

Medicinrådets vurdering af capivasertib i kombination med fulvestrant til 2. linje-behandling af ER+/HER2-negativ lokalt fremskreden eller metastatisk brystkræft

*Patienter med en eller flere PIK3CA/AKT1/PTEN-
mutationer, der tidligere er progredieret på en
aromatasehæmmer og en CDK4/6-hæmmer*

Vurdi



Dokumentoplysninger

Godkendt 29. oktober 2025

Ikrafttrædelsesdato 29. oktober 2025

Dokumentnummer 223173

Versionsnummer 1.0

Sagsoplysninger

Lægemiddel Capivasertib (Truqap)

Indikation Capivasertib i kombination med fulvestrant er indiceret til behandling af voksne patienter med østrogen receptor (ER)-positiv, HER2-negativ lokal fremskreden eller metastatisk brystkræft med en eller flere *PIK3CA*/*AKT1*/*PTEN*-mutationer efter tilbagefald eller progression på eller efter et endokrin-baseret behandlingsregime.

Lægemiddelfirma AstraZeneca

ATC-kode L01EX27

Sagsbehandling

Proces 18-ugers proces

Anmodning modtaget fra ansøger 19. december 2024

Aftalt ansøgningstidspunkt og opstart af sagsbehandlingstiden 2. juni 2025

Udkast til rapport sendt til Amgros og virksomheden 17. september 2025

Rådets anbefaling 29. oktober 2025

Sagsbehandlingstid (opgjort i arbejdsdage) 21 uger (105 arbejdsdage)

Fagudvalg Fagudvalget vedrørende brystkræft



© Medicinrådet, 2025
Publikationen kan frit refereres
med tydelig kildeangivelse.

Sprog: dansk
Format: pdf
Udgivet af Medicinrådet, 30. oktober 2025



Opsummering

Om Medicinrådets vurdering

Medicinrådet har vurderet capivasertib i kombination med fulvestrant til patienter med lokalt fremskreden eller metastatisk østrogenreceptor-positiv (ER+)/human epidermal vækstfaktorreceptor 2-negativ (HER2-negativ) brystkræft og mutation i PIK3CA/AKT1/PTEN-generne, der tidligere er progredieret på en aromatasehæmmer (AI) og en CDK4/6-hæmmer.

Vurderingen omfatter effekt, sikkerhed, omkostningseffektivitet og budgetkonsekvenser, og tager udgangspunkt i dokumentation indsendt af lægemiddelvirksomheden AstraZeneca. Patientgruppen i denne vurdering er en subgruppe af den godkendte indikation.

Lokalt fremskreden eller metastatisk brystkræft

I Danmark diagnosticeres årligt ca. 500 patienter med lokalt fremskreden eller metastatisk ER+/HER2-negativ brystkræft. For de patienter, der progredierer på førstelinjebehandling med en CDK4/6-hæmmer, er medianoverlevelsen ca. 3 år. Derudover forventes prognosen for patienter med PIK3CA/AKT/PTEN-mutationer generelt at være væsentligt dårligere end for patienter uden.

Ca. 130-165 patienter med lokalt fremskreden eller metastatisk ER+/HER2-negativ brystkræft og mutation i PIK3CA/AKT1/PTEN-generne, der tidligere er progredieret på en aromatasehæmmer (AI) og en CDK4/6-hæmmer, forventes at være kandidater til behandling med capivasertib.

Capivasertib

Capivasertib hæmmer PI3K/AKT-signaleringskaskaden. Disse signaleringskaskader er overaktive hos patienter med en mutation i PIK3CA/AKT1/PTEN-generne, hvilket medfører øget celledeling og dermed øget tumorvækst.

Capivasertib gives i kombination med fulvestrant. Capivasertib gives som tabletter af 200 mg, doseret to gange dagligt (400 mg i alt) i fire dage (med ca. 12 timers pause imellem), efterfulgt af tre dages pause. Fulvestrant gives som intramuskulær injektion med en samlet daglig dosis på 500 mg på dag 1 og dag 15 i den første cyklus (28 dage), og derefter én gang om måneden.

Nuværende behandling i Danmark

Ved progression på førstelinjebehandling med en CDK4/6-hæmmer i kombination med AI er der flere mulige behandlingsalternativer, hvor valget afhænger af en lang række faktorer, der tages med i vurderingen af, hvad der giver mest mening for patienten - f.eks. varighed på 1. linje endokrin behandling, patientpræferencer, HER2lav-status, omfang og lokalisation af progression på AI og CDK4/6-behandling, alder og komorbiditet.



Nogle af patienterne vil få fulvestrant som 2. linjebehandling, mens en del af patienterne i 2. linje vil blive behandlet med kemoterapi og først i senere linjer blive behandlet med fulvestrant.

Effekt og sikkerhed

Medicinrådets vurdering af capivasertib + fulvestrant er baseret på en direkte sammenligning med fulvestrant monoterapi. Vurderingen er baseret på CAPitello-291-studiet, som er et randomiseret, dobbeltblindet, placebokontrolleret fase 3-studie, som undersøger effekt og sikkerhed af capivasertib + fulvestrant versus placebo + fulvestrant hos patienter med ER+, HER2-negativ, lokalt fremskreden eller metastatisk brystkræft ved tilbagefald efter eller progression på en AI-hæmmer. Patientpopulationen er en subgruppe af patientpopulationen fra studiet [REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

Bivirkningerne ved tillæg af capivasertib til fulvestrant er hyppigere og sværere end ved fulvestrant alene. Den vigtigste forskel i sikkerhedsprofilerne ved de to behandlinger er, at der er tunge gastrointestinale bivirkninger (diarré, kvalme, opkastning, stomatitis) forbundet med brugen af capivasertib foruden udslæt og hyperglykæmi. Disse bivirkninger vil være belastende for patienterne, og en stor andel vil kræve behandling.

Der er usikkerhed vedr. overførbare af studieresultaterne til en dansk patientpopulation, idet en del patienter i dansk klinisk praksis behandles med kemoterapi i stedet for fulvestrant monoterapi ved progression på AI og CDK4/6-behandling i første linje. For de patienter, der er egnede til kemoterapi (yngre patienter (< 60 år) i god almen tilstand), vil effekten af kemoterapi være bedre end ved fulvestrant monoterapi. Der er derfor en risiko for overestimering af effekten af capivasertib ved overførbare til en samlet dansk patientpopulation pga. suboptimal behandling for en del patienter i studiets komparatorarm.

Omkostningseffektivitet

Medicinrådets hovedanalyse er en cost-utility-analyse, baseret på en partitioned survival-model, til at estimere omkostningseffektiviteten forbundet med tillæg af capivasertib til fulvestrant til behandling af patienter med lokalt fremskreden eller metastatisk ER+/HER2- brystkræft og mutation i PIK3CA/AKT1/PTEN-generne, der



tidligere er progredieret på en aromatasehæmmer (AI) og en CDK4/6-hæmmer. I analysen sammenlignes behandlingen med fulvestrant monoterapi.

Medicinrådets sundhedsøkonomiske analyse tager udgangspunkt i effektdata for OS, PFS og TTD fra CAPitello-291 (subpopulationen med AKT-aktiveret signalvej). Til at estimere nytteværdierne i hvert helbredsstadie anvendes EQ-5D-5L-data fra samme studie, som er koblet til danske 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 blandt andet ekstrapoleringerne af OS, PFS og TTD.

Resultatet af Medicinrådets hovedanalyse viser, at de inkrementelle omkostninger mellem capivasertib + fulvestrant og fulvestrant monoterapi er ca. [REDACTED] DKK, mens QALY-gevinsten er ca. 0,26 QALY. Det svarer til en inkrementel omkostningseffektivitetsratio (ICER) på ca. [REDACTED] DKK pr. QALY. Resultaterne er præsenteret i Tabel A.

Resultaterne er behæftet med væsentlige usikkerheder fra datagrundlaget, da behandlingen med fulvestrant monoterapi i komparatorarmen i CAPitello-291 kun delvist afspejler dansk klinisk praksis. Usikkerheden er adresseret ved en følsomhedsanalyse, hvor OS-data for komparatorarmen ekstrapoleres med en model, som giver en længere overlevelse sammenlignet med hovedanalysen. I hvor høj grad denne følsomhedsanalyse afspejler dansk klinisk praksis er usikkert, da ekstrapoleringen stadig bygger på data fra CAPitello-291 pba. mangel på studier, som viser effekten af kemoterapi for den specifikke patientgruppe med AKT-aktiverede signalveje. I følsomhedsanalysen falder QALY-gevinsten til 0,23, hvilket giver en ICER på ca. [REDACTED] DKK.

Tabel A. Resultatet af Medicinrådets sundhedsøkonomiske hovedanalyse, diskonterede tal

	Capivasertib + fulvestrant	Fulvestrant monoterapi	Forskel
Totale omkostninger	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
Totale leveår	2,71	2,38	0,33
Totale QALY	2,15	1,89	0,26
Forskel i omkostninger pr. vundet leveår		Beregnet med AIP: 1.244.673 DKK	
		Beregnet med SAIP: [REDACTED]	
Forskel i omkostninger pr. vundet QALY (ICER)		Beregnet med AIP: 1.575.102 DKK	
		Beregnet med SAIP: [REDACTED]	



Indholdsfortegnelse

1.	Baggrund	11
1.1	Om vurderingen	11
1.2	ER+/HER2-negativ brystkræft	11
1.3	Capivasertib	12
1.4	Nuværende behandling	13
2.	Effekt og sikkerhed	14
2.1	Litteratursøgning.....	14
2.2	Klinisk studie	14
2.2.1	CAPItello-291	14
2.3	Population, intervention, komparator og effektmål.....	16
2.3.1	Population.....	16
2.3.2	Intervention	18
2.3.3	Komparator	18
2.3.4	Effektmål	19
2.4	Sammenligning af effekt	19
2.4.1	Analysemetode for sammenligning af effekt.....	19
2.4.2	Oversigt over effektestimater	20
2.4.3	Samlet overlevelse (OS)	21
2.4.4	Progressionsfri overlevelse (PFS)	24
2.4.5	Livskvalitet	27
2.5	Sammenligning af sikkerhed	28
2.6	Usikkerheder i datagrundlaget for klinisk effekt og sikkerhed	33
3.	Sundhedsøkonomisk analyse	33
3.1	Analyseperspektiv	33
3.2	Model.....	34
3.3	Behandlingsvarighed (TTD)	35
3.4	Opgørelse af helbredsrelateret livskvalitet.....	37
3.5	Omkostninger	38
3.5.1	Lægemiddelomkostninger	38
3.5.2	Administrationsomkostninger	40
3.5.3	Monitoreringsomkostninger	40
3.5.4	Omkostning forbundet med håndtering af uønskede hændelser	41
3.5.5	Efterfølgende behandlinger	41
3.5.6	Patientomkostninger	41
3.5.7	Testomkostninger	42
3.5.8	Terminale omkostninger	43
3.6	Opsummering af ændringer fra ansøgers analyse til Medicinrådets hovedanalyse	43
3.7	Resultater.....	43



3.7.1	Resultat af Medicinrådets hovedanalyse.....	43
3.7.2	Medicinrådets følsomhedsanalyser.....	45
4.	Budgetkonsekvenser	49
4.1	Estimat af patientantal og markedsandel.....	49
4.2	Resultat af budgetkonsekvensanalysen.....	50
5.	Referencer	51
6.	Sammensætning af fagudvalg.....	52
7.	Versionslog	53
8.	Bilag.....	54
8.1	Samlet overlevelse for komparatorarmen i CAPitello-291-studiet og danske patienter som modtog fulvestrant i 2. linje. Baseret på danske registerdata (se datakilder i tabel nedenfor).	54
8.2	Deltagelsesrater for livskvalitet målt via EQ-5D-5L.....	55
8.3	Ekstrapoleringer.....	59
8.4	Omkostninger – tabeller	67



Om Medicinrådets anbefalinger

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

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

Fagudvalgene består af læger, patientrepræsentanter, 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 52.



Begreber og forkortelser

ADC:	<i>Antibody-Drug Conjugate</i>
AKT:	(Også kendt som) Protein kinase B (PKB)
CDK4/6i:	Cyclin-afhængig kinase 4/6 hæmmer
ECOG:	<i>Eastern Cooperative Oncology Group</i>
EMA:	Det Europæiske Lægemiddelagentur (<i>European Medicines Agency</i>)
EORTC QLQ-C30:	<i>European Organization for Research and Treatment of Cancer (EORTC) Core Quality of Life Questionnaire (QLQ-C30)</i>
EPAR:	<i>European Public Assessment Report</i>
ER+:	Østrogenreceptor-positiv (<i>estrogen receptor positive</i>)
EQ-5D-5L:	<i>European Quality of Life - 5 Dimensions – 5 levels</i>
EQ-VAS:	<i>EuroQol Visual Analog Scale</i>
HER2:	<i>Human epidermal growth factor receptor 2</i>
HR:	<i>Hazard ratio</i>
ITT:	<i>Intention to treat</i>
PIC3CA:	<i>Phosphatidylinositol-4,5-bisphosphate 3-kinase catalytic subunit alpha</i>
PICO:	Population, intervention, komparator og effektmål (<i>Population, Intervention, Comparator and Outcome</i>)
RCT:	Randomiseret kontrolleret studie (<i>Randomised Controlled Trial</i>)
QALY:	<i>Kvalitetsjusteret leveår</i>
ICER:	<i>Incremental Cost Effectiveness Ratio</i>
AIP:	Apotekernes indkøbspris
SAIP:	Sygehusapotekernes indkøbspris
PSA:	Probabilistisk følsomhedsanalyse



1. Baggrund

1.1 Om vurderingen

Medicinrådet har vurderet capivasertib i kombination med fulvestrant til patienter med lokalt fremskreden eller metastatisk ER+/HER2-negativ brystkræft og mutation i PIK3CA/AKT1/PTEN-generne, der tidligere er progredieret på en aromatasehæmmer (AI) og en CDK4/6-hæmmer.

Patientgruppen i denne vurdering er en subgruppe af den godkendte indikation[1].

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

AstraZeneca fik markedsføringstilladelse til indikationen i Europa den 17. juni 2024.

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

1.2 ER+/HER2-negativ brystkræft

Brystkræft er den hyppigste kræftform hos kvinder i Danmark og forekommer oftest hos kvinder over 50 år. I Danmark bliver omkring 5.200 patienter årligt diagnosticeret med brystkræft, og knap 80.000 patienter lever med en brystkræftdiagnose [2].

Sygdommen kan opdeles i undertyper, afhængigt af om kræftcellerne er hormonfølsomme, dvs. om de er positive for østrogenreceptorfarvning og/eller overudtrykker human epidermal vækstfaktorreceptor2 (HER2) eller ej. Hvis de har farvning for østrogenreceptor og ikke overudtrykker HER2, er undertypen ER+/HER2-negativ. I Danmark bliver omkring 3.200 patienter årligt diagnosticeret med denne type brystkræft [3].

Lokalt fremskreden eller metastatisk brystkræft

Cirka 500 patienter om året har lokalt fremskreden eller metastatisk ER+/HER2-negativ brystkræft og kan komme i betragtning til endokrin behandling i kombination med en CDK4/6-hæmmer. Af de ca. 500 patienter vil nogle, pga. alder og komorbiditet, ikke være kandidater til CDK4/6-hæmmerbehandling. Det betyder, at der årligt vil være ca. 400 patienter i Danmark, som er kandidater til behandling med endokrin terapi og en CDK4/6-hæmmer. En del af patienterne vil have en mutation i PIK3CA/AKT/PTEN-generne (PIK3CA: *phosphatidylinositol-4,5-Bisphosphate 3-Kinase Catalytic Subunit Alpha*; AKT: også kaldet *protein kinase B (PKB)*; PTEN: *phosphatase og tensin homolog*). I dansk klinisk praksis undersøger man ikke rutinemæssigt for disse mutationer, men patologiudvalget i DBCG (*Danish Breast Cancer Group*) vurderer, at *next generation sequencing(NGS)*-analysen sandsynligvis vil kunne indføres med kort varsel, forudsat at der orienteres om ibrugtagning af testen i god tid.



Internationale studier har vist, at 40-50 % af patienter med lokalt fremskreden eller metastatisk ER+/HER2-negativ brystkræft har mutation i PIK3CA/AKT/PTEN-generne [4]. Dvs. at ca. 160-200 af de 400 patienter med metastatisk eller inoperabel ER+/HER2-negativ brystkræft forventes at have en mutation i PIK3CA/AKT/PTEN-generne.

I 2. linjebehandling, hvor en PIK3CA/AKT/PTEN-hæmmer, jf. capivasertibs indikation, vil være aktuel, er antallet af patienter mindre, idet der vil være patienter, hvis sygdom progredierer inden for de første 6 måneder efter opstart af endokrin behandling og dermed overgår til behandling med kemoterapi (se afsnit 1.4), samt nogle der oplever klinisk forværring og derfor ikke kan tilbydes capivasertib. Det betyder, at testning for PIK3CA/AKT/PTEN-mutation vil skulle foretages på ca. 330 patienter årligt, hvoraf kun ca. 130-165 patienter (40-50 %) efterfølgende vil være kandidater til behandling med capivasertib.

Populationen i denne rapport - patienter med lokalt fremskreden eller metastatisk ER+/HER2-negativ brystkræft og mutation i PIK3CA/AKT1/PTEN-generne, der tidligere er progredieret på en aromatasehæmmer (AI) og en CDK4/6-hæmmer - refereres herefter til som den "AKT-signalvejsaktiverede post CDK4/6 population".

Prognose

Medianoverlevelsen for patienter med ER+/HER2-negativ brystkræft efter progression på en CDK4/6-hæmmer er ca. 3 år [5]. Danske real-world data for patienter i behandling med fulvestrant monoterapi efter behandling med en CDK4/6-hæmmer viser en median overlevelse på 17-18 mdr. fra påbegyndelsen af behandling med fulvestrant (se Bilag 8.1). Derudover må prognosen for patienter med PIK3CA/AKT/PTEN-mutationer generelt forventes at være væsentligt dårligere end for patienter uden. Det skyldes, at patienter med PIK3CA/AKT/PTEN-mutation oftere og/eller hurtigere udvikler endokrin resistens end patienter uden disse mutationer.

1.3 Capivasertib

Capivasertib (Truqap) har følgende indikation: Capivasertib i kombination med fulvestrant er indiceret til behandling af voksne patienter med østrogenreceptor (ER)-positiv, HER2-negativ lokalt fremskreden eller metastatisk brystkræft med en eller flere PIK3CA/AKT1/PTEN-forandringer efter recidiv eller progression på eller efter et endokrin-baseret regime.

Capivasertib gives i kombination med fulvestrant. Capivasertib gives som tabletter af 200 mg doseret to gange dagligt (400 mg i alt) i fire dage (med ca. 12 timers pause imellem) efterfulgt af tre dages pause. Fulvestrant gives som intramuskulær injektion med en samlet daglig dosis på 500 mg på dag 1 og dag 15 i den første cyklus (28 dage) og derefter én gang om måneden.

Capivasertib hæmmer PI3K/AKT-signaleringskaskaden. Disse signaleringskaskader er overaktive hos patienter med en mutation i PIK3CA/AKT1/PTEN-generne, hvilket

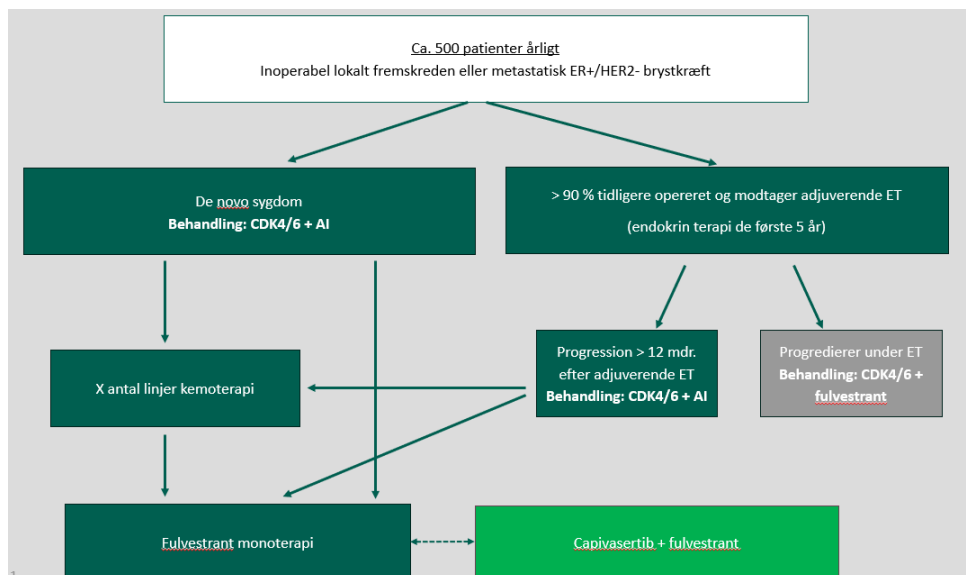


medfører øget celledeling og dermed øget tumorvækst. AKT-signaleringsvejen er desuden impliceret i udvikling af resistens over for antihormonel behandling. Dermed bidrager behandling med capivasertib til, at antihormonel behandling bibeholder sin virkning [1].

Capivasertib er ikke godkendt til andre indikationer.

1.4 Nuværende behandling

Af Figur 1 fremgår et overblik over den nuværende behandling af patienter med lokalt fremskreden eller metastatisk ER+/HER2-negativ brystkræft og den evt. indplacering af tillægsbehandling med capivasertib. Størstedelen af patienter med ER+/HER2-negativ brystkræft kan behandles med en eller flere linjer endokrin behandling med tillæg af en CDK4/6-hæmmer i første eller senere linje jf. Medicinrådets behandlingsvejledning vedrørende CDK4/6-hæmmere til ER+/HER2-negativ lokalt fremskreden eller metastatisk brystkræft [6]. Her tages ikke stilling til PIK3CA/AKT1/PTEN-mutationsstatus.



Figur 1. Oversigt over nuværende behandling af patienter med lokalt fremskreden eller metastatisk ER+/HER2-negativ brystkræft og den evt. indplacering af tillægsbehandling med capivasertib (stiplet pil)

Ved progression på førstelinjebehandling med en CDK4/6-hæmmer i kombination med AI er der flere mulige behandlingsalternativer. Fælles for tilgangen er, at behandlingen vælges på baggrund af en individuel vurdering af den enkelte patient. Behandlingsvalget afhænger af, hvornår patienterne progredierer på CDK4/6-behandlingen. Patienter, som oplever tidlig progression (dvs. under 6 måneder efter opstart af behandling), anses som at have udviklet primær endokrin resistens og forventes derfor ikke at have gavn af yderligere endokrin behandling. Disse patienter tilbydes i stedet kemoterapi. Størstedelen af patienterne oplever progression senere end 6 måneder efter opstart og formodes dermed at kunne have gavn af yderligere behandling med endokrin terapi.



En del af disse patienter får tilbudt fulvestrant, men afhængigt af sygdomsudbredelse, symptomer og almen tilstand vil en del af patienterne blive tilbudt kemoterapi. Det vil sige, at 2. linje behandling afhænger af en lang række faktorer, der tages med i vurderingen af, hvad der giver mest mening for patienten - f.eks. varighed på 1. linje endokrin behandling, patientpræferencer, HER2lav-status, omfang og lokalisation af progression på CDK4/6-behandling, alder og komorbiditet. Nogle af patienterne vil få fulvestrant som 2. linjebehandling, mens en del af patienterne i 2. linje vil blive behandlet med kemoterapi og først i senere linjer blive behandlet med fulvestrant. Patienter, der jf. nuværende praksis tilbydes kemoterapi, vil formentlig kunne tages i betragtning til behandling med capivasertib i kombination med fulvestrant, hvis denne anbefales.

2. Effekt og sikkerhed

2.1 Litteratursøgning

Ansøgningen er baseret på et direkte sammenlignende studie, og der er derfor, i overensstemmelse med metodevejledningen, ikke udført en systematisk litteratursøgning.

2.2 Klinisk studie

Medicinerådet har baseret vurderingen af effekt og sikkerhed for intervention og komparator på CAPItello-291- studiet (NCT: D3615C00001).

2.2.1 CAPItello-291

CAPItello-291 er et randomiseret, dobbeltblindet, multicenterbaseret, placebokontrolleret fase3-studie, som undersøger effekt og sikkerhed af capivasertib + fulvestrant versus placebo + fulvestrant hos 708 patienter med ER+, HER2-negativ, lokalfremskreden eller metastatisk brystkræft ved tilbagefald efter eller progression på en AI-hæmmer [7].

Studiet var planlagt til at undersøge effekten af capivasertib + fulvestrant versus placebo + fulvestrant på OS og PFS i den samlede population (N=708) samt i subpopulationen med mutationer i PIK3CA/AKT1/PTEN-generne (N=289). Patienterne i studiet måtte godt tidligere have modtaget behandling med en CDK4/6-hæmmer, op til to linjer af endokrin behandling og én linje af kemoterapi. Randomisering var stratificeret efter tilstedeværelse af levermetastaser, tidligere behandling med CDK4/6-hæmmere og geografisk lokation.

De væsentligste inklusionskriterier inkluderede: Alder ≥ 18 år (≥ 20 år i Japan), præ- eller postmenopausal kvinde eller mand, histologisk bekræftet metastatisk eller lokalt fremskreden HR+/HER2- brystkræft, sygdomsprogression under tidligere behandling med et AI-indeholdende regime, mindst én læsion eller knoglelæsion, der kunne måles



nøjagtigt ved baseline med CT eller MR, ECOG/WHO performance status på 0 eller 1 uden forværring over de seneste 2 uger og en forventet restlevetid på ≥ 12 uger.

De væsentligste eksklusionskriterier inkluderede: Ikke egnet til endokrin behandling på grund af sygdomsbyrde (f.eks. livstruende symptomatisk visceral sygdom), , strålebehandling med bredt strålefelt inden for 4 uger før opstart, eller strålebehandling med smalt strålefelt inden for 2 uger før, større operation inden for 4 uger før opstart, toksiciteter fra tidligere behandling højere end CTCAE Grad 1 ved opstart, ukontrolleret metastatisk sygdom i centralnervesystemet, leptomeningeale metastaser, tidligere medicinsk historie med eller aktuelt aktiv interstitiel lungesygdom (ILD), klinisk signifikante hjerteabnormiteter og klinisk signifikante forstyrrelser i glukosemetabolismen.

Den aktuelle patientpopulation i denne vurdering er den AKT-signalvejsaktiverede post CDK4/6 population [REDACTED]

Den mediane opfølgningstid for den AKT-signalvejsaktiverede post CDK4/6 population, opdelt på endemål og behandlingsarm

[REDACTED]

[REDACTED] for [REDACTED] [8]. Data for helbredsrelateret livskvalitet og sikkerhed er baseret på ITT-populationen. Den mediane behandlingsvarighed for interventionsarmen var hhv.

[REDACTED]

[REDACTED] for fulvestrant alene.

Måling af livskvalitet inkluderede spørgeskemaerne EQ-5D-5L, EQ-VAS og EORTC QLQ-C30. Målinger blev foretaget ved baseline (før første behandling) og derefter på dag 1 i den første uge af hver behandlingscyklus (hver 4. uge) indtil PFS2 og er opgjort som gennemsnitlige ændringer fra baseline.



2.3 Population, intervention, komparator og effektmål

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

	Anvendt i sammenligning af effekt og sikkerhed	Medicinrådets vurdering	Anvendt i sundhedsøkonomisk analyse
Population	Patienter med ER+/HER2-negativ lokalt fremskreden eller metastatisk brystkræft og en eller flere mutationer i PIK3CA/AKT1/PTEN-generne som er progredieret på et endokrinbaseret behandlingsregime (AI og CDK4/6-hæmmer).	Populationen i ansøgningen svarer til dansk klinisk praksis.	Den sundhedsøkonomiske analyse tager udgangspunkt i den samme subpopulation som indgår i vurderingen af effekt.
Intervention	Capivasertib + fulvestrant	Svarer til forventet dansk klinisk praksis	Capivasertib + fulvestrant
Komparator	Fulvestrant (+placebo)	Komparator svarer delvis til nuværende dansk standardbehandling. En del af patienterne vil i stedet behandles med kemoterapi efter progression på en CDK4/6-hæmmer + AI i 1. linje. (se afsnit 1.4)	Fulvestrant (+ placebo)
Effektmål	OS, PFS, helbredsrelateret livskvalitet, sikkerhed	Tilstrækkelige til at foretage vurderingen	Ekstrapoleret studiedata for OS og PFS samt data for helbredsrelateret livskvalitet og udvalgte studiedata for uønskede hændelser \geq grad 3

2.3.1 Population

Den aktuelle population i denne vurdering er den AKT-signalvejsaktiverede post CDK4/6-population.



Tabel 2. Baselinekarakteristika for subpopulationen af patienter med mutation i PIK3CA/AKT1/PTEN-generne, der tidligere er progredieret på CDK4/6-hæmmer + AI.

Karakteristik	Værdi		
Alder (år)	Median (interval)		
Køn, n (%)	Kvinde (%)		
Race, n (%)	Hvid (%)		
	Asiatisk (%)		
	Sort eller Afroamerikansk (%)		
	Andet (%)		
Genetisk mutationsstatus, n (%)	AKT1 kun (%)		
	PIK3CA kun (%)		
	PTEN kun (%)		
	PIK3CA og PTEN (%)		
	PIK3CA og AKT1 (%)		
WHO/ECOG performance status	PS0 normal aktivitet (%)		
	PS1 begrænset aktivitet (%)		
Tilbagefald eller primær dissemineret sygdom ved diagnose	Tilbagefald		
	Primær dissemineret sygdom (%)		
	Mangler (%)		
Postmenopausal	Ja (%)		
Endokrin resistens	Primær (%)		
	Sekundær (%)		
Diabetisk status	N/A		
Tidligere kemoterapi	Som neoadjuverende eller adjuverende behandling (%)		
	Som behandling for fremskreden brystkræft (%)		



Medicinrådets vurdering af population

Denne vurdering er baseret på den AKT-signalvejsaktiverede post CDK4/6-population, som er en subpopulation af ITT-populationen i studiet. 48 % af patienterne i ITT-populationen havde en mutation i PIK3CA/AKT1/PTEN-generne og 69,1 % havde tidligere modtaget behandling med en CDK4/6-hæmmer. I Danmark ville andelen af patienter der var tidligere behandlet med en CDK4/6-hæmmer være større (> 80 %). Patienterne var stratificeret efter tidligere behandling med en CDK4/6-hæmmer ved studiestart.

Danske patienter er generelt ældre end i studiet [9] (gennemsnitsalder: 69 år for danske patienter behandlet med fulvestrant (Bilag 8.1) sammenlignet med 57,7 år for den AKT-signalvejsaktiverede post CDK4/6-population i CAPitello-291) [8]. Dette vurderes ikke at have betydning for de relative effektestimater, men betyder, at man blandt danske patienter vil have fokus på bivirkninger pga. mere forventet komorbiditet hos en ældre patientpopulation samt en generel øget skrøbelighed i takt med øget alder.

Forskellen mellem den aktuelle patientpopulation i studiet og den danske patientpopulation vurderes dog ikke at have betydende indflydelse på overførbareheden af de samlede studieresultater til en dansk patientpopulation der i dag modtager behandling med fulvestrant monoterapi. Dog er der forbehold vedr. komparator – se afsnit 2.3.3.

2.3.2 Intervention

Capivasertib gives i kombination med fulvestrant.

Capivasertib gives i dosis af 400 mg to gange dagligt (2 tabletter af 200 mg doseret to gange dagligt, dvs. 800 mg i alt) i fire dage (med ca. 12 timers pause imellem) efterfulgt af tre dages pause.

Fulvestrant gives som intramuskulær injektion med en samlet daglig dosis på 500 mg på dag 1 og dag 15 i den første cyklus (28 dage) og derefter én gang om måneden.

Behandling med capivasertib gives indtil sygdomsprogression eller uacceptabel toksicitet. Pausering og dosisreduktion var tilladt ved bivirkninger.

Samme dosering anvendes i den sundhedsøkonomiske analyse (se afsnit 3.5.1).

Medicinrådets vurdering af intervention

Interventionen afspejler forventet dansk klinisk praksis.

2.3.3 Komparator

Ansøger har valgt studiets komparatorarm fulvestrant som komparator.

Det aktive stof i fulvestrant er et antiøstrogen. Det blokerer receptorerne for østrogen i cellerne og får antallet af østrogenreceptorer til at falde. Derved bliver kræftcellerne ikke stimuleret til vækst af østrogen, og væksten af tumoren bremses.



Fulvestrant gives som intramuskulær injektion med en samlet daglig dosis på 500 mg på dag 1 og dag 15 i den første cyklus (28 dage) og derefter én gang om måneden på dag 1 af den 28-dages cyklus.

Andre godkendte indikationer for fulvestrant kan findes i produktresuméet [10].

I den sundhedsøkonomiske analyse anvendes samme dosering som i studiet. Der antages ingen dosisreduktion.

Medicinrådets vurdering af komparator

I dansk klinisk praksis er fulvestrant en ud af flere mulige efterfølgende behandlingsmuligheder efter en CDK4/6-hæmmer i kombination med AI (se afsnit 1.4).

Doseringen for fulvestrant i studiet svarer til forventet dansk klinisk praksis.

Fulvestrant er ikke tidligere vurderet af Medicinrådet til denne indikation. Fulvestrant har længe har været anvendt som en blandt andre mulige standardbehandlinger til patientgruppen efter en CDK4/6-hæmmer i kombination med AI. Dog vil valg af behandling for yngre patienter (< 60 år) i god almentilstand (ECOG PS= 0-1) ofte være kemoterapi (capecitabine eller eribulin). For de patienter der er egnede til kemoterapi vil effekten af kemoterapi være bedre end ved fulvestrant monoterapi. Der er derfor en risiko for overestimering af effekten af capivasertib ved overførbare til en samlet dansk patientpopulation pga. suboptimal behandling for en del patienter i studiets komparatorarm.

2.3.4 Effektmål

Virksomheden har indsendt data for OS (vurderet af *investigator*), PFS, PFS2, varighed af respons, livskvalitet (målt på EQ-5D-5L, EQ VAS og EORTC) og sikkerhed.

Medicinrådets vurdering af effektmål

Medicinrådet har ikke inkluderet data vedr. responsrater i denne vurdering, da PFS og OS anses for dækkende for evalueringen af effekt. Derudover er PFS2 ikke inddraget, da det ikke vurderes at bidrage yderligere til vurderingen.

2.4 Sammenligning af effekt

2.4.1 Analysemetode for sammenligning af effekt

Ansøgers valg af analysemetode

Effektestimaterne i ansøgningen, der ligger til grund for denne vurdering, er baseret på en direkte sammenligning af studiedata fra CAPItello-291.

Estimater for OS og PFS er baseret på den AKT-signalvejsaktiverede post CDK4/6-population, mens resultater for livskvalitet og sikkerhed er baseret på ITT-populationen.

Medicinrådets vurdering af analysemetode

Medicinrådet anvender ansøgers analyse.



2.4.2 Oversigt over effektestimater

Tabel 3. Effektestimater fra CAPitello-291. Resultater for OS og PFS er rapporteret for den AKT-signalvejsaktiverede post CDK4/6-population [redacted] og sikkerhed er rapporteret for hhv. ITT-populationen (n=355 og n=352) og SAS-populationen (*safety analysis set*; n= 355 og n=350).

Effektmål	Capivasertib + fulvestrant [redacted]	Fulvestrant [redacted]	Resultat
OS			
Median OS, mdr. (95 % CI)	[redacted]	[redacted]	[redacted]
OS-rater			
12 mdr.	[redacted]	[redacted]	
24 mdr.	[redacted]	[redacted]	[redacted]
36 mdr.	[redacted]	[redacted]	
PFS			
Median PFS, mdr. (95 % CI)	[redacted]	[redacted]	[redacted]
PFS-rate			
12 mdr.	[redacted]	[redacted]	[redacted]
Sikkerhed			
Uønskede hændelser grad 3-4, n (%)	[redacted]	[redacted]	[redacted]
≥ 1 alvorlig uønsket hændelse, n (%)	[redacted]	[redacted]	[redacted]
Behandlingsophør pga. behandlingsrelateret uønsket hændelse, n (%)	[redacted]	[redacted]	[redacted]
Behandlingsrelaterede dødsfald, n (%)	[redacted]	[redacted]	[redacted]



2.4.3 Samlet overlevelse (OS)

Data for OS i CAPItello-291-studiet er baseret på

[REDACTED]

[REDACTED] i komparatorarmen hvor hhv.

[REDACTED] [8]. Median

OS var [REDACTED] i interventionsarmen og

[REDACTED] i komparatorarmen.

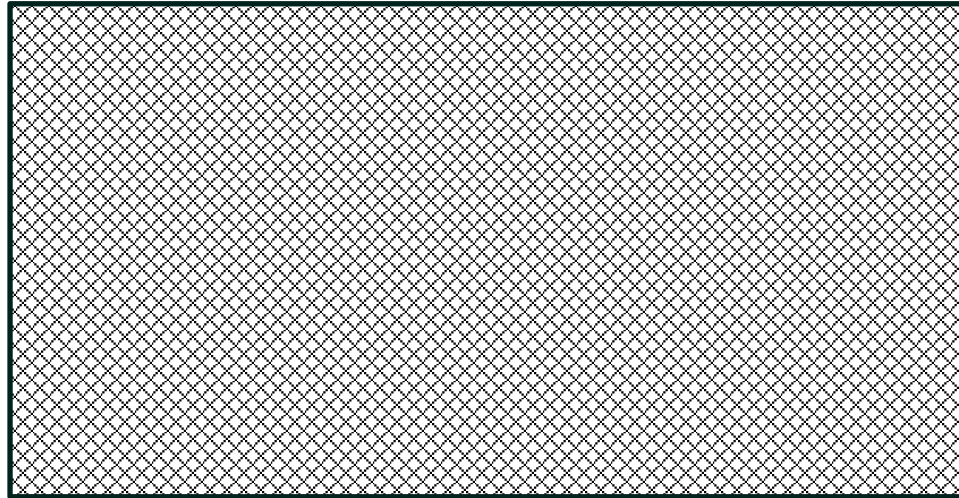
[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]



Figur 2. KM-kurver for overlevelse fra CAPItello-291 i den AKT-signalvejsaktiverede post CDK4/6-population

Medicinerådets vurdering af OS

KM-kurven for OS for komparatorarmen i CAPItello-291-studiet stemmer overordnet overens med danske, registerbaserede data for overlevelsen blandt patienter behandlet med fulvestrant i 2. linje (se Bilag 8.1). De danske, registerbaserede data er dog ikke betinget på patienter med AKT-signalvejsaktiverede mutationer. Der er ikke specifik erfaring med overlevelsen for danske patienter med AKT-signalvejsaktiverede mutationer behandlet med fulvestrant i senere linjer, men prognosen for patienter med disse mutationer forventes at være dårligere end for patienter uden mutationer (se afsnit 1.2).

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]



Ekstrapolering af OS til brug i den sundhedsøkonomiske analyse

For at estimere de samlede, forventede sundhedsgevinster og omkostninger forbundet med at anvende capivasertib + fulvestrant sammenlignet med fulvestrant monoterapi er det nødvendigt at ekstrapolere de observerede OS-data fra CAPItello-291, da opfølgningen i studiet er kortere end den anvendte tidshorisont.

Ansøger kan, på baggrund af Schoenfeld residualer, ikke entydigt vurdere, om der er proportionale hazards, og modellerer derfor OS-kurverne for capivasertib + fulvestrant og fulvestrant monoterapi med separate modeller.

Til at ekstrapolere det observerede OS-data for capivasertib + fulvestrant og fulvestrant alene har ansøger testet syv standardparametriske modeller, se Figur 11 og Figur 12 i bilag 8.3.

På baggrund af statistisk fit, klinisk plausibilitet, visuel inspektion af de ekstrapolerede kurver samt udglattede hazard-funktioner vælger ansøger at anvende gamma-fordelinger til at ekstrapolere OS-data for begge behandlingsarme.

Ansøger argumenterer for, at patienter, som er progredieret gennem flere behandlingslinjer efter behandling med capivasertib + fulvestrant eller fulvestrant monoterapi, sandsynligvis har udviklet et niveau af modstandsdygtighed, der kan tilskrives andre faktorer end blot kræftbehandlingen. Ansøger formoder, at patienterne i de to behandlingsarme vil modtage ens efterfølgende behandling, og mener derfor, at det er forventeligt, at patienterne har en lignende risiko for død i senere linjer. Ansøger justerer derfor OS-kurven for capivasertib + fulvestrant-armen, så hazarden for død i interventionsarmen ikke kan overstige hazarden for død i komparatorarmen.

[REDACTED]

Medicinrådets vurdering af ekstrapolerede data for OS

Medicinrådet vurderer ikke, at ansøgers antagelse om, at hazarden for at dø i interventionsarmen ikke må overstige hazarden i komparatorarmen, er plausibel. Da der modelleres en bedre overlevelse for interventionsarmen, er det muligt at behandlingen med capivasertib vil holde skrøbeligere patienter i live ift. komparatorarmen. Dermed kan der med tiden skabes en selektionsbias mellem patienterne i de to arme, hvor interventionsarmen består af mere skrøbelige patienter end i komparatorarmen. Derfor er det ikke urealistisk, at patienterne i interventionsarmen i gennemsnit vil have en højere hazard for at dø, når behandlingseffekten af capivasertib med tiden ophører [11]. Medicinrådet vurderer derfor ekstrapoleringsmodellerne uden denne antagelse.

AIC- og BIC-værdierne er sammenlignelige for de syv parametriske fordelingers statistiske fit for både capivasertib + fulvestrant og fulvestrant monoterapi. Valget af fordeling til ekstrapoleringerne er derfor primært baseret på klinisk plausibilitet. Generelt vurderer Medicinrådet, at OS-kurverne for capivasertib + fulvestrant og fulvestrant monoterapi vil ligge tæt efter [REDACTED]



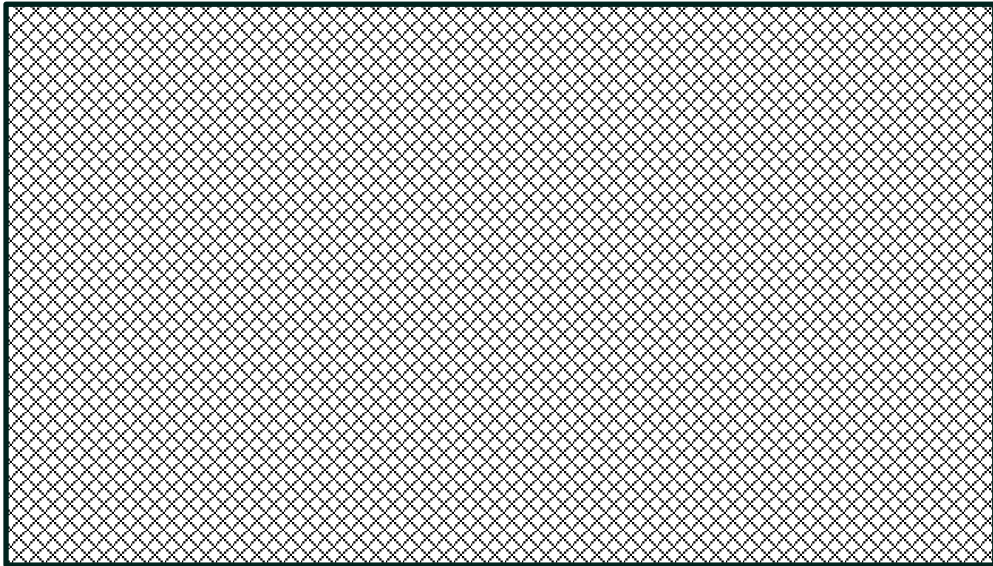
For fulvestrant monoterapi vurderer Medicinrådet, at der vil være få patienter i live efter [REDACTED]. Det er dog vanskeligt at fastslå den præcise [REDACTED]-årsoverlevelsen. Medicinrådet anvender gammafordelingen til at ekstrapolere overlevelsen for komparatorarmen i hovedanalysen med en overlevelseshastighed på hhv.

[REDACTED], se Figur 3 og Tabel 4.

For ekstrapoleringen af OS for capivasertib + fulvestrant tager Medicinrådet udgangspunkt i, at overlevelseshastigheden skal ligge tæt på komparatorarmen efter ca.

[REDACTED]. Her er generaliseret gamma og gamma-fordelingen de bedste kandidater, som stadig ligger over OS for komparatorarmen over hele modellens løbetid. Medicinrådet anvender gamma-fordelingen til at ekstrapolere overlevelsen for interventionsarmen i hovedanalysen med en overlevelseshastighed på [REDACTED], se Figur 3 og Tabel 4.

Ekstrapoleringerne af OS-data er forbundet med usikkerhed. Da en del af patienterne i dansk klinisk praksis, jf. afsnit 1.4 og 2.3.3, vil modtage kemoterapi i stedet for fulvestrant efter behandling med CDK4/6-hæmmer i kombination med AI, udfører Medicinrådet en følsomhedsanalyse, hvor der anvendes en ekstrapolationsmodel (eksponentialfordelingen), som genererer en længere OS for komparatorarmen end i hovedanalysen, da effekten af kemoterapi forventes at være bedre end ved fulvestrant monoterapi. Følsomhedsanalyse afspejler en situation, hvor de to OS-kurver mødes tidligere, nemlig efter ca. [REDACTED]. Da ekstrapoleringen for komparatorarmen krydser ekstrapoleringen for interventionsarmen korrigeres OS for komparatorarmen, så den ikke kan overstige OS for interventionsarmen, hvilket medfører, at de to OS-kurver følges ad efter de krydser efter [REDACTED]. Det er dog uklart, i hvilken grad følsomhedsanalysen giver et retvisende billede af en komparator svarende til dansk klinisk praksis, da ekstrapoleringen stadig bygger på data fra CAPitello-291 pba. mangel på studier, som viser effekten af kemoterapi for den specifikke patientgruppe med AKT-aktiverede signalveje. Følsomhedsanalysen fremgår af Figur 3 og Tabel 4.



Figur 3. De observerede og ekstrapolerede kurver for samlet overlevelse (OS), CAPitello-291 (AKT-signalvejsaktiverede population)

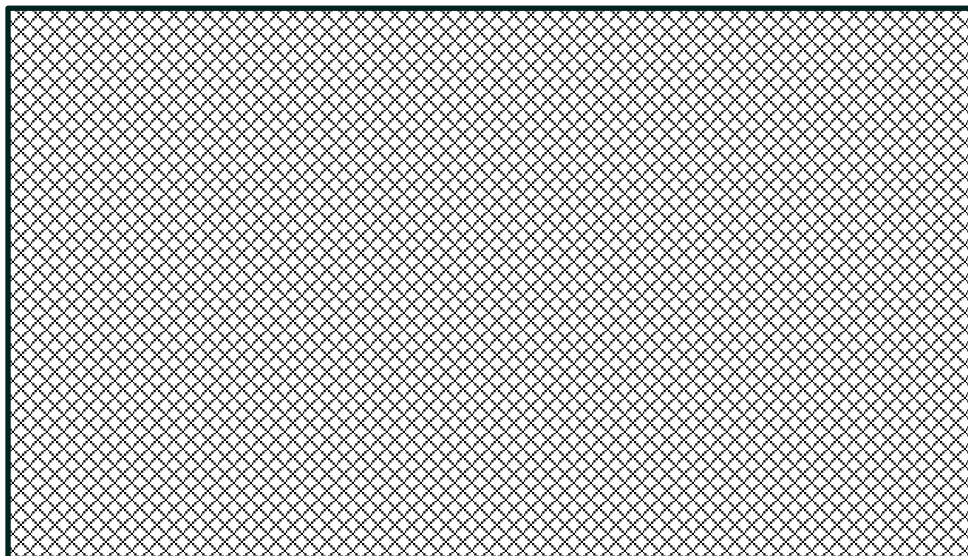
Tabel 4. Estimerede OS-rater ved udvalgte tidspunkter og gennemsnitlig OS

	1 år	2 år	3 år	5 år	10 år	15 år	Gns. OS, mdr.
Capivasertib + fulvestrant (Gamma)	■	■	■	■	■	■	■
Fulvestrant monoterapi (Gamma)	■	■	■	■	■	■	■
Fulvestrant monoterapi (Eksponentialfordelingen - følsomhedsanalyse)	■	■	■	■	■	■	■

2.4.4 Progressionsfri overlevelse (PFS)

Data cut-off (DCO) for den primære analyse af PFS var 15. august 2022 (DCO1) cirka 12 måneder efter, at den sidste patient blev randomiseret. I den AKT-signalvejsaktiverede post CDK4/6-population havde hhv. ■ % af patienterne i interventionsarmen og ■ % i komparatorarmen haft en hændelse (progression eller død) ved analysetidspunktet.

■ i interventionsarmen
■ i komparatorarmen.
■ i interventionsarmen og ■ i komparatorarmen. HR var ■



Figur 4. KM-kurver for PFS fra CAPItello-291 i den AKT-signalvejsaktiverede post CDK4/6-population

Medicinerådets vurdering af PFS

Der er ikke tilgængelige danske data for den relevante subpopulation af patienter med AKT-mutationer, som kan anvendes til at validere KM-kurven for PFS for komparatorarmen i CAPItello-291-studiet.

Studiedata for PFS er modent, og resultatet for PFS viser, at der er en PFS-gevinst på ca. [redacted] median ved tillæg af capivasertib til behandling med fulvestrant alene.

Ekstrapoleringen af PFS til brug i den sundhedsøkonomiske analyse

Som for samlet overlevelse er det nødvendigt at ekstrapolere data for patienternes progressionsfrie overlevelse.

Ansøger vurderer, på baggrund af visuel inspektion af Schoenfeld residualerne, at der ikke er proportionale hazards mellem behandlingsarmene og modellerer derfor PFS-kurverne for capivasertib + fulvestrant og fulvestrant monoterapi med separat fittede modeller.

For at ekstrapolere det observerede PFS-data for capivasertib + fulvestrant- og fulvestrant-armen har ansøger testet syv standardparametriske modeller, se Figur 14 og Figur 15 i bilag 8.2.

På baggrund af statistisk fit og visuel inspektion af de ekstrapolerede kurver samt udglattede hazard-funktioner, vælger ansøger at anvende log-normalfordelingen til at ekstrapolere PFS-data for både capivasertib + fulvestrant og fulvestrant alene.

Medicinerådets vurdering af ekstrapolerede data for PFS

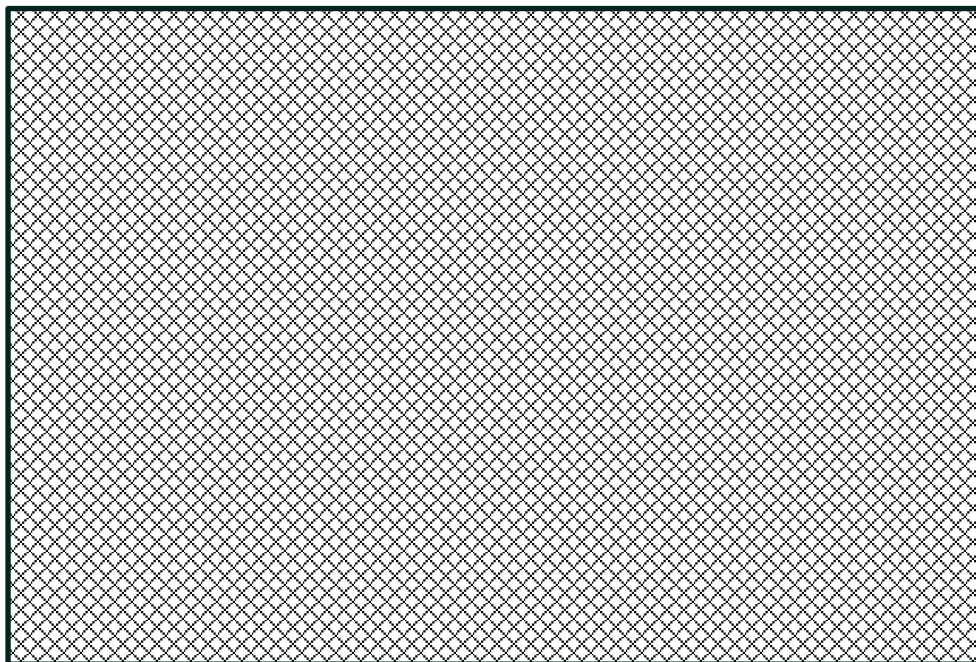
De syv parametriske fordelinger genererer ekstrapolationer for PFS med fulvestrant monoterapi, som ligger tæt på hinanden. Medicinerådet anvender, som ansøger, lognormalfordelingen til at ekstrapolere PFS-kurven for fulvestrant. Valget af



ekstrapoleringsmodel for PFS for fulvestrant monoterapi, har mindre betydning for resultaterne i den sundhedsøkonomiske analyse. Det er dog usikkert om ekstrapoleringerne afsejler PFS for patienterne i dansk klinisk praksis, da en del af patienterne, jf. afsnit 1.4 og 2.3.3, vil modtage kemoterapi i stedet for fulvestrant efter behandling med CDK4/6-hæmmer i kombination med AI.

Medicinerådet forventer, at PFS for capivasertib + fulvestrant-armen vil ligge på niveau med fulvestrant monoterapi-armen efter [redacted]. I hovedanalysen anvender Medicinerådet gammafordelingen til at ekstrapolere PFS-data for capivasertib + fulvestrant-armen, da PFS-raten er ens omkring [redacted]. Valget af ekstrapoleringsmodel for capivasertib + fulvestrant har mindre betydning for QALY-gevinsten i den sundhedsøkonomiske model. Da tid til progression påvirker behandlingens længde med capivasertib, påvirker valget af ekstrapolering dog de samlede medicinomkostninger i modellen. Medicinerådet udfører en følsomhedsanalyse, hvor lognormalfordelingen anvendes til at ekstrapolere PFS-data for capivasertib + fulvestrant-armen, for at undersøge, hvordan længere tid til progression vil påvirke analysens resultater.

De observerede og ekstrapolerede PFS-kurver i Medicinerådets hovedanalyse fremgår af hhv. Figur 5 og Tabel 5.



Figur 5. De observerede og ekstrapolerede kurver for progressionsfri overlevelse (PFS), data fra CAPitello-291 (den AKT-signalvejsaktiverede populationen)

Tabel 5. Estimerede PFS-rater ved udvalgte tidspunkter og gennemsnitlig PFS

	1 år	2 år	3 år	5 år	Gns. PFS, mdr.
--	------	------	------	------	----------------



Capivasertib + fulvestrant (Gamma)	■	■	■	■	■
Fulvestrant monoterapi (Lognormal)	■	■	■	■	■

2.4.5 Livskvalitet

Måling af livskvalitet i CAPitello-291 inkluderede spørgeskemaerne EQ-5D-5L, EQ-VAS og EORTC QLQ-C30. Livskvalitetsdata målt med spørgeskemaet EuroQol visual analogue-skalaen (EQ-VAS) gennemgås herunder. Helbredsrelateret livskvalitetsdata, der benyttes direkte i estimeringen af QALY (EQ-5D-5L), gennemgås under afsnit 5.3.

EQ-VAS

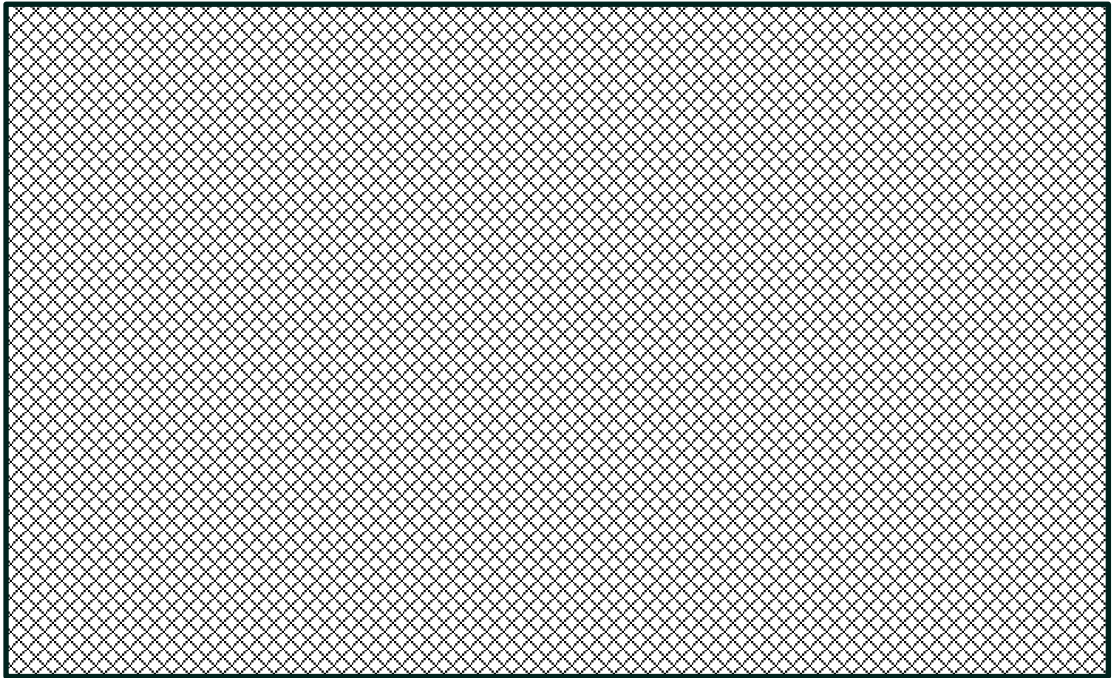
EQ-VAS er et standardiseret måleredskab til selvrapporteret livskvalitet. Patienter bliver bedt om at vurdere deres helbredsstatus på en skala fra 0-100, hvor 0 repræsenterer den værste helbredstilstand og 100 den bedst mulige helbredstilstand.

Det betyder, at resultatet er et enkelt opsummerende mål (*summary score*), som kan sammenlignes på tværs af sygdomme og populationer.

Dataindsamling i CAPitello-291

Målinger af livskvalitet fra CAPitello-291 er baseret på ITT-populationen. Svarprocenten og opgørelsen over manglende data kan ses i Bilag 8.2.

Målinger blev foretaget ved baseline i cyklus 1, uge 1, dag 1 (dag 1-3) og derefter hver 4. uge (± 3 dage) indtil PFS2, og er opgjort som gennemsnitlige ændringer fra baseline. PRO-data blev også indsamlet ved behandlingsophør pga. progression (+3 dage) og, for de patienter der stoppede af andre årsager end progression, også ved et opfølgende visit for progression (+3 dage). Hvis PRO-data var blevet udfyldt op til 3 dage før behandlingsophørs- eller progressionsbesøget, blev målingen ikke gentaget. Dette er baseret på oplysninger fra *clinical study report (CSR; data on file)*.



Figur 6. Ændring i gennemsnitlig score fra baseline og tilhørende 95 % CI i selvrapporeret helbred på EQ-VAS ved hver opfølgning i CAPItello-291

Den mediane tid til forværring (defineret som et vedvarende fald på ≥ 10 point i scoren fra baseline) var [redacted] måneder i capivasertib + fulvestrant-armen sammenlignet med [redacted] måneder i komparatorarmen ([redacted]). Resultaterne i subpopulationen af patienter med AKT-betinget brystkræft var tilsvarende resultaterne i den samlede population.

Medicinerådets vurdering af livskvalitet målt på EQ-VAS skalaen

[redacted]
[redacted]
[redacted]
[redacted]
[redacted]

2.5 Sammenligning af sikkerhed

Registrering af uønskede hændelser og alvorlige uønskede hændelser i CAPItello-291 blev gennemført i hele behandlingsperioden samt under den 30-dages opfølgingsperiode efter ophør med studiebehandlingen.

Tabel 6 viser en overordnet opgørelse og sammenligning af henholdsvis uønskede hændelser af enhver årsag samt behandlingsrelaterede uønskede hændelser for SAS-subpopulationen i CAPItello-291-studiet. SAS-populationen anvendes, da det udgør det mest omfattende datagrundlag, og da det antages, at ændringer i AKT-signalvejen og tidligere eksponering for CDK4/6i ikke påvirker sikkerhedsprofilen for capivasertib.



Efterfølgende tabeller viser hhv. en oversigt over de hyppigste uønskede hændelser og en opgørelse over dødsfald i CAPItello-291-studiet.

Opgørelserne af sikkerhed er baseret på data-cut den 15. april 2024 med mediane opfølgningstider på henholdsvis [redacted] i interventions- og komparatorarm.

Table 6. Overview of adverse events in the SAS-population in CAPItello-291.

	Capivasertib + fulvestrant (N=355)‡	Placebo + fulvestrant (N=350) ±	Difference, % (95 % CI)
Patients with ≥ 1 adverse event, n (%)	[redacted]	[redacted]	[redacted]
Patients with ≥ 1 serious adverse event**, n (%)	[redacted]	[redacted]	[redacted]
Patients with ≥ 1 grade ≥ 3 adverse event§, n (%)	[redacted]	[redacted]	[redacted]
Patients with ≥ 1 adverse reaction, n (%)†	[redacted]	[redacted]	[redacted]
Patients with a dose reduction, n (%)	[redacted]	[redacted]	[redacted]
Treatment discontinuation regardless of cause, n (%)	[redacted]	[redacted]	[redacted]
Treatment discontinuation due to adverse event, n (%)	[redacted]	[redacted]	[redacted]

‡ [redacted] ** Serious adverse event (*serious adverse events, SAEs*) reported in two or more patients in one of the arms. § CTCAE v. 5.0. †Patients with an adverse event (AE) of CTCAE grade 3 or higher, likely related to capivasertib/placebo alone.

Table 6 shows that additional treatment with capivasertib leads to more adverse events of grade 3-4 than treatment with fulvestrant alone. This is consistent with the clinical experience with fulvestrant as having a mild side effect profile.



Tabel 7. Oversigt over de hyppigste uønskede hændelser af enhver grad (forekomst > 10 % i en af behandlingsarmene) og af alvorlig (serious adverse event, SAE) grad (forekomst ≥ 2 patienter i en af behandlingsarmene).

	Capivasertib + Fulvestrant (N=355)		Placebo + Fulvestrant (N=350)	
	Uønskede hændelser, enhver grad, n (%)	Uønskede hændelser, alvorlige*, n (%)	Uønskede hændelser, enhver grad, n (%)	Uønskede hændelser, alvorlige*, n (%)
Total	████	████	████	████
Diarré	████	████	████	████
Kvalme	████	████	████	████
Udslæt	████	████	████	████
Opkastning	████	████	████	████
Fatigue	████	████	████	████
Hyperglycaemia	████	████	████	████
Hovedpine	████	████	████	████
Nedsat appetit	████	████	████	████
Makulopapulært udslæt	████	████	████	████
Stomatitis	████	████	████	████
Asthenia	████	████	████	████
Kløe	████	████	████	████
Anæmi	████	████	████	████
Urinvejsinfektion	████	████	████	████
Arthralgia	████	████	████	████
Forhøjet aspartataminotransferase	████	████	████	████
Forhøjet alaninaminotransferase	████	████	████	████
Kun forekomst af alvorlig grad hos 2 patienter eller derover (ikke forekomst > 2 % af enhver grad)				
Akut nyreskade	████	████	████	████



	Capiasertib + Fulvestrant (N=355)		Placebo + Fulvestrant (N=350)	
Pneumonia aspiration	■	■	■	■
Sepsis	■	■	■	■
COVID-19	■	■	■	■
Pyelonephritis	■	■	■	■
Diabetisk ketoacidosis	■	■	■	■
Pneumonia	■	■	■	■
Hypercalcaemia	■	■	■	■
Nedsat antal blodplader	■	■	■	■

*A serious adverse event is an event or reaction that at any dose results in death, is life-threatening, requires hospitalisation or prolongation of existing hospitalisation, results in persistent or significant disability or incapacity, or results in a congenital anomaly or birth defect (see the [ICH's complete definition](#)).

En højere andel af patienter med tillæg af capivasertib oplevede alvorlige uønskede hændelser (SAE) sammenlignet med patienter behandlet med fulvestrant alene. De hyppigst rapporterede alvorlige uønskede hændelser var diarré, makulopapulært udslæt og opkastning. Forekomsten af bl.a. kvalme, udslæt, opkastning, hyperglykæmi, makulopapulært udslæt og stomatitis af enhver grad var betydeligt større blandt patienter behandlet med tillæg af capivasertib.

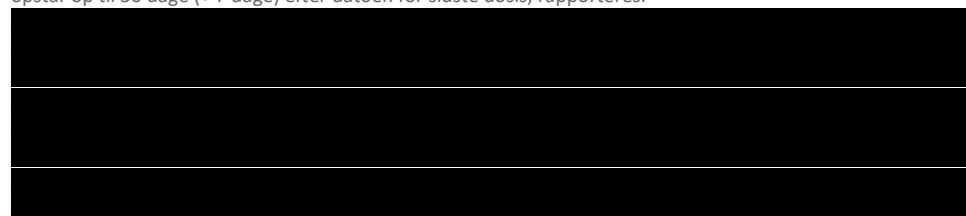




Tabel 8. Oversigt over tilfælde af død samt årsager herfor i ITT-populationen i CAPItello-291

Uønsket hændelse	Capivasertib + fulvestrant (N=355)	Placebo + fulvestrant (N=350)
Total antal dødsfald	■	■
Dødstilfælde vurderet relateret til den underliggende sygdom alene ^a	■	■
Uønskede hændelser med udfald af død alene ^b	■	■
Uønskede hændelser med udfald af død relateret til den underliggende sygdommen alene ^b	■	■
Uønskede hændelser som opstår 30 dage (+ 7) efter sidste dosis af studiebehandlingen med udfald af død	■	■
Andre dødsfald ^d	■	■

a) Determineret af investigator. b) Uønskede hændelser med startdato på eller efter datoen for første dosis; uønskede hændelser med startdato før dosering, som forværres efter dosering; uønskede hændelser, der opstår op til 30 dage (+ 7 dage) efter datoen for sidste dosis, rapporteres.



d) Patienter som døde og som ikke er fanget af de andre kategorier. Kilde: CSR version2 (data on file).

Medicinerådets vurdering af sikkerhed

Ved sammenligning med fulvestrant monoterapi er bivirkningerne ved tillæg af capivasertib til fulvestrant hyppigere og sværere. Den vigtigste forskel i sikkerhedsprofilerne ved de to behandlinger er, at der er tunge gastrointestinale bivirkninger (diarré, kvalme, opkastning, stomatitis) forbundet med brugen af capivasertib foruden udslæt og hyperglykæmi. Disse bivirkninger vil være belastende for patienterne, og en stor andel vil kræve behandling.



2.6 Usikkerheder i datagrundlaget for klinisk effekt og sikkerhed

Som beskrevet i afsnit 1.4 afhænger valget af 2. linjebehandling i dansk klinisk praksis af forhold som alder, komorbiditet, varighed af respons på 1. linje behandling samt patientpræferencer, og udover fulvestrant monoterapi er kemoterapi (eribulin eller capecitabine) også et behandlingstilbud til en del af patientgruppen (se Figur 1). Ift. patientpopulationen i CAPItello-291-studiet ville yngre patienter (< 60 år) i god almentilstand (ECOG PS 0-1) i dansk klinisk praksis i højere grad tilbydes behandling med kemoterapi end fulvestrant monoterapi. For denne gruppe af patienter vurderes behandlingen i studiet derfor ikke at være repræsentativ for dansk klinisk praksis, og den observerede effekt af fulvestrant monoterapi i studiet er dårligere end den effekt, man ville forvente fra kemoterapi. Der er derfor en risiko for overestimering af effekten af capivasertib ved overførbare til en samlet dansk patientpopulation pga. suboptimal behandling for en del patienter i studiets komparatorarm.



Der er ikke erfaring med estimerer for PFS og overlevelse blandt danske patienter med AKT-mutationer, hvilket gør det svært at validere komparatorarmene i KM-kurverne fra CAPItello-291-studiet og overførbareheden af disse kurver til danske patienter.

3. Sundhedsøkonomisk analyse

Den sundhedsøkonomiske analyse er en cost-utility-analyse, som estimerer de inkrementelle omkostninger per vundet kvalitetsjusteret leveår (QALY) ved behandling med capivasertib + fulvestrant sammenlignet med fulvestrant monoterapi. Analysen er baseret på populationen med AKT-aktiveret signalvej fra CAPItello-291. Der anvendes PFS- og OS-data som beskrevet i afsnit 2.4.3 og 2.4.4, data vedrørende helbredsrelateret livskvalitet som beskrevet i afsnit 2.4.5 samt 3.4 og *time-on-treatment* (ToT)-data som beskrevet i afsnit 3.3.

3.1 Analyseperspektiv

Den sundhedsøkonomiske analyse er udarbejdet med et begrænset samfundsperspektiv, hvor effekten og omkostningerne diskonteres med 3,5 % pr. år. Modellen har en tidshorisont på 20 år, og patienterne antages at være 57,7 år ved indtrædelse i modellen, hvilket svarer til gennemsnitsalderen ved studiestart i CAPItello-291-studiet for den AKT-signalvejsaktiverede population.



Medicinrådets vurdering af analyseperspektiv

Som beskrevet i afsnit 2.3.1 vurderer Medicinrådet, at patienterne i dansk klinisk praksis i gennemsnit er omkring 68 år ved behandlingsstart. Medicinrådet ændrer derfor startalderen i modellen fra 57,7 år til 68 år således, at patienterne er 68 år, når de opstarter behandling i det progressionsfrie stadie.

Når startalderen øges, vil en eventuel korrektion for baggrundsdødelighed i de estimerede OS-kurver indtræffe tidligere, ligesom aldersjustering af nytteværdierne vil tage udgangspunkt i en højere startalder. Alle effektestimaterne, som anvendes i den sundhedsøkonomiske analyse, er fortsat baseret på studiedata fra CAPitello-291-studiet (den AKT-signalvejsaktiverede population), hvor patienterne i gennemsnit var 57,7 år ved studiestart. Jf. afsnit 2.3.1 forventer Medicinrådet ikke, at forskellen i alderen ved baseline vil have betydning for overførbareheden af de observerede relative effektestimater.

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

3.2 Model

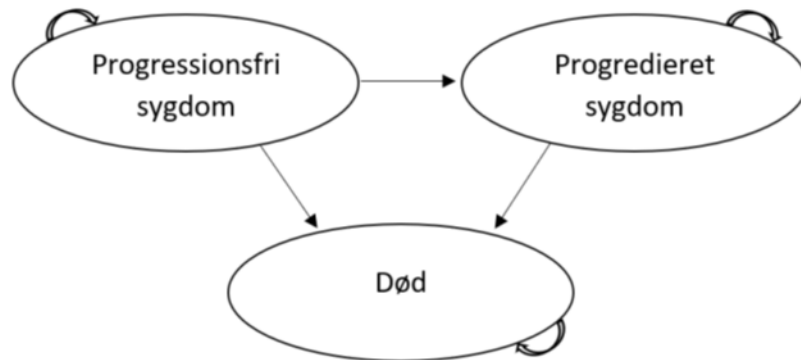
Ansøger har benyttet en *partitioned survival*-model med tre helbredsstadier til at estimere de inkrementelle QALY og inkrementelle omkostninger forbundet med behandling med capivasertib + fulvestrant sammenlignet med fulvestrant monoterapi. De tre helbredsstadier, som patienterne kan bevæge sig mellem i modellen, er:

- **Progressionsfri sygdom (PF):** Patienterne er ikke progredieret. Alle patienter starter i PF-stadiet, hvor de initialt modtager behandling med enten capivasertib + fulvestrant eller fulvestrant. I hver af modellens cyklusser kan patienterne enten forblive i PF-stadiet, opleve progression eller død.
- **Progredieret sygdom (PD):** Når tumorprogression er identificeret, jf. RECIST 1.1-kriterier, rykkes patienterne i modellen til dette helbredsstadie.
- **Død.**

Modelstrukturen er præsenteret i Figur 7. I modellen starter alle patienterne i det progressionsfrie stadie, hvorfra deres bevægelse gennem modellen bestemmes på baggrund af ekstrapoleret OS- og PFS-data, se hhv. 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 af patienter, der hverken befinder sig i PF-stadierne eller i stadiet død. Fra PD-stadiet kan patienten udelukkende bevæge sig til det absorberende stadie død. Andelen af patienter i stadiet død bliver estimeret på baggrund af den modellerede OS-kurve.

Modellen har en cykluslængde på en måned (30,4 dage), og ansøger benytter *half-cycle correction* hvor det er relevant.



Figur 7. Modelstruktur

Medicinerådets vurdering af model

Medicinerådet anvender ansøgers tilgang til modellering i den sundhedsøkonomiske analyse.

3.3 Behandlingsvarighed (TTD)

Ud over at estimere, hvor længe patienterne befinder sig hvert stadie, er det også nødvendigt at estimere behandlingsvarigheden. For at estimere behandlingsvarigheden af capivasertib og fulvestrant ekstrapolerer ansøger TTD-data fra CAPItello-291. Ansøger modellerer capivasertib og fulvestrant separat for interventionsarmen for at afspejle forskellige behandlingsvarigheder.

Ansøger har testet syv standardparametriske modeller for hver behandling, se Figur 16, Figur 17 og Figur 18 i bilag 8.3. På baggrund af statistisk fit og visuel inspektion af de ekstrapolerede kurver vælger ansøger den log-logistiske fordeling til at ekstrapolere TTD-data for alle behandlingerne i de to arme.

Da behandlingerne forventes at gives til progression, har ansøger justeret TTD-kurverne, så de ikke kan overstige PFS-kurverne i de to arme.

Medicinerådets vurdering af behandlingsvarigheden

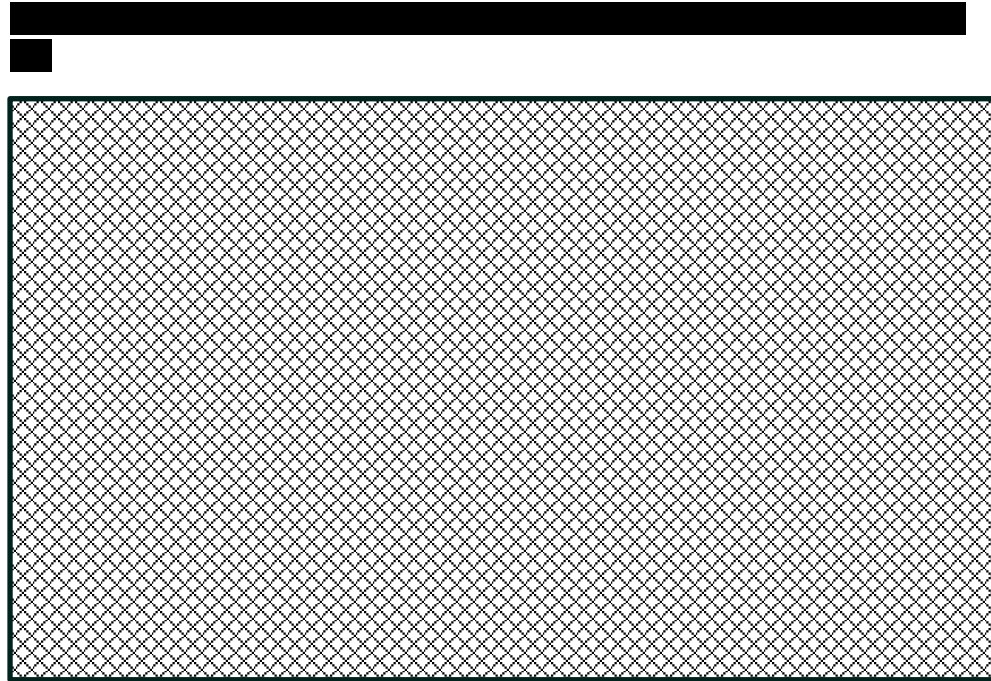
Medicinerådet vurderer, at TTD-kurverne vil følge de valgte PFS-kurver i afsnit 2.4.4. Medicinerådet anvender justeringen af TTD-kurverne, så de ikke kan overstige de valgte PFS-kurver, da det ikke forventes at patienterne behandles efter progression i dansk klinisk praksis.

Ekstrapoleringerne for TTD-kurven for behandling med fulvestrant i fulvestrant monoterapiarmen ligger tæt. Medicinerådet anvender, som ansøger, den loglogistiske fordeling til at ekstrapolere TTD-kurven for fulvestrant i fulvestrant monoterapiarmen ud fra sammenligning med PFS-kurven samt statistisk og visuelt fit. Valget af ekstrapolering for denne kurve har mindre betydning for analysens resultater.



For behandling med capivasertib og fulvestrant i interventionsarmen, forventer Medicinrådet ikke, at patienterne vil behandles længere med capivasertib end fulvestrant i dansk klinisk praksis grundet bivirkningerne forbundet med capivasertib. Det er dog ikke muligt at vælge ekstrapoleringer, hvor behandlingens længde for capivasertib ikke overstiger fulvestrant.

Medicinrådet anvender gammafordelingen til at ekstrapolere TTD-kurven for behandling med capivasertib og fulvestrant for interventionsarmen.



Figur 8. De ekstrapolerede kurver for behandlingsvarighed (TTD) anvendt i Medicinrådets hovedanalyse, data fra CAPitello-291 (den AKT-signalvejsaktiverede population)

Da TTD-kurven i modellen ikke kan overstige PFS-kurven, betyder ekstrapoleringerne, at TTD-kurverne for capivasertib + fulvestrant-armen følger PFS-kurven efter [redacted]. Dette betyder, at TTD-kurverne [redacted]

[redacted]. Medicinrådet forventer ikke, behandlingens længde i dansk klinisk praksis vil følge studiedata i CAPitello-291, men at den vil følge den ekstrapolerede PFS-kurve i Medicinrådets hovedanalyse, og altså ligge lavere end KM-TTD-kurven. Dette forventes ikke at påvirke analysens øvrige effektestimater.

Medicinrådet udfører jf. afsnit 2.4.4 en følsomhedsanalyse, hvor PFS-kurven for capivasertib + fulvestrant-armen ekstrapoleres med lognormalfordelingen. Følsomhedsanalysen afspejler også en situation, hvor behandlingens længde følger det observerede data bedre. I følsomhedsanalysen er den modellerede gennemsnitlige behandlingens længde i capivasertib + fulvestrant-armen hhv [redacted] for capivasertib og fulvestrant.



Tabel 9. Modelleret gennemsnitlig varighed af modelstadiernes behandling, PFS og OS

Behandling	Behandlingsvarighed [måneder]	PFS [måneder]	OS [måneder]
Capivasertib + fulvestrant	Fulvestrant: [redacted] Capivasertib [redacted]	[redacted]	[redacted]
Fulvestrant	[redacted]	[redacted]	[redacted]

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

3.4 Opgørelse af helbredsrelateret livskvalitet

I CAPItello-291 blev data for helbredsrelateret livskvalitet, som beskrevet i afsnit 2.4.5, indsamlet ved hjælp af spørgeskemaerne EORTC-QLQ-C30, EORTC-QLQ-BR23, EQ-VAS og EQ-5D-5L. Data fra det generiske måleinstrument EQ-5D-5L fra ITT-populationen i CAPItello-291 anvendes i den sundhedsøkonomiske analyse.

Ved baseline blev der indsamlet [redacted] EQ-5D-5L-besvarelser fra [redacted] og [redacted] patienter randomiseret til hhv. capivasertib + fulvestrant og fulvestrant monoterapi. Af disse blev [redacted] besvarelser indsamlet før behandlingsstop og [redacted] blev indsamlet efter behandlingsstop. Besvarelserne blev indsamlet ved dag 1 i hver behandlingscyklus på 4 uge.

Ansøger definerer besvarelsesandelen (*compliance*) ved forskellige opfølgningstidspunkter som andelen af patienter, der besvarede et spørgeskema, ud af andelen der forventedes at besvare et spørgeskema. Andelen af besvarelser faldt væsentligt i løbet af studiets opfølgningstid, se afsnit 2.4.5 og bilag 8.2.

Til at beregne nytteværdierne, som anvendes i den sundhedsøkonomiske analyse, blev data analyseret ved hjælp af *mixed model for repeated measures* (MMRM). Der er ikke foretaget statistiske analyser til at korrigere for missing data. I analysen er nytteværdierne estimeret ved brug af danske præferencevægte baseret på den generelle befolkning [12]. I modellen er nytteværdierne aldersjusterede ift. den danske befolkning, jf. Medicinrådets metodevejledning [12].

[redacted]
[redacted]
[redacted]
[redacted]

[redacted]. Nytteværdierne, som anvendes i ansøgers sundhedsøkonomiske analyse, fremgår af Tabel 10.

Tabel 10. Helbredsrelateret livskvalitet (HRQoL)

Helbredsstadie	Nytteværdier [95 % CI]	Instrument	Præferencevægte
PF	[redacted]	EQ-5D-5L	Danske vægte [1]
PD	[redacted]	EQ-5D-5L	Danske vægte [1]



PF = Progressionsfri; PD = Progredieret sygdom

Ansøger inkluderer reduktion i patientens livskvalitet i forbindelse med uønskede hændelser for at reflektere det midlertidige fald i livskvalitet, som patienten oplever i forbindelse med en uønsket hændelse. Ansøger inkluderer uønskede hændelser af grad 3-4, som havde en samlet incidens på $\geq 2\%$ i mindst én af behandlingsarmene fra ITT-populationen i CAPItello-291, og anvender en række eksterne kilder til at estimere faldet i nytteværdier relateret til uønskede hændelser for hver behandlingsarm, se ansøgers ansøgning [8]. Ansøger antager at hver uønskede hændelse varer 3 dag. Faldet tilskrives som et engangsfald i modellens første cyklus.

Medicinerådets vurdering af helbredsrelateret livskvalitet

Medicinerådet anvender ansøgers estimerede stadiespecifikke nytteværdier i hovedanalysen, hvilke stemmer overens med det observerede data i afsnit 2.4.5,

De estimerede nytteværdier bygger på data for ITT-populationen, men Medicinerådet forventer ikke, at dette vil være forskelligt fra subpopulationen med ATK-aktiverede signalveje.

Den lave svarprocent bidrager med usikkerhed til resultaterne af den sundhedsøkonomiske analyse, se Tabel 18 i bilag 8.2. Hvis de patienter, som har den dårligste livskvalitet, ikke har besvaret spørgeskemaerne, vil den samlede QALY-gevinst være overestimeret. Medicinerådet udfører en følsomhedsanalyse, hvor nytteværdien reduceres med en arbitrær værdi på 5 % i begge stadier, så nytteværdierne er hhv. 0,8 og 0,75 i PF- og PD-stadiet.

3.5 Omkostninger

I det følgende præsenteres antagelserne i analysen vedrørende omkostningerne ved behandling med capivasertib + fulvestrant sammenlignet med fulvestrant monoterapi.

I den sundhedsøkonomiske analyse inkluderer Medicinerådet lægemiddelomkostninger, monitoreringsomkostninger, testomkostninger, omkostninger til håndtering af uønskede hændelser samt patient- og transportomkostninger.

Ansøger har heruover inkluderet, omkostningertil efterfølgende behandling og terminale omkostninger. Disse omkostninger er ekskluderet fra Medicinerådets hovedanalyse.

Det er primært lægemiddelomkostninger relateret til behandling med capivasertib, som har betydning for analysens resultat.

3.5.1 Lægemiddelomkostninger

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



anvendt i ansøgers analyse er baseret på dosering af capivasertib + fulvestrant og fulvestrant monoterapi, se hhv. afsnit 2.3.2 og afsnit 2.3.3.

Ansøger inkluderer implicit spild ifm. administrationen capivasertib, da dette er en tabletbehandling og omkostningerne tilskrives i starten af hver cyklus (månedligt) i modellen, for at afspejle hvornår patienterne for udleveret medicinen.

For fulvestrant svarer hætteglasstørrelsen til den anbefalede dosis og ansøger antager ingen dosisjusteringer. Der er derfor ikke eksplisit medregnet spild ifm. fulvestrant.

Dosisreduktion kan forekomme ved behandling med capivasertib. Da omkostningerne for 200 mg-pakningen og 160 mg-pakningen er den samme, har ansøger kun medregnet en reduktion i omkostningerne for de patienter, som dosisreduceres to gange altså fra 400 mg til 200 mg per administration. Ud fra *safety analysis set* (SAS) fra CAPItello-291 var der ■■■ % af patienterne, som fik to dosisreduktioner. Ansøger medregner dette fald i omkostningerne efter de første to måneder i modellen da størstedelen af patienter i studiet havde en stabil dosiering i denne periode i studiet. Ansøger har i hovedanalyse ikke medregnet det spild, som kan opstå, når patienterne dosisreduceres og dermed kasserer overskydende tabletter. Ansøger oplyser, at der var ■■■ af patienterne, som fik mindst én dosisreduktion. Ansøger har medtaget en mulighed i modellen for at inkludere spild for en halv pakke for de dosisreducerede patienter, under antagelse af at patienterne vil kassere en halv pakke i gennemsnit, hvis de dosisreduceres.

Ansøger har ikke medregnet en reduktion i omkostningerne ifm. pauseringer af behandlingerne, da ansøger ikke har data for dette. I CAPItello-291 var en maksimal pausering på hhv. ■■■■■ for capivasertib og fulvestrant var tilladt. Ansøger oplyser, at ■■■ af patienterne oplevede behandlingsafbrydelse af behandlingen med capivasertib.

Medicinerådets vurdering af lægemiddelomkostninger

Medicinerådet vurderer, at der i dansk klinisk praksis kan være et mindre spild forbundet med administrationen af fulvestrant, ifm. hjemmebehandling. En inklusion af en antagelse om spild for fulvestrant vil have minimal indflydelse på resultaterne i den sundhedsøkonomiske analyse.

Medicinerådet vurderer, at der kan opstå et spild ifm. dosisreduktion ved behandlingen med capivasertib. Medicinerådet udfører en følsomhedsanalyse, hvor 29,6 % af patienterne antages at kassere en halv pakke med capivasertib, jf. ansøgers følsomhedsanalyse.

Den sundhedsøkonomiske analyse tager ikke højde for, at nogle patienter vil pausere behandlingen med capivasertib, og der derfor vil opstå en reduktion i lægemiddelomkostningerne. Pauseringer vil dog typisk blive efterfuldt af dosisreduktion, hvilke vil medføre et spild af lægemidlet. Inklusion af pauseringer og spild vil samlet set have en mindre betydning for analysens resultater.

Medicinerådet anvender ansøgers tilgang og antagelser vedrørende opgørelse af lægemiddelomkostninger i hovedanalysen.



Medicinrådet udskifter AIP med sygehusapotekernes indkøbspris (SAIP), se Tabel 26 i bilag 8.4.

3.5.2 Administrationsomkostninger

Ansøger medtager ikke administrationsomkostninger ifm. capivasertib da det administreres oralt. Administrationen af fulvestrant antages at ske ifm. monitoreringsbesøgende på hospitalet og ansøger medregner derfor ikke administrationsomkostninger for denne behandling.

Medicinrådets vurdering af administrationsomkostninger

Medicinrådet anvender ansøgers tilgang og antagelser vedrørende estimering af omkostninger forbundet med administration.

3.5.3 Monitoreringsomkostninger

Ansøger antager, at patienter går til regelmæssig monitorering herunder konsultationer med onkologer, praksissygeplejerske, klinisk sygeplejespecialist, CT-skanning og blodprøver. Ansøger baserer sine antagelser vedr. frekvens for monitorering på interview med danske klinikere, og anvender DRG-takster til at bestemme enhedsomkostningen. Ansøger antager, at frekvensen af de forskellige besøg er ens uanset behandlingsarm, men varierer, alt efter hvilket sygdomsstadie patienten befinder sig i. De anvendte enhedsomkostninger fremgår af Tabel 11 .

Tabel 11. Omkostninger til monitorering anvendt i ansøgers hovedanalyse

	Frekvens		Enhedsomkostning [DKK]	Kilde
	PF-stadiet	PD-stadiet		
Konsultation med en onkolog	Hver 12. uge	Hver 11. uge	1.578	2025 DRG code: 09MA98, MDC09 1-dagsgruppe, pat. mindst 7 år
Praksissygeplejerske*	Hver 4. uge	Hver 12. uge	1.578	2025 DRG code: 09MA98, MDC09 1-dagsgruppe, pat. mindst 7 år
Klinisk sygeplejespecialist	Hver 12. uge	Hver 3. uge	1.578	2025 DRG code: 09MA98, MDC09 1-dagsgruppe, pat. mindst 7 år
CT-skanning	Hver 3. til 4. måned (hver 3,5 måned)	Hver 3. til 4. måned (hver 3,5 måned)	2.585	2025 DRG code: 30PR06, CT-scanning, kompliceret
Blodprøver	Hver 3. måned	Hver 3. uge	1.578	2025 DRG code: 09MA98,



Frekvens		Enhedsomkostning [DKK]	Kilde
PF-stadiet	PD-stadiet		
			MDC09 1- dagsgruppe, pat. mindst 7 år

*Indeholder administration af fulvestrant

Ansøger medregner omkostninger til en række behandlingsspecifikke test for capivasertib, se ansøgers ansøgning [8]. Disse har minimal indflydelse på analysen samlede resultater.

Medicinrådets vurdering af monitoreringsomkostninger

Medicinrådet vurderer, at monitoreringsbesøgende efter progression vil afhænge af, hvilke efterfølgende behandling patienten vil modtage. Da efterfølgende behandling forventes at være ens i de to arme, vil en ændring ift. dette, dog have minimal indflydelse på analysens resultater.

Medicinrådet anvender ansøgers tilgang og antagelser vedrørende estimering af omkostninger forbundet med monitorering.

3.5.4 Omkostning forbundet med håndtering af uønskede hændelser

Ansøger har inkluderet omkostninger forbundet med uønskede hændelser ved behandling med henholdsvis capivasertib + fulvestrant og fulvestrant monoterapi. Ansøger anvender de rapporterede frekvenser for uønskede hændelser af grad 3-4 fra CAPitello-291 (ITT-populationen) med incidens [redacted] se afsnit 2.5.

Ansøger estimerer omkostning forbundet med håndtering af uønskede hændelser på baggrund af DRG-takster, se Tabel 27 i bilag 8..

Medicinrådets vurdering af bivirkningsomkostninger

Medicinrådet anvender ansøgers tilgang og antagelser vedrørende estimering af omkostninger forbundet med bivirkninger.

3.5.5 Efterfølgende behandlinger

Ansøger har inkluderet lægemiddel- og administrationsomkostninger forbundet med efterfølgende behandling efter progression. Medicinrådet fjerner dog omkostninger til efterfølgende behandling fra den sundhedsøkonomiske analyse, det forventes at omkostningerne vil være ens i de to behandlingsarme.

3.5.6 Patientomkostninger

Ansøger inkluderer patientomkostninger relateret til uønskede hændelser og monitoreringsbesøg på hospitalet og inkluderer patientens tid på hospitalet.

Frekvensen af monitoreringsbesøgende svarer til ansøgers antagelser vedr. monitoreringsomkostningerne, se afsnit 3.5.3. Ansøger ekskluderer dog patientomkostninger ifm. blodprøver og CT-skanning.



For ansøgers antagelser vedr. patientomkostninger ifm. uønskede hændelser, se ansøgers ansøgning [8].

Ansøger anvender en enhedsomkostning for patienttid på 188 DKK pr. time og transportomkostninger på 144 DKK pr. besøg, jf. Medicinrådets værdisætning af enhedsomkostninger.

Tablet 12. Patienters tidsforbrug i forbindelse med hospitalsbesøg anvendt i ansøgers hovedanalyse

Aktivitet	Frekvens pr måned - PF	Frekvens pr måned - PD	Tidsforbrug (timer)
Konsultation med en onkolog	0,36	0,4	1
Klinisk sygeplejespecialist	0,36	1,45	1
Praksissygeplejerske	1,09	0,36	1

Medicinrådets vurdering af patientomkostninger

Da ansøger ikke har inkluderet patientomkostninger til blodprøver og CT-skannig kan de samlede patientomkostninger være undervurderet. Det er ikke muligt at medtage disse i ansøgers model. Medicinrådet vurderer, at tidsforbruget til de medtagne aktiviteter er en smule overvurderet og burde ligge på omkring 30 minutter. Samlet set, vil en ændring af disse antagelser have minimal indflydelse på analysens resultater.

Medicinrådet ekskluderer patienttid ifm. uønskede hændelser. Medicinrådet anvender ansøgers øvrige tilgang og antagelser til estimering af patientomkostninger.

3.5.7 Testomkostninger

Ansøger inkluderer omkostninger ifm. diagnostisk test af mutationer i AKT-signalvejen, da dette vil skabe en ekstra omkostning ift. nuværende standardbehandling i Danmark. Ansøger antager, at testen, der vil blive anvendt til identifikation af mutationen, vil være af typen *polymerase chain reaction* (PCR). Ansøger antager at én test vil koste 1.200 DKK svarende til en PCR-analyse pba. prislister fra Odense Universitetshospital. I CAPitello-291 udgjorde 40,8 % af populationen patienter med mutationer i AKT-signalvejen ud af den samlede population. Ansøger estimerer derfor, at der skal testes 2,45 (1/0,408) patienter per positive test.

Medicinrådets vurdering af testomkostninger

Medicinrådet vurderer, at der i dansk klinisk praksis skal anvendes testtypen *next generation sequencing* (NGS) med en omkostning på 4.500 kr. baseret på tal fra Patologiafdelingen på Herlev-Gentofte Hospital. Medicinrådet ændrer derfor testomkostningerne, men anvender ansøgers antagelse vedr. andelen af patienter med mutationer i AKT-signalvejene.



3.5.8 Terminale omkostninger

Ansøger har inkluderet terminale omkostninger i form af palliativ behandling. Medicinrådet fjerner disse omkostninger fra den sundhedsøkonomiske analyse. Dette skyldes, at den palliative indsats varierer meget og tilpasses den enkelte patients sygdom og behandlingsforløb både på og udenfor hospitalet, og at der ikke findes evidens for hvilken behandling patienterne reelt modtager.

3.6 Opsummering af ændringer fra ansøgers analyse til Medicinrådets hovedanalyse

Medicinrådet har foretaget ændringer til ansøgers oprindelige analyse, disse fremgår af Tabel 13.

Tabel 13. Forskelle mellem ansøgers analyse og Medicinrådets hovedanalyse

Antagelser	Ansøger	Medicinrådet	Henvisning
<i>Hazard cap</i> af hazarden for at dø i interventionsarmen	Medtaget	Ikke medtaget	Afsnit 2.4.3
Ekstrapoleringsmodel – PFS: capivasertib-armen	Lognormal	Gamma	Afsnit 2.4.4
Startalder i modellen	57,7 år	68 år	Afsnit 3.1
Ekstrapoleringsmodel – TTD: capivasertib-armen	loglogistisk	Gamma	Afsnit 3.3
Omkostninger til efterfølgende behandling	Medtaget	Ikke medtaget	Afsnit 3.5.5
Patientomkostninger ifm. uønskede hændelser	Medtaget	Ikke medtaget	Afsnit 3.5.6
Testomkostninger	PCR (1.200 kr.)	NGS (4.500 kr.)	Afsnit 3.5.7
Terminale omkostninger	Medtaget	Ikke medtaget	Afsnit 3.5.8
Antal patienter (budgetkonsekvensanalyse)	Ca. 90	Ca. 150	Afsnit 4.1

3.7 Resultater

3.7.1 Resultat af Medicinrådets hovedanalyse

Medicinrådet estimerer, at de inkrementelle omkostninger mellem capivasertib + fulvestrant og fulvestrant monoterapi er ca. [REDACTED] DKK, mens QALY-gevinsten er ca. 0,26 QALY (0,33 leveår). Det svarer til en inkrementel omkostningseffektivitetsratio



(ICER) på ca. [REDACTED] DKK. Er analysen udført med AIP, bliver den inkrementelle omkostning ca. 400.000 DKK, hvilket resulterer i en ICER på ca. 1.600.000 DKK.



Table 14. Resultatet af Medicinrådets hovedanalyse, diskonterede tal

	Capivasertib + fulvestrant	Fulvestrant monoterapi	Forskel
Lægemiddelomkostninger	■	■	■
Monitoreringsomkostninger	192.617	175.473	17.144
Bivirkningsomkostninger	1.095	158	937
Patientomkostninger	22.753	20.313	2.439
Testomkostninger	11.024	0	11.024
Totale omkostninger	■	■	■
Totale leveår	2,71	2,38	0,33
Totale QALY	2,15	1,89	0,26

Forskel i omkostninger pr. vundet leveår	Beregnet med AIP: 1.244.673 DKK Beregnet med SAIP: ■
Forskel i omkostninger pr. vundet QALY (ICER)	Beregnet med AIP: 1.575.102 DKK Beregnet med SAIP: ■

3.7.2 Medicinrådets følsomhedsanalyser

Deterministiske følsomhedsanalyser

Resultaterne er følsomme overfor ændringer i valg af ekstrapoleringsmodel for OS. Dette ses ved at ICER'en stiger med ca. ■, hvis der anvendes en ekstrapolering som genererer en 0,03 lavere QALY-gevinst. Ligeledes falder ICER'en ca. ■, hvis nytteværdierne sænkes med 5 %.



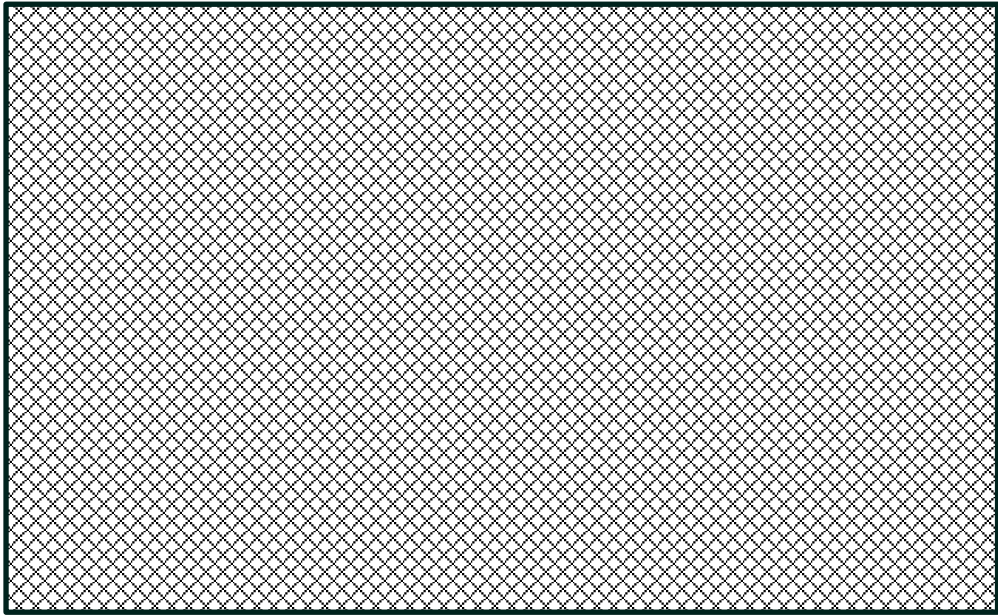
Tabel 15. Resultatet af Medicinrådets følsomhedsanalyse sammenlignet med hovedanalysen, DKK

Parameter	Følsomhedsanalyse	Rationale	Inkrementelle QALY	Inkrementelle omkostninger (DKK)	ICER (+/- absolut forskel fra hovedanalysen)
Resultatet af hovedanalysen			0,26	■	■
Ekstrapolering af OS	OS ekstrapoleres med eksponentialfordelingen for fulvestrant-armen	Usikkerhed om OS-gevinsten, samt datagrundlaget	0,23	■	■
Nytteværdierne	Nytteværdierne sænkes med 5 %	Usikkerhed ved lav svarprocent af spørgeskemaer, hvis patienter med dårligste livskvalitet ikke har besvaret spørgeskemaerne.	0,25	■	■
Spild for capivasertib	29,6 % af patienterne antages at kassere en halv pakke med capivasertib	Usikkerhed om spild ifm. dosisreduktioner	0,26	■	■
Ekstrapolering af PFS	PFS ekstrapoleres med lognormalfordelingen for capivasertib-armen	Usikkerhed om PFS samt behandlingsvarighed	0,26	■	■

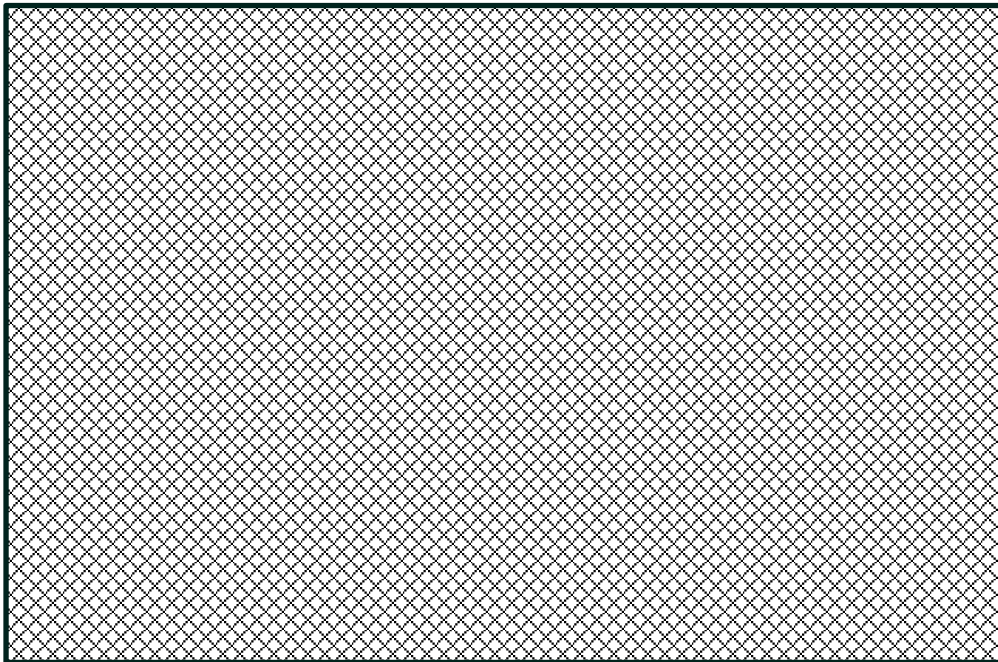


Probabilistisk følsomhedsanalyse

Ansøger har udført en probabilistisk følsomhedsanalyse (PSA) til at beskrive den samlede parameterusikkerhed. I en PSA gives hver modelparameter, der kan være behæftet med usikkerhed, en plausibel fordeling fremfor et punktestimat. Herefter simuleres den sundhedsøkonomiske model et stort antal gange, hvor der i hver simulering trækkes en ny værdi fra modelparametrenes fordelinger. Dette resulterer i en ny ICER ved hver simulering, og således kan den samlede parameterusikkerhed vises som en sky af værdier for forholdet mellem inkrementelle omkostninger og QALY-gevinst. I ansøgers PSA inkluderes der blandt andet centrale parametre som helbredsrelateret livskvalitet, frekvensen af monitoreringsbesøg samt parametrene der anvendes til ekstrapoleringerne af overlevelse, progressionsfri overlevelse og behandlingslængde.



Figur 9. Medicinrådets probabilistiske følsomhedsanalyse for sammenligningen mellem capivasertib + fulvestrant og fulvestrant monoterapi



Figur 10. Forhold mellem betalingsvillighed (inkrementelle omkostninger pr. QALY) og sandsynlighed for, at capivasertib + fulvestrant er omkostningseffektiv

Resultaterne af PSA'en, baseret på Medicinrådets hovedanalyse, fremgår af Figur 9 og Figur 10. Figur 10 præsenterer sandsynligheden for, at behandlingen med capivasertib + fulvestrant vil være omkostningseffektiv ved forskellige niveauer af betalingsvillighed (inkrementelle omkostninger per QALY) baseret på resultatet af PSA'en.



Resultatet i Figur 9 viser, at usikkerheden forbundet med estimaterne for de inkluderede parametre påvirker både QALY-gevinsten (QALY-gevinst mellem -0,5 og 1) og de inkrementelle omkostninger (inkrementelle omkostninger mellem [redacted] og [redacted]). Figur 9 viser, at i ca. 19 % af simuleringerne estimeres der en negativ QALY-gevinst.

I tolkningen af resultaterne er det vigtigt at pointere, at PSA'en udelukkende analyserer usikkerheden i parameterestimaterne. Analysen adresserer ikke strukturelle usikkerheder, såsom at komparator kun delvist afspejler dansk klinisk praksis. Da disse antagelser kan have betydning for resultatet af den sundhedsøkonomiske analyse, bør resultaterne af PSA'en ses i sammenhæng med de deterministiske følsomhedsanalyser og de øvrige beskrevne usikkerheder.

4. Budgetkonsekvenser

4.1 Estimat af patientantal og markedsandel

Ansøger har antaget, at der vil være ca. 90 patienter om året, der ved anbefaling vil være kandidater til behandling med capivasertib + fulvestrant.

Ved en anbefaling antager ansøger, at capivasertib + fulvestrant vil have et markedsoptag på 30 % i år 1 som gradvist vil stige til 80 % i år 5.

Medicinerådets vurdering af ansøgers budgetkonsekvensanalyse

Medicinerådet estimerer, at 130-165 patienter pr. år forventes at være kandidater til behandling med capivasertib til den pågældende indikation jf. afsnit 1.2. Medicinerådet anvender et patientantal på 150 i budgetkonsekvensanalysen.

Medicinerådet vurderer, at markedsoptaget vil være større i de første par år, hvis capivasertib bliver anbefalet. Dog vil markedsoptaget i de senere år være lavere end ansøgers antagelser. Medicinerådet antager at markedsoptaget vil være 60 % i år 1 og 70 % i år 2-5.

Tabel 16. Medicinerådets estimat af antal nye patienter pr. år

	År 1	År 2	År 3	År 4	År 5
Anbefales					
Capivasertib + fulvestrant	90	105	105	105	105
Fulvestrant monoterapi	60	45	45	45	45
Anbefales ikke					
Capivasertib + fulvestrant	0	0	0	0	0



	År 1	År 2	År 3	År 4	År 5
Fulvestrant monoterapi	150	150	150	150	150

4.2 Resultat af budgetkonsekvensanalysen

Medicinrådet estimerer, at anvendelse af capivasertib vil resultere i budgetkonsekvenser på ca. [REDACTED] DKK i år 5. Resultatet er præsenteret i Tabel 17.

Er analysen udført med AIP, bliver budgetkonsekvenserne ca. 42,6 mio. DKK i år 5.

Tabel 17. Medicinrådets analyse af totale budgetkonsekvenser, mio. DKK, ikke-diskonterede tal

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



5. Referencer

1. truqap-epar-public-assessment-report.
2. Kræftens Bekæmpelse. Statistik om brystkræft - Kræftens Bekæmpelse. Tilgængelig fra: Statistik om brystkræft - Kræftens Bekæmpelse
3. Kohler BA, Sherman RL, Howlader N, Jemal A, Ryerson AB, Henry KA, et al. Annual Report to the Nation on the Status of Cancer, 1975-2011, Featuring Incidence of Breast Cancer Subtypes by Race/Ethnicity, Poverty, and State. JNCI: Journal of the National Cancer Institute [internet]. 2015 [citeret 25. august 2025];107(6). Tilgængelig fra: <https://academic.oup.com/jnci/article-lookup/doi/10.1093/jnci/djv048>
8. Ansøgning fra AstraZeneca. Medicinrådets vurdering vedr. Capivasertib (Truqap) i komb. med fulvestrant [internet]. Tilgængelig fra: <https://medicinraadet.dk/igangvaerende-vurderinger/laegemidler-og-indikationsudvidelser/capivasertib-truqap-i-komb-med-fulvestrant-erplusher2-brystkraeft>
9. Gehrchen ML, Berg T, Garly R, Jensen M-B, Eßer-Naumann S, Rønlev JD, et al. Real-world effectiveness of CDK 4/6 inhibitors in estrogen-positive metastatic breast cancer. BJC Rep. 2024;2:44.
10. Lægemiddelstyrelsen. Produktresumé for fulvestrant [internet]. Lægemiddelstyrelsen; Tilgængelig fra: <https://view.officeapps.live.com/op/view.aspx?src=https%3A%2F%2Fspcweb.produktresume.dk%2Fspcrepl%2FHuman%2FF%2FFulvestrant%2520Glenmark%2C%2520injektionsv%25C3%25A6ske%2C%2520opl%25C3%25B8sning%2520i%2520fyldt%2520injektionsopr%25C3%25B8jte%2520250%2520mg.docx&wdOrigin=BROWSELINK>
11. Jennings AC, Rutherford MJ, Latimer NR, Sweeting MJ, Lambert PC. Perils of Randomized Controlled Trial Survival Extrapolation Assuming Treatment Effect Waning: Why the Distinction Between Marginal and Conditional Estimates Matters. Value in Health. 2024;27(3):347–55.
12. Jensen CE, Sørensen SS, Gudex C, Jensen MB, Pedersen KM, Ehlers LH. The Danish EQ-5D-5L Value Set: A Hybrid Model Using cTTO and DCE Data. Appl Health Econ Health Policy. 2021;19(4):579–91.



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>Overlæge</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



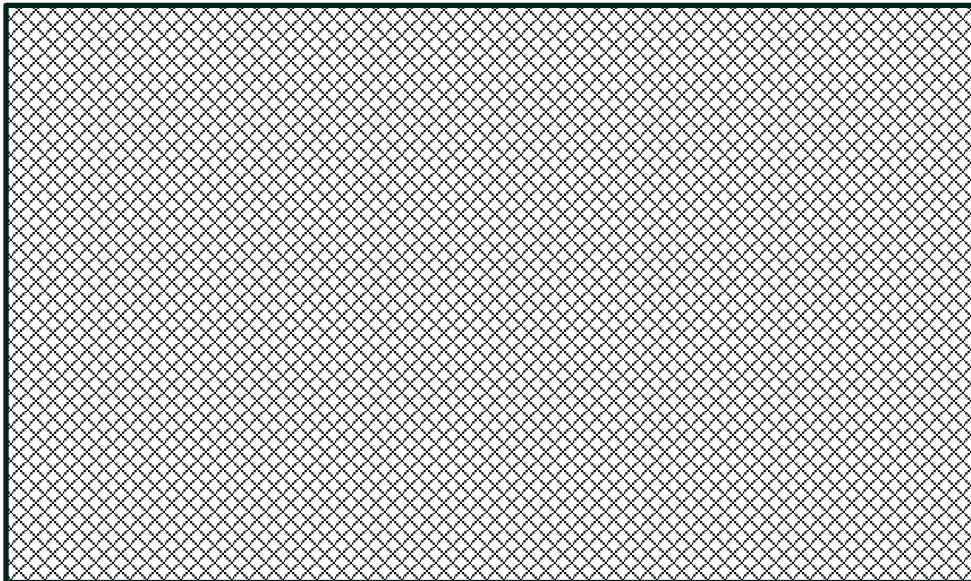
7. Versionslog

Version	Dato	Ændring
1.0	29. oktober 2025	Godkendt af Medicinrådet.



8. Bilag

8.1 Samlet overlevelse for komparatorarmen i CAPItello-291-studiet og danske patienter som modtog fulvestrant i 2. linje. Baseret på danske registerdata (se datakilder i tabel nedenfor).



Figur 11. Samlet overlevelse for komparatorarmen i CAPItello-291-studiet og registerdata for danske patienter som modtog fulvestrant i 2. linje. KM-estimer er estimeret fra datoen for påbegyndelse af fulvestrant i 2. linje.

Registry name	Variables	Data availability
National Cancer Register	Baseline data: date of diagnosis, morphology codes	1 January 2008 - 1 April 2024
Pathology register	ER/HER2 biomarker status	1 January 2008 - 1 May 2024
National Patient Register (NPR)	Treatments: Diagnosis codes (ICD-10), medication, and procedure codes at public hospitals	1 January 2008 - 1 April 2024
Hospital Medicines Registry (SMR)	Treatments: Administrations and prescriptions from public hospitals	15 May 2018 - 1 May 2024
Prescription Drug Registry (PDR)	Treatments: Prescribed and dispensed medicine (ATC codes)	1 January 2008 – 1 June 2024
Cause of Death Registry	Death date and cause of death	1 January 2008 - 31 April 2024



8.2 Deltagelsesrater for livskvalitet målt via EQ-5D-5L

Tabel 18. Deltagelsesrater for livskvalitet målt via EQ-5D-5L

Tidspunkt	Behandlingsarm	Forventet ^a	Modtaget ^b	Evaluerbar ^c	Deltagelsesrate (%) ^d
Overordnet	Capivasertib + Fulvestrant	■	■	■	■
	Placebo + Fulvestrant	■	■	■	■
Baseline	Capivasertib + Fulvestrant	■	■	■	■
	Placebo + Fulvestrant	■	■	■	■
Cyklus 2 Uge 1 Dag 1	Capivasertib + Fulvestrant	■	■	■	■
	Placebo + Fulvestrant	■	■	■	■
Cyklus 3 Uge 1 Dag 1	Capivasertib + Fulvestrant	■	■	■	■
	Placebo + Fulvestrant	■	■	■	■
Cyklus 4 Uge 1 Dag 1	Capivasertib + Fulvestrant	■	■	■	■
	Placebo + Fulvestrant	■	■	■	■
Cyklus 5 Uge 1 Dag 1	Capivasertib + Fulvestrant	■	■	■	■
	Placebo + Fulvestrant	■	■	■	■
Cyklus 6 Uge 1 Dag 1	Capivasertib + Fulvestrant	■	■	■	■
	Placebo + Fulvestrant	■	■	■	■
Cyklus 7 Uge 1 Dag 1	Capivasertib + Fulvestrant	■	■	■	■
	Placebo + Fulvestrant	■	■	■	■
Cyklus 8 Uge 1 Dag 1	Capivasertib + Fulvestrant	■	■	■	■



Tidspunkt	Behandlingsarm	Forventet ^a	Modtaget ^b	Evaluerbar ^c	Deltagelsesrate (%) ^d
	Placebo + Fulvestrant	■	■	■	■
Cyklus 9 Uge 1 Dag 1	Capivasertib + Fulvestrant	■	■	■	■
	Placebo + Fulvestrant	■	■	■	■
Cyklus 10 Uge 1 Dag 1	Capivasertib + Fulvestrant	■	■	■	■
	Placebo + Fulvestrant	■	■	■	■
Cyklus 11 Uge 1 Dag 1	Capivasertib + Fulvestrant	■	■	■	■
	Placebo + Fulvestrant	■	■	■	■
Cyklus 12 Uge 1 Dag 1	Capivasertib + Fulvestrant	■	■	■	■
	Placebo + Fulvestrant	■	■	■	■
Cyklus 13 Uge 1 Dag 1	Capivasertib + Fulvestrant	■	■	■	■
	Placebo + Fulvestrant	■	■	■	■
Cyklus 14 Uge 1 Dag 1	Capivasertib + Fulvestrant	■	■	■	■
	Placebo + Fulvestrant	■	■	■	■
Cyklus 15 Uge 1 Dag 1	Capivasertib + Fulvestrant	■	■	■	■
	Placebo + Fulvestrant	■	■	■	■
Cyklus 16 Uge 1 Dag 1	Capivasertib + Fulvestrant	■	■	■	■
	Placebo + Fulvestrant	■	■	■	■
Cyklus 17 Uge 1 Dag 1	Capivasertib + Fulvestrant	■	■	■	■
	Placebo + Fulvestrant	■	■	■	■



Tidspunkt	Behandlingsarm	Forventet ^a	Modtaget ^b	Evaluerbar ^c	Deltagelsesrate (%) ^d
Cyklus 18 Uge 1 Dag 1	Capivasertib + Fulvestrant	■	■	■	■
	Placebo + Fulvestrant	■	■	■	■
Cyklus 19 Uge 1 Dag 1	Capivasertib + Fulvestrant	■	■	■	■
	Placebo + Fulvestrant	■	■	■	■
Cyklus 20 Uge 1 Dag 1	Capivasertib + Fulvestrant	■	■	■	■
	Placebo + Fulvestrant	■	■	■	■
Cyklus 21 Uge 1 Dag 1	Capivasertib + Fulvestrant	■	■	■	■
	Placebo + Fulvestrant	■	■	■	■
Cyklus 22 Uge 1 Dag 1	Capivasertib + Fulvestrant	■	■	■	■
	Placebo + Fulvestrant	■	■	■	■
Cyklus 23 Uge 1 Dag 1	Capivasertib + Fulvestrant	■	■	■	■
	Placebo + Fulvestrant	■	■	■	■
Cyklus 24 Uge 1 Dag 1	Capivasertib + Fulvestrant	■	■	■	■
	Placebo + Fulvestrant	■	■	■	■
Cyklus 25 Uge 1 Dag 1	Capivasertib + Fulvestrant	■	■	■	■
	Placebo + Fulvestrant	■	■	■	■
Cyklus 26 Uge 1 Dag 1	Capivasertib + Fulvestrant	■	■	■	■
	Placebo + Fulvestrant	■	■	■	■
Cyklus 27 Uge 1 Dag 1	Capivasertib + Fulvestrant	■	■	■	■



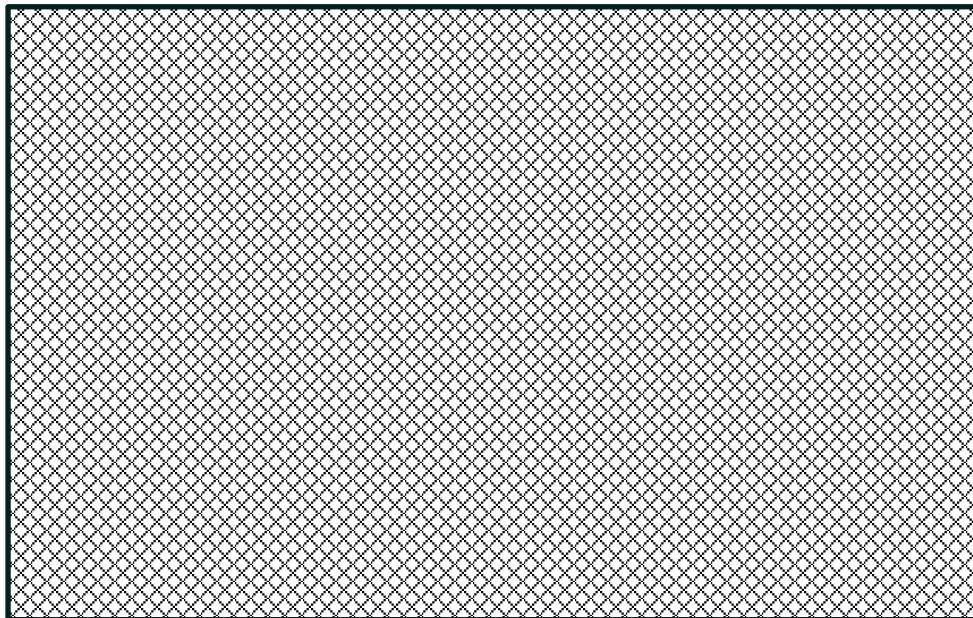
Tidspunkt	Behandlingsarm	Forventet ^a	Modtaget ^b	Evaluerbar ^c	Deltagelsesrate (%) ^d
	Placebo + Fulvestrant	■	■	■	■
Cyklus 28 Uge 1 Dag 1	Capivasertib + Fulvestrant	■	■	■	■
	Placebo + Fulvestrant	■	■	■	■
Cyklus 29 Uge 1 Dag 1	Capivasertib + Fulvestrant	■	■	■	■
	Placebo + Fulvestrant	■	■	■	■
Cyklus 30 Uge 1 Dag 1	Capivasertib + Fulvestrant	■	■	■	■
	Placebo + Fulvestrant	■	■	■	■
Cyklus 31 Uge 1 Dag 1	Capivasertib + Fulvestrant	■	■	■	■
	Placebo + Fulvestrant	■	■	■	■
Cyklus 32 Uge 1 Dag 1	Capivasertib + Fulvestrant	■	■	■	■
	Placebo + Fulvestrant	■	■	■	■
Cyklus 33 Uge 1 Dag 1	Capivasertib + Fulvestrant	■	■	■	■
	Placebo + Fulvestrant	■	■	■	■
Cyklus 34 Uge 1 Dag 1	Capivasertib + Fulvestrant	■	■	■	■
	Placebo + Fulvestrant	■	■	■	■
Cyklus 35 Uge 1 Dag 1	Capivasertib + Fulvestrant	■	■	■	■
	Placebo + Fulvestrant	■	■	■	■
Cyklus 36 Uge 1 Dag 1	Capivasertib + Fulvestrant	■	■	■	■
	Placebo + Fulvestrant	■	■	■	■



Tidspunkt	Behandlingsarm	Forventet ^a	Modtaget ^b	Evaluerbar ^c	Deltagelsesrate (%) ^d
Cyklus 37 Uge 1 Dag 1	Capivasertib + Fulvestrant	■	■	■	■
	Placebo + Fulvestrant	■	■	■	■
Cyklus 38 Uge 1 Dag 1	Capivasertib + Fulvestrant	■	■	■	■
	Placebo + Fulvestrant	■	■	■	■
Cyklus 39 Uge 1 Dag 1	Capivasertib + Fulvestrant	■	■	■	■
	Placebo + Fulvestrant	■	■	■	■

I den overordnede række tælles patienter som modtaget/evaluerbar, hvis de har en modtaget/evaluerbar baseline og mindst én modtaget/evaluerbar post-baseline formular. Tidspunkter rapporteres pr. besøg for hver behandlingsgruppe, forudsat at mindst én gruppe har ≥ 20 patienter med data ved et givet besøg. ^aAntal patienter der ikke har trukket sig tilbage fra studiet ved det givne tidspunkt. ^bAntal patienter, der har gennemført på et givet tidspunkt. ^cAntal patienter med formularer, hvor mindst én skala kan bestemmes. ^d $100\% \times \text{Evaluerbar/Forventet}$.

8.3 Ekstrapoleringer

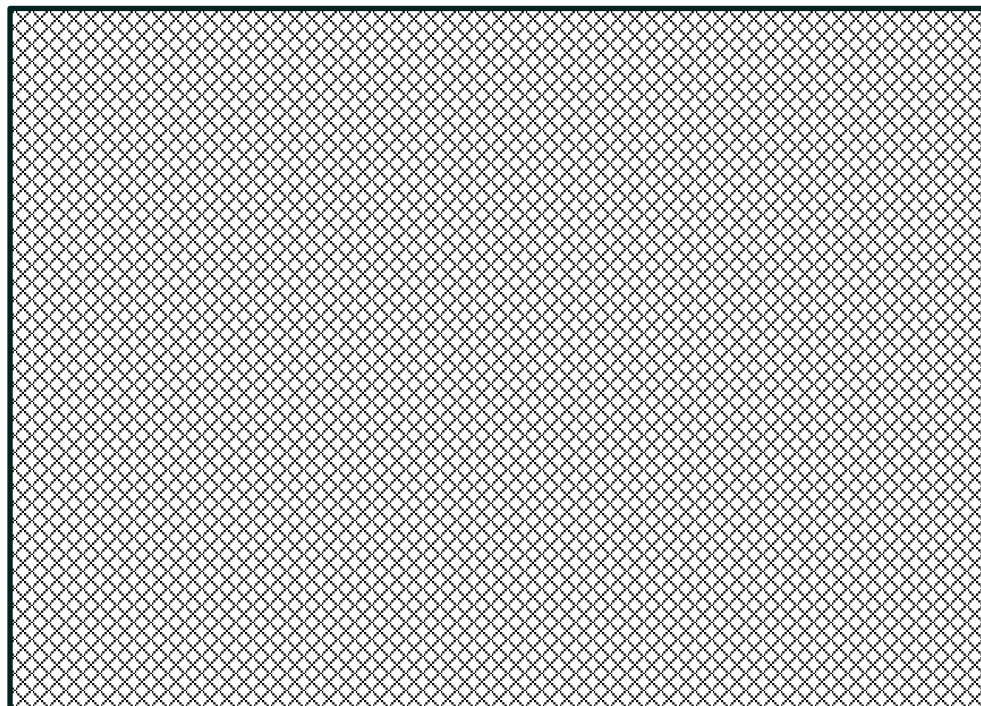


Figur 12. Samlet overlevelse (OS) Capivasertib + fulvestrant. Ansøgers forskellige standard parametriske modeller (justeret for baggrunds dødeligheden), data fra CAPitello-291 (den AKT-signalvejsaktiverede population)



Tabel 19. Ekstrapolering af samlet overlevelse (OS) Capivasertib + fulvestrant. Gennemsnit, median og rater

	Gennemsnit (mdr)	Median (mdr)	1 år	2 år	3 år	5 år	10 år	15 år	20 år
Ekspontiel	■	■	■	■	■	■	■	■	■
Weibull	■	■	■	■	■	■	■	■	■
Lognormal	■	■	■	■	■	■	■	■	■
Loglogistisk	■	■	■	■	■	■	■	■	■
Gompertz	■	■	■	■	■	■	■	■	■
Generaliseret gamma	■	■	■	■	■	■	■	■	■
Gamma	■	■	■	■	■	■	■	■	■

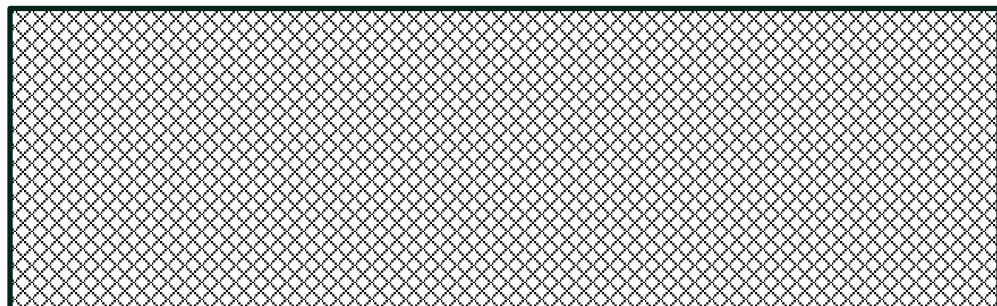


Figur 13. Samlet overlevelse (OS) Fulvestrant monoterapi. Ansøgers forskellige standard parametriske modeller (justeret for baggrundsdødeligheden), data fra CAPitello-291 (den AKT-signalvejsaktiverede population)

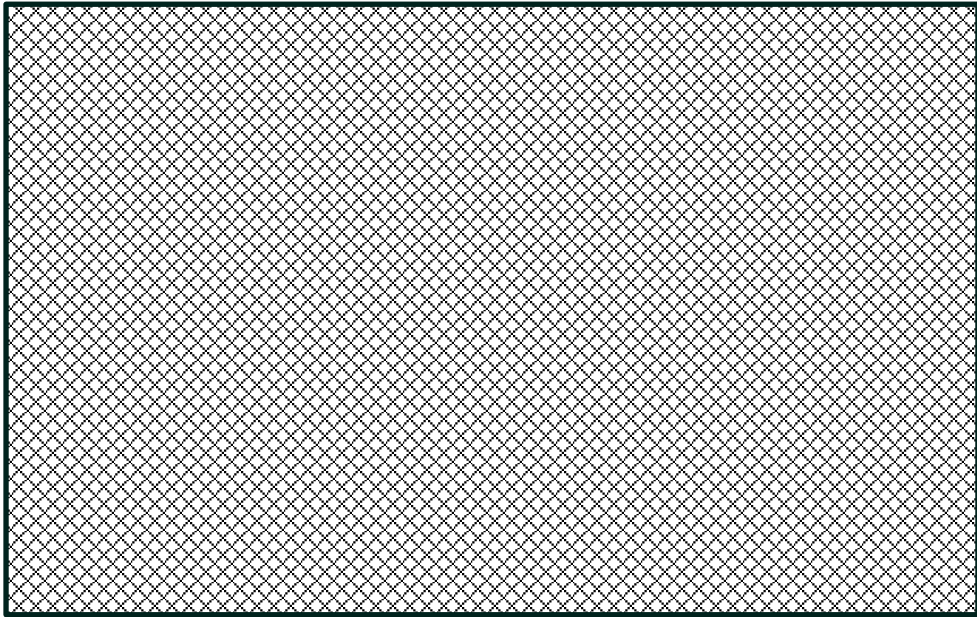


Tabel 20. Ekstrapolering af samlet overlevelse (OS) fulvestrant monoterapi. Gennemsnit, median og rater

	Gennemsnit (mdr)	Median (mdr)	1 år	2 år	3 år	5 år	10 år	15 år	20 år
Ekspontiel	■	■	■	■	■	■	■	■	■
Weibull	■	■	■	■	■	■	■	■	■
Lognormal	■	■	■	■	■	■	■	■	■
Loglogistisk	■	■	■	■	■	■	■	■	■
Gompertz	■	■	■	■	■	■	■	■	■
Generaliseret gamma	■	■	■	■	■	■	■	■	■
Gamma	■	■	■	■	■	■	■	■	■



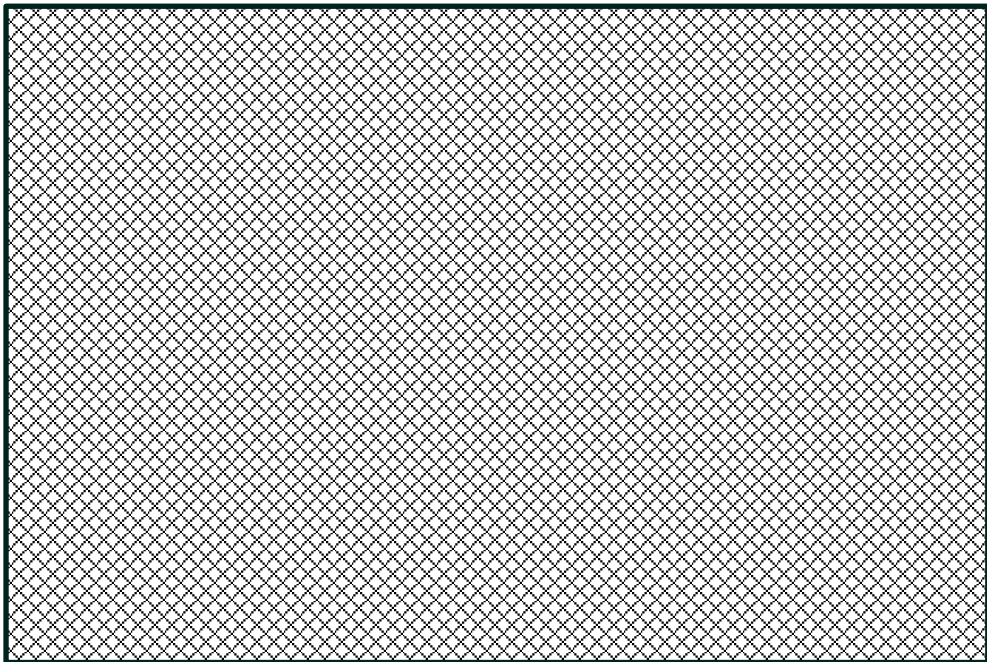
Figur 14. Hazarderne for de ekstrapolerede OS-kurver (gamma-fordelingen) i ansøgers hovedanalyse, a) uden justering og b) med justering



Figur 15. Progressionsfri overlevelse (PFS) Capivasertib + fulvestrant. Ansøgers forskellige standard parametriske modeller (justeret for baggrunds dødeligheden), data fra CAPitello-291 (den AKT-signalvejsaktiverede population)

Tabel 21. Ekstrapolering af progressionsfri overlevelse (PFS) capivasertib + fulvestrant. Gennemsnit, median og rater

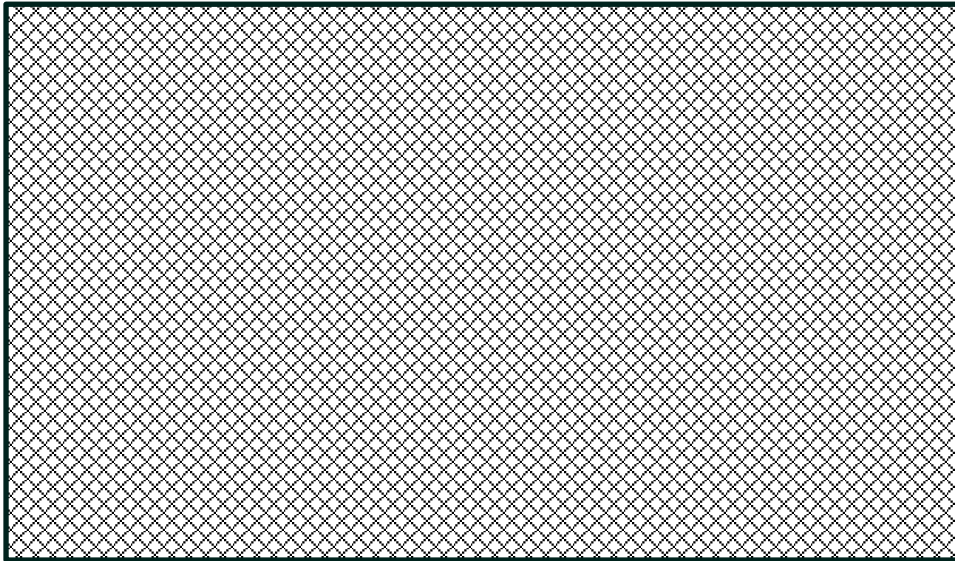
	Gennemsnit (mdr)	Median (mdr)	1 år	2 år	3 år	5 år
Ekspontiel	■	■	■	■	■	■
Weibull	■	■	■	■	■	■
Lognormal	■	■	■	■	■	■
Loglogistisk	■	■	■	■	■	■
Gompertz	■	■	■	■	■	■
Generaliseret gamma	■	■	■	■	■	■
Gamma	■	■	■	■	■	■



Figur 16. Progressionsfri overlevelse (PFS) Fulvestrant monoterapi. Ansøgers forskellige standard parametriske modeller (justeret for baggrunds dødeligheden), data fra CAPitello-291 (den AKT-signalvejsaktiverede population)

Tabel 22. Ekstrapolering af progressionsfri overlevelse (PFS) fulvestrant monoterapi. Gennemsnit, median og rater

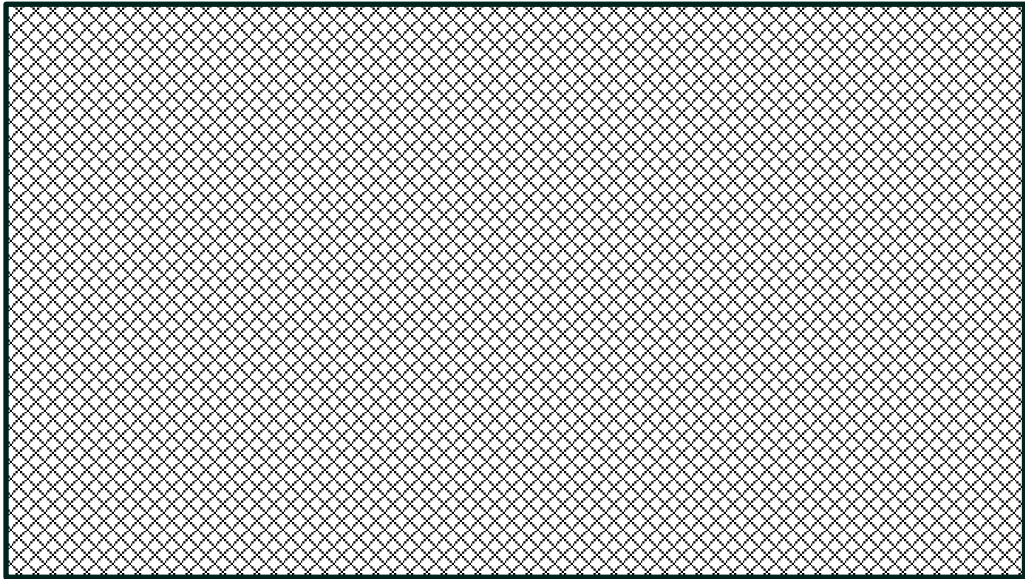
	Gennemsnit (mdr)	Median (mdr)	6 mdr	1 år	18 mdr	2 år	30 mdr	3 år
Eksponentiel	■	■	■	■	■	■	■	■
Weibull	■	■	■	■	■	■	■	■
Lognormal	■	■	■	■	■	■	■	■
Loglogistisk	■	■	■	■	■	■	■	■
Gompertz	■	■	■	■	■	■	■	■
Generaliseret gamma	■	■	■	■	■	■	■	■
Gamma	■	■	■	■	■	■	■	■



Figur 17. Tid til behandlingsophør (TTD) for Capivasertib (Capivasertib + fulvestrant-armen). Ansøgers forskellige standard parametriske modeller, data fra CAPitello-291 (den AKT-signalvejsaktiverede population)

Tabel 23. Ekstrapolering af tid til behandlingsophør (TTD) capivasertib (Capivasertib + fulvestrant-armen). Gennemsnit, median og rater

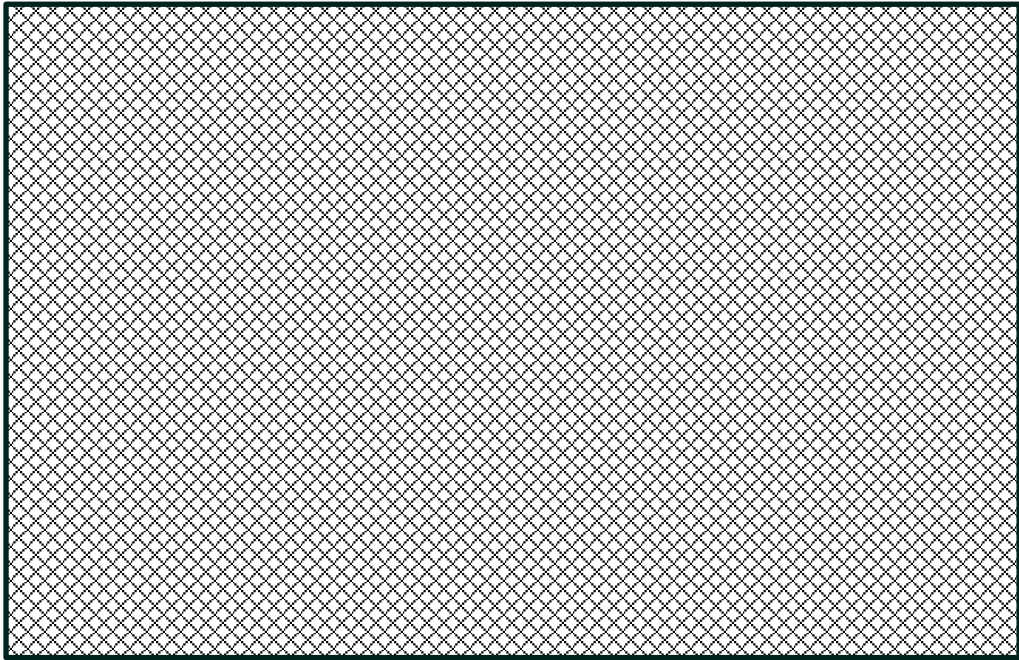
	Gennemsnit (mdr)	Median (mdr)	1 år	2 år	3 år	5 år	10 år
Eksponentiel	■	■	■	■	■	■	■
Weibull	■	■	■	■	■	■	■
Lognormal	■	■	■	■	■	■	■
Loglogistisk	■	■	■	■	■	■	■
Gompertz	■	■	■	■	■	■	■
Generaliseret gamma	■	■	■	■	■	■	■
Gamma	■	■	■	■	■	■	■



Figur 18. Tid til behandlingsophør (TTD) for fulvestrant (Capiasertib + fulvestrant-armen). Ansøgers forskellige standard parametriske modeller, data fra CAPitello-291 (den AKT-signalvejsaktiverede population)

Tablet 24. Ekstrapolering af tid til behandlingsophør (TTD) fulvestrant (Capiasertib + fulvestrant-armen). Gennemsnit, median og rater

	Gennemsnit (mdr)	Median (mdr)	1 år	2 år	3 år	5 år	10 år
Eksponentiel	■	■	■	■	■	■	■
Weibull	■	■	■	■	■	■	■
Lognormal	■	■	■	■	■	■	■
Loglogistisk	■	■	■	■	■	■	■
Gompertz	■	■	■	■	■	■	■
Generaliseret gamma	■	■	■	■	■	■	■
Gamma	■	■	■	■	■	■	■



Figur 19. Tid til behandlingsophør (TTD) for fulvestrant (fulvestrant monoterapi-armen). Ansøgers forskellige standard parametriske modeller, data fra CAPitello-291 (den AKT-signalvejsaktiverede population)

Tabel 25. Ekstrapolering af tid til behandlingsophør (TTD) fulvestrant (fulvestrant monoterapi-armen). Gennemsnit, median og rater

	Gennemsnit (mdr)	Median (mdr)	1 år	2 år	3 år	5 år
Eksponentiel	■	■	■	■	■	■
Weibull	■	■	■	■	■	■
Lognormal	■	■	■	■	■	■
Loglogistisk	■	■	■	■	■	■
Gompertz	■	■	■	■	■	■
Generaliseret gamma	■	■	■	■	■	■
Gamma	■	■	■	■	■	■



8.4 Omkostninger – tabeller

Table 26. Lægemiddelpriser til anvendt i Medicinrådets hovedanalyse (juli, 2025)

Lægemiddel	Styrke	Pakningsstørrelse	SAIP (DKK)	Kilde
Capivasertib	200 mg	64 stk. (blister)	■	Amgros
	160 mg	64 stk. (blister)	■	Amgros
Fulvestrant	250 mg	2 stk.	■	Amgros
Capecitabine	500 mg	120 stk. (blister)	■	Amgros
Eribulin	0,44 mg/ml	2 ml	■	Amgros
Paclitaxel	6 mg/ml	50 ml	■	Amgros

Table 27. Omkostninger til bivirkninger anvendt i Medicinrådets/ansøgers hovedanalyse

	Capivasertib + fulvestrant [%]	Fulvestrant [%]	Enhedsomkostning [DKK]	Kilde
Diarré	■	■	4.977	06MA11, Malabsorption og betændelse i spiserør, mave og tarm, pat. mindst 18 år, u. kompl. bidiag.
Makulopapuløst udslæt	■	■	1.578	09MA98, MDC09 1-dagsgruppe, pat. mindst 7 år
Udslæt	■	■	1.578	09MA98, MDC09 1-dagsgruppe, pat. mindst 7 år
Hyperglykæmi	■	■	5.271	23MA03, Symptomer og fund, u. kompl. bidiag.
Hypokaliæmi	■	■	1.992	10MA98 MDC10 1-dagsgruppe, pat. mindst 7 år



	Capivasertib + fulvestrant [%]	Fulvestrant [%]	Enhedsomkostning [DKK]	Kilde
Anæmi	■	■	2.208	16MA98 MDC16 1-dagsgruppe, pat. mindst 7 år
Forhøjet aspartataminotransferase	■	■	2.072	07MA98 MDC07 1-dagsgruppe, pat. mindst 7 år
Forhøjet alaninaminotransferase	■	■	2.072	07MA98 MDC07 1-dagsgruppe, pat. mindst 7 år
Stomatitis	■	■	2.060	03MA98 MDC03 1-dagsgruppe, pat. mindst 7 år

Medicinrådets sekretariat

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

+ 45 70 10 36 00
medicinraadet@medicinraadet.dk

www.medicinraadet.dk