

Medicinrådets anbefaling
vedr. trastuzumab deruxtecan
til behandling af voksne
patienter med ikke-resektabel
eller metastatisk HER2-positiv
brystkræft, som har fået en
eller flere tidligere anti-HER2-
baserede regimer

Anb



Dokumentoplysninger

Godkendt 25. januar 2023

Ikrafttrædelsesdato 25. januar 2023

Dokumentnummer 157774

Versionsnummer 1.0

Sagsoplysninger

Lægemiddel Trastuzumab deruxtecan (Enhertu)

Indikation Trastuzumab deruxtecan som monoterapi er indiceret til behandling af voksne patienter med ikke-resekerbar eller metastatisk HER2-positiv brystcancer, som har fået en eller flere tidligere anti-HER2-baserede regimer.

Lægemiddelfirma AstraZeneca og Daiichi Sankyo

ATC-kode L01FD04

Sagsbehandling

Anmodning modtaget fra ansøger 1. marts 2022

Fyldestgørende ansøgning modtaget (dag 0) 31. oktober 2022

Udkast til rapport sendt til Amgros og virksomheden 9. december 2022

Rådets anbefaling 25. januar 2023

Sagsbehandlingstid 12 uger og 2 dage (86 dage)

Fagudvalg Fagudvalget vedrørende brystkræft



Anbefaling

Medicinerådet anbefaler trastuzumab deruxtecan (T-DXd) til behandling af voksne patienter med ikke-resekerbar eller metastatisk HER2-positiv brystkræft. Anbefalingen gælder patienter, som er i god almen tilstand (performancestatus 0-1) uden symptomgivende hjernemetastaser.

Medicinerådet vurderer, at det er veldokumenteret, at en høj andel af patienterne har tumorsvind ved behandlingen, og at den forlænger tiden til forværring af sygdommen sammenlignet med nuværende standardbehandling (T-DM1). Samtidig vurderer Medicinerådet, at T-DXd forlænger patienternes levetid, dog er det usikkert hvor længe. Medicinerådet anbefaler derfor T-DXd, selvom det er væsentligt dyrere end den nuværende standardbehandling.

Medicinerådet bemærker, at T-DXd giver lidt flere og sværere bivirkninger end den nuværende behandling, herunder øget risiko for at udvikle lungesygdommen ILD.

Da patienterne i studierne kun er fulgt i kort tid i forhold til deres prognose, opfordrer Medicinerådet Danish Breast Cancer Group (DBCG) til at opsamle yderligere data for behandlingens effekt på patienternes samlede overlevelse. Medicinerådet vil se på disse data om tre år og vurdere, om anbefalingen fortsat skal være gældende.



Opsummering

Om Medicinrådets vurdering

Medicinrådet har vurderet trastuzumab deruxtecan (T-DXd) til behandling af patienter med ikke-resektabel eller metastatisk HER2-positiv brystkræft, som har fået en eller flere tidligere anti-HER2-baserede regimer. Vurderingen omfatter effekt, sikkerhed, omkostningseffektivitet og budgetkonsekvenser og tager udgangspunkt i dokumentation indsendt af lægemiddelvirksomhederne AstraZeneca og Daiichi-Sankyo.

Metastatisk HER2+ brystkræft

Brystkræft kan opdeles i fire undertyper, afhængigt af om kræftcellerne er hormonfølsomme, dvs. om de udtrykker østrogenreceptor (ER) og/eller overudtrykker human epidermal growth factor receptor 2 (HER2) [3].

Brystkræftpatienter testes rutinemæssigt for HER2-status på diagnosetidspunktet. Ca. 10-15 % af patienterne er HER2-positive (HER2+) og tilbydes derfor anti-HER2-baserede behandlinger. Samlet set estimerer Medicinrådet, at der årligt er ca. 125 patienter, som er kandidater til opstart af 1. linje metastatisk behandling. Herfra er der ca. 90 % (110 patienter), der går videre og er kandidater til 2. linje metastatisk behandling.

Trastuzumab deruxtecan (T-DXd)

T-DXd gives intravenøst, 5,4 mg/kg én gang hver tredje uge indtil progression eller uacceptabel toksicitet.

T-DXd's indikation er en **indikationsudvidelse** af en tidligere indikation til 3. linjebehandling, som nu også omhandler 2. linjebehandling af metastatisk HER2+ brystkræft. T-DXd er tidligere vurderet af Medicinrådet som 3. linjebehandling til metastatisk HER2+ brystkræft og blev her ikke anbefalet som standardbehandling ([medicinrådets anbefaling vedr. trastuzumab deruxtecan til metastatisk her2-brystkræft-vers- 1-0](#)).

T-DXd er på nuværende tidspunkt ikke godkendt til andre indikationer, men har netop modtaget positive opinion fra EMA den 10. november 2022 til behandling af HER2+ kræft i mavesæk eller mavemund (GEJ). T-DXd har en **betinget godkendelse** i EMA.

Trastuzumab deruxtecan består af trastuzumab konjugeret til en topoisomerase-1-hæmmer (deruxtecan). T-DXd binder til HER2-receptoren, hvorefter kemoterapien slår cellen ihjel. Deruxtecan kan bevæge sig hen over cellemembraner og kan dermed slå nærliggende celler ihjel.

Nuværende behandling i Danmark

Patienter med HER2+ brystkræft med metastatisk sygdom modtager anti-HER2-baseret behandling, som i udgangspunkt (under hensyntagen til tidligere givet (neo)adjuverende behandling) er vinorelbin i kombination med pertuzumab og trastuzumab i 1. linje og T-DM1 i 2. linje, se Figur 2.



Behandlingsmålet med den nuværende 2. linjebehandling er både symptomlindring og livsforlængelse. Behandlingen har således ikke kurativt sigte.

Omkostningseffektiviteten af T-DM1 er ikke tidligere vurderet af Medicinrådet, men indgår dog i Medicinrådets lægemiddelrekommandation for anti-HER2-behandling af brystkræft.

Effekt og sikkerhed

Datagrundlaget for effekt og sikkerhed er en direkte sammenligning af T-DXd vs. T-DM1 på baggrund af DESTINY-Breast03. Det er et internationalt open label og randomiseret fase III-studie, der undersøger effekt og sikkerhed af T-DXd vs. T-DM1 for patienter med HER2+ metastatisk brystkræft, der tidligere er behandlet med trastuzumab i kombination med taxanbaseret kemoterapi. Median opfølgningstid var 16,2 måneder for T-DXd og 15,3 måneder for T-DM1.

Data for PFS viser en tidlig og varig adskillelse af Kaplan-Meier-kurverne til fordel for T-DXd-armen. På trods af, at tid til median PFS ikke er nået for T-DXd-armen, fremgår det af data, at der er en signifikant og betydende absolut forskel mellem armene. OS-data indikerer, at Kaplan-Meier-kurverne adskilles på det foreløbige data. Der er dog få hændelser (86/524; 16 %) for den samlede overlevelse, og det betyder, at data er umodent, og derfor er der stor usikkerhed om effekten af T-DXd på den samlede overlevelse.

Ift. sikkerheden af T-DXd er der en øget risiko for at udvikle en meget alvorlig og potentiel dødelig lungesygdom (ILD) ved behandling med T-DXd, som vil kræve skærpet monitorering. Derudover er der lidt flere og sværere bivirkninger forbundet med behandling med T-DXd end med T-DM1, og bivirkningsprofilerne for T-DXd og T-DM1 er forskellige, hvor bivirkningsprofilen for T-DXd i høj grad er præget af hæmatologisk og gastrointestinal toksicitet.

Usikkerheden ved OS er den mest centrale usikkerhed i forbindelse med Medicinrådets vurdering af T-DXd til metastatisk HER2+ brystkræft. Derudover er studiepopulationen i DESTINY-Breast03 lidt yngre og i bedre almentilstand end den danske patientpopulation. I DESTINY-Breast03 var der inkluderet en stor andel asiater, hvilket kan påvirke sammenligningen af uønskede hændelser mellem armene, da det er vist, at asiater tolererer T-DM1 dårligere. Der er også en forskel i tidligere modtaget behandling, idet ikke alle patienter i DESTINY-Breast03 havde modtaget pertuzumab i 1. linje metastatisk behandling. Det er til forskel fra dansk klinisk praksis, hvor langt størstedelen vil have modtaget pertuzumab i 1. linje.

Tabel A. Oversigt over effektestimater fra DESTINY-Breast03

Effekt mål		T-DXd	T-DM1	Relativ forskel
PFS	Median PFS	NE	6,8 måneder	HR: 0,28
		[95 % CI: 18,5; NE]	[95 % CI: 5,6; 8,2]	[95 % CI: 0,22; 0,37]
OS	Median OS	NE	NE	HR: 0,55
		[95 % CI: NE; NE]	[95 % CI: NE; NE]	[95 % CI: 0,36; 0,86]



Effektmål		T-DXd	T-DM1	Relativ forskel
Livskvalitet		-	-	-
Bivirkninger	Uønskede hændelser, grad 3/4	0,451 (0,389-0,514)	0,398 (0,339-0,461)	Relativ risiko: 1,13 [95 % CI: 0,92; 1,38]

Omkostningseffektivitet

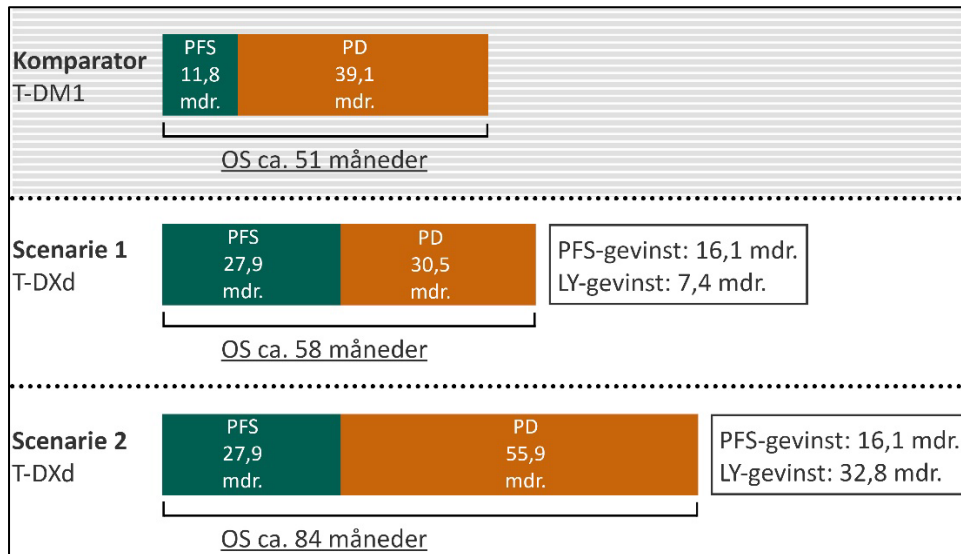
Medicinerådets sundhedsøkonomiske *cost-utility*-analyse er baseret på en *partitioned survival*-model. Medicinerådet anvender analysen til at estimere omkostningseffektiviteten af T-DXd til behandling af patienter med ikke-resektabel eller metastatisk HER2+ brystkræft, som har fået en eller flere tidligere anti-HER2-baserede regimer. I analysen sammenlignes T-DXd med T-DM1.

Analysen tager udgangspunkt i effektdata for progressionsfri overlevelse og samlet overlevelse fra DESTINY-Breast03-studiet. Til at modellere helbredsrelateret livskvalitet anvendes EQ-5D-5L-data fra samme studie, som er koblet til danske præferencevægte.

For at afspejle det mest sandsynlige forløb i dansk klinisk praksis vælger Medicinerådet at foretage ændringer af ansøgers indsendte sundhedsøkonomiske analyse og antagelser. Dette inkluderer, at Medicinerådet vælger at anvende separate modeller til at ekstrapolere OS-data for T-DXd og T-DM1, at Medicinerådet vælger at præsentere to scenarier for fremskrivningen af OS-data for T-DXd, samt at Medicinerådet vælger at inkludere spild og opjusterer patienternes gennemsnitsvægt.

Data for effekten af T-DXd på progressionsfri overlevelse og den sundhedsøkonomiske ekstrapolering af denne effekt er forbundet med mindre usikkerhed. Ekstrapolering af effekten på overlevelse er derimod forbundet med stor usikkerhed, da der var få hændelser i begge arme ved DESTINY-Breast03-studiets afslutning. Særlig stor usikkerhed er der om ekstrapolering af OS-data for T-DXd-armen, hvorimod der er større erfaring med effekten af T-DM1 på OS.

For at belyse usikkerheden om effekten af T-DXd på OS vælger Medicinerådet at præsentere to scenarier, hvor OS-data for T-DXd fremskrives med forskellige parametriske modeller. Forskellen mellem de to scenarier består i den tid, patienterne er i live efter sygdomsprogression. En skitsering af den gennemsnitlige tid i de forskellige stadier i de to scenarier kan ses i Figur 1.



Figur 1. Estimeret fordeling af patienternes tid i de forskellige stadier i de to modellerede scenarier, ikke-diskonterede tal

Medicinerådet vurderer, at scenarie 2 repræsenterer et optimistisk scenarie, da det ikke er klinisk plausibelt, at ca. 19 % og ca. 7 % af patienterne, der bliver behandlet med T-DXd, vil være i live efter hhv. 10 år og 20 år. Scenarie 1 repræsenterer et mere konservativt scenarie, da dette scenarie estimerer, at patienter, der behandles med T-DXd, lever ca. 9 måneder kortere i det progredierede stadium sammenlignet med patienter, der behandles med T-DM1. På denne baggrund vurderer Medicinerådet, at den forventede effektgevinst af T-DXd på patienternes samlede overlevelse sammenlignet med T-DM1 befinder sig i spændet mellem de to scenarier, men at det pga. de store usikkerheder om langtidseffekten af T-DXd ikke er muligt at komme det nærmere.

Resultaterne fra scenarie 1 og 2 er præsenteret i hhv. Tabel B og Tabel C. Det er hovedsageligt lægemiddelomkostningerne til T-DXd, der driver omkostningerne, og den estimerede overlevelsesgevinst, der driver QALY-gevinsten i begge scenarier.

Scenarie 1 resulterer i en QALY-gevinst på 0,51 QALY. I dette scenarie er patienter, der behandles med T-DXd i det progredierede stadium i ca. 31 måneder, og patienterne har en gennemsnitlig OS på ca. 58 måneder.

Scenarie 2 resulterer i en QALY-gevinst på 1,54 QALY. I dette scenarie er patienter, der behandles med T-DXd i det progredierede stadium i ca. 56 måneder, og patienterne har en gennemsnitlig OS på ca. 84 måneder.

I begge scenarier er patienter behandlet med T-DXd ca. 28 måneder i PFS-stadiet. I begge scenarier ekstrapoleres OS-data for T-DM1 med samme fordeling. Herved estimeres det, at patienter, der behandles med T-DM1, befinder sig i det progressionsfrie stadium i ca. 12 måneder og i det progredierede stadium i ca. 39 måneder. Dette giver patienterne en gennemsnitlig OS på ca. 51 måneder.



På baggrund af de to scenarier estimerer Medicinrådet, at anvendelsen af T-DXd koster et sted mellem ca. [REDACTED] DKK pr. vundet QALY (scenarie 1) og ca. [REDACTED] DKK pr. vundet QALY (scenarie 2).

Antagelse vedr. spild har betydning for omkostninger med T-DXd-behandling. Spild er inkluderet i begge scenarier. Hvis det antages, at regionerne vil kunne udføre 50 % af behandlingerne uden spild, estimerer Medicinrådets følsomhedsanalyser, at anvendelsen af T-DXd koster ca. [REDACTED] DKK pr. vundet QALY (scenarie 1) og ca. [REDACTED] DKK pr. vundet QALY (scenarie 2). Der er udført yderligere én følsomhedsanalyse, hvor den nedre del af konfidensintervallet for nytteværdierne i PFS- og PD-stadiet anvendes. Denne analyse har minimal indflydelse på analysernes resultat.

Table B. Resultatet af scenarie 1, diskonterede tal

	T-DXd	T-DM1	Forskel
Totalomkostninger (beregnet med AIP)	1.936.229	1.044.957	891.273
Totale omkostninger (beregnet med SAIP)	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
Totale leveår	4,39	3,85	0,55
Totale QALY	3,76	3,25	0,51

Forskel i omkostninger pr. vundet QALY (ICER)	Beregnet med AIP:	1.748.770 DKK
	Beregnet med SAIP:	[REDACTED] DKK

Table C. Resultatet af scenarie 2, diskonterede tal

	T-DXd	T-DM1	Forskel
Totalomkostninger (beregnet med AIP)	1.977.352	1.044.957	932.395
Totale omkostninger (beregnet med SAIP)	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
Totale leveår	5,65	3,85	1,80
Totale QALY	4,79	3,25	1,54

Forskel i omkostninger pr. vundet QALY (ICER)	Beregnet med AIP:	605.810 DKK
	Beregnet med SAIP:	[REDACTED] DKK

Budgetkonsekvenser

Medicinrådet vurderer, at budgetkonsekvenserne for regionerne ved anbefaling af T-DXd som mulig standardbehandling vil være ca. [REDACTED] DKK i år 5 sammenlignet med T-



DM1. Da der er minimal forskel mellem budgetkonsekvenserne ved de to scenarier, præsenteres kun en budgetkonsekvensanalyse. Den minimale forskel skyldes, at det først er efter år ca. 3, at de estimerede OS-kurver for T-DXd begynder at adskille sig, og at der herefter tilskrives få yderligere omkostninger. Når analysen er udført med AIP, er budgetkonsekvenserne ca. 88 mio. DKK i begge scenarier. Dette estimat er baseret på et patientoptag på 94 patienter i år 1 og 99 patienter om året i år 2-5.



Indholdsfortegnelse

1.	Baggrund	13
1.1	Om vurderingen	13
1.2	Metastatisk HER2+ brystkræft	13
1.3	Trastuzumab deruxtecan (T-DXd)	14
1.4	Nuværende behandling	15
2.	Effekt og sikkerhed	16
2.1	Litteratursøgning.....	16
2.2	Kliniske studier.....	17
2.2.1	DESTINY-Breast03	18
2.3	Population, intervention, komparator og effektmål.....	18
2.3.1	Population.....	19
2.3.2	Intervention T-DXd.....	21
2.3.3	Komparator T-DM1	21
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	22
2.4.3	Progressionsfri overlevelse (PFS)	22
2.4.4	Samlet overlevelse (OS)	25
2.4.5	Helbredsrelateret livskvalitet EORTC-QLQ-C30	32
2.5	Sammenligning af sikkerhed	34
2.6	Usikkerheder i datagrundlaget for klinisk effekt og sikkerhed	37
3.	Sundhedsøkonomisk analyse	37
3.1	Analyseperspektiv	37
3.2	Model.....	38
3.3	Nytteværdier.....	40
3.4	Omkostninger	42
3.4.1	Lægemiddelomkostninger	42
3.4.2	Hospitalsomkostninger	44
3.4.3	Bivirkningsomkostninger	45
3.4.4	Efterfølgende behandlinger	46
3.4.5	Patientomkostninger	49
3.5	Opsummering af ændringer fra ansøgers analyse til Medicinrådets hovedanalyse	49
3.6	Resultater.....	50
3.6.1	Resultat af Medicinrådets scenarieanalyser	50
3.6.2	Medicinrådets følsomhedsanalyser	52
4.	Budgetkonsekvenser	57



4.1	Estimat af patientantal og markedsandel	57
4.2	Resultat af budgetkonsekvensanalysen	58
5.	Diskussion	59
6.	Referencer	60
7.	Sammensætning af fagudvalg	62
8.	Versionslog	64
9.	Bilag	65
9.1	Bilag – igangværende studier af T-DXd i brystkræft	65
9.2	Bilag – vurdering af ekstrapolering	67
9.3	PSA	70

Sådan udarbejder Medicinrådet sine anbefalinger

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

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

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

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

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

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

Se fagudvalgets sammensætning på side 62.



Begreber og forkortelser

EMA:	Det Europæiske Lægemiddelagentur (<i>European Medicines Agency</i>)
EPAR:	<i>European Public Assessment Report</i>
HR:	<i>Hazard ratio</i>
ITT:	<i>Intention-to-treat</i>
OR:	<i>Odds ratio</i>
PICO:	Population, intervention, komparator og effektmål (<i>Population, Intervention, Comparator and Outcome</i>)
PP:	<i>Per Protocol</i>
RCT:	Randomiseret kontrolleret studie (<i>Randomised Controlled Trial</i>)
RR:	Relativ risiko
SMD:	<i>Standardized Mean Difference</i>
T-DXd:	Trastuzumab deruxtecan
T-DM1:	Trastuzumab emtansin
pCR:	<i>Pathological complete response</i>



1. Baggrund

1.1 Om vurderingen

Medicinrådet har vurderet trastuzumab deruxtecan (T-DXd) til behandling af patienter med ikke-resektabel eller metastatisk HER2+ brystkræft, som har fået en eller flere tidligere anti-HER2-baserede regimer.

Vurderingen omfatter effekt, sikkerhed, omkostningseffektivitet og budgetkonsekvenser og tager udgangspunkt i dokumentation indsendt af lægemiddelvirksomhederne AstraZeneca og Daiichi-Sankyo.

AstraZeneca og Daiichi-Sankyo fik markedsføringstilladelse til indikationen i Europa den 18. januar 2021.

Vurderingen er baseret på dokumentation indsendt af AstraZeneca og Daiichi-Sankyo. 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 Metastatisk HER2+ brystkræft

Brystkræft er den hyppigste kræftform hos kvinder verden over og forekommer oftest hos kvinder over 50 år. I Danmark bliver ca. 4.900 patienter årligt diagnosticeret med brystkræft, og ca. 66.000 patienter lever med diagnosen brystkræft [1,2]. Af de 4.900 patienter, som årligt diagnosticeres med brystkræft i Danmark, vil ca. 4.400 have tidlig brystkræft, dvs. at de ikke har fjernmetastaser. Ca. 10 %, dvs. ca. 500 patienter, har på diagnosetidspunktet derimod enten lokalt fremskreden (inoperabel) eller metastatisk sygdom (primært dissemineret), der ikke behandles med kurativt sigte.

HER2+ brystkræft

Sygdommen kan opdeles i fire undertyper, afhængigt af om kræftcellerne er hormonfølsomme, dvs. om de udtrykker østrogenreceptor (ER) og/eller overudtrykker *human epidermal growth factor receptor 2* (HER2) [3].

Patienterne testes rutinemæssigt for HER2-status på diagnosetidspunktet med immunhistokemi og evt. in situ-hybridisering [4]. Ca. 10-15 % af patienterne med brystkræft er HER2-positive (HER2+). Således bliver op til ca. 600 patienter årligt diagnosticeret med tidlig HER2+ brystkræft, mens ca. 35 patienter årligt bliver diagnosticeret med lokalt fremskreden inoperabel eller primær metastatisk HER2+ brystkræft [5]. Der har været en del udvikling ift. (neo)adjuverende behandling af HER2+ brystkræft med bl.a. indførelse af pertuzumab som neoadjuverende behandling og trastuzumab emtansin (T-DM1) som adjuverende behandling til patienter med non-pCR efter neoadjuverende behandling [6,7]. Medicinrådet har ikke kendskab til opgørelser eller kliniske studier, der belyser, hvor mange patienter som får metastatisk tilbagefald med den nuværende danske behandlingsstrategi, men Medicinrådet skønner, at det



drejer sig om ca. 15-20 % af de 600 patienter med tidlig HER2+ brystkræft, som behandles med kurativt sigte.

Samlet set estimerer Medicinrådet, at der årligt er 125 patienter, som er kandidater til opstart af 1. linje metastatisk behandling. Herfra er der ca. 90 % (110 patienter), der går videre og er kandidater til 2. linje metastatisk behandling. Se Figur 2.

I det kliniske forsøg EMILIA [6], der undersøgte effekten af 2. linjebehandling med T-DM1 over for lapatinib i kombination med capecitabin, havde patienter med metastatisk HER2+ brystkræft i T-DM1-armen en median OS på 30 måneder sammenlignet med 26 måneder i komparatorarmen (capecitabine + lapatinib). Disse patienter havde i 1. linjebehandling modtaget behandling med trastuzumab i kombination med taxanbaseret kemoterapi, men ikke pertuzumab, da dobbelt HER2-blokade med pertuzumab og trastuzumab først blev godkendt som 1. linjebehandling på baggrund af positive resultater fra det kliniske studie CLEOPATRA i 2015. Det er uklart, om den estimerede overlevelse på 30 måneder ved behandling med T-DM1 opgjort i EMILIA påvirkes af eventuel tidligere behandling med pertuzumab.

1.3 Trastuzumab deruxtecan (T-DXd)

Trastuzumab deruxtecan består af trastuzumab konjugeret til en topoisomerase-1-hæmmer (deruxtecan) i en drug-antibody ratio af 8:1. T-DXd binder til HER2-receptoren, hvorefter kemoterapien slår cellen ihjel. Deruxtecan kan bevæge sig hen over cellemembraner og dermed slå nærliggende celler ihjel.

T-DXd gives intravenøst, 5,4 mg/kg én gang hver tredje uge indtil progression eller uacceptabel toksicitet.

T-DXd har fået følgende indikation af EMA:

Trastuzumab deruxtecan som monoterapi er indiceret til behandling af voksne patienter med ikke-resektabel eller metastatisk HER2-positiv brystcancer, som har fået en eller flere tidligere anti-HER2-baserede regimer.

T-DXd's indikation er en indikationsudvidelse af en tidligere indikation til 3. linjebehandling, som nu også omhandler 2. linjebehandling af metastatisk HER2+ brystkræft. T-DXd er tidligere vurderet af Medicinrådet som 3. linjebehandling til metastatisk HER2+ brystkræft og blev her ikke anbefalet som standardbehandling [medicinrådets anbefaling vedr- trastuzumab deruxtecan til metastatisk her2-brystkræft-vers- 1-0](#).

Derudover har T-DXd modtaget positive opinion fra EMA den 10. november 2022 til behandling af HER2+ kræft i mavesæk eller mavemund. T-DXd har fået en **betinget godkendelse** i EMA, der gælder et år ad gangen og betyder, at lægemidlet er godkendt i en accelereret proces med mindre omfattende dokumentationskrav.

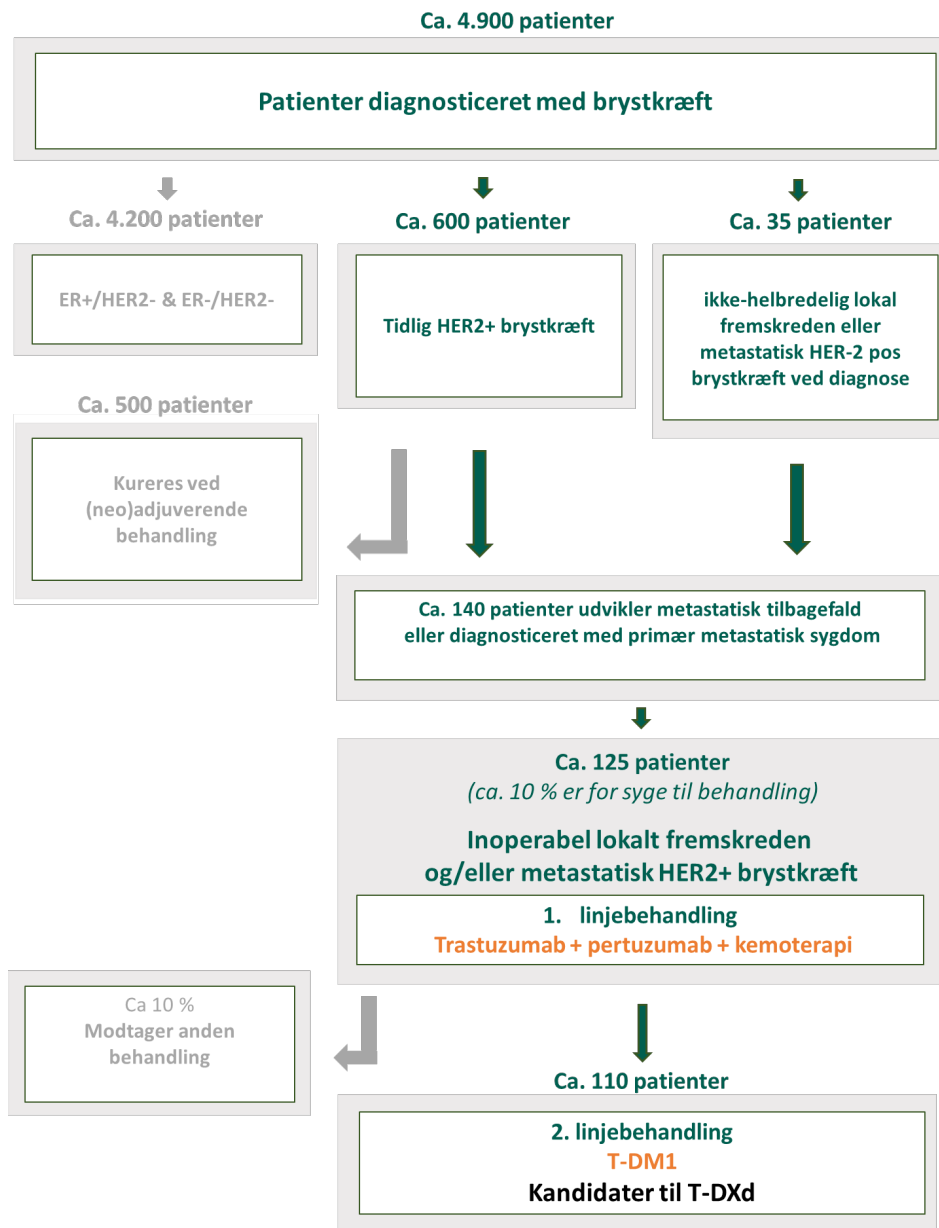
Der forventes opdaterede OS-data ved San Antonia Breast Cancer Symposium den 7. december 2022. (<https://www.sabcs.org/Program/Daily-Schedule/Day-2>)



1.4 Nuværende behandling

Patienter med HER2+ brystkræft med metastatisk sygdom modtager som udgangspunkt (under hensyntagen til tidligere givet (neo)adjuverende behandling) vinorelbin i kombination med pertuzumab og trastuzumab i 1. linje og T-DM1 i 2. linje, se Figur 2. Ca. 5 % får ikke 1. linjebehandling, da de er for syge. 15 % dør eller ophører behandlingen i perioden fra 1. til 2. linjebehandling. Dermed er der årligt ca. 110 patienter med metastatisk HER2+ brystkræft, som kan komme i betragtning til behandling i 2. linje, se Figur 2.

Patienter, der har progredieret på 1. linjebehandling og dermed er kandidater til 2. linjebehandling, kan være præget af symptomer fra deres brystkræftsygdom. Dette er dog meget forskelligt fra patient til patient og afhænger i høj grad af metastasernes udbredelse og beliggenhed. Patienterne kan desuden være præget af bivirkninger fra tidligere behandlinger. I dansk klinisk praksis behandles patienter med performance status 0 (hvor man er fuldt ud aktiv, som før man blev syg), 1 (hvor man stadig kan passe et arbejde, der ikke er fysisk krævende) og 2 (hvor patienterne er oppegående mere end halvdelen af dagen og ikke kan passe deres arbejde) [9]. Nogle patienter er således oppegående, men hviler sig en betragtelig del af dagen, mens andre stadig kan opretholde et arbejde. Behandlingsmålet med den nuværende 2. linjebehandling er både symptomlindring og livsforlængelse. Behandlingen har således ikke kurativt sigte.



Figur 2. Oversigt over nuværende behandlingsrækkefølge

2. Effekt og sikkerhed

2.1 Litteratursøgning

Ansøger har vedlagt et direkte sammenlignende studie af T-DXd over for T-DM1 (DESTINY-Breast03) og har derfor ikke udført nogen systematisk litteratursøgning. Denne tilgang er i overensstemmelse med Medicinrådets metodevejledning.



2.2 Kliniske studier

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

Tabel 21. Kliniske studier inkluderet i ansøgningen

Studienavn [NCT-nummer]	Population	Intervention	Komparator	Effekt mål	Anvendt i den sundhedsøkonomiske analyse
DESTINY-Breast03 [03529110]	Patienter med HER2-positiv metastatisk brystkræft, som tidligere er behandlet med trastuzumab og taxanbaseret kemoterapi.	T-DXd	T-DM1	PFS, OS, ORR, DOR, helbredsrelateret livskvalitet og sikkerhed.	PFS, OS, helbredsrelateret livskvalitet og sikkerhed

T-DXd's markedsføringsgodkendelse fra EMA er betinget af bekræftende data fra DESTINY-Breast02, der sammenligner effekt og sikkerhed af T-DXd efter behandling med T-DM1 (dvs. 3. linje) over for behandlende læges eget valg (treatment per physicians choice). Data herfra forventes i 4. kvartal 2022.

Igangværende studier

I bilag 9.1 i Tabel 27 fremgår igangværende studier af T-DXd i brystkræft. Derudover er der ifølge clinicaltrials.gov 57 igangværende kliniske studier af trastuzumab deruxtecan.



2.2.1 DESTINY-Breast03

DESTINY-Breast03 er et internationalt open label og randomiseret fase III-studie, der undersøger effekt og sikkerhed af T-DXd vs. T-DM1 for patienter med HER2+ metastatisk brystkræft, der tidligere er behandlet med trastuzumab i kombination med taxanbaseret kemoterapi. 524 patienter blev randomiseret 1:1 til enten T-DXd eller T-DM1 inden for strata defineret ud fra hormonreceptorstatus (positiv/negativ), tidligere behandling med pertuzumab (ja/nej) og visceral sygdom (ja/nej). Median opfølgningstid var 16,2 måneder (0 til 32,7) for T-DXd og 15,3 måneder for (0 til 31,3) for T-DM1.

699 patienter blev screenet for inklusion, hvoraf 524 patienter blev randomiseret til behandling i perioden 9. august 2018 til 21. maj 2021 på i alt 118 forsøgscentre fordelt på 14 lande.

2.3 Population, intervention, komparator og effektmål

Tabel 22. 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 HER2+ metastatisk brystkræft, som tidligere er behandlet med trastuzumab og taxanbaseret kemoterapi – eller patienter, der er progredieret inden for 6 måneder efter endt (neo)adjuverende behandlingsregime, som inkluderer trastuzumab og taxanbaseret kemoterapi.	Studiepopulationen adskiller sig fra dansk klinisk praksis ved kun at være performance status 0 og 1.	Den sundhedsøkonomiske analyse tager udgangspunkt i ITT-populationen fra DESTINY-Breast03.
Intervention	T-DXd 5,4 mg/kg kropsvægt administreret intravenøst én gang hver 3. uge (21-dages behandlingsserie). RDI: █████ %	Medicinrådet vurderer, at den relative dosisintensitet i praksis kan være lavere end i DESTINY-Breast03, da man i dansk klinisk praksis vil behandle patienter i en dårligere almentilstand og med mere komorbiditet end i studiet.	I den sundhedsøkonomiske analyse anvendes samme dosis som i DESTINY-Breast03.



	Anvendt i sammenligning af effekt og sikkerhed	Medicinrådets vurdering	Anvendt i sundhedsøkonomisk analyse
Komparator	T-DM1 3,6 mg/kg kropsvægt administreret intravenøst én gang hver 3. uge. (21-dages behandlingsserie) RDI: █████ %	Medicinrådet vurderer, at komparator svarer til dansk klinisk praksis.	I den sundhedsøkonomiske analyse anvendes samme dosis som i DESTINY-Breast03.
Effekt mål	PFS, OS, ORR, DOR og sikkerhed	Medicinrådet inkluderer PFS, OS og livskvalitet som relevante effektmål samt sikkerhed.	Studiedata for PFS, OS, EQ-5D-5L og bivirkninger af grad 3 eller derover indgår i den sundhedsøkonomiske analyse.

2.3.1 Population

Table 3. Baseline characteristics

Parameter	T-DXd (n = 261)	T-DM1 (n = 263)	Total (n = 524)
Alder (år)			
Gennemsnit (SD)	54,5 (11,11)	54,2 (11,84)	54,4 (11,47)
Median	54,3	54,2	54,3
Minimum, maksimum	27,9, 83,1	20,2, 83,0	20,2, 83,1
Kvinder	260 (99,6)	262 (99,6)	522 (99,6)
Race			
Asiatisk	152 (58,2)	162 (61,6)	314 (59,9)
Kaukasisk	71 (27,2)	72 (27,4)	143 (27,3)
Sort eller afroamerikansk	10 (3,8)	9 (3,4)	19 (3,6)
Anden	26 (10,0)	20 (7,6)	46 (8,8)
Region			
Asien	149 (57,1)	160 (60,8)	309 (59,0)
Europa	54 (20,7)	50 (19,0)	104 (19,8)
Resten af Verdenen	41 (15,7)	36 (13,7)	77 (14,7)
Nordamerika	17 (6,5)	17 (6,5)	34 (6,5)
Vægt (kg)			
Gennemsnit (SD)	62,8 (14,05)	62,0 (12,53)	62,4 (13,30)
Median	59,3	60,7	60,0
Tidligere rapporterede CNS-metastaser	62 (23,8)	52 (19,8)	114 (21,8)
HER2 ekspresion (IHC) – Central			
1+	1 (0,4)	0	1 (0,2)



Parameter	T-DXd (n = 261)	T-DM1 (n = 263)	Total (n = 524)
2+	25 (9,6)	30 (11,4)	55 (10,5)
3+	234 (89,7)	232 (88,2)	466 (88,9)
Hormonreceptor			
Positiv	133 (51,0)	139 (52,9)	272 (51,9)
Negativ	126 (48,3)	122 (46,4)	248 (47,3)
Østrogenreceptor			
Positiv	129 (49,4)	132 (50,2)	261 (49,8)
Negativ	130 (49,8)	128 (48,7)	258 (49,2)
Progesteronreceptor			
Positiv	81 (31,0)	92 (35,0)	173 (33,0)
Negativ	177 (67,8)	168 (63,9)	345 (65,8)
Tidligere pertuzumab			
Ja	162 (62,1)	158 (60,1)	320 (61,1)
Nej	99 (37,9)	105 (39,9)	204 (38,9)
Antal modtagne systemiske behandlinger ekskl. endokrin terapi			
< 3	188 (72,0)	191 (72,6)	379 (72,3)
≥ 3	73 (28,0)	72 (27,4)	145 (27,7)
Antal modtagne behandlinger før pertuzumab			
< 3	156 (59,8)	152 (57,8)	308 (58,8)
≥ 3	6 (2,3)	6 (2,3)	12 (2,3)
Baseline visceral sygdom	195 (74,7)	189 (71,9)	384 (73,3)
Baseline CNS-metastaser	43 (16,5)	39 (14,8)	82 (15,6)
ECOG-performance status			
0	154 (59,0)	175 (66,5)	329 (62,8)
1	106 (40,6)	87 (33,1)	193 (36,8)

Studiearmene i DESTINY-Breast03 er generelt velbalancerede.

Patienterne i studiet har en medianalder på 54 år, hvor 80 % af patienterne er yngre end 65 år. Patienterne har haft en brystkræftdiagnose i ca. median 40 måneder og har en ECOG-performance status på 0 (T-DXd: 59 %; T-DM1: 67 %) og 1. Fordelt på geografisk region kommer ca. 60 % af patienterne fra Asien, 20 % fra Europa, 6 % fra Nordamerika og 15 % fra resten af verden. På tværs af de to arme har patienterne mediant modtaget 2 tidligere behandlinger for metastatisk sygdom. Derudover har ca. 60 % modtaget tidligere behandling med pertuzumab.

Ca. 85 % af studiepopulationen havde HER2-ekspression ved immunhistokemi på 3+, og halvdelen var hormonreceptor (ER/PR)-positive. I T-DXd-armen har 16,5 % af patienterne hjernemetastaser ved baseline vs. 14,8 % af patienterne i T-DM1-armen.

Medicinerådets vurdering af population

Medicinerådet vurderer, at interventions- og komparatorarm i DESTINY-Breast03 er internt velbalanceret.



Samtlige patienter i studiepopulationen er tidligere behandlet med trastuzumab i kombination med taxanbaseret kemoterapi. I dansk behandlingspraksis vil brystkræftpatienter som udgangspunkt i 1. linje modtage trastuzumab + pertuzumab i kombination med kemoterapi i form af vinorelbin fremfor docetaxel pga. mindre toksicitet ved behandling med vinorelbin [7]. Kombinationen med docetaxel og trastuzumab + pertuzumab er i CLEOPATRA vist at være mere effektiv end trastuzumab alene i kombination med docetaxel, og derfor er der en forskel i tidligere behandling for danske patienter ift. de 40 % i DESTINY-Breast03, der ikke har modtaget pertuzumab i 1. linjebehandling.

I DESTINY-Breast03 er størstedelen af studiepopulationen asiater. Ift. til T-DM1 er det vist, at asiater tolererer lægemidlet dårligere og har en højere risiko for at udvikle grad ≥ 3 trombocytopeni [8]. Det kan betyde, at T-DM1-armen har en højere forekomst af grad ≥ 3 uønskede hændelser, end man ville forvente i en dansk patientpopulation. Fx var der 28 % i T-DM1-armen i EMILIA, der oplevede trombocytopeni, og 12,9 %, der oplevede grad ≥ 3 . Til sammenligning var der 51,7 % i T-DM1-armen i DESTINY-Breast03, der oplevede trombocytopeni, og 25,7 %, der oplevede grad ≥ 3 . Dette forhold kan derfor medføre øget dosisafbrydelse, dosisreduktion og seponering af behandling i T-DM1-armen i DESTINY-Breast03 og introducere bias til fordel for T-DXd.

Studiepopulationen adskiller sig fra dansk klinisk praksis ved kun at være performance status 0 og 1, og Medicinrådet vurderer, at patienterne i dansk klinisk praksis vil have både performance status 0 (~40 %), 1 (~45 %) og 2 (~15 %). Dette kan resultere i, at effekten af behandlingen overestimeres i studiet, og bivirkninger underestimeres. Medicinrådet vurderer ligeledes, at patienterne er en smule yngre i DESTINY-Breast03 med median alder på 54 år, i og med at gennemsnitsalderen i en dansk opgørelse ved 3. linjebehandling er 59 [9]. Dette kan ligeledes påvirke resultaterne, idet alder er en vigtig prognostisk faktor i brystkræft.

2.3.2 Intervention T-DXd

5,4 mg/kg kropsvægt administreret intravenøst én gang hver 3. uge (21-dages behandlingsserie) til progression eller uacceptabel toksicitet. Den relative dosisintensitet kommer fra DESTINY-Breast03 og er [REDACTED].

Medicinrådets vurdering af intervention

Medicinrådet vurderer, at den relative dosisintensitet i praksis kan være lavere end de [REDACTED] % i DESTINY-Breast03, i og med at man i dansk klinisk praksis vil behandle patienter i en dårligere almentilstand og med mere komorbiditet end i studiet.

T-DXd er tidligere vurderet af Medicinrådet som 3. linjebehandling til metastatisk HER2+ brystkræft og blev ikke anbefalet som standardbehandling.

2.3.3 Komparator T-DM1

3,6 mg/kg kropsvægt administreret intravenøst én gang hver 3. uge (21-dages behandlingsserie) til progression eller uacceptabel toksicitet. Den relative dosisintensitet kommer fra DESTINY-Breast03 og er [REDACTED].



Medicinrådets vurdering af komparator

T-DM1 er også den behandling, som man i Danmark i de fleste tilfælde ville vælge som 2. linjebehandling til metastatisk HER2+ brystkræft.

Omkostningseffektiviteten af T-DM1 er ikke vurderet af Medicinrådet, men T-DM1 indgår i RADS-behandlingsvejledning vedr. anti-HER2-behandling af brystkræft (<https://rads.dk/media/2120/beh-rek-anti-her-2-feb-2016.pdf>) og i Medicinrådets lægemiddelrekommandation for anti-HER2-behandling af brystkræft ([lægemiddelrekommandation_for_anti-her2_behandling_af_brystkræft-vers-3-3](#)).

2.3.4 Effektmål

Ansøger har indleveret data på det primære effektmål i DESTINY-Breast03, PFS (BICR) og derudover OS, responsrate (ORR) (BICR og investigatorbedømt), varighed af respons (DOR), PFS og sikkerhed.

Medicinrådets vurdering af effektmål

Medicinrådet har ikke inkluderet data vedr. respons m.m. i denne vurdering, fordi OS, PFS og helbredsrelateret livskvalitet anses for dækkende for evalueringen af effekt.

2.4 Sammenligning af effekt

2.4.1 Analysemetode for sammenligning af effekt

Ansøgningen er baseret på et enkelt studie med en direkte sammenligning, og resultaterne ses i Tabel 24 herunder:

2.4.2 Oversigt over effektestimater

Tabel 24. Oversigt over effekt og sikkerhed i DESTINY-Breast03

Effektmål		T-DXd	T-DM1	Relativ forskel
PFS	Median PFS	NE [95 % CI: 18,5; NE]	6,8 måneder [95 % CI: 5,6; 8,2]	HR: 0,28 [95 % CI: 0,22; 0,37]
OS	Median OS	NE [95 % CI: NE; NE]	NE [95 % CI: NE; NE]	HR: 0,55 [95 % CI: 0,36; 0,86]
Livskvalitet		-	-	-
Bivirkninger	Uønskede hændelser grad 3/4	0,451 (0,389-0,514)	0,398 (0,339-0,461)	Relativ risiko: 1,13 [95 % CI: 0,92; 1,38]

2.4.3 Progressionsfri overlevelse (PFS)

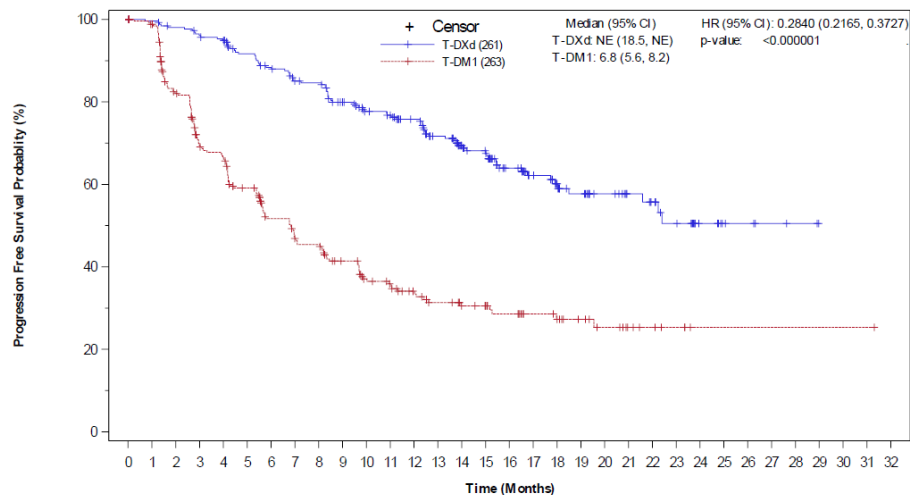
PFS er et sammensat effektmål og bruges til at skelne mellem patienter, som opnår en stabilisering/forbedring af symptomer, og patienter, som progredierer eller dør. I denne vurdering er progression defineret som nye tumormanifestationer eller 20 % større



tumordiameter fra mindste måling. PFS kan være et surrogat-effekt mål for overlevelse, hvis der er en valideret korrelation mellem PFS og OS for pågældende sygdom og behandling.

I DESTINY-Breast03 blev der observeret 245 hændelser i alt med en median opfølgningstid på 15,5 måneder i T-DXd-armen og median 13,9 måneder i T-DM1-armen. Heraf 87 (33 %) i T-DXd-armen og 158 (60 %) i T-DM1-armen. Tiden til median PFS blev ikke nået for T-DXd-armen NE (95 % CI: 18,5; NE). I T-DM1-armen er median tid til PFS 6,8 måneder. **Hazard ratio for død eller progression er 0,28 (95 % CI: 0,22; 0,37).**

DESTINY-Breast03 blev afbrudt, efter at den præ-specificerede grænse (*Haybittle-Peto efficacy boundary med p-værdi ≤ 0.000204*) for effekt på det primære endepunkt PFS blev krydset ved data-cut off i maj 2021.



Subjects still at Risk:

Time (Months)	0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15	16	17	18	19	20	21	22	23	24	25	26	27	28	29	30	31	32
T-DXd (261)	261	256	250	244	240	224	214	202	200	183	168	164	150	132	112	105	79	64	53	45	36	29	25	19	10	6	5	3	2	0	0	0	
T-DM1 (263)	263	252	200	163	155	132	108	96	93	78	65	60	51	43	37	34	29	23	21	16	12	8	6	4	1	1	1	1	1	1	1	1	0

Key: OS: overall survival, PFS: progression-free survival, TTD: time to treatment discontinuation. T-DM1, trastuzumab emtansine; T-DXd, trastuzumab deruxtecan

Source: Cortes et al., 2022 [8]

Figur 3. Kaplan-Meier data for PFS fra DESTINY-Breast03 (DCO: maj 2021)

Medicinrådets vurdering af samlet progressionsfri overlevelse (PFS)

Data for PFS viser en tidlig og varig adskillelse af Kaplan-Meier-kurverne, hvilket indikerer en tydelig effekt på PFS ved behandling med T-DXd fremfor T-DM1 i DESTINY-Breast03. På trods af, at tid til median PFS ikke er nået for T-DXd-armen, fremgår det af data, at der er markant og betydende absolut forskel mellem armene.

Medicinrådet bemærker, at der kun er vist en delvis korrelation mellem PFS og OS ved HER2-rettet behandling af metastatisk brystkræft [10].

Ekstrapolering af PFS til brug i den sundhedsøkonomiske analyse

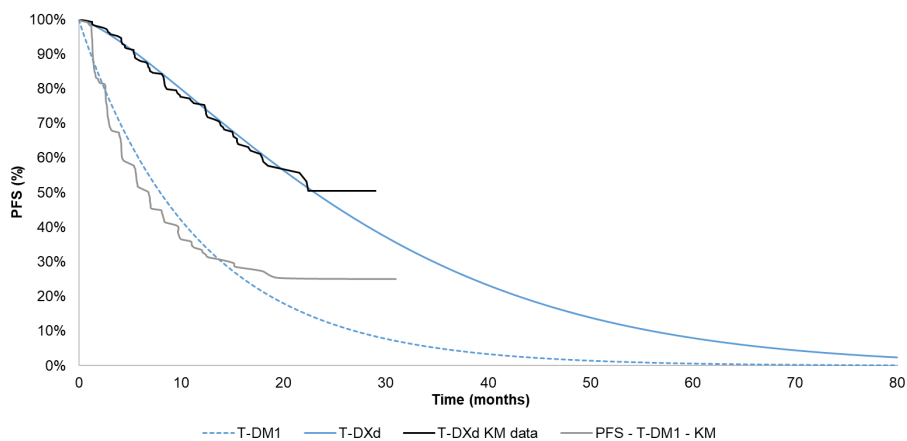
For at estimere de samlede forventede omkostninger og forbedring i patienternes helbredstilstand ved at anvende T-DXd er det nødvendigt at ekstrapolere de observerede



progressionsfri overlevelsesdata fra DESTINY-Breast03, da opfølgningen i studiet er kortere end den relevante tidshorizont i den sundhedsøkonomiske analyse.

Ansøger vurderer på baggrund af kumulative hazard plots og Schoenfeld-residualerne, at hazard-funktionerne for T-DXd og T-DM1 ikke kan antages at være proportionelle, og vælger derfor at estimere og ekstrapolere PFS-data for T-DXd og T-DM1 separat.

Ansøger har testet 6 standardparametriske modeller til ekstrapolering af PFS, se Figur 20 i bilag 9.2. På baggrund af test for statistisk fit vurderer ansøger, at generaliseret gamma eller log-normal repræsenterer de fordelinger med bedst statistisk fit på det observerede data. Ansøger vurderer dog ikke, at hverken generaliseret gamma- eller Gompertz-fordelingen resulterer i klinisk plausible estimater for den forventede progressionsfri overlevelse for T-DM1, da ansøger vurderer, at disse ekstrapoleringer overestimerer den progressionsfri overlevelse. Ansøger vurderer herudover for T-DXd, at den eksponentielle, log-normale og log-logistiske fordeling resulterer i overestimering af PFS-estimatene. Ansøger vælger på den baggrund at anvende Weibull-fordelingen til at ekstrapolere PFS-data fra DESTINY-Breast03-studiet for både T-DXd og T-DM1, se Figur 4. Ansøger uddyber ikke valget yderligere.



Figur 4. De observerede og ekstrapolerede kurver (Weibull) for progressionsfri overlevelse for T-DXd og T-DM1 i ansøgers analyse

Den gennemsnitlige og mediane progressionsfri overlevelse baseret på ansøgers ekstrapolerede kurver er præsenteret i Tabel 25.

Tabel 25. Ansøgers antagelser vedr. den gennemsnitlige og mediane progressionsfri overlevelse, ikke-diskonterede tal

Behandling	Median PFS fra DESTINY-Breast03 [måneder]	Median PFS i ansøgers model [måneder]	Gennemsnitlig PFS i ansøgers model [måneder]
T-DM1	6,8	7,8	11,8
T-DXd	NR	23,0	27,9

PFS: Progressionsfri overlevelse.



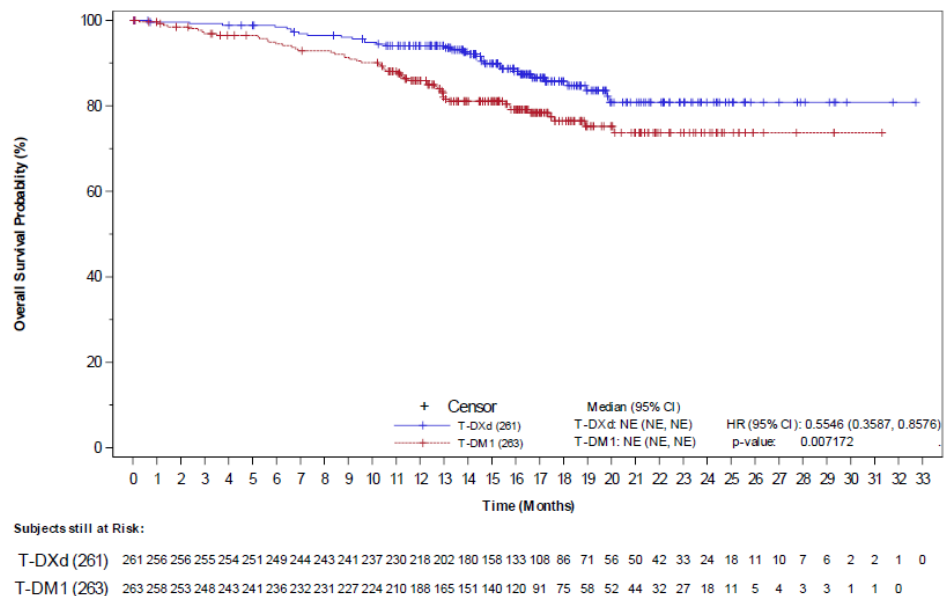
Medicinerådets vurdering af ekstrapolerede data for PFS

Medicinerådet vælger som ansøger at ekstrapolere PFS-data fra DESTINY-Breast03-studiet med separate modeller og anvender en Weibull-fordeling til at ekstrapolere PFS-data for både T-DXd og T-DM1. Det skyldes, at Medicinerådet vurderer, at denne fordeling resulterer i klinisk plausible estimater for andelen af progressionsfri patienter ved hhv. 3 år, 5 år og 10 år.

Den gennemsnitlige og mediane progressionsfri overlevelse baseret på ansøgers ekstrapolerede kurver, som fremgår af Tabel 25, anvendes ligeledes i Medicinerådets analyser. Med de valgte ekstrapoleringer antages det, at behandling med T-DXd udskyder patienternes tid til progression med gennemsnitligt ca. 16 måneder sammenlignet med behandling med T-DM1.

2.4.4 Samlet overlevelse (OS)

I DESTINY-Breast03 blev der observeret 86 dødsfald i alt med en opfølgningstid på 16,2 måneder i T-DXd-armen og 15,3 måneder i T-DM1-armen. Heraf 33 (12,6 %) i T-DXd-armen og 53 (20,2 %) i T-DM1-armen. Dermed nåede DESTINY-Breast03 ikke de præ-specificerede 96 hændelser krævet for at opnå en a priori statistisk styrke på 80 %. Derudover er medianoverlevelse ikke nået i hverken T-DXd-armen eller i T-DM1-armen. **Hazard ratio for død er 0,55 (95% CI: 0,36; 0,86).** Ved 12 måneder er der hhv. 94 % i live i T-DXd-armen og 86 % i live i T-DM1-armen og dermed en forskel på 8 %-point.



Figur 5. Samlet overlevelse i DESTINY-Breast03 (DCO: maj 2021)

Medicinerådets vurdering af samlet overlevelse

Jf. Figur 5 er der indikation på, at Kaplan-Meier-kurverne adskilles på det foreløbige data. Data for samlet overlevelse i DESTINY-Breast03 er dog ikke modent i og med, at der er få hændelser (83/524; 16 %) for den samlede overlevelse, og derfor er der stor usikkerhed om effekten af T-DXd på den samlede overlevelse.



Da median overlevelse ikke er nået, er der ikke noget estimat baseret på data alene for den absolutte effekt af T-DXd på patienternes overlevelse. Som erstatning kan man se på overlevelseshraten ved 12 måneder, men dette er dog et kort og arbitrært valg af tidshorisont.

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

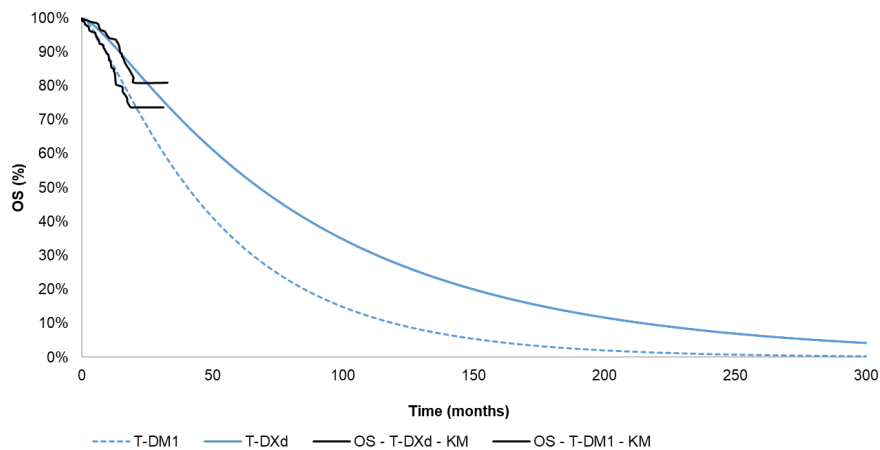
Som for progressionsfri overlevelse er det nødvendigt at ekstrapolere data for patienternes samlede overlevelse.

Ansøger vurderer på baggrund af det kumulative hazard plot for OS og den statistiske test for proportional hazard for OS i Schoenfeld-residualerne (p -værdi = 0,053), at hazard-funktionerne for T-DXd og T-DM1 er proportionelle, se Figur 22 og Figur 23 i bilag 9.2. Ansøger vælger derfor at modellere OS for T-DXd og T-DM1 i en samlet model ved hjælp af en Accelerated Failure Time (AFT)-model.

Ansøger har testet 6 standardparametriske modeller til ekstrapolering af OS for T-DXd og T-DM1, se Figur 25 i bilag 9.2. Ansøger vurderer på baggrund af input fra ansøgers adspurgte danske klinikere, at ekstrapolering med en generaliseret gamma- eller Weibull-fordeling resulterer i de klinisk mest plausible OS-estimer for T-DM1 og T-DXd.

Ansøger fremhæver, at det er vanskeligt at validere den kliniske plausibilitet af langtidseffekten af behandling med T-DXd, da der ikke foreligger langtidsdata, og der ikke tidligere er observeret en sammenlignelig PFS-gevinst i andre publicerede studier. For T-DXd vurderer ansøger dog, at det er klinisk plausibelt, at nogle patienter vil være i live efter 10 år. Det samme gør sig gældende for T-DM1. På denne baggrund vurderer ansøger, at Gompertz-fordelingen er et urealistisk pessimistisk valg til at ekstrapolere OS-data for både T-DM1 og T-DXd. Derudover argumenterer ansøger for, at en større andel af de patienter, der behandles med T-DXd, vil være i live efter 10 år sammenlignet med de patienter, der behandles med T-DM1. Det skyldes både patienternes øgede tid som progressionsfri ved behandling med T-DXd sammenlignet med T-DM1, og at de nuværende efterfølgende behandlinger er bedre end tidligere. Dog mener ansøger, at den log-normale fordeling resulterer i urealistisk optimistiske resultater for både T-DXd og T-DM1, da ekstrapolering med denne fordeling resulterer i en høj andel af langtidsoverlevende.

Ansøger vælger på baggrund af de beskrevne kliniske inputs at anvende en generaliseret gamma-fordeling til at ekstrapolere OS-data fra DESTINY-Breast03-studiet for både T-DXd og T-DM1, se Figur 6.



Figur 6. De observerede og ekstrapolerede kurver (AFT-model og generaliseret gamma) for samlet overlevelse for T-DXd og T-DM1 i ansøgers analyse

Til at underbygge valget af den generaliserede gamma-fordeling og validere OS-estimerne for T-DM1 anvender ansøger det kliniske studie EMILIA, der undersøger effekten af 2. linjebehandling med T-DM1 over for capecitabin + lapatinib til patienter med HER2+ metastatisk brystkræft. EMILIA-studiet viste en 3 års- og 5 års-rate for OS på hhv. 43 % og 26 % for interventionsarmen (T-DM1), se Tabel 6 [11]. Ansøger argumenterer for, at den estimerede 3 års- og 5 års-rate for OS for patienterne i T-DM1-armen i DESTINY-Breast03-studiet bør være bedre end den, som blev observeret i EMILIA-studiet, pga. de generelle forbedringer, som er set i behandling af metastatisk brystkræft over de sidste 10 år. Her fremhæver ansøger specifikt, at 5-årsoverlevelse for alle metastatiske brystkræftpatienter i Norge var ca. 24 %, da EMILIA-studiet blev opstartet, og var steget til ca. 34 %, da DESTINY-Breast03-studiet blev igangsat [12].

Til at underbygge valget af den generaliserede gamma-fordeling og validere OS-estimerne for T-DXd anvender ansøger et studie af Swain et al. (CLEOPATRA), hvor effekten af 1. linjebehandling med pertuzumab, trastuzumab og docetaxel blev undersøgt over for placebo plus trastuzumab og docetaxel til patienter med HER2+ metastatisk brystkræft. Ansøger vælger dette studie, da der er observeret den mest sammenlignelige PFS-gevinst ift. DESTINY-Breast03-studiet. CLEOPATRA-studiet viste en median PFS på 18,7 måneder og en 5 års- og 10 års-rate for OS på hhv. 49 % og 29 % for interventionsarmen, se Tabel 6 [13,14]. Ansøger fremhæver, at patienterne i T-DXd-armen i DESTINY-Breast03-studiet havde en bedre PFS sammenlignet med patienterne i interventionsarmen i CLEOPATRA-studiet, og at der i dag er bedre efterfølgende behandlinger til rådighed end tidligere. Ansøger forventer dog, at en lavere andel af de patienter, som vil blive behandlet med T-DXd, vil være i live efter 10 år sammenlignet med interventionsarmen i CLEOPATRA-studiet, da T-DXd vil blive givet i en senere behandlingslinje (2. linje vs. 1. linje). Ansøger modellerer alligevel en højere andel af patienter til at være i live ved år 3 og 5 samt en ca. 11 måneder længere medianoverlevelse for T-DXd sammenlignet med interventionsarmen i CLEOPATRA-studiet, se Tabel 6.



Tabel 6. Ansøgers estimater for OS baseret på ekstrapolerede kurver samt ansøgers eksterne validering af ekstrapolering af OS-data

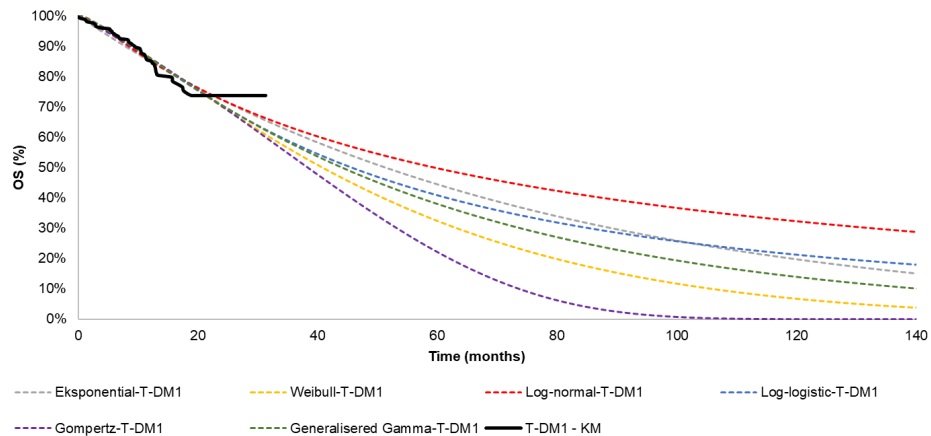
Kilde	1 år	3 år	5 år	10 år	Median OS i måneder (år)	Gennemsnit OS i måneder (år)
T-DM1						
Modelleret T-DM1	86 %	55 %	34 %	10 %	41 (3,4)	55 (4,6)
EMILIA-studiet [11]	86 %	43 %	26 %	-	30 (2,5)	-
T-DXd						
Modelleret T-DXd	92 %	71 %	52 %	24 %	68 (5,7)	86 (7,2)
CLEOPATRA-studiet (1. linje) [13]	94 %	69 %	49 %	29 %	57 (4,8)	-

Note: *Kursiv* indikerer ekstrapolerede værdier.

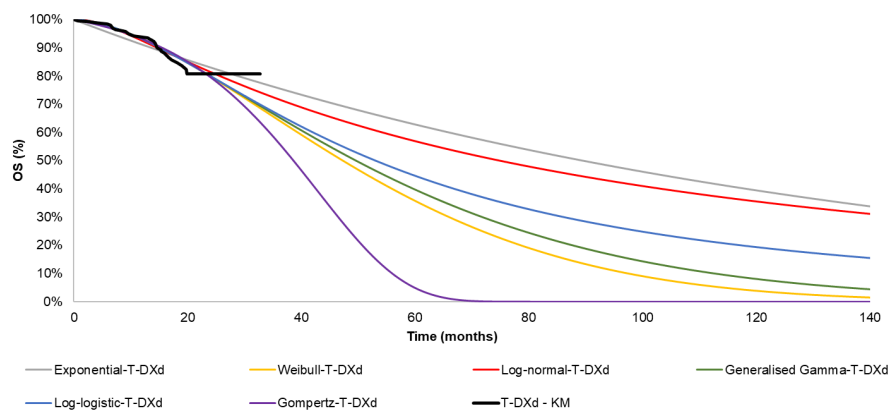
Ansøger har i modellen justeret OS-kurverne for T-DXd og T-DM1 for mortaliteten i baggrundsbefolkningen, så patienterne ikke kan have lavere mortalitet end baggrundsbefolkningen.

Medicinerådets vurdering af ekstrapolerede data for OS

Medicinerådet vurderer på baggrund af det log-kumulative hazard plot og Schoenfeld-residualerne, at ansøgers antagelse om proportionale hazard for OS er tvivlsom (se Figur 22, Figur 23 og Figur 24 i bilag 9.2). Det skyldes, at linjen i Schoenfeld-residualerne viser en opadgående trend, og at linjerne i det log-kumulative hazard plot konvergerer over tid, hvilket også kan ses ved, at de udglattede hazards for de to arme nærmer sig hinanden fra omkring 12 måneder og krydser ved ca. 18 måneder. Det bemærkes desuden, at den statistiske styrke, der ligger til grund for p-værdien for test i Schoenfeld-residualer ($p = 0,053$), også er begrænset af få events. Medicinerådet vælger at estimere og ekstrapolere OS-data med to separate modeller for T-DXd og T-DM1 i sine analyser, hvilket svarer til fremgangsmåden for PFS. De mulige fordelinger for T-DM1 og T-DXd ved to separate modeller er præsenteret i hhv. Figur 7 og Figur 8.



Figur 7. Medicinrådets estimerede og ekstrapolerede OS-kurver for T-DM1 samt observeret OS-data fra DESTINY-Breast03-studiet



Figur 8. Medicinrådets estimerede og ekstrapolerede OS-kurver for T-DXd samt observeret OS-data fra DESTINY-Breast03-studiet

Overlevelsesdata fra DESTINY-Breast03-studiet er umodent (jf. afsnit 2.4.4). Inden for studiets opfølgningstid viser OS-data, at færre patienter i T-DXd-armen dør sammenlignet med patienterne i T-DM1-armen. Det er dog meget usikkert, hvordan den observerede forskel i mortalitet vil udvikle sig efter studiets opfølgningstid. Grundet det umodne datagrundlag fra DESTINY-Breast03-studiet er der stor variation i de forskellige ekstrapolerede kurveforløb for OS-data fra DESTINY-Breast03-studiet (Figur 7 og Figur 8).

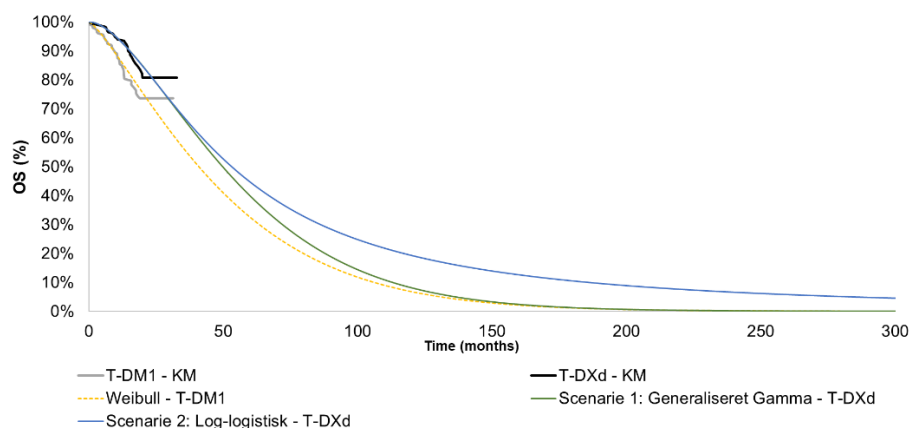
På baggrund af klinisk erfaring med T-DM1 vurderer Medicinrådet ligesom ansøger, at nogle patienter vil være i live efter 10 år. På denne baggrund ekskluderer Medicinrådet Gompertz-fordelingen, da valget af denne fordeling resulterer i, at alle patienter vil være døde ved år 9. Medicinrådet vurderer herudover, at Weibull-fordelingen repræsenterer den klinisk mest plausible fremskrivning af OS-data for T-DM1, da alle de fordelinger, der ligger over Weibull-fordelingen, resulterer i urealistisk høje andele af langtidsoverlevende (se Figur 7). Weibull-fordelingen estimerer, at ca. 32 % og ca. 7 % af patienterne vil være i live efter hhv. 5 år og 10 år, og estimerer en gennemsnitlig OS på ca. 51 måneder (ca.



4,2 år) og en median OS på ca. 41 måneder (ca. 3,4 år), se Tabel 7 eller Tabel 8. Medicinrådet bemærker, at OS-estimererne ved valg af Weibull-fordeling er det valg, som bedst reflekterer ansøgers valg, når der anvendes separate modeller (se ansøgers estimer i Tabel 6).

Medicinrådet vurderer, at langtidseffekten af T-DXd er meget usikker. På baggrund af observeret data er det dog plausibelt, at behandling med T-DXd i 2. linje vil resultere i en bedre OS end ved behandling med T-DM1 i 2. linje. På denne baggrund ekskluderer Medicinrådet Weibull- og Gompertz-fordelingerne som mulige valg, da ekstrapolering af OS-data med disse fordelinger resulterer i, at OS-kurverne for T-DXd og T-DM1 krydser hinanden, så der ikke modelleres en overlevelsesevinst ved behandling med T-DXd. Medicinrådet vurderer desuden, at ekstrapolering af OS-data med den eksponentielle og log-normale fordeling vil resultere i en urealistisk høj andel af langtidsoverlevende. Dette efterlader to af de seks standardparametriske fordelinger tilbage, nemlig den log-logistiske og den generaliserede gamma-fordeling, se Figur 9.

På baggrund af manglende langtidsdata for effekten af T-DXd er det ikke muligt at vurdere, hvilke af de to fordelinger (generaliseret gamma eller log-logistisk), som bedst prædikerer den fremtidige effekt af T-DXd. Medicinrådet vælger derfor at præsentere to scenarier, hvor forskellen består i den tid patienterne lever efter progression. Scenarie 1, hvor OS-data for T-DXd ekstrapoleres med en generaliseret gamma-fordeling. Scenarie 2, hvor OS-data for T-DXd ekstrapoleres med en log-logistisk fordeling. I begge scenarier ekstrapoleres data for T-DM1 med en Weibull-fordeling, se Figur 9.



Figur 9. Medicinrådets estimerede og ekstrapolerede OS-kurver for T-DM1 og T-DXd ved scenarie 1 og 2 samt observeret OS-data fra DESTINY-Breast03-studiet

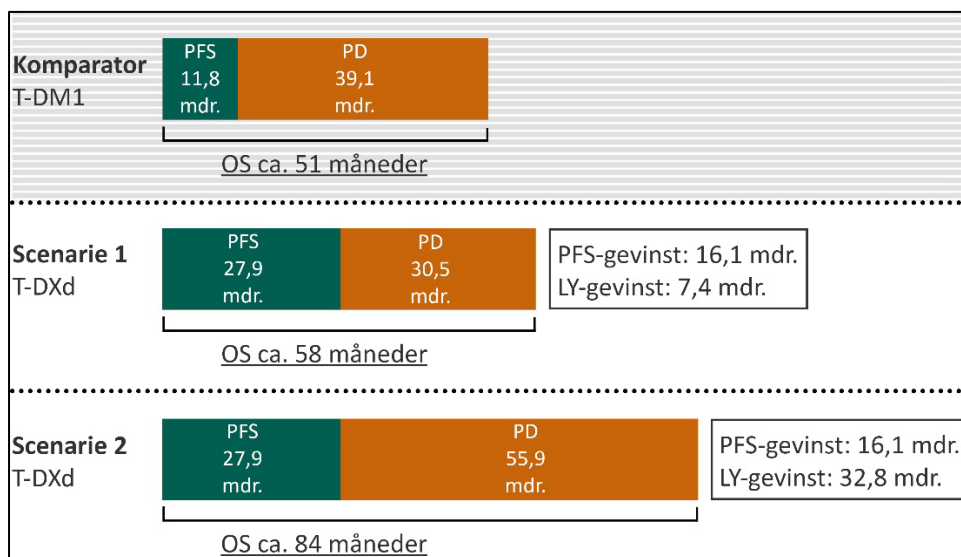
Den generaliserede gamma-fordeling estimerer, at ca. 40 % og ca. 8 % af patienterne vil være i live efter hhv. 5 år og 10 år, og estimerer en gennemsnitlig OS på ca. 58 måneder (ca. 4,9 år) og en median OS på ca. 50 måneder (ca. 4,1 år), se Tabel 7.

Den log-logistiske fordeling estimerer, at ca. 45 % og ca. 19 % af patienterne vil være i live efter hhv. 5 år og 10 år, og estimerer en gennemsnitlig OS på ca. 84 måneder (ca. 7 år) og en median OS på ca. 53 måneder (4,4 år), se Tabel 8.



Medicinerådet vurderer at scenarie 2 repræsenterer et optimistisk scenarie, da Medicinerådet vurderer, at det ikke er klinisk plausibelt, at ca. 19 % og ca. 7 % af patienterne, der bliver behandlet med T-DXd, vil være i live efter hhv. 10 år og 20 år. Scenarie 1 repræsenterer et mere konservativt scenarie, da det estimerer, at patienter, der behandles med T-DXd, lever ca. 9 måneder kortere i det progredierede stadie sammenlignet med patienter, der behandles med T-DM1. På den baggrund vurderer Medicinerådet, at den forventede effektgevinst af T-DXd på patienternes samlede overlevelse sammenlignet med T-DM1 befinder sig i spændet mellem de to scenarier, men at det pga. de store usikkerheder om langtidseffekten af T-DXd ikke er muligt at komme det nærmere.

En skitsering af den gennemsnitlige tid i de forskellige stadier for de to scenarier kan ses i Figur 10. I figuren ses, at hvis OS-data for T-DXd ekstrapoleres med den generaliserede gamma-fordeling, vil patienterne – ud over de ca. 16 måneder, som Medicinerådet estimerer, at patienterne vinder i det progressionsfrie stadie (jf. afsnit 2.4.3) – befinde sig ca. 8,6 måneder kortere i det progredierede stadie sammenlignet med T-DM1. Herved estimerer modellen en samlet overlevelsesevinst på ca. 7 måneder sammenlignet med T-DM1. Hvis OS-data for T-DXd derimod ekstrapoleres med den log-logistiske fordeling, vil patienten – ud over de estimerede ca. 16 måneder i det progressionsfrie stadie – befinde sig ca. 17 måneder længere i det progredierede stadie sammenlignet med T-DM1. Herved estimerer modellen en samlet overlevelsesevinst på ca. 33 måneder (ca. 2,8 år) sammenlignet med T-DM1.



Figur 10. Gennemsnitlig PFS og OS i måneder i Medicinerådets to scenarieanalyser, ikke-diskonterede tal, ikke-diskonterede tal

De gennemsnitlige og mediane OS-estimer for Medicinerådets valg af parametriske fordelinger i scenarie 1 og scenarie 2 er præsenteret i hhv. Tabel 7 og Tabel 8.



Table 7. Scenario 1: Medicinrådets antagelser vedr. 5- og 10-årsraterne, median og gennemsnitlig OS, ikke-diskonterede tal

Behandling	Anvendt parametrisk funktion	Median fra DESTINY-Breast03	OS-rater		Median i modellen i måneder (år)	Gennemsnit i modellen i måneder (år)
			5 år	10 år		
T-DM1	Weibull	NR	32 %	7 %	40,7 (3,4)	50,9 (4,2)
T-DXd	Generaliseret gamma	NR	40 %	8 %	49,5 (4,1)	58,3 (4,9)

Table 8. Scenario 2: Medicinrådets antagelser vedr. 5- og 10-årsraterne, median og gennemsnitlig OS, ikke-diskonterede tal

Behandling	Anvendt parametrisk funktion	Median fra DESTINY-Breast03	OS-rater		Median i modellen i måneder (år)	Gennemsnit i modellen i måneder (år)
			5 år	10 år		
T-DM1	Weibull	NR	32 %	7 %	40,7 (3,4)	50,9 (4,2)
T-DXd	Log-logistisk	NR	45 %	19 %	52,9 (4,4)	83,7 (7,0)

2.4.5 Helbredsrelateret livskvalitet EORTC-QLQ-C30

Effekt målet livskvalitet er i DESTINY-Breast03 målt ved hjælp af *European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire-Core 30* (EORTC-QLQ-C30).

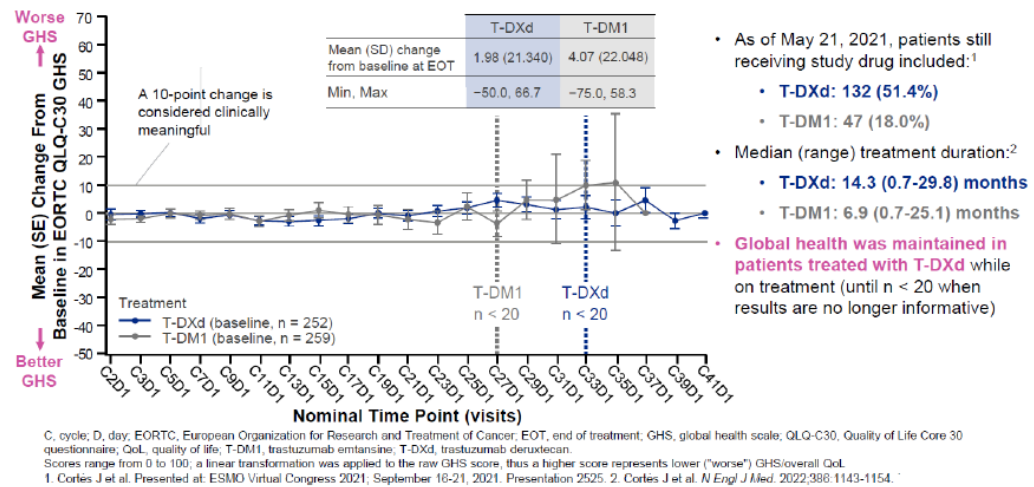
EORTC QLQ-C30 er udviklet til at måle livskvaliteten hos patienter med kræft. EORTC QLQ-C30 er et spørgeskema med 30 spørgsmål og i alt 15 domæner, herunder 5 funktionskalaer, 3 symptomskalaer, 6 enkeltstående symptomer/omstændigheder og en global livskvalitetsscore (GHS) [8]. Der anvendes en scoringsskala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

Ansøger har leveret data på helbredsrelateret livskvalitet i form af Figur 11. Her er den gennemsnitlige forskel fra baseline i GHS vist som funktion af tiden. EORTC QLQ-C30 blev målt før lægemiddelinfusion på dag 1 i de første tre behandlingsserier og herefter på dag 1 i hver anden behandlingsserie. Den stiplede linje på x-aksen indikerer tidspunktet, hvor antallet af besvarelser falder til under 20. Ansøger konkluderer, at GHS var uændret hen over tid for patienter behandlet med T-DXd. Den gennemsnitlige forskel fra baseline mellem T-DXd og T-DM1 er i GHS 2,09 point.



Tabel 9. EORTC QLQ-C30-resultater fra DESTINY-Breast03

Global health status	T-DXd	T-DM1
Baseline		
n	252	259
Gennemsnit (SD)	30,03 (21,420)	31,50 (21,013)
Median	25,00	33,33
Minimum, maksimum	0,0; 100,0	0,0; 91,7
Afslutning af behandling		
n	99	174
Gennemsnit (SD)	34,01 (19,441)	35,01 (19,362)
Median	33,33	33,33
Minimum, maksimum	0,0; 83,3	0,0; 100,0
Forskel fra baseline til afslutning af behandling		
n	97	172
Gennemsnit (SD)	1,98 (21,340)	4,07 (22,048)
Median	0,00	0,00
Minimum, maksimum	-50,0; 66,7	-75,0; 58,3



Figur 11. Ansøgers data for EORTC QLQ-C30 fra DESTINY-Breast03

Medicinerådets vurdering af EORTC QLQ-C30

Medicinerådet vurderer, at data for helbredsrelateret livskvalitet i DESTINY-Breast03 er usikkert pga. studiets open-label-design. Medicinerådet vurderer på baggrund af det foreliggende data, at der ikke er observeret en klinisk relevant forskel i DESTINY-Breast03, men samtidig, at det ikke med sikkerhed kan vurderes, om der er forskel i helbredsrelateret livskvalitet mellem behandling med T-DXd og T-DM1.

2.5 Sammenligning af sikkerhed

Sammenligningen af sikkerhed tager udgangspunkt i den direkte sammenligning fra det kliniske studie DESTINY-Breast03 og data fra patienter behandlet med T-DXd 5,4 mg/kg i kliniske studier på tværs af flere tumortyper (n = 573).

Den relative risiko for uønskede hændelser grad 3-4 er 1,13 (95 % CI: 0,92; 1,38) for T-DXd over for T-DM1. I T-DXd-armen oplevede 52,1 % uønskede hændelser grad ≥ 3 , mens det i T-DM1-armen var 48,3 % (EPAR).

Tabel 10. Uønskede hændelser, DESTINY-Breast03

	T-DXd (n = 257)		T-DM1 (n = 261)	
	Alle grader (n,%)	Grad ≥ 3 (n,%)	Alle grader (n,%)	Grad ≥ 3 (n,%)
Neutropeni	110 (42,8)	49 (19,1)	29 (11,1)	8 (3,1)
Anæmi	78 (30,4)	15 (5,8)	37 (14,2)	11 (4,2)
Leukopeni	77 (30,0)	17 (6,6)	20 (7,7)	1 (0,4)
Trombocytopeni	64 (24,9)	18 (7,0)	135 (51,7)	65 (24,9)
Kvalme	187 (72,8)	17 (6,6)	72 (27,6)	1 (0,4)



	T-DXd (n = 257)		T-DM1 (n = 261)	
Opkast	113 (44,0)	4 (1,6)	15 (5,7)	1 (0,4)
Diarré	61 (23,7)	1 (0,4)	10 (3,8)	1 (0,4)
Forstoppelse	58 (22,6)	0	25 (9,6)	0
Træthed	115 (44,7)	13 (5,1)	77 (29,5)	2 (0,8)
AST forhøjet	60 (23,3)	2 (0,8)	97 (37,2)	13 (5,0)
ALT forhøjet	50 (19,5)	4 (1,6)	71 (27,2)	12 (4,6)
Nedsat appetit	67 (26,1)	3 (1,2)	33 (12,6)	0
Alopeci	93 (36,2)	1 (0,4)	6 (2,3)	0

Seponering/dosisafbrydelse m.m.

Der forekom **seponering** af behandling som følge af en bivirkning hos 13,6 % af patienterne i T-DXd-armen vs. 7,3 % i T-DM1-armen. Den hyppigste bivirkning forbundet med permanent seponering var pneumonitis (ILD).

Der forekom **dosisreduktioner** hos 21,4 % af patienterne i T-DXd-armen vs. 12,6 % i T-DM1-armen. De hyppigste bivirkninger forbundet med dosisreduktion af T-DXd var kvalme, træthed og neutropeni.

Der forekom **dosisafbrydelser** som følge af bivirkninger hos 44 % af patienterne i T-DXd-armen i DESTINY-Breast03 vs. 23,4 % i T-DM1-armen.

Bivirkninger af særlig interesse i patienter behandlet med T-DXd 5,4 mg/kg i kliniske studier på tværs af flere tumortyper (n = 573)

Interstitiel lungesygdom (ILD)/pneumonitis

ILD forekom hos 12,0 % af patienterne behandlet med T-DXd. Se oversigt nedenfor over ILD-hændelser fra T-DXd's EPAR. Mediantiden til første debut var 5,5 måneder (1,1 til 20,8 måneder).



Table 2.20 ILD Events by Adjudicated Outcome and Adjudicated Grade (Safety Analysis Set)

Adjudicated Outcome/ CTCAE Grade Reported by Adjudication Committee ^a	Number (%) of Subjects		
	Study U302		HER2-positive BC T-DXd 5.4 mg/kg Pool (N = 491)
	T-DXd (N = 257)	T-DM1 (N = 261)	
Subjects with any event of potential ILD	36 (14.0)	5 (1.9)	81 (16.5)
Subjects with any event adjudicated as ILD	28 (10.9)	5 (1.9)	66 (13.4)
Grade 1	7 (2.7)	4 (1.5)	14 (2.9)
Grade 2	17 (6.6)	1 (0.4)	39 (7.9)
Grade 3	2 (0.8)	0	3 (0.6)
Grade 4	1 (0.4)	0	1 (0.2)
Grade 5	1 (0.4)	0	9 (1.8)
≥Grade 3	4 (1.6)	0	13 (2.6)

Neutropeni

Der blev rapporteret neutropeni hos 34,6 % af patienterne behandlet med T-DXd, og 17,5 % havde grad 3- eller 4-hændelser. Mediantiden til debut var 54 dage (1 dag til 18,0 måneder), og medianvarigheden af den første hændelse var 22 dage (2 dage til 9,0 måneder). Der blev rapporteret febril neutropeni hos 1,4 % af patienterne.

Nedsat venstre ventrikels uddrivningsfraktion

Der blev rapporteret nedsat LVEF hos 15 patienter (2,6 %) behandlet med T-DXd, hvoraf 2 (0,3 %) var grad 1, 11 (1,9 %) var grad 2, og 2 (0,3 %) var grad 3. Den observerede hyppighed af nedsat LVEF baseret på laboratorieparametre var 85/539 (15,8 %) for grad 2 og 1 (0,2 %) for grad 3. Behandling med T-DXd er ikke blevet undersøgt hos patienter med LVEF under 50 % før behandlingsstart.

Medicinrådets vurdering af sikkerhed

Der er en øget risiko for at udvikle en meget alvorlig og potentiel dødelig lungesygdom (ILD) ved behandling med T-DXd. Denne øgede risiko vil kræve skærpet monitorering af patienter i behandling med T-DXd og scanning ved mindste tegn på lungesygdom. Øget monitorering vil være påkrævet igennem hele behandlingsforløbet med T-DXd, i og med at mediantiden til symptomdebut ved ILD var 5,5 måneder (spænd 1 til 21 måneder) i DESTINY-Breast03.

Derudover vurderer Medicinrådet, at der er lidt flere og sværere bivirkninger forbundet med behandling med T-DXd end med T-DM1. Dette afspejles også i, at der er en højere andel i T-DXd-armen, der oplever dosisafbrydelse, dosisreduktion eller seponering som følge af uønskede hændelser. Pga. den store andel asiater i studiepopulationen og deres reducerede tolerance for T-DM1 er der en risiko for, at resultaterne fra DESTINY-Breast03 kan undervurdere den relative risiko ved behandling med T-DXd.

Til sidst vurderer Medicinrådet, at bivirkningsprofilerne for T-DXd og T-DM1 er forskellige, hvor bivirkningsprofilen for T-DXd i høj grad er præget af hæmatologisk og gastrointestinal toksicitet.



2.6 Usikkerheder i datagrundlaget for klinisk effekt og sikkerhed

Der er forhold ved datagrundlaget for det kliniske spørgsmål, der introducerer usikkerhed for en vurdering af effekten og sikkerheden ved behandling med T-DXd. Datagrundlaget består kun af ét studie (DESTINY-Breast03), hvilket gør resultatet usikkert i forhold til behandlingseffekter undersøgt i flere studier. Studiedesignet var ikke blindet, og det kan introducere bias, herunder særligt i forhold til mere subjektive kliniske effektmål som helbredsrelateret livskvalitet.

Studiepopulationen i DESTINY-Breast03 er positivt selekteret for patienter i god almentilstand (ECOG PS 0 og 1), og Medicinrådet forventer derfor en mindre effekt og sværere bivirkninger i en dansk patientpopulation (se afsnit 2.3.1). Derudover er der forskel i tidligere behandling for danske patienter der som udgangspunkt alle vil have modtaget pertuzumab ift. de 40 % i DESTINY-Breast03, der ikke har modtaget pertuzumab i 1. linjebehandling. I DESTINY-Breast03 er størstedelen af studiepopulationen asiater. Ift. til T-DM1 er det vist, at asiater tolererer lægemidlet dårligere og har en højere risiko for at udvikle grad ≥ 3 trombocytopeni [7].

OS-data i DESTINY-Breast er umodent hvilket medfører usikkerhed omkring estimatet for effekten af behandling med T-DXd på den samlede overlevelse.

3. Sundhedsøkonomisk analyse

Den sundhedsøkonomiske analyse er en *cost-utility*-analyse, der estimerer de inkrementelle omkostninger pr. vundet kvalitetsjusteret leveår (QALY) ved behandling med T-DXd sammenlignet med T-DM1.

Analysen anvender data for PFS-, OS- og helbredsrelateret livskvalitet baseret på DESTINY-Breast03-studiet som beskrevet i hhv. afsnit 2.4.3, 2.4.4 og 0.

3.1 Analyseperspektiv

I overensstemmelse med Medicinrådets metoder har ansøger valgt et begrænset samfundsperspektiv. Analysen har en tidshorisont på 40 år. Ansøger argumenterer for, at 40 år er en lang nok tidshorisont til, at alle væsentlige forskelle i sundhedsmæssige gevinster og omkostninger vil blive inkluderet i analysen.

Omkostninger og effekter, der ligger efter det første år, er diskonteret med en rate på 3,5 % mellem år 1-35 og 2,5 % i år 36 og frem.

Medicinrådets vurdering af analyseperspektiv

Medicinrådet vælger at anvende ansøgers tidshorisont, da analysens tidshorisont er så lang, at alle væsentlige forskelle i effekter og omkostninger mellem T-DXd og T-DM1 er opfanget. Det indebærer, at forlængelse af tidshorisonten ikke vil påvirke resultaterne i betydelig grad.



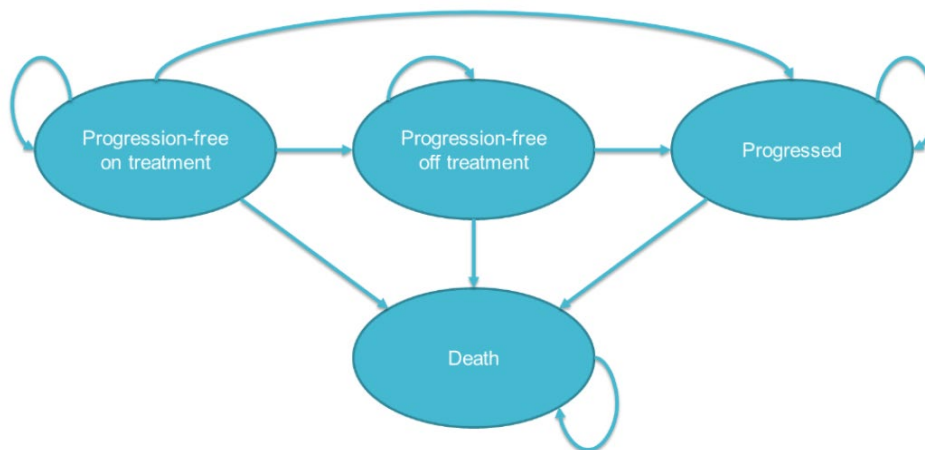
Medicinerådet vælger desuden at anvende ansøgers valg ift. analyseperspektiv og diskontering.

3.2 Model

Ansøger har benyttet en *partitioned survival*-model til at estimere de inkrementelle QALY og omkostninger forbundet med behandling med T-DXd sammenlignet med T-DM1.

Ansøgers model består af fire helbredsstadier: PFS *on-treatment*, PFS *off-treatment*, progredieret sygdom (PD) og død. Se Figur 12 for de forskellige sygdomsstadier, og hvordan patienten kan bevæge sig mellem dem. Alle patienter starter i sygdomsstadiet PFS *on-treatment*, hvorfra deres bevægelse gennem modellen bestemmes ud fra det ekstrapolerede forløbsdata. Patientens tid i PFS-stadierne *on/off-treatment* bestemmes ud fra PFS- og *time-to-treatment discontinuation* (TTD)-data fra DESTINY-Breast03-studiet. Fra PFS-stadierne kan patienten bevæge sig videre til PD-stadiet eller til stadiet død. Den samlede tid, patienterne befinder sig i PD-stadiet, estimeres ud fra PFS- og OS-data fra DESTINY-Breast03-studiet som den andel patienter, der hverken befinder sig i PFS-stadierne eller i stadiet død. Fra PD-stadiet kan patienten udelukkende bevæge sig til det absorberende stadiet død. Andelen af patienter i stadiet død bliver estimeret på baggrund af OS-data fra DESTINY-Breast03-studiet.

Modellen har en cykluslængde på 7 dage. Ansøger benytter ikke *half-cycle correction* i sin hovedanalyse pga. den korte cykluslængde.



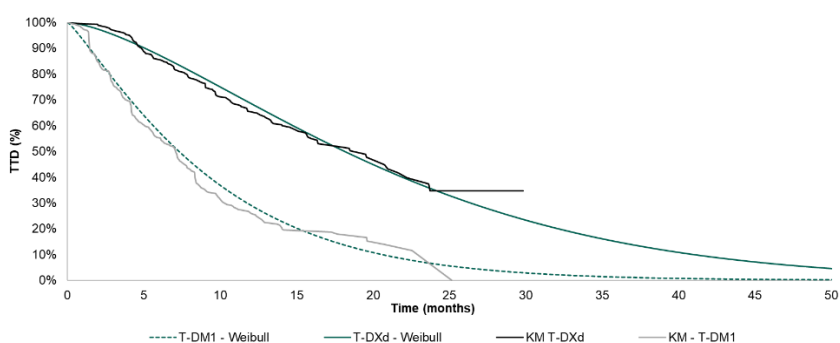
Figur 12. Modelstrukturen i ansøgers model

Idet opfølgningen i DESTINY-Breast03-studiet er kortere end den anvendte tidshorisont, er det nødvendigt at ekstrapolere forløbsdata, hvilket er beskrevet i afsnit 2.4.3 for PFS og 2.4.4 for OS.

Ud over effektmålene, OS og PFS, er det også nødvendigt at estimere behandlingsvarigheden. Ansøger har baseret behandlingsvarigheden for T-DXd og T-DM1 på den gennemsnitlige tid til behandlingsophør (TTD). Ansøger vurderer på baggrund af kumulative hazard plots og Schoenfeld-residualerne, at hazard-funktionerne for TTD for T-DXd og T-DM1 ikke kan antages at være proportionelle, og vælger derfor at estimere



og ekstrapolere TTD-data for T-DXd og T-DM1 separat. Ansøger har testet 6 standardparametriske modeller til ekstrapolering af TTD-data fra DESTINY-Breast03-studiet, se Figur 26 i bilag 9.2. Ansøger har valgt at anvende en Weibull-fordeling til at ekstrapolere TTD-data for begge behandlingsarme, se Figur 13. Ansøger begrundet valget med, at den gennemsnitlige tid til TTD bør være kortere end den gennemsnitlige tid, patienterne befinder sig i PFS-stadiet, da 14 % af patienterne i T-DXd-armen og 7 % af patienterne i T-DM1-armen stoppede behandling pga. toksicitet i DESTINY-Breast03-studiet. Herudover mener ansøger, at der bør anvendes samme fordeling til at ekstrapolere TTD-data, som der er anvendt til at ekstrapolere PFS. Ekstrapolering med en Weibull-fordeling giver en gennemsnitlig behandlingsvarighed med T-DXd og T-DM1 på hhv. ca. 21 måneder og ca. 10 måneder.



Figur 13. Ansøgers estimerede og ekstrapolerede behandlingsvarighed for T-DXd og T-DM1 (Weibull)

Medicinerådets vurdering af model

Medicinerådet vælger som ansøger at ekstrapolere TTD-data fra DESTINY-Breast03-studiet med separate modeller og at anvende en Weibull-fordeling til at ekstrapolere TTD-data for både T-DXd og T-DM1. Det skyldes, at Medicinerådet ligeledes forventer, at behandlingsvarigheden for T-DXd og T-DM1 og den estimerede tid i det progressionsfri stadie for de to behandlinger følger hinanden, ligesom det ses i det observerede data.

Tabel 11 viser de estimerede gennemsnitlige behandlingsvarigheder, PFS og OS, som benyttes i Medicinerådets analyser.

Tabel 11. Gennemsnitlig behandlingsvarighed, PFS og OS i måneder i Medicinerådets to scenarieanalyser, ikke-diskonterede tal

Behandling	Behandlingsvarighed i måneder (år)	PFS i måneder (år)	PD i måneder (år)	OS i måneder (år)
T-DM1	9,6 (0,8)	11,8 (1,0)	39,1 (3,3)	50,9 (4,2)
T-DXd (scenarie 1)	21,1 (1,8)	27,9 (2,3)	30,5 (2,5)	58,3 (4,9)
T-DXd (scenarie 2)	21,1 (1,8)	27,9 (2,3)	55,9 (4,7)	83,7 (7,0)

Progressionsfri overlevelse (PFS), progredieret sygdom (PD), samlet overlevelse (OS).



3.3 Nyttværdier

I DESTINY-Breast03-studiet blev den helbredsrelaterede livskvalitet til brug i den sundhedsøkonomiske analyse indsamlet ved hjælp af det generiske måleinstrument EQ-5D-5L. EQ-5D-5L er et valideret patientrapporteret livskvalitetsværktøj, der måler patientens helbredsrelaterede livskvalitet på fem dimensioner: mobilitet, selvhjulpethed, hverdagsaktiviteter, smerte/ubehag og angst/depression. Hver dimension i værktøjet indeholder fem svarmuligheder, der spænder fra ingen problemer til ekstreme problemer/ikke i stand til at udføre en specifik aktivitet.

EQ-5D-5L-data blev indsamlet ved *baseline*, på dag 1 i behandlingsserie 1-3 (en behandlingsserie var på 21 dage) og efterfølgende på dag 1 i hver 2. serie indtil progression eller behandlingsstop. Data blev indsamlet inden øvrige studieaktiviteter eller procedurer blev igangsat på den pågældende dag. Efter progression eller behandlingsstop blev der indsamlet data på dag 40 efter behandlingsstop eller inden opstart af anden behandling (alt efter hvad der kom først) og igen efter 3 måneder.

Der blev i alt indsamlet 4.644 EQ-5D-5L-besvarelser fra 734 patienter. Af disse blev 3.974 besvarelser indsamlet før progression, og 670 besvarelser blev indsamlet efter progression. I alt blev der indsamlet besvarelser ved baseline fra 97,3 % og 99,2 % af patienterne i hhv. T-DXd- og T-DM1-armen. I serie 3-33 blev der indsamlet EQ-5D-5L-data fra mellem 83,3 % og 97,6 % af patienterne i T-DXd-armen. For T-DM1-armen lå andelen af EQ-5D-5L-besvarelser på mellem 86,6 % og 98,2 % i serie 3-27.

Ansøger benytter danske præferencevægtede baseret på den generelle befolkning til at estimere de nyttværdier, som indgår i analysen [15]. Nyttværdierne reflekterer den helbredsrelaterede livskvalitet, patienterne har i hvert helbredsstadie, vægtet med generelle befolkningspræferencer. For at tage højde for den øgede morbiditet og funktionsnedsættelse, der generelt er forbundet med stigende alder, har ansøger jf. Medicinrådets metodevejledning aldersjusteret de estimerede nyttværdier med den generelle danske befolkning [16].

Ansøger anvender behandlingsspecifikke nyttværdier i PFS *on-treatment-stadiet*, mens ansøger antager, at nyttværdien i PFS *off-treatment-stadiet* og PD-stadiet er uafhængig af, hvilken behandling patienterne modtager. Da der ikke er indsamlet data for PFS *off-treatment*, anvendes nyttværdien for PFS *on-treatment* som proxy. Ansøger estimerer PFS *off-treatment*- og PD-nyttværdien ved at tage et gennemsnit af de behandlingsspecifikke nyttværdier i hhv. PFS *on-treatment-stadiet* og PD-stadiet for både T-DXd og T-DM1. Ansøger anvender disse estimater i sin indsendte analyse.

Ansøger har, på opfordring fra Medicinrådet, indsendt én samlet nyttværdi for PFS-stadierne og én samlet nyttværdi for PD-stadiet, som ikke er baseret på et gennemsnit af de behandlingsspecifikke nyttværdier. De indsendte samlede nyttværdier er beregnet som *least square means*.

Ansøgers indsendte nyttværdier er præsenteret i Tabel 12.



Tabel 12. Ansøgers estimerede gennemsnitlige nytteværdier for de forskellige helbredsstadier

Helbredstilstand	Nytteværdier [95 % CI] T-DXd	Nytteværdier [95 % CI] T-DM1	Instrument	Præferencevægte
Progressionsfri sygdom <i>on-treatment</i> (behandlingspecifikke)	■	■	EQ-5D-5L	Danske vægte [15]
Progressionsfri sygdom <i>off-treatment</i> (samlet)		■	EQ-5D-5L	Danske vægte [15]
Progressionsfri sygdom (samlet)*		■	EQ-5D-5L	Danske vægte [15]
Progredieret sygdom (samlet)**		■	EQ-5D-5L	Danske vægte [15]
Progredieret sygdom (samlet)#		■	EQ-5D-5L	Danske vægte [15]

Note: **Fed** skrift indikerer, at disse værdier anvendes i Medicinrådets analyser. CI: Konfidensinterval. T-DXd: Trastuzumab deruxtecan. T-DM1: Trastuzumab emtansin. **Least Square Means*-estimat for den samlet nytteværdi i PFS uanset behandlingsarm, og om patienten er *on-/off-treatment*. **Estimat beregnet som gennemsnittet af de to behandlingsarme. #*Least Square Means*-estimat.

Ansøger antager, at de inkluderede nytteværdier også reflekterer den midlertidige ændring i nytteværdier, som patienten oplever i forbindelse med behandlingsrelaterede uønskede hændelse.

Medicinrådets vurdering af nytteværdierne

Da der ikke er påvist forskel mellem de to arme i PFS-stadiet, og der ikke er indsamlet data for *off-treatment*-stadiet, vælger Medicinrådet at anvende *least squares means* for de to sygdomsstadier i PFS, uafhængigt af hvilken behandling patienterne har modtaget i stadiet. Medicinrådet vælger herudover, ligesom for PFS-stadiet, at anvende nytteværdierne for PD-stadiet, som er udregnet ved hjælp af *least square means*. Disse ændringer har alle minimal betydning for analysens resultat.

Medicinrådet bemærker, at en relativt høj andel af patienterne har besvaret EQ-5D-5L-spørgeskemaet. Det skyldes formentlig, at der efter 2. behandlingsserie i studiet blev indført en protokolændring, hvorefter det blev obligatorisk at udfylde livskvalitetsskemaer inden behandling.

Medicinrådet vurderer, at faldet i nytteværdi, som følge af behandlingsrelaterede uønskede hændelser, ikke er inkluderet i EQ-5D-5L-besvarelserne for alle hændelserne, da data kun blev indsamlet hver 6. uge og inden administration af ny behandling, altså 21 dage efter sidste behandling. Medicinrådet anvender alligevel ansøgers tilgang, da Medicinrådet vurderer, at dette valg har minimal indflydelse på analysens resultat.



Medicinerådet bemærker, at de estimerede gennemsnitlige nytteværdier ligger relativt højt ift. den generelle danske befolkning, som har en gennemsnitlig nytteværdi på 0,9 [17]. Der er derfor en risiko for, at nytteværdierne kan være overestimerede. Hvis dette er tilfældet, vil overestimeringen have betydning for analysens resultat, da patienter i behandling med T-DXd har en overlevelsesgevinst sammenlignet med T-DM1. For at belyse usikkerheder i nytteværdierne præsenterer Medicinerådet en følsomhedsanalyse, hvor nytteværdien nedjusteres til nedre grænse inden for det estimerede 95 % konfidensinterval i både PFS- og PD-stadiet. Dette har mindre betydning for analysens resultat.

3.4 Omkostninger

I det følgende præsenteres ansøgers antagelser vedr. omkostningerne ved behandling med T-DXd sammenlignet med T-DM1. Ansøger har inkluderet lægemiddelomkostninger, hospitalsomkostninger, omkostninger til håndtering af bivirkninger, efterfølgende behandling samt patient- og transportomkostninger.

3.4.1 Lægemiddelomkostninger

Ansøger har estimeret lægemiddelomkostninger på baggrund af apotekernes indkøbspris (AIP) og har på baggrund af

██ valgt at inkludere en

██
██ i analysen.

Dosering for T-DXd og T-DM1 er baseret på dosering i DESTINY-Breast03-studiet og er beskrevet i hhv. afsnit 2.3.2 og 2.3.3. Ansøger antager, på baggrund af data fra DESTINY-Breast03-studiet, en gennemsnitlig vægt på 62,4 kg pr. patient og en relativ dosisintensitet (RDI) på ████████ for T-DXd og ████████ for T-DM1.

I ansøgers model er det muligt at inkludere spild og/eller antage, at det er muligt at dele hætteglas for en andel af administrationerne og hermed undgå spild for denne andel. Ved inklusion af spild er antallet af hætteglas pr. administration estimeret på baggrund af vægtfordelingen i DESTINY-Breast03, se Tabel 14. I ansøgers analyse er lægemiddelspild ved intravenøs behandling med T-DXd og T-DM1 ikke inkluderet, da ansøger antager, at det er muligt at dele hætteglas mellem patienterne ved alle administrationer.

Medicinerådets vurdering af lægemiddelomkostninger

Medicinerådet vælger ikke at inkludere

██ da det altid er de aktuelle AIP-/SAIP-priser, der danner grundlag for Medicinerådets analyser. Medicinerådet udskifter priserne på lægemidlerne fra AIP til sygehusapotekernes indkøbspris (SAIP), se Tabel 13.



Tabel 13. Anvendte lægemiddelpriser i Medicinrådets hovedanalyse, SAIP (oktober 2022)

Behandling (administrationsvej)	Styrke	Pakningsstørrelse	AIP-pris [DKK]	SAIP-pris [DKK]	Kilde
Trastuzumab deruxtecan (i.v.)	100 mg	1 stk.	11.630,10	■	Amgros
Trastuzumab emtansin (i.v.)	100 mg	1 stk.	11.298,03	■	Amgros
	160 mg	1 stk.	18.031,07	■	Amgros

Medicinrådet vælger at anvende samme RDI som ansøger, men vurderer, at denne kan være overestimeret for både intervention og komparator ift. dansk klinisk praksis, da man ofte dosisreducerer pga. bivirkninger eller præventivt for at undgå udvikling af bivirkninger som fx pneumonitis.

Medicinrådet bemærker, at patienterne i DESTINY-Breast03-studiet vejer betragteligt mindre end en gennemsnitlig dansk kvinde på 45-64 år, som i gennemsnit vejer ca. 74 kg [18]. Medicinrådet vurderer dog, at en gennemsnitlig kvinde med metastatisk HER2+ brystkræft, som modtager 2. linjebehandling, vil veje mindre, og justerer derfor patienternes gennemsnitsvægt til 71 kg i Medicinrådets analyser. Herudover tilpasser Medicinrådet vægtfordelingen, som bliver anvendt til at udregne mængden af spild, så den afspejler dansk klinik praksis, se Tabel 14. Disse valg har stor indflydelse på analysens resultat.

Tabel 14. Ansøgers og Medicinrådets estimerede vægtfordeling for patienter i behandling med T-DXd

Vægt interval	Antal hætteglas	Ansøgers fordeling	Medicinrådets fordeling
< 56,6 kg	3 stk.	36 %	10 %
55,6-74,1 kg	4 stk.	49 %	55 %
74,1-92,6 kg	5 stk.	11 %	25 %
92,6-111,1 kg	6 stk.	4 %	10 %

Medicinrådet vurderer herudover, at der vil være spild forbundet med behandling med T-DXd. Det skyldes, at T-DXd har en relativ kort holdbarhed (24 timer efter opløsning). Derudover vil der formentlig være relativt begrænset forbrug på det enkelte hospital (pga. initialt relativt få patienter og mange hospitaler i Danmark), samtidig med at det i praksis vil være svært at koordinere samme administrationsdag for patienterne, da dosis indimellem må udskydes som følge af fx bivirkninger. På baggrund af dette vurderer Medicinrådet på nuværende tidspunkt, at spild bør inkluderes for alle patienter. Medicinrådet formoder dog, at spildet over tid vil kunne minimeres ved nøjsom planlægning og øget patientantal, og inkluderer derfor en følsomhedsanalyse, hvor det



antages, at 50 % af behandlingerne vil kunne udføres uden spild. Medicinrådet vælger at anvende samme antagelser for T-DM1, men for T-DM1 har spild mindre indflydelse på analysens resultat, da der findes to pakningsstørrelser.

3.4.2 Hospitalsomkostninger

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

Administrationsomkostninger

Ansøger har inkluderet administrationsomkostninger, da behandlingerne med T-DXd og T-DM1 administreres intravenøst. Ansøger har inkluderet administrationsomkostninger én gang pr. behandlingsserie på 21 dage for begge behandlinger. Til at estimere omkostninger forbundet med en infusion anvender ansøger timeomkostninger for sundhedspersonale og værdisætter den til 744 DKK efter at have fremskrevet omkostningerne til 2022-priser.

Medicinrådets vurdering (administrationsomkostninger)

Da ansøger vælger at anvende timeomkostninger for sundhedspersonale til at estimere en enhedsomkostning for administrationsbesøget, er der risiko for, at der ikke tages højde for afledte omkostninger, fx utensilier og brug af fysiske faciliteter i forbindelse med besøget på hospitalet. Medicinrådet vælger derfor at udskifte enhedsomkostningen med 2022 DRG-taksten på 2.041 DKK (09MA98: MDC09 1-dagsgruppe, patienter på mindst 7 år). Medicinrådets ændringer i forbindelse med administrationsomkostninger har lille betydning for resultatet af Medicinrådets analyser.

Monitoreringsomkostninger

Ansøger har inkluderet omkostninger til rutinemæssig monitorering af forskellig karakter. Disse monitoreringsbesøg inkluderer både besøg hos onkolog (1.379 DKK én gang om måneden), specialsygeplejerske (581 DKK hver 3. uge), CT-scanning (1.979 DKK hver 3. måned), kardiologisk ECHO/MUGA-scanning (1.910 DKK hver 3. måned) og blodprøver (244 DKK én gang om måneden). Ansøger antager, at disse omkostninger er ens, uanset hvilket helbredsstadie patienten befinder sig i.

Ansøgers anvender timeomkostninger for sundhedspersonale til at estimere omkostningerne forbundet med et besøg hos en onkolog eller en sygeplejerske. Til at estimere omkostningerne forbundet med CT-scanning og kardiologisk undersøgelse anvender ansøger 2022 DRG-takster. Til blodprøver anvender ansøger Rigshospitalets labportal.

Medicinrådets vurdering (monitoreringsomkostninger)

Medicinrådet vurderer kun, at patienten ses i forbindelse med scanningsvar, dvs. ca. hver 3 måned. Medicinrådet forventer herudover, at ca. 20 % af de patienterne, der behandles med T-DXd, vil have behov for et ekstra besøg ved en onkolog og en ekstra scanning pga. mistanke om pneumonitis. Medicinrådet vælger derfor at inkludere denne omkostning som en engangsomkostning ved opstart af behandling med T-DXd. Herudover udskifter Medicinrådet enhedsomkostningen for et besøg ved onkolog til DRG-takst og ekskluderer omkostningerne til specialsygeplejerske og blodprøver, da



Medicinerådet antager, at disse omkostninger er inkluderet i DRG-taksten for administrationsbesøg og ambulante besøg, se Tabel 15. Medicinerådets ændringer i forbindelse med monitoreringsomkostningerne har lille betydning for resultatet af Medicinerådets analyser.

Tabel 15. Medicinerådets antagelser vedr. månedlige frekvenser for monitorering

Ydelse	Månedlig frekvens PFS og PD*	Omkostning [DKK]	Kilde
Besøg ved onkolog	Hver 3. måned	2.041	DRG 2022: 09MA98
Besøg ved specialiseret sygeplejerske	Hver 3. uge	-	Antages at være inkluderet i administrationsbesøg
CT-scanning	Hver 3. måned	1.979	DRG 2022: 30PR07
Kardiologisk ECHO/MUGA-scanning	Hver 3. måned	1.910	DRG 2022: 05PR04
Blodprøver	En gang om måneden	-	Antages at være inkluderet i DRG-taksten for ambulante besøg

Terminale omkostninger

Ansøger inkluderer terminale omkostninger for alle patienter, som dør i modellen, dvs. omkostninger til håndtering af et terminalt forløb. Ansøger værdisætter omkostninger forbundet med et terminalt forløb til 71.610 DKK. Den terminale omkostning er baseret på et britisk studie fra 2015 [19], som opgør gennemsnitlige omkostninger for terminal pleje i England for forskellige kræftsygdomme.

Medicinerådets vurdering (terminale omkostninger)

Medicinerådet vælger ikke at inkludere ansøgers antagelser vedr. omkostninger til et terminalt forløb, da ansøger ikke har specificeret, hvad det konkret forventes, at dette forløb indeholder. Medicinerådets ændringer i forbindelse med terminale omkostninger har minimal betydning for resultatet af Medicinerådets analyser.

3.4.3 Bivirkningsomkostninger

Ansøger har inkluderet bivirkningsomkostninger som en engangsomkostning i modellens første cyklus. Ansøger inkluderer omkostninger til håndtering af bivirkninger af grad 3-4, som forekom hos $\geq 5\%$ af patienterne i en af behandlingsarmene i DESTINY-Breast03-studiet. Ansøger anvender 2022 DRG-takster til at estimere ressourceforbruget forbundet med behandling af de respektive bivirkninger. Ansøger inkluderer enhedsomkostninger, der dækker over en indlæggelse, for bivirkningerne anæmi (16MA05 + 16MP06) og interstitielle lungesygdomme (04MA17). Herudover inkluderer ansøger enhedsomkostninger, som dækker over et ambulante besøg for bivirkningerne



kvalme og udmattelse. De øvrige bivirkninger antager ansøger vil blive behandlet i forbindelse med rutinemæssige administrations-/monitoreringsbesøg.

Medicinrådets vurdering af bivirkningsomkostninger

Medicinrådet vurderer på baggrund af klinisk erfaring, at anæmi vil blive håndteret ved et ekstra ambulant besøg, og vælger derfor at anvende DRG-taksten 09MA98 (MDC09 1-dagsgruppe, pat. mindst 7 år) til at estimere omkostningen forbundet med anæmi. Medicinrådet vælger ikke at inkludere omkostninger til håndtering af kvalme og udmattelse, da Medicinrådet forventer, at disse bivirkninger vil blive behandlet i forbindelse med et administrations-/monitoreringsbesøg. Medicinrådets antagelser vedr. bivirkningsomkostningerne er præsteret i Tabel 16. Medicinrådets justeringer vedr. bivirkningsomkostningerne har minimal betydning for resultatet af Medicinrådets analyser.

Tabel 16. Medicinrådets antagelser vedr. omkostninger til håndtering af bivirkninger

Bivirkninger	T-DXd	T-DM1	Enhedsomkostning	Kilde
Neutropeni	19,10 %	3,10 %	0	Håndteres ved administrations-/monitoreringsbesøg
Anæmi	5,80 %	4,20 %	2.041	DRG-2022: 09MA98
Leukopeni	6,60 %	0,40 %	0	Håndteres ved administrations-/monitoreringsbesøg
Trombocytopeni	7,00 %	24,90 %	0	Håndteres ved administrations-/monitoreringsbesøg
Kvalme	6,60 %	0,40 %	0	Håndteres ved administrations-/monitoreringsbesøg
Udmattelse	5,10 %	0,80 %	0	Håndteres ved administrations-/monitoreringsbesøg
Øget alaninaminotransferase	0,80 %	5,00 %	0	Håndteres ved administrations-/monitoreringsbesøg
Interstitielle lungesygdomme	0,80 %	0,00 %	45.635	DRG-2022: 04MA17

3.4.4 Efterfølgende behandlinger

Ansøger har inkluderet omkostninger vedr. efterfølgende behandling. Ansøger antager, at patienterne vil modtage 3. linjebehandling med enten trastuzumab + capecitabin, tucatinib + trastuzumab + capecitabin eller T-DM1. Ansøger anvender Medicinrådets vurdering af tucatinib til at estimere dosis, RDI og behandlingsvarighed for de efterfølgende behandlinger [20]. Ansøgers antagelser er præsenteret i Tabel 17.



For lægemidler doseret efter vægt eller BSA antager ansøger en gennemsnitlig vægt på 62,4 kg eller BSA på 1,66 m² baseret på DESTINY-Breast-03-studiet.

Tabel 17. Ansøgers antagelse vedr. dosis, RDI og behandlingsvarighed for de efterfølgende behandlinger

Efterfølgende behandling	Dosis	RDI	Behandlingsvarighed
TRASCAP-regime			
Trastuzumab (i.v.)	6 mg/kg på dag 1 i hver 21-dages serie	79 %	6 måneder
Capecitabin (p.o.)	1.000 mg/m ² x 2 dagligt i 14 dage, herefter 7 dages pause	79 %	7 måneder
Tucatinib-regime			
Tucatinib (p.o.)	300 mg x 2 dagligt	89 %	11 måneder
Trastuzumab (i.v.)	6 mg/kg på dag 1 i hver 21-dages serie	74 %	10 måneder
Capecitabin (p.o.)	1.000 mg/m ² x 2 dagligt i 14 dage, herefter 7 dages pause	74 %	12 måneder
T-DM1 (i.v.)	3,6 mg/kg på dag 1 i hver 21-dages serie	94 %	5,6 måneder

Ansøgers antager, at 90 % af alle patienterne, der har modtaget T-DXd eller T-DM1 i 2. linje, vil modtage en behandling i 3. linje. Andelen af patienter, der vil modtage de forskellige efterfølgende behandlingsregimer, er præsenteret i Tabel 18. Ansøgers antagelser vedr., hvor mange patienter der vil modtage 3. linjebehandling, og hvilken behandling de vil modtage, er baseret på udtagelser fra ansøgers adspurgte danske klinikere.

Tabel 18. Ansøgers antagelser vedr. fordeling af patienter, der modtager efterfølgende behandlinger på baggrund af tidligere behandling med hhv. T-DXd eller T-DM1 i 2. linje

Behandling (administrationsvej)	T-DXd	T-DM1
Trastuzumab (i.v.) + capecitabin (p.o.)	10 %	30 %
Tucatinib (p.o.) + trastuzumab (i.v.) + capecitabin (p.o.)	20 %	70 %
T-DM1 (i.v.)	70 %	0 %

T-DM1: Trastuzumab emtansin.

Ansøger har estimeret lægemiddelomkostninger til efterfølgende behandling på baggrund af apotekernes indkøbspris (AIP). Ansøger har inkluderet administrationsomkostninger til efterfølgende behandling. Her antager ansøger, at alle



behandlinger, der administreres intravenøst, kræver et administrationsbesøg på hospitalet. Til at estimere omkostningerne anvender ansøger timeomkostninger for sundhedspersonale og værdisætter den til 744 DKK pr. besøg efter at have fremskrevet omkostningerne til 2022-priser.

Medicinrådets vurdering af efterfølgende behandlinger

Medicinrådet vurderer som ansøger, at patienter i 3. linje vil blive tilbudt enten trastuzumab + capecitabin, tucatinib + trastuzumab + capecitabin eller T-DM1. Medicinrådet vælger at anvende ansøgers antagelser vedr. dosis, RDI og behandlingsvarighed for de efterfølgende behandlinger. Ansøger antager en kortere behandlingsvarighed for T-DM1 i 3. linje end den, som er anvendt af ansøger i 2. linje, hvilket er klinisk plausibelt, da patienterne i 3. linje vil modtage behandling i kortere tid end patienterne i 2. linje.

Medicinrådet vurderer som ansøger, at andelen af patienter, der vil modtage 3. linjebehandling efter 2. linjebehandling, er ca. 90 %. Dog vurderer Medicinrådet, at en større andel af patienterne, der har modtaget T-DXd i 2. linje, vil være kandidater til tucatinib + trastuzumab + capecitabin i 3. linje, samtidig med at en mindre andel vil modtage T-DM1 i 3. linje. Det skyldes, at Medicinrådet forventer, at patienter med hjernemetastaser (ca. 30 %) vil blive tilbudt tucatinib + trastuzumab + capecitabin fremfor T-DM1. Medicinrådet vælger derfor at opjustere andelen, der modtager tucatinib + trastuzumab + capecitabin, til 30 % og nedjustere andelen, der forventes at modtage T-DM1 i 3. linje, til 60 %. Medicinrådet anvender samme takster for administrationsbesøg som beskrevet i afsnit 3.4.2. Medicinrådets ændringer vedr. efterfølgende behandling har lille betydning for resultatet af Medicinrådets analyser.

Ansøger har ikke inkluderet 4. linje eller efterfølgende behandlinger i analysen. Medicinrådet vurderer, at en betydelig del af patienterne, der modtager op til 3. linje, også vil modtage 4. linjebehandling med fx trastuzumab (evt. i kombination med lapatinib eller vinorelbin), eribulin og pertuzumab. Medicinrådet vurderer, at ansøgers eksklusion af disse behandlingslinjer har mindre betydning for analysens resultat.

Medicinrådet udskifter desuden AIP med sygehusapotekernes indkøbspris (SAIP), se Tabel 19.

Tabel 19. Anvendte lægemiddelpriser i Medicinrådets hovedanalyse, SAIP (oktober 2022)

Behandling (administrationsvej)	Styrke	Pakningsstørrelse	AIP-pris [DKK]	SAIP- pris [DKK]	Kilde
	150 mg	1 stk.	3.654,58	■	Amgros
Trastuzumab (i.v.)	420 mg	1 stk.	9.987,87	■	Amgros
	600 mg	1 stk.	10.714,42	■	Amgros
Tucatinib (p.o.)	50 mg	88 stk.	16.039,33	■	Amgros



Behandling (administrationsvej)	Styrke	Pakningsstørrelse	AIP-pris [DKK]	SAIP- pris [DKK]	Kilde
	150 mg	84 stk.	45.930,80	■	Amgros
Capecitabin (p.o.)	150 mg	120 stk.	600,00	■	Amgros

3.4.5 Patientomkostninger

Ansøger har inkluderet patientomkostninger og antager, at et besøg på hospitalet varer 30 minutter, og at patienten derudover bruger 90 minutter på transport pr. besøg. Ansøger anvender den højeste besøgsfrekvens pr. uge til at estimere antallet af besøg for patienten, da ansøger antager, at kontrolbesøg, scanninger og blodprøver foregår ved samme besøg.

Ansøger anvender en enhedsomkostning for patienttid på 181 DKK pr. time og transportomkostninger på 140 DKK pr. besøg, jf. Medicinrådets værdisætning af enhedsomkostninger [21].

Medicinrådets vurdering af patientomkostninger

Medicinrådet anvender ansøgers antagelser til at estimere patientomkostningerne.

3.5 Opsummering af ændringer fra ansøgers analyse til Medicinrådets hovedanalyse

Medicinrådet har foretaget ændringer i ansøgers hovedanalyse. De væsentligste ændringer er listet i Tabel 20.

Tabel 20. Forskelle mellem ansøgers analyse og Medicinrådets hovedanalyse

Antagelser	Ansøger	Medicinrådet	Begrundelse
Parametriske funktioner for OS	Ansøger antager, at der er proportionale hazards og anvender en AFT-model til at ekstrapolere OS-data for T-DXd og T-DM1 fra DESTINY-Breast03.	Medicinrådet antager ikke, at der er proportionel hazards, og anvender separate modeller til at ekstrapolere OS-data for T-DXd og T-DM1 fra DESTINY-Breast03.	Afsnit 2.4.4
T-DXd	Generaliseret gamma	Scenarie 1: Log-logistisk Scenarie 2: Generaliseret gamma	Afsnit 2.4.4
T-DM1	Generaliseret gamma	Weibull	Afsnit 2.4.4



Antagelser	Ansøger	Medicinrådet	Begrundelse
Inkluderede omkostninger	Lægemiddelomkostninger Hospitalsomkostninger Bivirkningsomkostninger Omkostninger ved efterfølgende behandling Patient- og transportomkostninger Terminalomkostninger	Lægemiddelomkostninger Hospitalsomkostninger Bivirkningsomkostninger Omkostninger ved efterfølgende behandling Patient- og transportomkostninger	Afsnit 3.4
■	Inkluderet	Ekskluderet	Afsnit 3.4.1
Gennemsnitsvægt og vægtfordeling	Baseret på data fra DESTINY-Breast03-studiet	Baseret på den gennemsnitlige danske patient	Afsnit 3.4.1
Lægemiddelspild	Ekskluderet	Inkluderet	Afsnit 3.4.1
Efterfølgende behandling ved behandling med T-DXd i 2. linje	Trastuzumab + capecitabin: 10 % Tucatinib + trastuzumab + capecitabin: 20 % T-DM1: 70 %	Trastuzumab + capecitabin: 10 % Tucatinib + trastuzumab + capecitabin: 30 % T-DM1: 60 %	Afsnit 3.4.4

3.6 Resultater

3.6.1 Resultat af Medicinrådets scenarieanalyser

Medicinrådet præsenterer to scenarier for sammenligningen af T-DXd og T-DM1. Scenarie 1 præsenterer resultatet af den analyse, hvor OS-data for T-DXd ekstrapoleres med en generaliseret gamma-fordeling, mens scenarie 2 præsenterer resultatet af en analyse, hvor OS-data for T-DXd ekstrapoleres med en log-logistisk fordeling. Valget af ekstrapoleringer i scenarie 2 ligger tæt på de fordelinger, som indgik i ansøgers hovedanalyse, mens ekstrapoleringen af T-DXd i scenarie 1 repræsenterer en mere konservativ forventning til langtidseffekten af T-DXd. De to scenarier udgør tilsammen et spænd, som Medicinrådet forventer, at den reelle omkostningseffektivitet af T-DXd sammenlignet med T-DM1 ligger inden for, men pga. de store usikkerheder om langtidseffekten af T-DXd er det ikke muligt at komme det nærmere.

Scenarie 1

I scenarie 1 estimeres den gennemsnitlige QALY-gevinst pr. patient ved ibrugtagning af T-DXd til ca. 0,51 QALY, mens den gennemsnitlige inkrementelle omkostning pr. patient bliver ca. ■■■■■ DKK. Dermed bliver de inkrementelle omkostninger pr. vunden QALY (ICER) ca. ■■■■■ DKK. Er analysen udført med AIP, bliver den inkrementelle



omkostning pr. patient ca. 890.000 DKK, hvilket resulterer i en ICER på ca. 1,7 mio. DKK. Resultaterne for scenarie 1 er præsenteret i Tabel 21.

Scenarie 2

I scenarie 2 estimeres den gennemsnitlige QALY-gevinst pr. patient ved ibrugtagning af T-DXd til ca. 1,54 QALY, mens den gennemsnitlige inkrementelle omkostning pr. patient bliver ca. [REDACTED] DKK. Dermed bliver de inkrementelle omkostninger pr. vundet QALY (ICER) ca. [REDACTED] DKK. Er analysen udført med AIP, bliver den inkrementelle omkostning pr. patient ca. 930.000 DKK, hvilket resulterer i en ICER på ca. 605.000 DKK. Resultaterne for scenarie 2 er præsenteret i Tabel 22.

Tabel 21. Resultatet af scenarie 1, diskonterede tal, DKK

	T-DXd	T-DM1	Forskel
Lægemiddelomkostninger	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
Hospitalsomkostninger	168.479	121.318	47.161
Efterfølgende behandling	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
Patientomkostninger	38.405	33.625	4.781
Totale omkostninger	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
Totale leveår	4,39	3,85	0,55
Totale QALY	3,76	3,25	0,51

Forskel i omkostninger pr. vundet leveår	Beregnet med AIP:	1.629.789 DKK
	Beregnet med SAIP:	[REDACTED] DKK
Forskel i omkostninger pr. vundet QALY (ICER)	Beregnet med AIP:	1.748.770 DKK
	Beregnet med SAIP:	[REDACTED] DKK

Tabel 22. Resultatet af scenarie 2, diskonterede tal, DKK

	T-DXd	T-DM1	Forskel
Lægemiddelomkostninger	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
Hospitalsomkostninger	198.645	121.318	77.327
Efterfølgende behandling	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
Patientomkostninger	49.361	33.625	15.737
Totale omkostninger	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]



	T-DXd	T-DM1	Forskel
Totale leveår	5,65	3,85	1,80
Totale QALY	4,79	3,25	1,54

Forskel i omkostninger pr. vundet leveår	Beregnet med AIP:	517.950 DKK
	Beregnet med SAIP:	■ DKK
Forskel i omkostninger pr. vundet QALY (ICER)	Beregnet med AIP:	605.810 DKK
	Beregnet med SAIP:	■ DKK

3.6.2 Medicinrådets følsomhedsanalyser

Deterministiske følsomhedsanalyser

Resultaterne af analysen er behæftet med usikkerheder, og ansøger har udarbejdet en række deterministiske følsomhedsanalyser, hvor effekten af at variere forskellige parametre enkeltvis undersøges, fx vægt, RDI, efterfølgende behandling og diskonteringsrate.

Medicinrådet har udført følgende følsomhedsanalyser for hvert scenarie:

- en følsomhedsanalyse, hvor den *nedre* grænse af konfidensintervallet for de estimerede nytteværdier i PFS- og PD-stadiet er anvendt
- en følsomhedsanalyse, hvor det antages, at 50 % af behandlingerne vil kunne udføres uden spild.

Følsomhedsanalyserne omfatter de parametre, som Medicinrådet vurderer er mest usikre, eller som har stor indflydelse på resultatet. De konkrete usikkerheder er beskrevet nærmere i hhv. afsnit 2.4.4, 3.3 og 3.4.1. Resultaterne af følsomhedsanalyserne er præsenteret i Tabel 23 og Tabel 24.



Tabel 23. Resultatet af Medicinrådets følsomhedsanalyse sammenlignet med scenarie 1, DKK

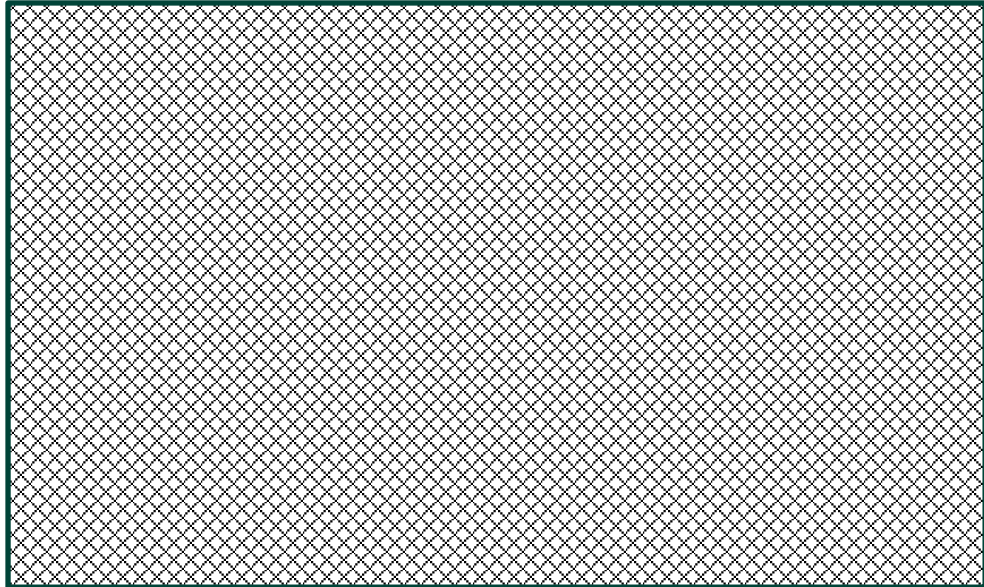
Parameter	Følsomhedsanalyse	Rationale	Inkrementelle QALY	Inkrementelle omkostninger (DKK)	ICER (+/- absolut forskel fra hovedanalysen)
Resultatet af scenarie 1			0,51	■	■
Nytteværdi	Anvendelse af nedre grænse af CI i PFS- og PD-stadiet	Usikkerhed om nytteværdierne i PFS- og PD-stadiet er overestimerede	0,52	■	■
Spild	50 % af behandlingerne vil kunne udføres uden spild	Usikkerhed om, hvor stor en andel af behandlingerne der vil kunne udføres uden spild	0,51	■	■

Tabel 24. Resultatet af Medicinrådets følsomhedsanalyse sammenlignet med scenarie 2, DKK

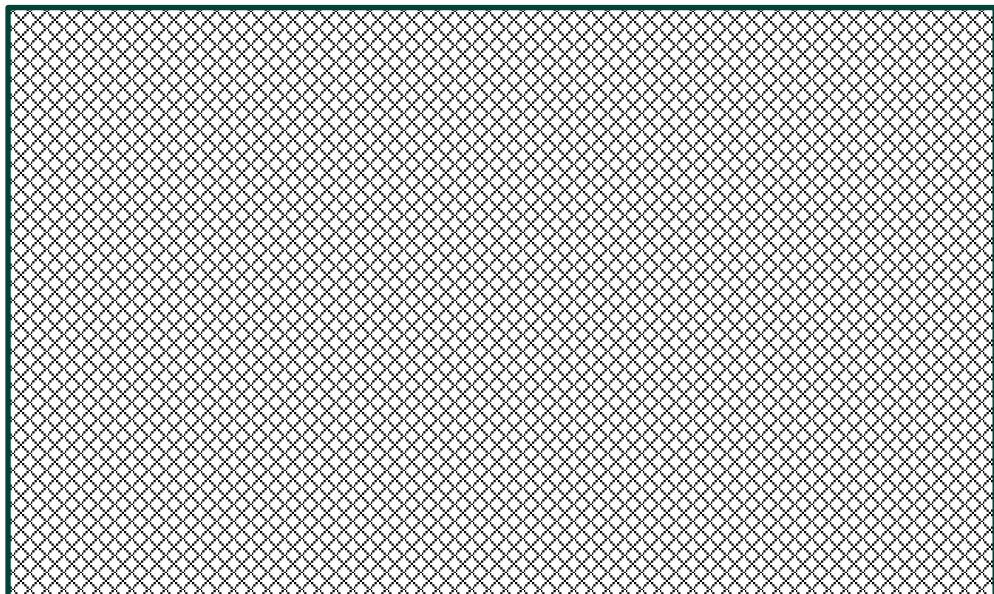
Parameter	Følsomhedsanalyse	Rationale	Inkrementelle QALY	Inkrementelle omkostninger (DKK)	ICER (+/- absolut forskel fra hovedanalysen)
Resultatet af scenarie 2			1,54	■	■
Nytteværdi	Anvendelse af nedre grænse af CI i PFS- og PD-stadiet	Usikkerhed om nytteværdierne i PFS- og PD-stadiet er overestimerede	1,51	■	■
Spild	50 % af behandlingerne vil kunne udføres uden spild	Usikkerhed om, hvor stor en andel af behandlingerne der vil kunne udføres uden spild	1,54	■	■



Da lægemiddelprisen på T-DXd er afgørende for resultaterne af den sundhedsøkonomiske analyse, præsenteres også inkrementelle omkostninger pr. vundet QALY ved forskellige niveauer af rabat på AIP for T-DXd, se Figur 14 og Figur 15.



Figur 14. ICER ved forskellige rabatniveauer på AIP for T-DXd beregnet på baggrund scenarie 1



Figur 15. ICER ved forskellige rabatniveauer på AIP for T-DXd beregnet på baggrund scenarie 2

Probabilistisk følsomhedsanalyse

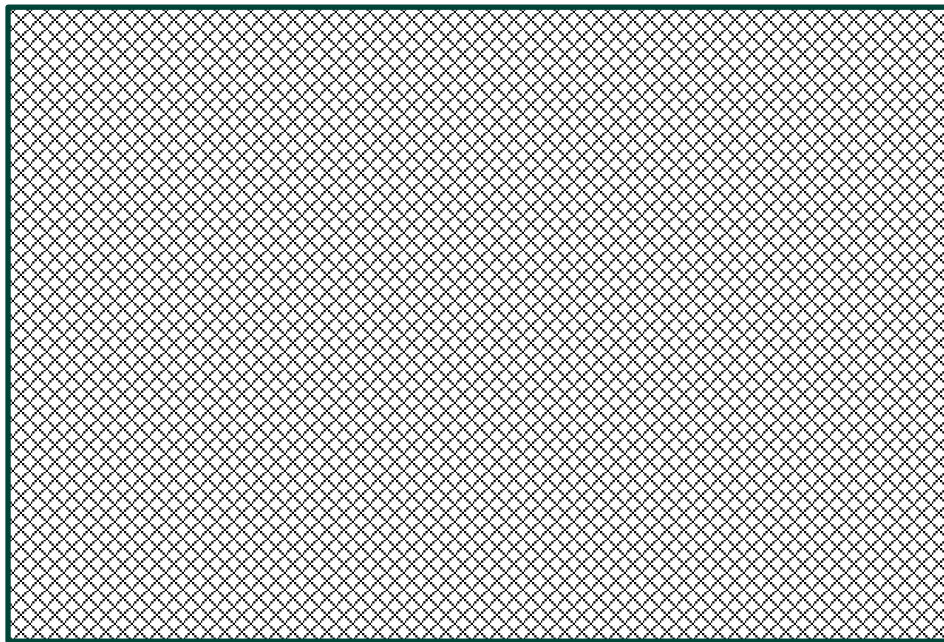
Ansøger har udført en probabilistisk følsomhedsanalyse (PSA). I denne følsomhedsanalyse benyttes sandsynlighedsfordelinger og specifikke plausible fordelinger for modellens enkelte input fremfor at benytte punkttestimaterne. Modellens resultater simuleres 5.000 gange for at estimere den samlede usikkerhed for alle parametre på én gang.



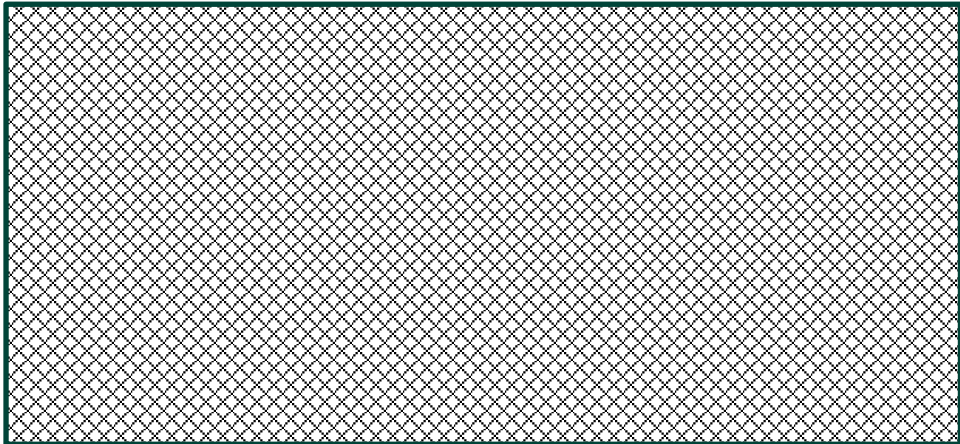
I ansøgers PSA inkluderes der blandt andet centrale parametre som overlevelse, progressionsfri overlevelse, behandlingsvarighed, RDI, nytteværdier, monitorerings- og bivirkningsfrekvens, hospitalsomkostningerne forbundet med administration, monitorering og bivirkninger samt andel patienter, der modtager de forskellige monitoreringsbesøg og efterfølgende behandlinger.

De parametre og sandsynlighedsfordelinger, som er inkluderet i Medicinrådets PSA, er præsenteret i bilag 9.3. Medicinrådet præsenterer en PSA for hvert scenarie. Spredningen af simuleringerne fra PSA'en for scenarie 1 kan ses i Figur 16, mens Figur 17 viser sandsynligheden for, at T-DXd vil være omkostningseffektiv for forskellige niveauer af betalingsvillighed pr. QALY baseret på resultaterne præsenteret i PSA'en for scenarie 1. Figur 18 viser spredningen af simuleringerne fra PSA'en for scenarie 2, mens Figur 19 viser sandsynligheden for, at T-DXd vil være omkostningseffektiv for forskellige niveauer af betalingsvillighed pr. QALY baseret på resultaterne præsenteret i PSA'en for scenarie 2.

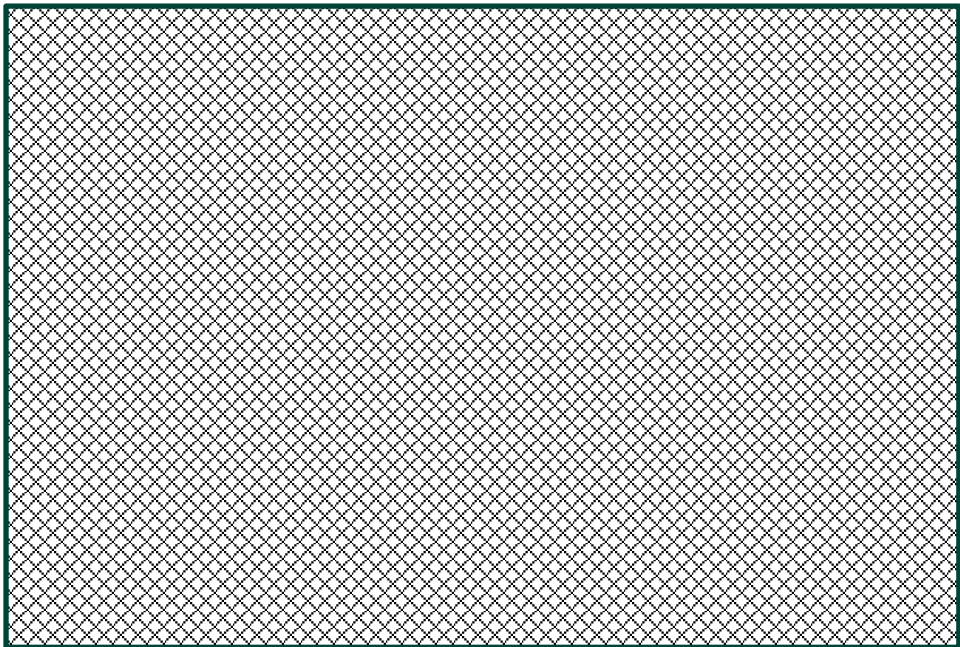
I tolkningen af de præsenterede resultater er det vigtigt at pointere, at denne analyse udelukkende analyserer usikkerheden i parameterestimaterne. Analysen adresserer altså ikke usikkerheder såsom valg af parametriske funktioner til ekstrapolering af studiedata.



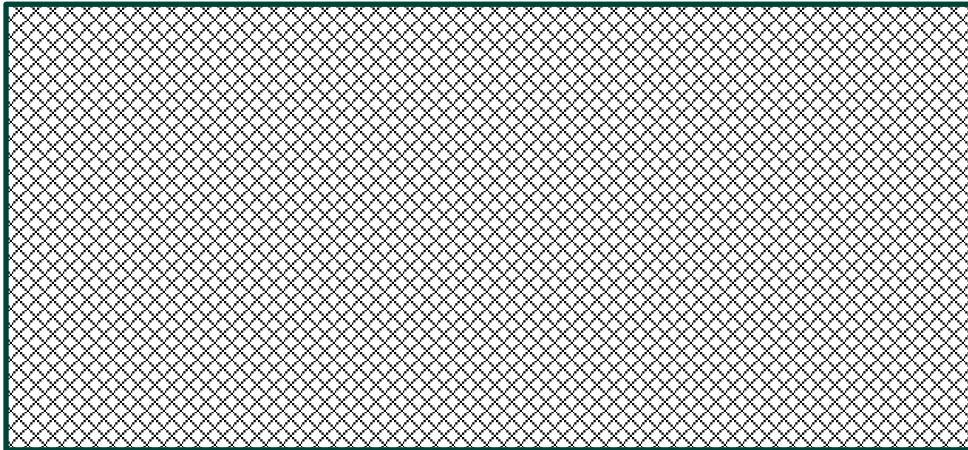
Figur 16. Spredning af de enkelte simuleringer fra den probabilistiske følsomhedsanalyse for scenarie 1



Figur 17. Forhold mellem betalingsvillighed (inkrementelle omkostninger pr. QALY) og sandsynlighed for, at T-DXd er omkostningseffektiv i scenarie 1



Figur 18. Spredning af de enkelte simuleringer fra den probabilistiske følsomhedsanalyse for scenarie 2



Figur 19. Forhold mellem betalingsvillighed (inkrementelle omkostninger pr. QALY) og sandsynlighed for, at T-DXd er omkostningseffektiv i scenarie 2

4. Budgetkonsekvenser

4.1 Estimat af patientantal og markedsandel

Ansøger antager, at ca. 84 patienter om året vil være kandidater til behandling med T-DXd, og at antallet af patienter vil stige til 87 over budgetkonsekvensanalysens 5-årige tidshorisont.

Ved en anbefaling antager ansøger, at T-DXd vil have et markedsoptag på 40 % i år 1 stigende til 60 % i år 2 og 80 % i år 3-5.

Medicinerådets vurdering af ansøgers budgetkonsekvensanalyse

Medicinerådet estimerer, at 110 patienter pr. år forventes at være kandidater til behandling med T-DXd til den pågældende indikation (se afsnit 1.2), og at markedsoptaget ved en anbefaling af T-DXd vil være hurtigere end antaget af ansøger. Medicinerådet forventer et markedsoptag på 85 % allerede fra år 1, og at dette markedsoptag vil stige til 90 % i år 2-5, se Tabel 25.

Tabel 25. Medicinerådets estimat af antal nye patienter pr. år

	År 1	År 2	År 3	År 4	År 5
	Anbefales				
T-DXd	94	99	99	99	99
T-DM1	17	11	11	11	11



	År 1	År 2	År 3	År 4	År 5
Anbefales ikke					
T-DXd	0	0	0	0	0
T-DM1	110	110	110	110	110

4.2 Resultat af budgetkonsekvensanalysen

Medicinerådet præsenterer en samlet budgetkonsekvensanalyse ved ibrugtagning af T-DXd, da der er minimal forskel mellem budgetkonsekvenserne ved de to scenarier. Det skyldes, at OS-kurverne for T-DXd først begynder at adskilles efter år 3 inden for budgetkonsekvensens tidshorisont på 5 år, samtidig med at der herefter tilskrives få yderligere omkostninger.

Medicinerådet estimerer, at anvendelse af T-DXd vil resultere i budgetkonsekvenser på ca. [REDACTED] DKK i år 5. Resultatet er præsenteret i Tabel 26. Udføres analysen med AIP, resulterer det i budgetkonsekvenser på ca. 88 mio. DKK i år 5.

Tabel 26. Medicinerådets analyse af totale budgetkonsekvenser, mio. DKK, ikke-diskonterede tal

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



5. Diskussion

Medicinerådet har vurderet effekten og omkostningseffektiviteten af T-DXd sammenlignet med T-DM1 til behandling af voksne patienter med ikke-resektabel eller metastatisk HER2+ brystkræft, som har fået en eller flere tidligere anti-HER2-baserede regimer.

Medicinerådets sundhedsøkonomiske analyse er præget af, at overlevelsedata fra DESTINY-Breast03-studiet er umodent med kun 83 (16%) hændelser i hele studiepopulationen. Med meget få hændelser i OS og derved meget lidt data at ekstrapolere ud fra, bliver fremskrivningen af OS meget usikker. For bedst muligt at afspejle den usikkerhed, der er om effekten af T-DXd på OS, har Medicinerådet valgt at præsentere to mulige scenarier, som tilsammen udgør et spænd, hvori Medicinerådet forventer, at den reelle forventede levetidsgevinst af T-DXd sammenlignet med T-DM1 ligger. I begge scenarier er det hovedsageligt lægemiddelomkostningerne til T-DXd, der driver omkostningerne, og den estimerede overlevelsesgevinst, der driver QALY-gevinsten.

I scenarie 1 estimerer Medicinerådet, at behandling med T-DXd giver en QALY-gevinst på 0,51 QALY (0,55 leveår), mens de inkrementelle omkostninger forbundet med behandling er ca. [REDACTED] DKK pr. patient sammenlignet med T-DM1. Dette resulterer i en ICER på ca. [REDACTED] DKK. I scenarie 2 estimerer Medicinerådet, at behandling med T-DXd giver en QALY-gevinst på 1,54 QALY (1,80 leveår), mens de inkrementelle omkostninger forbundet med behandling er ca. [REDACTED] DKK pr. patient sammenlignet med T-DM1. Dette resulterer i en ICER på ca. [REDACTED] DKK. Hvis det antages, at regionerne vil kunne udføre 50 % af behandlingerne uden spild, estimerer Medicinerådets følsomhedsanalyser, at anvendelsen af T-DXd kan variere mellem at koste ca. [REDACTED] DKK pr. vundet QALY (scenarie 1) til ca. [REDACTED] DKK pr. vundet QALY (scenarie 2).



6. Referencer

1. NORDCAN. Association of the Nordic Cancer. Kræftstatistik: Nøgetal og figurer_brystkræft. 2019.
2. Notkin A, Graversen A. kræftensbekaempelse.
3. Group DBCC. Medicinsk behandling. 2019;2005:1–49.
4. Retningslinjerne M. Patologi - DBCG. 2017;1–37.
5. Kohler BA, Sherman RL, Howlader N, Jemal A, Ryerson AB, Henry KA, et al. Annual Report to the Nation on the Status of Cancer, 1975-2011, Featuring Incidence of Breast Cancer Subtypes by Race/Ethnicity, Poverty, and State. JNCI Journal of the National Cancer Institute. 2015;107(6):djv048–djv048.
6. Diéras V, Miles D, Verma S, Pegram M, Welslau M, Baselga J, et al. Trastuzumab emtansine versus capecitabine plus lapatinib in patients with previously treated HER2-positive advanced breast cancer (EMILIA): a descriptive analysis of final overall survival results from a randomised, open-label, phase 3 trial. Lancet Oncol. 2017;18(6):732–42.
7. Andersson M, Lidbrink E, Bjerre K, Wist E, Enevoldsen K, Jensen AB, et al. Phase III randomized study comparing docetaxel plus trastuzumab with vinorelbine plus trastuzumab as first-line therapy of metastatic or locally advanced human epidermal growth factor receptor 2-positive breast cancer: the HERNATA study. J Clin Oncol. 2011;29(3):264–71.
8. Zhang J, Yang Y, Chen R, Chen S, Wang J, Luo Y, et al. Assessment of racial differences in the incidence of thrombocytopenia induced by trastuzumab emtansine: a systematic review and meta-analysis. Ann Transl Med. 2021;9(14):1139.
9. Due A, Berg T, Jensen M-B, Knoop A, Kümler I, Andersen KK, et al. 289P A retrospective population-based observational study in metastatic HER2-positive breast cancer patients in Denmark previously treated with T-DM1. Annals of Oncology. 2021;32:S490.
10. Michiels S, Pugliano L, Marguet S, Grun D, Barinoff J, Cameron D, et al. Progression-free survival as surrogate end point for overall survival in clinical trials of HER2-targeted agents in HER2-positive metastatic breast cancer. Ann Oncol. 2016;27(6):1029–34.
11. Diéras V, Miles D, Verma S, Pegram M, Welslau M, Baselga J, et al. Trastuzumab emtansine versus capecitabine plus lapatinib in patients with previously treated HER2-positive advanced breast cancer (EMILIA): a descriptive analysis of final overall survival results from a randomised, open-label, phase 3 trial. Lancet Oncol. 2017;18(6):732–42.



12. Krefregisteret. Åsrapport 2020. <https://www.krefregisteret.no/Generelt/Rapporter/Cancer-in-Norway/cancer-in-norway-2020/>. 2021.
13. Swain SM, Miles D, Kim S-B, Im Y-H, Im S-A, Semiglazov V, et al. Pertuzumab, trastuzumab, and docetaxel for HER2-positive metastatic breast cancer (CLEOPATRA): end-of-study results from a double-blind, randomised, placebo-controlled, phase 3 study. *Lancet Oncol.* 2020;21(4):519–30.
14. Swain SM, Baselga J, Kim S-B, Ro J, Semiglazov V, Campone M, et al. Pertuzumab, Trastuzumab, and Docetaxel in HER2-Positive Metastatic Breast Cancer. *New England Journal of Medicine.* 2015;372(8):724–34.
15. Jensen CE, Sørensen SS, Gudex C, Jensen MB, Pedersen KM, Ehlers LH. The Danish EQ-5D-5L Value Set: A Hybrid Model Using cTTO and DCE Data. *Appl Health Econ Health Policy.* 2021;19(4):579–91.
16. Medicinrådet. Medicinrådets metodevejledning for vurdering af nye lægemidler [internet]. 2021 [citeret 18. november 2022]. Tilgængelig fra: https://medicinraadet.dk/media/5nvplk03/efter-1-januar-2021_medicin%C3%A5dets-metodevejledning-for-vurdering-af-nye-l%C3%A6gemidler-vers-1-0_adlegacy.pdf
17. Jensen MB, Jensen CE, Gudex C, Pedersen KM, Sørensen SS, Ehlers LH. Danish population health measured by the EQ-5D-5L. *Scand J Public Health.* 2021;140349482110580.
18. den Nationale Sundhedsprofil. Gennemsnitshøjden for mænd og kvinder i forskellige aldersgrupper i Danmark. Internt dokument. 2021;
19. Round J, Jones L, Morris S. Estimating the cost of caring for people with cancer at the end of life: A modelling study. *Palliat Med.* 2015;29(10):899–907.
20. Medicinrådet. Medicinrådets anbefaling vedr. tucatinib i kombination med trastuzumab og capecitabin til brystkræft vers. 1.1. 2021 [citeret 18. november 2022]; Tilgængelig fra: https://medicinraadet.dk/media/32fbxuzn/medicin%C3%A5dets_anbefaling_vedr_tucatinib_i_komb-_m-_trastuzumab_og_capecitabin_til_brystkr%C3%A6ft-vers-1-1-x_adlegacy.pdf
21. Medicinrådet. Værdisætning af enhedsomkostninger [internet]. 2022 [citeret 6. april 2022]. Tilgængelig fra: https://medicinraadet.dk/media/aunbprvq/v%C3%A6rdis%C3%A6tning-af-enhedsomkostninger-vers-1-6_adlegacy.pdf



7. Sammensætning af fagudvalg

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

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



Medicinrådets sekretariat

Medicinrådet

Dampfærgevej 21-23, 3. sal

2100 København Ø

+45 70 10 36 00

medicinraadet@medicinraadet.dk



8. Versionslog

Versionslog

Version	Dato	Ændring
1.0	25. januar 2023	Godkendt af Medicinrådet.



9. Bilag

9.1 Bilag – igangværende studier af T-DXd i brystkræft

Tabel 27. Igangværende studier af T-DXd

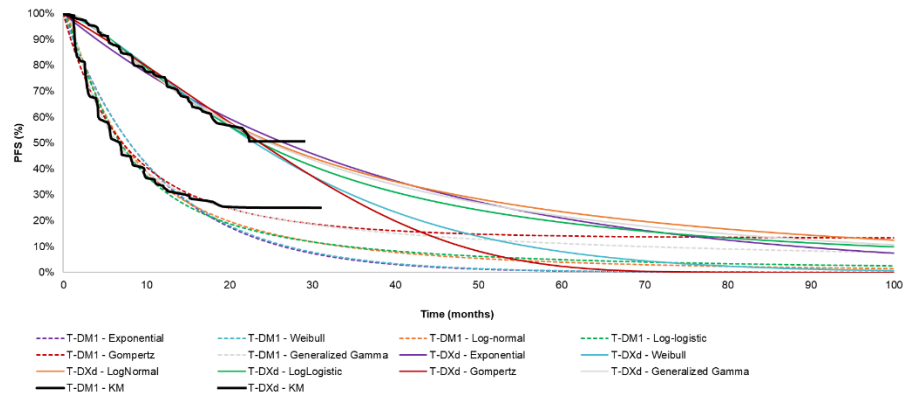
Opsummering	Interventioner, der undersøges	Forventet primær slutdato	Kilde
Destiny Breast 02. A Phase 3, Multicenter, Randomized, Open-label, Active-controlled Study of Trastuzumab Deruxtecan (DS-8201a), an Anti-HER2-antibody Drug Conjugate, Versus Treatment of Investigator's Choice for HER2-positive, Unresectable and/or Metastatic Breast Cancer Subjects Previously Treated With T-DM1. N = 600	Arm 1: T-DXd administered initially as an intravenous (IV) infusion at a dose of 5.4 mg/kg on Day 1 of each 21-day cycle Arm 2: Trastuzumab + capecitabine or Lapatinib + capecitabine	December 2022	https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NC T03523585
Destiny Breast 04. A Phase 3, Multicenter, Randomized, Open-label, Active Controlled Trial of DS-8201a, an Anti-HER2-antibody Drug Conjugate (ADC), Versus Treatment of Physician's Choice for HER2-low, Unresectable and/or Metastatic Breast Cancer Subjects. N = 557	Arm 1: T-DXd administered initially as an intravenous (IV) infusion at a dose of 5.4 mg/kg on Day 1 of each 21-day cycle Arm 2: Physician's choice (Capecitabine, Eribulin, Gemcitabine, Paclitaxel, Nab-paclitaxel)	Juni 2022	https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NC T03734029
Destiny Breast 05. A Phase 3, Multicenter, Randomized, Open-Label, Active-Controlled Study of Trastuzumab Deruxtecan (T-DXd) Versus Trastuzumab Emtansine (T-DM1) in Participants With High-Risk HER2-Positive Primary Breast Cancer Who Have Residual Invasive Disease in Breast or Axillary Lymph Nodes Following Neoadjuvant Therapy. N = 1,600	Arm 1: T-DXd administered initially as an intravenous (IV) infusion at a dose of 5.4 mg/kg on Day 1 of each 21-day cycle Arm 2: T-DM1 administered initially as an intravenous (IV) infusion at a dose of 3.6 mg/kg on Day 1 of each 21-day cycle	December 2025	https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NC T04622319
Destiny Breast 06. A Phase 3, Randomized, Multicenter, Open-label Study of Trastuzumab	Arm 1: T-DXd administered initially as an intravenous (IV)	Juli 2023	https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NC T04622319



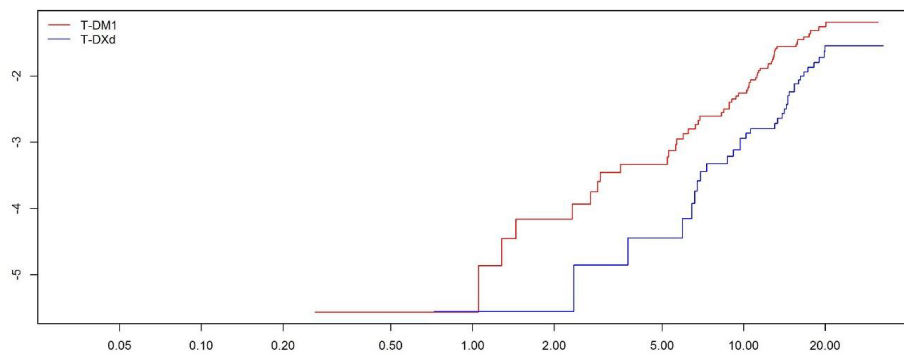
Opsummering	Interventioner, der undersøges	Forventet primær slutdato	Kilde
Deruxtecan (T-DXd) Versus Investigator's Choice Chemotherapy in HER2-Low, Hormone Receptor Positive Breast Cancer Patients Whose Disease Has Progressed on Endocrine Therapy in the Metastatic Setting. N = 850	infusion at a dose of 5.4 mg/kg on Day 1 of each 21-day cycle Arm 2: Investigator's choice standard of care chemotherapy (capecitabine, paclitaxel, nab-paclitaxel)		t2/show/NC T04494425
Destiny Breast 09. Phase III Study of Trastuzumab Deruxtecan (T-DXd) With or Without Pertuzumab Versus Taxane, Trastuzumab and Pertuzumab in HER2-positive, First-line Metastatic Breast Cancer. N = 1134	Arm 1: T-DXd administered initially as an intravenous (IV) infusion at a dose of 5.4 mg/kg on Day 1 of each 21-day cycle Arm 2: T-DXd administered initially as an intravenous (IV) infusion at a dose of 5.4 mg/kg on Day 1 of each 21-day cycle + pertuzumab Arm 3: doxorubicin and cyclophosphamide, followed by THP	December 2024	https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NC T04784715
Destiny Breast 11. A Phase 3 Open-label Trial of Neoadjuvant Trastuzumab Deruxtecan (T-DXd) Monotherapy or T-DXd Followed by THP Compared to ddAC-THP in Participants With High-risk HER2-positive Early-stage Breast Cancer. N = 624	Arm 1: T-DXd administered initially as an intravenous (IV) infusion at a dose of 5.4 mg/kg on Day 1 of each 21-day cycle Arm 2: T-DXd, followed by THP Arm 3: Standard of care (Taxane (paclitaxel or docetaxel), trastuzumab, and pertuzumab)	Februar 2024	https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NC T05113251
Destiny Breast 12. An Open-Label, Multinational, Multicenter, Phase 3b/4 Study of Trastuzumab Deruxtecan in Patients With or Without Baseline Brain Metastasis With Previously Treated Advanced/Metastatic HER2-Positive Breast Cancer. N = 500	T-DXd administered initially as an intravenous (IV) infusion at a dose of 5.4 mg/kg on Day 1 of each 21-day cycle	Januar 2024	https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NC T04739761



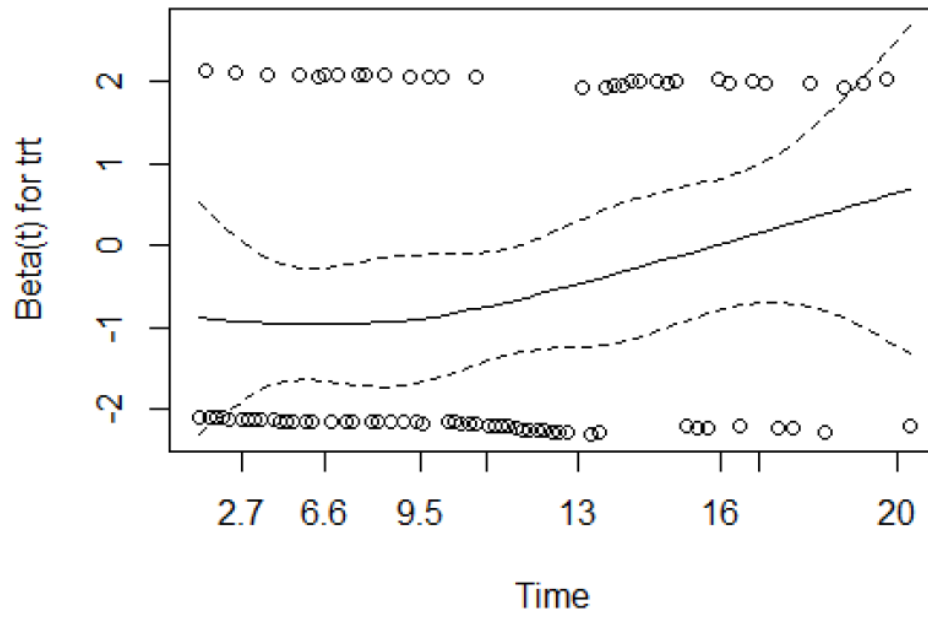
9.2 Bilag – vurdering af ekstrapolering



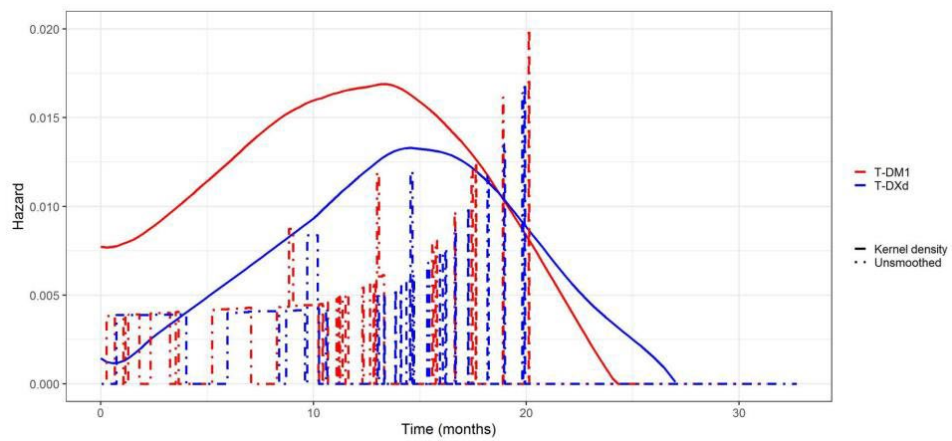
Figur 20. Kaplan-Meier-kurver og ekstrapolerede PFS-kurver for T-DXd og T-DM1



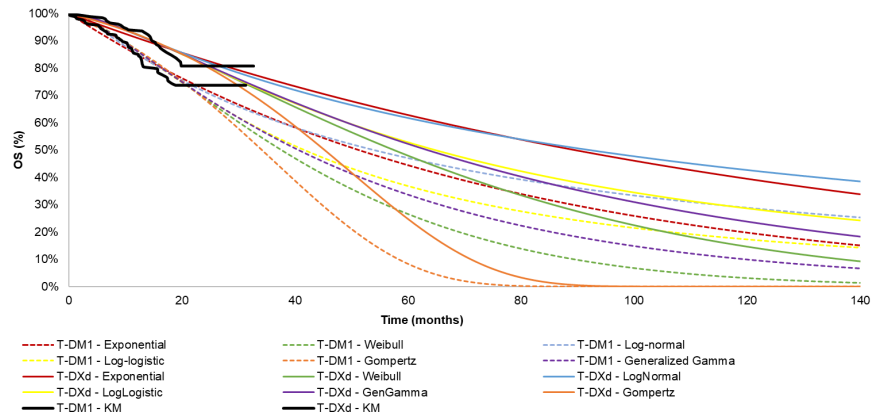
Figur 21. Log-cumulative hazard plots for OS



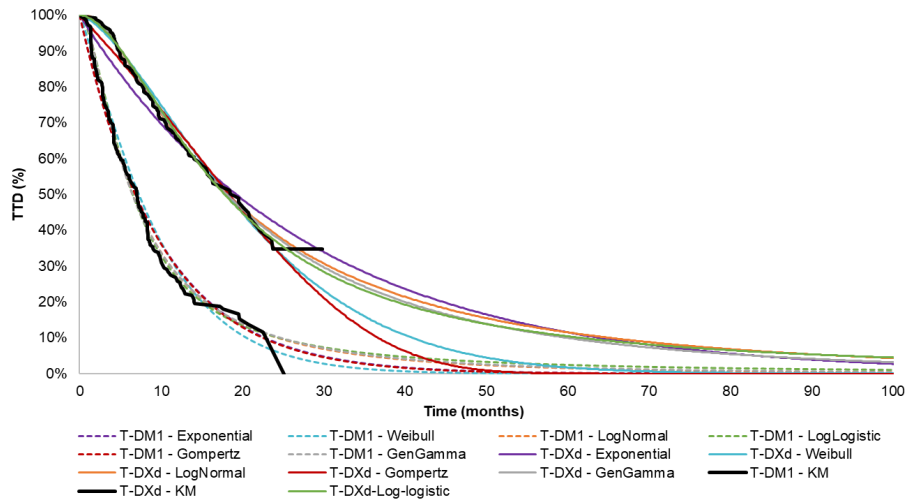
Figur 22. Schoenfeld-residualer for OS



Figur 23. Smoothed og unsmoothed hazard-funktioner for OS



Figur 24. Kaplan-Meier-kurver og ansøgers ekstrapolerede OS-kurver for T-DXd og T-DM1 (AFT-model)



Figur 25. Kaplan-Meier-kurver og ekstrapolerede TTD-kurver for T-DXd og T-DM1



9.3 PSA

Tabel 28. Oversigt over parametre inkluderet i probabilistisk sensitivitsanalyse

Parametre	Statistisk fordeling antaget i PSA
Mean weight	Normal
RDI (for T-DXd and T-DM1)	Beta
Administration and monitoring costs	Normal
AE events (%)	Beta
PFS, OS and TTD	Multivariate normal (CLT)
Utility (Pre- and post-progression for T-DXd and T-DM1)	Beta
Proportion with 3L treatment	Beta
Subsequence tx - Tuca after T-DM1	Beta
Subsequence tx - T-DM1 after T-DXd	Beta

Medicinrådets sekretariat

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

+ 45 70 10 36 00
medicinraadet@medicinraadet.dk

www.medicinraadet.dk