

Medicinrådets anbefaling vedr.
tucatinib i kombination med
trastuzumab og capecitabin til
behandling af lokalt fremskreden
inoperabel eller metastatisk
HER2+ brystkræft efter
progression på to HER2-rettede
behandlinger

Anbefaling

Dokumentoplysninger

Godkendelsesdato 22. juni 2022

Dokumentnummer 145214

Versionsnummer 1.1

Sagsoplysninger

Lægemiddelfirma Seagen B.V.

Lægemiddel Tucatinib (TUKYSA)

Indikation Tucatinib er indiceret i kombination med trastuzumab og capecitabin til behandling af voksne patienter med HER2-positiv lokalt fremskreden eller metastatisk brystkræft, der har fået mindst 2 tidligere anti-HER2 behandlingsregimer.

ATC-nummer L01EH03

Sagsbehandling

Anmodning modtaget fra ansøger 25. marts 2021

Fyldestgørende ansøgning modtaget (dag 0) 22. september 2021

Udkast til rapport sendt til Amgros og virksomheden 22. december 2021

Rådets anbefaling 23. marts 2022

Sagsbehandlingstid 126 dage
Rådet har iværksat et udvidet clock-stop fra den 26. januar til den 23. marts 2022.

Fagudvalg Fagudvalget vedrørende brystkræft

©Medicinrådet, 2022
Publikationen kan frit refereres
med tydelig kildeangivelse.

Sprog: dansk
Format: pdf
Udgivet af Medicinrådet, 23. juni 2022

Anbefaling

Medicinrådet **anbefaler** tucatinib (Tukysa) i kombination med trastuzumab og capecitabin til patienter med lokalt fremskreden inoperabel eller metastatisk HER2+ brystkræft, der trods behandling med to HER2-rettede behandlinger af metastatisk brystkræft oplever forværring af sygdommen.

Medicinrådet vurderer, at et tillæg af tucatinib til nuværende standardbehandling, trastuzumab og capecitabin, ser ud til at kunne forlænge patienternes levetid, samtidig med at det giver en lidt højere forekomst og sværhedsgrad af bivirkninger. Der er usikkerhed forbundet med effekten af tucatinib, fordi studiet har kort opfølgningstid, og patienterne i studiet generelt set har en bedre almentilstand end danske patienter. Data på livskvalitet er sparsomt.

Behandlingen er væsentlig dyrere end den nuværende standardbehandling. Medicinrådet vurderer samlet set, at omkostningerne til tucatinib kan være rimelige i forhold til effekten, når usikkerhederne imødekommes ved, at anbefalingen begrænses til patienter, der overholder følgende kriterier:

Nedenfor er opsummeret in- og eksklusionskriterier. De specifikke in- og eksklusionskriterier fremgår af studieprotokollen til HER2CLIMB, som kan læses på Medicinrådets hjemmeside:

Inklusionskriterier:

1. Patienter med metastatisk HER2+ eller lokal fremskreden inoperabel HER2+ sygdom, der tidligere har modtaget behandling med trastuzumab, pertuzumab og T-DM1
2. PS 0 eller 1
3. Hæmatologi, lever- og nyrefunktion i henhold til kriterierne i HER2CLIMB
4. EF \geq 50 %
5. MR af cerebrum udført
6. Tid siden WBRT \geq 21 dage, tid siden stereotaktisk kirurgi \geq 7 dage.

Eksklusionskriterier:

1. \geq PS 2
2. Klinisk betydende kardiopulmonal sygdom jf. HER2CLIMB
3. Tidligere AMI eller ustabil angina inden for 6 mdr.
4. Ikke kontrollerbare hjernemetastaser og behov for prednisolon (min. 15 mg dagligt)
5. Hvis der efter MR af cerebrum anbefales lokal behandling af hjernemetastaser, skal det foretages før opstart af TRASCAP + tucatinib
6. Ingen tidligere tyrosinkinase hæmmer behandling (med mindre > 12 mdr. siden)
7. Ingen tidligere behandling med capecitabin (medmindre i adjuverende setting for > 12 mdr. siden)
8. Leptomeningeal sygdom
9. Ukontrollerbare krampeanfald
10. Systemisk behandling eller non-CNS strålebehandling \leq 3 uger fra opstart af tucatinib.

Medicinrådet ønsker en opgørelse af patientkarakteristika, behandlingsslængde, tid til progression og overlevelse fra dansk praksis efter 2 år, hvorefter Medicinrådet vil tage stilling til behandlingen på ny.

Opsummering

Om Medicinrådets vurdering

Medicinrådet har vurderet effekt, sikkerhed, omkostningseffektivitet og budgetkonsekvenser for sundhedsvæsenet ved at bruge tucatinib til behandling af patienter med metastatisk HER2-positiv brystkræft. Vurderingen tager udgangspunkt i dokumentation indsendt af lægemiddelvirksomheden Seagen B.V.

Brystkræft

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 fjerne metastaser. Ca. 10 %, dvs. ca. 490 patienter, har på diagnostetidspunktet derimod enten lokalt fremskreden (inoperabel) eller metastatisk sygdom (primært dissemineret), der ikke behandles med helbredende sigte. Ca. 10-15 % af patienterne med brystkræft er HER2-positiv (HER2+). Således bliver op til ca. 660 patienter årligt diagnosticeret med tidlig HER2+ brystkræft, mens ca. 70 patienter årligt bliver diagnosticeret med lokalt fremskreden inoperabel eller primær metastatisk HER2+ brystkræft [5].

Tucatinib

Tucatinib er en *small molecule* tyrosinkinasehæmmer, der blokerer HER2-receptorens signalering og dermed hæmmer HER2-positiv kræftcellers vækst.

Tucatinib gives oralt i en dosis på 300 mg to gange dagligt sammen med capecitabin (1000 mg per m² af kropsareal, oralt to gange om dagen på dag 1 og 14 af hver 21 dages cyklus) og trastuzumab (6 mg per kg legemsvægt, intravenøst hver 21. dag med en startdosis på 8 mg per kg).

Behandlingen kan fortsætte, så længe kræften ikke forværres, og patienterne kan tolerere bivirkningerne. Tucatinib kan om nødvendigt dosisreguleres eller pauseres [9].

Nuværende behandling i Danmark

Patienter med HER2+ brystkræft med metastatisk sygdom modtager som udgangspunkt (under hensyntagen til tidligere givet (neo)adjuverende behandling) vinorelbine i kombination med pertuzumab og trastuzumab i første linje og trastuzumab emtansine (T-DM1) i anden linje.

Hvis patienterne progredierer på andenlinjebehandling, tilbydes en af følgende behandlinger, jf. Danish Breast Cancer Group's (DBCG) retningslinjer [10]:

- capecitabin i kombination med enten trastuzumab (TRASCAP) eller lapatinib
- taxanbaseret kemoterapi (typisk paclitaxel) i kombination med trastuzumab.

Valget imellem disse to behandlingskombinationer afhænger af, hvilken type kemoterapi patienten tidligere har modtaget, om patienten er progredieret på den pågældende behandling, og hvilke bivirkninger patienten er villig til at acceptere.

Effekt og sikkerhed

Studier

Datagrundlaget for vurderingsrapporten er ét studie med en direkte sammenligning af tucatinib + TRASCAP overfor placebo + TRASCAP. Det inkluderede studie, HER2CLIMB, er et fase II, internationalt, randomiseret og dobbelt-blindet studie med i alt 612 patienter. I HER2CLIMB testes tucatinib + TRASCAP overfor placebo + TRASCAP på patienter med metastatisk HER2-positiv brystkræft, som tidligere har modtaget behandling med HER2-rettet terapi med: pertuzumab, trastuzumab og TDM-1. Patienterne var randomiseret 2:1 til tucatinib + TRASCAP (n = 410) eller placebo + TRASCAP (n = 202), begge i kombination med trastuzumab. Studiets primære effektmål var progressionsfri overlevelse (PFS). Sekundære effektmål af relevans er OS, sikkerhed og livskvalitet. Median opfølgningstid i studiet var 14,0 måneder.

Effekt

Resultater fra den direkte sammenligning af tucatinib + TRASCAP overfor placebo + TRASCAP viser, at den samlede overlevelse (OS) øges fra 17,4 (95 % CI: 13,6; 19,9) til 21,9 (95 % CI: 18,3; 31,0) måneder, når der lægges tucatinib oveni behandling med TRASCAP. På samme vis øges progressionsfri overlevelse (PFS) fra 5,6 (95 % CI: 4,2; 7,1) til 7,8 (95 % CI: 7,5; 9,6) måneder. Data på livskvalitet viser ikke nogen forskel.

Der er usikkerhed forbundet med ovenstående effektestimater, idet studiepopulationen afviger fra danske patienter ved at være i bedre performance status, samt ved at en stor andel af studiepopulation har stabile hjernemetastaser. Derudover har HER2CLIMB et relativt lille antal patienter samt mange censurerede patienter i dets effektmålsanalyser. Effektestimater på OS er derfor umodne og kun delvist modne på PFS, hvilket bidrager med usikkerhed. Til sidst har studiet ikke statistisk styrke til en formel sammenligning af livskvalitet.

Sikkerhed

I HER2CLIMB-studiet var de mest hyppige uønskede hændelser: diarré, palmar-plantar erythrodysestesi (PPE, hånd- og fod-syndrom), kvalme, træthed, opkast, nedsat appetit, betændelse i munden og hovedpine. Disse uønskede hændelser er almindelige ved behandling med capecitabin, men frekvens og sværhedsgrad af diarré, PPE, kvalme, opkast og betændelse i munden blev øget ved kombination med tucatinib. Derfor tilskrives den øgede frekvens og sværhedsgrad af disse uønskede hændelser tillægsbehandlingen med tucatinib. Diarré og PPE er begrænsende for patienterne, selv ved lave sværhedsgrader. Medicinrådet forventer, at 60 % af patienterne i dansk klinisk praksis forventes at være i performance status 0 og 1, som betyder, at de stadig kan gå på arbejde. Derfor kan disse patienter blive begrænsede i at leve et ellers normalt liv.

Omkostningseffektivitet

Den ansøgende virksomhed har indsendt en cost-utility analyse, der sammenligner tucatinib + TRASCAP med TRASCAP til behandling af voksne patienter med HER2-positiv lokalt fremskreden eller metastatisk brystkræft, der har modtaget mindst to HER2-rettede behandlinger. Analysen tager udgangspunkt i effektdata for progressionsfri- og samlet overlevelse samt rapporteret EQ-5D-5L-data fra HER2CLIMB-studiet [1]. Udviklingen i helbredsrelateret livskvalitet er modelleret på baggrund af, hvorvidt patienter er progressionsfri eller progredieret. På baggrund af at der ikke er

observeret forskelle i livskvalitet, er den helbredsrelaterede livskvalitet (HRQoL) modelleret uafhængigt af behandling.

Medicinerådet har vurderet den indsendte analyse og antagelserne for analysen. På baggrund af Medicinerådets gennemgang er der foretaget ændringer i analysen, så den bedst muligt afspejler dansk klinisk praksis. De væsentligste ændringer er, at progression ikke opdeles i hhv. progression med og uden CNS-metastaser, men blot modelleres som et samlet stadie, samt at efterfølgende behandlingslinjer ekskluderes fra hovedanalysen.

Resultatet af Medicinerådets hovedanalyse viser, at ibrugtagning af tucatinib + TRASCAP vil resultere i inkrementelle omkostninger pr. vundet QALY (ICER) på ca. [REDACTED] DKK. Resultaterne fra den analyse, som Medicinerådet finder mest sandsynlig (hovedanalysen), er præsenteret i Tabel 1.

Der estimeres en QALY-gevinst på 0,82, som næsten udelukkende skyldes den øgede overlevelse ved behandling med tucatinib + TRASCAP. På baggrund af den relativt korte opfølgning på overlevelse i HER2CLIMB afhænger størrelsen på QALY-gevinsten i væsentlig grad af tilgangen til ekstrapolation af de observerede overlevelsedata og den anvendte HRQoL. Medicinerådet har derfor udført en række følsomhedsanalyser, der estimerer resultaterne ved brug af andre tilgange til ekstrapolation og variation i den anvendte HRQoL. QALY-gevinsten falder til 0,44 og 0,51, hvis hhv. den generaliserede gamma og Weibull-fordeling anvendes til ekstrapolering. Disse ekstrapoleringer udviser også et godt statistisk fit på det observerede data, og Medicinerådet vurderer samtidig, at de er klinisk plausible. Med de ekstrapoleringer stiger ICER'en til ca. [REDACTED] og [REDACTED] DKK per QALY.

Der er ligeledes usikkerhed omkring estimering af patienternes livskvalitet, som benyttes i beregningen af QALY. Dels er der et begrænset datagrundlag til at estimere progredierede patienters livskvalitet, og dels er livskvaliteten estimeret i en studiepopulation, som generelt har en bedre performance status, end hvad der forventes blandt danske patienter. Da dette kan medføre en overestimering af QALY-gevinsten, er der udført en række følsomhedsanalyser af den anvendte HRQoL. Hvis den anvendte HRQoL reduceres med 20 %, falder QALY-gevinsten til 0,66 QALY, hvilket resulterer i en ICER på [REDACTED] DKK per QALY. Givet at der benyttes EQ-5D-5L data med danske præferencevægte, er der begrænsede muligheder for at perspektivere HRQoL.

De inkrementelle omkostninger er næsten udelukkende drevet af lægemiddelomkostningerne for tucatinib. Lægemiddelomkostningerne er baseret på den gennemsnitlige behandlingens længde fra HER2CLIMB, hvor data er relativt modne. Det betyder, at der er mindre usikkerhed vedr. de konkrete (lægemiddel)omkostninger.

Tabel 1. Resultatet af Medicinrådets hovedanalyse ved sammenligning mellem tucatinib + TRASCAP og TRASCAP, diskonterede tal

	Tucatinib + TRASCAP	TRASCAP	Forskel
Lægemiddelomkostninger	██████████	██████████	██████████
Hospitalsomkostninger	124.378 DKK	80.781 DKK	43.597 DKK
Patientomkostninger	135.029 DKK	89.637 DKK	45.392 DKK
Totale omkostninger	██████████	██████████	██████████
Totale leveår	3,01	2,00	1,01
Totale QALY	2,41	1,59	0,82

Inkrementelle omkostninger per vundet leveår (ICER)	Beregnet med AIP	749.253 DKK
	Beregnet med SAIP	██████████
Inkrementelle omkostninger per vundet QALY (ICER)	Beregnet med AIP	920.239 DKK
	Beregnet med SAIP	██████████

Budgetkonsekvenser

Medicinrådet vurderer, at budgetkonsekvenserne for regionerne ved anbefaling af tucatinib + TRASCAP som mulig standardbehandling vil være ca. ██████████ DKK i år 5 sammenlignet med TRASCAP. Når analysen er udført med AIP, er budgetkonsekvenserne ca. 50,0 mio. Dette estimat er baseret på et patientoptag på 71 patienter om året efter år 1.

Indhold

Anbefaling	2
Opsummering	3
Begreber og forkortelser	9
1. Baggrund	10
1.1 Problemstilling.....	10
1.2 Metastatisk HER2+ brystkræft.....	10
1.3 Tucatinib	11
1.4 Nuværende behandling.....	11
2. Dokumentation af klinisk effekt og sikkerhed	14
2.1 Litteratursøgning	14
2.2 Kliniske studier	14
2.2.1 HER2CLIMB.....	16
2.3 Vurdering af population, intervention og komparator.....	16
2.4 Population	17
2.5 Intervention.....	20
2.6 Komparator	20
2.7 Sammenligning af effekt.....	21
2.7.1 Analysemetode for sammenligning af effekt	21
2.7.2 <i>Samlet overlevelse</i>	22
2.7.3 Progressionsfri overlevelse (PFS).....	25
2.7.4 Livskvalitet ved EQ-VAS	28
2.7.5 Sikkerhed	29
Usikkerheder i datagrundlaget for klinisk effekt og sikkerhed	33
3. Sundhedsøkonomisk analyse	33
3.1 Analyseperspektiv	33
3.2 Metode, model og antagelser	34
3.3 Opgørelse af helbredsrelateret livskvalitet	36
3.4 Omkostninger	38
3.4.1 Lægemedelomkostninger.....	38
3.4.2 Hospitalsomkostninger.....	38
3.4.3 Bivirkningsomkostninger	40
3.4.4 Efterfølgende behandlinger.....	41
3.4.5 Patientomkostninger	42
3.5 Opsummering af ændringer fra ansøgers analyse til Medicinrådets hovedanalyse.....	43
3.6 Resultater	43

3.6.1	Resultat af Medicinrådets hovedanalyse	43
3.6.2	Medicinrådets følsomhedsanalyser	44
4.	Budgetkonsekvenser	48
4.1	Estimat af patientantal og markedsandel.....	48
4.2	Resultat af budgetkonsekvensanalysen	49
5.	Diskussion.....	50
6.	Referencer	52
7.	Sammensætning af fagudvalg.....	54
8.	Versionslog	56
9.	Bilag.....	57

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 metodeansvarlige 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 54.

Begreber og forkortelser

CI:	Konfidensinterval
DBCG:	<i>Danish Breast Cancer Group</i>
EMA:	Det Europæiske Lægemiddelagentur (<i>European Medicines Agency</i>)
EPAR:	<i>European Public Assessment Report</i>
ER:	<i>Estrogen receptor (Østrogenreceptor)</i>
EUnetHTA:	<i>European Network for Health Technology Assessment</i>
FDA:	<i>The Food and Drug Administration</i>
FINOSE:	Finland, Norge og Sveriges samarbejde om medicinske teknologivurderinger
GRADE:	System til at vurdere evidens (<i>Grading of Recommendations, Assessment, Development and Evaluation</i>)
HER2:	Human epidermal vækstfaktorreceptor 2
HR:	<i>Hazard ratio</i>
HRQoL:	Helbredsrelateret livskvalitet
HTA:	Medicinsk teknologivurdering (<i>Health Technology Assessment</i>)
ISH:	In situ-hybridisering
IQWiG:	<i>The Institute for Quality and Efficiency in Healthcare</i>
ITT:	<i>Intention-to-treat</i>
MKRF:	Mindste klinisk relevante forskel
NICE:	<i>The National Institute for Health and Care Excellence</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-DM1:	Trastuzumab emtansine
TRASCAP:	Trastuzumab i kombination med capecitabin

1. Baggrund

1.1 Problemstilling

I denne vurderingsrapport tager Medicinrådet stilling til anvendelsen af tucatinib i kombination med trastuzumab og capecitabin (TRASCAP) til behandling af voksne patienter med metastatisk HER2-positiv brystkræft, der har modtaget mindst to linjer af HER2-rettet behandling. Indikationen har været godkendt af det europæiske lægemiddelsagentur (EMA) siden den 10. december 2020. Vurderingen er baseret på en ansøgning fra Seagen.

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 [2,3]. 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. 490 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 under typer, afhængigt af om kræftcellerne er hormonfølsomme, dvs. om de udtrykker østrogenreceptor (ER) og/eller overudtrykker *human epidermal growth factor receptor 2* (HER2) [4].

Patienterne testes rutinemæssigt for HER2-status på diagnosetidspunktet med immunhistokemi og evt. in situ-hybridisering [5]. Ca. 10-15 % af patienterne med brystkræft er HER2-positiv (HER2+). Således bliver op til ca. 660 patienter årligt diagnosticeret med tidlig HER2+ brystkræft, mens ca. 70 patienter årligt bliver diagnosticeret med lokalt fremskreden inoperabel eller primær metastatisk HER2+ brystkræft [6]. De fleste af patienterne med inoperabel sygdom (ca. 30) vil blive behandlet med helbredende sigte, mens ca. 40 patienter med primær metastatisk sygdom vil modtage livsforlængende behandling for metastatisk sygdom (se Figur 1).

Der har i de seneste år været en del udvikling ift. (neo)adjuverende behandling af HER2+ brystkræft med bl.a. indførelsen af pertuzumab neoadjuverende behandling og trastuzumab emtansin (T-DM1) adjuverende behandling [7,8]. Medicinrådet har ikke kendskab til opgørelser eller kliniske studier, der belyser, hvor mange patienter som får metastatisk tilbagefald med den nuværende danske behandlingsstrategi. Medicinrådet skønner ud fra klinisk erfaring, at ca. 20 % af de 660 patienter med tidlig HER2+ brystkræft (dvs. op til ca. 130 patienter), som behandles med kurativt sigte med (neo)adjuverende systemisk onkologisk behandling, operation og evt. strålebehandling, årligt vil få metastatisk tilbagefald. Dette er en smule lavere, end hvad eksempelvis RADS angav i behandlingsvejledningen vedr. HER2+-rettet behandling [9], hvilket skyldes, at den nuværende behandlingsstrategi er mere effektiv, hvormed færre patienter får tilbagefald.

Samlet set estimerer Medicinrådet således, at de 40 patienter, der har metastatisk sygdom på diagnosetidspunktet og ikke er kandidater til behandling med kurativt sigte, og at de 130 patienter med tidlig brystkræft, der får metastatisk tilbagefald, årligt er kandidater til første linje metastatisk behandling, dvs. ca. 170 patienter (se yderligere beskrivelse vedr. tredjelinjebehandling i afsnit 3.4).

1.3 Tucatinib

Tucatinib er en *small molecule* tyrosinkinasehæmmer, der blokerer HER2-receptorens signalering og dermed hæmmer HER2-positive kræftcellers vækst.

Tucatinib gives oralt i en dosis på 300 mg to gange dagligt sammen med capecitabin (1000 mg per m² af kropsareal, oralt to gange om dagen på dag 1 til 14 af hver 21 dages cyklus) og trastuzumab (6 mg per kg legemsvægt, intravenøst hver 21. dag med en startdosis på 8 mg per kg).

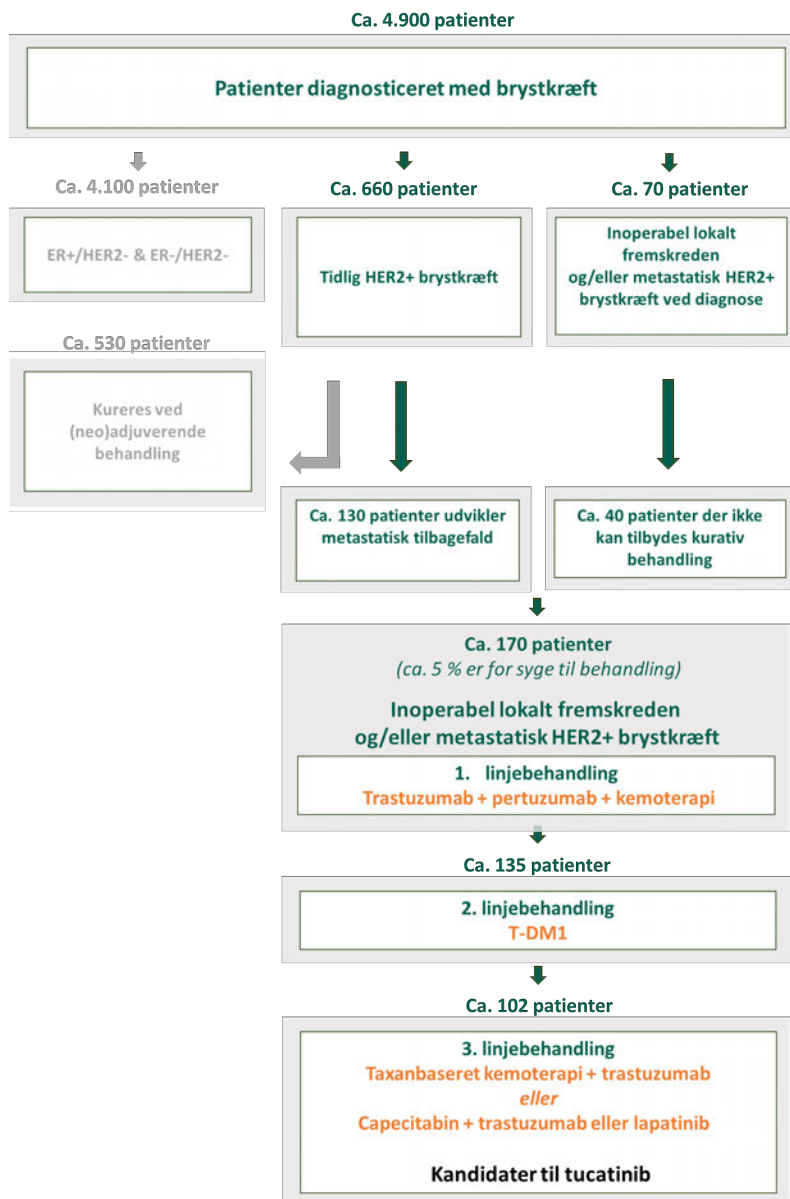
Behandlingen kan fortsætte, så længe kræften ikke forværres, og bivirkningerne kan tolereres.

Tucatinib kan om nødvendigt dosisreguleres eller pauseres [10].

1.4 Nuværende behandling

Patienter med HER2+ brystkræft med metastatisk sygdom modtager som udgangspunkt (under hensyntagen til tidligere givet (neo)adjuverende behandling) vinorelbine i kombination med pertuzumab og trastuzumab i første linje og T-DM1 i anden linje, se Figur 1. Medicinrådet vurderer, at ca. 5 % ikke får førstelinjebehandling, da de er for syge. 15 % dør eller ophører med behandlingen i perioden fra første- til andenlinjebehandling, mens det er tilfældet for 25 % i perioden fra anden- til tredjelinjebehandling. Dermed er der årligt ca. 102 patienter med metastatisk HER2+ brystkræft, som kan komme i betragtning til behandling i tredje linje, se Figur 1.

Figur 1. Nuværende behandling



*Der kan i klinisk praksis være afvigelser fra behandlingsrækkefølgen, bl.a. grundet hensyntagen til hvilken behandling der er givet (neo)adjuverende, da man ikke genbehandler ved metastatisk sygdom.

Hvis patienterne progredierer på andenlinjebehandling, tilbydes de en af følgende behandlinger, jf. Danish Breast Cancer Group's (DBCG) retningslinjer [11]:

- capecitabin i kombination med enten trastuzumab (TRASCAP) eller lapatinib
- taxanbaseret kemoterapi (typisk paclitaxel) i kombination med trastuzumab.

Valget imellem disse to behandlingskombinationer afhænger af, hvilken type kemoterapi patienten tidligere har modtaget, om patienten er progredieret på den pågældende behandling, og hvilke bivirkninger patienten er villig til at acceptere.

F.eks. vil en patient, som tidligere er progredieret på taxanbaseret kemoterapi, blive tilbudt capecitabin. Medicinrådet vurderer, at ca. 80 % af patienterne modtager trastuzumab i kombination med capecitabin (TRASCAP) i tredje linje. De resterende 20 % modtager paclitaxel i kombination med trastuzumab. Medicinrådet vurderer, at effekten af trastuzumab + paclitaxel i klinisk praksis svarer til effekten af TRASCAP, og derfor kan den direkte sammenligning i HER2CLIMB også repræsentere de resterende 20 % af patienterne i dansk klinisk praksis, der modtager trastuzumab + paclitaxel. Som nævnt er det muligt at kombinere capecitabin med lapatinib fremfor trastuzumab. Dette sker relativt sjældent i dansk klinisk praksis grundet mere toksicitet forbundet med lapatinib i forhold til trastuzumab. Effekten af capecitabin i kombination med hhv. trastuzumab og lapatinib vurderes at være sammenlignelig [12,13]. Derfor konkluderer Medicinrådet, at TRASCAP er den mest relevante komparator for sammenligningen med tucatinib + TRASCAP.

Patienter, der har progredieret på andenlinjebehandling og dermed er kandidater til tredjelinjebehandling, 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. Medicinrådet vurderer, at ca. 35-40 % af patienter med HER2+ brystkræft vil udvikle hjernemetastaser. Hjernemetastaser medfører ofte svære symptomer og kan være vanskelige at behandle, men også metastaser i lunger og lever samt lungehinde og bughule kan medføre symptomer. Patienter 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 tredjelinjebehandling er både symptomlindring og livsforlængelse. Behandlingen har således ikke kurativt sigte.

Medicinrådet bemærker, at det er vanskeligt at estimere patienternes gennemsnitlige overlevelse ved tredjelinjebehandling. I dette afsnit gennemgås derfor flere forskellige randomiserede forsøg for delvist at redegøre for den heterogenitet i studieresultater, som gør det udfordrende at estimere prognosen for patientgruppen.

- Patienter med metastatisk HER2+ brystkræft, som modtager trastuzumab + pertuzumab + kemoterapi i første linje, har en median samlet overlevelse på ca. 56 måneder [14].
- Den senest publicerede artikel for andenlinjebehandling af metastatisk HER2+ brystkræft viser, at patienter, som modtager T-DM1, har en median samlet overlevelse på 29,9 måneder [15].
- Der foreligger forskellige studier for tredjelinjebehandling, hvoraf ingen dog afspejler den danske patientpopulation fuldstændigt. HER2CLIMB viser en median samlet overlevelse på ca. 17 måneder for patienter, som modtager capecitabin + trastuzumab [1]. Det reflekterer dog ikke danske patienters prognose, da patienterne i studiet havde modtaget imellem 2-14 forskellige behandlinger for metastatisk sygdom. Det betyder, at en del patienter i studiet har dårligere prognose end danske patienter. Et andet studie viser en median samlet overlevelse på ca. 27 måneder for patienter, som modtager capecitabin + trastuzumab [16]. Dette studie overestimerer dog prognosen, da der ikke er inkluderet patienter med hjernemetastaser, og 44 % af patienterne modtager behandlingen i første linje. Dermed er der selekteret for

patienter med den bedste prognose. Et tredje studie viser en median samlet overlevelse på ca. 19 måneder (gennemsnitlig overlevelse er opgjort til 22 måneder) for patienter, som modtog capecitabin + lapatinib, hvilket Medicinrådet forventer har samme effekt som capecitabin + trastuzumab [17].

2. Dokumentation af klinisk effekt og sikkerhed

2.1 Litteratursøgning

Ansøger har vedlagt et direkte sammenlignende studie af tucatinib + TRASCAP overfor placebo + TRASCAP (HER2CLIMB) og har derfor ikke udført nogen systematisk litteratursøgning. Denne tilgang er i overensstemmelse med Medicinrådets metoder.

2.2 Kliniske studier

Virksomheden har identificeret følgende studie, som dokumentation for effekt og sikkerhed for intervention og komparator:

Tabel 2. Studiekarakteristika

Studienavn [NCT-nummer]	Population	Intervention	Komparator	Primære effekt mål	Sekundære effekt mål	Kilder	Anvendt i den sundheds- økonomiske analyse
HER2CLIMB [NCT02614794]	HER2-positive patienter med metastatisk brystkræft, der har modtaget to tidligere HER2-rettede behandlinger (n = 612)	Tucatinib, capecitabin og trastuzumab	Placebo, capecitabin og trastuzumab	PFS	OS PFS I patienter med hjernemetastaser cORR Sikkerhed	Trastuzumab, and Capecitabine for HER2-Positive Metastatic Breast Cancer. N Engl J Med. 2020;382(7):597-609	OS PFS Sikkerhed

Nedenfor i tabel 3 ses en oversigt over igangværende studier med tucatinib.

Table 3. Igangværende studier med tucatinib

Studienavn	NCT	Studie-design	Studiepopulation	Intervention	Comparator	Studiets startdato	Estimeret startdato
Tucatinib, Palbociclib and Letrozole in Metastatic Hormone Receptor Positive and HER2-positive Breast Cancer	NCT03054363	Fase IB/II, open-label, single arm studie	Patienter med hormonereceptor-positiv og HER2-positiv metastatisk brystkræft	Tucatinib i kombination med palbociclib og letrozol	-	27. november, 2017	31. marts, 2023 (18. marts, 2022 primær slutdato)
TOPAZ: Tucatinib in Combination With Pembrolizumab And Trastuzumab in Patients With HER2-Positive Breast Cancer Brain Metastases	NCT04512261	Fase IB/II, open-label, single arm studie	Patienter med HER2-positiv brystkræft med hjernemetastaser	Tucatinib + pembrolizumab + trastuzumab	-	1. januar, 2021	1. juli, 2023
Tucatinib, Trastuzumab, and Capecitabine for the Treatment of HER2-positive LMD	NCT03501979	Fase II, open-label, single arm studie	Patienter med HER2 positiv brystkræft med leptomeningeal metastaser	Tucatinib + trastuzumab + capecitabin	-	6. marts, 2019	September 2023 (September 2022 primær slutdato)
A Study of Tucatinib Plus Trastuzumab Deruxtecan in HER2-positive Breast Cancer (HER2CLIMB-04)	NCT04539938	Fase II, open-label, single arm studie	Patienter med tidligere behandlet inoperabel lokal avanceret eller metastatisk HER2-positiv brystkræft	Tucatinib + trastuzumab deruxtecan	-	1. december, 2020	Oktober 2025 (Oktober 2022 primær slutdato)
A Study of Tucatinib vs. Placebo in Combination With Ado-trastuzumab Emtansine (T-DM1) for Patients With Advanced or Metastatic HER2-positive Breast Cancer	NCT03975647	Randomiseret, dobbelt-blindet, fase III-studie	Patienter med inoperabel lokal avanceret eller metastatisk HER2-positiv brystkræft	Tucatinib + T-DM1	Placebo + T-DM1	2. oktober, 2019	30. april, 2024
A Phase 1b/2 Study of T-DXd Combinations in HER2-positive Metastatic Breast Cancer (DB-07)	NCT04538742	Fase IB/II, open-label, single arm studie	HER2-positiv metastatisk brystkræft	Trastuzumab deruxtecan, durvalumab, paclitaxel, pertuzumab, tucatinib	-	28. december, 2020	30. april, 2025

2.2.1 HER2CLIMB

Det inkluderede studie er et fase II, internationalt, randomiseret og dobbelt-blindet studie med en initial population på 480 patienter, der blev udvidet til 612 patienter for at kunne vise en eventuel effekt på PFS på patienter med hjernemetastaser. I HER2CLIMB testes tucatinib + TRASCAP overfor placebo + TRASCAP på patienter med metastatisk HER2-positiv brystkræft, som tidligere har modtaget behandling med HER2-rettet terapi med: pertuzumab, trastuzumab og TDM-1. Patienterne var randomiseret 2:1 til tucatinib + TRASCAP (n = 410/320) eller placebo + TRASCAP (n = 202/160). TRASCAP bestod af trastuzumab 6 mg/kg hver 3. uge og capecitabin 1.000 mg/m² legemsoverflade 2 gange i døgnet i 14 dage efterfulgt af 1 uges pause. Randomiseringen var stratificeret på baggrund af: hjernemetastaser, ECOG-performance status (0 eller 1) og geografisk region. Studiets primære effektmål var PFS i den initiale population (480 patienter). Sekundære effektmål af relevans er OS, sikkerhed og livskvalitet, der blev estimeret for den totale population (612 patienter). Median opfølgningstid i studiet var 14,0 måneder.

2.3 Vurdering af population, intervention og komparator

Tabel 4. PICO-spørgsmål i ansøgningen og Medicinrådets vurdering

	Anvendt i ansøgningen	Medicinrådets vurdering	Medicinrådets sundhedsøkonomiske analyse
Population	Patienter med metastatisk HER2+ brystkræft, som tidligere har modtaget mindst to HER2-rettede behandlinger (3L).	Studiepopulationen er tidligere behandlet med pertuzumab/trastuzumab og TDM-1, i overensstemmelse med dansk klinisk praksis. Studiepopulationen adskiller sig fra dansk klinisk praksis ved kun at være performance status 0 og 1 og ved, at en stor andel har hjernemetastaser.	Den sundhedsøkonomiske analyse tager udgangspunkt i ITT-populationen fra HER2CLIMB.
Intervention	Tucatinib: 300 mg oralt to gange dagligt. Trastuzumab: 8 mg/kg IV på dag 1 i første cyklus af 3 uger og 6 mg/kg på dag 1 i de efterfølgende uger. Capecitabin: 1000 mg/m ² oralt to gange dagligt i 14 dage efterfulgt af 7 dages pause.	Medicinrådet vurderer, at der er begrænset erfaring med tucatinib + TRASCAP i Danmark, men vurderer overordnet, at dosering af tucatinib + TRASCAP i dansk klinisk praksis vil svare til doseringen i HER2CLIMB.	I den sundhedsøkonomiske analyse anvendes samme dosis som i HER2CLIMB: Tucatinib: 300 mg oralt to gange dagligt. Trastuzumab: 8 mg/kg IV på dag 1 i første cyklus af 3 uger og 6 mg/kg på dag 1 i de efterfølgende uger. Capecitabin: 1000 mg/m ² oralt to gange dagligt i 14 dage efterfulgt af 7 dages pause.

	Anvendt i ansøgningen	Medicinrådets vurdering	Medicinrådets sundhedsøkonomiske analyse
Komparator	<p>Trastuzumab: 8 mg/kg IV på dag 1 i første cyklus af 3 uger og 6 mg/kg på dag 1 i de efterfølgende uger.</p> <p>Capecitabin: 1000 mg/m² oralt to gange dagligt i 14 dage efterfulgt af 7 dages pause.</p>	<p>Medicinrådet vurderer, at komparator svarer til dansk klinisk praksis for 80 % af patienterne. De resterende patienter vil i Danmark modtage trastuzumab + paclitaxel, men Medicinrådet vurderer, at effekten svarer til effekten af TRASCAP.</p>	<p>I den sundhedsøkonomiske analyse anvendes samme dosis som i HER2CLIMB:</p> <p>Trastuzumab: 8 mg/kg IV på dag 1 i første cyklus af 3 uger og 6 mg/kg på dag 1 i de efterfølgende uger.</p> <p>Capecitabin: 1000 mg/m² oralt to gange dagligt i 14 dage efterfulgt af 7 dages pause.</p>
Effekt mål	<p>PFS</p> <p>OS</p> <p>CNS-PFS</p> <p>Objektiv responsrate (ORR)</p> <p>Clinical benefit rate (CBR)</p> <p>Duration of response (DOR)</p> <p>Livskvalitet</p>	<p>Medicinrådet inkluderer PFS, OS og livskvalitet som relevante effekt mål.</p>	<p>Effekt målene OS og PFS benyttes i den sundhedsøkonomiske analyse, mens de resterende effekt mål ikke indgår. EQ-5D-5L-besvarelser benyttes desuden til at estimere den helbredsrelaterede livskvalitet (HRQoL) anvendt til at udregne QALY.</p>

2.4 Population

Tabel 5. Baselinekarakteristika

Baselinekarakteristika	Total Population (N = 612)	
	Tucatinib + TRASCAP (n = 410)	Placebo + TRASCAP (n = 202)
Kvinder – antal (%)	407 (99,3)	200 (99,0)
Alder – antal (%)		
< 65 år	328 (80,0)	168 (83,2)
≥ 65 år	82 (20,0)	34 (16,8)
Median – alder	55,0	54,0

Baselinekarakteristika	Total Population (N = 612)	
Etnicitet – antal (%)		
Asiatisk	18 (4,4)	5 (2,5)
Afrikansk	41 (10,0)	14 (6,9)
Kaukasisk	287 (70,0)	157 (77,7)
Ukendt/andet	64 (15,6)	26 (12,9)
Land – antal (%)		
USA/Canada	246 (60,0)	123 (60,9)
Resten af verden	164 (40,0)	79 (39,1)
Hormonreceptor status – antal (%)		
ER- og/eller PR-positiv	243 (59,3)	127 (62,9)
ER- og PR-negativ	161 (39,3)	75 (37,1)
Andet	6 (1,5)	0
ECOG performance status – antal (%)		
0	204 (49,8)	94 (46,5)
1	206 (50,2)	108 (53,5)
Stadie IV ved initial diagnose – antal (%)		
	143 (34,9)	77 (38,1)
Nuværende eller tidligere hjernemetastaser – antal (%)		
Tidligere behandlet – stabil	80 (40,4)	37 (39,8)
Tidligere behandlet – progression	44 (22,2)	22 (23,7)
Ubehandlet	74 (37,4)	34 (36,6)
Metastaser, lokation – antal (%)		
Lunger	200 (48,8)	100 (49,5)
Lever	137 (33,4)	78 (38,6)

Baselinekarakteristika	Total Population (N = 612)	
knogler	223 (54,4)	111 (55,0)
Tidligere behandlinger — antal (%)		
Trastuzumab	410 (100)	202 (100)
Pertuzumab	409 (99,8)	201 (99,5)
Trastuzumab	410 (100)	202 (100)
Lapatinib	24 (5,9)	10 (5,0)

ECOG, Eastern Cooperative Oncology Group; ER, østrogenreceptor; ITT, intention to treat; PR, progesteron receptor.

Studiearmene i HER2CLIMB er velbalancerede. Studiepopulationen har en meget høj forekomst af hjernemetastaser på 47,5 %.

Patienterne i studiet har performance status 0 (46,5 %) og 1 (53,5 %). 5 % af patienterne i studiet har modtaget behandling med lapatinib. Dette lægemiddel har samme virkningsmekanisme som tucatinib, og patienterne må senest have modtaget behandling med lapatinib, 12 måneder inden studiet opstartes.

Medicinerådets vurdering

Medicinerådet vurderer, at interventions- og komparatorarm i HER2CLIMB er internt velbalanceret. Samtlige patienter i studiepopulationen er tidligere behandlet med pertuzumab/trastuzumab og TDM-1, hvilket stemmer helt overens med dansk klinisk praksis. Studiepopulationen adskiller sig dog væsentligt fra dansk klinisk praksis ved kun at være performance status 0 og 1. Medicinerådet vurderer, at patienterne i dansk klinisk praksis vil have både performance status 0 (~20 %), 1 (~40 %) og 2 (~40 %). Dette kan overestimere effekten af tillægsbehandlingen med tucatinib og underestimere bivirkninger.

Den høje andel af patienter med hjernemetastaser adskiller sig fra, hvad der typisk ses i lignende studier på samme patientgruppe, samt hvad der rapporteres i dansk klinisk praksis [18–20]. Medicinerådet bemærker, at det formentlig hænger sammen med, at patienterne er blevet screenet ved MRI-scanning forud for randomisering. Der scannes ikke for hjernemetastaser i dansk klinisk praksis, da det ikke har behandlingsmæssige konsekvenser. Man undersøger kun patienterne for hjernemetastaser, hvis patienterne har symptomer. Medicinerådet vurderer, at ca. 30 % af patienterne i dansk klinisk praksis ville have hjernemetastaser, hvis de blev screenet i samme stadie som studiepopulationen i HER2CLIMB. Hertil bemærker Medicinerådet, at patienter med hjernemetastaser oftere vil blive dosisreduceret, hvilket kan have betydning for effekt og sikkerhed.

Der er ingen danske patienter, der har fået en tyrosinkinasehæmmer på dette tidspunkt i deres behandling, hvorimod 5 % af patienterne i studiet har modtaget behandling med lapatinib.

2.5 Intervention

Tucatinib + TRASCAP:

Tucatinib: 300 mg oralt to gange dagligt.

Trastuzumab: 8 mg/kg IV på dag 1 i første cyklus af 3 uger og 6 mg/kg på dag 1 i de efterfølgende uger.

Capecitabin: 1000 mg/m² oralt to gange dagligt i 14 dage efterfulgt af 7 dages pause.

For tucatinib + TRASCAP anvender ansøger en relativ dosisintensitet (RDI) på 88,5 % for tucatinib, 73,9 % for capecitabin, mens det for trastuzumab antages, at alle får fuld dosis i første cyklus, hvorefter ansøger antager, at RDI for efterfølgende cyklusser er identisk med capecitabin. Disse antagelser vedr. RDI er baseret på HER2CLIMB [1].

Medicinrådets vurdering

Medicinrådet vurderer, at trastuzumab i dansk klinisk praksis sjældent dosisreduceres, men capecitabin oftere reduceres. Ved diarré vil man dosisreducere capecitabin yderligere i stedet for tucatinib. Der vil være yderligere behov for dosisreduktion af patienter, der er i performance status 2. Det er dog vanskeligt at komme med et konkret bud på dosisintensiteten for capecitabin og trastuzumab, og derfor accepterer Medicinrådet ansøgers antagelser, da omkostninger for de to lægemidler samlet set kun har lille betydning for resultatet. Medicinrådet accepterer ligeledes ansøgers antagelse vedr. dosisintensiteten for tucatinib, da erfaringen med tucatinib er meget begrænset.

2.6 Komparator

TRASCAP:

Trastuzumab: 8 mg/kg IV på dag 1 i første cyklus af 3 uger og 6 mg/kg på dag 1 i de efterfølgende uger.

Capecitabin: 1000 mg/m² oralt to gange dagligt i 14 dage efterfulgt af 7 dages pause.

Ansøger anvender TRASCAP i en relativ dosisintensitet (RDI) på 79 % for capecitabin, mens det antages, at alle får trastuzumab i fuld dosis i første cyklus. Herefter antager ansøger, at begge stoffer dosisreduceres til 79 % i de efterfølgende cyklusser. Disse antagelser vedr. RDI er baseret på HER2CLIMB [1].

Medicinrådets vurdering

Medicinrådet vurderer, at effekten af trastuzumab + paclitaxel svarer til effekten af TRASCAP, og derfor kan resultatet af den direkte sammenligning overføres til de resterende 20 % af patienterne i dansk klinisk praksis, der modtager trastuzumab + paclitaxel.

Medicinrådet vurderer, at trastuzumab i dansk klinisk praksis sjældent dosisreduceres, men capecitabin oftere reduceres. Det er dog vanskeligt at komme med et konkret bud på dosisintensiteten for capecitabin og trastuzumab, og derfor accepterer Medicinrådet ansøgers

antagelser, da omkostninger for de to lægemidler samtidig samlet set kun har lille betydning for resultatet.

2.7 Sammenligning af effekt

2.7.1 Analysemetode for sammenligning af effekt

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

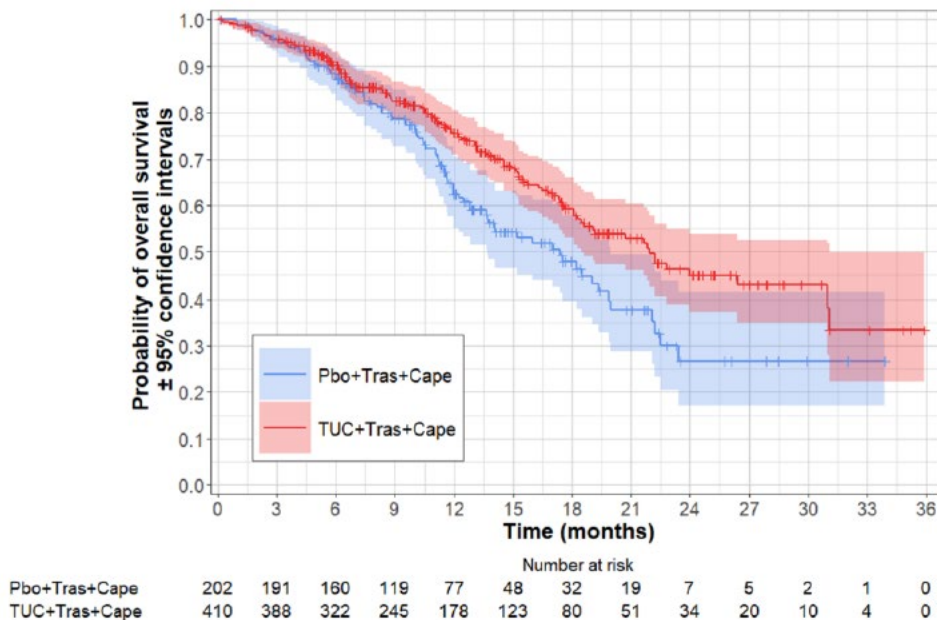
Table 6. Oversigt over effekt og sikkerhed i HER2CLIMB

Effekt mål		Tucatinib + TRASCAP	Placebo + TRASCAP	Relativ forskel
PFS	Median PFS	7,8 måneder [95 % CI: 7,5; 9,6]	5,6 måneder [95 % CI: 4,2; 7,1]	HR: 0,54 [95 % CI: 0,42; 0,71]
OS	Median OS	21,9 måneder [95 % CI: 18,3; 31,0]	17,4 måneder [95 % CI: 13,6; 19,9]	HR: 0,66 [95 % CI: 0,50; 0,88]
	Livskvalitet (EQ-VAS)	-	-	Ikke signifikant
Bivirkninger	Alle uønskede hændelser	99,3 %	97,0 %	Relativ risiko: 1,02 [95 % CI: 1,00; 1,02]
	Uønskede hændelser, grad ≥ 3	53,2 %	48,7 %	Relativ risiko: 1,13 [95 % CI: 0,96; 1,34]
	Alvorlige uønskede hændelser	25,7 %	26,9 %	Relativ risiko: 0,96 [95 % CI: 0,72; 1,27]
	Uønskede hændelser, der medfører død	2,0 %	3,0 %	Relativ risiko: 0,65 [95 % CI: 0,23; 1,85]

2.7.2 Samlet overlevelse

Data for OS viser en forskel i median overlevelse på 4,5 mdr. HER2CLIMB har en median opfølgningstid på 14,0 måneder. Det betyder, at over halvdelen af patienterne er censureret inden den mediane overlevelse 17,4 og 21,9 måneder for henholdsvis placebo + TRASCAP, og tucatinib + TRASCAP blev nået. Dvs. studiet er afsluttet, før de censurerede patienter døde. Data er derfor umodent, hvilket betyder, at der er større usikkerhed forbundet med estimaterne for overlevelse, end hvis studiet havde haft en længere opfølgningstid med færre censureringer. Dette forhold fremgår også af de brede konfidensintervaller i Figur 2. Andelen af hændelser (død) per antal patienter var for tucatinib + TRASCAP: 130/410 (31,7 %) og for placebo + TRASCAP: 85/202 (42,1 %) .

Figur 2. Kaplan-Meier-estimater for overlevelse per BICR



Tabel 7. Kaplan-Meier-estimater for overlevelse per BICR

	Antal døde per antal patienter	Median overlevelse (måneder)
Tucatinib + TRASCAP	130/410	21,9 (CI 95 %: 18,3; 31)
Placebo + TRASCAP	85/202	17,4 (CI 95 %: 13,6; 19,9)
Hazard ratio for død		0,66 (CI 95 %: 0,50; 0,88)

Medicinrådets vurdering

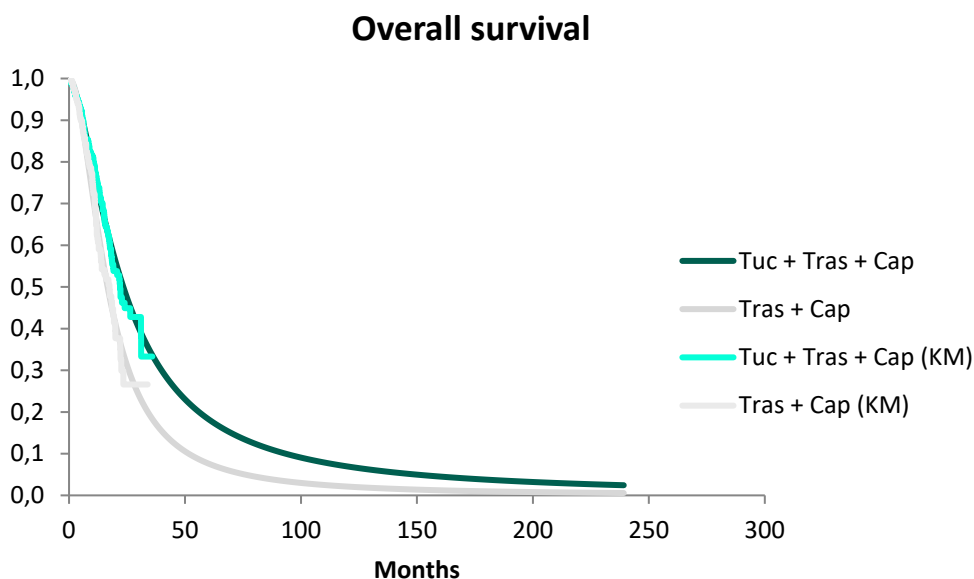
Data for OS viser en forskel i median overlevelse til fordel for tucatinib + TRASCAP, men dette estimat er usikkert pga. studiets korte opfølgningstid og pga. indirektheden til den danske patientpopulation, hvor 40 % forventes at være i performance status 2. Patienterne i dansk klinisk praksis vil være i dårligere performance status end studiepopulationen i HER2CLIMB, og derfor vurderer Medicinrådet, at effekten vil være mindre i en dansk patientpopulation.

Overlevelsesdata i den sundhedsøkonomiske analyse

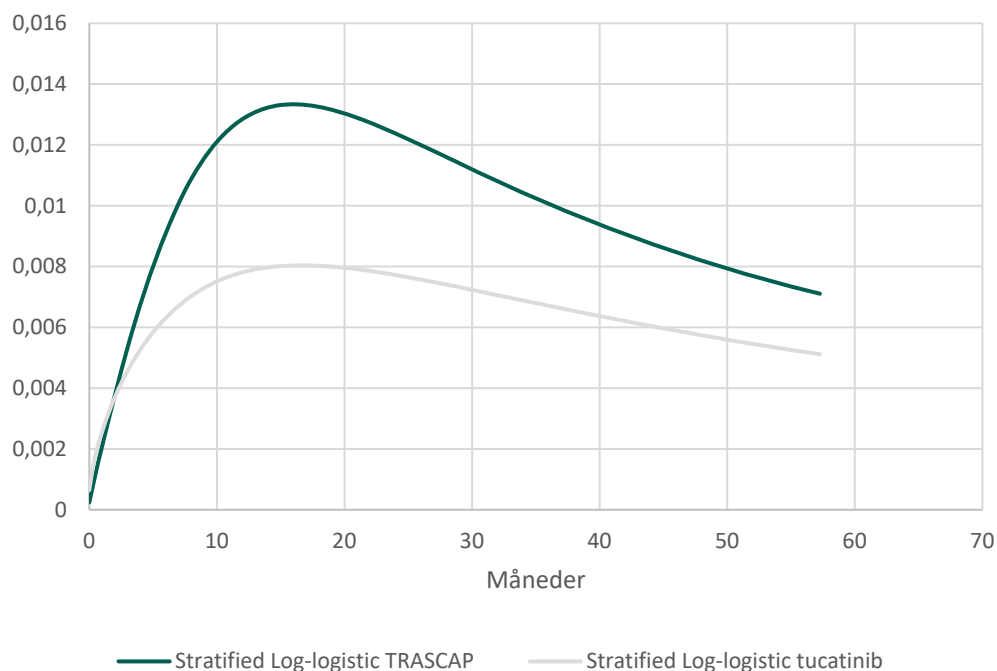
For at estimere de samlede forventede sundhedsgevinster og omkostninger forbundet med at anvende tucatinib + TRASCAP er det nødvendigt at ekstrapolere de observerede OS-data, da opfølgningen i studiet er kortere end den relevante tidshorizont. Ansøger vurderer på baggrund af hazard-funktionerne samt Schoenfeld-residualerne, at OS for tucatinib + TRASCAP og TRASCAP muligvis ikke overholder antagelsen om proportional hazard. Ansøger vælger på den baggrund at estimere og ekstrapolere OS for tucatinib + TRASCAP og TRASCAP separat.

Ansøger har testet standard parametriske modeller til ekstrapolering af OS. Ansøger har valgt at anvende en log-logistisk fordeling til at ekstrapolere OS for både tucatinib + TRASCAP og TRASCAP, se Figur 3. Ansøger vurderer, at den log-logistiske fordeling er mest klinisk plausibel, da hazard-funktionerne, og dermed forskellen i risiko for at dø mellem de to behandlinger for progression, konvergerer – svarende til en aftagende effekt af tucatinib + TRASCAP. Samtidig argumenterer ansøger for, at formen på hazard-funktionerne ved den log-logistiske fordeling (dvs. ikke monoton) er meget sammenlignelig med hazard-funktionen fra HER2CLIMB, som fremgår i Figur 17 i bilag. Hazard-funktionerne fra den log-logistiske fordeling er præsenteret i Figur 4. Samtidig har den log-logistiske fordeling det bedste statistiske fit (jf. AIC/BIC) af de testede parametriske modeller. Hazard-funktionerne fra både HER2CLIMB samt de øvrige ekstrapolerede kurver og tilhørende hazard-funktioner er præsenteret i Figur 15, Figur 16 og Figur 17 i bilag.

Figur 3. Estimerede og ekstrapolerede OS for tucatinib + TRASCAP kombinationen samt TRASCAP



Figur 4. Underliggende hazard-funktion for OS ved den log-logiske ekstrapolering for tucatinib + TRASCAP



Det gennemsnitlige og mediane OS-estimat baseret på de ekstrapolerede kurver er præsenteret i Tabel 8.

Tabel 8. Ansøgers antagelser vedr. den mediane og gennemsnitlig OS

Behandling	Median i modellen [måneder]	Gennemsnit i modellen [måneder]	Median fra HER2CLIMB [måneder]
Tucatinib + TRASCAP	23,2	40,5	21,9
TRASCAP	16,6	25,6	17,4

Medicinrådets vurdering

Medicinrådet vurderer overordnet, at ekstrapolering af data er behæftet med væsentlig usikkerhed, men at den log-logistiske fordeling er den mest rimelige ekstrapolering ift. OS. Denne vurdering er dels baseret på antagelserne om, at den underliggende hazard-funktion i den log-logistiske fordeling både er klinisk plausibel, samt afspejler hazard-funktionen i de tilgængelige data fra HER2CLIMB. Samtidig har den log-logistiske fordeling det bedste statistiske fit til KM-kurven og producerer medianer, som svarer til medianerne observeret i HER2CLIMB, og som Medicinrådet vurderer er klinisk plausible. Medicinrådet bemærker, at median ved TRASCAP er lavere end i HER2CLIMB, mens median ved tucatinib + TRASCAP er højere end i HER2CLIMB, hvilket vil overestimere QALY-gavinsten ved tucatinib + TRASCAP og dermed underestimere ICER'en. Dette illustrerer, at ekstrapoleringen er usikker, og derfor udføres en følsomhedsanalyse, hvor den parametriske fordeling anvendt til ekstrapoleringer varieres. Her fremhæves Weibull og den

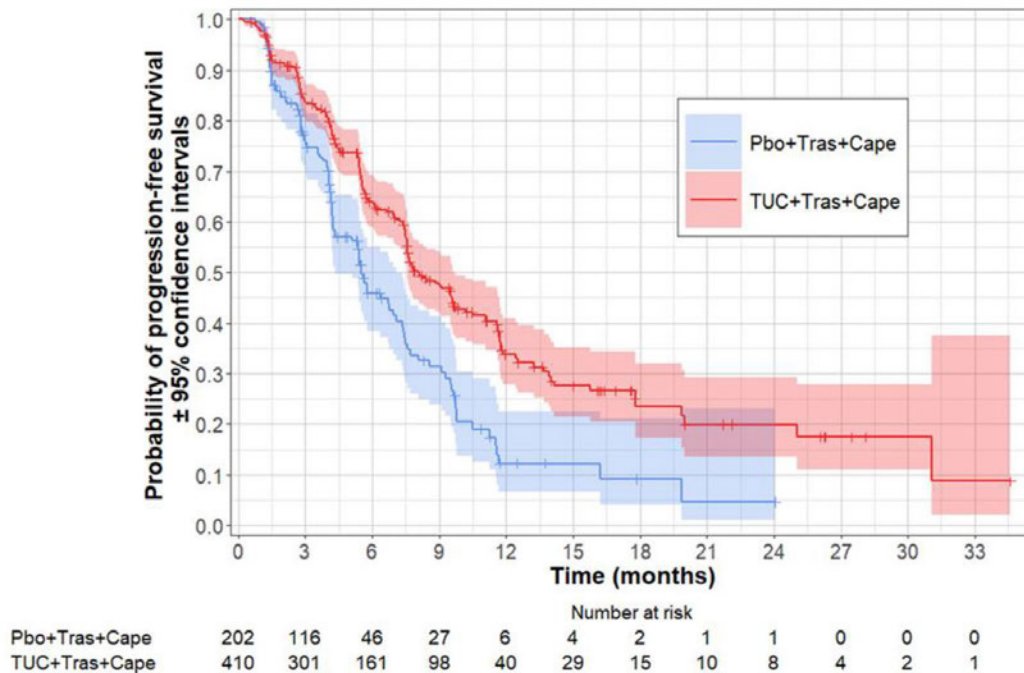
generaliserede gammafordeling, som begge udviser et godt statistisk fit, og som kan være klinisk plausible.

2.7.3 Progressionsfri overlevelse (PFS)

PFS er et sammensat surrogat-effekt mål for overlevelse (OS) og bruges til at skelne mellem patienter, som opnår en stabilisering/forbedring af symptomer, og patienter, som progredierer eller dør. Data for PFS viser en forskel i median tid til progression på 2,2 mdr. Antallet af hændelser (progression eller død) per antal patienter i HER2CLIMB var for tucatinib + TRASCAP: 178/320 (55,6 %) og for placebo + TRASCAP: 97/160 (60,6 %).

Data fra HER2CLIMB-studiet viser en median PFS på 7,8 (95 % CI: 7,5- 9,6) måneder ved behandling med tucatinib + TRASCAP og en median PFS på 5,6 (95 % CI: 4,2- 7,1) måneder ved behandling med placebo + TRASCAP i ITT-PFS-populationen (N = 480) efter en median opfølgningstid på ca. 10 måneder. Dvs. at patienter i tucatinib + TRASCAP-armen havde en ca. 2,2 måneder længere median progressionsfri overlevelse. Disse estimater er sammenlignelige med Kaplan-Meier-estimater på PFS fra ITT-OS-populationen (N = 612). Se Figur 5.

Figur 5. Kaplan-Meier-estimater på PFS (ITT-OS population (N = 612))



Tabel 9. Kaplan-Meier-estimer på PFS (ITT-OS population (N = 612))

	Antal døde eller progredierede per antal patienter (ITT-OS)	Median PFS (måned)
Tucatinib + TRASCAP	198/410	8,1 (CI 95 %: 7,6; 9,6)
Placebo + TRASCAP	112/202	5,5 (CI 95 %: 4,3; 6,9)
Hazard ratio for progression/død		0,54 (CI 95 %: 0,42; 0,68)

Medicinrådets vurdering

Der er usikkerhed forbundet med estimerne for PFS, da der er censureringer, inden den mediane progressionsfrie overlevelse er nået. Derfor vurderer Medicinrådet, at der er større usikkerhed forbundet med KM-estimerne, end hvis data havde haft længere opfølgningstid.

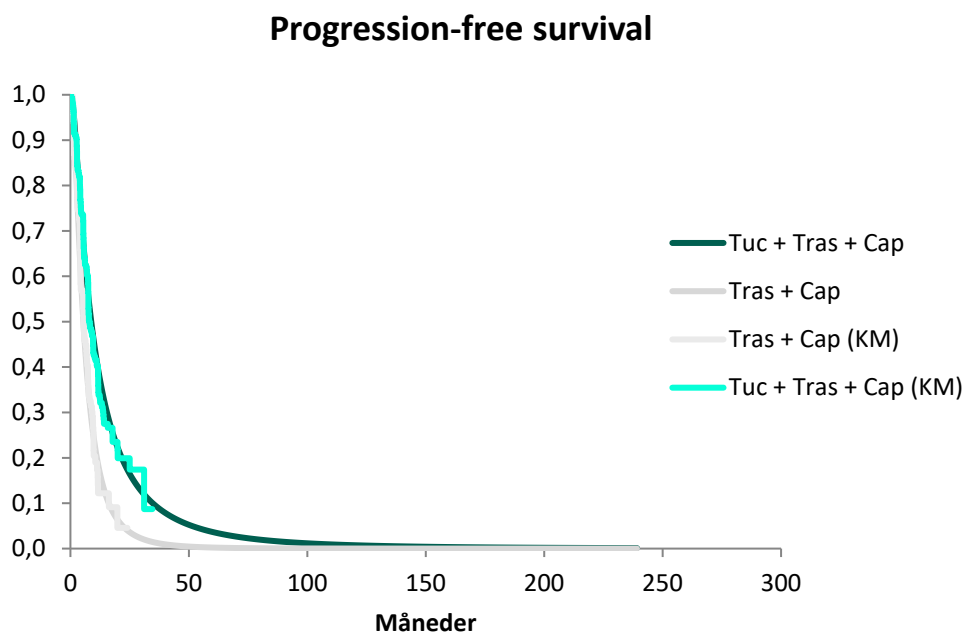
Medicinrådet bemærker derudover, at der kun er vist en delvis korrelation mellem PFS og OS ved HER2-rettet behandling af metastatisk brystkræft [21].

Progressionsfri overlevelse i den sundhedsøkonomiske analyse

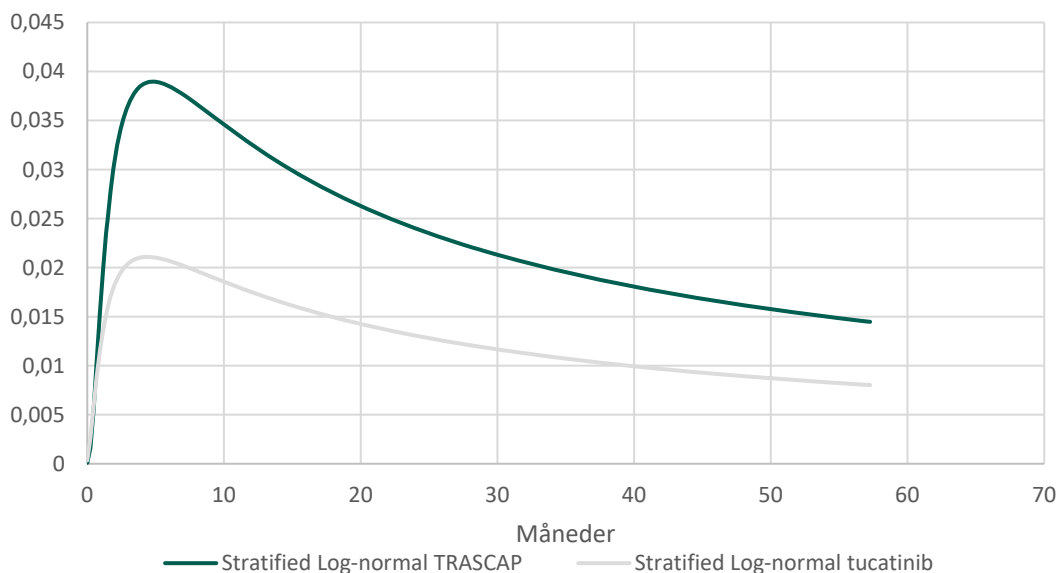
For at estimere de samlede forventede sundhedsgevinster og omkostninger forbundet med at anvende tucatinib + TRASCAP er det nødvendigt at ekstrapolere de observerede PFS-data, da opfølgningen i studiet er kortere end den anvendte tidshorisont. Ansøger vurderer på baggrund af hazard-funktionerne samt Schoenfeld-residualerne, at PFS for tucatinib + TRASCAP og TRASCAP muligvis ikke overholder antagelsen om proportional hazard, og derfor vælger ansøger at estimere og ekstrapolere PFS for tucatinib + TRASCAP og TRASCAP separat.

Ansøger har anvendt en log-normal fordeling til at ekstrapolere PFS for både tucatinib + TRASCAP og TRASCAP, se Figur 6. Ansøger vælger denne, da den har det bedste statistiske fit (jf. AIC/BIC), og da ansøger argumenterer for, at den log-normale fordeling er mest klinisk plausibel, da hazard-funktionerne, og dermed forskellen i risiko for progression mellem de to behandlinger for progression, konvergerer – svarende til aftagende effekt af tucatinib + TRASCAP. Samtidig er formen på hazard-funktionerne meget sammenlignelig med hazard-funktionen fra HER2CLIMB. Hazard-funktionerne fra den log-normale fordeling er præsenteret i Figur 7. Hazard-funktionerne fra både HER2CLIMB samt de øvrige ekstrapolerede kurver og tilhørende hazard-funktioner er præsenteret i Figur 18, Figur 19 og Figur 20 i bilag.

Figur 6. Estimerede og ekstrapolerede PFS for tucatinib + TRASCAP samt TRASCAP



Figur 7. Underliggende hazard-funktion for PFS ved den log-normale ekstrapolering for tucatinib + TRASCAP og TRASCAP



Den gennemsnitlige og mediane PFS er estimeret baseret på de ekstrapolerede kurver, den er præsenteret Tabel 10.

Tabel 10. Ansøgers antagelser vedr. den mediane og gennemsnitlige PFS

Behandling	Median PFS i modellen [måneder]	Gennemsnitlig PFS i modellen [måneder]	Median fra HER2CLIMB [måneder]
Tucatinib + TRASCAP	8,7	15,6	7,8
TRASCAP	5,3	7,9	5,6

Medicinerådets vurdering

Medicinerådet vurderer, at der er usikkerhed forbundet med KM-estimerne, som benyttes til beregning af QALY-gevinst, da der er flere censureringer allerede efter 3 og 6 måneder, og data derfor er umodent. Medicinerådet vurderer overordnet, at ekstrapolering af data bidrager med usikkerhed, men at den log-normale fordeling er den mest rimelige ekstrapolering ift. PFS. Denne vurdering er dels baseret på antagelserne om, at den underliggende hazard-funktion i den log-normale fordeling (initialt stigende og derefter aftagende, dvs. ikke monoton) både er klinisk plausibel, samt afspejler hazard-funktionen i de tilgængelige data fra HER2CLIMB, se Figur 20 i bilag. Samtidig udviser den log-normale fordeling det bedste statistiske fit til KM-kurven og producerer lignende medianer, som observeret i HER2CLIMB, og som Medicinerådet vurderer er klinisk plausible. Medicinerådet bemærker, at median PFS ved TRASCAP er lavere end i HER2CLIMB, mens median PFS ved tucatinib + TRASCAP er højere end i HER2CLIMB, hvilket vil overestimere QALY-gevinsten og dermed underestimere ICER'en. Dette illustrerer, at ekstrapolering er usikkert, og derfor udføres en følsomhedsanalyse, hvor den parametriske fordeling anvendt til ekstrapoleringer varieres. Her fremhæves især den eksponentielle, Weibull og Gompertz, som alle udviser et godt statistisk fit, og som kan være klinisk plausible.

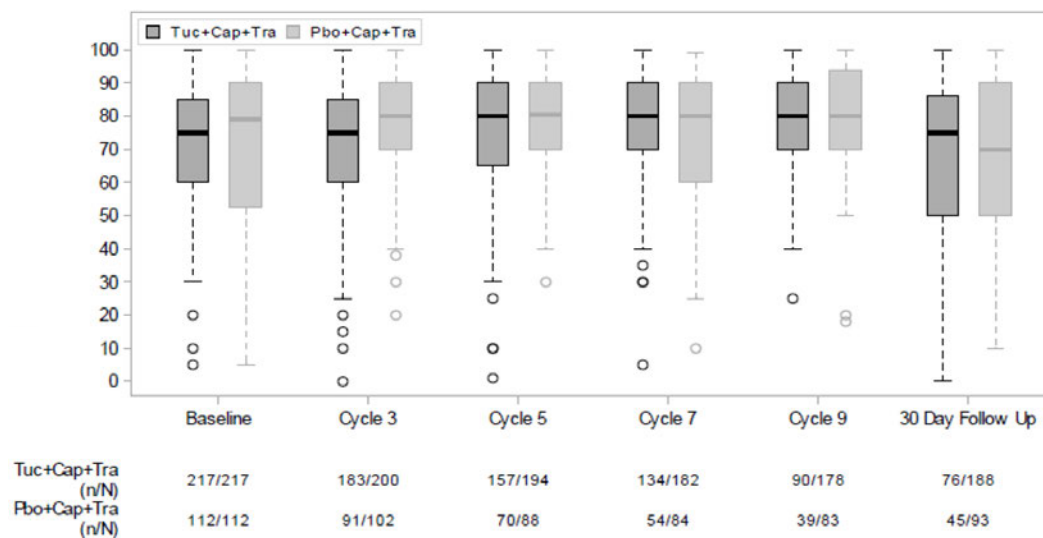
2.7.4 Livskvalitet ved EQ-VAS

Livskvalitetsdata fra HER2CLIMB er indsendt som data on file.

EQ-VAS er et patientrapporteret effektmål og består af en lineær skala fra 0 til 100, hvor 0 er værst tænkelige helbredstilstand, og 100 er bedst tænkelige helbredstilstand. I HER2CLIMB blev der målt livskvalitet ved baseline i behandlingsperioden samt 30 dage efter progression (se Figur 8). Det betyder, at livskvalitetsdata i HER2CLIMB fortrinsvis kan måle forskelle på armene under PFS-stadiet, mens patienterne er i behandling. Ansøger argumenterer med udgangspunkt i Figur 8, at den gennemsnitlige EQ-VAS-score var ens mellem armene og stabil henover opfølgingsperioden, og at tillægsbehandlingen med tucatinib derfor ikke forringede livskvaliteten for patienterne.

EQ-VAS-målinger blev implementeret i HER2CLIMB som et eksplorativt effektmål ved protokoltilføjelse 7, og derfor er der kun livskvalitetsdata på en del af patienterne i populationen: 217 i tucatinib + TRASCAP-armen og 112 i placebo + TRASCAP-armen. Det svarer til ca. halvdelen af den totale studiepopulation, og det betyder også, at HER2CLIMB ikke har statistisk styrke til en formel sammenligning af livskvalitet mellem tucatinib + TRASCAP og placebo + TRASCAP [22].

Figur 8. EQ VAS



EQ VAS-data fra HER2CLIMB. n/N: n er antallet af patienter med EQ VAS-data til pågældende behandlingscyklus, og N er antallet af patienter med baseline EQ VAS-data og stadig i behandling. Længden af boksen repræsenterer 25 %- og 75 %-perentilen, og den horisontale linje er medianen.

Medicinerådets vurdering

Ansøger rapporterer ingen forskelle på livskvalitet mellem de to arme i studiets opfølgningstid (Figur 8) og argumenterer på den baggrund, at livskvaliteten er ens for begge arme i HER2CLIMB. Det fremgår dog ikke, at der er foretaget nogen statistiske test, der ligger til grund for denne konklusion. Data på livskvalitet blev først opsamlet fra protokoltilføjelse 7, men Medicinerådet antager, at livskvalitetsdata er *missing at random*, i og med at baselinekarakteristika for patienter med livskvalitetsdata svarer til den totale studiepopulation, jf. afsnit 5.3. Det vil sige, at det manglende data ikke vurderes at være *biased* ift. en eventuel patientselektion.

Medicinerådet vurderer, at der er en væsentlig usikkerhed på effektmålet livskvalitet, og at der er stor risiko for, at det endelige antal af patienter med livskvalitetsdata i dette fase II-studie er for lille til at identificere en eventuel forskel eller lighed på effektmålet livskvalitet, idet HER2CLIMB ikke har statistisk styrke til en formel sammenligning.

Til at udregne QALY-gevinsten anvendes ligeledes EQ-5D-5L fra HER2CLIMB til at modellere helbredsrelateret livskvalitet for både tucatinib + TRASCAP og TRASCAP, se afsnit 6.3.

2.7.5 Sikkerhed

Sikkerhed som effektmål belyser, hvor godt patienterne tolererer interventionen sammenlignet med komparator. Det er Medicinerådets vurdering, at patienter med avanceret brystkræft er relativt villige til at risikere bivirkninger for at kunne opnå en bedre sygdoms- og symptomkontrol og eventuel forlængelse i overlevelse.

Den mediane varighed af behandling med tucatinib + TRASCAP var 7,4 måneder.

Tabel 11. Afbrudt behandling som følge af uønskede hændelser

	Tucatinib + TRASCAP	Placebo + TRASCAP
	(N = 404)	(N = 197)
Patienter, der stopper en af behandlingerne pga. uønskede hændelser	45 (11,1)	19 (9,6)
Patienter, der stopper behandling med tucatinib/placebo	23 (5,7)	6 (3,0)
Patienter, der stopper behandlingen med capecitabin	41 (10,1)	18 (9,1)
Patienter, der stopper behandlingen med trastuzumab	18 (4,5)	5 (2,5)
Patienter med uønskede hændelser, der resulterer i dosisændring af tucatinib/placebo	220 (54,5)	81 (41,1)
Dosis tilbageholdt	216 (53,5)	80 (40,6)
Dosisreduktion	84 (20,8)	21 (10,7)
Patienter med uønskede hændelser, der resulterer i dosisændring af capecitabin	313 (77,5)	122 (61,9)
Dosis tilbageholdt	276 (68,3)	113 (57,4)
Dosisreduktion	243 (60,1)	77 (39,1)
Patienter med uønskede hændelser, der resulterer i dosisændring af trastuzumab	104 (25,7)	38 (19,3)
Dosis tilbageholdt ^b	104 (25,7)	38 (19,3)

a Dosisreduktion af trastuzumab var ikke tilladt i protokollen.

b Dosis af trastuzumab tilbageholdt – "interruption during infusion".

Table 12. Summary of adverse events

Uønsket hændelse	Tucatinib + TRASCAP	Placebo + TRASCAP
	(N = 404) n (%)	(N = 197) n (%)
Alle uønskede hændelser ^a	401 (99,3)	191 (97,0)
Grad ≥ 3 uønskede hændelser	223 (55,2)	96 (48,7)
Alle alvorlige uønskede hændelser	104 (25,7)	53 (26,9)
Uønskede hændelser, der førte til død	8 (2,0)	6 (3,0)

Behandlingsudløste bivirkninger er defineret som nye bivirkninger og bivirkninger, som bliver forværret ved/efter behandling (med tucatinib/placebo i kombination med capecitabin og trastuzumab og op til 30 dage efter den sidste dosis af behandlingen (sidste dosis af tucatinib/placebo)).

Table 13. Most frequent adverse events (≥ 20% in tucatinib + TRASCAP arm)

Uønsket hændelse	Tucatinib + TRASCAP		Placebo + TRASCAP	
	(N = 404)		(N = 197)	
	Alle	Grad ≥ 3	Alle	Grad ≥ 3
Diarré	327 (80,9)	52 (12,9)	105 (53,3)	17 (8,6)
Hånd-fod/PPE syndrom	256 (63,4)	53 (13,1)	104 (52,8)	18 (9,1)
Kvalme	236 (58,4)	15 (3,7)	86 (43,7)	6 (3,0)
Fatigue	182 (45,0)	19 (4,7)	85 (43,1)	8 (4,1)
Opkast	145 (35,9)	12 (3,0)	50 (25,4)	7 (3,6)
Betændelse i munden	103 (25,5)	10 (2,5)	28 (14,2)	1 (0,5)
Nedsat appetit	100 (24,8)	2 (0,5)	39 (19,8)	0
Hovedpine	87 (21,5)	2 (0,5)	40 (20,3)	3 (1,5)
Forhøjet AST	86 (21,3)	18 (4,5)	22 (11,2)	1 (0,5)
Forhøjet ALT	81 (20,0)	22 (5,4)	13 (6,6)	1 (0,5)

ALT, alanine transaminase; AST, aspartate transaminase; PPE, palmar-plantar erythrodysestesi.

De mest almindeligt indberettede bivirkninger i tucatinib + TRASCAP-armen, grad 3 og 4 ($\geq 5\%$), er diarré (13 %), palmar-plantar erytrodysæstesi (PPE) (13 %), forhøjet ALAT (6 %) og forhøjet ASAT (5 %). Der forekom alvorlige bivirkninger hos 29 % af patienter, der blev behandlet med tucatinib + TRASCAP, og disse omfatter diarré (4 %), opkastning (3 %) og kvalme (2 %).

Bivirkninger, som førte til seponering af tucatinib + TRASCAP, forekom hos 6 % af patienterne; de mest almindelige bivirkninger, der førte til seponering, var diarré (1 %) og forhøjet ALAT (1 %). Bivirkninger førende til dosisreduktion af tucatinib + TRASCAP forekom hos 23 % af patienterne; de mest almindelige bivirkninger, der førte til dosisreduktion, var diarré (6 %), forhøjet ALAT (5 %) og forhøjet ASAT (4 %).

Beskrivelse af udvalgte bivirkninger af særlig betydning for patienterne

PPE

63 % af patienterne i tucatinib + TRASCAP-armen udviklede palmar-plantar erytrodysæstesi (PPE), og i alt udviklede 13 % af patienterne PPE af grad 3 eller værre. PPE har stor betydning for patienterne; det gør ondt, og patienterne får vabler og revner på hænder og fødder. Det nedsætter mobiliteten pga. store smerter, og det er en meget hyppig årsag til dosisreduktion.

Diarré

I HER2CLIMB forekom diarré hos 81 % af patienterne, der blev behandlet med tucatinib + TRASCAP, mens der for de patienter, der blev behandlet med placebo + TRASCAP, forekom diarré hos 53 % af patienterne. Diarréhændelser af grad 3 og derover forekom hos 13 % af patienterne i behandling med tucatinib + TRASCAP og 9 % af patienterne i behandling med TRASCAP. To patienter i behandling med tucatinib + TRASCAP, der udviklede diarré, grad 4, døde efterfølgende med diarré som medvirkende årsag til dødsfaldet. Diarré førte til dosisreduktion hos 6 % af patienterne og afbrudt behandling hos 1 % af patienterne i behandling med tucatinib + TRASCAP. Mediantiden til indtræden af diarré af en hvilken som helst grad var 12 dage; 81 % af diarréhændelserne forsvandt med en mediantid til restitution på 8 dage. Profylaktisk anvendelse af lægemidler mod diarré var ikke påkrævet. Der blev anvendt lægemidler mod diarré i færre end halvdelen af behandlingscyklusserne, hvor der blev indberettet om diarréhændelser. Medianvarigheden af behandling med lægemidler mod diarré var 3 dage pr. cyklus (se pkt. 4.4).

Forhøjet kreatinin uden nedsat nyrefunktion

Der er blevet observeret en forhøjelse af serumkreatinin hos patienter behandlet med tucatinib + TRASCAP pga. hæmmet renal tubulær transport af kreatinin uden indvirkning på den glomerulære funktion.

Leverpåvirkning

Forhøjet ALAT, ASAT eller bilirubin i HER2CLIMB forekom hos 41 % af patienterne, der blev behandlet med tucatinib + TRASCAP. Hændelser af grad 3 og derover forekom hos 9 % af patienterne. Forhøjet ALAT, ASAT eller bilirubin førte til dosisreduktion hos 9 % af patienterne og afbrudt behandling hos 1,5 % af patienterne. Mediantiden til indtræden af forhøjet ALAT, ASAT eller bilirubin af en hvilken som helst grad var 37 dage; 84 % af hændelserne forsvandt med en mediantid til restitution på 22 dage.

Medicinrådets vurdering

Både frekvens og sværhedsgrad af diarré og PPE øges ved behandlingen med tucatinib + TRASCAP. Disse bivirkninger virker begrænsende for patienterne, selv ved lave sværhedsgrader. 60 % af patienterne er i performance status 0 og 1, som betyder, at de stadig kan gå på arbejde, hvorfor disse patienter kan blive begrænsede i at leve et relativt normalt liv.

Usikkerheder i datagrundlaget for klinisk effekt og sikkerhed

Der er flere forhold ved datagrundlaget for det kliniske spørgsmål, der introducerer usikkerhed for en vurdering af effekten og sikkerheden ved tillægsbehandling med tucatinib. Datagrundlaget består kun af ét studie (HER2CLIMB), hvilket altid gør resultatet usikkert i forhold til effekter undersøgt i flere studier. Studiepopulationen i HER2CLIMB består af patienter i performance status 0 og 1, af en stor andel med stabile hjernemetastaser og af ca. 6 %, der tidligere er behandlet med lapatinib. Det bidrager med indirekthed ift. den danske population af brystkræftpatienter for hvem, tucatinib er indiceret. HER2CLIMB er et fase II-studie med en opfølgningstid på 14 måneder og i højere grad designet til at adressere andre effektmål end patientrelevante effektmål såsom: overlevelse, livskvalitet og sikkerhed. Det har et relativt lille antal patienter inkluderet – taget den store population af patienter med metastatisk HER2-positiv brystkræft i betragtning. Effektestimater på OS (afsnit 4.6.2) er umodne og kun delvist modne på PFS (afsnit 4.6.3), hvilket bidrager med usikkerhed. Studiet har ikke statistisk styrke til en formel sammenligning af livskvalitet (afsnit 4.6.5) mellem tucatinib + TRASCAP og placebo + TRASCAP. Data på livskvalitet blev først opsamlet fra protokoltilføjelse 7, men Medicinrådet antager, at det manglende data ikke vurderes at være biased ift. en eventuel patientselektion.

3. Sundhedsøkonomisk analyse

Den sundhedsøkonomiske analyse estimerer de inkrementelle omkostninger per vundet kvalitetsjusteret leveår (QALY) ved behandling med tucatinib + TRASCAP sammenlignet med TRASCAP.

Analysen er baseret på HER2CLIMB-studiet. Der anvendes således PFS- og OS-data som beskrevet i afsnit 5.7.

3.1 Analyseperspektiv

I overensstemmelse med Medicinrådets metoder har ansøger anvendt et begrænset samfundsperspektiv til sin analyse. Analysen har en tidshorisont på 20 år.

Omkostninger og effekter, der ligger efter det første år, er diskonteret med en rate på 3,5 %.

Medicinrådets vurdering

Medicinrådet accepterer ansøgers valgte tidshorizont, da analysens tidshorizont er så lang, at alle væsentlige forskelle i effekter og omkostninger mellem tucatinib + TRASCAP og TRASCAP er opfanget. Dette indebærer, at forlængelse af tidshorizonten ikke vil påvirke resultaterne i betydelig grad. Medicinrådet accepterer desuden ansøgers valg ift. analyseperspektiv og diskontering.

3.2 Metode, model og antagelser

Ansøger har benyttet en *partitioned survival* model til at estimere de inkrementelle omkostninger og QALY forbundet med behandling med tucatinib + TRASCAP-kombinationen sammenlignet med TRASCAP.

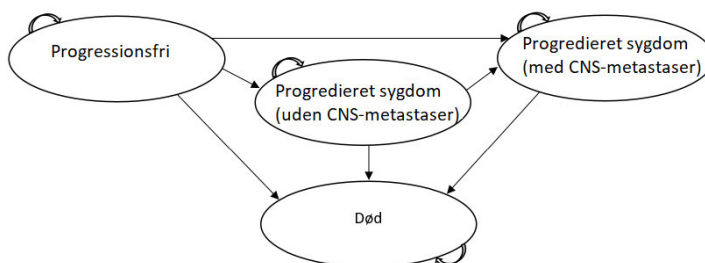
Ansøgers model består af fire stadier: progressionsfri, progredieret sygdom hhv. med og uden CNS-metastaser og stadiet død. Se .

Figur 9 for de forskellige sygdomsstadier, og hvordan patienten kan bevæge sig mellem dem.

Alle patienter starter i sygdomsstadiet progressionsfri overlevelse, hvorfra deres bevægelse gennem modellen bestemmes ud fra ekstrapolerede forløbsdata. Patientens tid i stadiet progressionsfri overlevelse bestemmes ud fra PFS-data fra HER2CLIMB-studiet [1]. Fra progressionsfri overlevelse kan patienten bevæge sig videre til stadiet progredieret sygdom hhv. med og uden CNS-metastaser og til stadiet død. Den samlede tid, patienterne befinder sig i stadiet progredieret sygdom, estimeres ud fra PFS- og OS-data fra HER2CLIMB [1] som den andel af patienter, der hverken befinder sig i stadiet PFS eller stadiet død. Ansøger opdeler desuden tiden i dette stadie i tiden med og uden CNS-metastaser, som estimeres ud fra CNS-PFS-data fra HER2CLIMB [1]. Fra progredieret sygdom kan patienten udelukkende bevæge sig til det absorberende stadie død.

Andelen af patienter i stadiet død bliver estimeret ud fra OS-data fra HER2CLIMB [1].

Figur 9. Beskrivelse af modelstrukturen i ansøgers model

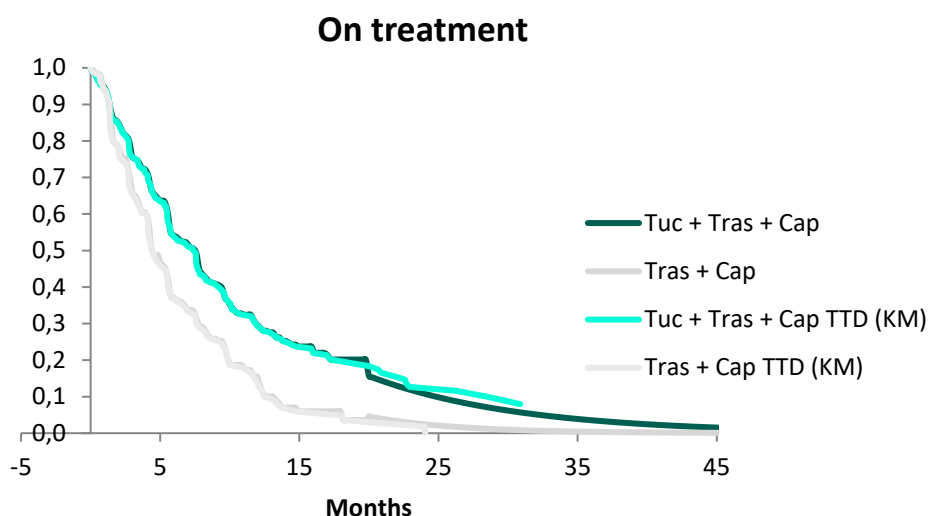


Idet opfølgningen i HER2CLIMB-studiet er kortere end den anvendte tidshorizont, er det nødvendigt at ekstrapolere data. Dette gøres jf. afsnit 5.7.

Udover effektmålene beskrevet i afsnit 5.7 er det også nødvendigt med et estimat for behandlingsvarigheden. Ansøger har baseret behandlingsvarigheden for tucatinib + TRASCAP og

TRASCAP på den gennemsnitlige tid til behandlingsophør fra HER2CLIMB [1]. Ansøger argumenterer for, at data for behandlingens længde er tilstrækkeligt modent til, at det ikke er nødvendigt at ekstrapolere behandlingens længde, men blot anvende *extended mean* fra 20 måneder og frem, hvilket betyder, at behandlingens længde reelt estimeres med en eksponentiel fordeling. Det resulterer i en gennemsnitlig behandlingens længde på 10,8 og 6,6 måneder for hhv. tucatinib + TRASCAP og TRASCAP. Kaplan-Meier-kurven for behandlingens længde er præsenteret i Figur 10.

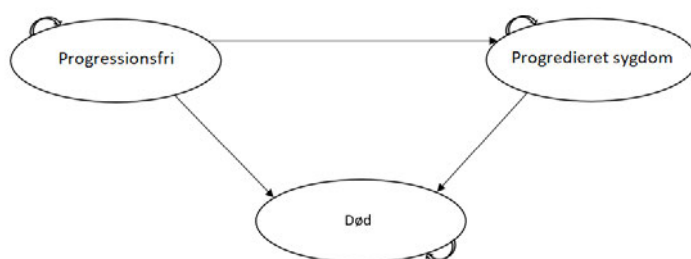
Figur 10: Kaplan-Meier-kurve for behandlingens længde for tucatinib + TRASCAP og TRASCAP



Medicinerådets vurdering

Medicinerådet accepterer grundlæggende ansøgers tilgang vedr. modelstruktur, men vælger ikke at opdele progression i hhv. med og uden CNS-metastaser. Dette skyldes, at Medicinerådet ikke finder det rimeligt at opdele progression i progression med og uden CNS-metastaser, da der er for store usikkerheder ved fortolkning af effektmålet CNS-PFS. Medicinerådet vælger derfor at modellere progression som et samlet stadie og ikke opdelt, se Figur 11, men udfører desuden en følsomhedsanalyse, hvor ansøgers modelstruktur anvendes.

Figur 11. Illustration af modelstrukturen i Medicinerådets hovedanalyse



Medicinerådet accepterer ansøgers tilgang vedr. ekstrapoleret PFS, OS og behandlingsvarighed, men vælger at udføre en følsomhedsanalyse, hvor behandlingslængden er baseret på PFS. Den gennemsnitlige tid i de respektive stadier anvendt til at udregne QALY-gevinsten er præsenteret i Tabel 14 og beskrevet under de respektive effektmål i afsnit 5.7.1.

Tabel 14. Gennemsnitlig varighed af behandling, PFS, progredieret sygdom og OS

Behandling	Behandlingsvarighed [måneder]	PFS [måneder]	PD [Måneder]	OS [måneder]
Gennemsnit				
Tucatinib + TRASCAP	10,8	15,6	24,9	40,5
Placebo + TRASCAP	6,6	7,9	17,7	25,6

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

3.3 Opgørelse af helbredsrelateret livskvalitet

I HER2CLIMB-studiet blev helbredsrelateret livskvalitet indsamlet med det generiske instrument EQ-5D-5L. EQ-5D-5L er et valideret patientrapporteret livskvalitetsværktøj, der måler på fem dimensioner: mobilitet, selvhjulpethed, hverdagsaktiviteter, smerte/ubehag og angst/depression. Hver dimension har fem niveauer, der spænder fra ingen problemer til ekstreme problemer. EQ-5D-5L blev indsamlet ved baseline og i cyklus 3, 5, 7, 9 samt 30 dage efter progression. Frekvensen for indsamlet EQ-5D-5L-data i de respektive cyklusser er præsenteret i Tabel 15, mens baselinekarakteristisk for de patienter, hvor data er indsamlet, er præsenteret i Tabel 27. Ansøger redegør for, at der ikke er systematisk forskel i baselinekarakteristika for de patienter (331 af 616 patienter), hvor EQ-5D-5L er indsamlet for tucatinib + TRASCAP (218 patienter) og TRASCAP (113 patienter). Samtidig argumenterer ansøger for, at der ikke er systematisk forskel i baselinekarakteristika for patienter, hvor der er indsamlet HRQoL, og hvor der ikke er. Derfor vælger ansøger ikke at korrigere EQ-5D-5L for manglende indsamlet data.

Tabel 15. Frekvenser for indsamling af EQ-5D-5L

Tidspunkt	Tucatinib + TRASCAP	TRASCAP
	N = 410	
	Indsamlet ved baseline	Indsamlet ved baseline
	213 (52,0 %)	112 (55,4 %)
Cyclus 3	175/197 (88,8 %)	89/102 (87,3 %)
Cyclus 5	152/191 (79,6 %)	71/88 (80,7 %)
Cyclus 7	130/179 (72,6 %)	54/84 (64,3 %)
Cyclus 9	86/175 (49,1 %)	38/83 (45,8 %)
30 dage efter progression	72/185 (38,9 %)	42/93 (45,2 %)

Tælleren er antal patienter, der har udfyldt EQ-5D-5L i den respektive cyklus. Nævneren er antal patienter, der har udfyldt baseline EQ-5D-5L og fortsat er i behandling.

Ansøger har estimeret en HRQoL for de to sygdomsstadier baseret på de danske præferencevægte [23]. Ansøger har estimeret disse med en *mixed model for repeated measurements*. Ansøger antager, at effekten af bivirkninger på den anvendte HRQoL er inkluderet i det samlede HRQoL-mål, og antager i deres hovedanalyse, at livskvalitet er uafhængig af behandling. De estimerede værdier er præsenteret i Tabel 16.

Tabel 16. HRQoL

	Livskvalitet	Instrument	Præferencevægte
PFS	██████████	EQ-5D-5L	Danske vægte
PD	██████████	EQ-5D-5L	Danske vægte

I ansøgers model er progredieret sygdom (PD) opdelt i patienter med og uden CNS-metastaser, og derfor estimerer ansøger et fald i HRQoL for CNS-metastaser – svarende til det gennemsnitlige fald i livskvalitet ved CNS-metastaser. Dette fald i HRQoL er ligeledes estimeret baseret på HER2CLIMB og danske præferencevægte. Det gennemsnitlige fald i HRQoL ved CNS-metastaser er ██████████

Ansøger har desuden aldersjusteret de anvendte HRQoL, jf. Medicinrådets metodevejledning.

Medicinrådets vurdering

Medicinrådet accepterer ansøgers tilgang vedr. estimering af HRQoL baseret på EQ-5D-5L med danske præferencevægte. Desuden accepterer Medicinrådet, at der anvendes den samme HRQoL for både tucatinib + TRASCAP og TRASCAP, idet der, jf. afsnit 5.7.4, ikke er forskel på livskvalitet mellem de to behandlinger, men Medicinrådet bemærker dog, jf. afsnit 5.7.5, at frekvens og sværhedsgrad ved flere bivirkninger øges ved behandling med tucatinib + TRASCAP sammenlignet med TRASCAP, hvilket derfor ikke vil blive inkluderet i den analyse. Dette vil betyde, at QALY-gevinsten er overestimeret, men dette vurderes dog at have marginal betydning for det endelige resultat. Medicinrådet vurderer desuden, at ca. 40 % af patienter i dansk klinisk praksis vil være i performance status 2, mens der i HER2CLIMB – hvorfra livskvalitet er estimeret – kun er patienter med performance status 0 eller 1. Medicinrådet vurderer derfor, at den anvendte livskvalitet sandsynligvis ligeledes er overestimeret, ift. hvad man vil forvente i dansk klinisk praksis, og dermed overestimeres QALY-gevinsten. Dette bidrager med usikkerhed til analysen. Desuden bemærker Medicinrådet, at kun en lille andel af patienterne har udfyldt EQ-5D-5L for de sene cyklusser og efter progression, hvilket ligeledes bidrager med usikkerhed. Såfremt bivirkninger er årsagen til, at der ikke er indsamlet EQ-5D-5L, vil den estimerede helbredsrelaterede livskvalitet og dermed QALY-gevinsten være overestimeret. Samlet set vurderer Medicinrådet, at der er betydelig usikkerhed vedr. den helbredsrelaterede livskvalitet. Medicinrådet har udført en følsomhedsanalyse, hvor den helbredsrelaterede livskvalitet justeres til den nedre del af konfidensintervallet. For yderligere at undersøge betydningen af de høje observerede HRQoL udføres desuden en følsomhedsanalyse, hvor punkttestimaterne sænkes med 20 %. Givet, at der benyttes EQ-5D-5L-data med danske præferencevægte, er der begrænsede muligheder for at perspektivere den anvendte HRQoL i mangel på publicerede normværdier for den relevante sygdomspopulation.

3.4 Omkostninger

I det følgende præsenteres ansøgers antagelser vedr. omkostningerne ved tucatinib + TRASCAP sammenlignet med TRASCAP. Ansøger har inkluderet lægemiddelomkostninger, hospitalsomkostninger, efterfølgende behandling og patientomkostninger.

3.4.1 Lægemiddelomkostninger

Ansøger har estimeret lægemiddelomkostninger på baggrund af apotekernes indkøbspris (AIP). Doser anvendt i ansøgers analyse er beskrevet i afsnit 4.5, og derudover antager ansøger en RDI som beskrevet i afsnit 5.6, samt at der ikke er betydelig lægemiddelspild hverken ved tucatinib + TRASCAP eller ved TRASCAP.

Medicinrådets vurdering

Medicinrådet accepterer ansøgers tilgang ift. lægemiddelomkostninger. Medicinrådet udskifter desuden AIP med sygehusapotekernes indkøbspris (SAIP), se Tabel 17.

Tabel 17. Anvendte lægemiddelpriser, SAIP (marts 2021), [REDACTED]

	Styrke	Pakningsstørrelse	Pris [DKK]	Kilde
Tucatinib	150 mg	84 stk.	[REDACTED]	Amgros
	50 mg	88 stk.	[REDACTED]	Amgros
Capecitabine	150 mg	60 stk.	[REDACTED]	Amgros
	500 mg	120 stk.	[REDACTED]	Amgros
Trastuzumab	150 mg	1 stk.	[REDACTED]	Amgros

3.4.2 Hospitalsomkostninger

Administrationsomkostninger

Ansøger har inkluderet administrationsomkostninger for tucatinib + TRASCAP og for placebo + TRASCAP og antager, at omkostningerne til administration er identiske for de to behandlinger. Ansøger antager dette, da tucatinib + TRASCAP udover tucatinib, som administreres peroralt og dermed antages ikke at udgøre en omkostning til administration, indeholder de samme lægemidler som komparator (dvs. trastuzumab og capecitabin). Ansøger antager, at omkostningerne til administration af trastuzumab og capecitabin er baseret på et studie fra litteraturen [24], hvor en såkaldt mikrobaseret tilgang er anvendt. Disse omkostninger er fremskrevet til 2021-priser, hvilket udgør 712 DKK.

Ansøger har også inkluderet terminalomkostning dvs. omkostninger til håndtering af et terminalt forløb. Ansøger antager, at terminalomkostninger udgør den samme omkostning som anvendt i Medicinrådets afrapportering vedr. TD-M1 [25], men har ikke redegjort for, hvad ansøger forventer, at denne udgiftspost indeholder.

Monitoreringsomkostninger

Ansøger har inkluderet omkostninger til rutinemæssig monitorering af forskellig karakter. Ansøger antager, at disse omkostninger afhænger af, hvilket stadie patienten er i. Disse monitoreringsbesøg inkluderer både besøg hos onkolog, sygeplejerske, blodprøver, CT-scanning og besøg hos egen læge. Ansøgers antagelser er præsenteret i Tabel 18, men ansøger har ikke redegjort yderligere for de respektive frekvenser, samt hvad disse indeholder.

Tabel 18. Ansøgers antagelser vedr. månedlig frekvenser for monitorering

	PFS	PD	PD med CNS- metastaser	Omkostning	Kilde
	Månedlig frekvens			DKK	
Onkologbesøg	0,5	0,5	0,8	1320	Medicinrådet 2020: Værdisætning af enhedsomkostninger
Specialiseret sygeplejerske	1	1	1	555	Medicinrådet 2020: Værdisætning af enhedsomkostninger
Kommunal sygeplejerske	0,08	0,08	0	555	Medicinrådet 2020: Værdisætning af enhedsomkostninger
Egen læge	0,00	0,8	0	1320	Medicinrådet 2020: Værdisætning af enhedsomkostninger
Stereotaksi	0,0	0,0	0,8	9573	DRG 2021: Gennemsnit af 27MP10 og 27MP12
Blodprøver	1	1	1	230	Rigshospitalets Labportal 2021
Echo-scanning	0,5	0,5	0,5	1823	DRG 2021: 05PR05
CT-scanning	0	0,5	0,5	1835	DRG 2021: 30PR07

*En frekvens på 1 svarer til én gang om måneden, 0,5 svarer til hver anden måned, mens 0,08 svarer til én gang årligt.

Medicinrådets vurdering

Medicinrådet accepterer ansøgers antagelser vedr. administration af hhv. tucatinib + TRASCAP og TRASCAP, men Medicinrådet accepterer ikke ansøgers antagelser vedr. terminalomkostninger, da ansøger ikke konkret har specificeret, hvad det forventes, at disse indeholder.

Medicinrådet vurderer, at ansøgers tilgang vedr. monitorering er rimelig, men at frekvenserne ikke afspejler klinisk praksis, og vælger derfor at justere disse, se Tabel 19.

Tabel 19. Medicinrådets antagelser vedr. månedlig frekvenser for monitorering

	PFS	PD	Omkostning [DKK]	Kilde
Månedlig frekvens				
Onkologbesøg	Én gang om måneden	Én gang om måneden	1320	Medicinrådet 2020: Værdisætning af enhedsomkostninger
Specialiseret sygeplejerske	Hver 3. uge	Hver 3. uge	555	Medicinrådet 2020: Værdisætning af enhedsomkostninger
Blodprøver	Én gang om måneden	Én gang om måneden	230	Rigshospitalets Labportal 2021
Echo-scanning	Hver 3. måned	Hver 3. måned	1823	DRG 2021: 05PR05
CT-scanning	Hver 3. måned	Aldrig	1835	DRG 2021: 30PR07

*En frekvens på 1 svarer til én gang om måneden, 0,5 svarer til hver anden måned.

3.4.3 Bivirkningsomkostninger

Ansøger har inkluderet omkostninger forbundet med håndtering af bivirkninger og har inkluderet disse som en engangsomkostninger ved behandlingsstart (dvs. første cyklus). Ansøger anvender behandlingsrelaterede uønskede hændelser som proxy for bivirkninger og inkluderer kun omkostninger til håndtering af bivirkninger af grad 3+, hvor incidensen er højere end 2 % for både tucatinib + TRASCAP og TRASCAP. Disse er præsenteret i afsnit 5.7.5 Ansøger anvender DRG-takster til at estimere omkostningerne vedr. de respektive bivirkninger, se Tabel 20.

Tabel 20. Ansøgers estimat vedr. omkostninger til håndtering af bivirkninger

	Omkostninger [DKK]	Kilde
Hånd-fod-syndrom	13.366	DRG-2021: 21MA07
Diarré	22.115	DRG-2021: 06MA10
Øget alanin amino-transferase	13.366	DRG-2021: 21MA07
Træthed	3.987	DRG-2021: 23MA03
Øget aspartat amino-transferase	13.366	DRG-2021: 21MA07
Anæmi	69.514	DRG-2021: 16MP06
Kvalme	5.130	DRG-2021: 06MA11

	Omkostninger [DKK]	Kilde
Opkast	22.115	DRG-2021: 06MA10
Betændelse i munden	1.186	DRG-2021: 03MA09

Medicinerådets vurdering

Medicinerådet vurderer, at ansøgers antagelser vedr. omkostninger til håndtering af bivirkninger er betydelig overestimeret. Medicinerådet vurderer, at flere af de uønskede hændelser enten ikke vil udgøre en omkostning eller vil udgøre en minimal omkostning – f.eks. omkostninger til øget ASAT og ALAT. Desuden vurderer Medicinerådet, at ansøgers anvendte omkostninger til flere af de øvrige omkostninger vil være overestimeret, og derfor vælger Medicinerådet at justere disse. Medicinerådet vælger at anvende omkostninger præsenteret i Tabel 21.

Tabel 21. Medicinerådets antagelser vedr. omkostninger til håndtering af bivirkninger

	Omkostninger [DKK]	Kilde
Hånd-fod-syndrom	1.735	DRG 2021 – 09MA98
Diarré	1.735	DRG 2021 – 09MA98
Øget alanin amino-transferase	0	Antagelse
Træthed	1.735	DRG 2021 – 09MA98
Øget aspartat amino-transferase	0	Antagelse
Anæmi	55.059	DRG-2021: 16MA05+ DRG 16MP06
Kvalme	1.735	DRG 2021 – 09MA98
Opkast	1.735	DRG 2021 – 09MA98
Betændelse i munden	1.186	DRG-2021: 03MA09

3.4.4 Efterfølgende behandlinger

Ansøger har også inkluderet omkostninger vedr. efterfølgende behandling. Ansøger antager her, at patienter vil modtage behandling med enten trastuzumab, lapatinib, vinorelbin, eribulin eller pertuzumab. Disse andele er estimeret af ansøger baseret på interview med [REDACTED]. Ansøger anvender ekstern litteratur til at estimere behandlingens længde for de efterfølgende behandlinger. Andele og behandlingens længde er præsenteret i Tabel 22.

Tabel 22. Ansøgers antagelse vedr. andelen af patienter, der modtager efterfølgende behandling

	Tucatinib + TRASCAP [%]	TRASCAP [%]	Gennemsnitlig behandlingslængde [Måneder]	Kilde
Trastuzumab	70	70	5,7	[1]
Lapatinib*	15	15	4,4	[26]
Vinorelbin*	35	35	8,7	[27]
Eribulin	20	20	4,5	[28]
Pertuzumab	4	4	10,3	[29]

*Disse gives i kombination med trastuzumab.

Medicinerådets vurdering

Medicinerådet vurderer, at ansøgers antagelser vedr. fordeling af de respektive efterfølgende behandlinger ikke afspejler dansk klinisk praksis. Samtidig vurderer Medicinerådet, at der er stor usikkerhed vedr. de anvendte behandlingslængder, da der ikke foreligger data til at dokumentere behandlingslængder efter tucatinib + TRASCAP. Derfor ekskluderer Medicinerådet efterfølgende behandling fra hovedanalysen, men udfører en følsomhedsanalyse, hvor ansøgers antagelser anvendes.

3.4.5 Patientomkostninger

Ansøger har inkluderet patientomkostninger i modellen, som er estimeret på baggrund af administrations- og monitoreringsbesøg på hospitalet, jf. afsnit 6.4.2. Patientomkostningerne inkluderer patientens effektive tid på hospitalet, ventetid og transporttid. Ansøger antager, at både patienttiden og transporttiden udgør én time ved hvert hospitalsbesøg.

Ansøger anvender en enhedsomkostning for patienttid på 180 DKK pr. time og transportomkostninger på 100 DKK pr. besøg, jf. Medicinerådets værdisætning af enhedsomkostninger.

Medicinerådets vurdering

Medicinerådet accepterer ansøgers tilgang, men justerer enhedsomkostningen for patienttid til 179 DKK.

3.5 Opsummering af ændringer fra ansøgers analyse til Medicinrådets hovedanalyse

Antagelser	Ansøger	Medicinrådet	Begrundelse
Inkluderede omkostninger	Lægemiddelomkostninger	Lægemiddelomkostninger	Afsnit 6.4
	Hospitalsomkostninger	Hospitalsomkostninger	
	Bivirkningsomkostninger	Bivirkningsomkostninger	
	Omkostninger ved efterfølgende behandling	Patient- og transportomkostninger	
	Patient- og transportomkostninger		
	Terminalomkostninger		
Andre væsentlige antagelser	Efterfølgende linje inkluderet	Efterfølgende linje <u>ekskluderet</u>	Afsnit 6.4.4
	Progression opdelt i hhv. CNS-metastaser og uden CNS-metastaser	Progression <u>ikke</u> opdelt i hhv. CNS-metastaser og uden CNS-metastaser	

3.6 Resultater

3.6.1 Resultat af Medicinrådets hovedanalyse

I Medicinrådets hovedanalyse estimeres den gennemsnitlige QALY-gevinst pr. patient ved ibrugtagning af tucatinib + TRASCAP til 0,82 QALY, mens den gennemsnitlige inkrementelle omkostning pr. patient bliver ca. [REDACTED] DKK. Dermed bliver de inkrementelle omkostninger per vundne QALY (ICER) ca. [REDACTED] DKK. Er analysen udført med AIP, bliver den inkrementelle omkostning pr. patient ca. 756.000 DKK, hvilket resulterer i en ICER på ca. 920.000 DKK. Resultaterne fra Medicinrådets hovedanalyse er præsenteret i Tabel 23.

QALY-gevinsten (0,82 QALY) skyldes næsten udelukkende, at tucatinib + TRASCAP øger tiden til død.

Tabel 23. Resultatet af Medicinrådets hovedanalyse ved sammenligning med tucatinib + TRASCAP og TRASCAP, diskonterede tal

	Tucatinib + TRASCAP	TRASCAP	Forskel
Lægemiddelomkostninger			
Hospitalsomkostninger	124.378 DKK	80.781 DKK	43.597 DKK
Patientomkostninger	135.029 DKK	89.637 DKK	45.392 DKK
Totale omkostninger			
Totale leveår	3,01	2,00	1,01
Totale QALY	2,41	1,59	0,82

Inkrementelle omkostninger per vundet leveår (ICER)	Beregnet med AIP	749.253 DKK
	Beregnet med SAIP	
Inkrementelle omkostninger per vundet QALY (ICER)	Beregnet med AIP	920.239 DKK
	Beregnet med SAIP	

3.6.2 Medicinrådets følsomhedsanalyser

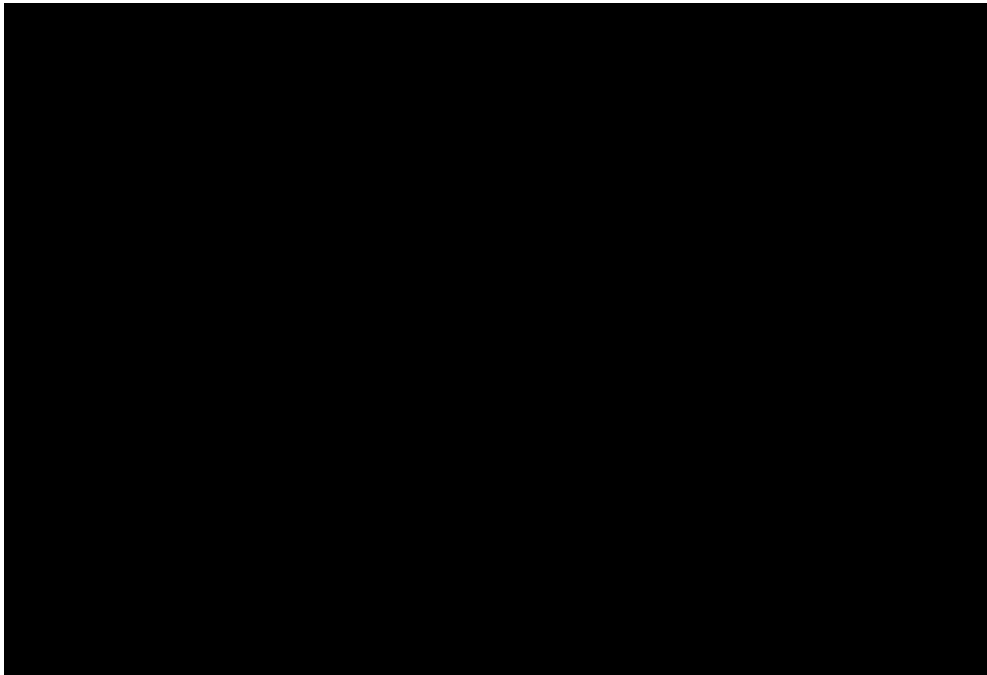
Deterministiske følsomhedsanalyser

Ansøger har udarbejdet en lang række følsomhedsanalyser, hvor effekten af variation i forskellige parametre undersøges. Som udgangspunkt varieres modellens parametre til det øvre og nedre konfidensinterval. For parametre uden konfidensinterval, anvender ansøger en 20 % variation i den relevante parameter. Medicinrådet præsenterer kun de følsomhedsanalyser, som Medicinrådet vurderer er relevante. Desuden vælger Medicinrådet at udføre følsomhedsanalyser, hvor den parametriske fordeling anvendt til ekstrapolering varieres, en følsomhedsanalyse, hvor behandlingens længde er baseret på PFS, en følsomhedsanalyse, hvor efterfølgende behandling inkluderes, samt en følsomhedsanalyse, hvor stadiet progressionsfri-overlevelse opdeles i hhv. med og uden CNS-metastaser. Det er de følsomhedsanalyser, som Medicinrådet vurderer er mest usikre eller har stor indflydelse på resultatet. Følsomhedsanalyserne er præsenteret i Tabel 24.

Tabel 24. Resultatet af Medicinrådets følsomhedsanalyse sammenlignet med hovedanalysen, DKK

Parameter	Følsomhedsanalyse	Inkrementelle QALY	Inkrementelle omkostninger (DKK)	ICER
Resultatet af hovedanalysen		0,82	██████	██████
HRQoL	Nedre værdi i konfidensintervallet	0,79	██████	██████
	-20 %	0,66	██████	██████
RDI – tucatinib	Fuld dosis	0,82	██████	██████
	-20 %	0,82	██████	██████
Parametrisk ekstrapolering af OS for både tucatinib + TRASCAP og TRASCAP	Weibull-fordeling	0,51	██████	██████
	Generaliseret gamma fordeling	0,44	██████	██████
	Gompertz-fordeling	0,39	██████	██████
	Log-normal fordeling	1,15	██████	██████
Parametrisk ekstrapolering af PFS for både tucatinib + TRASCAP og TRASCAP	Weibull-fordeling	0,81	██████	██████
	Generaliseret gamma fordeling	0,81	██████	██████
	Gompertz-fordeling	0,81	██████	██████
	Log-logistisk fordeling	0,82	██████	██████
Behandlingslængde	Behandlingslængde er lig med PFS	0,82	██████	██████
Hospitalsomkostninger (både før og efter progression)	+20 %	0,82	██████	██████
	-20 %	0,82	██████	██████
Opdeling af progression i hhv. med og uden CNS-metastaser	Opdeling PFS og utility opdelt i hhv. med og uden CNS-metastaser	0,85	██████	██████
Inkludering af efterfølgende behandling		0,82	██████	██████

Ansøger har også udarbejdet en analyse, der viser den forventede ICER for tucatinib + TRASCAP beregnet ved forskellige rabatter ift. til den nuværende pris. Ansøger har indsendt denne baseret på AIP, jf. Medicinrådets metodevejledning, men Medicinrådet præsenterer analysen baseret på nuværende pris dvs. SAIP, se Figur 12.



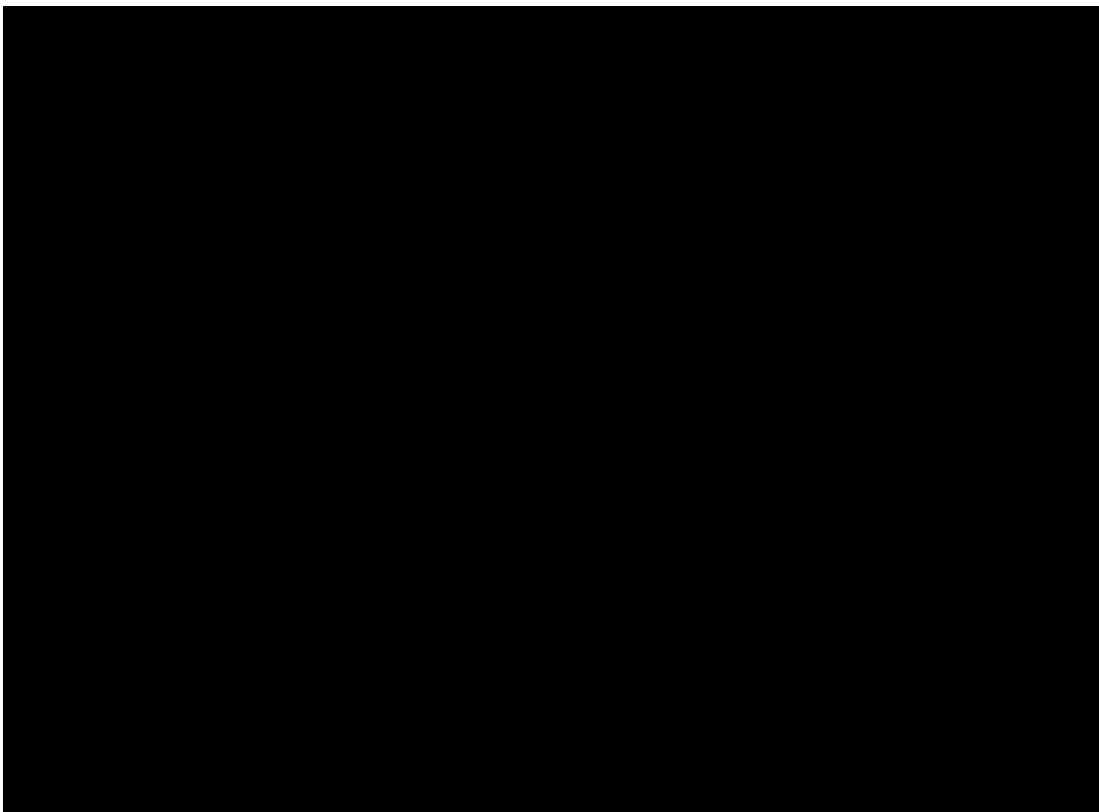
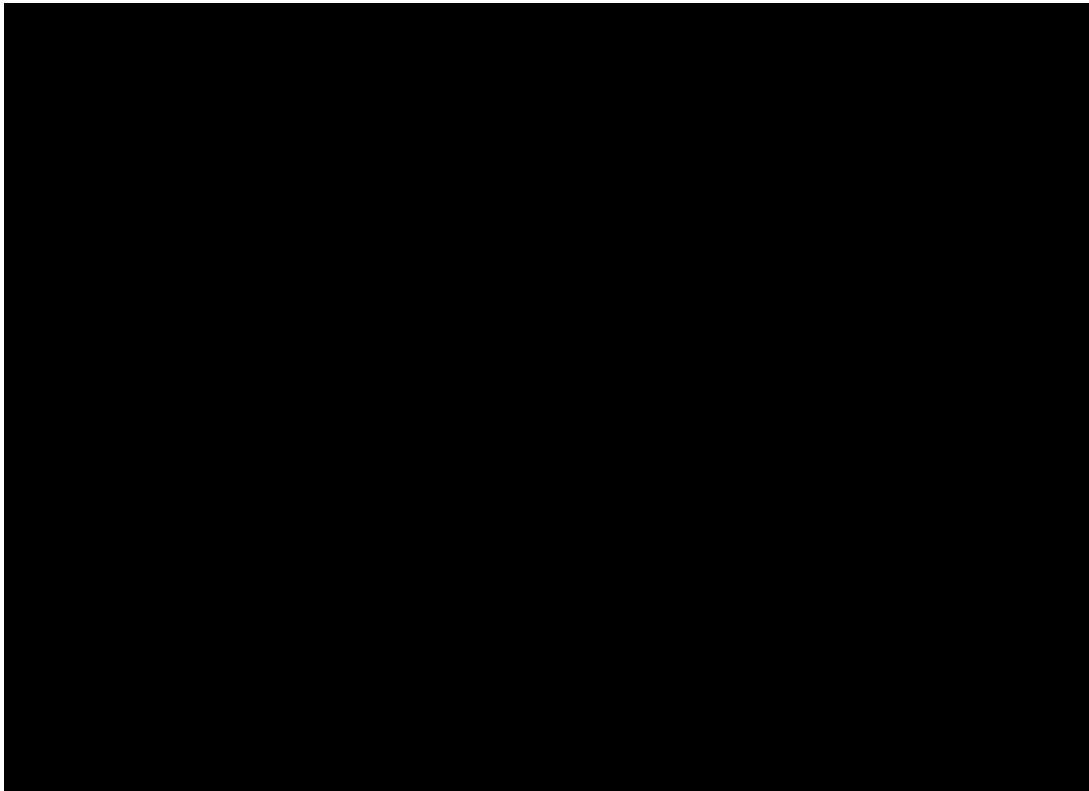
Probabilistisk følsomhedsanalyse

Ansøger har udført en probabilistisk følsomhedsanalyse (PSA). I en PSA benyttes plausible sandsynlighedsfordelinger som input i modellen fremfor at benytte konkrete punktestimater. Modellens resultater simuleres et stort antal gange ved brug af Monte Carlo simulering for at estimere den samlede usikkerhed for alle parametre på en gang.

I ansøgers PSA inkluderes der blandt andet de centrale parametre OS, PFS, HRQoL og behandlingens længde. Den fulde liste over inkluderede parametre og sandsynlighedsfordelinger findes i Tabel 28 i bilag.

En illustration af spredningen på de enkelte simuleringer er præsenteret i [redacted]. [redacted] præsenterer sandsynligheden for, at tucatinib + TRASCAP vil være omkostningseffektivt givet forskellige niveauer af betalingsvillighed per QALY baseret på resultaterne præsenteret i [redacted].

I tolkningen af de præsenterede resultater er det vigtigt at pointere, at denne analyse udelukkende analyserer usikkerheden i parameterestimaterne. Analysen adresserer altså ikke centrale usikkerheder såsom valg af parametrisk fordeling til ekstrapolering af samlet overlevelse og progressionsfri overlevelse. Da antagelser omkring ekstrapolering har helt central betydning for resultatet af den sundhedsøkonomiske analyse, bør resultaterne af PSA'en ses i sammenhæng med de deterministiske følsomhedsanalyser, hvor disse usikkerheder belyses.



4. Budgetkonsekvenser

Budgetkonsekvenserne pr. år er baseret på antagelsen om, at tucatinib + TRASCAP vil blive anbefalet som mulig standardbehandling. Man ser derfor på to scenarier:

- Tucatinib + TRASCAP bliver anbefalet som mulig standardbehandling af Medicinrådet til indikationen, som denne analyse omhandler.
- Tucatinib + TRASCAP bliver ikke anbefalet som mulig standardbehandling.

Budgetkonsekvenserne udgør forskellen mellem de samlede omkostninger i de to scenarier.

4.1 Estimat af patientantal og markedsandel

Ansøger har konsulteret overlæge [REDACTED] ift. incidensen af HER2-positiv brystkræft og har baseret på dette antaget, at ca. 200 patienter årligt bliver diagnosticeret, hvoraf 56 % vil nå tredje linje og dermed være kandidater til tucatinib-kombinationen. Det svarer til, at der årligt vil være 112 patienter, der kandiderer til behandling med tucatinib + TRASCAP. Derudover antager ansøger, at tucatinib + TRASCAP vil opnå et markedsoptag på 50 % i det første år, hvorefter det årlige markedsoptag vil stige med 5 % om året indtil år 5, hvor markedsoptaget vil være 70 %. Det svarer til 56 patienter i det første år, mens det i år 5 vil være 78 patienter. Ansøger antager desuden, at tucatinib + TRASCAP ikke vil opnå et markedsoptag, såfremt tucatinib + TRASCAP ikke bliver anbefalet. Ansøger antager, at ingen af de nuværende/eksisterende patienter vil modtage tucatinib + TRASCAP.

Medicinrådets vurdering af ansøgers budgetkonsekvensanalyse

Medicinrådet estimerer at patientantallet vil være 102, og at markedsoptaget for tucatinib + TRASCAP vil være hurtigere end antaget af ansøger. Medicinrådet forventer 50 % det første år, mens det allerede fra år 2 vil have et markedsoptag på 70 %, hvilket svarer til 71 patienter årligt, hvorimod tucatinib + TRASCAP ikke vil opnå et markedsoptag, såfremt at tucatinib + TRASCAP ikke anbefales, se Tabel 25. Medicinrådet forventer, at der vil være en række patienter i senere linjer end tredje, som vil være kandidater til tucatinib + TRASCAP, men Medicinrådet vurderer, at dette antal er vanskeligt at kvantificere, og vælger derfor ikke at inkludere disse patienter.

Medicinrådet er opmærksomme på, at 20 % af patienterne i dag får taxanbaseret kemoterapi i kombination med trastuzumab og ikke TRASCAP. Taxanbaseret kemoterapi i kombinationen med trastuzumab er ligeværdige ift. effekt med TRASCAP, men omkostningerne vil dog være anderledes. For at undgå yderligere kompleksitet antages det blot, at 100 % af patienterne i dag modtager TRASCAP. [REDACTED]

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

	År 1	År 2	År 3	År 4	År 5
Anbefales					
Tucatinib + TRASCAP	51	71	71	71	71
TRASCAP	51	31	31	31	31
Total	112	112	112	112	112
Anbefales ikke					
Tucatinib + TRASCAP	0	0	0	0	0
TRASCAP	112	112	112	112	112
Total	112	112	112	112	112

4.2 Resultat af budgetkonsekvensanalysen

Medicinrådet har korrigeret følgende estimater i sin budgetkonsekvensanalyse i forhold til ansøgers budgetkonsekvensanalyse:

- Markedsotaget stiger til 70 % allerede fra år 2.

Medicinrådet estimerer, at anvendelse af tucatinib + TRASCAP vil resultere i budgetkonsekvenser på ca. [REDACTED] DKK i år 5. Resultatet er præsenteret i Tabel 26.

Er analysen udført med AIP, bliver budgetkonsekvenserne ca. 50,0 mio. DKK i år 5.

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

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

5. Diskussion

Medicinerådet estimerer, at behandling med tucatinib + TRASCAP giver en QALY-gevinst på 0,82 QALY, mens de inkrementelle omkostninger forbundet med behandling er ca. [REDACTED] DKK sammenlignet med TRASCAP. Dette resulterer i en ICER på ca. [REDACTED] DKK. Estimererne er dog behæftet med usikkerhed.

Der estimeres en QALY-gevinst på 0,82, som næsten udelukkende skyldes den øgede overlevelse ved behandling med tucatinib + TRASCAP. Disse estimerer er usikre, både hvad angår de ekstrapolerede kurver og helbredsrelateret livskvalitet.

Som tidligere beskrevet giver datagrundlaget usikkerhed på effektestimererne for OS og PFS. Usikkerheden kommer bl.a. af, at studiepopulationen i HER2CLIMB består af patienter i performance status 0 og 1, af en stor andel med stabile hjernemetastaser og af ca. 6 %, der tidligere er behandlet med lapatinib. Det bidrager med indirekthed ift. den danske population af brystkræftpatienter, for hvem tucatinib er indiceret. HER2CLIMB er et fase II-studie med en opfølgningstid på 14 måneder og er i højere grad designet til at adressere andre effektmål end patientrelevante effektmål såsom: overlevelse, livskvalitet og sikkerhed. Det har et relativt lille antal patienter inkluderet – taget den store population af patienter med metastatisk HER2-positiv brystkræft i betragtning. Effektestimerer på OS (jf. afsnit 4.6.2) er umodne og kun delvist modne på PFS (jf. afsnit 4.6.3), hvilket bidrager med usikkerhed. Usikkerhederne på OS og PFS trækkes med over og øges, når effektestimererne ekstrapoleres til beregning af en eventuel QALY-gevinst ved behandling med tucatinib + TRASCAP fremfor TRASCAP.

Ekstrapolering af effektestimerer fra HER2CLIMB er nødvendig, da opfølgningen i studiet er kortere end tidshorizonten i den sundhedsøkonomiske model. Tiden til progression og død i modellen afhænger derfor meget af effektestimererne fra det kliniske studie og den anvendte fordeling benyttet til ekstrapolering. Følsomhedsanalyser viser, at disse forskellige tilgange kan ændre den gennemsnitlige tid til progression og død betydeligt og dermed også ændre QALY-gevinsten. Følsomhedsanalyserne viser, at hvis OS ekstrapoleres med andre (både klinisk og statistisk) plausible parametriske funktioner (Weibull og generaliseret gamma) vil ICER'eren stige til hhv. ca. 735.000 og [REDACTED] DKK per QALY. Resultatet af hovedanalysen resulterer altså i en ICER, der ligger i den [REDACTED] af mulige scenarier.

QALY-gevinsten er også usikker, hvad angår helbredsrelateret livskvalitet, idet HER2CLIMB ikke har statistisk styrke til en formel sammenligning af livskvaliteten mellem tucatinib + TRASCAP og placebo + TRASCAP.

Livskvaliteten er estimeret baseret på EQ-5D-5L-data fra HER2CLIMB, hvilket er Medicinerådets foretrukne tilgang til estimering af helbredsrelateret livskvalitet, men Medicinerådet vurderer dog, at ca. 40 % af patienter i dansk klinisk praksis vil være i performance status 2, mens der i HER2CLIMB kun er patienter med performance status 0 eller 1. Medicinerådet vurderer derfor, at de anvendte data på livskvalitet sandsynligvis er overestimeret, ift. hvad man vil forvente i dansk klinisk praksis. Dette bidrager med usikkerhed til analysen og medfører underestimering af ICER'eren. Desuden bemærker Medicinerådet, at kun en lille andel af patienterne har udfyldt EQ-5D-5L for de sene cyklusser og efter progression, hvilket ligeledes bidrager med usikkerhed.

Såfremt bivirkninger er årsag til, at der ikke er indsamlet EQ-5D-5L, vil den helbredsrelaterede livskvalitet være overestimeret og ICER'eren være underestimeret.

Yderligere usikkerheder består af den grundlæggende modelstruktur. I Medicinrådets hovedanalyse er progression ikke opdelt i hhv. CNS-metastaser og uden CNS-metastaser, da Medicinrådet vurderer, at data for CNS-PFS er for usikkert og svært at fortolke. Effektmålet er sammensat og ikke korreleret til hverken OS eller PFS, og samtidig vurderer Medicinrådet, at størstedelen af patienter i studiet har asymptomatiske hjernemetastaser, som ikke ville blive opdaget i dansk klinisk praksis. Såfremt at det vurderes, at tucatinib + TRASCAP har en effekt på CNS-progression og samtidig på den helbredsrelaterede livskvalitet, da vil QALY-gevinsten ved tucatinib + TRASCAP være underestimeret. Medicinrådet har udført en følsomhedsanalyse, hvor ansøgers antagelser vedr. effekt på CNS-metastaser og helbredsrelateret livskvalitet ved CNS-metastaser anvendes, og her [REDACTED] QALY-gevinsten ved tucatinib + TRASCAP kun marginalt.

På omkostningssiden er de inkrementelle omkostninger næsten udelukkende drevet af lægemiddelomkostningerne for tucatinib. Lægemiddelomkostningerne er baseret på den gennemsnitlige behandlingstid fra HER2CLIMB, hvor data er relativt modne. Det betyder, at der er mindre usikkerhed vedr. de konkrete (lægemiddel)omkostninger.

6. Referencer

1. Murthy RK, Loi S, Okines A, Paplomata E, Hamilton E, Hurvitz SA, et al. Tucatinib, Trastuzumab, and Capecitabine for HER2-Positive Metastatic Breast Cancer. *N Engl J Med*. 2020;382(7):597–609.
2. NORDCAN. Association of the Nordic Cancer. Kræftstatistik: Nøgetal og figurer_brystkræft. 2019.
3. Notkin A, Graversen A. kræftensbekaempelse.
4. Group DBCC. Medicinsk behandling. 2019;2005:1–49.
5. Retningslinjerne M. Patologi - DBCG. 2017;1–37.
6. 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):dju048–dju048.
7. Gianni L, Pienkowski T, Im YH, Tseng LM, Liu MC, Lluch A, et al. 5-year analysis of neoadjuvant pertuzumab and trastuzumab in patients with locally advanced, inflammatory, or early-stage HER2-positive breast cancer (NeoSphere): a multicentre, open-label, phase 2 randomised trial. *Lancet Oncol*. 2016;17(6):791–800.
8. Von Minckwitz G, Huang CS, Mano MS, Loibl S, Mamounas EP, Untch M, et al. Trastuzumab emtansine for residual invasive HER2-positive breast cancer. *N Engl J Med*. 2019;380(7):617–28.
9. Rådet for Anvendelse af Dyr Sygehusmedicin (RADS). Baggrundsnotat for anti-HER2 behandling af brystkræft. København; 2016.
10. European Medicines Agency. Tukysa - EPAR. 2020;(0):1–2.
11. Group DBCC. DBCG Retningslinjer - Behandling af cancer mammae med fjernmetastaser. Februar 2019. www.dbcg.dk. 2018;1–40.
12. Takano T, Tsurutani J, Takahashi M, Yamanaka T, Sakai K, Ito Y, et al. A randomized phase II trial of trastuzumab plus capecitabine versus lapatinib plus capecitabine in patients with HER2-positive metastatic breast cancer previously treated with trastuzumab and taxanes: WJOG6110B/ELTOP. *Breast*. 2018;40:67–75.
13. Seligmann JF, Wright-Hughes A, Pottinger A, Velikova G, Oughton JB, Murden G, et al. Lapatinib plus Capecitabine versus Trastuzumab plus Capecitabine in the Treatment of Human Epidermal Growth Factor Receptor 2-positive Metastatic Breast Cancer with Central Nervous System Metastases for Patients Currently or Previously Treated with Trastu. *Clin Oncol*. 2020;32(10):656–64.
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. *N Engl J Med*. 2015;372(8):724–34.
15. 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 Véronique. *Lancet Oncol*. 2017;18(6):732–42.
16. Pivot X, Manikhas A, Zurawski B, Chmielowska E, Karaszewska B, Allerton R, et al. CEREBEL (EGF111438): A phase III, randomized, open-label study of lapatinib plus capecitabine versus trastuzumab plus capecitabine in patients with human epidermal growth factor receptor 2-positive metastatic breast cancer. *J Clin Oncol*. 2015;33(14):1564–73.
17. Saura C, Oliveira M, Feng Y, Dai M, Chen S. Neratinib Plus Capecitabine Versus Lapatinib Plus Capecitabine in HER2-Positive Metastatic Breast Cancer Previously Treated With \pm 2 HER2-Directed Regimens : Phase III NALA Trial abstract. 38(27).
18. Saura C, Oliveira M, Feng Y-H, Dai M-S, Chen S-W, Hurvitz SA, et al. Neratinib Plus

- Capecitabine Versus Lapatinib Plus Capecitabine in HER2-Positive Metastatic Breast Cancer Previously Treated With ≥ 2 HER2-Directed Regimens: Phase III NALA Trial. *J Clin Oncol.* 2020;38(27):3138–49.
19. Rugo HS, Im SA, Cardoso F, Cortés J, Curigliano G, Musolino A, et al. Efficacy of Margetuximab vs Trastuzumab in Patients with Pretreated ERBB2-Positive Advanced Breast Cancer: A Phase 3 Randomized Clinical Trial. *JAMA Oncol.* 2021;7(4):573–84.
 20. Modi S, Saura C, Yamashita T, Park YH, Kim S-B, Tamura K, et al. Trastuzumab Deruxtecan in Previously Treated HER2-Positive Breast Cancer. *N Engl J Med.* 2020;382(7):610–21.
 21. 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 Off J Eur Soc Med Oncol.* 2016;27(6):1029–34.
 22. Mueller V, Wardley A, Paplomata E, Hamilton E, Zelnak A, Fehrenbacher L, et al. Preservation of quality of life in patients with human epidermal growth factor receptor 2-positive metastatic breast cancer treated with tucatinib or placebo when added to trastuzumab and capecitabine (HER2CLIMB trial). *Eur J Cancer.* 2021;153:223–33.
 23. 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 Heal Econ Heal Policy* 2021 194. 2021;19(4):579–91.
 24. Sørensen J. Analyse af forskelle i ressourceforbrug og omkostninger ved intravenøs og subkutan administration af Herceptin til behandling af HER2 positiv brystkræft. *Hosp (Lond 1886).* 2014;(978).
 25. Baggrund for Medicinrådets anbefaling af trastuzumab emtansin til behandling af tidlig HER2+ brystkræft.
 26. Verma S, Miles D, Gianni L, Krop IE, Welslau M, Baselga J, et al. Trastuzumab Emtansine for HER2-Positive Advanced Breast Cancer. <http://dx.doi.org/101056/NEJMoa1209124>. 2012;367(19):1783–91.
 27. Stravodimou A, Zaman K, Voutsadakis IA. Vinorelbine with or without Trastuzumab in Metastatic Breast Cancer: A Retrospective Single Institution Series. *ISRN Oncol.* 2014;2014:1–7.
 28. Third-Line Eribulin Effective, Safe in Metastatic Breast Cancer.
 29. A U, M R, SA I, ACS R, I L, G T, et al. Randomized Phase III Trial of Trastuzumab Plus Capecitabine With or Without Pertuzumab in Patients With Human Epidermal Growth Factor Receptor 2-Positive Metastatic Breast Cancer Who Experienced Disease Progression During or After Trastuzumab-Based Therapy. *J Clin Oncol.* 2017;35(26):3030–8.

7. Sammensætning af fagudvalg

Medicinerådets fagudvalg vedrørende brystkræft

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

Sammensætning af fagudvalg	
Formand	Indstillet af
Hanne Melgaard Nielsen <i>Overlæge</i>	Lægevidenskabelige Selskaber
Medlemmer	Udpeget af
Tamás Lörincz <i>Overlæge</i>	Region Nordjylland
Julia Kenholm <i>Overlæge</i>	Region Midtjylland
Jeanette Dupont Jensen <i>Overlæge</i>	Region Syddanmark
Alexey Lodin <i>Afdelingslæge</i>	Region Sjælland
Maja Vestmø Maraldo <i>Afdelingslæge</i>	Region Hovedstaden
Philip Hojrizi <i>Farmaceut</i>	Dansk Selskab for Sygehusapoteksledelse
Marie Lund <i>Afdelingslæge</i>	Dansk Selskab for Klinisk Farmakologi
Iben Kümler <i>Afdelingslæge</i>	Danish Breast Cancer Cooperative Group (DBCg)
Eva Balslev <i>Overlæge</i>	Inviteret af formanden
Guri Spiegelhauer <i>Sygeplejerske</i>	Dansk Sygepleje Selskab
Marianne Johansson <i>Patient/patientrepræsentant</i>	Danske Patienter
<i>Patient/patientrepræsentant</i>	Danske Patienter

Medicinrådets sekretariat

Medicinrådet

Dampfærgevej 21-23, 3. sal

2100 København Ø

+45 70 10 36 00

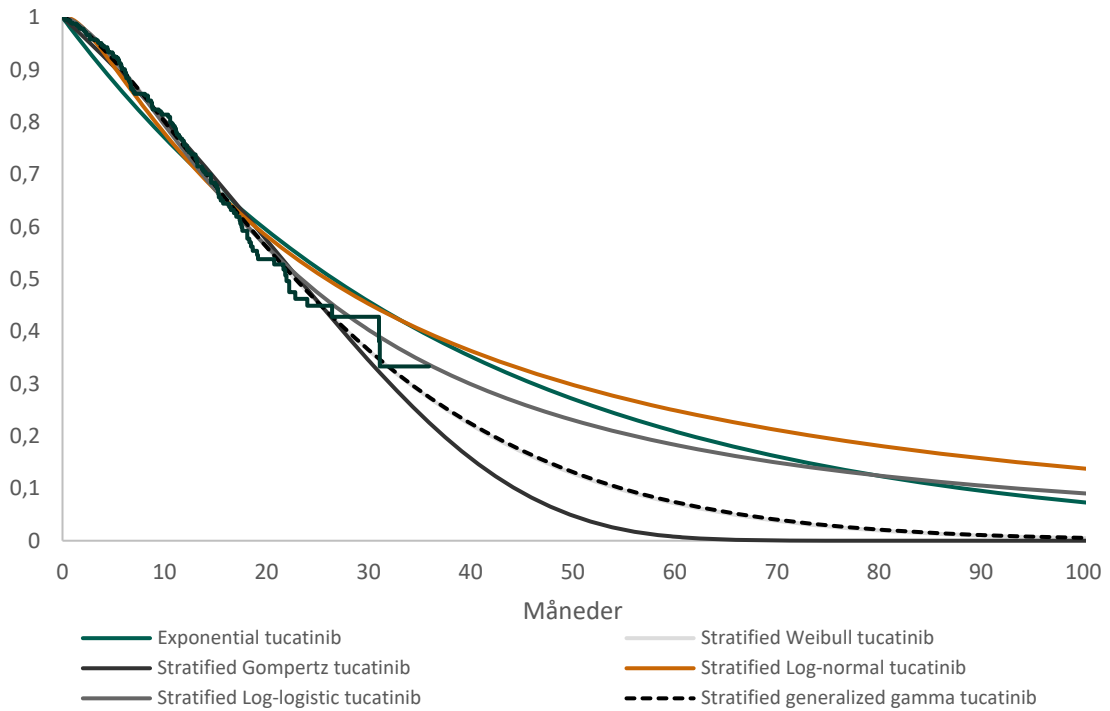
medicinraadet@medicinraadet.dk

8. Versionslog

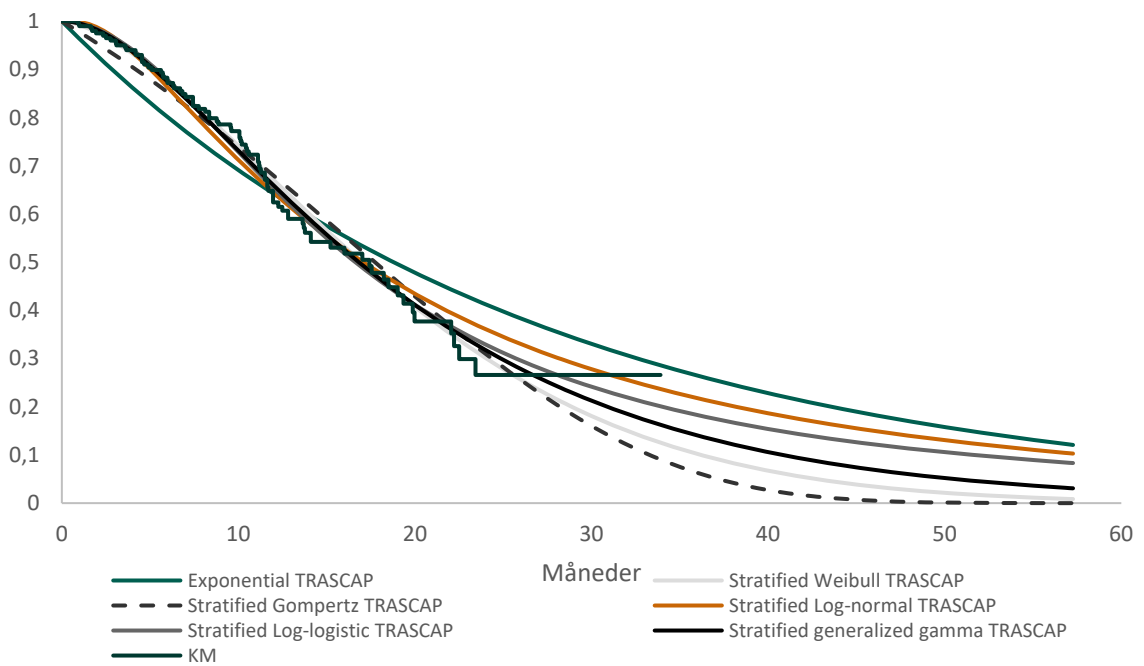
Versionslog		
Version	Dato	Ændring
1.1	22. juni 2022	Opdaterede in- og eksklusionskriterier i anbefalingen.
1.0	23. marts 2022	Godkendt af Medicinrådet.

9. Bilag

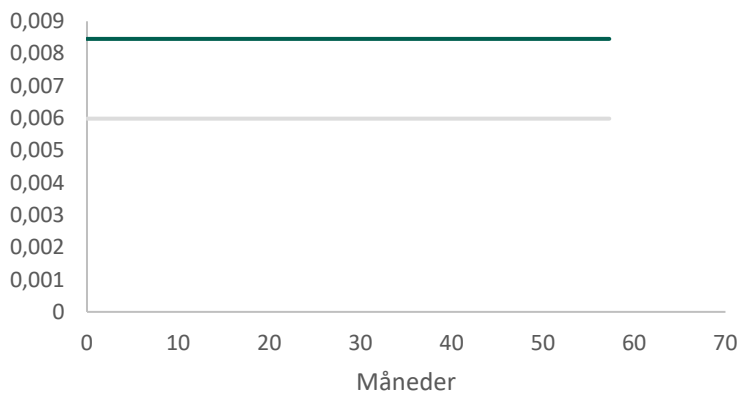
Figur 15. Øvrige ekstrapolerede OS-kurver for tucatinib + TRASCAP-kombinationen



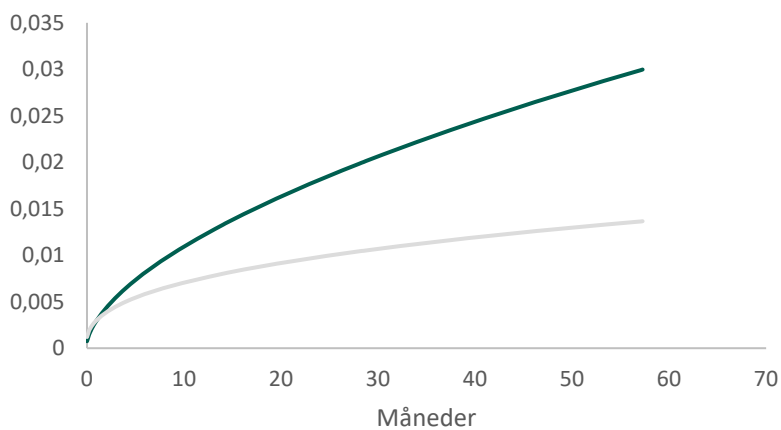
Figur 16. Øvrige ekstrapolerede OS-kurver for TRASCAP



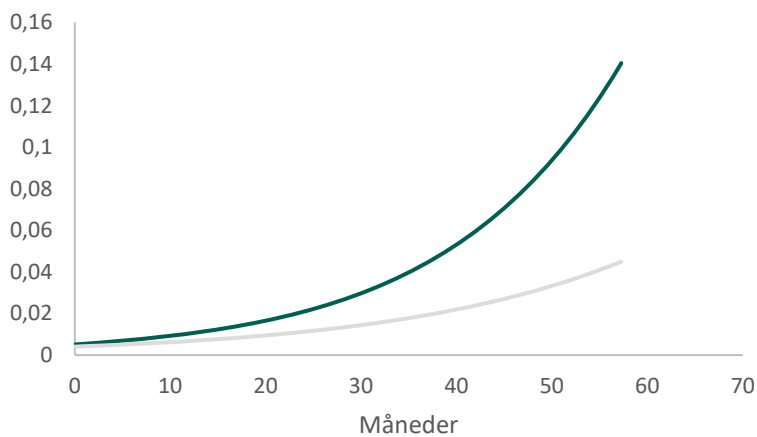
Figur 17. Hazardfunktion for OS fra HER2CLIMB samt for de øvrige ekstrapolerede kurver



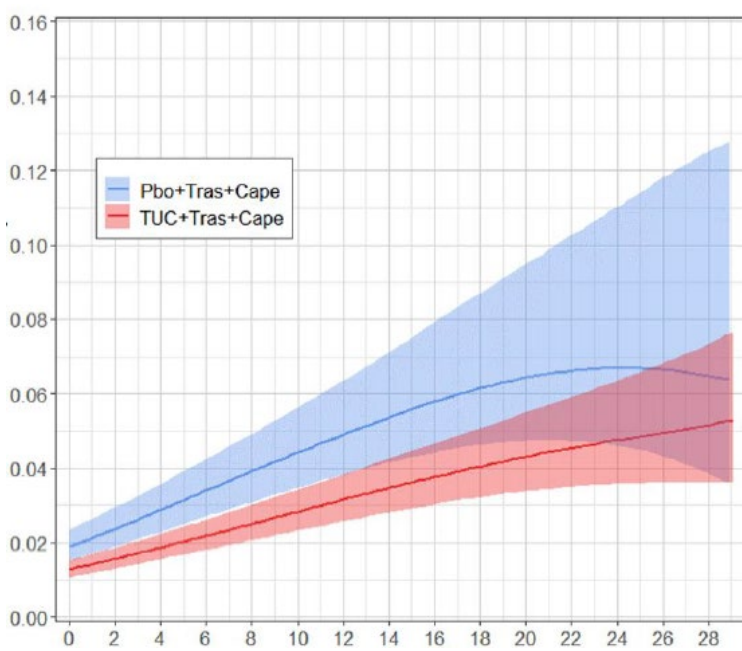
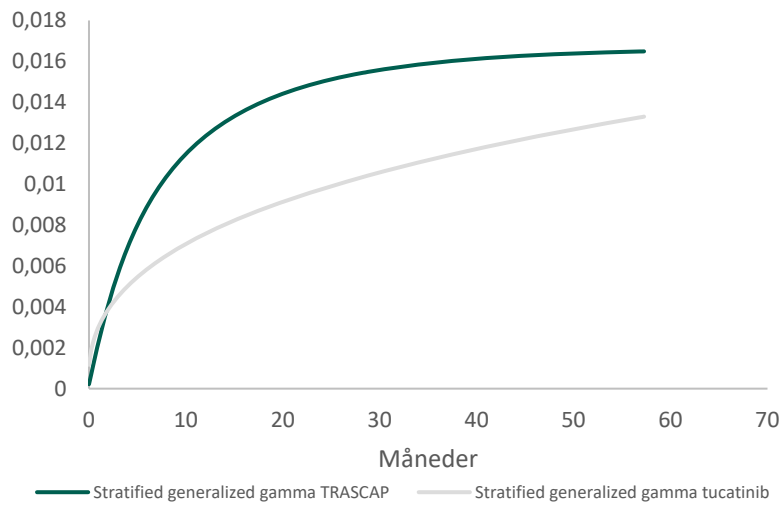
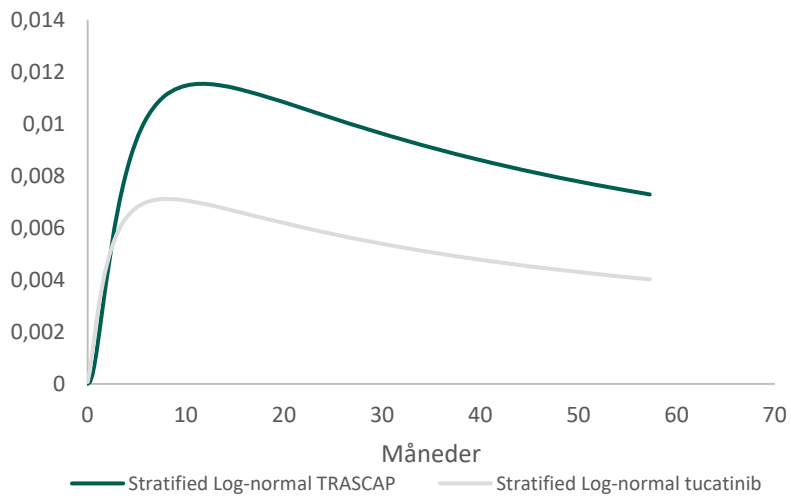
Exponential TRASCAP Exponential tucatinib



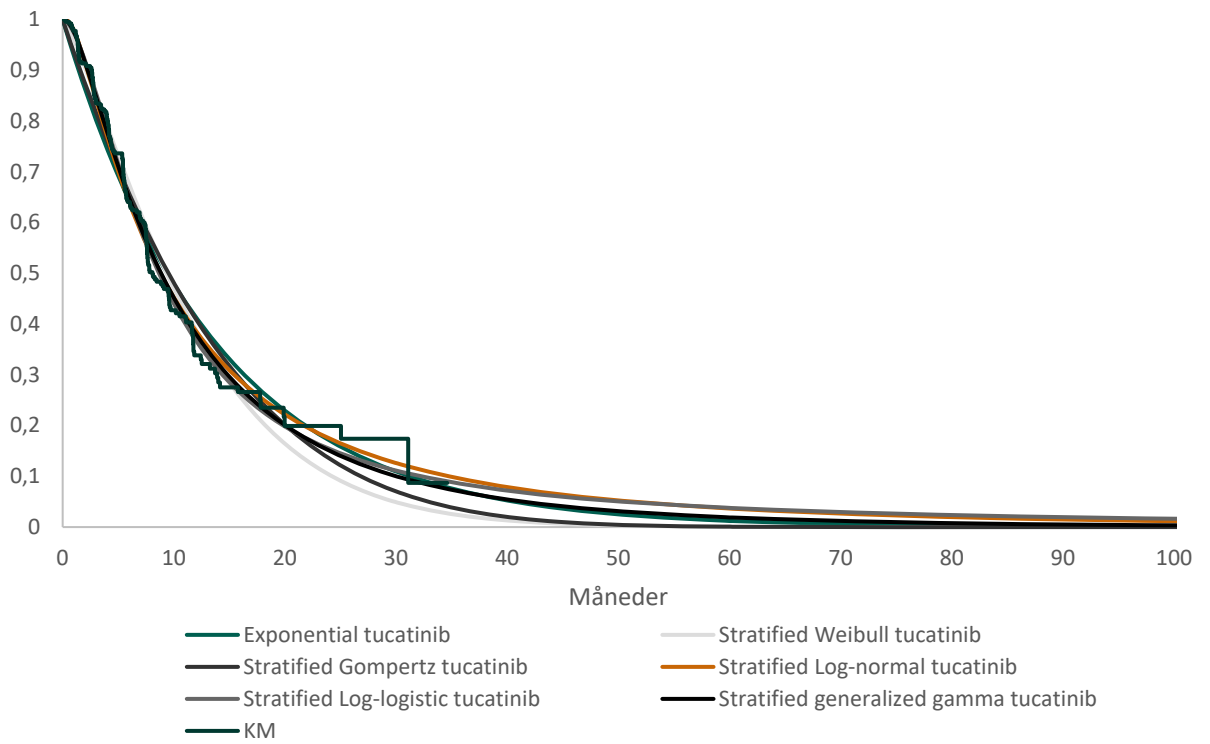
Stratified Weibull TRASCAP Stratified Weibull tucatinib



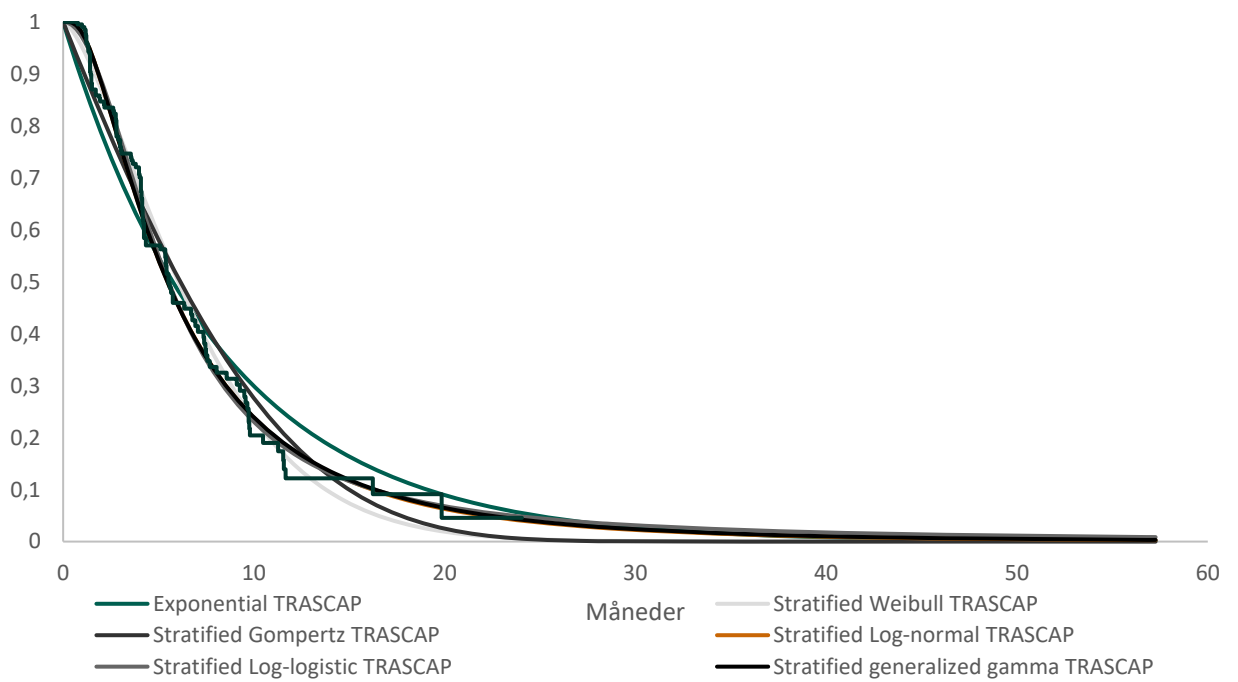
Stratified Gompertz TRASCAP Stratified Gompertz tucatinib



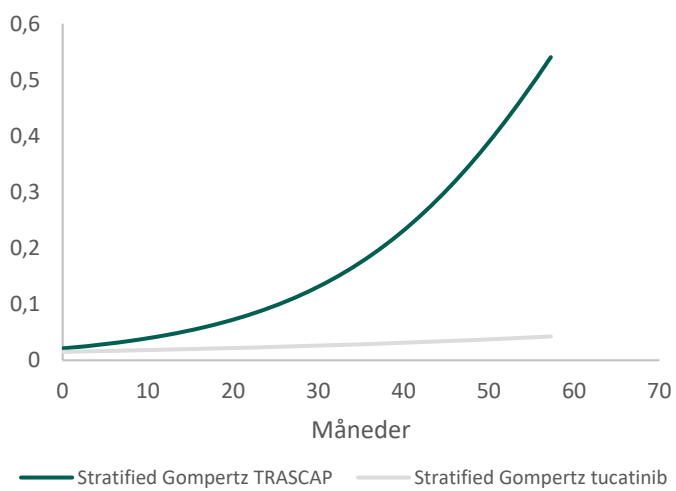
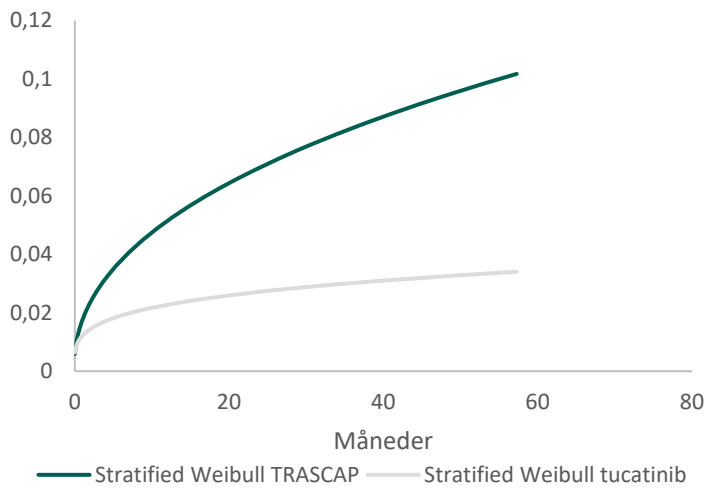
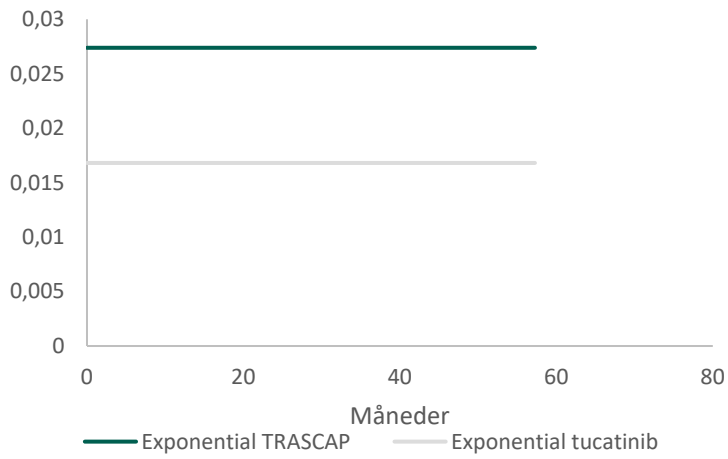
Figur 18. Øvrige ekstrapolerede PFS-kurver for tucatinib + TRASCAP kombinationen

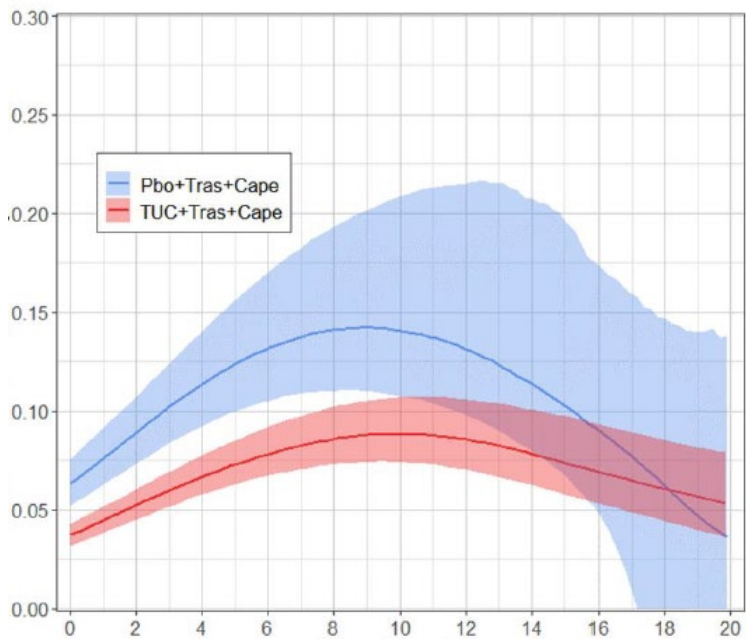
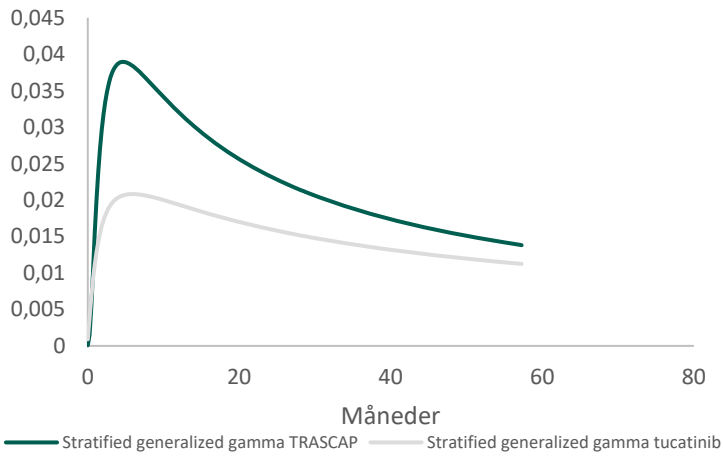
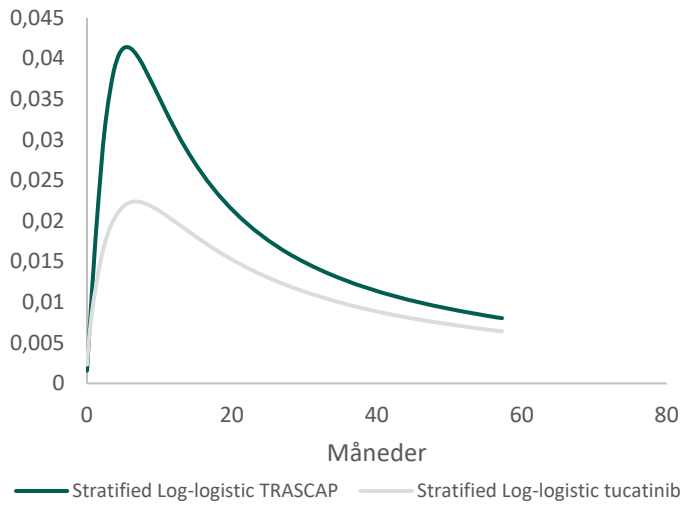


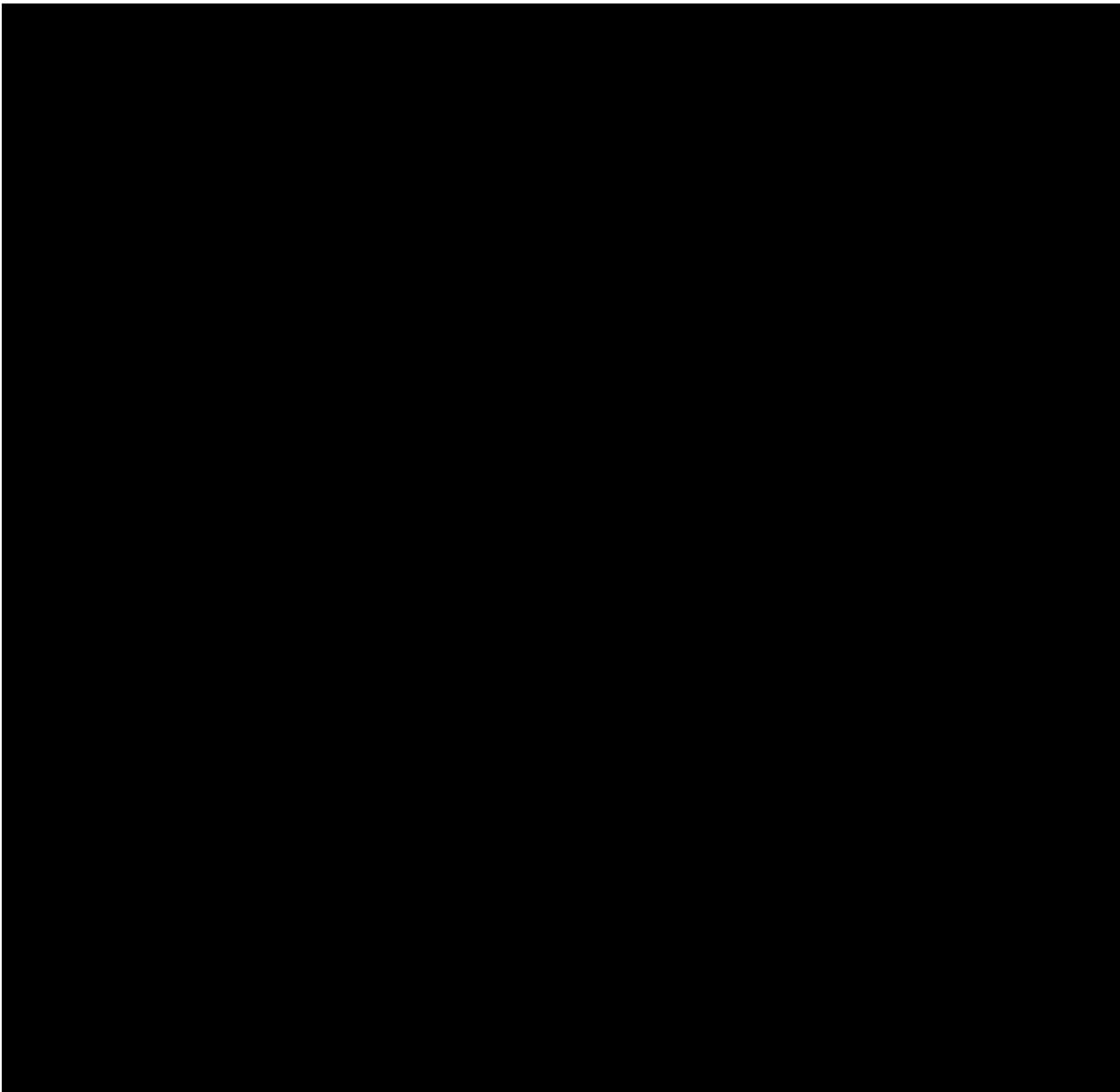
Figur 19. Øvrige ekstrapolerede PFS-kurver for TRASCAP



Figur 20. Hazardfunktion for PFS fra HER2CLIMB samt for de øvrige ekstrapolerede kurver







Tabel 28. Oversigt over fordelinger anvendt i PSA

Parameter	Anvendt fordeling
Tidshorisont	Konstant
Diskontering	Konstant
Patientkarakteristika	
Gennemsnitlig alder	Normal (central limit theorem, CLT)
Gennemsnitlig overfaldeareal	Normal (CLT)
Gennemsnitlig vægt	Normal (CLT)
Overlevelsesanalyse	
Progressionsfri overlevelse (PFS)	Multivariate normal (CLT)
Overlevelse (OS)	Multivariate normal (CLT)
Behandlingslængde	
Tucatinib + TRASCAP	Multivariate normal (CLT)
TRASCAP	Multivariate normal (CLT)
Behandlingslængde (loperamide)	
Tucatinib + TRASCAP	Normal (CLT)
TRASCAP	Normal (CLT)
RDI: tucatinib + TRASCAP	
Tucatinib	Beta
Capecitabine	Beta
Trastuzumab	Beta
RDI: TRASCAP	
Capecitabine	Beta
Trastuzumab	Beta

Bivirkningsfrekvenser

Hånd-fod-syndrom	Beta
------------------	------

Diarré	Beta
--------	------

Øget alanin amino-transferase	Beta
-------------------------------	------

Træthed	Beta
---------	------

Øget aspartat amino-transferase	Beta
---------------------------------	------

Anæmi	Beta
-------	------

Kvalme	Beta
--------	------

Opkast	Beta
--------	------

Betændelse i munden	Beta
---------------------	------

HRQoL

Progressionsfri	Beta
-----------------	------

Progredieret	Beta
--------------	------

Død	Konstant (per definition)
-----	---------------------------

Monitoreringsomkostninger

Progressionsfri	Gamma
-----------------	-------

Progredieret	Gamma
--------------	-------

Død	Gamma
-----	-------

Bivirkningsomkostninger

Hånd-fod-syndrom	Gamma
------------------	-------

Diarré	Gamma
--------	-------

Øget alanin amino-transferase	Gamma
-------------------------------	-------

Træthed	Gamma
---------	-------

Øget aspartat amino-transferase	Gamma
---------------------------------	-------

Anæmi	Gamma
-------	-------

Kvalme	Gamma
--------	-------

Opkast	Gamma
Betændelse i munden	Gamma
Lægemiddelomkostninger	
Tucatinib (150 mg x 84)	Konstant
Capecitabine (500 mg x 120)	Konstant
Trastuzumab (150 mg)	Konstant
Pertuzumab (420 mg)	Konstant
Vinorelbin	Konstant
Eribulin	Konstant
Loperamide (2 mg)	Konstant
Administrationsomkostninger	
Tucatinib	Gamma
Capecitabine	Gamma
Trastuzumab	Gamma
Vinorelbin	Gamma
Eribulin	Gamma
Lapatinib	Gamma
Pertuzumab	Gamma