

# Medicinrådets vurdering af ibrugtagning af bio-similært trastuzumab til anti-HER2 behandling af brystkræft

Handelsnavn	Ontruzant® (MSD Danmark) Herzuma® (Orion Pharma)
Generisk navn	Trastuzumab
Referencelægemiddel	Herceptin®
Firma	MSD Danmark Orion Pharma
ATC kode	L01XC03
Virkningsmekanisme	Trastuzumab er et rekombinant monoklonalt antistof mod human epidermal vækstfaktorreceptor 2 (HER2), som ved binding hæmmer HER2 signalvejen. Konsekvensen er blokeret tumorvækst.
Administration/dosis	<u>Intravenøs infusion hver 3. uge:</u> Initial støddosis 8 mg/kg legemsvægt som i.v. infusion over 90 min. Efterfølgende behandlinger 6 mg/kg legemsvægt som i.v. infusion over 30 min hver 3. uge
Vurderet population ved Medicinrådet	<ul style="list-style-type: none"> <li>a) Nye patienter, som ikke før har modtaget behandling med referencelægemidlet.</li> <li>b) Patienter, der tidligere har været i behandling med referencelægemidlet, som efter pause i behandlingen skal genoptage biologisk behandling.</li> <li>c) Patienter, som er i igangværende behandling med referencelægemidlet.</li> </ul>
Godkendelsesdato	30.maj 2018
Offentliggørelsesdato	30.maj 2018

Dokumentnummer	18662
Versionsnummer (Fagudvalgets sammensætning og sekretariatets arbejdsgruppe se punkt 8)	1.0

## Medicinrådets konklusion

Medicinrådet vurderer, at biosimilært trastuzumab til brystkræft kan tages i brug til følgende patientgrupper:

- Nydiagnosticerede patienter med tidlig brystkræft (kandidater til neoadjuverende eller adjuverende behandling) eller metastatisk HER2+ brystkræft, som ikke før har modtaget behandling med trastuzumab.
- Patienter, der tidligere har været i behandling med trastuzumab, som får tilbagefald af sygdom og skal genoptage trastuzumab behandling.
- Patienter, som er i igangværende behandling med enten i.v. eller s.c. trastuzumab.

### **Grundlaget for Medicinrådets vurdering:**

Vurderingen af biosimilære lægemidler behandles i Rådets fagudvalg for de(t) relevante terapiområde(r). I tilfælde af at der ikke eksisterer et fagudvalg, som kan varetage opgaven, nedsættes et nyt.

Medicinrådet vurderer overordnet muligheden for at ibrugtage biosimilære lægemidler til tre grupper af patienter:

- Nye patienter, som ikke før har modtaget behandling med referencelægemidlet.
- Patienter der tidligere har været i behandling med referencelægemidlet, som efter pause i behandlingen skal genoptage biologisk behandling.
- Patienter, som er i igangværende behandling med referencelægemidlet.

Desuden tages stilling til, hvor ofte patienter kan skifte mellem biosimilære lægemidler og mellem biosimilære lægemidler og referencelægemidlet.

Udgangspunktet for Medicinrådets vurdering er, at biosimilære lægemidler ikke adskiller sig fra referencelægemidlet, hvad angår effekt, sikkerhed og kvalitet [1]. Medicinrådets vurdering er en sundhedsfaglig vurdering af, til hvilke patienter og under hvilke forhold det biosimilære lægemiddel kan ibrugtages. Vurderingen af ibrugtagning foretages ud fra en helhedsvurdering af fordele og ulemper for patienterne og sundhedsvæsenet. De konkrete problemstillinger vil variere på tværs af lægemidler og indikationer.

Fagudvalgets opgave er dermed at undersøge, om der er tungtvejende patienthensyn, som taler imod, at specifikke grupper behandles med eller skiftes til det biosimilære lægemiddel.

**Om Medicinrådet:**

Medicinrådet er et uafhængigt råd, der vurderer, om nye lægemidler tilbyder patienter en bedre behandling end den behandling, som i forvejen er tilgængelig i Danmark. Medicinrådets opgave er at sikre hurtig og ensartet ibrugtagning af nye sygehuslægemidler. Medicinrådet består af tre enheder: Rådet, fagudvalgene/faglige fora og sekretariatet. Fagudvalgene/faglige fora bidrager til udarbejdelse af protokol og vurderingerne af klinisk merværdi. Rådet træffer beslutninger om anbefaling af ibrugtagning af nye lægemidler og nye indikationer som standardbehandling, og sekretariatet er overordnet metodeansvarlige og supporterer de forskellige fagudvalg/faglige fora samt Rådet.

## Forkortelser

CHMP:	<i>The Committee for Medicinal Products for Human Use</i>
EMA:	Det Europæiske Lægemiddelagentur ( <i>European Medicines Agency</i> )
EPAR:	<i>European public assessment report</i>
HER2:	Human epidermal vækstfaktorreceptor 2 ( <i>human epidermal growth factor receptor 2</i> )
HR:	Hormonreceptor
i.v.:	Intravenøs
PK:	Farmakokinetik
PD:	Farmakodynamik
RADS:	Rådet for Anvendelse af Dyr Sygehusmedicin
RCT:	Randomiseret kontrolleret studie
s.c.:	Subkutan

## Indhold

1	Formål.....	6
2	Baggrund.....	6
2.1	Definition af biosimilære lægemidler.....	6
2.2	EMAs procedure til godkendelse af biosimilære lægemidler.....	6
2.3	Tidligere erfaringer med skift til biosimilære lægemidler.....	7
2.4	Brystkræft.....	7
2.5	Anvendelse af trastuzumab.....	8
3	Metode.....	8
3.1	Patientgrupperne i HER2+ brystkræft.....	9
4	Fagudvalgets vurdering.....	9
4.1	Nye patienter, som ikke før har været i behandling med referencelægemidlet.....	10
4.2	Patienter, der tidligere har været i behandling med referencelægemidlet, som efter pause i behandlingen skal genoptage biologisk behandling.....	10
4.3	Patienter, som er i igangværende behandling.....	10
5	Klinisk sammenligningsgrundlag.....	10
6	Andre overvejelser.....	11
7	Rådets vurdering.....	11
8	Referencer.....	12
9	Sammensætning af fagudvalg og kontaktinformation til Medicinrådet.....	14
10	Bilag 1 Sekretariatets gennemgang af EMA godkendelsen af Ontruzant®.....	15

## 1 Formål

Formålet med denne vurdering er at vurdere ibrugtagning af biosimilære lægemidler indeholdende trastuzumab til behandling af patienter med HER2+ brystkræft. Trastuzumab anvendes i dansk klinisk praksis både intravenøst (i.v.) og subkutant (s.c.). Da biosimilær trastuzumab alene markedsføres som i.v. formulering, omfatter vurderingen også skift fra s.c. til i.v. administration.

Denne vurdering af biosimilært trastuzumab gælder for biosimilært trastuzumab generelt.

## 2 Baggrund

### 2.1 Definition af biosimilære lægemidler

Et biosimilært lægemiddel er et lægemiddel, der har samme aktive indholdsstof som et andet biologisk lægemiddel, og som kommer på markedet, efter patentet på det originale biologiske lægemiddel (også kaldet referencelægemidlet) er udløbet. Et biosimilært lægemiddel har samme dispenseringsform og styrke som referencelægemidlet.

### 2.2 EMAs procedure til godkendelse af biosimilære lægemidler

For at blive godkendt som et biosimilært lægemiddel i Europa har firmaet en tæt dialog med Det Europæiske Lægemiddelagentur (EMA) om, hvilke analyser der skal foretages for at dokumentere, at det biosimilære lægemiddel er tilsvarende referencelægemidlet (highly similar). EMA arbejder med en metode, de kalder "Totality of Evidence", som er en skræddersyet proces, hvor data fra de første fysisk-kemiske analyser bestemmer, hvilke analyser der skal udføres efterfølgende. Alle biosimilære lægemidler skal derfor ikke nødvendigvis levere de samme analyser [2][3]. Biosimilariteten vurderes på baggrund af en *comparability exercise*, der gør rede for lægemidlets primære, sekundære og tertiære struktur samt posttranslationelle modifikationer og den biologiske aktivitet. Desuden udføres toksikologiske og kliniske forsøg med det biosimilære lægemiddel for at vise samme farmakokinetik (PK), farmakodynamik (PD), effekt og sikkerhed som referencelægemidlet. Der skal udføres et klinisk forsøg i den population, der betragtes som den mest sensitive [2]. EMA stiller specifikke krav til fremstilling og produktionsproces, præklinisk farmakologi, toksikologi, PD og PK samt kliniske studier, hvor det biosimilære lægemiddel sammenlignes med referencelægemidlet med hensyn til effekt, sikkerhed og immunogenicitet. Godkendelsen beror til sidst på en samlet vurdering af de fremstillingsprocesbeskrivende, fysisk-kemiske, biologiske, prækliniske og kliniske data, der foreligger [3,4]. Processen indeholder foruden mere dybdegående analyser de samme trin, som producenten af et biologisk lægemiddel skal dokumentere, når de f.eks. foretager ændringer i deres fremstillingsproces. Variationen mellem et biosimilært lægemiddel og et referencelægemiddel overskrider ikke den variation, der kan forekomme mellem to forskellige batches af et referencelægemiddel. EMAs krav til *comparability exercise* og kliniske studier fremgår af tabel 1 [4].

**TABEL 1. EMAS KRAV TIL KARAKTERISTIK OG KLINISKE STUDIER VED GODKENDELSE AF BIOSIMILÆRE LÆGEMIDLER**

Comparability exercise	EMA krav til karakteristik af struktur og biologisk funktion
Primær aminosyresekvens	En afvigelse på én aminosyre i aminosyresekvensen udelukker biosimilaritet
Potens	Skal matche referencelægemidlet
Sekundær og højere struktur, posttranslationelle modifikationer og andre variationer	Skal være så ens som muligt med referenceproduktet, og egnede analyser skal demonstrere, at variationer ikke påvirker klinisk effekt, sikkerhed og immunogenicitet
Kliniske studier	EMA krav til kliniske studier

Farmakokinetik (PK)	Enkelt dosis komparative humane studier
Farmakodynamik (PD)	Kombination med PK-studier, hvor et klinisk relevant PD-endepunkt er tilgængeligt. Alternativt er en ikke-klinisk evaluering nødvendig
Effekt	Højsensitive dosis-komparative PD-studier kan være tilstrækkelige. Alternativt mindst ét ækvivalensstudie med tilstrækkelig statistisk styrke
Sikkerhed	Mindst ét ækvivalensstudie med tilstrækkelig statistisk styrke
Immunogenicitet	Skal vurderes i sikkerhedsstudiet

## 2.3 Tidligere erfaringer med skift til biosimilære lægemidler

De første biosimilære lægemidler, der er blevet godkendt og taget i brug, er lægemidler til behandling af inflammatoriske sygdomme. Erfaringer med skift findes derfor især indenfor reumatoid arthritis (RA), psoriasis, spondyloarthritis, ankyloserende spondylitis, ulcerativ colitis og Crohns sygdom. Studier, der beskriver skift fra referencelægemidler til tilsvarende biosimilære lægemidler indeholdende infliximab, etanercept og adalimumab, er beskrevet i to reviews, der også beskriver de studiedesigns, der anvendes til at undersøge betydningen af at skifte mellem referencelægemidler og biosimilære lægemidler [5,6].

I Danmark indførte Rådet for Anvendelse af Dyr Sygehusmedicin (RADS) i 2016 skift fra referencelægemidlet Remicade® til det biosimilære Remsima® (infliximab) og fra Enbrel® til Benepali® (etanercept) [3]. Betydningen af de skift er undersøgt ved at sammenligne sygdomsaktiviteten 3 mdr. før og 3 mdr. efter skiftet i patienter med RA, psoriasis og spondylarthritis. Resultaterne er publiceret og viser, at skiftet ikke har medført ændringer i sygdomsaktivitet eller forekomst af bivirkninger [7,8]. Et andet stort studie, finansieret af den norske stat, undersøger skift af patienter med ulcerativ colitis og Crohns sygdom fra Remicade® til Remsima® sammenlignet med patienter, der forbliver på Remicade®. Her findes ingen forskelle i sygdomsaktivitet eller bivirkninger i de to arme [9]. En nylig rapport fra Lægemiddelstyrelsen viser også at skift til biosimilære lægemidler generelt ikke medfører øget risiko for bivirkninger [10].

## 2.4 Brystkræft

Brystkræft er den hyppigste kræftform hos kvinder verden over med en årlig incidens på omkring 100 pr. 100.000 med den største forekomst hos kvinder over 50 år [11]. I Danmark diagnosticeres omkring 4.700 nye tilfælde årligt og 5-års overlevelsen er omkring 86%. I dag lever omkring 64.000 kvinder i Danmark med diagnosen brystkræft [12].

Brystkræft kan opdeles i 4 biologiske subtyper afhængig af østrogen receptor (ER) og HER2 status. Omkring 15 % af tidlig og 25 % af metastatisk brystkræft klassificeres som HER2-positive (HER2+), karakteriseret ved overekspression af HER2 receptoren og/eller amplifikation af genet, der koder for HER2 [13,14].

Langt de fleste HER2+ brystkræfttilfælde diagnosticeres tidligt i sygdomsforløbet, mens kræften stadig er lokoregional [14]. Ved tidlig sygdom vil behandlingen oftest bestå af en kombination af operation, medicinsk behandling og strålebehandling. Med den aktuelle behandlingsstrategi [15] kan man forvente, at 75-80 % af patienterne opnår varig helbredelse jf. [www.DBCG.dk](http://www.DBCG.dk). Omkring 25 % af patienterne som initialt diagnosticeres med tidlig HER2+ brystkræft vil få tilbagefald. Ved metastatisk sygdom vil behandlingen oftest bestå af medicinsk behandling [13]. Median overlevelse for metastatisk HER2+ brystkræft er omkring 56 måneder [16].

## 2.5 Anvendelse af trastuzumab

HER2-rettet behandling har frem til nu omfattet behandling med lægemidlet trastuzumab med handelsnavnet Herceptin®. Herceptin® blev i 2000 godkendt som intravenøs behandling af patienter med HER2+ metastatisk brystkræft. Efterfølgende blev intravenøs Herceptin® godkendt til behandling af patienter med HER2+ tidlig brystkræft samt metastatisk ventrikelcancer. I 2013 blev Herceptin® yderligere markedsført i en subkutan dispenseringsform til behandling af de godkendte brystkræftindikationer.

Biosimilært trastuzumab med handelsnavn Ontruzant® fik EMA-godkendelse i november 2017 med samme indikation som Herceptin®. Ontruzant® findes alene i i.v. formulering.

Biosimilært trastuzumab med handelsnavn Herzuma® fik EMA-godkendelse i februar 2018 med samme indikation som Herceptin®. Herzuma® findes alene i i.v. formulering.

### Behandlingsforløb

I behandling af tidlig eller metastatisk brystkræft doseres intravenøs trastuzumab hver 3. uge:

- Der gives initialt en støddosis på 8 mg/kg legemsvægt som intravenøs infusion over 90 min. Efterfølgende behandlinger 6 mg/kg legemsvægt hver 3. uge.

Hvis den initiale støddosis er veltolereret, kan de efterfølgende doser administreres som en 30 minutters infusion.

Biosimilært trastuzumab gives på samme måde som i.v. administration af referencelægemidlet.

Som nævnt ovenfor markedsføres referencelægemidlet også i en subkutan formulering. Her er dosis:

- Ved subkutan injektion hver 3. uge gives dosis på 600 mg uafhængigt af patientens vægt som subkutan injektion over 2-5 min. Støddosis er ikke nødvendigt.

Patienterne bør observeres for infusions- og injektionsrelaterede symptomer i mindst seks timer efter påbegyndelse af den første administration og i to timer (ved i.v. administration) eller 30 min (ved s.c. administration) efter påbegyndelse af efterfølgende administrationer.

Patienter med tidlig brystkræft bør behandles med trastuzumab i 1 år (maks. 17 serier), eller indtil sygdommen recidiverer afhængigt af, hvad der forekommer først; forlængelse af behandling af tidlig brystkræft udover et år anbefales ikke. Patienter med metastatisk brystkræft behandles med HER2-rettet terapi, herunder trastuzumab, også efter progression. Både intravenøs og subkutan behandling med trastuzumab gives i ambulant regi. [15].

## 3 Metode

Vurderingen af biosimilære lægemidler behandles i Rådets fagudvalg for de(t) relevante terapiområde(r). I tilfælde af at der ikke eksisterer et fagudvalg, som kan varetage opgaven, nedsættes et nyt.

Medicinerådet vurderer overordnet muligheden for at ibrugtage biosimilære lægemidler til tre grupper af patienter:

- a) Nye patienter, som ikke før har modtaget behandling med referencelægemidlet.
- b) Patienter, der tidligere har været i behandling med referencelægemidlet, som efter pause i behandlingen skal genoptage biologisk behandling.



- c) Patienter, som er i igangværende behandling med referencelægemidlet.

Derudover tages stilling til, hvor ofte patienter kan skifte mellem biosimilære lægemidler og mellem biosimilære lægemidler og referencelægemidlet.

Udgangspunktet for Medicinrådets vurdering er, at biosimilære lægemidler ikke adskiller sig fra referencelægemidlet, hvad angår effekt, sikkerhed og kvalitet [1]. Medicinrådets vurdering er en sundhedsfaglig vurdering af, til hvilke patienter og under hvilke forhold det biosimilære lægemiddel kan ibrugtages. Vurderingen af ibrugtagning foretages ud fra en helhedsvurdering af fordele og ulemper for patienterne og sundhedsvæsenet. De konkrete problemstillinger vil variere på tværs af lægemidler og indikationer.

Fagudvalgets opgave er dermed at undersøge, om der er tungtvejende patienthensyn, som taler imod, at specifikke grupper behandles med eller skiftes til det biosimilære lægemiddel.

### 3.1 Patientgrupperne i HER2+ brystkræft

- a) Nydiagnosticerede patienter med tidlig brystkræft (kandidater til neoadjuverende eller adjuverende behandling) eller metastatisk HER2+ brystkræft, som ikke før har modtaget behandling med trastuzumab.
- b) Patienter, der tidligere har været i behandling med trastuzumab, som får tilbagefald af sygdom og skal genoptage trastuzumab behandling.
- c) Patienter, som er i igangværende behandling med enten i.v. eller s.c. trastuzumab.

## 4 Fagudvalgets vurdering

Fagudvalget anerkender EMA's vurdering af ligestilling mellem biosimulært trastuzumab (Ontruzant<sup>®</sup>) og Herceptin (se bilag 1).

Fagudvalget vurderer endvidere, at trastuzumab i.v. kan ligestilles med trastuzumab s.c. hvad angår effekt og bivirkninger [17–19], uanset om trastuzumab gives som monoterapi eller i kombination med anden anti-neoplastisk behandling (kemoterapi, anti-hormon behandling og pertuzumab).

Fagudvalget vurderer på den baggrund, at biosimulært trastuzumab kan tages i brug til behandling af alle tre patientgrupper. Ved ibrugtagning af biosimulært trastuzumab skal patienten nøje informeres om, at et præparatskift ikke forventes at være årsag til en væsentligt ændret bivirkningsprofil eller ændret behandlingsrespons. Ved præparatskift forstås både skift mellem præparater, der har forskelligt handelsnavn samt forskellige administrationsformer (i.v. vs. s.c). Da præparatskift under igangværende behandling kan skabe utryghed for nogle patienter, anbefaler fagudvalget at præparatskift sker efter grundig (mundtlig og skriftlig) information til patienten. Da implementeringen først sker, når en ny lægemiddelrekommandation træder i kraft 1. september 2018 vurderer fagudvalget, at der er mulighed for allerede på nuværende tidspunkt at orientere relevante parter (patienter, afdelingsledelse, sundhedspersonale, faglige selskaber osv). Dette forventes at ville formindske evt. praktiske udfordringer, som følge af øget i.v. administrationstid, der kan opstå ved implementering.

Fagudvalget vurderer, at der ikke er grund til at begrænse antallet af skift mellem biosimilære lægemidler og mellem biosimilære lægemidler og referencelægemidlet. Det vurderes ud fra en betragtning af, at det

er bedst og mest sikkert for både patienter og personale, at alle patienter behandles med det præparat, der er anbefalet af lægemiddelrekommandationen og dermed er tilgængeligt på afdelingerne.

#### 4.1 Nye patienter, som ikke før har været i behandling med referencelægemidlet

Fagudvalget vurderer, at der ikke findes tungtvejende argumenter for ikke at ibrugtage biosimilær trastuzumab til nydiagnosticerede patienter med tidlig brystkræft (kandidater til neoadjuverende eller adjuverende behandling) eller metastatisk HER2+ brystkræft, som ikke før har modtaget behandling med trastuzumab.

#### 4.2 Patienter, der tidligere har været i behandling med referencelægemidlet, som efter pause i behandlingen skal genoptage biologisk behandling

Fagudvalget vurderer, at der ikke findes tungtvejende argumenter for ikke at ibrugtage biosimilær trastuzumab til patienter der tidligere har været i behandling med trastuzumab, som får tilbagefald af sygdom og skal genoptage behandling med trastuzumab, uanset om tidligere behandling blev givet i.v. eller s.c.

#### 4.3 Patienter, som er i igangværende behandling

Fagudvalget vurderer, at der ikke findes tungtvejende argumenter for ikke at ibrugtage biosimilær trastuzumab til patienter, som er i igangværende behandling med trastuzumab, uanset om igangværende behandling gives i.v. eller s.c.

### 5 Klinisk sammenligningsgrundlag

Det kliniske sammenligningsgrundlag tager udgangspunkt i den adjuverende behandling med trastuzumab. Behandlingen gives over 1 år med i alt 17 serier trastuzumab. Fagudvalget vurderer, at en gennemsnitspatient vejer 70 kg.

Adm. vej	Sammenligningsdosis	Antal administrationer	Sammenligningsgrundlag
i.v.	8 mg/kg (initial støddosis)	1	I alt 7.280 mg
	6 mg/kg (vedligeholdelsesdosis)	16	
s.c.	600 mg	17	10.200 mg

Fagudvalget har fremhævet nedenstående forskelle i behandlingsforløbet ved i.v. versus s.c. administration. De to øverste punkter under i.v. administration, reflekterer at nuværende klinisk praksis er s.c. administration:

i.v. administration	s.c. administration
Administrationstid til ændring af behandlings skemaer (via sundhedsplatformen øst for Fyn, lægetid og KFE tid vest for Storebælt. Engangsudgift)	-

Lægetid til patientinformation omkring administrationsskift ( <i>ca. 15 min mertid pr. patient, engangsudgift</i> )	-
Lægetid til beregning af dosis ( <i>vægtafhængig, via sundhedsplatformen øst for Fyn, 17 gange 5 min ekstra tid vest for Storebælt</i> )	Fast dosering
Apoteksressourcer til tilberedning af i.v.	-
Etablering af i.v. adgang, eventuel som injektionsport hos ca. 10 % ekstra af patienterne ( <i>inddragelse af anæstesilæge</i> )	-
Afledte problemer i forbindelse med port ( <i>f.eks. tromber, infektioner</i> )	-
30 min administration	5 min administration
Observationstid (sygeplejersketid) 2 timer fra behandlingsstart på leje*	Observationstid (sygeplejersketid) 30 min fra behandlingsstart
Eventuelt medicinspild	

\*Der er behov for at få afdækket tværregionale forskelle i observationstider mhp. at harmonisere disse.

## 6 Andre overvejelser

Fagudvalget har ikke yderlige overvejelser.

## 7 Rådets vurdering

Medicinerådet vurderer, at biosimilært trastuzumab til brystkræft kan tages i brug til følgende patientgrupper:

- a) Nydiagnosticerede patienter med tidlig brystkræft (kandidater til neoadjuverende eller adjuverende behandling) eller metastatisk HER2+ brystkræft, som ikke før har modtaget behandling med trastuzumab.
- b) Patienter, der tidligere har været i behandling med trastuzumab, som får tilbagefald af sygdom og skal genoptage trastuzumab behandling.
- c) Patienter, som er i igangværende behandling med enten i.v. eller s.c. trastuzumab.

## 8 Referencer

1. Lægemiddelstyrelsen. Spørgsmål og svar om biologiske og biosimilære lægemidler. København: Lægemiddelstyrelsen; 2015.
2. Markus R, Liu J, Ramchandani M, Landa D, Born T, Kaur P. Developing the Totality of Evidence for Biosimilars: Regulatory Considerations and Building Confidence for the Healthcare Community. *BioDrugs*. 2017;31(3):175–87.
3. RADS (Rådet for anvendelse af dyr sygehusmedicin). RADS informerer – Biosimilære biologiske lægemidler – fokus på infliximab og etanercept. København: RADS (Rådet for anvendelse af dyr sygehusmedicin); 2016.
4. Dörner T, Strand V, Castañeda-Hernández G, Ferraccioli G, Isaacs JD, Kvien TK, et al. The role of biosimilars in the treatment of rheumatic diseases. *Ann Rheum Dis*. 2013;72(3):322–8.
5. Moots R, Azevedo V, Coindreau JL, Dörner T, Mahgoub E, Mysler E, et al. Switching Between Reference Biologics and Biosimilars for the Treatment of Rheumatology, Gastroenterology, and Dermatology Inflammatory Conditions: Considerations for the Clinician. *Curr Rheumatol Rep*. 2017;19(6).
6. Faccin F, Tebbey P, Alexander E, Wang X, Cui L, Faccin F, et al. Expert Opinion on Biological Therapy The design of clinical trials to support the switching and alternation of biosimilars. *Expert Opin Biol Ther*. 2017;16(12):1445–53.
7. Glintborg B, Sørensen IJ, Loft AG, Lindegaard H, Linauskas A, Hendricks O, et al. A nationwide non-medical switch from originator infliximab to biosimilar CT-P13 in 802 patients with inflammatory arthritis: 1-year clinical outcomes from the DANBIO registry. *Ann Rheum Dis*. 2017;annrheumdis-2016-210742.
8. Glintborg B, Sørensen IJ, Loft AG, Esbesen J, Lindegaard H, Jensen D V, et al. FRI0190 Clinical outcomes from a nationwide non-medical switch from originator to biosimilar etanercept in patients with inflammatory arthritis after 5 months follow-up. results from the danbio registry. *Ann Rheum Dis*. 2017;76(Suppl 2):553 LP-554.
9. Jørgensen KK, Olsen IC, Goll GL, Lorentzen M, Bolstad N, Haavardsholm EA, et al. Switching from originator infliximab to biosimilar CT-P13 compared with maintained treatment with originator infliximab (NOR-SWITCH): a 52-week, randomised, double-blind, non-inferiority trial. *Lancet*. 2017;389(10086):2304–16.
10. Lægemiddelstyrelsen. Bivirkningsindberetninger om og forbrug af udvalgte biologiske lægemidler. 2018;(december 2017):1–30.
11. Howlader N, Noone AM, Krapcho M, Miller D, Bishop K, Kosary CL, Yu M, Ruhl J, Tatalovich Z, Mariotto A, Lewis DR, Chen HS, Feuer EJ CK (eds). SEER Cancer Statistics Review, 1975-2014 [internet]. National Cancer Institute. Bethesda, MD. Tilgængelig fra: [https://seer.cancer.gov/csr/1975\\_2014/](https://seer.cancer.gov/csr/1975_2014/)
12. Engholm G, Ferlay J, Christensen N, Kejs AMT, Hertzum-Larsen R, Johannesen TB, Khan S, Leinonen MK, Ólafsdóttir E, Petersen T, Schmidt LKH, Trykker H SH. NORDCAN: Cancer Incidence, Mortality, Prevalence and Survival in the Nordic Countries [internet]. Version 7.3. 2016. Tilgængelig fra: <http://www-dep.iarc.fr/nordcan.htm>

13. Rådet for Anvendelse af Dyr Sygehusmedicin (RADS). Baggrundsnotat for anti-HER2 behandling af brystkræft. København; 2016.
14. 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 J Natl Cancer Inst.* 2015;107(6):djv048-djv048.
15. RADS. Behandlingsvejledning inklusiv lægemiddelrekommandation for behandling af anti-HER2 behandling af brystkræft. 2016;1–5.
16. Baselga J, Cortés J, Kim S-B, Im S-A, Hegg R, Im Y-H, et al. Pertuzumab plus Trastuzumab plus Docetaxel for Metastatic Breast Cancer. *N Engl J Med.* 2012;366(2):109–19.
17. Ismael G, Hegg R, Muehlbauer S, Heinzmann D, Lum B, Kim S-B, et al. Subcutaneous versus intravenous administration of (neo)adjuvant trastuzumab in patients with HER2-positive, clinical stage I-III breast cancer (HannaH study): a phase 3, open-label, multicentre, randomised trial. *Lancet Oncol.* 2012;13(9):869–78.
18. Pivot X, Spano JP, Espie M, Cottu P, Jouannaud C, Pottier V, et al. Patients' preference of trastuzumab administration (subcutaneous versus intravenous) in HER2-positive metastatic breast cancer: Results of the randomised MetaspHer study. *Eur J Cancer.* 2017;82(2017):230–6.
19. Pivot X, Gligorov J, Müller V, Barrett-Lee P, Verma S, Knoop A, et al. Preference for subcutaneous or intravenous administration of trastuzumab in patients with HER2-positive early breast cancer (PrefHer): an open-label randomised study. *Lancet Oncol.* 2013;14(10):962–70.
20. CHMP. Ontruzant; EPAR INN-trastuzumab. 2018;44(September 2017).
21. Pivot X, Curtit E, Lee YJ, Golor G, Gauliard A, Shin D, et al. A Randomized Phase I Pharmacokinetic Study Comparing Biosimilar Candidate SB3 and Trastuzumab in Healthy Male Subjects. *Clin Ther.* 2016;38(7):1665–1673.e3.
22. Pivot X, Bondarenko I, Nowecki Z, Dvorkin M, Trishkina E, Ahn J-H, et al. A phase III study comparing SB3 (a proposed trastuzumab biosimilar) and trastuzumab reference product in HER2-positive early breast cancer treated with neoadjuvant-adjuvant treatment: Final safety, immunogenicity and survival results. *Eur J Cancer.* 2018;93:19–27.
23. Pivot X, Bondarenko I, Nowecki Z, Dvorkin M, Trishkina E, Ahn J-H, et al. Phase III, Randomized, Double-Blind Study Comparing the Efficacy, Safety, and Immunogenicity of SB3 (Trastuzumab Biosimilar) and Reference Trastuzumab in Patients Treated With Neoadjuvant Therapy for Human Epidermal Growth Factor Receptor 2-Positive Early. *J Clin Oncol.* 2018;36(10):968–74.

## 9 Sammensætning af fagudvalg og kontaktinformation til Medicinrådet

### Medicinrådets fagudvalg vedrørende brystkræft

<i>Formand</i>	<i>Indstillet af</i>
Peter Michael Vestlev <i>Overlæge, lægelig leder, speciallægekonsulent</i>	Lægevidenskabelige selskaber (LVS)
<i>Medlemmer</i>	<i>Udpeget af</i>
Jørgen Hansen <i>Overlæge</i>	Region Nordjylland
Hanne Melgaard Nielsen <i>Overlæge</i>	Region Midt
Jeanette Dupont Jensen <i>Afdelingslæge, ph.d., klinisk lektor</i>	Region Syddanmark
<i>Har ikke udpeget</i>	Region Sjælland
<i>Har ikke udpeget</i>	Region Hovedstaden
Iben Kümler <i>Afdelingslæge, ph.d.</i>	Danish Breast Cancer Cooperative Group
<i>Har ikke udpeget</i>	Dansk Brystkirurgisk Selskab
Eva Balslev <i>Overlæge, områdeleder</i>	Danish Breast Cancer Cooperative Group patologiudvalg
Henrik Horwitz <i>Læge, ph.d.</i>	Dansk Selskab for Klinisk Farmakologi
Michael Green Lauridsen <i>Farmaceut</i>	Dansk Selskab for Sygehusapoteksledelse
Susanne Geneser	Danske Patienter
1 patient	Danske Patienter

### Medicinrådets sekretariat

Medicinrådet Dampfærgevej 27-29, 3. 2100 København Ø + 45 70 10 36 00 <a href="mailto:medicinraadet@medicinraadet.dk">medicinraadet@medicinraadet.dk</a>
<i>Sekretariatets arbejdsgruppe:</i> Agla Fridriksdottir (projekt- og metodeansvarlig) Charlotte Wulff Johansen (koordinator) Pernille Skaarup Arrevad (sundhedsvidenskabelig konsulent) Tenna Bekker (teamleder)

## 10 Bilag 1 Sekretariatets gennemgang af EMA godkendelsen af Ontruzant®

### **Biosimilært trastuzumab – Ontruzant**

Navn: Ontruzant® 150 mg pulver til koncentrat til infusionsvæske, opløsning.

Godkendt i EMA: 15/11 2017

Ontruzant® er et monoklonalt antistof målrettet HER2 og har indikationerne; HER2+ tidlig brystkræft, HER2+ metastatisk brystkræft og HER2+ metastatisk ventrikelkræft.

Producent/fremstiller: Siemens/Biogen Manufacturing ApS

Markedsføringsindehaver i Danmark: MSD Danmark

Referencelægemiddel: Herceptin® 150 mg pulver til koncentrat til infusionsvæske, opløsning (Roche A/S).

For at differentiere mellem trastuzumab i Herceptin® og biosimilære trastuzumab i Ontruzant® benævnes MSD's biosimilære trastuzumab SB3.

### **Godkendelsen af Ontruzant® i EMA [20]:**

Der er blevet foretaget et omfattende sammenligningsstudie for at vurdere den biosimilære sammenlignelighed mellem SB3 og Herceptin. Studiet inkluderer strukturkarakterer, fysisk-kemiske og biologiske egenskaber for SB3 i side-by-side assays overfor EU Herceptin.

Det ikke-kliniske sammenligningsprogram består af *in vitro* farmakodynamiske studier (i cellebaserede og bindings-assays), der vurderer den biologiske aktivitet af SB3 i forhold til EU og US Herceptin. Et *in vivo* studie i musemodeller anvendes til at vurdere den terapeutiske effekt af SB3 overfor EU Herceptin.

Det kliniske studieprogram som blev udført til at vurdere biosimilariteten mellem SB3 og Herceptin var baseret på to studier:

- Studie SB3-G11-NHV, fase I PK-studie i raske frivillige mænd [21].
- Studie SB3-G31-BC, fase III studie sammenligner effekt og sikkerhed hos SB3 og Herceptin hos kvinder med nydiagnosticeret HER2-positiv tidlig eller lokalavanceret brystkræft [22,23].

Data og overvejelser vedrørende vurdering af sammenlignelighed er gennemgået i EPAR'en for Ontruzant og kort resumeret nedenfor:

### Comparability exercise (sammenlignelighedsstudie)

For den primære, sekundære og tertiære struktur bliver SB3 vurderet til at være sammenlignelig med EU Herceptin.

Forskelle:

- lidt lavere niveau af N-terminal pyroglutamate i SB3
- lidt højere indhold af C-terminal lysin og C-terminal  $\alpha$ -amideret Pro i SB3.

Forskellene bliver i EPAR'en ikke vurderet til at have indflydelse på sikkerhed og/eller effekt (EPAR: Ontruzant og Pivot et al 2016).

- mindre forskelle i methionin oxidation
- mindre forskelle i deamideringsprofiler

Forskelle bliver i EPAR'en ikke vurderet til at påvirke de biologiske aktiviteter (HER2-binding, antistofafhængig cellemedieret cytotoxicitet (ADCC) og anti-proliferation).

Glycosyleringsprofil (kulhydrat) bliver vurderet til at være ens for SB3 og EU Herceptin, og de største N-glycan strukturer var ens.

*Forskelle:*

- mindre forskelle i det relative indhold af N-glycaner (G0F, G1F og G2F), herunder et lidt højere indhold af % Afucose + % HM i SB3.
- ladningsvariansanalyser viste et lidt højere niveau af syre- og basevarianter i SB3

I EPAR'en fremhæves det dog, at de biologiske funktioner (HER2-binding, anti-proliferation, ADCC, C1q-binding and Fc receptor-binding) mellem SB3 og EU Herceptin batches var ens, særligt ved inklusion af data fra flere EU Herceptin batches.

Stabilitetsstudier viste også sammenlignelighed mellem SB3 og Herceptin.

*Konklusion - sammenlignelighedsstudier:*

I EPAR'en konkluderes det samlet, at SB3 – i et kvalitetsperspektiv – kan vurderes biosimilær til EU Herceptin.

*Ikke-kliniske aspekter (farmakodynamisk sammenligning)*

Der er i vurderingen af biosimilære lægemidler ikke krav om sekundære farmakodynamiske, sikkerheds- og interaktionsstudier. Sammenligningen er derfor kun sket i primære farmakologiske studier *in vitro* og *in vivo*.

Der er i vurderingen inkluderet anti-proliferation-, ADCC og ADCP assays. Bindingsegenskaberne blev sammenlignet i forhold til HER-2-binding, Fc-receptor-binding (FcγRIa, FcγRIIa, FcγRIIb, FcγRIIIa, FcγRIIIb og FcRn) og C1q-binding. Biologiske assays, herunder overflade HER-2-expression niveaubestemmelser, HER2-ECD shedding, hæmning af AKT-fosforylering, *in vitro* angionese og kombinationsbehandling med kemoterapi fuldendte vurderingen af *in vitro*-sammenligningen.

I EPAR'en er enkelte forskelle fremhævet:

- mediering af effektorfunktionerne i immuncellerne gennem Fc-regionen på antistoffet var for receptorerne FcγRIIIa og FcγRIIb lidt lavere for SB3 end for EU Herceptin
- FcγRIIIa og FcγRIIIb receptorerne er genstand for polymorfisme; der eksisterer to former af FcγRIIIa (131H og H131R afhængig af histidin eller arginin på position 131) og to former af FcγRIIIb (158V og 158F afhængig af valin eller phenylalanin på aminosyre position 158)

Ansøger indsendte yderligere sammenlignelige bindingsdata for isoformerne, hvilket viste, at SB3 og EU Herceptin binder de to isoformer med ens affinitet.

Resultaterne fra *in vivo* studier inkluderede et effekt-studie i mus, og anti-tumor aktiviteterne bliver i EPAR'en vurderet ens i forhold til hastigheden af væksthæmning i tumorvæv, tumorvolumen og vægt. Derudover blev der udført toksicitetsanalyse ved hjælp af cynomolgus aber, og data herfra understøttede de farmakologiske resultater.

*Konklusion – ikke-kliniske aspekter:*

Resultater fra ikke-kliniske studier understøtter vurderingen af biosimilaritet mellem SB3 og EU Herceptin.



### Kliniske studier

Tabel 1 summerer de kliniske studier, der indgår i det kliniske udviklingsprogram og EMAs godkendelsesproces.

**TABEL 2. KLINISKE STUDIER DER INDGÅR I CHMP'S VURDERING AF ONTRUZANT®.**

Studie NCT#	Fase	Design	Population	Lægemidler	Formål	ITT population Antal patienter
SB3-G11-NHV NCT02075073	1	RCT Dobbelt-blindet 3 arme	Raske mænd	Ontruzant® (6 mg/kg)	Sammenligning af PK-profiler	108 (SB3 35; US Herceptin 36; EU Herceptin 36)
SB3-G31-BC NCT02149524	3	RCT Dobbelt-blindet 2 arme	HER2 Positive Early or Locally Advanced Breast Cancer (neoadjuvent setting)	Ontruzant®	Demonstrere sammenlignelig klinisk effekt (pCR)	875 (SB3 437; EU Herceptin 438)

#### Farmakokinetisk sammenligning:

Data til den farmakokinetiske sammenligning kommer fra et single-dosis PK-studie (SB3-G11-NHV) udført på 108 raske frivillige mænd. Det primære mål i studiet var at undersøge og sammenligne den farmakokinetiske profil mellem SB3 og intravenøs Herceptin (EU og US-batches). Det sekundære mål var at undersøge og sammenligne sikkerhed, tolerance og immunogenicitet mellem de to produkter.

Resultaterne er beskrevet i et publiceret studie [21], og demonstrerer farmakokinetisk ækvivalens mellem SB3 og intravenøs Herceptin.

#### Sammenligning af klinisk ækvivalens:

Data til sammenligning af den kliniske ækvivalens kommer fra et fase 3-studie (SB3-G31-BC) med kvinder med nylig diagnosticeret HER2+ tidlig eller lokalavanceret brystkræft i en neoadjuvant setting. Denne patientgruppe er udvalgt som den mest sensitive population og homogene gruppe til at gennemføre en vurdering af forskellene mellem de to produkter.

Patienterne blev randomiseret til behandling med enten SB3 eller EU Herceptin hver 3. uge i den neoadjuvante fase i otte uger sideløbende med otte serier af kemoterapi. Behandling med SB3/EU Herceptin blev administreret som en støddosis på 8 mg/kg efterfulgt af 6 mg/kg. Kemoterapi bestod af doxetacel 75 mg/m<sup>2</sup> i fire serier efterfulgt af fire serier af fluorouracil 500 mg/m<sup>2</sup>, epirubicin 75 mg/m<sup>2</sup> og cyclophosphamid 500 mg/m<sup>2</sup>. Patienterne gennemgik derefter operation, som blev fulgt af 10 serier med adjuvant behandling med SB3 eller EU Herceptin til sammenlagt ét års behandling. Strålebehandling og adjuverende hormonel behandling blev tilbudt efter lokal instruks. Valget på den sideløbende kemoterapi stammer fra tidligere studier, som sammenlignede behandling af subkutan og intravenøs Herceptin.

Det primære mål med studiet var at demonstrere ækvivalent klinisk effekt mellem SB3 og EU Herceptin i forhold til et komplet patologisk respons i den primære brysttumor (bpCR). De sekundære endepunkter var

total komplet patologisk respons (tpCR) rate, overordnet responsrate (ORR), event-free overlevelse (EFS) og samlet overlevelse (OR).

Endepunkt for sikkerhed var behandlingsrelaterede bivirkninger (TEAE's), herunder særligt infusionsrelaterede infusioner, hjertesvigt (CHF) og asymptomatisk venstresidig ventrikel systolisk dysfunktion. Derudover blev der indsamlet data til den farmakokinetiske sammenligning til at bestemme prædosis koncentrationer ved serie 1, 3, 5, 7 og 8. Test af immunogeniciteten blev gennemført for at finde antidrug antistoffer og neutraliserende antistoffer mod SB3 og EU Herceptin.

Et af de sekundære endepunkter var at evaluere og sammenligne farmakokinetikken for de to produkter. Resultaterne er beskrevet i to publicerede studier [23,22], og demonstrerer ækvivalens mellem SB3 og intravenøs Herceptin i forhold til klinisk effekt, farmakokinetik, bivirkningsprofil og immunogenicitet. Det bliver i resultaterne fremhævet, at forskellen som ses i bpCR var udenfor det fastsatte ækvivalensinterval for den øverste grænse (+/- 13 %) – til fordel for SB3. Dette vurderes muligvis at skyldes en lille forskydning i ADCC-aktivitet i anvendte EU Herceptin-batches, hvilket dog vurderes til at være tvivlsomt af EMA. Derudover er der fra den observerede sikkerhedsprofil ikke indikation på, at den tilsyneladende højere bpCR rate ved behandling med SB3 er associeret med en forværring af sikkerheden i op til et år.

Ansøger er i gang med at gennemføre et opfølgingsstudie, som vil komme med mere relevant information i forhold til kardiologiske bivirkninger: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02771795?term=SB3-G31-BC-E&rank=1>

Baseret på de samlede analyser og i forhold til vurderingen af kvalitet, ikke-kliniske aspekter, farmakokinetikken, klinisk effekt og sikkerhed, vurderer EMA derfor, at biosimilariteten for SB3 er vurderet tilstrækkelig sammenlignelig med Herceptin.

### **Konklusion**

Samlet vurderer CHMP, at der er biosimilaritet mellem Ontruzant® og Herceptin® til intravenøs administration.

---

# UDVIDET SAMMENLIGNINGSGRUNDLAG

---

TRASTUZUMAB TIL ADJUVERENDE BEHANDLING AF HER2+ BRYSTKRÆFT

# INDHOLD

---

<b>Omkostninger forbundet med trastuzumab til adjuverende behandling</b>	<b>4</b>
Baggrund for evalueringen	4
Klinisk sammenligningsgrundlag	4
Metodisk tilgang til udarbejdelse af det udvidede sammenligningsgrundlag	4

---

<b>Resultat</b>	<b>6</b>
Referencer	6
Bilag	7

# OM DET UDVIDEDE SAMMENLIGNINGSGRUNDLAG

## Hvad er det udvidede sammenligningsgrundlag?

På baggrund af det af Medicinrådet godkendte kliniske sammenligningsgrundlag, udarbejder Amgros det udvidede sammenligningsgrundlag på vegne af Medicinrådet.

Det udvidede sammenligningsgrundlag består af det kliniske sammenligningsgrundlag (ligestillede doser og behandlingstidspunkter, identifikation af relevante ressourcer) samt en omkostningsanalyse af det ressourceforbrug, der er knyttet til brugen af de ligestillede lægemidler. Amgros opgør forskelle i ressourceforbruget.

Den primære kilde til at estimere ressourceforbruget vil være afdelingerne, som anvender lægemidlerne, samt sygehusapotekerne, som forarbejder dem. På vegne af Medicinrådet beder Amgros derfor afdelingerne og sygehusapotekerne om at besvare specifikke spørgsmål, som er relateret til det ressourceforbrug, der er forbundet med brug af de specifikke ligestillede lægemidler. Denne proces er med til at sikre, at ressourceestimererne er så repræsentative som muligt for dansk klinisk praksis.

Når ressourceforbruget er estimeret gennemføres en omkostningsanalyse. Omkostningsanalysen består i at berige det udvidede sammenligningsgrundlag med enhedsomkostninger for de inkluderede ressourcer. I det udvidede sammenligningsgrundlag anvendes de samme rammer, som er defineret i Amgros' "Metodevejledning for omkostningsanalyser af nye lægemidler og indikationer i hospitalssektoren".

Medicinrådet skal godkende det udvidede sammenligningsgrundlag. Efter godkendelsen publiceres det på Medicinrådets hjemmeside og anvendes herefter som grundlag for det efterfølgende udbud.

## Dette udvidede sammenligningsgrundlag

Terapiområde	Adjuverende behandling med trastuzumab
Lægemidler der indgår i det udvidede sammenligningsgrundlag	Trastuzumab intravenøs Trastuzumab subkutan

Der er altid usikkerheder forbundet med sundhedsøkonomiske analyser, men resultaterne præsenteret i dette udvidede sammenligningsgrundlag, er Amgros' bedste bud på de forskelle i ressourceforbruget der er mellem de analyserede behandlinger. Klinikere fra alle fem regioner har leveret input til analysen.

# Omkostninger forbundet med trastuzumab til adjuverende behandling

## Baggrund for evalueringen

Medicinrådet har bedt Amgros om at udarbejde et udvidet sammenligningsgrundlag til vurdering af henholdsvis intravenøs trastuzumab og subkutan trastuzumab til adjuverende behandling af HER2+ brystkræft.

## Klinisk sammenligningsgrundlag

I tabellen nedenfor ses det kliniske sammenligningsgrundlag, som er udarbejdet af Medicinrådets fagudvalg, for 1 års behandling, hvor der gives i alt 17 serier med trastuzumab. Fagudvalget vurderer at en gennemsnitlig patient i adjuverende behandling vejer 70 kg (1).

TABEL 1: KLINISK SAMMENLIGNINGSGRUNDLAG

Lægemiddel	Dosis ved sammenligning	Sammenligningsgrundlag
Trastuzumab intravenøs	En initial støddosis på 8 mg/kg og efterfølgende 16 serier med vedligeholdelsesdoser på 6 mg/kg. Doser gives intravenøst hver 3. uge (2)	7.280 mg (1)
Trastuzumab subkutan	600 mg s.c. hver 3. uge i alt 17 serier (2)	10.200 mg (1)

## Metodisk tilgang til udarbejdelse af det udvidede sammenligningsgrundlag

Amgros har udarbejdet det udvidede sammenligningsgrundlag på baggrund af det kliniske sammenligningsgrundlag i vurderingsrapporten vedr. biosimilært trastuzumab, til adjuverende behandling af HER2+ brystkræft. Det udvidede sammenligningsgrundlag består af en kortlægning af det ressourceforbrug, der er knyttet til brugen af de to ligestillede lægemidler, samt en efterfølgende værdisætning af omkostningerne forbundet med anvendelsen af disse ressourcer. Amgros opgør identificerede forskelle i ressourceforbruget.

Dansk klinisk praksis for behandling med trastuzumab subkutan og trastuzumab intravenøs er evalueret, ved hjælp af spørgeskemaer, der er udsendt til én sygeplejerske i hver af de fem regioner samt ved hjælp af informationer fra Medicinrådets fagudvalg. Klinikerne er alle ansat på onkologiske afdelinger og har indgående kendskab til og erfaring med behandling med trastuzumab intravenøst og subkutant.

Spørgeskemaerne bestod af detaljerede spørgsmål omkring evt. tidsforbrug for sygeplejersker, apoteksansatte samt patienten i forbindelse med følgende delelementer i behandlingen med de to lægemidler:

- Indledende vurdering af patienten
- Opstart og kontrol af behandling
- Undersøgelser, prøver og diagnostiske tests
- Klargøring af lægemiddel
- Indgivelse af lægemiddel og efterfølgende observation
- Oprydning og evt. dokumentation

Endvidere indeholdt spørgeskemaet spørgsmål om ressourceforbrug i forbindelse med undersøgelser, diagnostiske tests, utensilier og lokaler i forbindelse med administration af lægemidlerne.

Fagudvalget har givet informationer om følgende delelementer i behandlingen med de to lægemidler:

- Administrationstid til ændring af behandlingsskemaer. *Dette er ikke inddraget i vurderingen da det er en engangsudgift for den enkelte region.*
- Lægetid til patientinformation omkring administrationsskift. *Dette er ikke inddraget i vurderingen da det kun er relevant for patienter i igangværende behandling og da antallet af eventuelle skiftepatienter ikke er kvantificeret af fagudvalget.*
- Lægetid til beregning af iv dosis. *Er inddraget med 17 gange 5 min for regionerne vest for Storebælt.*
- Apotekstid til tilberedning. *Er inddraget ved rundspørge i de enkelte regioner.*
- Etablering af iv adgang evt. som injektionsport hos ca. 10% af patienterne. *Er inddraget med DAGS takst.*
- Administrationstid 30 min for intravenøs og 5 min for subkutan. *Amgros har anvendt sygeplejerskernes vurderinger.*
- Observationstid (sygeplejersker) 2 timer fra start ved intravenøs og 30 min fra start ved subkutan. *Amgros har anvendt sygeplejerskernes vurderinger.*
- Eventuelt medicinspild ved intravenøs behandling. *Er ikke inddraget, da det forventes at blive minimalt hvis intravenøs behandling skal anvendes i større omfang.*

Klinikernes besvarelser blev gennemgået og ved eventuelle uklarheder blev de kontaktet for at sikre valide data.

Ressourceforbruget er evalueret for hver region, og resultaterne af spørgeskemaerne for de forskellige regioner er vægtet på baggrund af de enkelte afdelingers samlede lægemiddelomkostninger til trastuzumab intravenøs og subkutan behandling.

Amgros har valgt at anvende den mikrobaserede tilgang, hvor ressourceforbruget er kortlagt og hvor omkostningerne er estimeret i de tilfælde, hvor der er forskel i ressourceforbruget imellem trastuzumab til intravenøs og trastuzumab til subkutan behandling. For adjuverende behandling med trastuzumab er estimerterne derfor baseret på lægens tid til beregning af intravenøs dosis, sygeplejerskers arbejdstid, sygehusapotekets gebyr for tilberedning af lægemidlerne, omkostning ved anlæggelse af intravenøs port hos 10% af patienterne, patientens tidsforbrug forbundet med behandlingen samt utensilier, lokaler og diagnostiske tests i behandlingsforløbet. Enhedsomkostninger for de inkluderede ressourcer er anvendt efter de rammer, som er defineret i Amgros "Metodevejledning for omkostningsanalyser af nye lægemidler og indikationer i hospitalssektoren".

I omkostningsanalysen er det antaget at der ikke er spild forbundet med behandlingen med lægemidlerne. Trastuzumab subkutan doseres i fast dosis. Ved behandling med trastuzumab intravenøst forventes eventuelle rester at blive brugt op fra dag til dag, med et minimalt spild sidst på ugen.

## Resultat

Amgros har estimeret inkrementelle forskelle i ressourceforbruget ved behandling med henholdsvis trastuzumab subkutan og trastuzumab intravenøs i 17 serier (1 år). Alle opgørelser af ressourceforbrug, der er ens for de to vurderede lægemidler, er derfor udeladt i præsentationen af de enkelte omkostningselementer nedenfor. At ressourceforbruget ikke er præsenteret er ikke ensbetydende med, at Amgros i samarbejde med klinikere ikke har vurderet ressourceforbruget for disse omkostningselementer.

Amgros har i samarbejde med klinikerne fundet, at den tid sekretæren bruger, de undersøgelser og analyser, der gennemføres i forbindelse med opstart af behandlingen samt patientens transport er ens for de to behandlinger.

Amgros har i samarbejde med klinikerne fundet, at der er forskelle på den tid lægen bruger til beregning af iv dosis, den tid sygeplejersken bruger, den tid patienten bruger til behandling, sygehusapotekets gebyr for tilberedning af lægemidlerne, anlæggelse af iv-port hos 10% af patienterne på intravenøs behandling, forbruget af utensilier samt lokaleanvendelsen de to behandlinger imellem.

Resultatet af analysen, *det udvidede sammenligningsgrundlag*, er præsenteret i tabellen nedenfor.

**TABEL 2: DET UDVIDEDE SAMMENLIGNINGSGRUNDLAG FOR BEHANDLING MED TRASTUZUMAB SUBKUTAN OG TRASTUZUMAB INTRAVENØS TIL HER2+ BRYSTKRÆFT**

Udgifter fordelt på omkostningselementer, kr.		Trastuzumab sc	Trastuzumab iv
Arbejdstid	Arbejdstid - læge - beregning af dosis	0	576
	Arbejdstid - sygeplejerske	5.660	12.260
	Blandegebyr - sygehusapotek	6.091	8.890
Patientomkostninger	Patient- og pårørendetid	2.232	5.734
Undersøgelser, analyser, monitorering og procedurer	Andre undersøgelser i behandlingsforløb (blodprøver og andre diagnostiske tests)	ingen forskel	
	Anlæggelse af iv-port hos 10% af iv patienterne	0	286
Andet	Utensilier	55	581
	Lokaler	213	610
<b>Administrationsomkostninger i alt for 17 behandlingsserier (1 år), kr.</b>		<b>14.251</b>	<b>28.939</b>

Administrationsomkostningerne for trastuzumab subkutan er kr. 14.251 og for trastuzumab intravenøs kr. 28.939.

I bilag findes mere detaljeret redegørelse for ressourceforbrug for de to lægemidler. Her findes opgørelse af antal forbrugte enheder, enhedsomkostninger samt kilder til de enkelte enhedsomkostninger.

## Referencer

1. Medicinrådets klinisk sammenligningsgrundlag for adjuverende behandling med trastuzumab.
2. ProMedicin.dk; trastuzumab



## Bilag

Ressourceforbrug forbundet med 17. behandlinger (1 år) af trastuzumab subkutan			Antal forbrugte enheder	Enhedsomkostning, kr.	Omkostninger, kr.	Kilde
Arbejdstid, min.	Læge	Beregning af dosis	0,0	12,8	0,0	KRL
Arbejdstid, min.	Sygeplejerske	Opblanding, administration og observation	649,3	8,7	5.659,9	KRL
Patienttid, min	Patient	Behandling og observation	744,0	3,0	2.232,1	DST
Blandegebyr, kr.	Apotek	Præparation og transport	6.090,5		6.090,5	Sapoteker
Undersøgelser			ens			
Diagnostiske tests			ens			
Utsilier, stk.	Klargøring				55,3	Diverse
Lokaler	Ambulatoriet	1 stol i samtalerum, min.	715,2	0,3	190,7	KORA
		1 seng i infusionsstue, min.	28,8	0,8	22,8	KORA
<b>Samlede omkostninger pr. kur (17 behandlinger) kr.</b>					<b>14.251,3</b>	

Ressourceforbrug forbundet med 17 behandlinger (1 år) med trastuzumab intravenøs			Antal forbrugte enheder	Enhedsomkostning, kr.	Omkostninger, kr.	Kilde
Arbejdstid, min.	Læge	Beregning af dosis	45,2	12,8	576,3	KRL
Arbejdstid, min.	Sygeplejerske	Opblanding, administration og observation	1.406,6	8,7	12.260,4	KRL
Patienttid, min	Patient	Behandling og observation	1.911,5	3,0	5.734,4	DST
Blandegebyr, kr.	Apotek	Præparation og transport	8.890,1		8.890,1	Sapoteker
Undersøgelser			ens			
Diagnostiske tests			ens			
Anlæggelse af veneport, kr.			286,4		286,4	DAGS
Utsilier, stk.	Klargøring				580,7	Diverse
Lokaler	Ambulatoriet	1 stol i samtalerum, min.	1.719,1	0,3	458,4	KORA
		1 seng i infusionsstue, min.	192,3	0,8	152,0	KORA
<b>Samlede omkostninger pr. kur (17 behandlinger) kr.</b>					<b>28.938,8</b>	

### Kilder:

KRL:	Kommunernes og Regionernes løndatakontor
DST:	Danmarks Statistik
Sapoteker:	Sygehusapotekerne i Danmark
DAGS:	DAGS takster fra Sundhedsdatastyrelsen
KORA:	Forskelle i omkostninger ved administrering af biologiske lægemidler, Marie Jakobsen et al. 2015
RSj:	Personlig kommunikation Sygehusapoteket Region Sjælland (Diverse)
RAP:	Personlig kommunikation Region Hovedstadens Apotek (Diverse)
SAP:	Sygehusapoteksportalen (Diverse)

