Medicinrådet

Medicinrådets vurdering af inavolisib til behandling af PIK3CA-muteret ER+/HER2-negativ lokalt fremskreden eller metastatisk brystkræft

Patienter med tilbagefald under eller inden for 12 måneder efter afsluttet adjuverende endokrin behandling

Vur

Version 1.0

Dokumentoplysninger	
Godkendt	19. november 2025
Ikrafttrædelsesdato	19. november 2025
Dokumentnummer	230600
Versionsnummer	1.0

Sagsoplysninger	
Lægemiddel	Inavolisib (Itovebi)
Indikation	Inavolisib er i kombination med palbociclib og fulvestrant indiceret til behandling af voksne patienter med *PIK3CA*-muteret, østrogenreceptor (ER)-positiv, HER2-negativ, lokalt fremskreden eller metastatisk brystkræft, efter recidiv ved igangværende eller inden for 12 måneder efter afsluttet adjuverende endokrinbehandling. Patienter, der tidligere har været i behandling med en CDK4/6-hæmmer i (neo)adjuverende regi, skal have haft en mindst 12-måneders periode mellem afslutning af behandling med CDK4/6-hæmmer og opdagelsen af recidiv. Hos præ-/perimenopausale kvinder og hos mænd bør endokrinbehandling kombineres med en luteiniserende hormonfrigivende hormon (LHRH)-agonist.
Lægemiddelfirma	Roche Pharmaceuticals A/S
ATC-kode	L01EM06

Sagsbehandling	
Proces	18-ugers proces
Anmodning modtaget fra ansøger	18. oktober 2024
Aftalt ansøgningstidspunkt og opstart af sagsbehandlingstiden	16. juli 2025
Udkast til rapport sendt til Amgros og virksomheden	10. oktober 2025

Sagsbehandling	
Rådets anbefaling	19. november 2025
Sagsbehandlingstid (opgjort i arbejdsdage)	18 uger (90 arbejdsdage)
Fagudvalg	Fagudvalget vedr. brystkræft

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

Sprog: dansk
Format: pdf
Udgivet af Medicinrådet, 20. november 2025

Opsummering

Om Medicinrådets vurdering
Medicinrådet har vurderet inavolisib til behandling af patienter med *PIK3CA*-muteret, østrogenreceptor (ER)-positiv, human epidermal vækstfaktorreceptor 2-negativ (HER2-neg), lokalt fremskreden eller metastatisk brystkræft, efter tilbagefald under eller inden for 12 måneder efter afsluttet adjuverende endokrin behandling.

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

Lokalt fremskreden eller metastatisk ER+/HER2-neg brystkræft
Omkring 3.400 personer får årligt konstateret ER+/HER2-negativ brystkræft i Danmark, hvoraf hovedparten diagnosticeres med brystkræft i et tidligt stadie [1]. Omkring 20-40 % af patienterne med tidlig brystkræft risikerer at få tilbagefald (lokalt eller fjernrecidiv) [2–5]. Hvis tilbagefaldet sker under eller inden for 12 mdr. efter afsluttet adjuverende endokrin behandling anses sygdommen for at være resistent overfor endokrin behandling (endokrin resistent) [6]. Et dansk studie har vist, at patienter med endokrin resistent sygdom i behandling med palbociclib + fulvestrant har en median overlevelse (OS) på 28,8 mdr. og median progressionsfri overlevelse (PFS) på 12,0 mdr. [7].

Ca. 40 % af patienter med lokalt fremskreden eller metastatisk ER+/HER2-negativ brystkræft har en mutation i *PIK3CA* (*Phosphatidylinositol-4,5- Bisphosphate 3-Kinase Catalytic Subunit Alpha*)-genet [8,9]. Flere studier har fremhævet, at PIK3CA-mutationer både medierer endokrin resistens og er forbundet med en dårligere prognose [10,11]. Medicinrådet estimerer, at ca. 45 patienter om året vil kunne tilbydes behandling med inavolisib.

Inavolisib
Inavolisib hæmmer PI3K/AKT-signaleringskaskaden. Denne signaleringskaskade er overaktiv hos patienter med en mutation i *PIK3CA*-genet, hvilket medfører øget celledeling og dermed øget tumorvækst. AKT-signaleringsvejen er desuden impliceret i udvikling af resistens over for endokrin behandling. Dermed bidrager behandling med inavolisib til, at endokrin behandling bibeholder sin virkning [12].

Inavolisib er godkendt af Det Europæiske Lægemiddelagentur (EMA) ved en dosis på 9 mg dagligt (9 mg tablet én gang dagligt). Behandlingen gives indtil sygdomsprogression eller uacceptable bivirkninger. Inavolisib er godkendt til endokrin resistente patienter og i kombination med palbociclib og fulvestrant, se dosering i afsnit 1.3.

Nuværende behandling i Danmark
Patienter med lokalt fremskreden eller metastatisk ER+/HER2-neg brystkræft, der får tilbagefald under eller inden for 12 mdr. efter afsluttet adjuverende endokrin behandling, tilbydes palliativ behandling med en *cyclin-dependent kinase* (CDK) 4/6-hæmmer i kombination med fulvestrant.

Effekt og sikkerhed

Medicinrådets vurdering af inavolisib er baseret på INAVO120-studiet, som er et dobbeltblindet, placebo-kontrolleret fase III-studie, der undersøger effekt og sikkerhed af inavolisib sammenlignet med placebo, begge i kombination med palbociclib og fulvestrant. Patienterne havde *PIK3CA*-muteret ER+/HER2-neg brystkræft og var endokrin resistente. I vurderingen indgår data fra data-cut-off 15. november 2024 med en median opfølgningstid på 34,2 og 32,3 mdr. i hhv. inavolisib- og placeboarmen [13].

INAVO120-studiet viser, at patienter i behandling med inavolisib lever længere og progredierer senere sammenlignet med placebo, se Tabel A.

Tabel A. OS- og PFS-data fra INVAO120-studiet

	Inavolisib* (n = 161)	Placebo* (n = 164)	Resultat
OS			
Median, mdr. (95 % CI)	34,0 (28,4; 44,8)	27,0 (22,8; 38,7)	7,0 mdr.
HR (95 % CI)			**0,67 (0,48; 0,94)**
PFS			
Median, mdr. (95 % CI)	17,2 (11,6; 22,2)	7,3 (5,6; 9,2)	9,9 mdr.
HR (95 % CI)			**0,42 (0,32; 0,55)**

*I kombination med palbociclib og fulvestrant.

Patienternes livskvalitet blev ikke påvirket af behandling med inavolisib sammenlignet med placebo. Behandling med inavolisib i kombination med palbociclib og fulvestrant var forbundet med flere uønskede hændelser ≥ grad 3 (94,4 % vs. 85,9 %) og alvorlige uønskede hændelser (27,3 % vs. 13,5 %) end behandling med placebo i kombination med palbociclib og fulvestrant. Flere patienter stoppede i behandling med inavolisib end placebo (8,7 % vs. 0,6 %). Inavolisib giver primært bivirkninger i form af hyperglykæmi, stomatitis, kvalme, opkastning og diarré.

Den væsentligste usikkerhed i vurderingen er:

- Afvigelse mellem studiets komparatorarm og dansk klinisk praksis, hvor palbociclib + fulvestrant er blevet vurderet til at have en dårligere effekt på den samlede overlevelse end både abemaciclib + fulvestrant og ribociclib + fulvestrant. Dette kan potentielt medføre, at OS-effekten af inavolisib overestimeres i studiet og i den sundhedsøkonomiske analyse ift. dansk klinisk praksis.

Omkostningseffektivitet

Medicinrådets hovedanalyse er en *cost-utility*-analyse baseret på en på *partitioned survival*-model. I analysen sammenlignes inavolisib i kombination med palbociclib og fulvestrant med palbociclib og fulvestrant. Analysen anvendes til at estimere omkostningseffektiviteten af inavolisib i kombination med palbociclib og fulvestrant til 1.

linjebehandling af endokrin resistente patienter med PIK3CA-muteret ER+/HER2-neg brystkræft.

Analysen tager primært udgangspunkt i effektdata for OS, PFS og data for behandlingsvarighed af både 1. linje og 2. linje (denne anvendes som proxy for PFS2) fra INAVO120-studiet. Til at modellere helbredsrelateret livskvalitet anvendes EQ-5D-5L-data fra INAVO120-studiet koblet med danske præferencevægte.

Resultatet af Medicinrådets hovedanalyse viser, at de inkrementelle omkostninger mellem inavolisib i kombination med palbociclib og fulvestrant samt palbociclib og fulvestrant, er ca. [redacted] DKK, mens QALY-gevinsten er ca. 0,46 QALY (0,46 leveår). Det svarer til en gennemsnitlig inkrementel omkostningseffektivitetsratio (ICER) på ca. [redacted] DKK pr. QALY. Resultaterne er præsenteret i Tabel B. Er analysen udført med AIP, bliver de inkrementelle omkostninger ca. 2.545.000 DKK, hvilket resulterer i en ICER på ca. 5.550.000 DKK.

Resultatet er behæftet med væsentlige usikkerhed vedr. den estimerede overlevelsesgevinst, som både relaterer sig til det kliniske datagrundlag og modelleringen af den samlede overlevelse. Usikkerhederne vedr. datagrundlaget er beskrevet ovenfor og omfatter primært, at komparatorarmen i INAVO120-studiet tidligere er vurderet til at være dårligere behandling hvad angår effekt på OS sammenlignet med abemaciclib og ribociclib, som anvendes i dansk klinisk praksis. Denne usikkerhed er søgt belyst med en følsomhedsanalyse, hvor der for komparator vælges en fremskrivning, hvor der er flere langtidsoverlevere end i hovedanalysen (ca. 2 procentpoint flere ved år 10 (3,7 % vs. 5,8 %)). I denne følsomhedsanalyse stiger ICER fra ca. [redacted]. DKK/QALY til ca. [redacted] DKK/QALY. Medicinrådet vurderer, at dette er den væsentligste følsomhedsanalyse i vurderingen.

Derudover vurderer Medicinrådet, at der er usikkerhed forbundet med modellering af den samlede overlevelse og andelen af langtidsoverlevere i begge arme, som potentielt vil kunne ligge lidt højere end det er modelleret i hovedanalysen. Dette undersøges i to følsomhedsanalyser, men vurderes overordnet mindre klinisk plausibelt end hovedanalysen. I de to følsomhedsanalyser hvor OS-kurverne for hhv. intervention eller intervention og komparator modelleres med en højere OS-kurve, estimeres en QALY-gevinst på hhv. 0,69 og 0,82, og tilsvarende til en ICER på ca. [redacted] DKK/QALY og ca. [redacted] DKK/QALY.

Resultatet er relativt robust overfor variation af fordelingen mellem helbredsstadierne hvor patienten er hhv. progressionsfri på hhv. 1. linje- og 2. linjebehandling, variation i nytteværdierne og variation i hvilken RDI, der anvendes for det lægemiddel, som har forskellig pris per mg på tværs af pakninger.

Tabel B. Resultatet af Medicinrådets sundhedsøkonomiske hovedanalyse, diskonterede tal

	Inavolisib + palbociclib + fulvestrant	Palbociclib + fulvestrant	Forskel
Totale omkostninger	[redacted]	[redacted]	[redacted]
Totale leveår	3,44	2,99	0,46
Totale QALY	**2,79**	**2,33**	**0,46**

Forskel i omkostninger pr. vundet leveår	**Beregnet med AIP: 5.570.537 DKK**
	Beregnet med SAIP: [redacted] DKK
Forskel i omkostninger pr. vundet QALY (ICER)	**Beregnet med AIP: 5.550.444 DKK**
	Beregnet med SAIP: [redacted] DKK

Budgetkonsekvenser

Medicinrådet estimerer, at anvendelse af inavolisib i kombination med palbociclib og fulvestrant vil resultere i budgetkonsekvenser på ca. [redacted] DKK i år 5. Er analysen udført med AIP, bliver budgetkonsekvenserne ca. 72,4 mio. DKK i år 5. Dette estimat er baseret på et patientoptag på 32 nye patienter hvert år i år 1-5.

Indholdsfortegnelse

1. Baggrund ... 11
1.1 Om vurderingen ... 11
1.2 Lokalt fremskreden eller metastatisk ER+/HER2-neg brystkræft ... 11
1.3 Inavolisib ... 12
1.4 Nuværende behandling ... 13

2. Effekt og sikkerhed ... 16
2.1 Litteratursøgning ... 16
2.2 Kliniske studier ... 16
2.2.1 INAVO120 ... 16
2.3 Population, intervention, komparator og effektmål ... 18
2.3.1 Population ... 18
2.3.2 Intervention ... 21
2.3.3 Komparator ... 22
2.3.4 Effektmål ... 22
2.4 Sammenligning af effekt ... 22
2.4.1 Analysemetode for sammenligning af effekt ... 22
2.4.2 Oversigt over effektestimater ... 23
2.4.3 Samlet overlevelse (OS) ... 24
2.4.4 Progressionsfri overlevelse (PFS) ... 27
2.5 Sammenligning af sikkerhed ... 30
2.6 Usikkerheder i datagrundlaget for klinisk effekt og sikkerhed ... 33

3. Opgørelse af helbredsrelateret livskvalitet ... 34
3.1 Inkluderede instrumenter for helbredsrelateret livskvalitet ... 34
3.1.1 EORTCT-QLQ-C30 ... 35
3.1.1.1 Instrument og studiedesign ... 35
3.1.1.2 Dataindsamling ... 35
3.1.1.3 Resultater ... 35
3.1.2 EQ-5D-5L ... 36
3.1.2.1 Instrument og studiedesign ... 36
3.1.2.2 Dataindsamling ... 37
3.1.2.3 Resultater ... 37
3.1.3 Medicinrådets vurdering af instrumenter for helbredsrelateret livskvalitet ... 38
3.2 Nytteværdier ... 38
3.2.1 Datagrundlag anvendt til bestemmelse af nytteværdier ... 38
3.2.2 Beregning af nytteværdier på baggrund af data fra INAVO120-studiet ... 39
3.2.3 Eksterne kilder ... 39
3.2.4 Resultater for nytteværdier ... 40
3.2.5 Medicinrådets vurdering af nytteværdierne ... 40

4. Sundhedsøkonomisk analyse ... 41
4.1 Analyseperspektiv ... 41
4.2 Model ... 42
4.3 Omkostninger ... 47
4.3.1 Lægemiddelomkostninger ... 47
4.3.2 Administrationsomkostninger ... 49
4.3.3 Monitoreringsomkostninger ... 49
4.3.4 Omkostninger til håndtering af uønskede hændelser ... 50
4.3.5 Efterfølgende behandlinger ... 50
4.3.6 Patientomkostninger ... 52
4.3.7 Testomkostninger ... 52
4.4 Opsummering af ændringer fra ansøgers analyse til Medicinrådets hovedanalyse ... 53
4.5 Resultater ... 54
4.5.1 Resultat af Medicinrådets hovedanalyse ... 54
4.5.2 Medicinrådets følsomhedsanalyser ... 55
4.6 Væsentligste usikkerheder i den sundhedsøkonomiske analyse ... 58

5. Budgetkonsekvenser ... 59
5.1 Estimat af patientantal og markedsandel ... 59
5.2 Resultat af budgetkonsekvensanalysen ... 59

6. Referencer ... 60

7. Sammensætning af fagudvalg ... 63

8. Versionslog ... 64

9. Bilag 1 ... 65
9.1 INAVO120 studiedesign ... 65
9.2 Patientdisposition i INAVO120-studiet ved data-cut-off 15. November 2024 [13] ... 65

10. Bilag 2 ... 66
10.1 OS-subgruppeanalyser fra INAVO120 ved data-cut-off 15. november 2024 [13] ... 66
10.2 Efterfølgende behandling ... 66
10.3 PFS-subgruppeanalyser fra INAVO120 ved data-cut-off 29. september 2023 [24] ... 68
10.4 ORR, BOR, CBR og DoR data fra INAVO120-studiet ... 68

11. Bilag 3 ... 70
11.1 Ekstrapolerede OS-kurver ... 70
11.2 Ekstrapolerede PFS1-kurver ... 73
11.3 Ekstrapolerede TTOT-kurver ... 75
11.4 Ekstrapolerede proxy for PFS2-kurver ... 78

11.5 Følsomhedsanalyser for OS 80
11.6 Markov trace 81

12. Bilag 5 83
12.1 Beskrivelse af EORTC-QLQ-C30 og EQ-5D-5L 83
12.2 Overblik over HRQoL-besvarelser i INAVO120 84
12.3 Gennemsnitlig score i EORTC QLQ-C30/GHS [30] og EQ-5D-5L-index score (koblet med danske præferencevægte [32] ved baseline og alle tilgængelige besøg 97

13. Bilag 6 102
13.1 Lægemiddelomkostninger 102

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 overførbarhed 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 63.

Begreber og forkortelse

CCOD: Clinical Cutoff Date

EMA: Det Europæiske Lægemiddelagentur (*European Medicines Agency)*

EPAR: *European Public Assessment Report*

ER: *Østrogen receptor (Estrogen receptor)*

HER2-neg: *Human epidermal vækstfaktorreceptor 2 (Human Epidermal Growth Factor Receptor 2)-negativ*

HR: *Hazard ratio*

ITT: *Intention to treat*

OR: *Odds ratio*

PICO: Population, intervention, komparator og effektmål (*Population, Intervention, Comparator and Outcome)*

PIK3CA: *Phosphati-dylinositol-4,5-bisphosphate 3-kinase catalytic subunit alpha*

PP: *Per Protocol*

RCT: Randomiseret kontrolleret studie *(Randomised Controlled Trial)*

RR: Relativ risiko

RWD: Real-world data

SMD: *Standardized Mean Difference*

QALY: *Kvalitetsjusteret leveår*

ICER: *Incremental Cost Effectiveness Ratio*

AIP: Apotekernes indkøbspris

SAIP: Sygehusapotekernes indkøbspris

PSA: Probabilistisk følsomhedsanalyse

1. Baggrund

1.1 Om vurderingen

Medicinrådet har vurderet inavolisib til behandling af patienter med *PIK3CA*-muteret, ER+/HER2-neg, lokalt fremskreden eller metastatisk brystkræft, efter tilbagefald under eller inden for 12 måneder efter afsluttet adjuverende endokrin behandling.

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

Roche Pharmaceuticals A/S fik markedsføringstilladelse til indikationen i Europa den 18. juli 2025.

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 Lokalt fremskreden eller metastatisk ER+/HER2-neg brystkræft

Brystkræft er en hyppig sygdom i Danmark med ca. 5.200 nye tilfælde årligt [1]. Sygdommen opdeles i undertyper, afhængig af om kræftcellerne er hormonfølsomme, dvs. om de udtrykker ER og/eller HER2 eller ej. ER+/HER2-neg brystkræft er den hyppigste undertype og i Danmark bliver omkring 3.400 patienter årligt diagnosticeret med ER+/HER2-neg brystkræft [1]. Medianalderen hos danske patienter er på diagnosetidspunktet omkring 60 år.

Langt størstedelen (ca. 90 %) af patienterne har brystkræft i et tidligt stadie på diagnosetidspunktet, hvilket betyder, at sygdommen ikke har spredt sig udenfor bryst og/eller regionale lymfeknuder og anses for at være en helbredelig sygdom. Omkring 10 % har ved diagnosen mere udbredt sygdom enten som lokal fremskreden sygdom eller som dissemineret sygdom med fjernmetastaser (oftest lunger, lever eller knogler) [1]. Omkring 20-40 % af patienterne med tidlig brystkræft risikerer at få tilbagefald (lokalt eller fjernrecidiv), og risikoen for tilbagefald kan strække over flere år efter den oprindelige diagnose [2–5].

Størstedelen af patienter med ER+/HER2-neg brystkræft kan behandles med en eller flere linjer endokrin behandling med tillæg af en CDK4/6-hæmmer i første eller senere linje. Sygdommens følsomhed for endokrin behandling, også kaldet sygdommens endokrine sensitivitet/resistens, varierer afhængig af om patienten tidligere har modtaget adjuverende endokrin behandling og hvornår et tilbagefald opstår i forhold til denne behandling. Sygdommen anses for at være endokrin sensitiv ved primær metastatisk brystkræft eller tilbagefald > 12 måneder efter afsluttet adjuverende endokrin behandling og som endokrin resistent ved tilbagefald under eller inden for 12

mdr. efter afsluttet adjuverende endokrin behandling [6]. Omkring 40 % af patienter, der får tilbagefald efter adjuverende behandling, er endokrin resistente [14,15]. Inavolisib er kun godkendt til endokrin resistente patienter. Et dansk registerstudie har vist, at endokrin resistente patienter på behandling med palbociclib + fulvestrant i 1. linje har en median OS på 28,8 mdr. (95 % CI 24,5; 32,1) og median PFS på 12,0 mdr. (95 % CI 8,4; 17,6) [7].

Internationale studier har vist, at ca. 40 % af patienter med lokalt fremskreden eller metastatisk ER+/HER2-negativ brystkræft vil have en mutation i *PIK3CA*-genet [8,9]. Aktiverende *PIK3CA*-mutationer fører til en dysregulering af PI3K-signalvejen, som er central for cellers vækst, deling og overlevelse [16–18]. Disse aktiverende mutationer er identificeret som en mulig årsag til, at der opstår resistens over for endokrin behandling, særligt når denne kombineres med CDK4/6-hæmmere [19]. Flere studier har fremhævet, at *PIK3CA*-mutationer både medierer endokrin resistens og er forbundet med en dårligere prognose [10,11]. En international metaanalyse har vist, at patienter med *PIK3CA*-muteret ER+/HER2-negativ metastatisk brystkræft har ca. 8,4 mdr. lavere median overlevelse end patienter uden *PIK3CA*-mutation [9]. I dansk klinisk praksis undersøger man ikke rutinemæssigt for denne mutation, men Dansk Patologisk Selskab har foretaget kvalitetssikringsprocedurer, så analysen kan blive indført nationalt med kort varsel.

Der bliver årligt diagnosticeret ca. 1.000 patienter med lokalt fremskreden eller metastatisk brystkræft i Danmark. Af dem har ca. 750 patienter recidiv efter tidligere operation og evt. adjuverende behandling, hvoraf ca. 350 har ER+/HER2-neg brystkræft og ca. 100 patienter formodes at være endokrin resistente. Medicinrådet estimerer, at ca. 10 % af patienterne tidligere har modtaget adjuverende behandling med en CDK4/6-hæmmer og ikke vil kunne genbehandles med en CDK4/6-hæmmer ved metastatisk tilbagefald. Det gælder patienter, der får tilbagefald under eller < 12 mdr. efter endt adjuverende behandling med en CDK4/6-hæmmer. Derudover vil behandling med en CDK4/6-hæmmer undlades hos omkring 10 % af patienterne pga. alder og komorbiditet. Dertil estimeres det at ca. 40 % af patienterne har *PIK3CA*-muteret brystkræft. Samlet estimerer Medicinrådet derfor, at ca. 32 patienter om året vil kunne tilbydes behandling med inavolisib.

1.3 Inavolisib

Inavolisib hæmmer PI3K/AKT-signaleringskaskaden. Denne signaleringskaskade er overaktive hos patienter med en mutation i *PIK3CA*-genet, hvilket medfører øget celledeling og dermed øget tumorvækst. AKT-signaleringsvejen er desuden impliceret i udvikling af resistens over for endokrin behandling. Dermed bidrager behandling med inavolisib til, at endokrin behandling bibeholder sin virkning [12].

Inavolisib er godkendt af Det Europæiske Lægemiddelagentur (EMA) ved en dosis på 9 mg dagligt (9 mg tablet én gang dagligt). Behandlingen gives indtil sygdomsprogression eller uacceptable bivirkninger.

Inavolisib er godkendt i kombination med:

- Palbociclib – 125 mg dagligt (125 mg tablet én gang dagligt) i 21 dage efterfulgt af 7 dages pause
- Fulvestrant – 500 mg intramuskulær injektion ved dag 1 og 15 i den første cyklus, efterfulgt af injektion på dag 1 i de efterfølgende behandlinger

Inavolisib er godkendt til patienter med lokalt fremskreden eller metastatisk ER+/HER2-neg brystkræft, efter tilbagefald under eller inden for 12 måneder efter afsluttet adjuverende endokrin behandling, dvs. 1. linjebehandling af endokrin resistente patienter.

Håndtering af bivirkninger kan nødvendiggøre midlertidig behandlingsafbrydelse, dosisreduktion eller seponering af inavolisib. Retningslinjer for dosisreduktion ved bivirkninger er:

- Første dosisreduktion – 6 mg dagligt
- Anden dosisreduktion – 3 mg dagligt (behandlingen skal seponeres permanent, hvis patienten ikke kan tåle en daglig dosis på 3 mg)

Dosis kan optrappes igen til en maksimal daglig dosis på 9 mg baseret på den behandlende læges kliniske evaluering af patienten. Vejledning til dosisændring for specifikke bivirkninger er anført i produktresuméet [20].

Behandlingen blev godkendt af EMA den 18. juli 2025 med følgende indikation:

Inavolisib er i kombination med palbociclib og fulvestrant indiceret til behandling af voksne patienter med PIK3CA-muteret, østrogenreceptor (ER)-positiv, HER2-negativ, lokalt fremskreden eller metastatisk brystkræft, efter recidiv ved igangværende eller inden for 12 måneder efter afsluttet adjuverende endokrinbehandling.

Patienter, der tidligere har været i behandling med en CDK 4/6-hæmmer i (neo)adjuverende regi skal have haft en mindst 12-måneders periode mellem afslutning af behandling med CDK 4/6-hæmmer og opdagelsen af recidiv.

Hos præ-/perimenopausale kvinder og hos mænd bør endokrinbehandling kombineres med en luteiniserende hormonfrigivende hormon (LHRH)-agonist.

1.4 Nuværende behandling

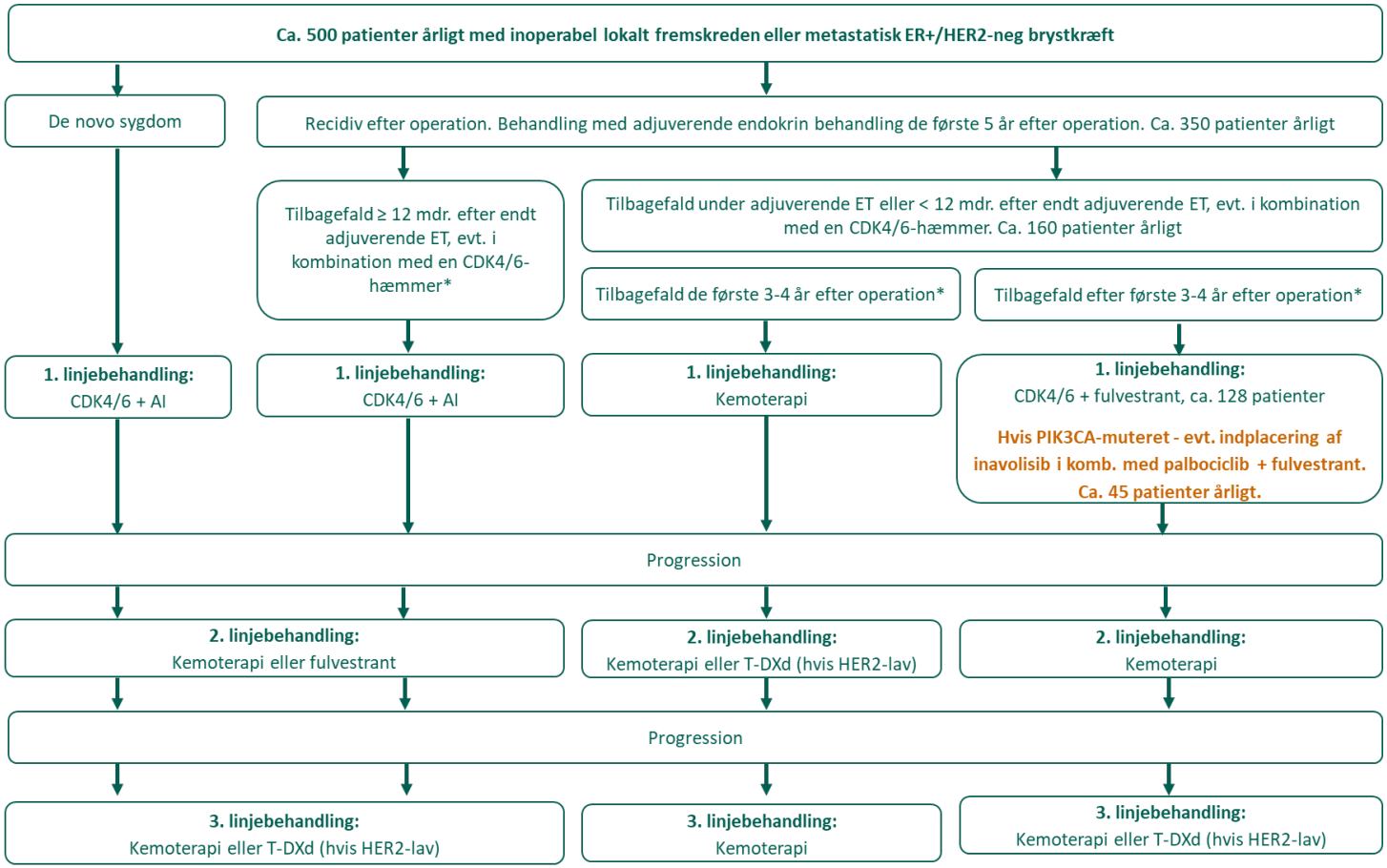
Patienter med lokalt fremskreden eller metastatisk ER+/HER2-neg brystkræft, der får tilbagefald under eller inden for 12 måneder efter afsluttet adjuverende endokrin behandling, tilbydes palliativ 1. linjebehandling med en CDK4/6-hæmmer i kombination med fulvestrant. Målet med behandlingen er at forlænge tiden til sygdomsprogression med acceptable bivirkninger, at forlænge patientens liv, og om muligt at forbedre patientens livskvalitet. Nuværende behandlingsalgoritme for patienter med lokalt fremskreden eller metastatisk ER+/HER2-neg brystkræft samt evt. indplacering af inavolisib er illustreret i Figur 1.

Der findes tre CDK4/6-hæmmere; abemaciclib, palbociclib og ribociclib.

I Medicinrådets behandlingsvejledning vedr. CDK4/6-hæmmere til ER+/HER2-neg lokalt fremskreden eller metastatisk brystkræft betragtes abemaciclib og ribociclib som ligeværdige og kan ligestilles som 1. linjebehandling af endokrine resistente patienter. Palbociclib vurderes til gengæld til at være en dårligere behandling, primært pga. lavere absolut effekt på samlet overlevelse (OS) sammenlignet med de andre CDK4/6-hæmmere, selvom HR for PFS er sammenlignelig for alle tre CDK4/6-hæmmere [21].

Et stort internationalt real-world data (RWD)-studie indikerer, at der ikke er statistisk signifikante forskelle i OS mellem 1. linje ribociclib, abemaciclib og palbociclib, når de gives i kombination med en aromatasehæmmer til patienter med ER+/HER2-neg metastatisk brystkræft [22]. Tilsvarende kunne et dansk RWD-studie, der undersøgte effekten af de tre CDK4/6-hæmmere, ikke endeligt bekræfte en specifik rangordning imellem dem, om end data viste dårligere progressionsfri overlevelse (PFS) med palbociclib sammenlignet med de to andre CDK4/6-hæmmere [23].

Targeterede lægemidler mod *PIK3CA*-muteret ER+/HER2-neg brystkræft er ikke tilgængelige i dansk klinisk praksis, hvorfor der i udgangspunktet ikke screenes for *PIK3CA*-mutation. Mutationen kan identificeres ved brug af validerede PCR eller NGS (*Next Generation Sequencing*) assays.



1

Figur 1. Nuværende behandlingsalgoritme for patienter med lokalt fremskreden eller metastatisk ER+/HER2-neg brystkræft. Algoritmen tager ikke højde for, at nogle patienter modtager kemoterapi som 1. linjebehandling fremfor en CDK4/6-hæmmer. *Det antages, at der går minimum 12 mdr. fra adjuverende behandling med en CDK4/6-hæmmer før patienterne kan genbehandles ved tilbagefald. Behandling med adjuverende abemaciclib og ribociclib er hhv. på maks. 2 og 3 år.

2. Effekt og sikkerhed

2.1 Litteratursøgning

Ansøger har baseret vurderingen på den direkte sammenligning mellem inavolisib og placebo, begge i kombination med palbociclib og fulvestrant, fra INAVO120-studiet, hvorfor ansøger ikke har udført en systematisk litteratursøgning. Vurderingen baserer sig således på publikationer fra INAVO120-studiet [13,24] og EMA's EPAR [25].

2.2 Kliniske studier

2.2.1 INAVO120

INAVO120 er et dobbelblindet, multicenter, randomiseret, fase III-studie, som undersøger effekt og sikkerhed af inavolisib i kombination med palbociclib og fulvestrant (inavolisib + palbociclib + fulvestrant) til behandling af patienter med lokalt fremskreden eller metastatisk ER+/HER2-neg brystkræft sammenlignet med placebo i kombination med palbociclib og fulvestrant (placebo + palbociclib + fulvestrant). Patienterne skulle have fået tilbagefald under eller inden for 12 måneder efter afsluttet adjuverende endokrin behandling (endokrin resistente) og de skulle have en *PIK3CA*-mutation.

Afsnit 9.1 i Bilag 1 giver et overblik over studiedesignet.

I alt blev 325 patienter (*intention-to-treat* (ITT)-population, inavolisib + palbociclib + fulvestrant: 161 og placebo + palbociclib + fulvestrant: 164) randomiseret 1:1 til behandling med enten 9 mg inavolisib én gang dagligt eller placebo én gang dagligt. Begge præparater blev givet i kombination med palbociclib (125 mg tablet én gang dagligt i 21 dage efterfulgt af 7 dages pause) og fulvestrant (500 mg intramuskulær injektion ved dag 1 og 15 i den første cyklus, efterfulgt af injektion på dag 1 i de efterfølgende behandlinger). Patienterne stoppede i behandling ved sygdomsprogression, ved uacceptable bivirkninger samt hvis patienten ønskede at stoppe.

Patienter, der stoppede med et af lægemidlerne på grund af uacceptable bivirkninger, kunne fortsætte med at modtage de øvrige lægemidler i deres tildelte behandlingsregime. Dosismodificeringer pga. uønskede hændelser (*adverse events* (AE)) blev først foretaget med inavolisib frem for palbociclib (medmindre palbociclib tydeligt var årsagen til de uønskede hændelser baseret på den kendte bivirkningsprofil og investigatorens vurdering). For toksicitet forårsaget af kombinationen af inavolisib, palbociclib og fulvestrant blev det foretrukket indledningsvist at justere doseringen af ét præparat (enten inavolisib eller palbociclib), mens dosisreduktioner for fulvestrant ikke var tilladt.

Kun patienter i *Eastern Cooperative Oncology Group* (ECOG) performance-status 0 eller 1 kunne deltage. Præ- og perimenopausale kvinder modtog behandling med en LHRH-agonist, hvis klinisk indiceret. Patienter blev stratificeret på baggrund af:

- visceral sygdom (ja eller nej)
- endokrin resistens (primær eller sekundær i henhold til ESMO ABC4-retningslinjer). Primær resistens blev defineret som tilbagefald inden for de første 2 år af adjuverende endokrin behandling, mens sekundær resistens blev defineret som tilbagefald under, men først efter 2 års adjuverende endokrin behandling eller inden for 12 måneder efter afsluttet adjuverende endokrin behandling.
- region (Nordamerika/Vesteuropa, Asien eller andet).

Studiets primære effektmål var PFS målt ved brug af *Response Evaluation Criteria in Solid Tumours version* (RECIST) v1.1. Relevante sekundære effektmål omfattede OS, objektiv responsrate (ORR), *confirmed objective response* (COR), *best overall response* (BOR), *clinical benefit rate* (CBR), og *duration of response* (DoR) målt ved brug af RECIST v1.1. Andre sekundære effektmål inkluderede helbredsrelateret livskvalitet (HRQoL) målt med:

- *European Organization for Research and Treatment of Cancer's core quality of life questionnaire* (EORTC QLQ-C30)
- Det brystkræftspecifikke EORTC-QLQ-BR23 værktøj
- Elementet "værste smerte" fra *Brief Pain Inventory-Short Form* (BPI-SF) for at vurdere en stigning i smertens intensitet.
- PRO-CTCAE til at vurdere virkningen af behandlingsrelaterede symptomer
- Det generiske spørgeskema EQ-5D-5L (*European Quality of Life 5-Dimensions, 5 Level Questionnaire*)

Sikkerhed blev evalueret for alle patienter, der modtog mindst én studiedosis, ved brug af *National Cancer Institute Common Terminology Criteria for Adverse Events* (CTCAE) version 5.0).

I vurderingen indgår data fra data-cut-off 15. november 2024 med en median opfølgningstid på 34,2 og 32,3 mdr. i hhv. inavolisib- og placeboarmen. Ved data-cuttet modtog 30 og 12 % af patienterne i hhv. inavolisib- og placeboarmen stadig behandling med mindst 1 lægemiddel, se afsnit 9.2.

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 lokalt fremskreden eller metastatisk *PIK3CA*-muteret ER+/HER2-neg brystkræft, der har fået tilbagefald under eller inden for 12 måneder efter afsluttet adjuverende endokrin behandling (endokrin resistente)	Patientpopulationen er i overensstemmelse med den forventede patientpopulation i dansk klinisk praksis.	Data fra studiets ITT-population anvendes i den sundhedsøkonomiske analyse.
Intervention	Inavolisib i kombination med palbociclib og fulvestrant, se afsnit 2.3.2	Ved anbefaling vil dosering af inavolisib i dansk klinisk praksis svare til dosering i INAVO120-studiet.	Samme dosering som i INAVO120-studiet.
Komparator	Placebo i kombination med palbociclib og fulvestrant, se afsnit 2.3.3	Der er usikkerhed vedr. OS-effekten af komparator, da patienter i dansk klinisk modtager behandling med enten abemaciclib eller ribociclib i kombination med fulvestrant, som er blevet vurderet til at have bedre effekt på OS end palbociclib i kombination med fulvestrant.	Placeboarmen i INAVO120-studiet anvendes som komparator. Afvigelsen mellem studiets komparatorarm og dansk klinisk praksis søges belyst vha. en følsomhedsanalyse.
Effektmål	PFS, OS, helbredsrelateret livskvalitet og sikkerhed	Medicinrådet vil inddrage de nævnte effekt- og sikkerhedsdata.	PFS og OS-data, EQ-5D-5L-data og udvalgte studiedata for uønskede hændelser ≥ grad 3.

2.3.1 Population

Baselinekarakteristika for interventions- og komparatorarmene i INAVO120-studiet fremgår af Tabel 2.

Tabel 2. Baselinekarakteristika fra INAVO120-studiet

	INAVO120	
	Inavolisib[a] n = 161	Placebo[a] n = 164
Alder		
Median (interval)	53,0 (27-77)	54,5 (29-79)
Gennemsnit (SD)	53,8 (10,9)	54,1 (11,2)
< 65, n (%)	126 (84,5)	130 (79,3)
≥ 65, n (%)	25 (15,5)	34 (20,7)
Kvinder, n (%)	156 (96,9)	163 (99,4)
Race, n (%)[b]		
Asiatisk	61 (37,9)	63 (38,4)
Sort eller afroamerikansk	1 (0,6)	1 (0,6)
Hvid	94 (58,4)	97 (59,1)
ECOG performance status, n (%)		
0	100 (62,1)	106 (64,6)
1	60 (37,3)	58 (35,4)
Menopausal status ved randomization, n (%)		
Præmenopausal	65 (40,4)	59 (36,0)
Postmenopausal	91 (56,6)	104 (63,4)
Median vægt i kg (interval)	62,5 (39-124)	64,0 (38-111)
BMI, n (%)		
< 18,5	8 (5,0)	10 (6,1)
≥ 18,5 til < 25,0	78 (48,4)	75 (45,7)
≥ 25,0 til < 30,0	44 (27,3)	50 (30,5)
≥ 30,0	29 (18,0)	28 (17,1)
Missing data	2 (1,2)	1 (0,6)
Antal lokationer med metastaser, n (%)		
1	21 (13,0)	32 (19,5)

	INAVO120	
	Inavolisib[a] n = 161	Placebo[a] n = 164
2	59 (36,6)	46 (28,0)
≥ 3	81 (50,3)	86 (52,4)
Lokation af metastaser, n (%)		
Visceral[c]	132 (82,0)	128 (78,0)
Lever	77 (47,8)	91 (55,5)
Lunge	66 (41,0)	66 (40,2)
Kun knogle[d]	5 (3,1)	6 (3,7)
Endokrin resistens, n (%)		
Primær resistens	53 (32,9)	58 (35,4)
Sekundær resistens	108 (67,1)	105 (64,0)
Manglende data	0	1 (0,6)
Tidligere neoadjuverende eller adjuverende kemoterapi, n (%)	132 (82,0)	137 (83,5)
Tidligere neoadjuverende eller adjuverende endokrin behandling, n (%)		
Samlet	160 (99,4)	163 (99,4)
Kun aromatasehæmmer	60 (37,3)	71 (43,3)
Kun tamoxifen	82 (50,9)	73 (44,5)
Aromatasehæmmer og tamoxifen	18 (11,2)	19 (11,6)
Tidligere neoadjuverende eller adjuverende CDK4/6-hæmmer, n (%)	3 (1,9)	1 (0,6)

[a] I kombination med palbociclib og fulvestrant.
[b] Race blev rapporteret af patienten.
[c] Visceral sygdom defineres som involvering af lunger, lever, hjerne, pleura eller peritoneum.
[d] Patienter med kun målbar knoglesygdom var ikke inkluderet; patienter med sygdom begrænset til knogler, men med lytiske læsioner eller både lytiske og blastiske læsioner samt mindst én målbar bløddelskomponent (som defineret ifølge RECIST v1.1), var inkluderet.

Medicinrådets vurdering af population

Baselinekarakteristika var velbalancerede mellem de to arme. Patienternes mediane alder var omkring 53-54 år og lidt over 60 % af patienter var i ECOG performance status 0. Patienterne havde høj sygdomsbyrde hvor over 50 % af patienterne havde metastaser i 3 eller flere organer. Der var flere patienter ≥ 65 år i placeboarmen (20,7 %) end i inavolisib-armen (15,5 %).

Medicinrådet har ikke kendskab til publikationer eller rapporter over danske patienter med *PIK3CA*-muteret ER+/HER2-neg brystkræft. En nyere population af Garly et al. [7] beskriver karakteristika af danske patienter i 1. linjebehandling med palbociclib, heriblandt også endokrin resistente patienter i 1. linjebehandling med palbociclib i kombination med fulvestrant. Patienterne var ældre end i INAVO120-studiet (gennemsnitsalder på 66,8 år vs. 54,0 i INAVO120-studiet) og havde lidt flere viscerale metastaser sammenlignet med danske patienter (ca. 80 % i INAVO120 vs. 65,3 % i Garly et al. [7]). Derudover var andelen af danske patienter med metastaser begrænset til knoglerne højere end i INAVO120-studiet (20,8 % vs. ca. 3,5 %), hvilket skyldes, at patienter med udelukkende knoglemetastaser blev ekskluderet fra deltagelse i studiet. Desuden adskiller studiepopulationen i INAVO120-studiet sig fra den danske patientgruppe ved, at færre deltagere tidligere har modtaget behandling med en CDK4/6-hæmmer. I dansk klinisk praksis forventes det, at flere patienter har modtaget adjuverende behandling med en CDK4/6-hæmmer end tilfældet var i INAVO120-studiet. Det er usikkert, hvordan tidligere behandling med en CDK4/6-hæmmer vil påvirke den efterfølgende genbehandling med en CDK4/6-hæmmer men formentlig vil effekten være mindre end hos patienter, der er CDK4/6-hæmmer-naive. Det vil dog gælde for både interventions- og komparatorarmen.

Overordnet vurderes ovennævnte forskelle ikke at påvirke overførbarheden af studieresultaterne til dansk klinisk praksis væsentligt og studiepopulationen i INAVO120-studiet er samlet set repræsentativ for en forventet patientpopulation i dansk klinisk praksis. En ældre patientpopulation i dansk klinisk praksis sammenlignet med INAVO120-studiet betyder, at flere patienter i dansk klinisk praksis potentielt vil afbryde behandlingen med inavolisib på grund af bivirkninger, da ældre patienter ofte har mere komorbiditet og mindre tolerance over for bivirkninger end yngre patienter. Alderen hos patienterne forventes kun i mindre grad at påvirke den relative forskel mellem inavolisib og placebo.

2.3.2 Intervention

Inavolisib administreres oralt som én tablet (9 mg) én gang dagligt. Behandlingen gives indtil sygdomsprogression eller uacceptabel toksicitet.

Inavolisib gives i kombination med:

- Palbociclib – 125 mg dagligt (125 mg tablet én gang dagligt) i 21 dage efterfulgt af 7 dages pause
- Fulvestrant – 500 mg intramuskulær injektion ved dag 1 og 15 i den første cyklus, efterfulgt af injektion på dag 1 i de efterfølgende 28 dages behandlingscyklusser

Behandlingerne gives indtil sygdomsprogression eller uacceptabel toksicitet.

Patienter, der stoppede på et forsøgspræparat på grund af uacceptable bivirkninger, kunne fortsætte med at modtage de øvrige forsøgspræparater i deres tildelte behandlingsregime. Dosisreduktioner på inavolisib og palbociclib var tilladt men ikke på fulvestrant.

Medicinrådets vurdering af intervention
Ved anbefaling af inavolisib vil dosering i dansk klinisk praksis svare til doseringen i INAVO120-studiet. I dansk klinisk praksis stopper patienter ikke i behandling med fulvestrant pga. uønskede hændelser.

2.3.3 Komparator

Ansøger har valgt studiets placeboarm som komparator bestående af:

- Placebo
- Palbociclib – 125 mg dagligt (125 mg tablet én gang dagligt) i 21 dage efterfulgt af 7 dages pause
- Fulvestrant – 500 mg intramuskulær injektion ved dag 1 og 15 i den første cyklus, efterfulgt af injektion på dag 1 i de efterfølgende 28 dages behandlingscyklusser

Behandlingerne gives indtil sygdomsprogression eller uacceptabel toksicitet.

Medicinrådets vurdering af komparator
Medicinrådet anvender studiets komparatorarm i hovedanalysen på trods af usikkerhed omkring hvor repræsentativ effekten på OS er sammenlignet med dansk standardbehandling, bestående af enten abemaciclib eller ribociclib i kombination med fulvestrant, se afsnit 1.4. Afvigelsen mellem studiets komparatorarm og dansk klinisk praksis søges belyst vha. en følsomhedsanalyse.

2.3.4 Effektmål

Fra INAVO120-studiet foreligger data på PFS, OS, ORR, DoR, BOR, CBR, HRQoL (EQ-5D-5L og EORTC QLQ-C30) samt sikkerhed.

Medicinrådets vurdering af effektmål
Medicinrådet vurderer, at effektmålene er relevante i relation til livsforlængende onkologisk behandling, og inkluderer data på PFS, OS, HRQoL og sikkerhed i vurderingen. Data på øvrige effektmål fremgår i bilag.

2.4 Sammenligning af effekt

2.4.1 Analysemetode for sammenligning af effekt

Ansøgers valg af analysemetode
Ansøger har anvendt den direkte sammenligning af inavolisib + palbociclib + fulvestrant med placebo + palbociclib + fulvestrant i INAVO120-studiet [13,24]. Data stammer fra data-cut-off 15. november 2024 efter median opfølgningstid på 34,2 og 32,3 mdr. i hhv. inavolisib- og placeboarmen.

Tid-til-event udfald blev for hver behandlingsarm estimeret med KM-estimatoren og sammenlignet med en log-rank test stratificeret efter randomiseringsfaktorerne. Hazard ratioer og 95 % CI blev estimeret med en stratificeret Cox proportional hazards model.

Medicinrådets vurdering af analysemetode

Medicinrådet vurderer, at den direkte sammenligning i INAVO120-studiet kan ligge til grund for vurderingen, da studiepopulationen forventes at svare til en dansk patientpopulation. Afvigelsen mellem studiets komparator og nuværende standardbehandling i Danmark medfører usikkerhed i vurderingen og vil blive undersøgt i følsomhedsanalyser i den sundhedsøkonomiske analyse.

2.4.2 Oversigt over effektestimater

Tabel 3 giver en oversigt over effektestimater og sikkerhedsdata fra ITT-populationen i INAVO120-studiet ved data-cut-off 15. november 2024 [13,26].

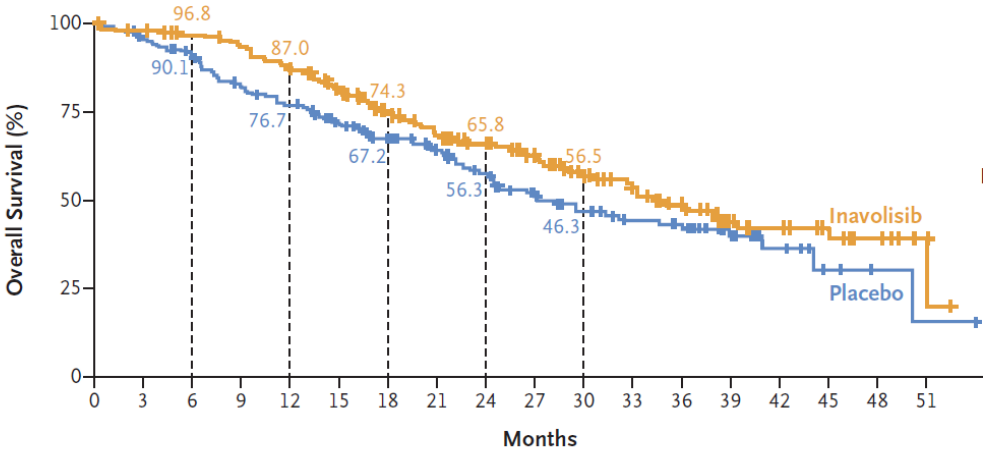
Tabel 3. Oversigt over effekt og sikkerhed fra INAVO120-studiet

Effektmål	Inavolisib* (n = 161)	Placebo* (n = 164)	Resultat
OS			
Hændelser, n (%)	[redacted]	[redacted]	
Median, mdr. (95 % CI)	34,0 (28,4; 44,8)	27,0 (22,8; 38,7)	7,0 mdr.
2-års rate (95 % CI)	65,8 % [redacted]	56,3 % [redacted]	9,5 %-point [redacted]
HR (95 % CI)			**0,67 (0,48; 0,94)**
PFS			
Hændelser, n (%)	103 (64,0)	141 (86,0)	
Median, mdr. (95 % CI)	17,2 (11,6; 22,2)	7,3 (5,6; 9,2)	9,9 mdr.
2-års rate (95 % CI)	41,8 % [redacted]	16,7 % [redacted]	25,1 %-point [redacted]
HR (95 % CI)			**0,42 (0,32; 0,55)**
Sikkerhed	**n =161**	**n = 163**	
Uønskede hændelser ≥ grad 3, n (%)	152 (94,4 %)	140 (85,9 %)	8,5 %-point
Alvorlige uønskede hændelser, n (%)	44 (27,3 %)	22 (13,5 %)	13,8 %-point
Behandlingsophør grundet uønskede hændelser, n (%)	14 (8,7 %)	1 (0,6 %)	8,1 %-point

*I kombination med palbociclib og fulvestrant.

2.4.3 Samlet overlevelse (OS)

OS-data fra INAVO120-studiet fremgår af Tabel 3 og Figur 2 viser Kaplan-Meier (KM)-plot for OS [13].



No. at Risk

Inavolisib	161	155	149	142	131	114	99	88	78	67	54	43	34	22	19	13	7	1
Placebo	164	155	142	127	119	104	90	77	63	48	42	36	32	18	10	4	2	1

Figur 2. KM-plot for OS i ITT-populationen i INAVO120-studiet.

OS-subgruppeanalyser fremgår af Bilag 2, afsnit 10.1.

Bilag 2, afsnit 10.2 giver oversigt over efterfølgende behandling. Ud af de 111 patienter i inavolisibarmen der afbrudte behandlingen modtog 83 (74,8 %) patienter 2. linjebehandling og 48 (43,2 %) patienter modtog behandling i 3. eller senere linje. Ud af de 144 patienter i placeboarmen der afbrudte behandlingen modtog 109 (75,7 %) patienter 2. linjebehandling og 56 (38,9 %) patienter modtog behandling i 3. eller senere linje. Den mest markante forskel mellem grupperne var, at flere patienter i placeboarmen modtog efterfølgende behandling med kemoterapi i 2. linje og med enten trastuzumab deruxtecan eller sacituzumab govitecan (*antibody-drug conjugates* (ADC´er) i 3. eller senere behandlingslinje.

Medicinrådets vurdering af OS

INAVO120-studiet viser, at patienterne lever længere på behandling med inavolisib sammenlignet med placebo. Dette gør sig gældende, selvom en større andel af patienterne i placeboarmen har modtaget efterfølgende behandling med enten kemoterapi eller ADC´er sammenlignet med patienterne i inavolisib-armen.

[redacted] % af patienterne i inavolisib-armen sammenlignet med [redacted] % af patienterne i placeboarmen var døde ved data-cuttet den 15. november 2024. Forskellen i median OS var 7,0 mdr. (34,0 vs. 27,0 mdr.), forskel i 2-års OS-rate var 9,5 %-point (65,8 % vs. 56,3 %) og hazardratioen var 0,67 (95 % CI: 0,48; 0,94). De to kurver begynder at adskille sig ved ca. 3 mdr. og forbliver adskilte indtil ved ca. 40 mdr. hvor armene nærmer sig, hvilket kan skyldes censureringer og at der er få patienter ”at risk” på det tidspunkt eller at der ikke er forskel mellem armene efter 40 mdr.

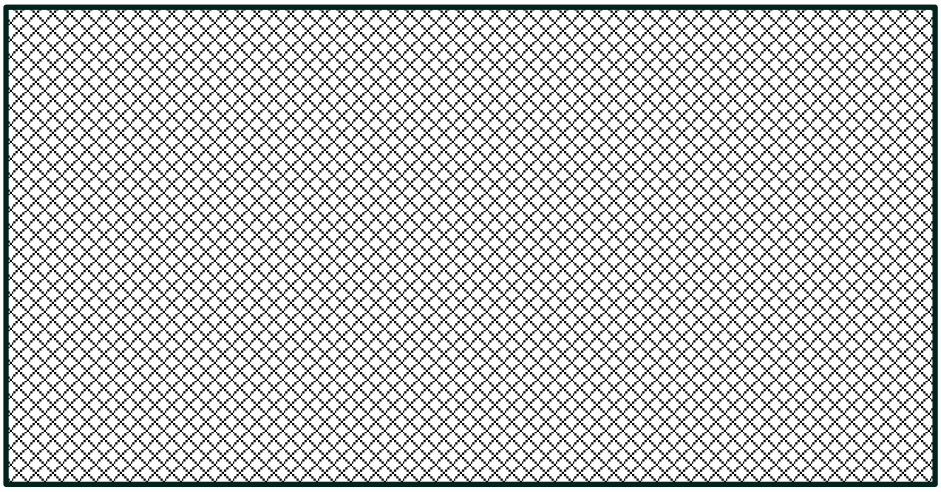
Effekten er sammenlignelig hos patienter med primær og sekundær resistens, se subgruppeanalyser i afsnit 10.1. Subgruppeanalyser indikerer, at effekten af inavolisib er dårligere hos patienter ≥ 65 år (median OS 14,4 mdr. vs. ikke nået og en hazardratio på 1,65 (95 % CI: 0,77; 3,51) vs. 0,65 (95 % CI: 0,46; 0,92) hos patienter < 65 år), men der er tale om en ikke præspecificeret subgruppeanalyse med få patienter (25 og 34 patienter ≥ 65 år i hhv. inavolisib- og placeboarmen). I EMA´s EPAR vedr. inavolisib bemærkes det, at alder i sig selv ikke forventes at have direkte indflydelse på behandlingseffekten [25], men at ældre patienter ofte har mere komorbiditet og mindre tolerance over for bivirkninger end yngre patienter. Dette kan betyde, at flere patienter i dansk klinisk praksis potentielt vil afbryde behandling med inavolisib på grund af bivirkninger. Dette stemmer overens med, at forekomsten af bivirkninger og alvorlige bivirkninger, der fører til dosisjusteringer af enhver studiemedicin, er numerisk højere hos patienter ≥ 65 år (79,2 % vs. 68,1 %) [20]. Det fremhæves i produktresuméet, at der er begrænset data for effekten hos patienter ≥ 65 år [20]. 39 % af patienterne var fra Nordamerika eller Vesteuropa (prædefineret subgruppe) og her var effekten mindre sammenlignet med andre regioner, se subgruppeanalyser i afsnit 10.1. Der er ingen biologisk begrundelse for, hvorfor behandlingseffekten skulle være mindre udtalt blandt patienter fra Nordamerika/Vesteuropa i denne stærkt biomarkør-selekterede population [25].

Ekstrapolering af OS til brug i den sundhedsøkonomiske analyse
For at estimere de samlede forventede sundhedsgevinster og omkostninger forbundet med at anvende inavolisib i kombination med palbociclib og fulvestrant sammenlignet med palbociclib og fulvestrant, er det nødvendigt at ekstrapolere de observerede overlevelsesdata fra INAVO120-studiet (data-cut-off: 15. november 2024). Dette skyldes, at opfølgningen i studiet er kortere end tidshorisonten i den sundhedsøkonomiske analyse.

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

Til at ekstrapolere det observerede OS-data for interventions- og komparatorarmen har ansøger testet 7 standard parametriske fordelinger, se Figur 16 og Figur 18 i bilag 11.1.

Ansøger modellerer OS-data i de to behandlingsarme med gamma fordelinger, se Figur 3. Fordelingerne er udvalgt på baggrund af visuelt fit til KM-data og formen på de udglattede hazardfunktioner for de standard parametriske funktioner, se Figur 16 til Figur 19 i bilag 11.1. Ansøger validerer og sammenligner herudover OS-rater for komparatorarmen i år 3-6 med OS-raterne fra det ansøger benævner Flatiron RWD. Disse OS-rater bygger på amerikansk data fra et retrospektivt, observationsstudie, hvori der indgik elektroniske patientjournaldata fra 339 patienter med endokrin resistent metastatisk ER+/HER2-neg brystkræft. Alle patienterne havde fået konstateret tilbagefald mellem 2015 og 2023 og var påbegyndt 1. linjebehandling med palbociclib + fulvestrant inden for 90 dage efter diagnosen. Af disse havde 82 en *PIK3CA*-mutation.



Figur 3. De observerede og estimerede OS-kurver for inavolisib + palbociclib + fulvestrant (gammafordeling) og palbociclib + fulvestrant (gammafordeling) i ansøgers analyse, korrigeret for baggrundsdødeligheden.

De estimerede OS-rater ved brug af de forskellige parametriske modeller, samt den mediane og gennemsnitlige OS ved anvendelse af disse modeller er præsenteret i Tabel 24 og Tabel 25 i Bilag 11.1.

Medicinrådets vurdering af ekstrapolerede data for samlet overlevelse
Medicinrådet anvender, som ansøger, gammafordelingen til at modellere OS-kurvernes forløb for begge arme. Medicinrådet vurderer, at denne fordeling estimerer de klinisk mest plausible OS-kruver og -rater, da de modellerede kurver både har et relativt godt visuelt fit til KM-data og de udglattede hazardfunktioner frem til år 5, samtidig med at kurverne langsom konvergerer frem mod år 15, hvor der i begge arme estimeres at være ca. 0,5 % i live.

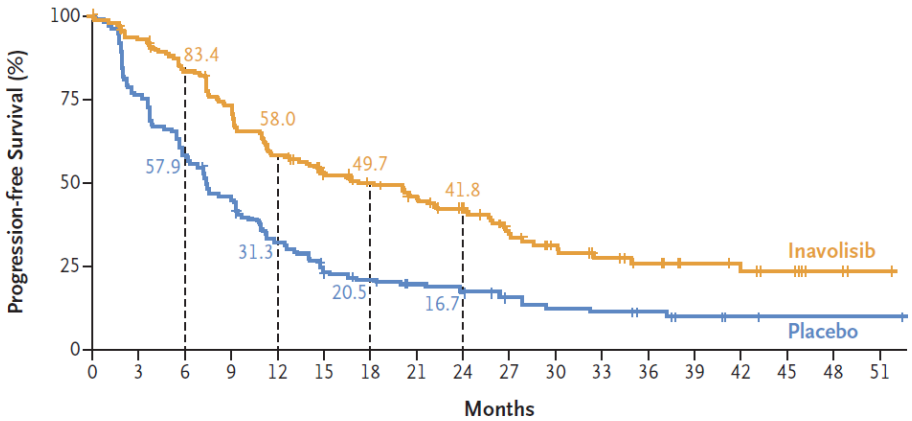
Komparatorarmen i INAVO120-studiet afviger fra dansk klinisk praksis hvor behandling med palbociclib hos endokrin resistente patienter er blevet vurderet til at være forbundet med lavere effekt på OS end abemaciclib eller ribociclib [21]. Dette vurderes ikke at påvirke den relative risiko (da palbociclib gives i begge arme) men kan være af betydning for den absolutte forskel i OS-rater mellem armene i INAVO120-studiet, hvor effekten i komparatorarmen muligvis er underestimeret i forhold til den forventede effekt i dansk klinisk praksis. Denne usikkerhed i OS-effekten i komparatorarmen undersøges i en følsomhedsanalyse, hvori OS-kurven i komparatorarmen modelleres med den eksponentielle fordeling. Denne fordeling vælges, da den estimerer en højere OS-gevinst i komparatorarmen ved år 10 (5,8 % vs. 3,7 % i hovedanalyse) uden at der estimeres en markant anden andel af langtidsoverlevere ved år 15 end den, som estimeres i interventionsarmen (ca. 0,5 % i begge arme). Denne følsomhedsanalyse benævnes følsomhedsanalyse 1 og estimerer en større andel langtidsoverlevere i komparatorarmen ift. hovedanalysen.

Medicinrådet vurderer, at der med nuværende dansk klinisk praksis vil være en lille andel af patienterne, som vil være i live ved år 10 og 15. Til trods for, at Medicinrådet vurderer,

at det er klinisk mest plausibelt at denne andel vil være omkring 0,5 % i år 15 i begge behandlingsarme, kan det ikke udelukkes, at andelen af langtidsoverlevere ved år 10 og 15 reelt vil være en smule højere i interventionsarmen eller begge arme end det er estimeret i Medicinrådets hovedanalyse. Der udføres derfor to følsomhedsanalyser, som har til formål at teste analysens følsomhed overfor ændringer i andelen af langtidsoverlevere. I følsomhedsanalyse 2 anvendes den eksponentielle fordeling i interventionsarmen, mens gammafordelingen fastholdes for komparator armen. Herved estimeres en større andel af langtidsoverlevere i interventionsarmen ift. hovedanalysen. Følsomhedsanalyse 3 kombinerer de to øvrige følsomhedsanalyser, idet den eksponentielle fordeling anvendes i begge behandlingsarme. Herved estimeres en større andel af langtidsoverlevere i begge arme ift. hovedanalysen. Resultatet af følsomhedsanalyserne fremgår af Tabel 18 og de forskellige figurer, som viser følsomhedsanalyse 1-3 fremgår af bilag 11.5.

2.4.4 Progressionsfri overlevelse (PFS)

PFS-data fra INAVO120-studiet fremgår af Tabel 3 og Figur 4 viser KM-plot for PFS [13].



No. at Risk

Inavolisib	161	146	129	112	89	73	65	57	46	32	25	19	15	11	10	7	3	1
Placebo	164	125	95	74	50	34	30	24	21	14	11	10	8	4	2	1	1	1

Figur 4. KM-plot for PFS i ITT-populationen i INAVO120-studiet.

PFS-subgruppeanalyser fremgår af Bilag 2, afsnit 10.3.

Medicinrådets vurdering af progressionsfri overlevelse
INAVO120-studiet viser, at patienterne har længere PFS ved behandling med inavolisib sammenlignet med placebo.

64,0 % af patienterne i inavolisibarmen sammenlignet med 86,0 % af patienterne i placeboarmen var progredieret efter median opfølgningstid på 34,2 og 32,3 mdr. i hhv. inavolisib- og placeboarmen. Den absolutte forskel i median PFS var 9,9 mdr. (17,2 vs. 7,3 mdr.), absolut forskel i 2-års PFS-rate var 25,1 %-point (41,8 % vs. 16,7 %) og hazardratioen var 0,42 (95 % CI: 0,32; 0,55).

Der ses samme trend vedr. PFS-effekten som der ses ved OS hos patienter ≥ 65 år (HR = 0,96 (95 % CI: 0,50; 1,83) vs. 0,44 (95 % CI: 0,32; 0,60) hos patienter < 65 år) og hos

patienter fra Nordamerika/Vesteuropa (HR = 0,73 (95 % CI: 0,47; 1,15)), se Bilag 2, afsnit 10.3.

Afvigelsen mellem studiets komparatorarm og dansk klinisk praksis vurderes ikke at medføre usikkerhed omkring PFS-effekten, da alle tre CDK4/6-hæmmere vurderes at være lige effektive til at forsinke sygdomsprogression [21].

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

Som for samlet overlevelse er det nødvendigt at ekstrapolere PFS-data fra INAVO120-studiet (data-cut-off: 15. november 2024). Ansøger benævner disse data PFS1 og de anvendes i den sundhedsøkonomiske model til at modellere bevægelsen fra det progressionsfrie stadie (PF) til det første progredierede stadie (PD1), hvor patienter vil modtage 2. linjebehandling, se afsnit 4.2. Den sundhedsøkonomiske model modellerer også andelen af patienter, der progredierer på 2. linjebehandling og modtager 3. linjebehandling (PD2-stadiet). Denne bevægelse modelleres ved brug af PFS2-data (tid fra randomisering til progression på 2. linjebehandling) fra INAVO120-studiet, se afsnit 4.2.

Ansøger vurderer, at der ikke er proportionale hazards mellem behandlingsarmene og modellerer derfor PFS1-kurverne for interventions- og komparatorarmen med uafhængige modeller.

Til at ekstrapolere det observerede PFS1-data for intervention- og komparatorarmen har ansøger testet 7 standard parametriske fordelinger, se Figur 20 og Figur 21 i bilag 11.2.

Ansøger modellerer PFS1-data i de to behandlingsarme med log-logistiske fordelinger, se Figur 5. Fordelingerne er udvalgt på baggrund af visuelt fit til KM-data og statistisk fit, samt hvordan de estimerede PFS1-rater for komparatorarmen følger PFS-raterne fra Flatiron RWD [27] (se Tabel 26 og Tabel 27 i bilag 11.2 og en beskrivelse af Flatiron RWD under Ekstrapolering af OS til brug i den sundhedsøkonomiske analyse i afsnit 2.4.3). PFS1-kurverne er modelleret, så de ikke kan overstige OS-kurverne.
De estimerede PFS1-rater ved brug af de forskellige parametriske modeller, samt den mediane og gennemsnitlige PFS1 ved anvendelse af disse modeller præsenteret i Tabel 26 og Tabel 27 i Bilag 11.2.

[redacted]

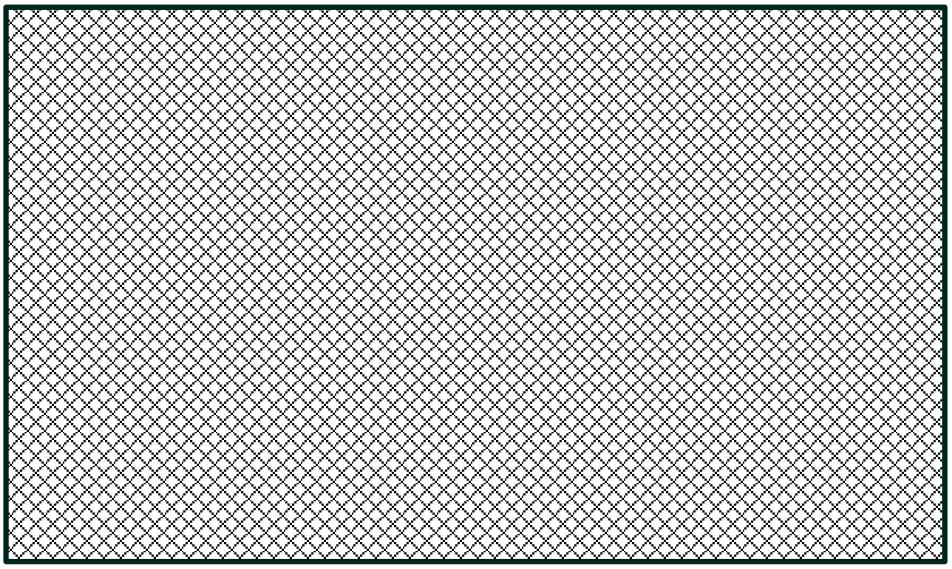
Figur 5. De observerede og estimerede PFS1-kurver for inavolisib + palbociclib + fulvestrant (log-logistisk fordeling) og palbociclib + fulvestrant (log-logistisk fordeling) i ansøgers analyse

Medicinrådets vurdering af ekstrapolerede data for PFS1

Medicinrådet bemærker at PFS1-kurven i interventionsarmen omkring måned 105 korrigeres af OS-kurven og efterfølgende følger denne, se Figur 5 og Figur 34 i bilag 11.6. Medicinrådet vurderer, at det ikke er klinisk plausibelt, at en andel af patienterne i interventionsarmen aldrig vil progrediere, og det forventes desuden, at langt størstedelen af patienterne vil nå at afslutte 2. linjebehandling og opstarte 3. linjebehandling (overgangen der modelleres vha. proxy for PFS2, se afsnit 4.2). Det er kun muligt at modellere et sådan patientforløb i modellen, hvis gammafordelingen anvendes til at modellere både PFS1- og proxy for PFS2-kurverne i interventionsarmen. Samtidigt modellerer gammafordelingen kurver, som har et relativt godt visuelt fit til KM-data og estimerer klinisk plausible PSF1- og proxy for PFS2-rater for interventionsarmen. Medicinrådet vælger derfor at anvende denne fordeling til at modellere både PFS1- og proxy for PFS2 i hovedanalysen.

I komparatorarmen anvender Medicinrådet ligeledes gammafordeling til at modellere både PFS1- og proxy for PFS2-kurverne. Dettes skyldes, at PFS1- og proxy for PFS2 i komparatorarmen ellers vil krydse interventionsarmen.

De modellerede PFS1-kurver i Medicinrådets hovedanalysen fremgår af Figur 6. Ansøgers og Medicinrådets modellering af proxy for PFS2 samt Markov tracet, som estimeres i Medicinrådets hovedanalyse, fremgår af afsnit 4.2.



Figur 6. De observerede og estimerede PFS1-kurver for inavolisib + palbociclib + fulvestrant (gamma fordeling) og palbociclib + fulvestrant (gamma fordeling) i Medicinrådets analyse

2.5 Sammenligning af sikkerhed

Sikkerhedsdata er baseret på alle patienter, der fik minimum én dosis studiemedicin. Data stammer fra data-cut-off 15. november 2024 efter median opfølgningstid på 34,2 og 32,3 mdr. i hhv. inavolisib- og placeboarmen.

Patienter i inavolisibarmen modtog inavolisib i median 13,1 måneder; palbociclib i 13,8 måneder; og fulvestrant i 14,1 måneder. De mediane relative dosisintensiteter (RDI) var henholdsvis 95,4 %, 83,8 % og 94,7 %. Patienter i placeboarmen modtog placebo i median 7,5 måneder; palbociclib i 7,2 måneder; og fulvestrant i 7,5 måneder. De mediane RDI'er var 86,7 % for palbociclib og 94,1 % for fulvestrant [13].

Tabel 4 giver en oversigt over sikkerhedsdata fra INAVO120-studiet, Tabel 5 giver en oversigt over dosisreduktioner og pauseringer og
Tabel 6 giver en oversigt over udvalgte uønskede hændelser rapporteret hos ≥ 20 % af patienterne i én af armene [13].

Tabel 4. Oversigt over sikkerhedsdata fra INAVO120 [13]

	Inavolisib* N = 161	Placebo* N = 163	Absolut forskel
Uønskede hændelser ≥ 1 % af patienterne (alle grader), n (%)	161 (100)	163 (100)	0 %-point
Uønskede hændelser ≥ grad 3, n (%)	152 (94,4)	140 (85,9)	8,5 %-point
Grad 3-4	146 (90,7)	138 (84,7)	6,0 %-point
Grad 5	6 (3,7)	2 (1,2)	2,5 %-point

	Inavolisib* N = 161	Placebo* N = 163	Absolut forskel
Alvorlige uønskede hændelser (SAE), n (%)	44 (27,3)	22 (13,5)	13,8 %-point
Behandlingsophør grundet uønskede hændelser, n (%)	14 (8,7)	1 (0,6)	8,1 %-point
Inavolisib/placebo	11 (6,8)	1 (0,6)	
Palbociclib	10 (6,2)	0	
Fulvestrant	6 (3,7)	0	

*I kombination med palbociclib og fulvestrant.

Tabel 5. Dosisreduktion og pausering i INAVO120 [13]

	Inavolisib* N = 161	Placebo* N = 163	Absolut forskel
Uønskede hændelser der fører til dosisreduktioner/pauseringer, n (%)	140 (87,0)	126 (77,3)	9,7 %-point
Inavolisib/placebo	117 (72,7)	67 (41,1)	31,6 %-point
Palbociclib	130 (80,7)	121 (74,2)	6,5 %-point
Fulvestrant	55 (34,2)	40 (24,5)	9,7 %-point
Uønskede hændelser der fører til dosisreduktioner, n (%)			
Inavolisib/placebo	24 (14,9)	6 (3,7)	11,2 %-point
Palbociclib	65 (40,4)	56 (34,4)	6,0 %-point
Uønskede hændelser der fører til pauseringer, n (%)			
Inavolisib/placebo	116 (72,0)	66 (40,5)	31,5 %-point
Palbociclib	119 (73,9)	106 (65,0)	8,9 %-point
Fulvestrant	55 (34,2)	40 (24,5)	9,7 %-point

*I kombination med palbociclib og fulvestrant.

Tabel 6. Oversigt over udvalgte uønskede hændelser der blev rapporteret hos ≥ 20 % af patienterne i én af armene [13]

	Inavolisib* (n = 161)		Placebo* (n = 163)	
	Alle grad	Grad 3-4	Alle grad	Grad 3-4
Neutropenia, n (%)	147 (91,3)	13 (82,6)	148 (90,8)	131 (80,4)
Thrombocytopenia, n (%)	80 (49,7)	22 (13,7)	75 (46,0)	8 (4,9)
Stomatitis and mucosal inflammation, n (%)	89 (55,3)	9 (5,6)	47 (28,8)	0
Anæmi, n (%)	64 (39,8)	11 (6,8)	62 (38,0)	3 (1,8)
Hyperglykæmi, n (%)	102 (63,4)	11(6,8)	22 (13,5)	0
Diarré, n (%)	84 (52,2)	6 (3,7)	26 (16,0)	0
Kvalme, n (%)	47 (29,2)	0	32 (19,6)	0
Udslæt, n (%)	43 (26,7)	0	32 (19,6)	1 (0,6)
Nedsat appetit, n (%)**	38 (23,5)	0	14 (8,6)	0
Træthed, n (%)**	38 (23,5)	0	21 (13,0)	2 (1,2)
Covid-19, n (%)**	37 (22,8)	3 (1,9)	17 (10,5)	1 (0,6)
Hovedpine, n (%)**	34 (21,0)	0	22 (13,6)	0
Leukopeni, n (%)**	28 (17,3)	11 (6,8)	40 (24,7)	17 (10,5)
Okulær toksicitet, n (%)	47 (29,2)	1 (0,6)	26 (16,0)	0

*I kombination med palbociclib og fulvestrant. ** Fra data-cut-off 29. september 2023. NR = ikke nået.

Patienter i behandling med inavolisib oplevede flere ≥ grad 3 uønskede hændelser (94,4 % vs. 85,9 %) og alvorlige uønskede hændelser (27,3 % vs. 13,5 %) end patienterne i placeboarmen. 3,7 % af patienterne i inavolisibarmen døde pga. uønskede hændelser sammenlignet med 1,2 % i placeboarmen. Ingen af de grad 5 uønskede hændelser blev af investigatorerne vurderet som relateret til forsøgsbehandlingen. De rapporterede grad 5 uønskede hændelser omfattede hjerneblødning, blodprop (*cerebrovascular accident*), gastrointestinal blødning, akut koronarsyndrom, dødsfald og Covid-19 i inavolisibarmen, samt Covid-19-pneumoni og hjertestop i placeboarmen [13]. Flere patienter i inavolisibarmen stoppede i behandling pga. af uønskede hændelser end i placeboarmen (8,7 % vs. 0,6 %) eller oplevede dosisreduktioner eller pauseringer (87,0 % vs. 77,3 %).

Sikkerhedsprofilen for inavolisib som tillæg til palbociclib og fulvestrant er primært præget af hyperglykæmi og gastrointestinale bivirkninger som stomatitis, kvalme, opkastning og diarré, se Tabel 6. Derudover er der øget risiko for okulær toksicitet,

hvilket omfattede tørre øjne (hos 14 patienter (8,7 %) i inavolisibarmen og 7 patienter (4,3 %) i placeboarmen) samt sløret syn (hos henholdsvis 8 (5,0 %) og 2 (1,2 %)). Alle hændelser var af grad 1 eller 2.

Medicinrådets vurdering af sikkerhed
INAVO120-studiet viser, at behandling med inavolisib i tillæg til palbociclib og fulvestrant er forbundet med flere og mere alvorlige bivirkninger. De vigtigste bivirkninger forbundet med behandling med inavolisib er gastrointestinale bivirkninger (diarré, kvalme, opkastning, stomatitis), udslæt og hyperglykæmi. Disse bivirkninger vil være belastende for patienterne, og en betydelig andel vil kræve behandling og ekstra lægebesøg.

Medicinrådet bemærker, at jf. produktresuméet var forekomsten af bivirkninger og alvorlige bivirkninger, der fører til dosisjusteringer af enhver studiemedicin, numerisk højere hos patienter ≥ 65 år (79,2 % vs. 68,1 %) i INAVO120-studiet [20].

2.6 Usikkerheder i datagrundlaget for klinisk effekt og sikkerhed

Nedenfor oplistes de usikkerheder, der er forbundet med vurderingen. De bidrager primært med strukturel usikkerhed i den sundhedsøkonomiske analyse, se Tabel 19.

- Komparatorarmen i INAVO120-studiet afviger fra dansk klinisk praksis, hvor palbociclib + fulvestrant er blevet vurderet som en dårligere behandlingen hvad angår OS end både abemaciclib + fulvestrant og ribociclib + fulvestrant. Dette kan potentielt overestimere den absolutte OS-effekt af inavolisib vs. placebo pga. suboptimal effekt i studiets komparatorarm sammenlignet med dansk standardbehandling.
    - *Betydning for den sundhedsøkonomiske analyse*: pga. potentiel risiko for overestimering af forskel i overlevelse udføres en følsomhedsanalyse, hvor der modelleres en bedre overlevelse i komparatorarmen.
- Patienterne i INAVO120-studiet er yngre end en forventet dansk patientpopulation. Dette kan betyde, at flere patienter i dansk klinisk praksis potentielt vil afbryde behandlingen med inavolisib på grund af bivirkninger, da ældre patienter ofte har mere komorbiditet og mindre tolerance over for bivirkninger end yngre patienter. Der er begrænset evidens for effekten hos patienter ≥ 65 år, hvilket fremhæves i inavolisibs produktresumé [20].
    - *Betydning for den sundhedsøkonomiske analyse*: Patienternes alder justeres til den gennemsnitlige alder for danske patienter (fra 54 år i INAVO120-studiet til 66,8 år for danske patienter). Alderen hos patienterne forventes kun i mindre grad at påvirke den relative forskel mellem inavolisib og placebo.
- Patienter med høj-risiko tidlig ER+/HER2-neg brystkræft kan modtage adjuverende behandling med en CDK4/6-hæmmer i dansk klinisk praksis. Dette afviger fra patientpopulationen i INAVO120-studiet, hvor meget få patienter havde modtaget neoadjuverende eller adjuverende behandling med en CDK4/6-hæmmer. Der er en

risiko for, at effekten kan være mindre hos patienter, som tidligere har modtaget adjuverende behandling med en CDK4/6-hæmmer.

- *Betydning for den sundhedsøkonomiske analyse*: Dette forhold gælder både for interventions- og komparatorarmen, og det er derfor usikkert, hvor stor indflydelse dette vil få for resultatet af den sundhedsøkonomiske analyse.

3. Opgørelse af helbredsrelateret livskvalitet

3.1 Inkluderede instrumenter for helbredsrelateret livskvalitet

Ansøger har afrapporteret helbredsrelateret livskvalitet (HRQoL) for tre instrumenter fra INAVO120-studiet; de sygdomsspecifikke instrumenter EORTC QLQ-C30 og BPI-SF, samt det generiske instrument EQ-5D-5L, se Tabel 7. Ansøger har ikke indsendt data fra EORTC-QLQ-BR23, som også blev målt i INAVO120-studiet.

Ansøger beskriver, at metastatisk brystkræft ikke kan helbredes med nuværende tilgængelige behandlinger og formålet med behandlingen er at forlænge patienternes liv og forsinke sygdomsprogression, samtidigt med at livskvalitet og evnen til at udføre daglige aktiviteter opretholdes [28]. Ansøger antager, at sygdomsprogression vil være forbundet med en stigning i smertesymptomer. Ansøger beskriver, at formålet med indsamling af HRQoL-data i INAVO120-studiet er at undersøge og måle patienternes sygdomsrelaterede smerter og dennes indvirkning på funktionsevnen.

Tabel 7. Oversigt over ansøgers inkluderede instrumenter til måling af helbredsrelateret livskvalitet

Instrument	Kilde	Anvendelse	Beskrivelse
EORTC QLQ-C30	INAVO120	Klinisk effekt	Se afsnit 3.1.1
BPI-SF	INAVO120	Klinisk effekt	Inddrages ikke da data er sammenlignelige med de øvrige instrumenter
EQ-5D-5L	INAVO120	Nytteværdier i PF og PD1-stadiet	Se afsnit 3.1.2 og 3.2.2.
EQ-5D-3L	Lloyd et. al. [29]	Nytteværdier i PD2-stadiet	Se afsnit 3.2.3

3.1.1 EORTCT-QLQ-C30

3.1.1.1 Instrument og studiedesign

EORTC-QLQ-C30 er et sygdomsspecifikt instrument, udviklet til at måle livskvaliteten hos patienter med kræft. I Bilag 5 findes der en beskrivelse af instrumentet.

3.1.1.2 Dataindsamling

Målinger blev udført ved baseline (før behandlingsstart) samt på dag 1 i hver 28-dages behandlingscyklus, startende fra cyklus 2 og fortsættende indtil behandlingsophør. Yderligere vurderinger blev foretaget ved behandlingsophør, under den 30-dages sikkerhedsopfølgning og i den efterfølgende opfølgningsperiode, herunder både post-behandlings- og overlevelsesopfølgning, med målepunkter, der strakte sig frem til måned 57 [30].

Deskriptive nøgletal (gennemsnit, standardafvigelse, median og interval) blev rapporteret for alle skalaer (symptomskalaer, funktionsdomæner og GHS/QoL) i EORTC QLQ-C30 for hvert måletidspunkt, samt for "værste smerte"-elementet i BPI-SF. Gennemsnitlig ændring fra baseline (og 95 % konfidensintervaller) blev rapporteret uafhængigt for hver behandlingsarm. Hvis under 50 % af spørgsmålene i den repræsentative skala blev besvaret blev besvarelserne betragtet som manglende.

Udfyldelsesgrad, compliance-rater og årsager til manglende data blev opsummeret for hvert måletidspunkt for hver behandlingsarm blandt alle randomiserede patienter. Compliance-raten blev baseret på det samlede antal patienter, der forventedes at udfylde spørgeskemaet på det pågældende tidspunkt [24]. Udfyldelsesgraden for hvert spørgeskema defineres som andelen af patienter, der har besvaret mindst ét spørgsmål ud af det samlede antal forventede patienter ved hvert besøg [30].

Afsnit 12.2 giver et overblik over hvor mange besvarelser, der er blevet indsamlet for hvert måletidspunkt. Udfyldelsesraterne for EORTC QLQ-C30 var høje ved baseline i begge behandlingsarme; 92,5 % i inavolisibarmen og 92,7 % i placeboarmen. Der er en tendens til, at udfyldelsesraten er højere i inavolisibarmen sammenlignet med placeboarmen, om end det er vanskeligt at tolke ved de senere cyklusser, hvor få patienter forventes at svare på spørgeskemaerne. Manglende besvarelser skyldes primært sygdomsprogression, forværring af almentilstand eller behandlingsophør.

3.1.1.3 Resultater

Tabel 32 i afsnit 12.3 opsummerer den gennemsnitlige score for EORTC QLQ-C30 ved baseline og alle tilgængelige besøg. Data præsenteres illustrativt grafisk i Figur 7.

[redacted]

Figur 7. Gennemsnitlig ændring fra baseline med 95 % CI i EORTC QLQ-C30 GHS/QoL [30]
Observationerne er baseret på data fra op til 305 unikke patienter (149 i inavolisib-armen og 156 i placebogruppen), som har udfyldt mindst én EORTC QLQ-C30 GHS/QoL-vurdering. *PRO completed* (n) = Antal patienter, der har udfyldt HRQoL-spørgeskemaet ved den pågældende cyklus. *PRO not completed* (n) = Antal patienter, der forventedes at svare, men som ikke gjorde det. Manglende besvarelser på visse tidspunkter skyldtes primært sygdomsprogression, forværring af almentilstand eller ophør af behandling. *PRO expected* (n) = Det samlede antal patienter, der var i studiet på det specifikke tidspunkt, og som derfor forventedes at afgive et svar.

3.1.2 EQ-5D-5L

3.1.2.1 Instrument og studiedesign

EQ-5D-5L er et standardiseret og generisk instrument, der anvendes til at måle helbredsrelateret livskvalitet [31]. EQ-5D-5L er Medicinrådets foretrukne instrument til at beskrive helbredsrelateret livskvalitet. Ved indsamling af EQ-5D-5L besvarelser indsamles desuden besvarelser på skalaen EQ VAS. I Bilag 5 findes der en mere detaljeret beskrivelse af EQ-5D instrumentet. Udvikling i patienternes besvarelser ang. deres helbredsrelateret livskvalitet præsenteres både ved brug af EQ VAS og EQ-5D-indekset, hvor EQ VAS alene beskriver patienternes oplevede livskvalitet, mens EQ-5D-5L-indekset

er vægtet med den generelle befolknings præferencer for patienternes afrapporterede helbredsrelateret livskvalitet.

Spørgeskemaerne blev administreret på samme vis som for EORTC-QLQ-C30, se afsnit 3.1.1.1.

Data fra EQ-5D-5L-indekset (nytteværdier) vil blive gennemgået i afsnit 3.2.

3.1.2.2 Dataindsamling

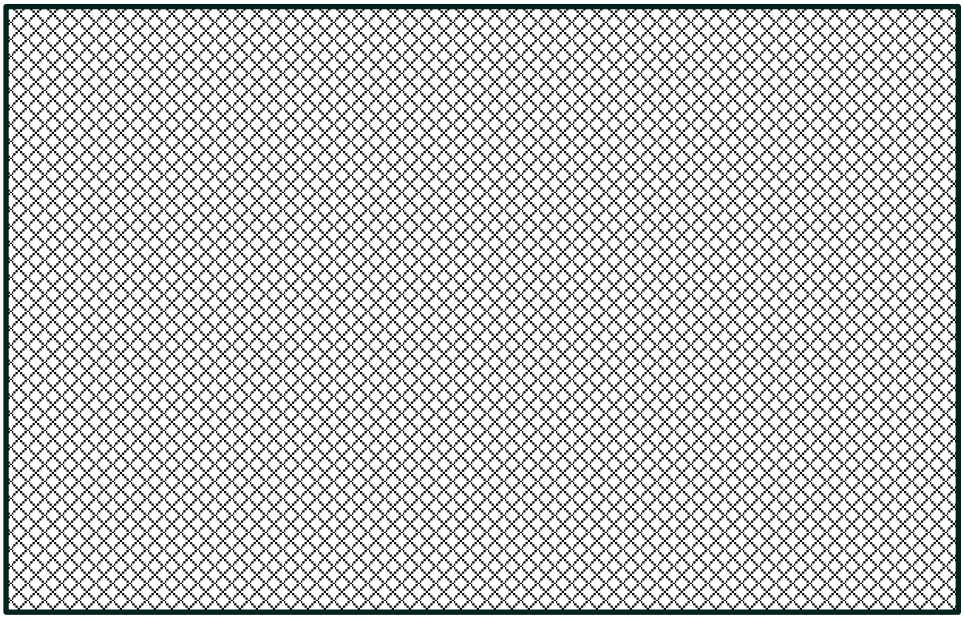
Målingerne foregik på samme tidspunkter som for EORTC QLQ-C30 og data stammer fra samme data-cut som EORTC QLQ-C30, se afsnit 3.1.1.2.

Afsnit 12.2 giver overblik over hvor mange besvarelser, der er blevet indsamlet på de forskellige måletidspunkter. Der ses samme mønster som ved EORTC QLQ-C30 med høje udfyldelsesrater ved baseline (93,1 % og 94,5 % i hhv. inavolisib- og placeboarmen) og en tendens til, at udfyldelsesraten er højere i inavolisibarmen på senere indsamlingspunkter sammenlignet med placeboarmen om end det er vanskeligt at tolke ved de senere cyklusser hvor få patienter forventes at svare på spørgeskemaerne.

3.1.2.3 Resultater

Figur 8 illustrerer grafisk den gennemsnitlig ændring over tid i EQ-5D-5L-index score med danske præferencevægte, se også Tabel 33 i afsnit 12.3.

Ansøger har ikke indsendt data fra EQ-VAS.



Figur 8. Gennemsnitlig ændring fra baseline i EQ-5D-5L-index-score med danske præferencevægte [32]

3.1.3 Medicinrådets vurdering af instrumenter for helbredsrelateret livskvalitet

Data fra EORTC QLQ-C30 og EQ-5D-5L-index-score viser, at tillæg af inavolisib oveni palbociclib + fulvestrant ikke forværrede patienternes helbredsrelaterede livskvalitet på trods af, at behandlingen er mere belastende for patienterne hvad angår uønskede hændelser jf. afsnit 2.5. Da HRQoL-data blev indsamlet på dag 1 i hver cyklus samt at både inavolisib og palbociclib gives kontinuerligt, forventes uønskede hændelser, der potentiel kan påvirke patienternes livskvalitet, at være opfanget ved HRQoL-dataindsamling.

Generelt skal resultaterne vedr. helbredsrelateret livskvalitet tages med forbehold, da data fra de senere måletidspunkter baserer sig på få patienter. Ansøger informerer, at manglende besvarelser skyldes sygdomsprogression, forværring af almen tilstand eller behandlingsophør, men disse er ikke blevet opgjort særskilt for hver arm. Det kan dermed ikke udelukkes, at besvarelserne i de to arme baserer sig på patienter med forskellige karakteristika.

Samlet vurderer Medicinrådet, at det på baggrund af det tilgængelige datagrundlag ikke er muligt at vurdere, om der er forskel i helbredsrelateret livskvalitet mellem de to arme, men der er ikke noget, der tyder på, at den helbredsrelaterede livskvalitet forværres ved tillæg af inavolisib til palbociclib + fulvestrant.

Da ansøger ikke har indsendt data på EQ-VAS har Medicinrådet ikke kunnet vurdere disse.

3.2 Nytteværdier

3.2.1 Datagrundlag anvendt til bestemmelse af nytteværdier

Tabel 8 viser datagrundlaget, som er anvendt til at bestemmelse af nytteværdierne i ansøgers analyse.

Tabel 8. Datagrundlag anvendt til bestemmelses af nytteværdierne

Instrument	Helbredsstadie	Præferencevægte	Kort beskrivelse
EQ-5D-5L	PF PD1	DK vægte	Fra INAVO120-studiet
EQ-5D-3L	PD2	UK vægte	Eksterne nytteværdi fra Lloyd et. al. [29]

PF = Progressionsfri sygdom; PD1 = progredieret på 1. linjebehandling; PD2 = progredieret på 2. linjebehandling.

Alle nytteværdier er aldersjusteret i overensstemmelse med Medicinrådets metodevejledning, således, at nytteværdierne i modellen er aftagende med tiden som følge af den øgede sygelighed og funktionsnedsættelse, der generelt kan være forbundet med en stigende alder [33].

3.2.2 Beregning af nytteværdier på baggrund af data fra INAVO120-studiet

I PF- og PD1-stadierne vurderer ansøger ikke, at der forskel i nytteværdierne mellem behandlingsarmene, og anvender derfor stadiespecifikke nytteværdier, som er uafhængige af, hvilken behandling patienterne modtager.

Ansøger antager, at manglende data i INAVO120-studiet er *missing-at-random* (MAR) og anvender en *linear mixed effects model (LMEM)* med et *random intercept,* hvorved der tages højde for, at hver patient kan besvare spørgeskemaet flere gange. Der er i modellen inkluderet følgende kovariater som fixed effects: helbredsstadie, tid siden randomisering, behandlingsarm, baseline-nytteværdi, alder, køn, baseline ECOG-performance status, samt studiets stratifikationsfaktorer (visceral sygdom, endokrin resistensstatus og region).

Ansøger vurderer, at nytteværdierne som estimeres i PD2 på baggrund af data fra INAVO120 bygger på for få observationer (n = 30) og at nytteværdierne i komparatorarmen er for høje ift. interventionsarmen i dette stadie (0,81 i komparatorarmen vs. 0,73 i interventionsarmen). Ansøger vælger derfor at anvende samme nytteværdi i PD2 for begge arme baseret på en ekstern kilde, se afsnit 3.2.3.

Ansøger har i analysen ikke inkluderet fald i den helbredsrelaterede livskvalitet som følge af uønskede hændelser.

3.2.3 Eksterne kilder

Ansøger anvender en nytteværdi fra den eksterne kilde Lloyd et. al. [29] til at estimere nytteværdien i PD2.

Lloyd et. al. [29] er et britisk vignette-studie fra 2026, der på baggrund af befolkningens præferencer estimerer nytteværdier for forskellige stadier af metastatisk brystkræft og relaterede bivirkninger. Helbredsstadierne blev udviklet på baggrund af en litteraturgennemgang og ekspertinterviews. Præferencer for helbredsstadierne blev udledt via standard gamble-metoden, hvor 100 repræsentativt udvalgte personer (deraf 50 kvinder) blev stillet over for hypotetiske valg mellem at leve i en given helbredstilstand eller tage en risiko for enten fuld helbredelse eller død. Nytteværdien for stabil sygdom uden bivirkninger blev vurderet til at være 0,715 blandt alle repræsentanter, mens de kvindelige repræsentanter vurderede nytteværdien ved sygdomsprogression til at være 0,505. Sidstnævnte anvendes som nytteværdi for PD2.

3.2.4 Resultater for nytteværdier

De nytteværdier, som anvendes i ansøgers analyse, fremgår af Tabel 9.

Tabel 9. Nytteværdier som anvendes i ansøgers analyse

Helbreds-stadie	Nytteværdi (95 % CI)	Antal besvarelser	Instrument	Præference-vægte	Kilde
PF	0,859 (0,845; 0,873)	2044	EQ-5D-5L	DK vægte	INAVO120
PD1	0,767 (0,747; 0,787)	278	EQ-5D-5L	DK vægte	INAVO120
PD2	0,505 (N/A)	50	Vignette-studie, hvor respondenter vurderer helbredstilstande vha. standard gamble-metoden bland britiske respondenter		Eksterne nytteværdi fra Lloyd et. al. [29]

N/A = Ikke tilgængelig; PF = Progressionsfri sygdom; PD1 = progredieret på 1. linjebehandling; PD2 = progredieret på 2. linjebehandling.

3.2.5 Medicinrådets vurdering af nytteværdierne

Medicinrådet anvender ansøgers tilgang til estimering af nytteværdier i PF- og PD1 stadiet og benytter de angivne nytteværdier for disse stadier. Medicinrådet bemærker dog, at de gennemsnitlige nytteværdier i PD1-stadiet er baseret på et begrænset antal besvarelser og derfor er behæftet med usikkerhed. For at belyse hvor robust resultaterne af analysen er overfor ændringer i denne nytteværdi, udfører Medicinrådet to følsomhedsanalyser, hvori det antages, at nytteværdien reduceres med 5 % (fra 0,767 til hhv. 0,729), og øges med 5 % (fra 0,767 til 0,805).

Nytteværdien i PD2-stadiet er estimeret ud fra et lavt antal britiske respondenter via et vignette-studie hvor respondenter vurderede helbredstilstande vha. standard-gamble-metoden. Medicinrådet vurderer at der er usikkerhed forbundet med denne nytteværdi og at der er risiko for, at ansøgers angivne nytteværdi i PD2-stadiet er underestimeret. Dette skyldes at nytteværdien som anvendes i PD2-stadiet er meget lav ift. de øvrige stadier og ift. tidligere vurderinger af lægemidler til behandling af metastatisk brystkræft i 3. linje foretaget i Medicinrådet. Med udgangspunkt i nytteværdier anvendt i tidligere vurderinger af lægemidler til behandling af metastatisk brystkræft, vælger Medicinrådet at anvende en nytteværdi på 0,729 i hovedanalysen, svarende til 5 % under nytteværdien i PD1-stadiet. Da der ligeledes er usikkerhed forbundet med denne værdi, udføres der to følsomhedsanalyser: én, hvor nytteværdien i PD2-stadiet sættes lig med nytteværdien i PD1-stadiet (0,767) og én, hvor nytteværdien i PD2-stadiet reduceres med 10 % i forhold til PD1-stadiet (0,690).

Overblik over nytteværdierne, som anvendes i Medicinrådets hovedanalyse samt følsomhedsanalyser fremgår af Tabel 10. Resultatet af følsomhedsanalyserne fremgår af Tabel 18.

Tabel 10. Overblik over nytteværdierne, som anvendes i Medicinrådets analyser

Analyse	PF	PD1	PD2
Medicinrådets hovedanalyse	0,859	0,767	0,729
Følsomhedsanalyser:			
Nytteværdi i PD1 reduceres med 5 % (sættes lig PD2)	0,859	0,729	0,729
Nytteværdi i PD1 øges med 5 %	0,859	0,805	0,729
Nytteværdi i PD2 øges med 5 % (sættes lig PD1)	0,859	0,767	0,767
Nytteværdi i PD2 reduceres med 10 % ift. PD1	0,859	0,767	0,690

4. Sundhedsøkonomisk analyse

Den sundhedsøkonomiske analyse er en *cost-utility*-analyse, der estimerer de inkrementelle omkostninger per vundet kvalitetsjusteret leveår (QALY) ved behandling med inavolisib + palbociclib + fulvestrant sammenlignet med palbociclib + fulvestrant.

Analysen er baseret på INAVO120-studiet. Ansøger anvender data for PFS, OS, samt helbredsrelateret livskvalitet, som allerede er beskrevet i afsnit 2.4.3, 2.4.4, 3, samt data for behandlingsvarighed af 1. linjebehandling og 2. linjebehandling og sikkerhed, som beskrives i afsnit 4.2 og 2.5.

4.1 Analyseperspektiv

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

Ansøger bruger aldersfordeling fra INAVO120-studiet til at udregne en vægtet baggrundsmortalitet, men bruger i øvrigt en gennemsnitlige startalder på 54 år til at aldersjustere nytteværdierne samt definere tidshorisonten på 46 år. Det er i modellen også muligt at anvende én gennemsnitlig startalder fremfor aldersfordelingen.

Medicinrådets vurdering af analyseperspektiv

Som beskrevet i afsnit 2.3.1 vurderer Medicinrådet, at danske patienter med *PIK3CA*-muteret ER+/HER2-negativ lokalt fremskreden eller metastatisk brystkræft er gennemsnitligt 67 år ved behandlingsopstart og ændrer derfor patienternes alder ved behandlingsstart til dette. For at anvendes samme tilgang til hvordan der korrigeres for

alder ifm. baggrundsmortaliteten og nytteværdier vælger Medicinrådet at anvende én gennemsnitlig startalder i modellen fremfor en aldersfordeling.

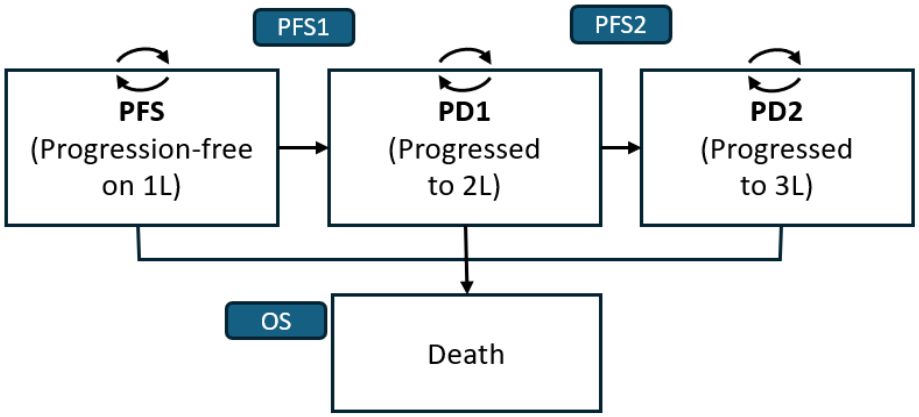
Når startalderen øges, vil en eventuel korrektion for baggrundsmortaliteten i de estimerede kurver indtræffe tidligere, ligesom aldersjustering af nytteværdierne vil tage udgangspunkt i en højere alder. Effektestimater som anvendes i den sundhedsøkonomiske analyse, er estimeret på baggrund af data fra INAVO120, hvor patienterne i gennemsnit var 54 år ved studiestart. Som det fremgår af afsnit 2.3.1, forventer Medicinrådet kun i begrænset omfang, at den højere alder vil påvirke overførbarheden af studiedata fra INAVO120-studiet til dansk klinisk praksis. Da patienterne har relativt dårlig prognose har ændring af startalder minimal betydning for analysens resultat.

Idet patienterne alder ved behandlingsstart øges i Medicinrådet hovedanalyse ændres tidshorisonten til 33 år.

4.2 Model

Ansøger har benyttet en *partitioned survival*-model til at estimere effekten og omkostninger forbundet med behandling med inavolisib + palbociclib + fulvestrant sammenlignet med palbociclib + fulvestrant. Modellen har en cykluslængde på en uge. Ansøger benytter Halvcykluskorrektion.

Strukturen i den sundhedsøkonomiske model er illustreret i Figur 9.



Figur 9. Modelstrukturen i ansøgers model

Der indgår i alt fire helbredsstadier i modellen. Disse er:

- **Progressionsfri sygdom (PF):** Patienten er progressionsfri. Alle patienter modtager initialt behandling med enten inavolisib + palbociclib + fulvestrant eller palbociclib + fulvestrant.
- **Første progression af sygdom (PD1):** Første progression af sygdommen er identificeret og 2. linjebehandling påbegyndes.

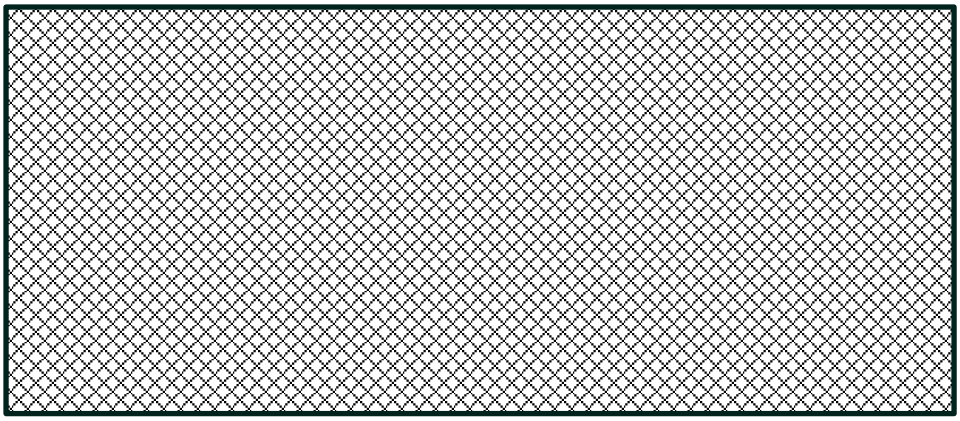
- **Anden progression af sygdom (PD2):** Anden progression af sygdommen er identificeret og 3. linjebehandling påbegyndes.
- **Død.**

I modellen starter alle patienterne i det progressionsfri stadie, hvorfra deres bevægelse gennem modellen baseres på ekstrapoleret PFS1-, proxy for PFS2-, og OS-data fra INAVO120-studiet, se afsnit 2.4.3, 3.2 og 2.4.4. Patienternes tid i PF-stadiet bestemmes ud fra de modellerede kurver for PFS1. Den tid patienterne tilbringer i PD1-stadiet bestemmes på baggrund af de modelleret PFS1-kurver og de modellers proxy for PFS2-kurver, som dækker over data for andelen af patienter, som er afsluttet 2. linjebehandling i INAVO120-studie. Hermed beregnes patienternes tid i PD1 som den andel patienter, der hverken befinder sig i PF-, PD2-stadiet eller er døde (dvs. forskellen mellem proxy for PFS2 og PFS1). Tiden i PD2 estimeres ud fra de modellerede kurver for proxy for PFS2 og OS, og beregnes som den andel af patienterne, der ikke er i PF-, PD1-stadiet eller døde (dvs. forskellen mellem OS og proxy for PFS2). Fra PD2-stadiet kan patienten udelukkende bevæge sig til det absorberende stadie død, som estimeres ud fra den modellerede OS-kurve.

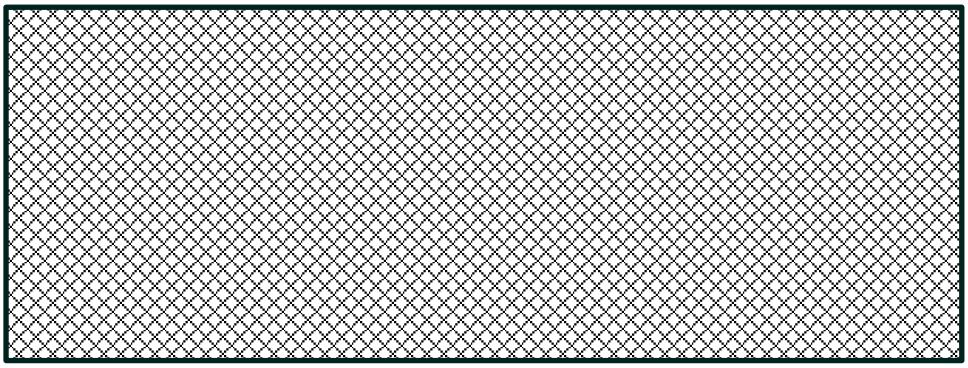
Behandlingsvarighed for intervention og komparator i PF-stadiet
Til at estimere den gennemsnitlige behandlingsvarighed for hhv. inavolisib, palbociclib og fulvestrant i interventionsarmen, samt palbociclib og fulvestrant i komparatorarmen, anvender ansøger *time-to-off treatment* (TTOT)-data fra INAVO120-studiet (data-cut-off: 15. november 2024) fra hver enkelt arm.

Til at ekstrapolere de observerede TTOT-data for intervention- og komparatorarmen har ansøger testet 7 standard parametriske fordelinger, se Figur 22 til Figur 28 i afsnit 11.3.

Da KM-data for hvert enkelt lægemiddel i hhv. interventions- og komparatorarmen ligger oveni hinanden (se Figur 22 og Figur 26), anvender ansøger samme type af parametriske fordeling til at ekstrapolere alle TTOT-kurverne. På baggrund af input fra klinikere og udelukkelse af kurver, som krydser PFS1, vælger ansøger at anvende en gammafordeling til at ekstrapolere TTOT-data for hver af behandlingerne, se Figur 10 og Figur 11.



Figur 10. De observerede og estimerede TTOT-kurver for inavolisib + palbociclib + fulvestrant (gammafordeling) i ansøgers analyse



Figur 11. De observerede og estimerede TTOT-kurver for palbociclib + fulvestrant (gammafordeling) i ansøgers analyse

Behandlingsvarighed for 2. linjebehandlingen i PD1-stadiet (proxy for PFS2)
Til at estimere den tid, som det antages, at patienterne befinder sig i PD1- og PD2-stadiet, anvender ansøger data for tiden fra påbegyndt 2. linjebehandling til afslutning af denne, som proxy for PFS2 fra hver enkelt arm i INAVO120-studiet (data-cut-off: 15. november 2024).

Ansøger vurderer, at der ikke er proportionale hazards mellem behandlingsarmene og modellerer derfor proxy for PFS2-kurverne for interventions- og komparatorarmen med uafhængige modeller.

Til at ekstrapolere de observerede proxy for PFS2-data for intervention- og komparatorarmen har ansøger testet 7 standard parametriske fordelinger, se Figur 29 og Figur 30 i bilag 11.4.

Ansøger modellerer proxy for PFS2-data i de to behandlingsarme med log-logistiske fordelinger, se Figur 12. Fordelingerne er udvalgt på baggrund af hvordan den estimerede proxy for PFS2-rater i komparatorarmen følger proxy for PFS2-raterne fra Flatiron RWD [27] (se Tabel 28 og Tabel 29 i bilag 11.4 og en beskrivelse af Flatiron RWD under Medicinrådets beskrivelse af ekstrapolering af OS i afsnit 2.4.3). Proxy for PFS2-kurverne er modelleret, så de ikke kan overstige PFS1-kurverne.

Den estimerede proxy for PFS2-rater ved brug af de forskellige parametriske modeller, samt den mediane og gennemsnitlige proxy for PFS2 ved anvendelse af disse modeller er præsenteret i Tabel 28 og Tabel 29 i Bilag 11.4.

[redacted]

Figur 12. De observerede og estimerede proxy for PFS2-kurver for inavolisib + palbociclib + fulvestrant (log-logistisk fordeling) og palbociclib + fulvestrant (log-logistisk fordeling) i ansøgers analyse

Medicinrådets vurdering af model

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

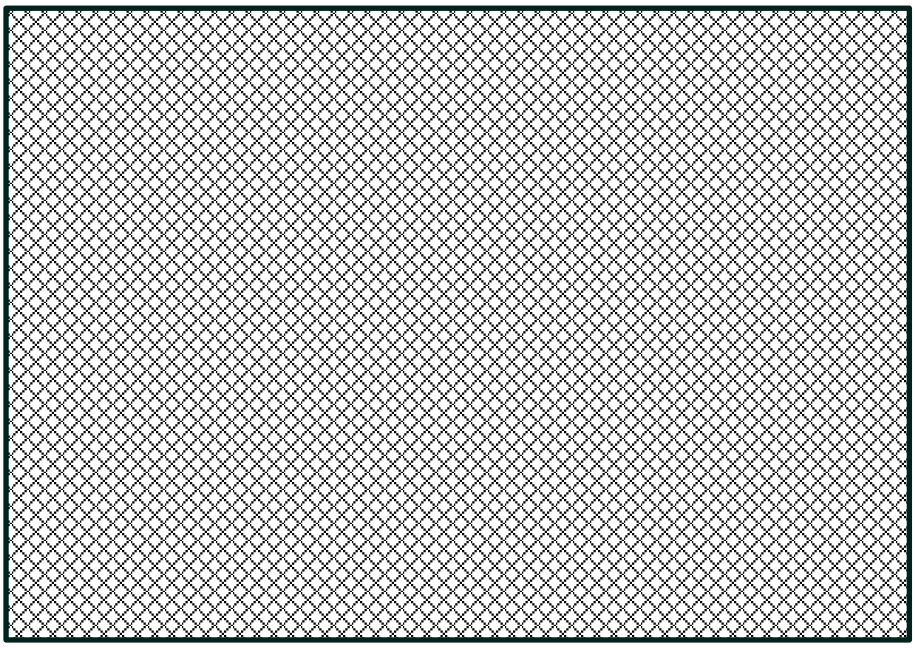
Medicinrådet bemærker at PFS2-kurven i interventionsarmen omkring måned 100 korrigeres af PFS1-kurven og efterfølgende følger denne, se Figur 12 og Figur 34 i bilag 11.6. Medicinrådet vælger derfor at ekstrapolere proxy for PFS2-kurverne med en gammafordeling, se yderligere beskrivelse i afsnit 2.4.3. Den modellerede proxy for PFS2-kurver i Medicinrådets hovedanalysen fremgår af Figur 13.

[redacted]

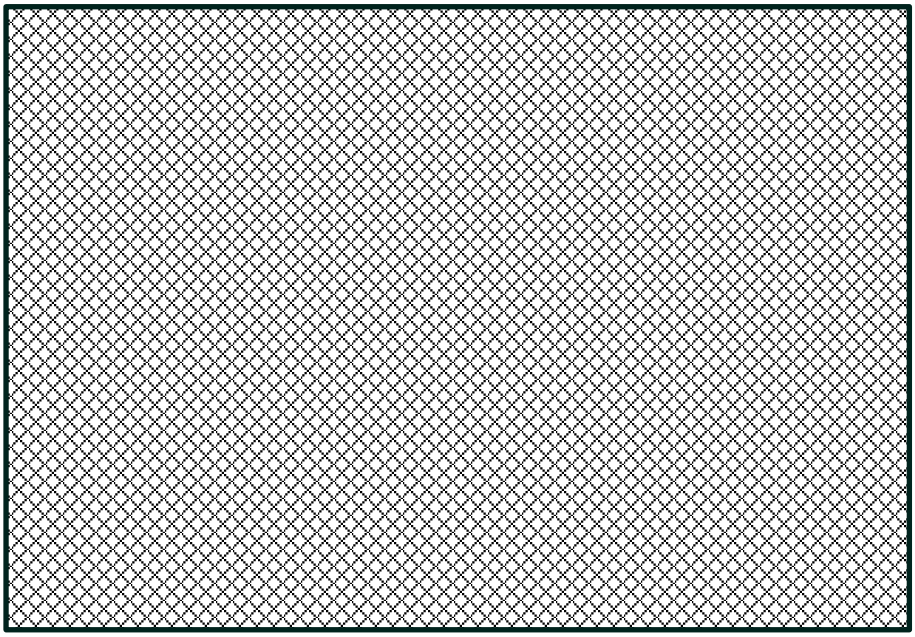
Figur 13. De observerede og estimerede proxy for PFS2-kurver for inavolisib + palbociclib + fulvestrant (gammafordeling) og palbociclib + fulvestrant (gammafordeling) i Medicinrådets hovedanalyse

Da der er usikkerhed om fordeling på stadier i PD1 og PD2 udføres der en følsomhedsanalyse, hvor proxy for PFS2-kurven modelleres med den eksponentielle fordeling i begge arme. I denne følsomhedsanalyse øges patienternes gennemsnitlige tid i PD1-stadiet, mens deres tid i PD2-stadiet mindskes. Resultatet af følsomhedsanalysen fremgår af Tabel 18.

I Figur 14 og Figur 15 ses, hvordan patienterne fordeler sig i de fire stadier over tid (Markov trace) i Medicinrådets hovedanalyse.



Figur 14. Markov trace for inavolisib + palbociclib + fulvestrant i Medicinrådets hovedanalyse



Figur 15. Markov trace for palbociclib + fulvestrant i Medicinrådets hovedanalyse

Tabel 11 viser den gennemsnitlig behandlingsvarighed, tid i henholdsvis PF-, PD1 og PD2-stadiet, samt overlevelse (OS) for hver behandlingsarm, som estimeres i Medicinrådets hovedanalyse.

Tabel 11. Gennemsnitlig behandlingsvarighed og OS, samt patienternes gennemsnitlige tid i PF, PD1 og PD2-stadiet i måneder i Medicinrådets hovedanalyse, ikke-diskonterede tal

Behandling	Behandlings-varighed, år	PF, år	PD1, år	PD2, år	OS, år
Inavolisib + palbociclib + fulvestrant	2,09	2,16	0,55	1,04	3,76
Palbociclib + fulvestrant	1,04	1,04	0,72	1,47	3,24

OS = Samlet overlevelse; PD1 = Første progression af sygdom og opstart af 3. linjebehandling; PD2 = Anden progression af sygdom og opstart af 3. linjebehandling; PF = Progressionsfri sygdom.

4.3 Omkostninger

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

I den sundhedsøkonomiske analyse inkluderer Medicinrådet lægemiddel-, administrations-, monitorerings-omkostninger, omkostninger til håndtering af uønskede hændelser og efterfølgende behandling samt patient- og transportomkostninger. Herudover er der inkluderet omkostninger til test.

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

4.3.1 Lægemiddelomkostninger

Ansøger har, jf. Medicinrådets metodevejledning for vurdering af nye lægemidler, estimeret lægemiddelomkostninger på baggrund af apotekets indkøbspris (AIP) [12]. Dosis anvendt i ansøgers analyse er baseret på dosering af intervention og komparator i INAVO120-studiet, se afsnit 2.3.2, 2.3.3 og Tabel 12.

Ansøger oplyser at virksomheden ikke har adgang til information ang. dosisfordelingen fra studiet på tværs af doser/pakninger og pauseringer. I stedet anvender ansøger den relativ dosisintensitet (RDI) og antager med udgangspunkt i INAVO120-studiet en RDI på 84,35 %, 85,22 % og 95,63 % for hhv. inavolisib, palbociclib og fulvestrant interventions-armen, samt en RDI på 83,17 % og 93,5 % i for hhv. palbociclib og fulvestrant i komparatorarmen, se Tabel 12. Ansøger har kun inkluderet én pakningsstørrelse per lægemiddel i modellen og beregner lægemiddelomkostninger per 28-dage ved at udregne prisen for 28 dages fuld behandling multipliceret med RDI'en. Ansøger har ikke redegjort for hvordan RDI er beregnet.

Der er ikke inkluderet lægemiddelspild ifm. behandling med inavolisib, palbociclib eller fulvestrant og der benyttes halv cykluskorrektion i udregningen af lægemiddelomkostningerne.

Tabel 12. Lægemiddeloplysninger anvendt i ansøgers model

Lægemiddel (administrationsvej)	Dosis	Frekvens	RDI, Intervention/komparator-armen
Inavolisib (p.o.)	9 mg	Én gang dagligt	84,4 %
Palbociclib (p.o.)	125 mg	Èn gang dagligt i 21 dage efterfulgt af 7 dages pause	85,2 % / 83,2 %
Fulvestrant (i.m.)	500 mg	Dag 1 og 15 i første serie på 28 dage, efterfulgt af injektion på dag 1 i de efterfølgende serier	95,6 % / 93,5 %

I.m.= Intramuskulært; p.o. = peroral; RDI = relativ dosis intensitet

Medicinrådets vurdering af lægemiddelomkostninger

Ansøger har ikke inkluderet information om dosisfordeling på tværs af doser og pakningsstørrelser samt eventuelle behandlingspauser i beregningen af lægemiddelomkostningerne, selvom der i beregningen indgår et lægemiddel med differenceret pris per mg på tværs af pakning [redacted], se Tabel 34 i bilag 13.1. For [redacted] er det nødvendigt at skelne mellem dosisreduktion og pausering, idet en dosisreduktion ikke medfører en proportionel reduktion i lægemiddelomkostningerne, når prisen per mg varierer. Hermed vil anvendelse af RDI, der både indeholder dosisreduktion og pausering, resultere i en underestimering af de reelle lægemiddelomkostninger.

For at tage højde for den usikkerhed dette medfører, øger Medicinrådet RDI'en til 95 % for [redacted]. 95 % er valgt, da fulvestrant ikke måtte dosisreduceret i INAVO120-studiet og RDI'en for dette lægemiddel hermed forventes udelukkende at inkludere behandlingspauser, samtidig med at det forventes at der ved behandling med de øvrige lægemidler vil være en sammenlignelig varighed af behandlingspauserne. For at belyse analysens følsomhed overfor ændringer i RDI'en for [redacted], udføres der to følsomhedsanalyser, hvor der anvendes hhv. en RDI på 100 % og RDI'en fra INAVO120-studiet.

Der er i analysen ikke taget højde for eventuelt spild ifm. dosisreduktion ved behandling med inavolisib og palbociclib, men da det ikke forventes at der vil være et større spild ved anvendelse af inavolisib og palbociclib bliver administreret i begge arme samtidig med at RDI'en er sammenlignelig i de to arme, forventes dette at have lille betydning for analysens resultat.

Medicinrådet vælger ikke at benytte halvcykluskorrektion for lægemiddelomkostningerne, da det antages at patienterne får lægemidlerne udleveret i

begyndelsen af en behandlingsserie. Da cykluslængden kun er en uge, har den ændring minimal indflydelse på analysens resultat.

Medicinrådet udskifter AIP med sygehusapotekernes indkøbspris (SAIP), se Tabel 34 i bilag 13.1.

4.3.2 Administrationsomkostninger

Ansøger har ikke inkluderet administrationsomkostninger for inavolisib og palbociclib, da behandlingerne administreres oralt. For fulvestrant er der inkluderet administrationsomkostninger, da lægemidlet bliver administreret intramuskulært. I modellen tilskrives der for fulvestrant to administrationsbesøg i den første behandlingsserie á 28 dage og herefter én gang per behandlingsserie. Til at estimere enhedsomkostningen forbundet med én administration anvender ansøger DRG-taksten for et ambulant besøg på 1.578 DKK (DRG 2025: 09MA98) [19].

Medicinrådets vurdering af administrationsomkostninger
Medicinrådet anvender ansøgers tilgang og antagelser vedrørende estimering af omkostninger forbundet med administration af fulvestrant og antager at denne omkostning også inkludere eventuelle omkostninger til udlevering af inavolisib og/eller palbociclib, samt monitorering af fasteblodsukker ved behov og eventuelle bivirkninger ifm. behandlingen.

4.3.3 Monitoreringsomkostninger

Ansøger inkluderer omkostninger til rutinemæssig monitorering, herunder konsultation hos onkolog, CT-scanninger og ekkokardiografi hver 3. måned. Ansøger antager, at frekvensen af de forskellige besøg er ens uanset behandlingsarm og helbredsstadie og anvender DRG-takser fra 2025 til at estimere enhedsomkostningerne, se Tabel 13.

Tabel 13. Omkostninger til monitorering anvendt i ansøgers hovedanalyse

Aktivitet	Frekvens i PF-, PD1 og PD2-stadiet	Enhedsomkostning, DKK	Kilde
Konsultation ved onkolog	Hver 3. måned	1.578	DRG2025: 09MA98
CT-scanning af brystkassen	Hver 3. måned	2.401	DRG2025: 30PR07
Ekkokardiografi	Hver 3. måned	2.111	DRG2025: 05PR04

Medicinrådets vurdering af monitoreringsomkostninger
Medicinrådet vurderer ikke at patienterne vil modtaget en ekkokardiografi hver 3. måned og ekskluderes derfor denne omkostning fra analysen. Det vurderes herudover at monitoreringsbesøgende efter progression vil afhænge af, hvilke efterfølgende behandling patienten vil modtage, men forventer at der cirka vil være et besøg hos

sygeplejerske hver 12. uge efter progression og inkluderer derfor dette i analysen (1.578 DKK (DRG 2025: 09MA98)).

4.3.4 Omkostninger til håndtering af uønskede hændelser

Ansøger har inkluderet omkostninger til håndtering af uønskede hændelser af grad 3-4, som forekom hos ≥ 5 % (fraset diarré), i mindst én af behandlingsarmene i INAVO120-studiet og henviser til *data on file* for de konkrete frekvenser [30]. Ansøger anvender 2025 DRG-takster til at estimere ressourceforbruget forbundet med behandling af uønskede hændelser. Omkostningerne er inkluderet, som en engangsomkostning i modellens første cyklus, se ansøgers ansøgning for yderligere informationer.

Medicinrådets vurdering af omkostninger til håndtering af uønskede hændelser
Medicinrådet estimerer omkostningerne til håndtering af uønskede hændelser på baggrund af data for uønskede hændelser af grad 3-4, som forekom hos ≥ 3 % af patienterne i mindst én af behandlingsarmene i INAVO120-studiet, se Tabel 6 i afsnit 2.5. På baggrund af klinisk erfaring med håndtering af de forskellige uønskede hændelser inkluderer Medicinrådet kun omkostninger til håndtering de uønskede hændelser, som fremgår af Tabel 14 og anvender desuden de enhedsomkostninger, som fremgår af tabellen.

Tabel 14. Omkostninger til uønskede hændelser anvendt i Medicinrådets hovedanalyse

	Inavolisib + palbociclib + fulvestrant, n (%)	Palbociclib + fulvestrant, n (%)	Enhedsomkostning, DKK	Kilde
Stomatitis og slimhindebetændelse	9 (5,6)	0	2.060	DRG2025 03MA98
Anæmi	11 (6,8)	3 (1,8)	4.221	DRG2025 16PR02
Hyperglykæmi	11 (6,8)	0	5.271	DRG2025 23MA03
Diarré	6 (3,7)	0	4.977	DRG2025 06MA11

4.3.5 Efterfølgende behandlinger

Ansøger har inkluderet lægemiddel- og administrationsomkostninger forbundet med efterfølgende behandlinger i 2. og 3. linje.

Ansøger har, jf. Medicinrådets metodevejledning for vurdering af nye lægemidler, estimeret lægemiddelomkostninger på baggrund af apotekets indkøbspris (AIP) [12].

Ansøger antager, at alle patienterne påbegynder 2. linjebehandling, når de progredierer til PD1-stadiet og bliver på behandlingen til de bevæger sig til PD2-stadiet. Herefter antages det, at alle patienter der bevæger sig til PD2-stadiet modtager 3. linjebehandling indtil død.

Uanset behandlingsarm forventer ansøger at 80 % vil modtaget capecitabin og 20 % vil modtaget exemestan i 2. linje. I 3. linje forventes det, at 45 % vil modtage trastuzumab deruxtecan, 15 % vil modtage paclitaxel og 40 % vil modtage eribulin.

Der anvendes en RDI på 100 %. For lægemidler der doseres efter vægt anvendes en gennemsnitlig vægt på 71,4 kg og for lægemidler doseret efter BSA et gennemsnitlig BSA på 1,8 m^2.

Ansøger har inkluderet administrationsomkostninger for trastuzumab deruxtecan, paclitaxel og epirubicin og antager, at disse behandlinger kræver hhv. et, et og to administrationsbesøg på hospitalet per behandlingsserie á 21-dage. Til at estimere enhedsomkostningen forbundet med én administration anvender ansøger en DRG-takst på 1.578 DKK (DRG 2025: 09MA98) [19].

Medicinrådets vurdering af efterfølgende behandlinger
Medicinrådet vurderer ikke, at det vil være klinisk praksis i Danmark, at patienterne vil modtage 3. linjebehandlingen frem til død. På baggrund af klinisk erfaring antages det derfor, at behandlingsvarigheden med trastuzumab deruxtecan vil være ca. 10 måneder, mens behandling med paclitaxel og eribulin vil være ca. 5 måneder. Herefter vil patienterne overgå til 4+ behandlingslinjer, som ikke inkluderes i modellen. Dette vurderes at være af lille betydning for analysen resultat, da det forventes at omkostningerne til disse vil være relativt lave og nogenlunde sammenlignelige imellem de to arme.

Medicinrådet vurderer herudover at hhv. 90 % af alle patienterne, som progredierer på 1. linjebehandling, vil modtage 2. linjebehandling og at 85 % af dem vil modtage 3. linjebehandling. Fordelingen mellem de forskellige behandlinger og de doser, som er anvendt i den sundhedsøkonomiske model, fremgår af Tabel 15.

Tabel 15. Lægemiddeloplysninger anvendt ifm. efterfølgende behandling i Medicinrådets hovedanalyse

Efterfølgende behandling (administrationsvej)	Dosis	Frekvens	Andel	Behandlingsvarighed
2. linje behandling				
Capecitabin (p.o.)	1.000 mg/m^2	To gange daglig i 14 dage per 21 dages cyklus	95 %	På baggrund af proxy for PFS2-kurven
Exemestane (p.o.)	25 mg	Én gang dagligt	5 %	På baggrund af proxy for PFS2-kurven
3. linje behandling				
Trastuzumab deruxtecan (i.v.)	5,4 mg/kg	På dag 1 i hver 21-dages behandlingsserie	45 %	12 måneder

Efterfølgende behandling (administrationsvej)	Dosis	Frekvens	Andel	Behandlingsvarighed
Paclitaxel (i.v.)	175 mg/m^2	På dag 1 i hver 21-dages behandlingsserie	15 %	6 måneder
Eribulin (i.v.)	1,23 mg/m^2	På dag 1 i uge 1 og 2 i hver 21-dages behandlingsserie	40 %	6 måneder

i.v.= intravenøst; p.o.= peroralt.

Medicinrådet udskifter AIP med sygehusapotekernes indkøbspris (SAIP), se Tabel 35 i Bilag 13.1.

4.3.6 Patientomkostninger

Ansøger inkluderer patientomkostninger og modellere disse uafhængig af de antaget monitorerings- og administrationsbesøg.

Det antages i stedet at patienten bruger 1 time på behandling pr. uge og at patienterne besøger hospitalet hver 3 uge i hele modellens tidshorisont.

Ansøger anvender en enhedsomkostning for patienttid på 203 DKK pr. time og transportomkostninger på 149 DKK pr. besøg.

Medicinrådets vurdering af patientomkostninger
Til at estimere patient- og transportomkostninger anvender Medicinrådet de frekvenser for monitorering- og administrationsbesøg, som er beskrevet i afsnit 4.3.2 og 4.3.3. Det antages, at hvert af disse besøg tager 2 timer inkl. den effektive tid på hospitalet, ventetid og transport og at ingen af aktiviteterne sker ved samme besøg, dvs. der inkluderes én transportomkostning til og fra hospitalet per besøg.

4.3.7 Testomkostninger

Ansøger har inkluderet en engangsomkostning til test for *PIK3CA*-mutation i modellens første cyklus, da der på nuværende tidspunkt ikke testes for denne mutation i dansk klinisk praksis. I beregningen af testomkostningerne, antager ansøger, at prævalensen af *PIK3CA*-mutationen blandt ER+/HER2-negative patienter er 35,7 % [8] svarende til, at man skal teste 2,8 patienter for at finde én patient med *PIK3CA*-mutation. Ansøger anvender DRG2025 taksten ”Genetisk risikovurder og rådgivning” (31PR03) på 3.105 DKK til at estimerer ressourceforbruget for en *PIK3CA*-mutations-test. Herved bliver den gennemsnitlige omkostning for at finde én patient 8.697,48 DKK.

Medicinrådets vurdering af test omkostninger
Medicinrådet vurderer, at man i dansk klinisk praksis vil teste for *PIK3CA*-mutation med en qPCR-test, som forventes at koster ca. 1.700 DKK per test. Som beskrevet i afsnit 1.2, forventes ca. 40 % af patienterne med lokalt fremskreden eller metastatisk ER+/HER2-neg brystkræft at have *PIK3CA*-mutationen. Herved bliver den gennemsnitlige omkostning for at finde én patient 4.250 DKK.

4.4 Opsummering af ændringer fra ansøgers analyse til Medicinrådets hovedanalyse

Medicinrådet har foretaget ændringer til ansøgers oprindelige analyse, disse fremgår af Tabel 16.

Tabel 16. Forskelle mellem ansøgers analyse og Medicinrådets hovedanalyse

Antagelser	Ansøger	Medicinrådet	Henvisning
Tidshorisont	46 år	33 år	Afsnit 4.1
Alder ved behandlingsstart	54 år inkl. anvendelse af aldersfordeling	67 år ekskl. anvendelse af aldersfordeling	Afsnit 4.1
Fordeling til modellering af PFS1	Log-logistisk	Gamma	Afsnit 2.4.4
Fordeling til modellering af proxy for PFS2	Log-logistisk	Gamma	Afsnit 4.2
Nytteværdier i PD2-stadiet	0,505	0,729	Afsnit 3.2
RDI	Fra INAVO120-studiet	For lægemidlet med differenceret pris per mg på tværs af pakninger anvendes en RDI på 95 %	Afsnit 4.3.1
Halvcyklus-korrektion af lægemiddel-omkostningerne	Inkluderet	Ekskluderet	Afsnit 4.3.1
Monitorerings-omkostninger	Se afsnit 4.3.3	Se afsnit 4.3.3	Afsnit 4.3.3
Omkostninger til håndtering af uønskede hændelser	Se afsnit 4.3.4	Se afsnit 4.3.4	Afsnit 4.3.4
Patient-omkostninger	Se afsnit 4.3.6	Se afsnit 4.3.6	Afsnit 4.3.6
Testomkostninger	Pris per test: 3.105 DKK Andel positive: 35,7%	Pris per test: 1.700 DKK Andel positive: 40 %	Afsnit 4.3.7

4.5 Resultater

4.5.1 Resultat af Medicinrådets hovedanalyse

Medicinrådet estimerer, at de inkrementelle omkostninger mellem inavolisib i kombination med palbociclib og fulvestrant samt palbociclib og fulvestrant er ca. [redacted] DKK, mens QALY-gevinsten er ca. 0,46 QALY (0,46 leveår). Det svarer til en inkrementel omkostningseffektivitetsratio (ICER) på ca. [redacted] DKK pr. QALY. Er analysen udført med AIP, bliver de inkrementelle omkostninger ca. 2.545.000 DKK, hvilket resulterer i en ICER på ca. 5.550.000 DKK.

Resultaterne af Medicinrådets hovedanalyser er præsenteret Tabel 17. De inkrementelle omkostninger er primært drevet af lægemiddelomkostningerne til inavolisib, mens leveårs- og QALY-gevinsten primært drives af, at patienternes gennemsnitlige tid til progression og den samlet levetid øges ved behandling med inavolisib + palbociclib + fulvestrant sammenlignet med palbociclib + fulvestrant.

Tabel 17. Resultatet af Medicinrådets hovedanalyse, diskonterede tal

	Inavolisib + palbociclib + fulvestrant	Palbociclib + fulvestrant	Forskel
Lægemiddelomkostninger	[redacted]	[redacted]	[redacted]
Administrationsomkostninger	42.934	23.536	19.398
Monitoreringsomkostninger	36.632	16.116	20.516
Omkostninger til håndtering af uønskede hændelser	975	77	898
Efterfølgende behandling	[redacted]	[redacted]	[redacted]
Patientomkostninger	33.296	25.724	7.571
Totale omkostninger	[redacted]	[redacted]	[redacted]
Totale leveår	3,44	2,99	0,46
Totale QALY	**2,79**	**2,33**	**0,46**

Forskel i omkostninger pr. vundet leveår	**Beregnet med AIP: 5.570.537 DKK**
	Beregnet med SAIP: [redacted] DKK
Forskel i omkostninger pr. vundet QALY (ICER)	**Beregnet med AIP: 5.550.444 DKK**
	Beregnet med SAIP: [redacted] DKK

4.5.2 Medicinrådets følsomhedsanalyser

Deterministiske følsomhedsanalyser
Medicinrådet udfører en række deterministiske følsomhedsanalyser, hvor den samlede overlevelse modelleres med forskellige parametriske fordelinger. Det skyldes både usikkerhed vedr. effekten af komparatorarmen i INAVO120-studiet sammenlignet med dansk klinisk praksis, samt usikkerhed vedr. hvor stor andel af patienterne der forventes at være i live ved hhv. år 10 og 15. Den grundlæggende strukturelle usikkerhed omhandlende den tidligere vurdering af, at komparator i INAVO120-studiet er en dårligere behandling hvad angår effekt på OS ift. nuværende dansk standardbehandling. Det forventes at denne usikkerhed delvist er afdækket af følsomhedsanalyse 1, hvor der modelleres en bedre effekt af komparator ift. hovedanalysen. Det er dog stadig usikkert, om følsomhedsanalysen afspejler den reelle overlevelse i dansk klinisk praksis.

Resultaterne af følsomhedsanalyse 1 og de øvrige følsomhedsanalyser, hvor der ændres på valg af ekstrapoleringsmodel, viser, at resultatet er meget følsomt over for ændringer i disse. Dette skyldes primært at der estimeres en relativ lille QALY-gevinst i analysen.

Medicinrådet udfører også en række deterministiske følsomhedsanalyser, hvori den gennemsnitlige tid patienterne befinder sig i hhv. PD1 og PD2 varieres, samt nytteværdierne og hvilken RDI, der anvendes for det lægemiddel, som har forskellig pris per mg på tværs af pakninger, varieres. Resultatet er relativ robust overfor ændringer i disse parametre. Dette ses ved at QALY-gevinsten ikke ændres sig betydeligt eller at de inkrementelle omkostninger ikke øges betragteligt.

Tabel 18. Resultatet af Medicinrådets følsomhedsanalyse sammenlignet med hovedanalysen, DKK

Parameter	Følsomhedsanalyse	Rationale	Inkrementelle QALY	Inkrementelle omkostninger, DKK	ICER (+/- absolut forskel fra hovedanalysen), DKK/QALY
Resultatet af hovedanalysen	-	-	**0,46**	[redacted]	[redacted]
OS: Følsomhedsanalyse 1	Flere langtidsoverlevere i komparatorarmen *Interventionsarm: Samme som i hovedanalysen (gamma)* *Komparatorarm: Eksponentiel*	OS-effekten ved behandling med komparator fra INAVO120 er tidligere vurderet inferiør ift. nuværende dansk standardbehandling. Usikkerheden ang. dette søges belyst ved at øge andelen af langtidsoverlevere i komparatorarmen (øges fra ca. 3,7 % til 5,8 % i år 10)	0,32	[redacted]	[redacted]
OS: Følsomhedsanalyse 2	Flere langtidsoverlevere i interventionsarm *Interventionsarm: Eksponentiel* *Komparatorarm: Samme som i hovedanalysen (gamma)*	Teste analysens følsomhed overfor at øge andelen af langtidsoverlevere i interventionsarmen (øges fra ca. 3,5 % til 8,0 %)	0,82	[redacted]	[redacted]
OS: Følsomhedsanalyse 3	Flere langtidsoverlevere i begge arme *Interventionsarm: Eksponentiel* *Komparatorarm: Eksponentiel*	Teste analysens følsomhed over at øge andelen af langtidsoverlevere i begge behandlingsarme	0,69	[redacted]	[redacted]
PFS2	I følsomhedsanalysen øges patienternes gennemsnitlige tid i PD1-stadiet, mens deres tid i PD2-stadiet mindskes i begge arme *Interventionsarm: Eksponentiel*	Teste analysens følsomhed overfor hvor længe patienterne befinder sig i hhv. PD1 og PD2-stadiet i de to behandlingsarme.	0,47	[redacted]	[redacted]

Parameter	Følsomhedsanalyse	Rationale	Inkrementelle QALY	Inkrementelle omkostninger, DKK	ICER (+/- absolut forskel fra hovedanalysen), DKK/QALY
	Komparatorarm: Eksponentiel				
Nytteværdierne i PD1	Nytteværdi i PD1 reduceres med 5 %	Usikkerhed om niveauet for nytteværdien i PD1-stadiet	0,47	[redacted]	[redacted]
Nytteværdierne i PD1	Nytteværdi i PD1 hæves med 5 %	Usikkerhed om niveauet for nytteværdien i PD1-stadiet	0,45	[redacted]	[redacted]
Nytteværdierne i PD2	Nytteværdi i PD2 sættes lig nytteværdien i PD1	Usikkerhed om niveauet for nytteværdien i PD2-stadiet	0,44	[redacted]	[redacted]
Nytteværdierne i PD2	Nytteværdi i PD2 reduceres med 10 % ift. PD1	Usikkerhed om niveauet for nytteværdien i PD2-stadiet	0,47	[redacted]	[redacted]
RDI	For lægemidler med varierende pris per mg på tværs af pakninger (inavolisib og palbociclib) anvendes en RDI på 100 %	For at belyse analysens følsomhed overfor den anvendte RDI	0,46	[redacted]	[redacted]
RDI	For lægemidler med varierende pris per mg på tværs af pakninger (inavolisib og palbociclib) anvendes RDI fra INAVO120-studiet	For at belyse analysens følsomhed overfor den anvendte RDI	0,46	[redacted]	[redacted]

Probabilistisk følsomhedsanalyse
Det fremgår ikke tydeligt, hvilke parametre, standardfejl og fordelinger der indgår i ansøgers PSA eller hvordan disse kan justeres i modellen. Medicinrådet har været i dialog med ansøger om dette, men det har ikke medført ændringer i ansøgers tilgang til modellering eller præsentation af PSA'en i ansøgningen. Medicinrådet har derfor ikke haft mulighed for at validere de anvendte input, og PSA'en kan således ikke præsenteres – selvom det kunne være relevant i denne vurdering, da der vurderes at være begrænsede strukturelle usikkerheder.

4.6 Væsentligste usikkerheder i den sundhedsøkonomiske analyse

Tabel 19 opsummerer de væsentligste usikkerheder i den sundhedsøkonomiske analyse. Uddybende beskrivelser findes i de respektive afsnit angivet i tabellen, mens eventuelle følsomhedsanalyser fremgår af afsnit 4.5.2.

Tabel 19. Opsummering af de væsentligste usikkerheder i den sundhedsøkonomiske analyse

Usikkerhed	Beskrivelse	Analyse og betydning for resultatet
Strukturelt		
OS-effekt i komparatorarmen Afsnit 2.4.3	Komparator i studiet er tidligere vurderet til at have en dårligere effekt på OS ift. nuværende dansk standardbehandling, hvilket kan betyde, at der er en risiko for, at overlevelsen for komparator underestimeres.	Søgt belyst ved en følsomhedsanalyse, hvor der for komparator vælges en fremskrivning, hvor der er flere langtidsoverlevere end i hovedanalysen (ca. 2 procentpoint flere ved år 10 (3,7 % vs. 5,8 %)). Denne ændring reducerer QALY-gevinsten fra 0,46 til 0,32, og ICER'en øges fra gennemsnitligt ca. [redacted] til [redacted] DKK/QALY.
OS-effekt i intervention eller begge behandlingsarme Afsnit 2.4.3	Til trods for at det vurderes mindre klinisk plausibelt end hovedanalysen, kan det ikke udelukkes, at andelen af langtidsoverlevere i intervention eller begge arme vil være højere end i Medicinrådets hovedanalyse.	Søgt belyst ved to følsomhedsanalyser hvor OS-kurverne for hhv. intervention og/eller komparator modelleres med en højere OS-kurve. Disse ændringer øger QALY-gevinsten fra 0,46 til hhv. 0,82 og 0,69, og ICER'en falder fra gennemsnitligt ca. [redacted] til hhv. [redacted] og [redacted] DKK/QALY.

5. Budgetkonsekvenser

5.1 Estimat af patientantal og markedsandel

Ansøger har antaget, at der vil være ca. 35 patienter i år 1, 40 patienter i år 2 og 42 patienter i år 3-5 der ved anbefaling vil være kandidater til behandling med inavolisib + palbociclib + fulvestrant.

Ved en anbefaling antager ansøger, at inavolisib + palbociclib + fulvestrant vil have et markedsoptag på 100 % i år 1-5.

Medicinrådets vurdering af ansøgers budgetkonsekvensanalyse
Medicinrådet estimerer, at 32 patienter pr. år forventes at være kandidater til behandling med inavolisib + palbociclib + fulvestrant til den pågældende indikation, se afsnit 1.2.

Medicinrådet vurderer, at markedsoptaget vil være ca. 95 % i år 1-5, se Tabel 20.

Tabel 20. Medicinrådets estimat af antal nye patienter pr. år

	År 1	År 2	År 3	År 4	År 5
			Anbefales		
Inavolisib + palbociclib + fulvestrant	30	30	30	30	30
Palbociclib + fulvestrant	2	2	2	2	2
			Anbefales ikke		
Inavolisib + palbociclib + fulvestrant	0	0	0	0	0
Palbociclib + fulvestrant	32	32	32	32	32

5.2 Resultat af budgetkonsekvensanalysen

Medicinrådet estimerer, at anvendelse af vil resultere inavolisib + palbociclib + fulvestrant i budgetkonsekvenser på ca. [redacted] DKK i år 5. Resultatet er præsenteret Tabel 21.

Er analysen udført med AIP, bliver budgetkonsekvenserne ca. 72,4 mio. DKK i år 5.

Tabel 21. Medicinrådets analyse af totale budgetkonsekvenser, 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]

6. Referencer

1. DBCG Kvalitetsdatabase for Brystkræft National årsrapport 2023 For opgørelsesperioden 1. januar 2023 - 31. december 2023. 2024;

2. (EBCTCG) EBCTCG. Comparisons between different polychemotherapy regimens for early breast cancer : meta-analyses of long-term outcome among 100 000 women in 123 randomised trials. The Lancet. 2012;379(9814):432–44.

3. Martín M, Carrasco E, Rodríguez-Lescure Á, Andrés R, Servitja S, Antón A, et al. Long-term outcomes of high-risk HR-positive and HER2-negative early breast cancer patients from GEICAM adjuvant studies and El Álamo IV registry. Breast Cancer Res Treat. 2023;201(2):151–9.

4. Pedersen RN, Esen BO, Mellemkjær L, Christiansen P, Ejlertsen B, Lash TL, et al. The Incidence of Breast Cancer Recurrence 10-32 Years After Primary Diagnosis. J Natl Cancer Inst. 2022;114(3):391–9.

5. Pan H, Gray R, Braybrooke J, Davies C, Taylor C, McGale P, et al. 20-Year Risks of Breast-Cancer Recurrence after Stopping Endocrine Therapy at 5 Years. N Engl J Med. 2017;377(19):1836–46.

6. DBCG. Systemisk behandling af brystkræft III – palliativ og systemisk behandling af metastaserende brystkræft (MBC). 2024; Tilgængelig fra: https://www.dmcg.dk/siteassets/retningslinjer/godkendte-kr/dbcg/dbcg_pall-syste-bh-mbc_v.2.1_admgodk_211024.pdf

7. Garly R, Berg T, Jensen M-B, Knoop A, Volmer L, Glavicic V, et al. A retrospective, non-interventional study of breast cancer patients diagnosed with ER+/HER2 negative, locally advanced or metastatic breast cancer treated with palbociclib in Denmark. Acta Oncol. 2023;62(3):290–7.

8. Martínez-Sáez O, Chic N, Pascual T, Adamo B, Vidal M, González-Farré B, et al. Frequency and spectrum of PIK3CA somatic mutations in breast cancer. Breast Cancer Res. 2020;22(1):45.

9. Fillbrunn M, Signorovitch J, André F, Wang I, Lorenzo I, Ridolfi A, et al. PIK3CA mutation status, progression and survival in advanced HR + /HER2- breast cancer: a meta-analysis of published clinical trials. BMC Cancer. 2022;22(1):1002.

10. Presti D, Quaquarini E. The PI3K/AKT/mTOR and CDK4/6 Pathways in Endocrine Resistant HR+/HER2- Metastatic Breast Cancer: Biological Mechanisms and New Treatments. Cancers. 2019;11(9):1242.

11. Araki K, Miyoshi Y. Mechanism of resistance to endocrine therapy in breast cancer: the important role of PI3K/Akt/mTOR in estrogen receptor-positive, HER2-negative breast cancer. Breast Cancer Tokyo Jpn. 2018;25(4):392–401.

12. Song KW, Edgar KA, Hanan EJ, Hafner M, Oeh J, Merchant M, et al. RTK-Dependent Inducible Degradation of Mutant PI3Kα Drives GDC-0077 (Inavolisib) Efficacy. Cancer Discov. 2022;12(1):204–19.

13. Jhaveri KL, Im S-A, Saura C, Loibl S, Kalinsky K, Schmid P, et al. Overall Survival with Inavolisib in PIK3CA-Mutated Advanced Breast Cancer. N Engl J Med. 2025;393(2):151–61.

14. O'Shaughnessy J. Extending Survival with Chemotherapy in Metastatic Breast Cancer. The Oncologist. 2005;10(S3):20–9.

15. Lambertini M, Blondeaux E, Bisagni G, Mura S, De Placido S, De Laurentiis M, et al. Prognostic and clinical impact of the endocrine resistance/sensitivity classification according to international consensus guidelines for advanced breast cancer: an individual patient-level analysis from the Mammella InterGruppo (MIG) and Gruppo Italiano Mammella (GIM) studies. eClinicalMedicine. 2023;59:101931.

16. Thorpe LM, Yuzugullu H, Zhao JJ. PI3K in cancer: divergent roles of isoforms, modes of activation, and therapeutic targeting. Nat Rev Cancer. 2015;15(1):7–24.

17. Lim E, Metzger-Filho O, Winer EP. The natural history of hormone receptor-positive breast cancer. Oncol Williston Park N. 2012;26(8):688–94, 696.

18. Dong C, Wu J, Chen Y, Nie J, Chen C. Activation of PI3K/AKT/mTOR Pathway Causes Drug Resistance in Breast Cancer. Front Pharmacol. 2021;12:628690.

19. Anderson EJ, Mollon LE, Dean JL, Warholak TL, Aizer A, Platt EA, et al. A Systematic Review of the Prevalence and Diagnostic Workup of PIK3CA Mutations in HR+/HER2– Metastatic Breast Cancer. Int J Breast Cancer. 2020;2020:3759179.

20. European Medicines Agency (EMA). Produktresumé - inavolisib. 2025; Tilgængelig fra: https://www.ema.europa.eu/da/documents/product-information/itovebi-epar-product-information_da.pdf

21. Medicinrådet. Medicinrådets behandlingsvejledning vedrørende CDK4/6- hæmmere til ER+/HER2- lokalt fremskreden eller metastatisk brystkræft - version 2.1. 2023; Tilgængelig fra: https://medicinraadet.dk/anbefalinger-og-vejledninger/behandlingsvejledninger-og-laegemiddelrekommandationer/brystkraeft

22. Rugo HS, Layman RM, Lynce F, Liu X, Li B, McRoy L, et al. Comparative overall survival of CDK4/6 inhibitors plus an aromatase inhibitor in HR+/HER2- metastatic breast cancer in the US real-world setting. ESMO Open. 2025;10(1):104103.

23. 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(1):44.

24. Turner NC, Im S-A, Saura C, Juric D, Loibl S, Kalinsky K, et al. Inavolisib-Based Therapy in PIK3CA-Mutated Advanced Breast Cancer. N Engl J Med. 2024;391(17):1584–96.

25. European Medicines Agency (EMA). EPAR - inavolisib. 2025; Tilgængelig fra: https://www.ema.europa.eu/en/documents/assessment-report/itovebi-epar-public-assessment-report_en.pdf

26. Update Clinical Study Report, Study WO41554 (Data on file).

27. Lambert P, Thanopoulou E, Dhillon P. Abstract P4-07-27: Real-world observational study of patients with endocrine-resistant, hormone receptor+, HER2- metastatic breast cancer in the first-line setting: Patient characteristics, PIK3CA mutation prevalence, treatments, and clinical outcomes. Clin Cancer Res. 2025;31(12_Supplement):P4-07–27.

28. Cardoso F, Senkus E, Costa A, Papadopoulos E, Aapro M, André F, et al. 4th ESO-ESMO International Consensus Guidelines for Advanced Breast Cancer (ABC 4)†. Ann Oncol Off J Eur Soc Med Oncol. 2018;29(8):1634–57.

29. Lloyd A, Nafees B, Narewska J, Dewilde S, Watkins J. Health state utilities for metastatic breast cancer. Br J Cancer. 2006;95(6):683–90.

30. Update Clinical Study Report, Study WO41554 (Data on file). 2024;

31. Rabin R, and Charro F de. EQ-SD: a measure of health status from the EuroQol Group. Ann Med. 2001;33(5):337–43.

32. Roche F-H-L. Data on file (EQ-5D-5L). 2025;

33. Medicinrådet. Appendiks: Aldersjustering for sundhedsrelateret livskvalitet.

34. Aaronson NK, Ahmedzai S, Bergman B, Bullinger M, Cull A, Duez NJ, et al. The European Organization for Research and Treatment of Cancer QLQ-C30: A Quality-of-Life Instrument for Use in International Clinical Trials in Oncology. JNCI J Natl Cancer Inst. 1993;85(5):365–76.

35. Osoba D, Rodrigues G, Myles J, Zee B, Pater J. Interpreting the significance of changes in health-related quality-of-life scores. J Clin Oncol. 1998;16(1):139–44.

7. Sammensætning af fagudvalg

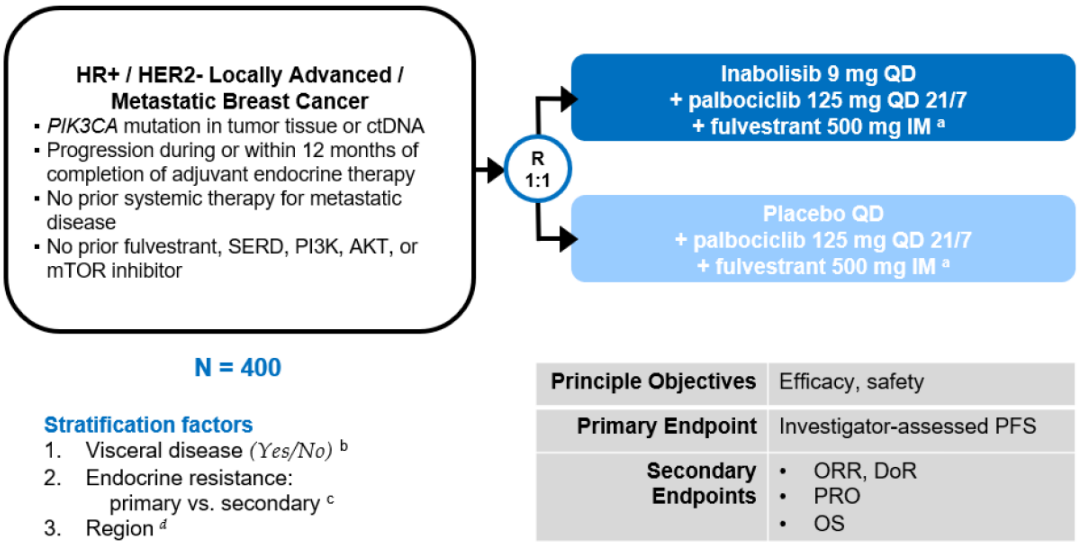
Medicinrådets fagudvalg vedrørende brystkræft	
Forperson	**Indstillet af**
Hanne Melgaard Nielsen *Overlæge*	Lægevidenskabelige Selskaber og Dansk Selskab for Klinisk Onkologi
Medlemmer	**Udpeget af**
Tamas Lörincz *Overlæge*	Region Nordjylland
Martin Kreutzfeldt *Afdelingslæge*	Region Midtjylland
Jeanette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

8. Versionslog

Version	Dato	Ændring
1.0	19. november 2025	Godkendt af Medicinrådet.

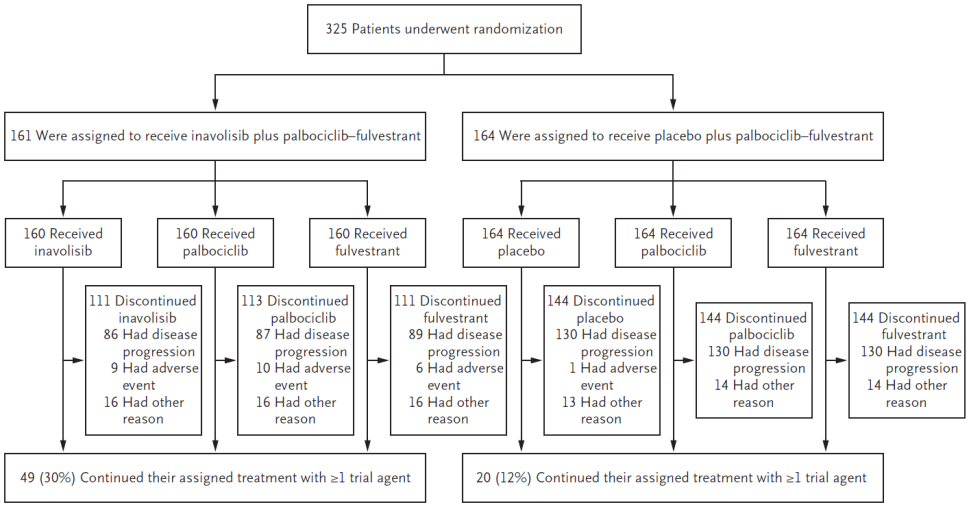
9. Bilag 1

9.1 INAVO120 studiedesign



Abbreviations: HR+ - Hormone receptor positive; HER2 - Human epidermal growth factor receptor 2; PIK3CA - Phosphatidylinositol-4,5-bisphosphate 3-kinase catalytic subunit alpha; PD - Progressive disease; ctDNA - Circulating tumor DNA; PI3K - Phosphatidylinositol 3-kinase - PI3K; PFS - Progression-free survival; ORR – Objective response rate; DoR - Duration of Response; PRO - Patient-reported outcomes-PRO; OS - Overall Survival; PO QD – Orally Once daily.

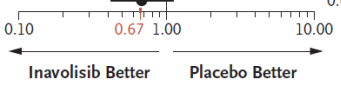
9.2 Patientdisposition i INAVO120-studiet ved data-cut-off 15. November 2024 [13]



10. Bilag 2

10.1 OS-subgruppeanalyser fra INAVO120 ved data-cut-off 15. november 2024 [13]

Subgroup	No. of Patients		Median Overall Survival		Hazard Ratio for Death (95% CI)
	Inavolisib	Placebo	Inavolisib	Placebo	
			mo		
All patients	161	164	34.0	27.0	0.76 (0.55–1.04)
Age					
<65 yr	136	130	36.0	26.8	0.65 (0.46–0.92)
≥65 yr	25	34	14.4	NR	1.65 (0.77–3.51)
Geographic region					
Asia	58	62	32.7	27.0	0.78 (0.45–1.34)
North America or western Europe	63	64	30.2	29.3	0.95 (0.56–1.59)
Other	40	38	36.0	16.6	0.53 (0.28–0.98)
ECOG performance-status score at baseline					
0	100	106	39.2	36.0	0.69 (0.45–1.05)
1	60	58	27.1	26.8	0.85 (0.52–1.38)
Menopausal status at randomization					
Premenopausal	52	52	32.7	23.9	0.67 (0.38–1.19)
Postmenopausal	104	111	34.0	28.0	0.81 (0.55–1.19)
Visceral disease					
No	29	36	38.0	40.7	1.06 (0.46–2.46)
Yes	132	128	33.0	24.1	0.70 (0.50–0.99)
Liver metastases at enrollment					
No	84	73	38.0	36.0	0.87 (0.53–1.44)
Yes	77	91	28.8	21.9	0.72 (0.48–1.10)
No. of organs with metastases at enrollment					
1	21	32	NR	31.9	0.77 (0.28–2.10)
2	58	46	44.8	24.1	0.51 (0.28–0.90)
≥3	82	86	28.8	24.2	0.86 (0.57–1.30)
Resistance to endocrine therapy					
Primary	54	58	25.9	22.8	0.69 (0.42–1.14)
Secondary	107	105	37.7	34.3	0.77 (0.51–1.16)
Hormone receptor status					
ER-positive, PR-negative	45	45	25.9	38.7	1.16 (0.65–2.08)
ER-positive, PR-positive	113	113	39.2	24.5	0.60 (0.41–0.88)
Previous endocrine therapy					
Aromatase inhibitor and tamoxifen	18	19	NR	NR	1.15 (0.38–3.44)
Aromatase inhibitor only	60	71	26.3	24.2	0.89 (0.56–1.41)
Tamoxifen only	82	73	44.8	36.0	0.68 (0.42–1.11)



10.2 Efterfølgende behandling

Tabel 22. Oversigt over efterfølgende behandling i INAVO120 [26]

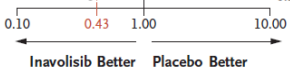
Patienter, n (%)	Inavolisib		Placebo	
	2. linje	3. eller senere linje	2. linje	3. eller senere linje
Behandlingen afbrudt	111/161 (68,9 %)		144/164 (87,8 %)	
Ingen yderligere behandling - dødsfald	17/161 (10,6 %)		22/164 (13,4 %)	
Modtog efterfølgende behandling*	83/111 (74,8 %)	48/111 (43,2 %)	109/144 (75,7 %)**	56/144 (38,9 %)

Patienter, n (%)	Inavolisib		Placebo	
	2. linje	3. eller senere linje	2. linje	3. eller senere linje
Kemoterapi (alle)	46/83 (55,4 %)	41/48 (85,4 %)	79/109 (72,5 %)	49/56 (87,5 %)
Capecitabin	26/83 (31,3 %)	14/48 (29,2 %)	37/109 (33,9 %)	24/56 (42,9 %)
Paclitaxel	12/83 (14,5 %)	17/48 (35,4 %)	20/109 (18,3 %)	16/56 (28,6 %)
Eribulin	1/83 (1,2 %)	11/48 (22,9 %)	6/109 (5,5 %)	17/56 (30,4 %)
***Antibody–drug conjugate* (alle)**	1/83 (1,2 %)	8/48 (16,7 %)	1/109 (0,9 %)	20/56 (35,7 %)
Trastuzumab deruxtecan	0	6/48 (12,5 %)	1/109 (0,9 %)	16/56 (28,6 %)
Sacituzumab govitecan	0	2/48 (4,2 %)	0	8/56 (14,3 %)
PI3K hæmmer (alle)	5/83 (6,0 %)	2/48 (4,2 %)	11/109 (10,1 %)	3/56 (5,4 %)
Alpelisib	5/83 (6,0 %)	2/48 (4,2 %)	9/109 (8,3 %)	2/56 (3,6 %)
mTOR kinase hæmmer (everolimus)	8/83 (9,6 %)	4/48 (8,3 %)	10/109 (9,2 %)	9/56 (16,1 %)
CDK4/6-hæmmer (alle)	8/83 (9,6 %)	3/48 (6,2 %)	5/109 (4,6 %)	3/56 (5,4 %)
Ribociclib	1/83 (1,2 %)	1/48 (2,1 %)	5/109 (4,6 %)	0
ABEMA	2/83 (2,4 %)	2/48 (4,2 %)	0	2/56 (3,6 %)
Andet	6/83 (7,2 %)	0	3/109 (2,8 %)	5/56 (8,9 %)

* Blandt patienter i inavolisib-gruppen modtog 28 ud af 111 (20,7 %) ikke efterfølgende behandling på grund af progressiv sygdom (12 patienter), død/censurering (7), bivirkninger (2), tab af opfølgning (1), manglende overholdelse af studiedosis (1), beslutning fra læge (1), symptomatisk forværring (1) eller tilbagetrækning af samtykke (3). Elleve patienter i inavolisib-gruppen havde ikke modtaget efterfølgende behandling, men var dokumenteret i live ved den kliniske cut-off-dato. Blandt patienter i placebogruppen modtog 34 ud af 144 (23,6 %) ikke efterfølgende behandling på grund af progressiv sygdom (24 patienter), død/censurering (4), tilbagetrækning af samtykke (3), symptomatisk forværring (2) eller bivirkninger (1). Tolv patienter i placebogruppen havde ikke modtaget efterfølgende behandling, men var dokumenteret i live ved den kliniske cut-off-dato.
** Ud af denne gruppe modtog 110 patienter behandling efter sygdomsprogression, men én patient blev udeladt, da vedkommende var registreret som "ikke relevant" i databasen. CDK4/6 står for cyclin-afhængig kinase 4 og 6, mTOR betyder mammalian target of rapamycin, og PI3K refererer til phosphatidylinositol 3-kinase.

10.3 PFS-subgruppeanalyser fra INAVO120 ved data-cut-off 29. september 2023 [24]

Subgroup	No. of Patients		Median Progression-free Survival		Hazard Ratio for Disease Progression or Death (95% CI)
	Inavolisib	Placebo	Inavolisib	Placebo	
			mo		
All patients	161	164	15.0	7.3	0.50 (0.38–0.67)
Age					
<65 yr	136	130	16.6	7.2	0.44 (0.32–0.60)
≥65 yr	25	34	9.3	10.7	0.96 (0.50–1.83)
Geographic region					
Asia	56	58	14.6	5.8	0.40 (0.24–0.64)
North America or Western Europe	63	64	13.8	9.3	0.73 (0.47–1.15)
Other	42	42	21.0	5.6	0.40 (0.22–0.72)
ECOG performance-status score at baseline					
0	100	106	16.6	7.4	0.46 (0.32–0.66)
1	60	58	11.4	5.6	0.58 (0.36–0.92)
Menopausal status at randomization					
Premenopausal	65	59	20.1	6.5	0.35 (0.22–0.56)
Postmenopausal	91	104	13.4	7.5	0.64 (0.44–0.92)
Visceral disease					
No	29	36	25.8	7.4	0.43 (0.19–0.97)
Yes	132	128	13.8	7.2	0.51 (0.38–0.69)
Liver metastasis at enrollment					
No	84	73	24.2	11.3	0.56 (0.35–0.90)
Yes	77	91	11.0	5.6	0.48 (0.33–0.69)
No. of organs with metastases at enrollment					
1	21	32	20.2	7.4	0.35 (0.14–0.87)
2	59	46	18.2	7.4	0.47 (0.29–0.77)
≥3	81	86	14.1	7.3	0.55 (0.37–0.80)
Resistance to endocrine therapy					
Primary	53	58	11.4	3.7	0.39 (0.24–0.61)
Secondary	108	105	18.2	9.7	0.55 (0.38–0.80)
Hormone receptor status					
ER-positive, PR-negative	45	45	11.1	5.6	0.45 (0.27–0.76)
ER-positive, PR-positive	113	113	18.2	7.4	0.48 (0.34–0.68)
Previous endocrine therapy					
Aromatase inhibitor and tamoxifen	18	19	11.0	12.9	1.17 (0.42–3.24)
Aromatase inhibitor only	60	71	10.9	5.8	0.62 (0.41–0.94)
Tamoxifen only	82	73	21.0	7.4	0.38 (0.25–0.59)



10.4 ORR, BOR, CBR og DoR data fra INAVO120-studiet

Tabel 23. Oversigt over ORR, BOR, CBR og DoR fra INAVO120-studiet

Outcome measure	Inavolisib (N=161)	Placebo (N=164)	Result	Inavolisib (N=161)	Placebo (N=164)	Result
	CCOD1 (20, 54)			CCOD2 (39, 57)		
OOR	58.4% [redacted]	25.0% [redacted]	Difference: 33.4% (95% CI: 23.3, 43.5) P-value: <0.0001	62.7% (95% CI: 54.8, 70.2)	28.0% (95% CI: 21.3, 35.6)	Difference: 34.7% (95% CI: 24.5, 44.8) P-value: <0.0001
Complete Response	4.3% [redacted]	0.6% [redacted]	Difference: 3.7%	[redacted]	[redacted]	[redacted]
Partial Response	54.0% [redacted]	24.4% [redacted]	Difference: 29.6%	[redacted]	[redacted]	[redacted]

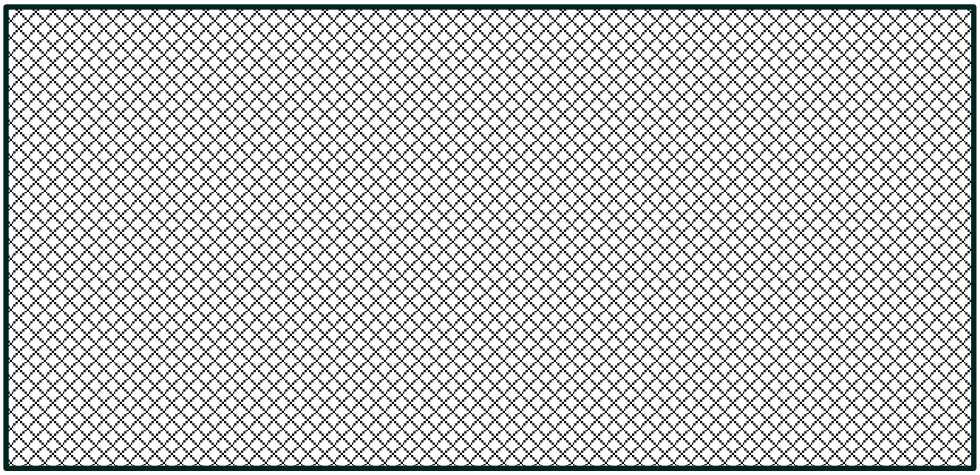
Outcome measure	Inavolisib (N=161)	Placebo (N=164)	Result	Inavolisib (N=161)	Placebo (N=164)	Result
Stable disease	28.6%	48.2%	Difference: -19.6%			
Progressive Disease	4.3%	20.7%	Difference: -16.4%			
Missing	8.7%	6.1%	Difference: 2.6%			
BOR						
CR						
Partial Response						
Stable Disease						
Progressive Disease						
Missing						
CBR						
Median DoR	18.4 months (95% CI: 10.4, 22.2)	9.6 months (95% CI: 7.4, 16.6)	Difference: 8.8 HR: 0.57 (95% CI: 0.33, 0.99)	19.2 months (95% CI: 14.7, 28.3)	11.1 months (95% CI: 8.5, 20.2)	Difference: 8.1 HR: 0.60 (95% CI: 0.37, 0.97)

Outcome measure	Inavolisib (N=161)	Placebo (N=164)	Result	Inavolisib (N=161)	Placebo (N=164)	Result
DoR, 6-months (%)	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
DoR, 12-months (%)	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
DoR, 18-months (%)	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
DoR, 24-months (%)	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]

ORR = objektiv responsrate; BOR = *best overall response*; CBR = *clinical benefit rate*; DoR = responsvarighed; NR = *not reached*; NE = *not estimated.*

11. Bilag 3

11.1 Ekstrapolerede OS-kurver



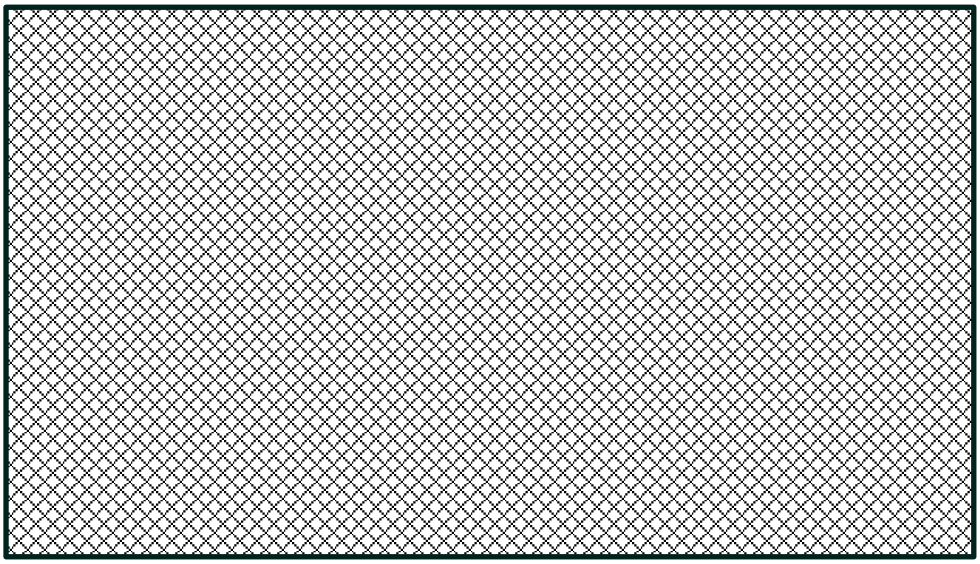
Figur 16. De observerede og ekstrapolerede OS-kurver for interventionen (data-cut-off: 15. november 2024), ikke justeret for baggrundsdødeligheden

[redacted]

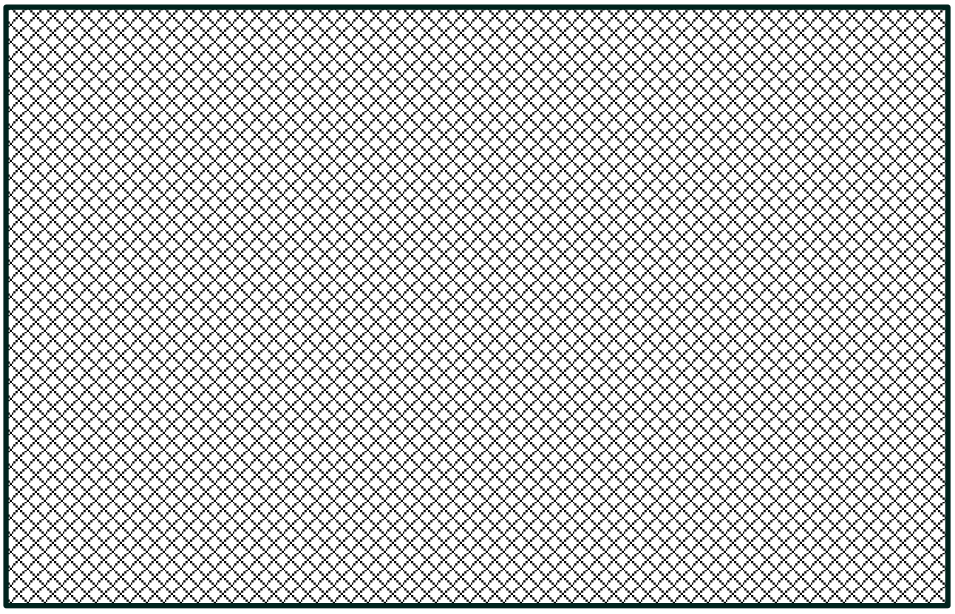
Figur 17. *Udglattet observeret hazard* samt hazardfunktioner for parametriske modeller for OS for interventionen

Tabel 24. Gennemsnit, median og OS-rater ved brug af forskellige parametriske modeller for interventionsarmen (ikke justeret for baggrundsdødeligheden)

Kilde	Gennemsnit (mdr)	Median (mdr)	1 år	2 år	3 år	5 år	10 år	15 år	20 år
INVAO120	-	34,0	87%	66%	-	-	-	--	
Eksponentiel	[redacted]	[redacted]	[redacted]		[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
Weibull	[redacted]	[redacted]	[redacted]		[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
Log-normal	[redacted]	[redacted]	[redacted]		[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
Generaliseret gamma	[redacted]	[redacted]	[redacted]		[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
Log-logistisk	[redacted]	[redacted]	[redacted]		[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
Gompertz	[redacted]	[redacted]	[redacted]		[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
Gamma	[redacted]	[redacted]	[redacted]		[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]



Figur 18. De observerede og ekstrapolerede OS-kurver for komparator (data-cut-off: 15. november 2024), ikke justeret for baggrundsdødeligheden

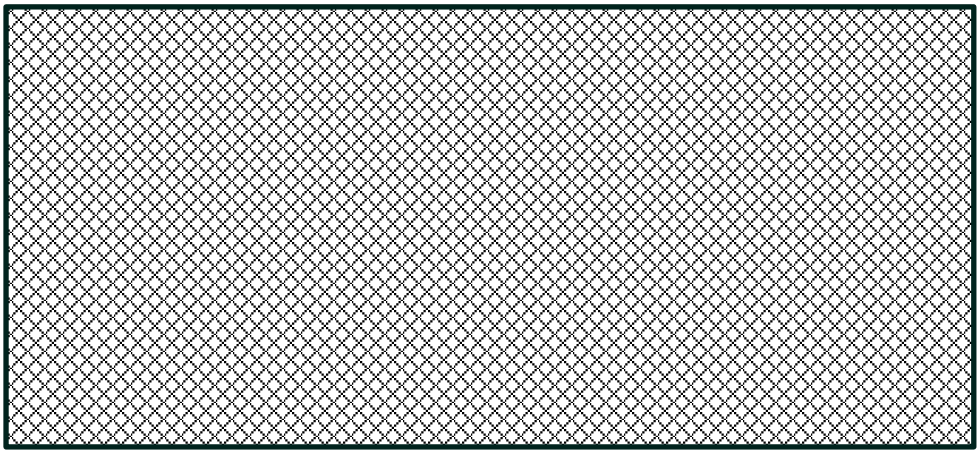


Figur 19. *Udglattet observeret hazard* samt hazardfunktioner for parametriske modeller for OS for komparator

Tabel 25. Gennemsnit, median og OS-rater ved brug af forskellige parametriske modeller for komparatorarmen (ikke korrigeret for baggrundsdødeligheden)

Kilde	Gennemsnit (mdr)	Median (mdr)	1 år	2 år	3 år	5 år	10 år	15 år	20 år
INVAO120	-	27,0	77%	56%	-	-	-	-	-
Flatiron RWD	-	-	-	54%	40%	23%	-	-	-
Eksponentiel	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
Weibull	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
Log-normal	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
Generaliseret gamma	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
Log-logistisk	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
Gompertz	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
Gamma	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]

11.2 Ekstrapolerede PFS1-kurver



Figur 20. De observerede og ekstrapolerede PFS-kurver for interventionen (data-cut-off: 15. november 2024)

Tabel 26. Gennemsnit, median og PFS1-rater ved brug af forskellige parametriske modeller for interventionsarmen

Kilde	Gennemsnit (mdr)	Median (mdr)	1 år	2 år	3 år	5 år	10 år	15 år	20 år
INVAO120	-	15,0	58%	42%	-	-	-	-	-
Eksponentiel	[redacted]	[redacted]	[redacted]		[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
Weibull	[redacted]	[redacted]	[redacted]		[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
Log-normal	[redacted]	[redacted]	[redacted]		[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
Generaliseret gamma	[redacted]	[redacted]	[redacted]		[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
Log-logistisk	[redacted]	[redacted]	[redacted]		[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
Gompertz	[redacted]	[redacted]	[redacted]		[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
Gamma	[redacted]	[redacted]	[redacted]		[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]

[redacted]

Figur 21. De observerede og ekstrapolerede PFS1-kurver for komparator (data-cut-off: 15. november 2024)

Tabel 27. Gennemsnit, median og PFS1-rater ved brug af forskellige parametriske modeller for komparatorarmen

Kilde	Gennemsnit (mdr)	Median (mdr)	1 år	2 år	3 år	5 år	10 år	15 år	20 år
INVAO120	-	7,3	31%	17%	-	-	-	-	-
Flatiron RWD	-	-	-	22%	14%	7%	-	-	-
Eksponentiel	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
Weibull	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
Log-normal	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]

Kilde	Gennemsnit (mdr)	Median (mdr)	1 år	2 år	3 år	5 år	10 år	15 år	20 år
Generaliseret gamma	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
Log-logistisk	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
Gompertz	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
Gamma	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]

11.3 Ekstrapolerede TTOT-kurver

[redacted]

Figur 22. KM-data for TTOT-kurver for inavolisib, palbociclib og fulvestrant i interventionsarmen (data-cut-off: 15. november 2024)

[redacted]

Figur 23. De observerede og ekstrapolerede TTOT-kurver for inavolisib i interventionsarmen (data-cut-off: 15. november 2024)

[redacted]

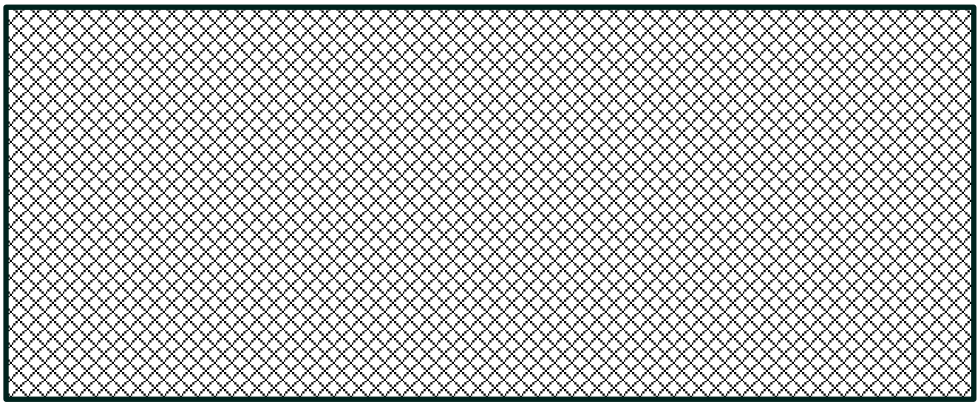
Figur 24. De observerede og ekstrapolerede TTOT-kurver for palbociclib i interventionsarmen (data-cut-off: 15. november 2024)

[redacted]

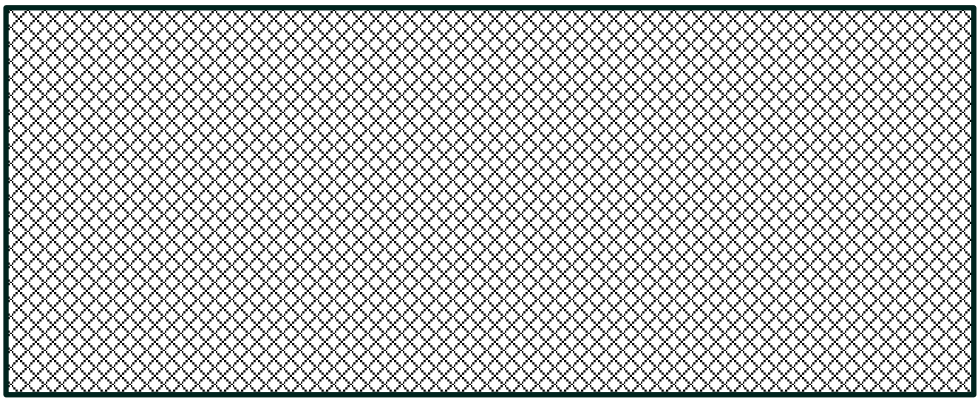
Figur 25. De observerede og ekstrapolerede TTOT-kurver for fulvestrant i interventionsarmen (data-cut-off: 15. november 2024)

[redacted]

Figur 26. KM-data for TTOT-kurver for palbociclib og fulvestrant i komparatorarmen (data-cut-off: 15. november 2024)



Figur 27. De observerede og ekstrapolerede TTOT-kurver for palbociclib i komparatorarmen (data-cut-off: 15. november 2024)



Figur 28. De observerede og ekstrapolerede TTOT-kurver for fulvestrant i komparatorarmen (data-cut-off: 15. november 2024)

11.4 Ekstrapolerede proxy for PFS2-kurver

[redacted]

Figur 29. De observerede og ekstrapolerede proxy for PFS2-kurver for interventionen (data-cut-off: 15. november 2024).

Tabel 28. Gennemsnit, median og PFS2-rater ved brug af forskellige parametriske modeller for interventionsarmen

Kilde	Gennemsnit (mdr)	Median (mdr)	1 år	2 år	3 år	5 år	10 år	15 år	20 år
INVAO120	-	23,5	76%	50%	36%	-	-	-	-
Eksponentiel	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
Weibull	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
Log-normal	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
Generaliseret gamma	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
Log-logistisk	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
Gompertz	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
Gamma	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]

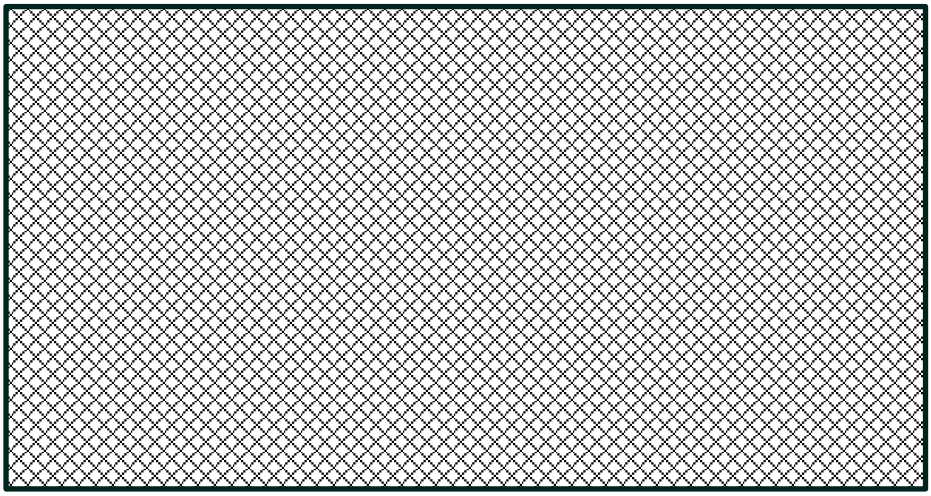
[redacted]

Figur 30. De observerede og ekstrapolerede proxy for PFS2-kurver for komparator (data-cut-off: 15. november 2024).

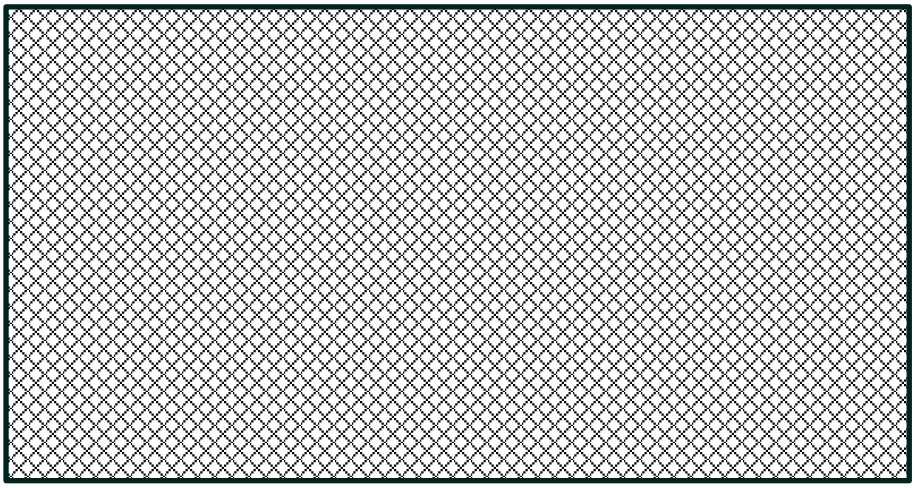
Tabel 29. Gennemsnit, median og PFS2-rater ved brug af forskellige parametriske modeller for komparatorarmen

Kilde	Gennemsnit (mdr)	Median (mdr)	1 år	2 år	3 år	5 år	10 år	15 år	20 år
INVAO120	-	14,3	62%	30%	20%	-	-	-	-
Flatiron RWD	-	-	-	35 %	22 %	12%	-	-	-
Eksponentiel	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
Weibull	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
Log-normal	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
Generaliseret gamma	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
Log-logistisk	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
Gompertz	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
Gamma	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]

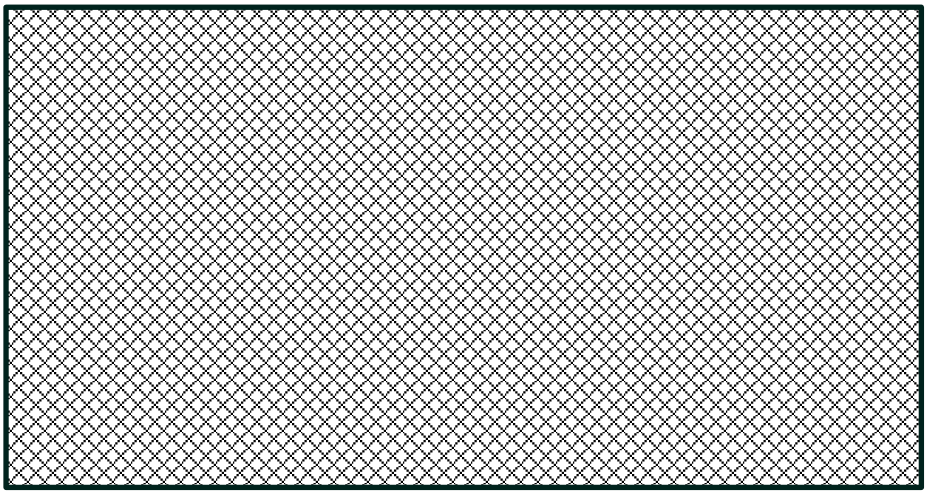
11.5 Følsomhedsanalyser for OS



Figur 31. De observerede og estimerede OS-kurver for inavolisib + palbociclib + fulvestrant (gammafordeling) og palbociclib + fulvestrant (eksponentiel fordeling) i følsomhedsanalyse 1, korrigeret for baggrundsdødelighed

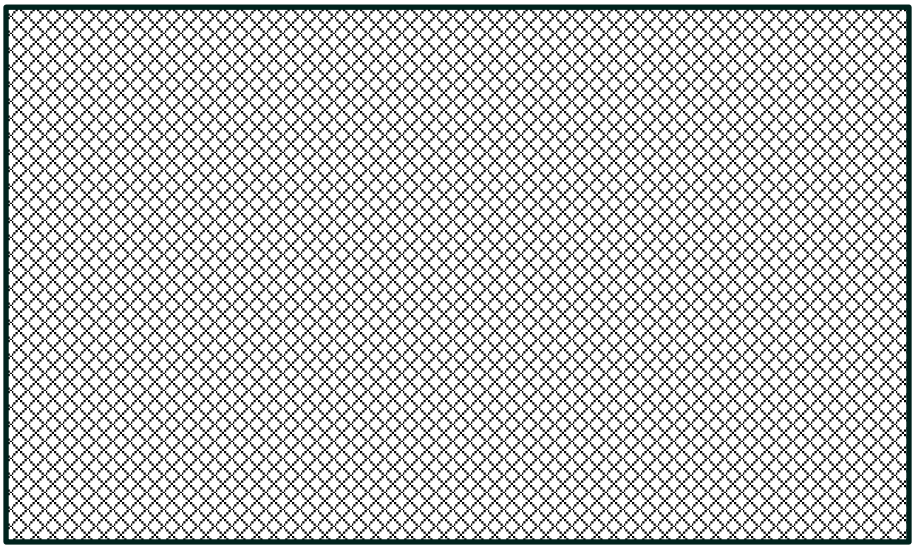


Figur 32. De observerede og estimerede OS-kurver for inavolisib + palbociclib + fulvestrant (eksponentiel fordeling) og palbociclib + fulvestrant (gammafordeling) i følsomhedsanalyse 2, korrigeret for baggrundsdødelighed

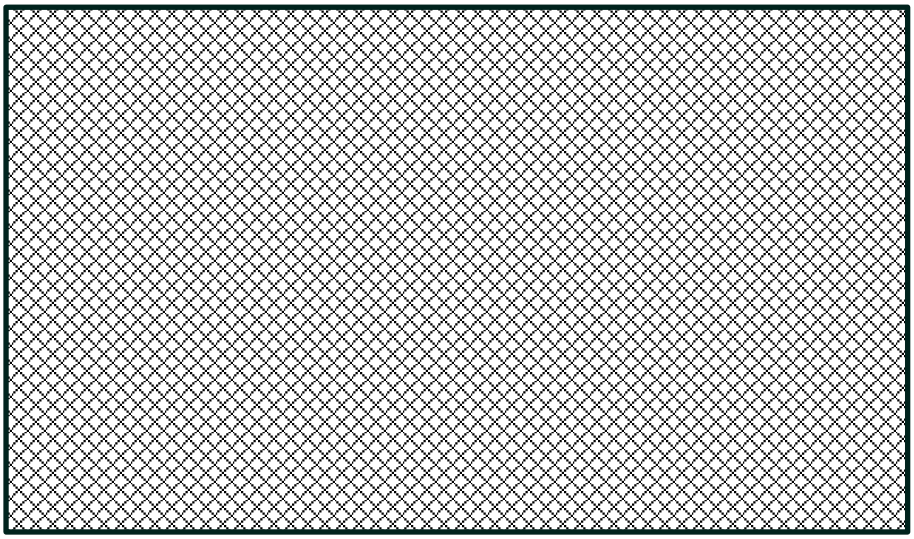


Figur 33. De observerede og estimerede OS-kurver for inavolisib + palbociclib + fulvestrant (eksponentiel fordeling) og palbociclib + fulvestrant (eksponentiel fordeling) i følsomhedsanalyse 3, korrigeret for baggrundsdødelighed

11.6 Markov trace



Figur 34. Markov trace for inavolisib + palbociclib + fulvestrant i ansøgers analyse



Figur 35. Markov trace for palbociclib + fulvestrant i ansøgers analyse

12. Bilag 5

12.1 Beskrivelse af EORTC-QLQ-C30 og EQ-5D-5L

EORTC QLQ-C30 er et spørgeskema med 30 spørgsmål og i alt 15 domæner, herunder 5 funktionsskalaer, 3 symptomskalaer, 6 enkeltstående symptomer/omstændigheder og en global livskvalitetsscore (GHS) [34]. Der anvendes en scoringsskala fra 0 til 100. En høj score på de 5 funktionsskalaer repræsenterer et højt/positivt funktionsniveau. En høj score på global helbredsstatus repræsenterer høj livskvalitet, mens en høj score på de 3 symptomskalaer repræsenterer høj forekomst af symptomer/problemer. En lille ændring i livskvalitet er defineret som en ændring på 5-10 point i en publikation, hvor størstedelen af patienterne havde brystkræft [35].

EQ-5D-5L er et standardiseret og generisk instrument, der anvendes til at måle helbredsrelateret livskvalitet [31]. De fem dimensioner i EQ-5D-5L repræsenterer følgende forskellige helbredsaspekter: bevægelighed, personlig pleje, sædvanlige aktiviteter, smerter/ubehag og angst/depression. Hver dimension er scoret på en 5-points skala fra 1 (ingen problemer) til 5 (ikke i stand til/svære problemer). EQ-5D-5L besvarelserne præsenteres ved brug af et EQ-5D-index, hvor besvarelserne er vægtet med præferencevægte for de enkelte helbredstilstande fra den generelle danske befolkning.

Ved indsamling af EQ-5D-5L besvarelser indsamles desuden besvarelser på skalaen EQ VAS, hvor patienterne angiver deres generelle helbredstilstand på besvarelsesdagen på en skala fra 0 (værst) til 100 (bedst). EQ-VAS og EQ-5D-5L opfanger forskellige aspekter af helbredsrelateret livskvalitet, hvor EQ-VAS alene måler patienternes perspektiv, mens EQ-5D-5L indekset er vægtet med den generelle befolknings præferencer for patienternes afrapporterede helbredsrelateret livskvalitet.

12.2 Overblik over HRQoL-besvarelser i INAVO120

Tabel 30. Oversigt over manglende data og udfyldelsesrater for EORTC QLQ-C30 ved data-cut-off 15. november 2024

Tidspunkt x	Antal patienter ved randomisering N		Antal patienter med manglende besvarelser (% af patienter ved randomisering) N (%)		Antal patienter, der forventes at besvare på tidspunkt x (*numbers at risk*) N		Besvarelser på tidspunkt x ud af forventet antal besvarelser på tidspunkt x N (%)	
	Inavolisib	Placebo	Inavolisib	Placebo	Inavolisib	Placebo	Inavolisib	Placebo
Baseline	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
Cyklus 2	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
Cyklus 3	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
Cyklus 5	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
Cyklus 7	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
Cyklus 9	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
Cyklus 11	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
Cyklus 13	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
Cyklus 15	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
Cyklus 17	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]

Tidspunkt x	Antal patienter ved randomisering N	Antal patienter med manglende besvarelser (% af patienter ved randomisering) N (%)	Antal patienter, der forventes at besvare på tidspunkt x (*numbers at risk*) N	Besvarelser på tidspunkt x ud af forventet antal besvarelser på tidspunkt x N (%)
Cyklus 19	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
Cyklus 21				
Cyklus 23				
Cyklus 25				
Cyklus 27				
Cyklus 29				
Cyklus 31				
Cyklus 33				
Cyklus 35				
Cyklus 37				
Cyklus 39				
Cyklus 41				
Cyklus 43				

Tidspunkt x	Antal patienter ved randomisering N	Antal patienter med manglende besvarelser (% af patienter ved randomisering) N (%)	Antal patienter, der forventes at besvare på tidspunkt x (*numbers at risk*) N	Besvarelser på tidspunkt x ud af forventet antal besvarelser på tidspunkt x N (%)
Cyklus 45	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
Cyklus 47				
Cyklus 49				
Cyklus 51				
Cyklus 53				
Cyklus 55				
Cyklus 57				
Cyklus 59				
Behandlingsophør				
Opfølgning på sikkerhed efter 30 dage				
Opfølgning efter endt behandling uge 16				

Tidspunkt x	Antal patienter ved randomisering N	Antal patienter med manglende besvarelser (% af patienter ved randomisering) N (%)	Antal patienter, der forventes at besvare på tidspunkt x (*numbers at risk*) N	Besvarelser på tidspunkt x ud af forventet antal besvarelser på tidspunkt x N (%)
Opfølgning efter endt behandling uge 24	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
Opfølgning efter endt behandling uge 32	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
Opfølgning efter endt behandling uge 40	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
Opfølgning efter endt behandling uge 48	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
Opfølgning efter endt behandling uge 56	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
Opfølgning efter endt behandling uge 72	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]

Tidspunkt x	Antal patienter ved randomisering N	Antal patienter med manglende besvarelser (% af patienter ved randomisering) N (%)	Antal patienter, der forventes at besvare på tidspunkt x (*numbers at risk*) N	Besvarelser på tidspunkt x ud af forventet antal besvarelser på tidspunkt x N (%)
Opfølgning efter endt behandling uge 80	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
Opfølgning efter endt behandling uge 88				
Opfølgning efter endt behandling uge 96				
Opfølgning på overlevelse måned 3				
Opfølgning på overlevelse måned 6				
Opfølgning på overlevelse måned 9				
Opfølgning på overlevelse måned 12				

Tidspunkt x	Antal patienter ved randomisering N	Antal patienter med manglende besvarelser (% af patienter ved randomisering) N (%)	Antal patienter, der forventes at besvare på tidspunkt x (*numbers at risk*) N	Besvarelser på tidspunkt x ud af forventet antal besvarelser på tidspunkt x N (%)
Opfølgning på overlevelse måned 15	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
Opfølgning på overlevelse måned 18	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
Opfølgning på overlevelse måned 21	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
Opfølgning på overlevelse måned 24	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
Opfølgning på overlevelse måned 27	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
Opfølgning på overlevelse måned 30	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]

Tidspunkt x	Antal patienter ved randomisering N	Antal patienter med manglende besvarelser (% af patienter ved randomisering) N (%)	Antal patienter, der forventes at besvare på tidspunkt x (*numbers at risk*) N	Besvarelser på tidspunkt x ud af forventet antal besvarelser på tidspunkt x N (%)
Opfølgning på overlevelse måned 33	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
Opfølgning på overlevelse måned 36	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
Opfølgning på overlevelse måned 39	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
Opfølgning på overlevelse måned 42	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
Opfølgning på overlevelse måned 45	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]

Tabel 31. Oversigt over manglende data og udfyldelsesrater for EQ-5D-5L værste smerte ved data-cut-off 15. november 2024

Tidspunkt x	Antal patienter ved randomisering N		Antal patienter med manglende besvarelser (% af patienter ved randomisering) N (%)		Antal patienter, der forventes at besvare på tidspunkt x (*numbers at risk*) N		Besvarelser på tidspunkt x ud af forventet antal besvarelser på tidspunkt x N (%)	
	Inavolisib	Placebo	Inavolisib	Placebo	Inavolisib	Placebo	Inavolisib	Placebo
Baseline	[redacted]							
Cyklus 2								
Cyklus 3								
Cyklus 5								
Cyklus 7								
Cyklus 9								
Cyklus 11								
Cyklus 13								
Cyklus 15								
Cyklus 17								
Cyklus 19								

Tidspunkt x	Antal patienter ved randomisering N	Antal patienter med manglende besvarelser (% af patienter ved randomisering) N (%)	Antal patienter, der forventes at besvare på tidspunkt x (*numbers at risk*) N	Besvarelser på tidspunkt x ud af forventet antal besvarelser på tidspunkt x N (%)
Cyklus 21	[redacted]			
Cyklus 23				
Cyklus 25				
Cyklus 27				
Cyklus 29				
Cyklus 31				
Cyklus 33				
Cyklus 35				
Cyklus 37				
Cyklus 39				
Cyklus 41				
Cyklus 43				
Cyklus 45				

Tidspunkt x	Antal patienter ved randomisering N	Antal patienter med manglende besvarelser (% af patienter ved randomisering) N (%)	Antal patienter, der forventes at besvare på tidspunkt x (*numbers at risk*) N	Besvarelser på tidspunkt x ud af forventet antal besvarelser på tidspunkt x N (%)
Cyklus 47	[redacted]			
Cyklus 49				
Cyklus 51				
Cyklus 53				
Cyklus 55				
Cyklus 57				
Cyklus 59				
Behandlingsophør				
Opfølgning på sikkerhed efter 30 dage				
Opfølgning efter endt behandling uge 16				
Opfølgning efter endt behandling uge 24				

Tidspunkt x	Antal patienter ved randomisering N	Antal patienter med manglende besvarelser (% af patienter ved randomisering) N (%)	Antal patienter, der forventes at besvare på tidspunkt x (*numbers at risk*) N	Besvarelser på tidspunkt x ud af forventet antal besvarelser på tidspunkt x N (%)
Opfølgning efter endt behandling uge 32	[redacted]			
Opfølgning efter endt behandling uge 40				
Opfølgning efter endt behandling uge 48				
Opfølgning efter endt behandling uge 56				
Opfølgning efter endt behandling uge 72				
Opfølgning efter endt behandling uge 80				
Opfølgning efter endt behandling uge 88				
Opfølgning efter endt behandling uge 96				

Tidspunkt x	Antal patienter ved randomisering N	Antal patienter med manglende besvarelser (% af patienter ved randomisering) N (%)	Antal patienter, der forventes at besvare på tidspunkt x (*numbers at risk*) N	Besvarelser på tidspunkt x ud af forventet antal besvarelser på tidspunkt x N (%)
Opfølgning på overlevelse måned 3	[redacted]			
Opfølgning på overlevelse måned 6				
Opfølgning på overlevelse måned 9				
Opfølgning på overlevelse måned 12				
Opfølgning på overlevelse måned 15				
Opfølgning på overlevelse måned 18				
Opfølgning på overlevelse måned 21				
Opfølgning på overlevelse måned 24				

Tidspunkt x	Antal patienter ved randomisering N	Antal patienter med manglende besvarelser (% af patienter ved randomisering) N (%)	Antal patienter, der forventes at besvare på tidspunkt x (*numbers at risk*) N	Besvarelser på tidspunkt x ud af forventet antal besvarelser på tidspunkt x N (%)
Opfølgning på overlevelse måned 27	[redacted]			
Opfølgning på overlevelse måned 30				
Opfølgning på overlevelse måned 33				
Opfølgning på overlevelse måned 36				
Opfølgning på overlevelse måned 39				
Opfølgning på overlevelse måned 42				
Opfølgning på overlevelse måned 45				

12.3 Gennemsnitlig score i EORTC QLQ-C30/GHS [30] og EQ-5D-5L-index score (koblet med danske præferencevægte [32] ved baseline og alle tilgængelige besøg

Tabel 32. Deskriptiv statistik for EORTC QLQ-C30 [30]

	Inavolisib (N = 161)		Placebo (N = 164)		Inavolisib vs. placebo
	N	Gennemsnit (SD)	N	Gennemsnit (SD)	Forskel (95% CI)
Baseline	[redacted]				
Cyklus 2					
Cyklus 3					
Cyklus 5					
Cyklus 7					
Cyklus 9					
Cyklus 11					
Cyklus 13					
Cyklus 15					
Cyklus 17					
Cyklus 19					
Cyklus 21					
Cyklus 23					
Cyklus 25					
Cyklus 27					
Cyklus 29					
Cyklus 31					
Cyklus 33					
Cyklus 35					

	Inavolisib (N = 161)	Placebo (N = 164)	Inavolisib vs. placebo
Cyklus 37	[redacted]		
Cyklus 39			
Cyklus 41			
Cyklus 43			
Cyklus 45			
Cyklus 47			
Cyklus 49			
Cyklus 51			
Cyklus 53			
Cyklus 55			
Cyklus 57			
Behandlingsophør			
Opfølgning efter endt behandling uge 16			
Opfølgning efter endt behandling uge 24			
Opfølgning efter endt behandling uge 32			
Opfølgning på sikkerhed efter 30 dage			
Opfølgning på overlevelse måned 3			
Opfølgning på overlevelse måned 6			

	Inavolisib (N = 161)	Placebo (N = 164)	Inavolisib vs. placebo
Opfølgning på overlevelse måned 9	[redacted]		
Opfølgning på overlevelse måned 12			
Tidspunkt for første PD			
Tidspunkt for sidste TX dosis			

Tabel 33. Deskriptiv statistik for EQ-5D-5L-index score (danske præferencevægte)

	Inavolisib (N = 161)		Placebo (N = 164)		Inavolisib vs, placebo
	N	Gennemsnit (SD)	N	Gennemsnit (SD)	Forskel (95% CI)
Baseline	[redacted]				
Cyklus 2					
Cyklus 3					
Cyklus 5					
Cyklus 7					
Cyklus 9					
Cyklus 11					
Cyklus 13					
Cyklus 15					
Cyklus 17					
Cyklus 19					

	Inavolisib (N = 161)	Placebo (N = 164)	Inavolisib vs, placebo
Cyklus 21	[redacted]		
Cyklus 23			
Cyklus 25			
Cyklus 27			
Cyklus 29			
Cyklus 31			
Cyklus 33			
Cyklus 35			
Cyklus 37			
Cyklus 39			
Cyklus 41			
Cyklus 43			
Cyklus 45			
Cyklus 47			
Cyklus 49			
Cyklus 51			
Cyklus 53			
Cyklus 55			
Cyklus 57			
Behandlingsophør			
Opfølgning efter endt behandling uge 16			

	Inavolisib (N = 161)	Placebo (N = 164)	Inavolisib vs, placebo
Opfølgning efter endt behandling uge 24	[redacted]		
Opfølgning efter endt behandling uge 32			
Opfølgning på sikkerhed efter 30 dage			
Opfølgning på overlevelse måned 3			
Opfølgning på overlevelse måned 6			
Opfølgning på overlevelse måned 9			
Opfølgning på overlevelse måned 12			
Tidspunkt for første PD			
Tidspunkt for sidste TX dosis			

13. Bilag 6

13.1 Lægemiddelomkostninger

Tabel 34. Lægemiddelpriser på intervention og komparator anvendt i Medicinrådets hovedanalyse. Kilde: Amgros (August, 2025)

Lægemiddel	Styrke	Pakningsstørrelse	SAIP, DKK
Inavolisib	9 mg	28 stk.	[redacted]
Inavolisib	3 mg	28 stk.	[redacted]
Palbociclib	125 mg	21 stk.	[redacted]
Palbociclib	100 mg	21 stk.	[redacted]
Palbociclib	75 mg	21 stk.	[redacted]
Fulvestrant	250 mg	2 stk.	[redacted]

Tabel 35. Lægemiddelpriser til efterfølgende behandling anvendt i Medicinrådets hovedanalyse. Kilde: Amgros (August, 2025)

Lægemiddel	Styrke	Pakningsstørrelse	SAIP, DKK
Capecitabin	500 mg	120 stk.	[redacted]
Exemestane	25 mg	100 stk.	[redacted]
Trastuzumab deruxtecan	100 mg	1 stk.	[redacted]
Paclitaxel	6 mg/ml	16,7 ml	[redacted]
Eribulin	0,4 mg/ml	2 ml	[redacted]

Medicinrådet

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

+ 45 70 10 36 00
medicinraadet@medicinraadet.dk

www.medicinraadet.dk