomkostninger	41
3.4.3	Monitoreringsomkostninger	41
3.4.4	Omkostninger til håndtering af uønskede hændelser	42
3.4.5	Efterfølgende behandlinger	42
3.4.6	Patientomkostninger	43
3.5	Opsummering af ændringer fra ansøgers analyse til Medicinrådets hovedanalyse	44
3.6	Resultater.....	45
3.6.1	Resultat af Medicinrådets hovedanalyse	45
3.6.2	Medicinrådets følsomhedsanalyser	46



4.	Budgetkonsekvenser	49
4.1	Estimat af patientantal og markedsandel	49
4.2	Resultat af budgetkonsekvensanalysen	49
5.	Referencer	51
6.	Sammensætning af fagudvalg	53
7.	Versionslog	54
8.	Bilag.....	55
8.1	Ekstrapolerede OS-kurver	55
8.2	Ekstrapolerede PFS-kurver.....	58



Om Medicinrådets anbefalinger

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

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

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

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

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

Forpersonen for fagudvalget fremlægger sammen med sekretariatet rapporten for Rådet.

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

Læs mere om Medicinrådets proces og metode for vurdering af nye lægemidler på www.medicinraadet.dk. Se fagudvalgets sammensætning på side 53.



Begreber og forkortelser

AIP:	Apotekets indkøbspris
BICR:	<i>Blinded independent central review</i>
DCO:	<i>Data cut-off</i>
DOR:	<i>Duration of response</i>
CI:	Konfidensinterval
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>
GHS:	<i>Global Health Status</i>
G-CSF:	<i>Granulocyte-Colony Stimulating Factor</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>
ORR:	Objektiv responsrate
OS:	Samlet overlevelse (Overall survival)
PD-L1:	<i>Programmed death ligand-1</i>
PFS:	Progressionsfri overlevelse (<i>Progression free survival</i>)
PICO:	Population, intervention, komparator og effektmål
QOL:	Livskvalitet (<i>Quality of Life</i>)
RCT:	Randomiseret kontrolleret studie (<i>Randomised Controlled Trial</i>)
RDI:	Relativ dosisintensitet
SAIP:	Sygehusapotekernes indkøbspris



SD:	<i>Standard deviation</i>
TPC:	<i>Treatment per physician's choice</i>
TTD:	<i>Time to discontinuation</i>
TTR:	Tid til respons



1. Baggrund

1.1 Om vurderingen

Vurderingen er en revurdering af anbefalingen fra den 23. november 2022, hvor Medicinrådet ikke anbefalede 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. Revurderingen sker på baggrund af nye data fra det underliggende studie samt ny pris på sacituzumab govitecan.

Medicinrådets revurdering til overnævnte patientpopulation omfatter effekt, sikkerhed, omkostningseffektivitet og budgetkonsekvenser. Revurderingen tager udgangspunkt i opdateret dokumentation indsendt af lægemiddelvirksomheden Gilead Sciences, hvor der indgår både nye OS-data (ca. 11 måneder længere opfølgningstid i forhold til den oprindelige vurdering) og en opdateret sundhedsøkonomisk model.

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

Denne rapport er udarbejdet i et samarbejde mellem Medicinrådets sekretariat, Medicinrådets 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 opdeles i undertyper, afhængigt af om kræftcellerne er hormonfølsomme, dvs. om de udtrykker østrogenreceptor (ER) og/eller human epidermal vækstfaktorreceptor 2 (HER2). HER2 positivitet kvalificeres yderligere i graden af positivitet (HER2+ og HER2-low). Udtrykker kræftcellerne ikke østrogenreceptor eller er HER2+ betegnes sygdommen triple-negativ. Patienter med triple-negativ brystkræft er gennemsnitligt yngre, idet en højere andel af patienterne har arvelig brystkræft, som er forbundet med tidligere udvikling af brystkræft. Prognosen for patienter med metastatisk triple-negativ brystkræft er dårlig med en median overlevelse på under 2 år og 5-års overlevelse på ca. 12 % [4]. Det skyldes, at triple-negativ brystkræft er en hurtigt progredierende sygdom, at der er kortere behandlingsrespons, og at der er færre effektive behandlingsmuligheder end til de øvrige typer brystkræft [4].

I Danmark bliver omkring 300 patienter årligt diagnosticeret med tidlig triple-negativ brystkræft [5,6]. Medicinrådet anslår, at ca. 25 % af disse patienter vil få uhelbredelig metastatisk tilbagefald på trods af (neo)adjuverende behandling med kemoterapi [7]. 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 lokaliseringen 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 en metaanalyse fra 2021 rapporteres en incidens på 32 % for hjernemetastaser hos patienter med metastatisk triple-negativ brystkræft [8]. Det er uklart om dette kan overføres til danske patienter, idet 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 14,3 måneder i en dansk retrospektiv undersøgelse fra 2023 [3]. Overlevelsen er mindre end observeret i IMpassion130-studiet (atezolizumab i kombination med kemoterapi med en median OS på 25,4 mdr.) [2] og KN-355-studiet (pembrolizumab i kombination med kemoterapi med en median OS på 23,0 mdr.) [1], hvilket formentlig skyldes, at kliniske studier på en højt selekteret patientpopulation ofte vil rapportere større effekter, end der forventes i klinisk praksis, da disse patienter ofte er yngre, i bedre performance status og har mindre komorbiditet end patienter i klinisk praksis.

Medicinerådet 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 (Trodelyv) består af et monoklonalt antistof, der er koblet til en celletoksisk 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.

Derudover er sacituzumab govitecan som monoterapi indiceret til behandling af voksne patienter med ikke-resektabel eller metastatisk hormonreceptor (HR)-positiv, HER2-negativ brystkræft, som har fået endokrinbaseret behandling og mindst to yderligere systemiske behandlinger ved fremskreden sygdom.

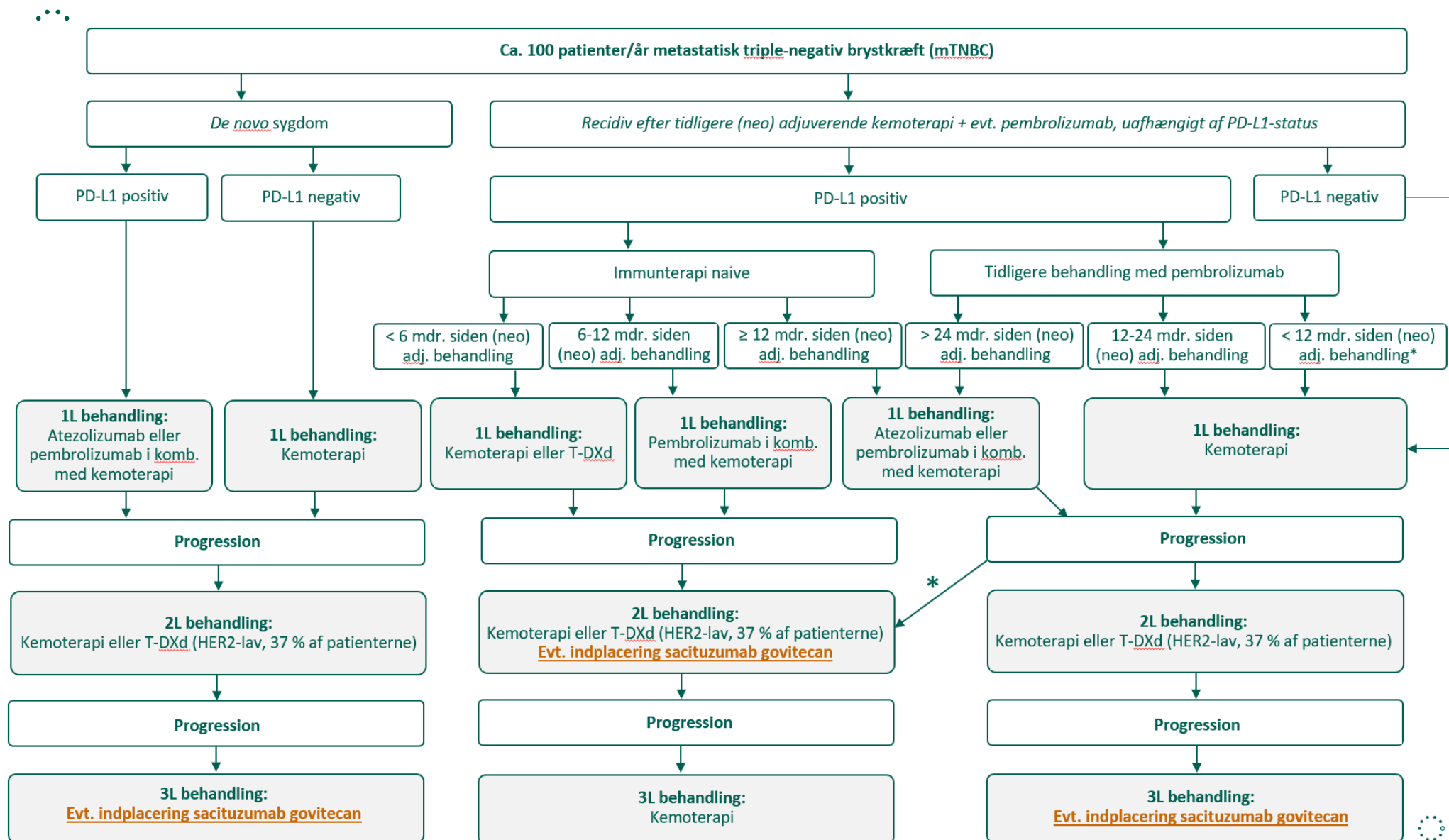
Den anbefalede dosis af sacituzumab govitecan er 10 mg/kg legemsvægt administreret som en intravenøs infusion på dag 1 og dag 8 i hver 21-dages behandlingsserie. Behandling bør fortsætte indtil sygdomsprogression eller uacceptabel toksicitet.

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 og pembrolizumab, og hvor længe det er siden, denne behandling ophørte. Desuden afhænger behandlingsvalg af PD-L1 positivitet/CPS score og HER-2 status. Behandlingsalgoritmen fremgår af Figur 1. 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 60 % af patienterne, der har modtaget behandling i 2. linje, vil modtage behandling i 3. linje. På denne baggrund estimerer Medicinrådet, at ca. 60 patienter vil være kandidater til behandling med sacituzumab govitecan om året.





Hvis der er gået mere end 12 måneder siden endt (neo)adjuverende behandling før recidiv, eller der er tale om *de novo* metastatisk triple-negativ brystkræft, og tumorvævet er PD-L1-positivt eller har CPS score ≥ 10 %, vil enten atezolizumab i kombination med nab-paclitaxel eller pembrolizumab i kombination med kemoterapi være 1. valg (patienter, der er immunterapinaive). Til PD-L1-negativ metastatisk triple-negativ brystkræft er der ikke nogen foretrukken 1. linje eller senere linje kemoterapi. Behandlingsvalget afhænger derfor af tidligere modtaget behandling, toksicitet, almentilstand, følgesygdomme og patientpræferencer. Med det *in mente* vil PD-L1-negative patienter med *de novo* metastatisk triple-negativ brystkræft typisk få tilbudt taxanbaseret kemoterapi eller anthracyclin.

Patienter, der har CPS score ≥ 10 % og får recidiv mindre end 12 måneder og mere end 6 mdr. efter endt (neo)adjuverende behandling og ikke tidligere har modtaget pembrolizumab, kan i recidivsituationen modtage pembrolizumab + kemoterapi (ganske få patienter i klinisk praksis). Hvis der tidligere er givet neoadjuverende pembrolizumab, bør patienten være recidivfri i minimum 24 måneder, før der genbehandles. Ved lav CPS score (< 10 %) og/eller PD-L1-negative – vil patienter få tilbudt et andet kemoterapiregime, hvor valget af kemoterapi f.eks. kan være capecitabin, eribulin eller carboplatin/gemcitabin. Til et fåtal af patienter, vil der kunne gives T-DXd, hvis recidivet er opstået indenfor 6 mdr. fra neoadjuverende kemoterapi og tumorvævet er HER2-low.

Ved progression efter 1. linjebehandling er behandlingsvalg i høj grad individualiseret den enkelte patient [6].

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 metodevejledning.



2.2 Kliniske studier

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

Tabel 2. Kliniske studier der indgår i vurderingen af effekt og sikkerhed

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) (hjernemetastase 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.

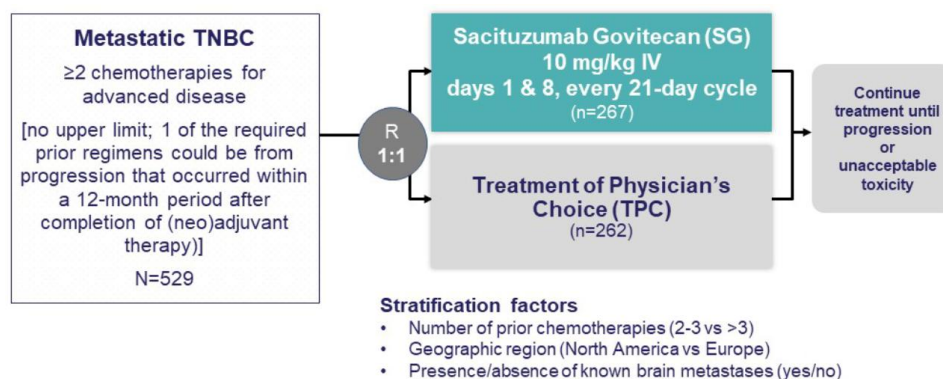


2.2.1 ASCENT

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 physician's 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. Overkrydsning var ikke tilladt.

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



Figur 2. Studiedesign for ASCENT

2.3 Population, intervention, komparator og effektmål

Tabel 3. 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	Medicinrådet vurderer, at færre danske patienter med triple-negativ brystkræft, der er progredieret på førstelinjebehandling for	Den sundhedsøkonomiske analyse tager udgangspunkt i ITT-



	Anvendt i sammenligning af effekt og sikkerhed	Medicinerådets vurdering	Anvendt i den sundhedsøkonomiske analyse
	behandlinger (heraf mindst en taxanbaseret), herunder mindst en af dem ved metastatisk sygdom.	metastatisk sygdom, vil være i performancestatus 0 end i ASCENT.	populationen fra ASCENT.
Intervention	Sacituzumab govitecan: 10 mg/kg legemsvægt administreret som en intravenøs infusion på dag 1 og dag 8 i hver 21-dages behandlingscyklus. I ASCENT var RDI [REDACTED] %. Ansøger antager en relativ dosisintensitet (RDI) på 75 %.	Der er begrænset erfaring med sacituzumab govitecan i Danmark, men Medicinerådet estimerer, at den relative dosisintensitet i dansk klinisk praksis vil være omkring 80 %, se afsnit 2.3.2.	I den sundhedsøkonomiske analyse anvendes samme dosis som i ASCENT, dog antages en RDI på 80 % i Medicinerådets hovedanalyse, se afsnit 2.3.2 og 3.4.1.
Komparator	TPC: • Eribulin (1,4 mg/m² kropsoverfladeareal [Nordamerika] eller 1,23 mg/m² [Europa]) intravenøst på dag 1 og 8 af en 21-dages cyklus • Vinorelbin (25 mg/m² intravenøst på dag 1 ugentligt) • Capecitabin (1.000 til 1.250 mg/m²) oralt to gange dagligt på dag 1 til 14 i en 21-dages cyklus • Gemcitabin (800 til 1.200 mg/m²) intravenøst på dag 1, 8 og 15 i en 28-dages cyklus Alle som monoterapi I ASCENT var RDI [REDACTED] Ansøger antager 75 % RDI	Medicinerådet vurderer, at fordelingen af patienter i TPC-armen mellem de fire kemoterapiregimer i studiet svarer nogenlunde til dansk klinisk praksis ifm. 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. Medicinerådet estimerer den relative dosisintensitet i dansk klinisk praksis til at være ca. 80 %, se afsnit 2.3.3.	I den sundhedsøkonomiske analyse tilpasses dosis for lægemidlerne i TPC-armen dansk klinisk praksis, og der antages en RDI på 80 % i Medicinerådets hovedanalyse, se afsnit 2.3.3 og 3.4.1
Effektmål	Progressionsfri overlevelse (PFS) (hjernermetastase negative	Medicinerådet inkluderer PFS, OS, helbredsrelateret livskvalitet og sikkerhed som relevante effektmål.	Effektmålene OS-, PFS-, livskvalitets- og sikkerhedsdata fra ASCENT indgår i den



Anvendt i sammenligning af effekt og sikkerhed	Medicinrådets vurdering	Anvendt i den sundhedsøkonomiske analyse
(BM-ve) population, bedømt af BICR)		sundhedsøkonomiske analyse.
Progressionsfri overlevelse (PFS) (alle randomiserede patienter; investigatorbedømt)		
Samlet overlevelse (OS)		
Responsrate (ORR)		
Varighed af respons (DOR)		
Tid til respons (TTR)		
Helbredsrelateret livskvalitet (EORTC-QLQ-C30)		
Sikkerhed		

2.3.1 Population

Tabel 4. 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)
BRCA1/2 mutationsstatus		
Positiv	20 (8)	23 (9)
Negativ	150 (56)	146 (56)



Karakteristika	Sacituzumab govitecan (n = 267)	TPC (n = 262)
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)
Gennemsnit (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)
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		
Lunge	131 (49)	115 (44)
Lever	107 (40)	114 (44)



Karakteristika	Sacituzumab govitecan (n = 267)	TPC (n = 262)
Knogle	62 (23)	63 (24)
Mediastinale lymfeknuder	61 (23)	68 (26)
Aksillære lymfeknuder	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.

Studiepopulationen havde en performancescore på 0 (41-45 %) eller 1 (55-59 %) og havde modtaget median fire tidligere behandlinger. En større andel af patienter i TPC-armen forlod studiet efter randomisering, inden de modtog behandling end det var tilfældet i sacituzumab govitecan-armen (14,5 % i TPC-armen vs. 3,4 % i sacituzumab govitecan -armen).

Medicinrådets vurdering af population

Medicinrådet vurderer, at andel af danske patienter med metastatisk triple-negativ brystkræft med progression efter førstelinjebehandling i performancestatus 0 vil være mindre end i ASCENT-studiet. Det betyder, at studiepopulationen i ASCENT er positivt selekteret for patienter i god almentilstand, og derved er der risiko for dårligere prognose 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.

Medicinrådet antager, at den høje andel patienter, der forlod TPC-armen efter randomiseringen, men inden de havde modtaget behandling, hænger sammen med open-label designet i ASCENT. Der er en risiko for, at de 14,5 % af patienterne i TPC-armen (vs. 3,4 % i sacituzumab-armen), der forlod ASCENT-studiet, ikke er jævnt fordelt i forhold til baseline patientkarakteristika.

I ASCENT's inklusionskriterier er triple-negativ brystkræft defineret som < 1 % receptorekspression (ER/PR) ved *in situ* hybridisering. Det er en lavere tærskelværdi end i dansk klinisk praksis, hvor der skelnes ved < 10 % receptorekspression (basal like subtype ved PAM50). Denne afvigelse vil gælde for meget få patienter og vil derfor være af minimal betydning for resultaterne.



2.3.2 Intervention

Sacituzumab govitecan administreres som 10 mg/kg legemsvægt intravenøst på dag 1 og dag 8 i hver 21-dages behandlingsserie.

Den relative dosisintensitet (RDI) af sacituzumab govitecan i ASCENT var [REDACTED] %. RDI var i studiet defineret som den kumulative dosis (i mg/kg) som patienten faktisk modtog i studiet delt med den kumulative dosis (i mg/kg) som det var forventet, at patienten skulle have modtaget i studiet (planlagt dosis x antal infusioner, som patienten faktisk modtog, plus antallet af infusioner, som patienten gik glip af mellem den første og sidste infusion). Herved inkluderer RDI både dosisreduktion og pauseringer.

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

Medicinerådets vurdering af intervention

Medicinerådet vurderer, at den relative dosisintensitet i dansk klinisk praksis vil være lavere end [REDACTED] og forventer, at denne vil være omkring 80 %. Det skyldes, at man i dansk klinisk praksis ved hæmatologisk toksicitet forventes at ville 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 end der er anvendt i studiet.

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.

Den relative dosisintensitet af TPC i ASCENT var [REDACTED]

Medicinerådets 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 dag 1 og dag 8 over en 21-dages serie og nogle steder kun i kombination med carboplatin.

Medicinerådet 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.

Medicinerådet vurderer, at den relative dosisintensitet i dansk klinisk praksis vil være lavere end [REDACTED] og forventer, at denne vil være omkring 80 %.

Medicinerådet bemærker, at TPC kan repræsentere et indskrænket valg i ASCENT. Det betyder, at der fx er ca. 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 ca. 17 % i studiet, der ikke tidligere havde modtaget antracyclinbehandling, og som heller ikke kunne modtage denne behandling i TPC-armen. Dette forhold afviger fra dansk klinisk praksis. Det er ikke muligt at vurdere, hvilken betydning dette kan have for tolkning af effektestimaterne.

2.3.4 Effektmål

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

Medicinerådets vurdering af effektmål

Medicinerådet har ikke inkluderet data vedr. responsrater i denne vurdering, fordi PFS og OS anses for dækkende for evalueringen af effekt. Derudover bemærker Medicinerådet, at OS bør være det primære endemål i en patientpopulation med en meget dårlig prognose (median OS er opgjort til 14,8 måneder fra diagnosetidspunkt for hele gruppen af patienter med metastatisk TNBC [9]).

2.4 Sammenligning af effekt

2.4.1 Analysemetode for sammenligning af effekt

Ansøgers valg af analysemetode

Direkte sammenligning på baggrund af ASCENT.



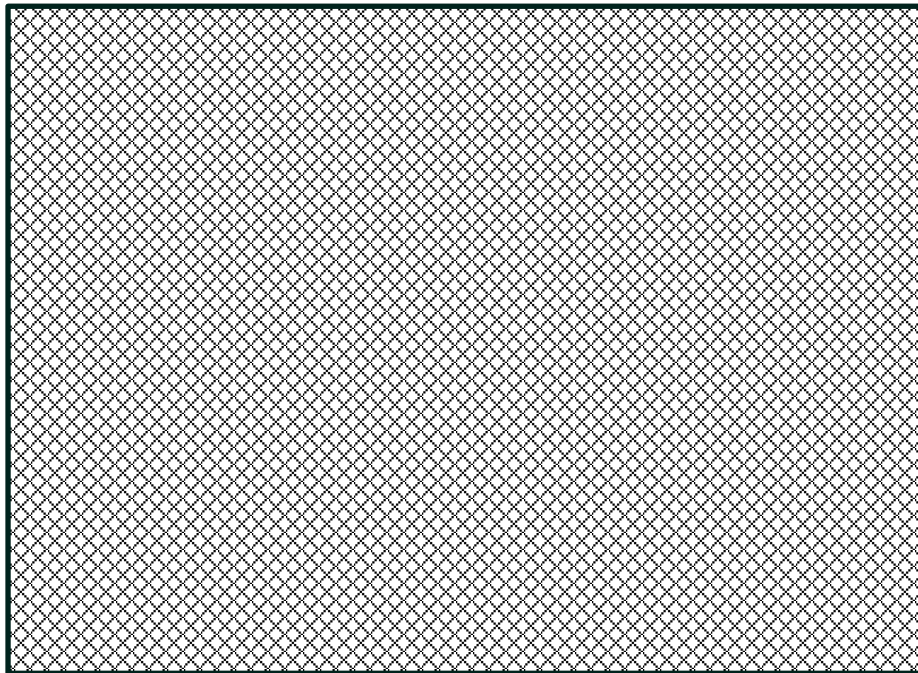
2.4.2 Oversigt over effektestimater

Tabel 5. 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: 0,42; 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: 0,41 (95 % CI: 0,33; 0,52)
EORTC QLQ-30 GHS/QoL	0,66 (95 % CI: -2,21; 3,53)	-3,42 (95 % CI: -6,77; -0,08)	4,08 (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 (DCO februar 2021) 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: 0,42; 0,62). Median opfølgningstid er 17,7 måneder, og andelen af patienter med en hændelse er 201/267 i sacituzumab govitecan-armen (75 %) og 222/262 i TPC-armen (85 %). Overkrydsning 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.

Medicinrådets vurdering af samlet overlevelse (OS)

ASCENT-studiet viser, at patienterne lever længere ved behandling med sacituzumab govitecan sammenlignet med kemoterapi. Effekten på overlevelse er forbundet med mindre usikkerhed idet mere end 2/3 af studiepopulationen har oplevet en hændelse og opfølgningstiden er væsentligt længere end tiden til median samlede overlevelse.

Ekstrapolering af samlet overlevelse (OS) til brug i den sundhedsøkonomiske analyse

For at estimere de samlede forventede sundhedsgevinster og omkostninger forbundet med at anvende sacituzumab govitecan sammenlignet med TPC alene, er det nødvendigt at ekstrapolere de observerede overlevelsedata fra ASCENT-studiet (DCO februar 2021). Dette skyldes, at opfølgningen i studiet er kortere end tidshorisonten i den sundhedsøkonomiske analyse.

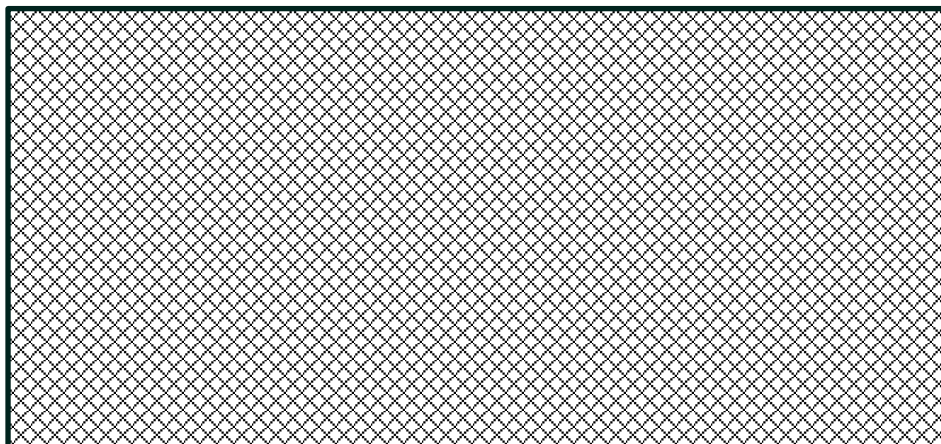
Ansøger vurderer, at der ikke er proportionale hazards mellem behandlingsarmene og modellerer derfor OS-kurverne for sacituzumab govitecan og TPC med uafhængige modeller.

Til at ekstrapolere det observerede OS-data for sacituzumab govitecan og TPC-armen har ansøger testet 7 standard parametriske fordelinger, Figur 12 og Figur 13 i bilag 8.1.

Ansøger modellerer OS i de to behandlingsarme med log-logistisk fordelinger, se Figur 4. Fordelingerne er udvalgt på baggrund af statistisk (AIC og BIC) og visuelt fit til KM-data, formen på de udglattede hazard-funktioner og at der for interventionsarmen estimeres en overlevelsgevinst på ca. 5 % efter år 5, hvilket ansøger mener er klinisk plausibelt.



De estimerede OS-rater, samt den mediane og gennemsnitlige OS, samt AIC/BIC er præsenteret i Tabel 19 og Tabel 20 i bilag 8.1.



Figur 4. De observerede og ekstrapolerede OS-kurver for sacituzumab govitecan (log-logistisk fordeling) og TPC (log-logistisk fordeling) i ansøgers analyse. Både KM og ekstrapoleringer er baseret på DCO februar 2021.

Medicinrådets vurdering af ekstrapolerede data for OS

Medicinrådet vurderer, at ansøgers modellering af OS-kurven med den log-logistiske fordeling for TPC-armen er klinisk plausibel, da den estimerer, at kun en meget lille andel (1 %) af patienterne vil være i live efter 5 år, hvilket er i overensstemmelse med, hvad der er erfaringen fra dansk klinisk praksis.

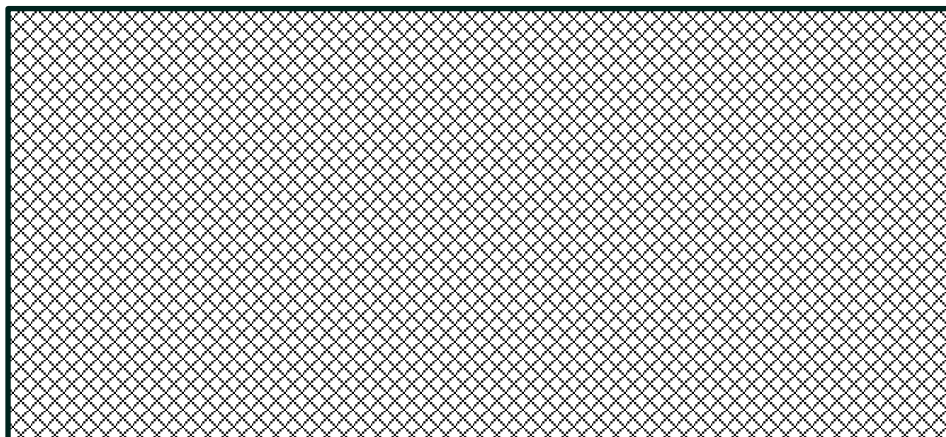
Vurderingen af den modellerede OS-kurve for patienter i behandling med sacituzumab govitecan er usikker, da der er begrænset erfaring med behandlingen i Danmark. På baggrund af klinisk erfaring med patientgruppen vurderer Medicinrådet, at ansøgers ekstrapolering af OS med en log-logistiske fordeling for sacituzumab govitecan-armen vil overestimere andelen af langtidsoverlevende i dansk klinisk praksis (5 % i år 5, 2 % i år 10 og 1 % i år 15), se Tabel 19 og Tabel 20 i bilag 8.1.

Medicinrådet vælger derfor at ekstrapolere sacituzumab govitecan-armen med den generaliserede gamma-fordeling, da denne fordeling estimerer en gevinst ved behandling med sacituzumab govitecan i år 1 til 3. Fra år 3 aftager effekten frem til år 5, hvorefter der, som for TPC-armen, estimeres at være 1 % i live, se Figur 5, og Tabel 19 og Tabel 20 i bilag 8.1. I Medicinrådets modellering korrigeres OS-kurven for komparatorarmen, så andelen i live i TPC-armen ikke overstiger andelen i live sacituzumab govitecan-armen.

Da der er usikkerhed om den samlede overlevelse, har Medicinrådet valgt at udføre en følsomhedsanalyse, hvori OS-kurven for sacituzumab govitecan-armen modelleres med den eksponentielle fordeling, se Figur 5. Denne fordeling er, til trods for at kurven underestimerer overlevelsen ift. KM-kurven frem til år 1, valgt, da den sammenlignet med OS-kurven i hovedanalysen, estimerer, at en lidt større andel af patienterne vil være i live ved år 5 (3 %). Den eksponentielle fordeling giver desuden en længere



gennemsnitlig overlevelse, som ikke kan udelukkes vil være klinisk plausibel, se Tabel 19 og Figur 12 i bilag 8.1. Resultatet af følsomhedsanalyserne fremgår af Tabel 16.

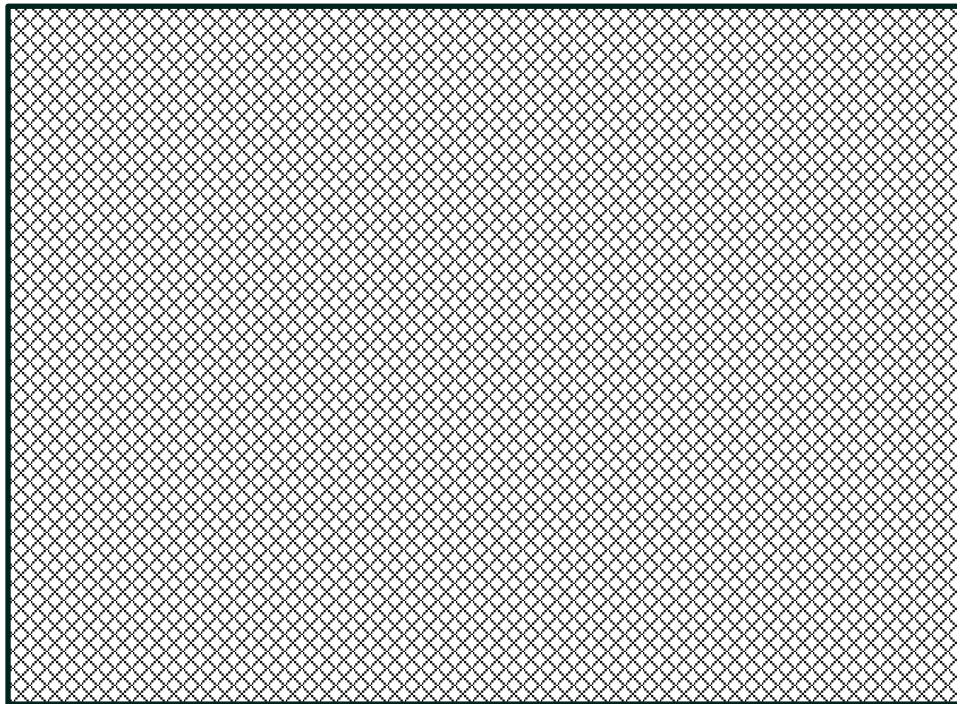


Figur 5. De observerede og ekstrapolerede OS-kurver for sacituzumab govitecan og TPC i Medicinrådets hovedanalyse, samt følsomhedsanalyse 1 vedr. OS-kurvernes forløb i interventionsarmen. Både KM og ekstrapoleringer er baseret på DCO februar 2021.

2.4.4 Progressionsfri overlevelse (PFS)

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

Data for PFS fra ASCENT (DCO februar 2021) 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 0,41 (95 % CI: 0,33; 0,52). Andelen af patienter med en hændelse i sacituzumab govitecan-armen er 191/267 (72 %) og 171/262 (65 %) i TPC-armen.



Figur 6. PFS for ITT-populationen i ASCENT

Medicinrådets vurdering af samlet progressionsfri overlevelse (PFS)

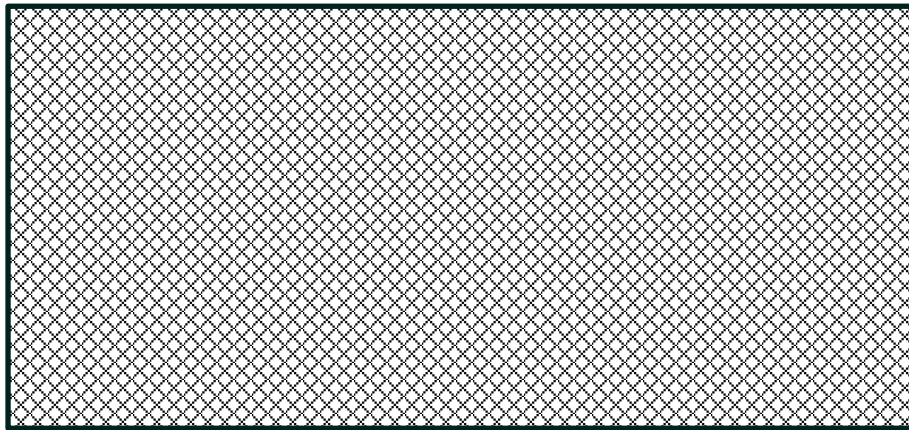
Medicinrådet vurderer, at behandling med sacituzumab govitecan forlænger PFS sammenlignet med kemoterapi. Effekten på PFS er forbundet med mindre usikkerhed idet en stor andel af patienterne i studiepopulationen har oplevet progression eller død. Medicinrådet bemærker, at der ikke er vist en korrelation mellem PFS og OS ved behandling af metastatisk brystkræft i 2. linje med antistofkonjugat.

Ekstrapolering af progressionsfri overlevelseshdata (PFS) til brug i den sundhedsøkonomiske analyse

Som for den samlede overlevelse er det nødvendigt at ekstrapolere PFS-data ASCENT-studiet (DCO februar 2021).

Ansøger vurderer ikke, at der er proportionale hazards mellem behandlingsarmene og modellerer derfor PFS-kurverne for sacituzumab og TPC med uafhængige modeller.

Til at ekstrapolere det observerede PFS-data for sacituzumab govitecan og TPC-armen har ansøger testet 7 standard parametriske fordelinger, se Figur 13 og Figur 14 i bilag 8.1. På baggrund af visuelt og statistisk fit vælger ansøger en log-logistisk fordeling til at ekstrapolere PFS-data for begge behandlingsarme, se Figur 7.



Figur 7. De observerede og ekstrapolerede PFS-kurver for sacituzumab govitecan (log-logistisk) og TPC (log-logistisk) i ansøgers analyse. Både KM og ekstrapoleringer er baseret på DCO 25. februar 2021.

Medicinrådets vurdering af ekstrapolerede data for PFS

Medicinrådet bemærker at KM-data, som anvendes til at modellere PFS-kurven nærmest er identisk med de data, som blev anvendt i den forrige vurdering og anvender derfor, som ansøger og som i den sidste vurdering, den log-logistiske fordeling til at modellere PFS-data i begge armene. Medicinrådet har testet analysens følsomhed overfor valg af fordeling til at modellere PFS-data og vurderer på denne baggrund, at valget af fordeling i hhv. interventions- og komparatorarmen, har lille betydning for analysens resultat.

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 funktionsskalaer, 3 symptomskalaer, 6 enkeltstående symptomer/omstændigheder og en global livskvalitetsscore (GHS)[10]. Der anvendes en scoringsskala fra 0 til 100. En høj score på de 5 funktionsskalaer 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 [11].

Patienterne skulle i ASCENT 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 4 uger efter studieafslutning, hvis den ligger før sidste planlagte behandling). 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. I SG-armen er der indsamlet livskvalitetsdata fra i alt 88,4 % af de randomiserede patienterne og 69,8 % i TPC-armen, dog er der indsamlet færre data i komparatorarmen pga. hurtigere



progression og død, dette resulterer i at der mangler data vedr. livskvalitet fra mere end 50 % af de randomiserede patienterne efter 2. seriers behandling i TPC-armen og efter 7. seriers behandling i SG-armen.

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 6. *Least-square* gennemsnitlige ændringer fra baseline i helbredsrelateret livskvalitet, EORTC-QLQ-C30

Domæne	Sacituzumab govitecan	TPC	Gennemsnitlig forskel (95 % CI)
Funktionel (højere score indikerer bedre funktion)			
GHS / QoL	0,66	-3,42	4,08 (0,82; 7,35)
Fysisk funktion	1,31	-4,39	5,69 (2,63; 8,76)
Rollefunktion	-2,24	-7,83	5,59 (1,13; 10,05)
Følelsesmæssig funktion	3,34	-0,55	3,89 (0,56; 7,22)
Kognitiv funktion	-1,22	-1,98	0,76 (-2,36; 3,89)
Social funktion	-1,51	-5,41	3,90 (-0,61; 8,40)
Symptom (højere score indikerer værre symptomer)			
Træthed	1,97	7,13	-5,17 (-8,81; -1,52)
Kvalme og opkast	4,30	2,50	1,81 (-0,83; 4,44)
Smerte	-8,93	-1,89	-7,04 (-11,24; -2,85)
Dyspnø	-3,79	3,95	-7,74 (-12,13; -3,35)
Søvnløshed	-4,64	0,34	-5,03 (-9,89; -0,16)
Tab af appetit	3,52	7,00	-3,47 (-8,05; 1,11)
Forstoppelse	2,16	2,69	-0,53 (-4,97; 3,91)
Diarrhea	14,07	-1,27	15,34 (10,65; 20,03)
Økonomiske vanskeligheder	-2,87	0,68	-3,55 (-7,69; 0,59)

CI = konfidensinterval; GHS = Global Health Status; QOL = Quality of Life; TPC = *Treatment per Physician's Choice*



Medicinerådets vurdering af livskvalitet (EORTC QLQ-C30)

Medicinerådet vurderer overordnet, at livskvalitetsdata fra ASCENT er usikkert og det er 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 og asymmetriske stigning i andelen af manglende besvarelser på specifikke tidspunkter, som følge af hurtigere progression og død i komparator-armen (50 % manglende er serie 2 og 7 for i hhv. TPC- og SG-armen) samt open-label designet i ASCENT, som øger risikoen for, at patienternes besvarelser kan være påvirket af deres forventninger til den modtagende behandling.

2.5 Sammenligning af sikkerhed

Sikkerhed som effektmål belyser, hvor godt patienterne tolererer interventionen sammenlignet med komparator. Data stammer fra det kliniske studie ASCENT og EMA's EPAR og produktbeskrivelse.

I ASCENT blev der rapporteret behandlingsrelaterede uønskede hændelser grad ≥ 3 i sacituzumab govitecan-armen for 188/258 patienter (72,9 %) og for 145/224 patienter (64,7 %) i TPC-armen. Det er en forskel på 8,1 %-point (95 % CI: -0,2; 16,4).

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 leukocytter, febril neutropeni, træthed og dyspnø [6].

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

Tabel 7. Oversigt over behandlingsrelaterede uønskede behandlinger (TEAE)

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

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 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.

Medicinrådets 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.

Medicinrådet 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 væsentlig forværring målt på EORTC livskvalitet symptomscore.



Medicinrådet 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 [12], 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 ved vurderingen 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, på grund af at patienterne i komparatorarmen progredierede hurtigere end patienterne i interventionsarmen, en forskel i, hvor mange besvarelser der er blev indsamlet i hver arm.

Der er en mindre andel danske patienter med metastatisk triple negativ brystkræft, som forventes at være i performancestatus < 1 , end der ses i ASCENT-studiet. Det betyder, at studiepopulationen i ASCENT er positivt selekteret for patienter i god almentilstand, og derved er der risiko for dårligere prognose og sværere bivirkninger i en dansk patientpopulation (se afsnit 2.3.1).

Medicinrådet 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 tilbagetrak samtykke og forlod studiet i TPC-armen (6,9 % af ITT-populationen) sammenlignet med SG-armen (1,9 %). Der foreligger ikke information på hvad karakteriserede de patienter der forlod studiet eller trak deres samtykke tilbage.

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. Dette forhold afviger fra dansk klinisk praksis. Det er ikke muligt at vurdere, hvilken betydning dette kan have for tolkning af effektestimaterne.



Det bidrager til usikkerhed vedr. den reelle 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

Den sundhedsøkonomiske analyse er en *cost-utility*-analyse, der estimerer de inkrementelle omkostninger pr. vundet kvalitetsjusteret leveår (QALY) ved behandling sacituzumab govitecan sammenlignet med TPC (eribulin, vinorelbin, gemcitabin eller capecitabin).

Analysen er baseret på ASCENT-studiet. Ansøger anvender data for PFS, OS og TTD, samt helbredsrelateret livskvalitet og sikkerhed, som beskrevet i hhv. afsnit 2.4.3, 2.4.4, 2.4.5 og 2.5.

3.1 Analyseperspektiv

Den sundhedsøkonomiske analyse er udført med et begrænset samfundsperspektiv, hvor omkostninger og effekter er diskonteret med en årlig rate på 3,5 % efter det første år.

Ansøger anvender, en tidshorisont på 20 år, da tidshorisonten er lang nok til, at alle væsentlige forskelle i sundhedsmæssige gevinster og omkostninger er inkluderet i analysen.

Medicinerådets vurdering af analyseperspektiv

Medicinerådet anvender samme analyseperspektiv og diskontering som ansøger.

3.2 Model

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

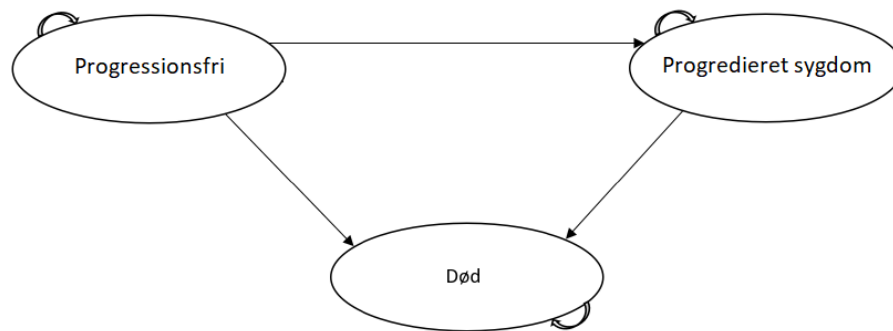
Ansøgers model består af tre stadier: Progressionsfri (PF), progredieret sygdom (PD) og død, se Figur 8. I modellen starter alle patienterne i det progressionsfrie stadiet, hvorfra deres bevægelse gennem modellen baseres på ekstrapoleret OS- og PFS-data fra ASCENT-studiet, se afsnit 2.4.3 og 2.4.4

Patienternes tid i PF-stadiet bestemmes ud fra den modellerede kurve for PFS. Den samlede tid patienterne befinder sig i PD-stadiet, estimeres ud fra de modellerede PFS-



og OS-kurver, som den andel patienter, der hverken befinder sig i PF-stadiet eller i stadiet død. Fra PD-stadiet kan patienten udelukkende bevæge sig til det absorberende stadiet død. Andelen af patienter i stadiet død bliver estimeret på baggrund af den modellerede OS-kurve.

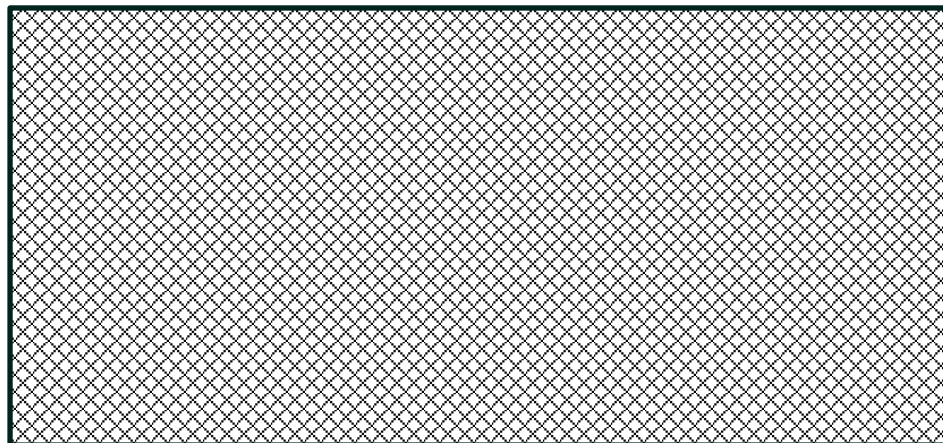
Modellen har en cykluslængde på en uge. Ansøger benytter *half-cycle correction*.



Figur 8. Modelstrukturen i ansøgers model

Behandlingsvarighed

Til at estimere den gennemsnitlige behandlingsvarighed med hhv. sacituzumab govitecan og TPC anvender ansøger *time to discontinuation* (TTD)-data fra ASCENT-studiet (DCO 25. februar 2021). På baggrund af visuelt fit og statistisk fit (AIC) anvender ansøger en gamma og en eksponentiel fordeling til at ekstrapolere TTD-data for hhv. sacituzumab govitecan og TPC-armen se Figur 9.



Figur 9. Ansøgers estimerede og ekstrapolerede behandlingsvarigheder for sacituzumab govitecan (gamma) og TPC (eksponentiel). DCO februar 2021.

Medicinrådets vurdering af model

Medicinrådet anvender ansøgers modelstruktur og anvender samme tilgang til at modellere behandlingsvarighederne.



Tabel 8 viser den gennemsnitlig behandlingsvarighed, tid i henholdsvis PF-stadiet og PD-stadiet, samt overlevelse (OS) for hver behandlingsarm, som estimeres i Medicinrådets hovedanalyse.

Tabel 8. Gennemsnitlig behandlingsvarighed og OS, samt patienternes gennemsnitlige tid i PF- og PD-stadiet i måneder i Medicinrådets hovedanalyse, ikke-diskonterede tal

Behandling	Behandlingsvarighed	PF-stadiet	PD-stadiet	OS
Sacituzumab govitecan	6,3	9,0	6,7	15,7
TPC	2,2	3,1	7,7	10,7

OS = Samlet overlevelse; PD = Progredieret sygdom; PF = Progressionsfri; TPC = *Treatment per physician's choice*

3.3 Opgørelse af helbredsrelateret livskvalitet

I ASCENT-studiet blev data for helbredsrelateret livskvalitet indsamlet vha. det sygdomsspecifikke værktøj EORTC QLQ-C30, se afsnit 2.4.5 for beskrivelse ang. indsamlingsfrekvensen og besvarelsesandele.

I den sundhedsøkonomiske model har ansøger konverteret EORTC QLQ-C30-data til EQ-5D-3L-skalaen via *Longworth Mapping Algorithm* [13] og anvendt britiske præferencevægte [14]. 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.

Der blev i alt indsamlet 2.370 EQ-5D-3L-besvarelser fra 411 patienter, som blev inkluderet i analysen. Af disse blev 1.853 og 517 besvarelser indsamlet i hhv. PF- og PD-stadiet.

Ansøger anvender behandlingsspecifikke nytteværdier i PF-stadiet og mener, at det er rimeligt at antage, at patienter i behandling med sacituzumab govitecan i gennemsnit har højere livskvalitet sammenlignet med patienter der behandles 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 [15]. I det progredierende stadie anvender ansøger samme nytteværdier for de to arme. Data blev analyseret ved hjælp af en mixed effects model for repeated measures.

Der er ikke inkluderet fald i nytteværdierne, som følge af behandlingsrelaterede uønskede hændelser af grad ≥ 3 , da det antages, at disse allerede er inkluderet i EORTC QLQ-C30 og dermed i de estimerede nytteværdier.

Ansøger aldersjusterer jf. Medicinrådets metodevejledning de estimerede nytteværdier med nytteværdier for den generelle danske befolkning [16].

Ansøgers estimerede nytteværdier er præsenteret i Tabel 9.



Tabel 9. Ansøgers estimerede nytteværdier

Helbredsstadie	Nytteværdier [95 % CI]		Antal besvarelser (antal patienter)	Instrument	Præferencevægte
	Sacituzumab govitecan	TPC			
Progressionsfri sygdom (behandlings-specifikke)	■	■	-	EORTC-QLQ-C30 konverteret til EQ-5D-3L [13]	Britiske vægte [14]
Progressionsfri sygdom (samlet)	0,68 [0,66; 0,69]		1.853 (390)	EORTC-QLQ-C30 konverteret til EQ-5D-3L [13]	Britiske vægte [14]
Progredieret sygdom (samlet)	0,62 [0,60; 0,64]		517 (244)	EORTC-QLQ-C30 konverteret til EQ-5D-3L [13]	Britiske vægte [14]

CI: konfidensinterval

Medicinrådets vurdering af helbredsrelateret livskvalitet

Medicinrådet vurderer, at de estimerede nytteværdier er usikre. Det skyldes, at nytteværdierne er estimeret på baggrund af usikkert data (se Medicinrådets 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 Medicinrådets analyse anvendes stadiespecifikke nytteværdier (0,68 og 0,62 i hhv. PF- og PD-stadiet), mens der udføres en følsomhedsanalyse med de behandlingsspecifikke nytteværdier i PF-stadiet.

3.4 Omkostninger

I det følgende præsenteres antagelserne i analysen vedrørende omkostningerne ved behandling med sacituzumab govitecan sammenlignet med TPC.

I den sundhedsøkonomiske analyse inkluderer Medicinrådet lægemiddelomkostninger, administrationsomkostninger, monitoreringsomkostninger, omkostninger til håndtering af uønskede hændelser og efterfølgende behandling samt patient- og transportomkostninger.

Det er primært omkostninger relateret til behandling med sacituzumab govitecan, som har betydning for analysens resultat.

3.4.1 Lægemiddelomkostninger

Ansøger har, jf. Medicinrådets metodevejledning for vurdering af nye lægemidler, estimeret lægemiddelomkostninger på baggrund af apotekets indkøbspris (AIP) [17].



Doser anvendt i ansøgers sundhedsøkonomiske analyse er baseret på dosering i ASCENT-studiet og fremgår af Tabel 10. Som det fremgår af Tabel 10 afhænger dosering af lægemidlerne af patientens vægt eller kropsoverfladeareal (BSA). Til at estimere de gennemsnitlige lægemiddelomkostninger anvender ansøger et vægtet gennemsnit af hvor mange enheder af lægemidlerne, som bør anvendes for at opnå de forskellige doser, samt fordelingen af patienter til hver af disse. Fordelingen af patienterne til hver dosis estimeres på baggrund af patientdata for vægt eller BSA fra ASCENT-studiet og en antagelse om at disse følger en normalfordeling. Patienternes vægt og BSA var i gennemsnit hhv. 71,1 kg (SD: 16,9 kg) og 1,78 m² (SD: 0,22 m²) i ASCENT-studiet.

Antager ansøger en RDI på 75 % for sacituzumab govitecan og TPC-behandlingerne og antager i modellen, at hele reduktionen i den RDI skyldes dosisreduktion og ikke pauseringer. Der er herudover inkluderet lægemiddelspild ifm. behandlingerne.

Medicinrådets vurdering af lægemiddelomkostninger

Medicinrådet anvender ansøgers tilgang til udregning af spild og antagelser vedr. vægt og legemesoverfladeareal, men bemærker, at patienterne i ASCENT vejer en smule mindre og har et mindre kropsoverfladeareal end den gennemsnitlige kvindelige dansker på 45-64 år, som i gennemsnit vejer 74,3 kg og har et BSA på 1,87 m² [18]. Der udføres derfor en følsomhedsanalyse, hvor vægten og BSA af en gennemsnitlig dansk kvinde anvendes. Resultatet af følsomhedsanalysen fremgår af Tabel 16.

Medicinrådet justerer dosis for vinorelbin og gemcitabin, så de følger dansk klinisk praksis og udskifter desuden AIP med sygehusapotekernes indkøbspris (SAIP), se Tabel 10 og afsnit 2.3.3.

Medicinrådet anvender herudover en RDI på 80 % for både sacituzumab govitecan og TPC, jf. afsnit 2.3.2 og 2.3.3., men bemærker, at ansøger har antaget, at hele RDI skyldes dosisreduktion og ikke pauseringer.

Da der er usikkerhed om hvilken RDI, der vil blive anvendt og i hvilket omfang, det vil være muligt at minimere spild i dansk klinisk praksis, præsenterer Medicinrådet én følsomhedsanalyse, hvori RDI hæves fra 80 % til [REDACTED] og [REDACTED] for hhv. intervention og komparator, og én, hvor spild ekskluderes fra analysen. Resultatet af følsomhedsanalyserne fremgår af Tabel 16.

Tabel 10. Lægemiddeloplysninger anvendt i Medicinrådets hovedanalyse (Kilde: Amgro, marts 2025)

Lægemiddel (administrationsvej)	Dosis	Frekvens	Lægemiddel- omkostninger i SAIP*
Sacituzumab govitecan (i.v.)	10 mg/kg	På dag 1 og dag 8 i en 21- dages behandlingsserie	[REDACTED] DKK
Eribulin (i.v.)	1,23 mg/m ²	På dag 1 og dag 8 i en 21- dages behandlingsserie	[REDACTED] DKK



Lægemiddel (administrationsvej)	Dosis	Frekvens	Lægemiddel- omkostninger i SAIP*
Vinorelbin (p.o.)	80 mg/m ²	Én gang om ugen i en 21- dages behandlingsserie	■ DKK
Gemcitabin (i.v.)	1000 mg/m ²	På dag 1 og dag 8 i en 21- dages behandlingsserie	■ DKK
Capecitabin (p.o.)	1125 mg/m ²	To gang dagligt i 14 dage efterfulgt af en uges pause	■ DKK

*For en måneds behandling (30,44 dage) eksklusiv spild og RDI på 100 %; i.v. = intravenøs; p.o. = peroral.

3.4.2 Administrationsomkostninger

Ansøger inkluderer omkostninger forbundet med administration af de lægemidler, der bliver administreret intravenøst (sacituzumab govitecan, eribulin og gemcitabin). I modellen tilskrives der for disse lægemidler 2 administrationsbesøg pr. behandlingsserie á 21 dage. Til at estimere enhedsomkostningen forbundet med én administration anvender ansøger DRG-taksten for et ambulant besøg på 1.625 DKK (DRG 2024: 09MA98) [19].

Medicinrådets vurdering af administrationsomkostninger

Medicinrådet anvender ansøgers tilgang og antagelser vedrørende estimering af omkostninger, der er forbundet med administration af de lægemidler som administreres intravenøst. Desuden tilføjes ét administrationsbesøg pr. serie á 21 dage for de orale behandlinger vinorelbin og capecitabin, da patienter, der modtager disse behandlinger, møder op til én konsultation og udlevering af medicin i begyndelsen af hver serie.

3.4.3 Monitoreringsomkostninger

Ansøger har inkluderet omkostninger til rutinemæssig besøg af forskellig karakter. Disse besøg inkluderer både besøg hos onkolog, specialistsygeplejerske, CT-scanning, blodprøver, EKG og metabolisk panelmonitorering. Ansøger antager, at disse omkostninger er ens, uanset hvilket stadie patienten er i, fraset at EKG og metabolisk panelmonitorering ikke udføres i PF-stadiet for sacituzumab govitecan. Ansøger anvender 2024 DRG-takster til at estimere omkostningerne forbundet med onkologbesøg og CT-scanning. Ansøger antager desuden, at omkostninger til sygeplejerskebesøg er inkluderet i onkologbesøget. Til at estimere omkostningerne forbundet med de øvrige ydelser anvender ansøger Lægeforeningens takstkort og Rigshospitalets labportal. Se ansøgers ansøgning for yderligere oplysninger.

Medicinrådets vurdering af monitoreringsomkostninger

Medicinrådet ændrer monitoreringsfrekvenser for de enkelte helbredsstadier, så de stemmer overens med, hvad der forventes i dansk klinisk praksis, se Tabel 11.



Tabel 11. Omkostninger til monitorering anvendt i Medicinrådets hovedanalyse

Aktivitet	Frekvens i PF- og PD-stadiet	Omkostning	Kilde
Onkologbesøg	Hver 9. uge	1.625 DKK	DRG 2024: 09MA98 [19]
CT-scanning	Hver 9. uge	2.021 DKK	DRG 2024: 30PR07 [19]

PD = Progredieret sygdoms; PF = Progressionsfri

3.4.4 Omkostninger til håndtering af uønskede hændelser

Ansøger har inkluderet omkostninger til håndtering af uønskede hændelser af grad 3-4, som forekom hos $\geq 3\%$ i mindst én af behandlingsarmene i ACENT-studiet (DCO marts 2020). Ansøger anvender 2024 DRG-takster til at estimere ressourceforbruget forbundet med behandling af uønskede hændelser. Omkostningerne er inkluderet, som en engangsomkostning i modellens første cyklus, se ansøgers ansøgning for yderligere informationer.

Medicinrådets vurdering af uønskede hændelser

På baggrund af klinisk erfaring med håndtering af de forskellige uønskede hændelser i dansk klinisk praksis inkluderer Medicinrådet kun de omkostninger til håndtering af uønskede hændelser, som fremgår af Tabel 12.

Tabel 12. Medicinrådets antagelser vedr. omkostninger til håndtering af uønskede hændelser

Uønskede hændelse	Sacituzumab govitecan	TPC	Enhedsomkostning	Kilde
Febril neutropeni	5,8 %	2,7 %	6.212 DKK	DRG 2024: 48PR02 [19]
Pneumoni	3,5 %	2,7 %	39.667 DKK	DRG 2024: Gennemsnit af 04MA13 og 04MA14 [19]
Lungeemboli	1,9 %	3,1 %	33.516 DKK	DRG 2024: 04MA04 [19]
Pleuraeffusion	0,8 %	4,0 %	14.568 DKK	DRG 2024: 04MP12 [19]

TPC = *Treatment per physician's choice*

3.4.5 Efterfølgende behandlinger

Ansøger har inkluderet omkostninger vedr. efterfølgende behandling med enten eribulin, vinorelbin, gemcitabin, capecitabin, docetaxel, carboplatin eller epirubicin. Ansøger har estimeret lægemiddelomkostninger til efterfølgende behandling på baggrund af apotekernes indkøbspris (AIP) [17].

Ansøger antager, at RDI, behandlingslængden og andelen af patienter, der vil modtage de efterfølgende behandlinger, er ens uanset tidligere behandling. Der antages en RDI på 75 % og en behandlingsvarighed på 9 uger for alle de efterfølgende behandlinger. Derudover antages på baggrund af data fra ASCENT-studiet at 12,1 % modtager eribulin,



7,0 % modtager vinorelbin, 10,7 % modtager gemcitabin, 6,6 % modtager capecitabin, 9,8 % modtager docetaxel, 11,6 % modtager carboplatin og 10,6 % modtager epirubicin. Omkostningerne tilskrives som en engangsomkostning, når patienterne progredierer i modellen.

For lægemidler doseret efter vægt antager ansøger en gennemsnitlig vægt på 71,1 kg og for lægemidler doseret efter BSA et gennemsnitlig BSA på 1,78 m².

Ansøger har inkluderet administrationsomkostninger til efterfølgende behandling. Her antages det, at behandling med docetaxel, caboplatin og eprubicin, der administreres intravenøst, kræver hhv. et, fire og tre administrationsbesøg på hospitalet per behandlingsserie. Til at estimere enhedsomkostningen forbundet med én administration anvender ansøger en DRG-takst på 1.625 DKK (DRG 2024: 09MA98) [19].

Medicinrådets vurdering af efterfølgende behandlinger

Medicinrådet anvender ansøgers tilgang ift. efterfølgende behandling, men inkluderer kun en administrationsomkostning per behandlingsserie for hhv. docetaxel og eprubicin, samt to administrationsomkostninger for carboplatin. Medicinrådet udskifter herudover AIP med SAIP. De lægemiddeloplysninger, som er anvendt i modellen ifm. efterfølgende behandling fremgår af Tabel 10 og Tabel 13. I dansk klinisk praksis doseres carboplatin som AUC 2. I modellen anvendes en dosis for carboplatin på 400 mg/m². Dette har minimal betydning for resultatet af analysen.

Vægten og BSA for patienterne ændres, som for intervention og komparator, i en følsomhedsanalyse, se Tabel 16.

Tabel 13. Lægemiddeloplysninger anvendt i modellen ifm. efterfølgende behandling (Kilde: Amgro, marts 2025)

Behandling (administrationsvej)	Dosis	Frekvens	Lægemiddelomkostninger i SAIP*
Docetaxel (i.v.)	75 mg/m ²	På dag 1 i hver 21-dages behandlingsserie	■ DKK
Carboplatin (i.v.)	400 mg/m ²	På dag 1 og 8 i hver 21- dages behandlingsserie	■ DKK
Epirubicin (i.v.)	100 mg/m ²	På dag 1 i hver 21-dages behandlingsserie	■ DKK

SAIP = Sygehusapotekernes indkøbspris

3.4.6 Patientomkostninger

Ansøger inkluderer patientomkostninger i modellen. Disse er i PF-stadiet estimeret på baggrund af ansøgers antagelser ang. frekvensen af administrations- og monitoreringsbesøgene, som er præsenteret i afsnit 3.4.2 og 3.4.3. Dog antages det, at alle diagnostiske test (CT, EKG og div. blodprøver) sker ifm. et af de øvrige besøg. Derudover antages det, at patienten bruger 1 time på et onkolog- eller



sygeplejerskebesøg, 2 timer på et besøg hvor der administreres intravenøs sacituzumab govitecan eller gemcitabin og 1,5 time på et besøg, hvor der udleveres oral behandling eller administreres intravenøs eribulin. Den estimerede tid i PF-stadiet i komparatorarmen anvendes som proxy for patienttiden i PD-stadiet.

Ansøger anvender en enhedsomkostning for patienttid på 188 DKK pr. time og transportomkostninger på 140 DKK pr. besøg, jf. Medicinrådets værdisætning af enhedsomkostninger [20].

Medicinrådets vurdering af patientomkostninger

Medicinrådet anvender ansøgers antagelser, men anvender frekvenserne for administrations- og monitoreringsbesøg jf. Tabel 10, Tabel 11 og Tabel 13.

3.5 Opsummering af ændringer fra ansøgers analyse til Medicinrådets hovedanalyse

Medicinrådet har foretaget ændringer til ansøgers oprindelige analyse, disse fremgår af Tabel 14.

Tabel 14. Forskelle mellem ansøgers analyse og Medicinrådets hovedanalyse

Antagelser	Ansøger	Medicinrådet	Henvisning
Ekstrapolering af OS-kurven for sacituzumab govitecan-armen	Log-logistisk	Generaliseret gamma	Afsnit 2.4.3
Nytteværdier i PF-stadiet	Behandlings-specifikke	Stadiespecifikke	Afsnit 3.3
Dosis for vinorelbin og gemcitabin	Se ansøgers ansøgning	Se Tabel 10	Afsnit 3.4.1
RDI	75 %	80 %	3.4.1
Administrationsomkostninger til oral behandling i komparator armen	Ikke inkluderet	Inkluderet	Afsnit 3.4.2
Monitoreringsbesøg	Se ansøgers ansøgning	Se Tabel 11	Afsnit 3.4.3
Omkostninger til uønskede hændelser	Se ansøgers ansøgning	Se Tabel 12	Afsnit 3.4.4
Administrationsomkostninger ifm. efterfølgende behandling	Se afsnit 03.4.5	Se afsnit 03.4.5	Se afsnit 03.4.5



3.6 Resultater

3.6.1 Resultat af Medicinrådets hovedanalyse

Medicinrådet estimerer, at de inkrementelle omkostninger mellem sacituzumab govitecan og TPC er ca. [REDACTED] DKK, mens QALY-gevinsten er ca. 0,3 QALY (0,4 leveår). Det svarer til en inkrementel omkostningseffektivitetsratio (ICER) på ca. [REDACTED] DKK pr. QALY. Er analysen udført med AIP, bliver den inkrementelle omkostning ca. 450.000 DKK, hvilket resulterer i en ICER på ca. 1.490.000 DKK per QALY.

Resultaterne af Medicinrådets hovedanalyser er præsenteret i Tabel 15. De inkrementelle omkostninger er primært drevet af lægemiddelomkostningerne til sacituzumab govitecan, mens QALY-gevinsten primært drives af, at patienternes gennemsnitlige tid til progression og den samlede levetid øges ved behandling med sacituzumab govitecan sammenlignet med TPC.

Tabel 15. Resultatet af Medicinrådets hovedanalyse, diskonterede tal

	Sacituzumab govitecan	TPC	Forskel
Lægemiddelomkostninger	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
Administrationsomkostninger	29.919	9.333	20.586
Monitoreringsomkostninger	27.011	17.588	9.423
Omkostninger til håndtering af uønskede hændelser	2.507	2.862	-354
Efterfølgende behandling	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
Patientomkostninger	22.376	12.284	10.093
Totale omkostninger	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
Totale leveår	1,3	0,8	0,4
Totale QALY	0,8	0,5	0,3

Forskel i omkostninger pr. vundet leveår

Beregnet med AIP: 999.624 DKK

Beregnet med SAIP: [REDACTED] DKK

Forskel i omkostninger pr. vundet QALY (ICER)

Beregnet med AIP: 1.488.455 DKK

Beregnet med SAIP: [REDACTED] DKK



3.6.2 Medicinrådets følsomhedsanalyser

Deterministiske følsomhedsanalyser

Resultaterne af analysen er behæftet med usikkerheder, og Medicinrådet har derfor udført en række deterministiske følsomhedsanalyser, hvor effekten af at variere forskellige parametre enkeltvis undersøges. Følsomhedsanalyserne er alle baseret på Medicinrådets hovedanalyse og omfatter primært de parametre, som Medicinrådet vurderer er mest usikre, eller som har stor indflydelse på resultatet. Resultaterne af følsomhedsanalyserne er præsenteret i Tabel 16. Som det fremgår af tabellen, er QALY-gevinsten og de inkrementelle omkostninger relativt stabile (hhv. 0,30-0,34 og [redacted] DKK) i alle de deterministiske følsomhedsanalyser. Men på grund af den relativ lille QALY-gevinst resulterer ændringerne i relativt store udsving i ICER-estimatet.



Tabel 16. Resultatet af Medicinrådets følsomhedsanalyse sammenlignet med hovedanalysen, DKK

Parameter	Følsomhedsanalyse	Rationale	Inkrementelle QALY	Inkrementelle omkostninger (DKK)	ICER (+/- absolut forskel fra hovedanalysen)
Resultatet af hovedanalysen			0,30	■	■
Parametrisk fordeling anvendt i modellering af OS-kurverne for både sacituzumab govitecan	Eksponentiel fordeling	Usikkerhed om den samlede overlevelsesevinst	0,33	■	■
Nytteværdier	Behandlingsspecifikke nytteværdier i PF-stadiet	Usikkerhed om, hvilken nytteværdi der bedst afspejler livskvalitet i PF-stadiet	0,34	■	■
Vægten og BSA fra ASCENT	Vægten og BSA hæves fra 71,1 kg og 1,78 m ² til 74,3 kg og 1,87 m ²	Usikkerhed om vægten og BSA i en dansk patientpopulation	0,30	■	■
RDI	RDI for sacituzumab govitecan og TPC hæves fra 80 % til hhv. ■ og ■ som var RDI i ASCENT-studiet	Usikkerhed om, hvilken dosisintensitet der kommer til at blive benyttet i dansk klinisk praksis	0,30	■	■
Spild	Spild ekskluderes	Usikkerhed om størrelsen på spild i dansk klinisk praksis	0,30	■	■

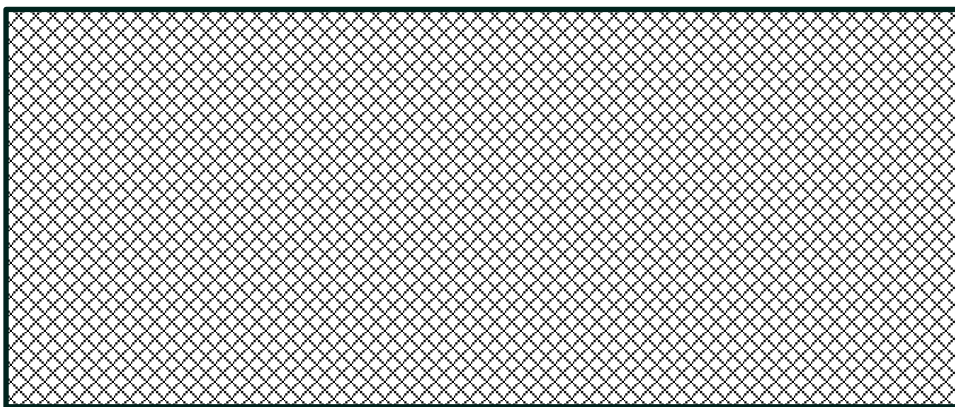


Probabilistisk følsomhedsanalyse

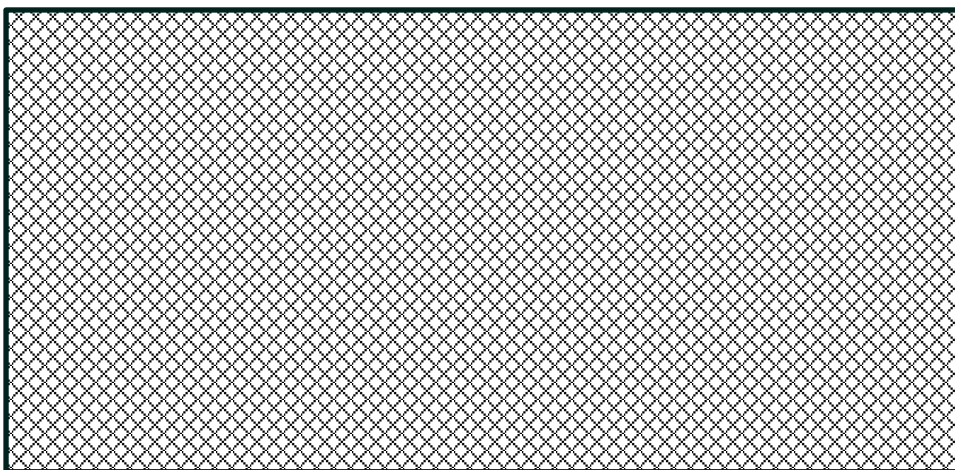
Ansøger har udført en probabilistisk følsomhedsanalyse (PSA). I en sådan følsomhedsanalyse benyttes sandsynlighedsfordelinger for modellens enkelte input fremfor at benytte punktestimaterne. Modellens resultater simuleres et stort antal gange for at estimere den samlede usikkerhed for alle parametre på en gang.

I ansøgers PSA inkluderes blandt andet parametre relateret til effektestimaterne (PFS, OS TTD), nytteværdierne og omkostningsestimaterne herunder vægt, højde og RDI.

Resultaterne af PSA'en tilpasset Medicinrådets hovedanalyse kan ses i Figur 10. Figur 11 præsenterer sandsynligheden for, at sacituzumab govitecan vil være omkostningseffektiv ved forskellige niveauer af betalingsvillighed pr. QALY og er baseret på resultaterne præsenteret i Figur 10.



Figur 10. Medicinrådets probabilistisk følsomhedsanalyse for sammenligningen mellem sacituzumab govitecan og TPC



Figur 11. Forhold mellem betalingsvillighed (inkrementelle omkostninger pr. QALY) og sandsynlighed for, at sacituzumab govitecan er omkostningseffektiv

Af Figur 10 fremgår det, at hovedparten af simulationerne estimerer en QALY-gevinst på 0,1 til 0,5 med inkrementelle omkostninger på mellem [redacted] DKK til [redacted] DKK. Der er ikke en stærk sammenhæng mellem QALY-gevinstens størrelse og de



inkrementelle omkostninger. I tolkningen af de præsenterede resultater er det vigtigt at pointere, at analysen udelukkende analyserer usikkerheden i parameterestimaterne. Analysen adresserer altså ikke usikkerheder som fx valg af model til ekstrapolering. Da denne antagelse er af central betydning for resultatet af den sundhedsøkonomiske analyse, bør resultaterne af PSA'en ses i sammenhæng med de deterministiske følsomhedsanalyser.

4. Budgetkonsekvenser

4.1 Estimat af patientantal og markedsandel

Ansøger har antaget, at der vil være ca. 63 patienter om året, der ved anbefaling vil være kandidater til behandling med sacituzumab govitecan, og at dette antal vil være konstant over budgetkonsekvensanalysens 5-årige tidshorisont.

Ved en anbefaling antager ansøger, at sacituzumab govitecan vil have et markedsoptag på 75 % i år 1 og 95 % i år 2-5.

Medicinerådets vurdering af ansøgers budgetkonsekvensanalyse

Medicinerådet estimerer, at 60 patienter pr. år forventes at være kandidater til behandling med sacituzumab govitecan til den pågældende indikation.

Tabel 17. Medicinerådets estimat af antal nye patienter pr. år

	År 1	År 2	År 3	År 4	År 5
Anbefales					
Sacituzumab govitecan	45	57	57	57	57
TPC	15	3	3	3	3
Anbefales ikke					
Sacituzumab govitecan	0	0	0	0	0
TPC	60	60	60	60	60

4.2 Resultat af budgetkonsekvensanalysen

Medicinerådet estimerer, at anvendelse af sacituzumab govitecan vil resultere i budgetkonsekvenser på ca. ■■■ mio. DKK i år 5. Resultatet er præsenteret i Tabel 18.

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



Tabel 18. Medicinrådets analyse af totale budgetkonsekvenser, mio. DKK, ikke-diskonterede tal

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



5. Referencer

1. Cortes J, Rugo HS, Guo Z, Karantza V, Schmid P. Pembrolizumab plus chemotherapy in triple-negative breast cancer - Authors' reply. *Lancet*. 2021;398(10294):24–5.
2. Emens LA, Adams S, Barrios CH, Diéras V, Iwata H, Loi S, et al. First-line atezolizumab plus nab-paclitaxel for unresectable, locally advanced, or metastatic triple-negative breast cancer: IMpassion130 final overall survival analysis. *Ann Oncol*. 2021;32(8):983–93.
3. Garly R, Knoop A, Jensen M-B, Berg T, Nielsen HM, Kümler I. Atezolizumab and nab-paclitaxel for advanced breast cancer in Danish real-world patients. *Dan Med J*. 2023;70(9).
4. Sharma P. Biology and Management of Patients With Triple-Negative Breast Cancer. *Oncologist*. 2016;21(9):1050–62.
5. 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):dju048–dju048.
6. European Medicines Agency. Assessment report: Trodelvy - International non-proprietary name: sacituzumab govitecan [internet]. 2021. Tilgængelig fra: www.ema.europa.eu/contact
7. Sharma P. Biology and Management of Patients With Triple-Negative Breast Cancer. *Oncologist*. 2016;21(9):1050–62.
8. 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.
9. 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.
10. Aaronson NK, Ahmedzai S, Bergman B, Bullinger M, Cull A, Duez 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).
11. 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).



12. Bardia A, Hurvitz SA, Tolane 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.
13. 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 Technol Assess (Rockv)*. 2014;18(9):1–224.
14. Dolan P. Modeling valuations for EuroQol health states. *Med Care*. 1997;35(11):1095–108.
15. Shiroya T, Fukuda T, Shimoizuma 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).
16. Medicinrådet. Appendiks: Aldersjustering for sundhedsrelateret livskvalit. 2021 [citeret 8. oktober 2024]; Tilgængelig fra: <https://medicinraadet.dk/ansogning/ansogningsskema>
17. Medicinrådet. Medicinrådets metodevejledning for vurdering af nye lægemidler [internet]. 2021 [citeret 16. august 2024]. Tilgængelig fra: <https://medicinraadet-classic.azureedge.net/media/gleh0mfq/medicnr%C3%A5dets-metodevejledning-for-vurdering-af-nye-l%C3%A6gemidler-vers-1-3.pdf>
18. Den Nationale Sundhedsprofil. Gennemsnitshøjden for mænd og kvinder i forskellige aldersgrupper i Danmark. Internt dokument. 2021;
19. Sundhedsdatastyrelsen. Visual DRG [internet]. 2024 [citeret 16. august 2024]. Tilgængelig fra: <https://casemix360.solutions.iqvia.com/ViewerProd#/>
20. Medicinrådet. Værdisætning af enhedsomkostninger (version 1.8) [internet]. 2024 [citeret 16. august 2024]. Tilgængelig fra: <https://medicinraadet-classic.azureedge.net/media/lemjycrd/vaerdisaetning-af-enhedsomkostninger-vers-1-8.pdf>



6. Sammensætning af fagudvalg

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

*Har ikke deltaget i vurderingen af sacituzumab govitecan



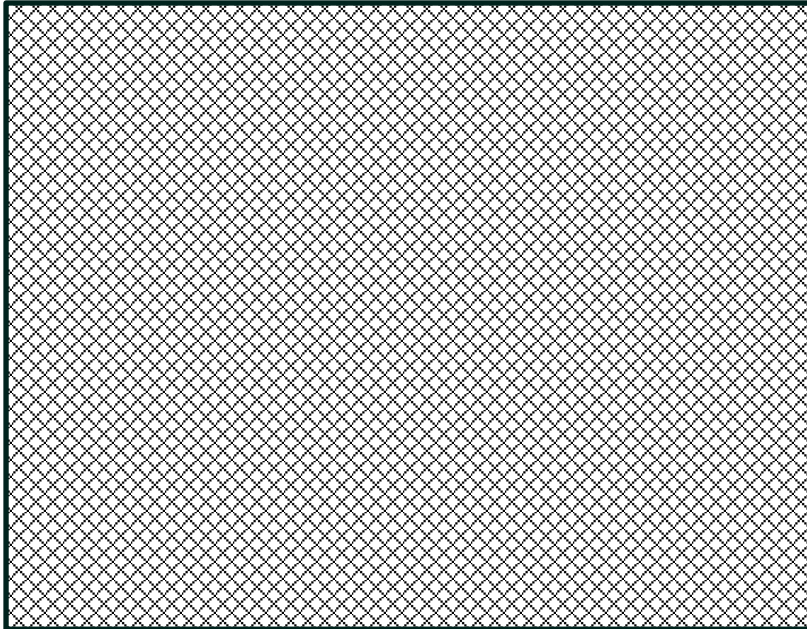
7. Versionslog

Version	Dato	Ændring
2.0	21. maj 2025	Revurdering på baggrund af nye data fra ASCENT-studiet samt en opdateret sundhedsøkonomisk model.
1.0	23. november 2022	Godkendt af Medicinrådet.

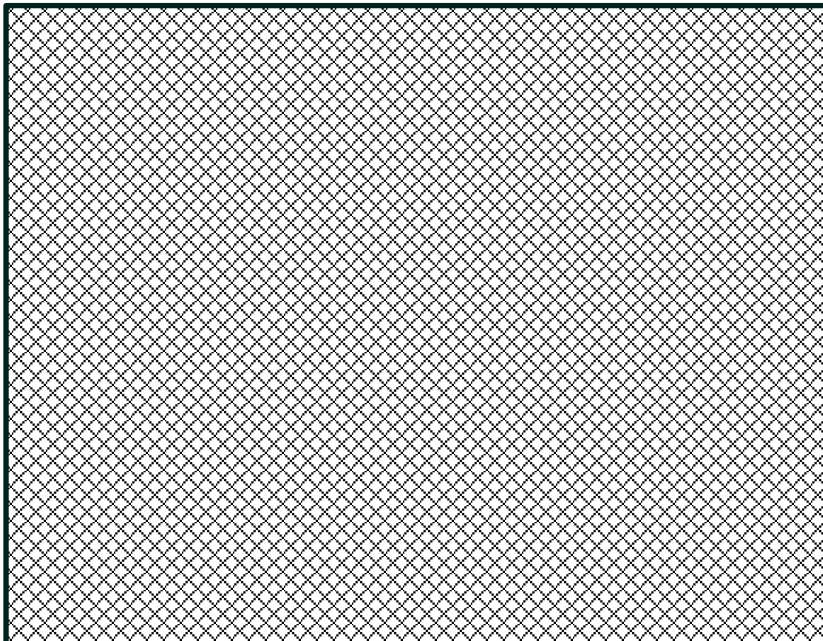


8. Bilag

8.1 Ekstrapolerede OS-kurver



Figur 12. De observerede og ekstrapolerede OS-kurver for sacituzumab govitecan i ansøgers analyse. Både KM og ekstrapoleringer er baseret på DCO februar 2021.



Figur 13. De observerede og ekstrapolerede OS-kurver for TPC i ansøgers analyse. Både KM og ekstrapoleringer er baseret på DCO februar 2021



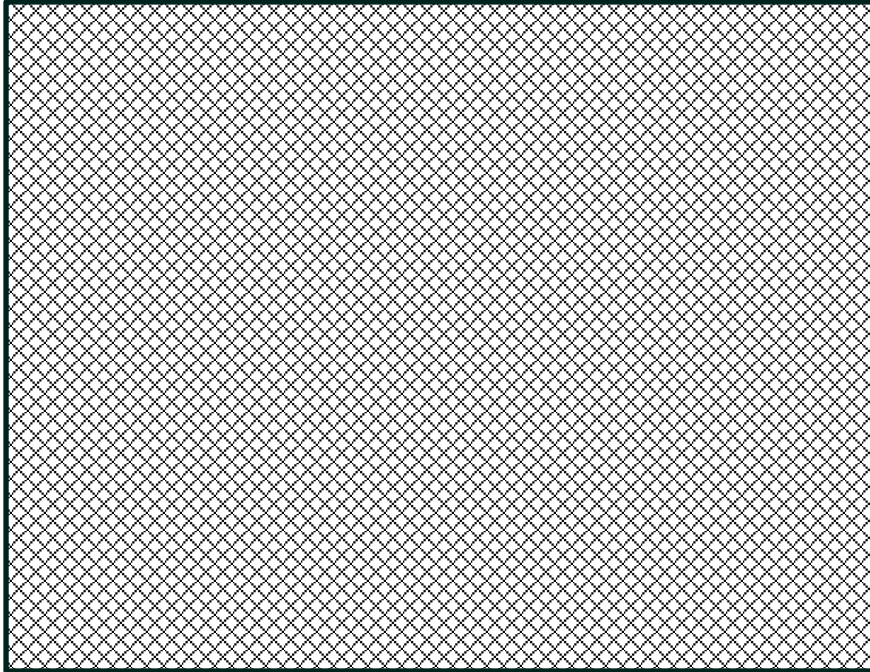
Tabel 19. AIC/BIC og estimerede OS-rater ved udvalgte tidspunkter, samt den mediane og gennemsnitlige OS for forskellige parametriske modeller for sacituzumab govitecan-armen



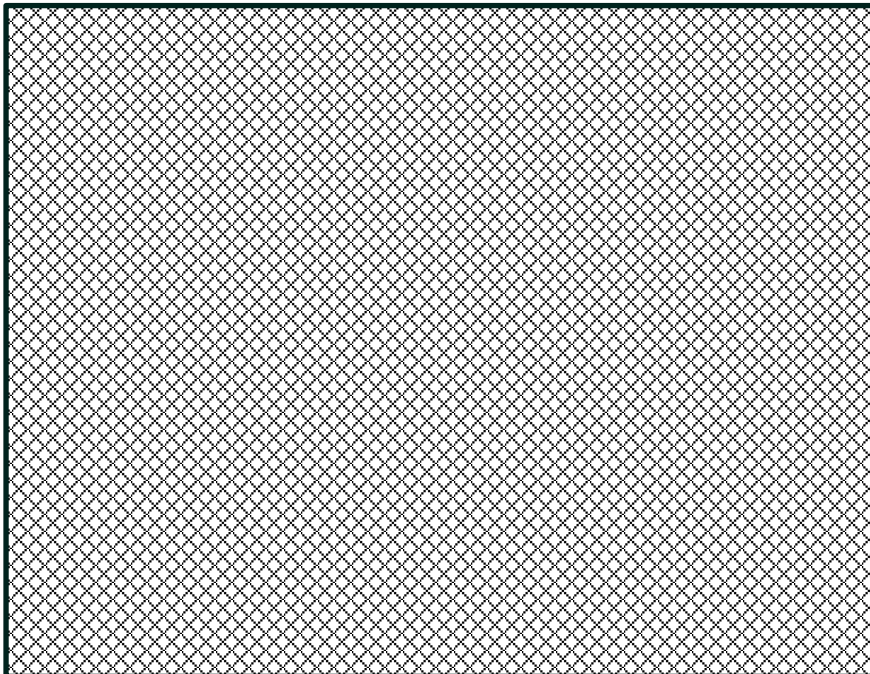
Tabel 20. AIC/BIC og estimerede OS-rater ved udvalgte tidspunkter, samt den mediane og gennemsnitlige OS for forskellige parametriske modeller for TPC-armen



8.2 Ekstrapolerede PFS-kurver



Figur 14. De observerede og ekstrapolerede PFS-kurver for sacituzumab govitecan i ansøgers analyse. Både KM og ekstrapoleringer er baseret på DCO februar 2021



Figur 15. De observerede og ekstrapolerede PFS-kurver for TPC i ansøgers analyse. Både KM og ekstrapoleringer er baseret på DCO februar 2021

Medicinrådets sekretariat

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

+ 45 70 10 36 00
medicinraadet@medicinraadet.dk

www.medicinraadet.dk