Medicinrådet

Medicinrådets vurdering af trastuzumab deruxtecan til behandling af fremskredent HER2-muteret pulmonalt adenokarcinom efter standard førstelinje-behandling

Vur

Version 1.1

Dokumentoplysninger	
Godkendt	12. november 2026
Ikrafttrædelsesdato	12. november 2026
Dokumentnummer	262541
Versionsnummer	1.1

Sagsoplysninger	
Lægemiddel	Trastuzumab deruxtecan (Enhertu)
Indikation	Enhertu som monoterapi er indiceret til behandling af voksne patienter med fremskreden NSCLC, hvis tumorer har en aktiverende HER2 (ERBB2)-mutation, og som har behov for systemisk behandling efter platinbaseret kemoterapi med eller uden immunterapi.
Lægemiddelfirma	AstraZeneca og Daiichi Sankyo
ATC-kode	L01FD04

Sagsbehandling – version 1.0	
Proces	18-ugers proces
Anmodning modtaget fra ansøger	17. oktober 2025
Aftalt ansøgningstidspunkt og opstart af sagsbehandlingstiden	13. januar 2026
Udkast til rapport sendt til Amgros og virksomheden	16. april 2026
Rådets anbefaling	28. oktober 2026
Sagsbehandlingstid (opgjort i arbejdsdage)	18 uger (90 arbejdsdage) *Der har været to clock-stop i sagen fra den 27. maj til den 29. september og fra den 30. september til den 28. oktober 2026, da der skulle være en ny prisforhandling.*
Fagudvalg	Fagudvalget vedrørende lungekræft

©Medicinrådet, 2026
Publikationen kan frit refereres
med tydelig kildeangivelse.

Sprog: dansk
Format: pdf
Udgivet af Medicinrådet, 13. november 2026

Opsummering

Om Medicinrådets vurdering

Medicinrådet har vurderet trastuzumab deruxtecan (T-DXd) til behandling af patienter med fremskreden ikke-småcellet lungekræft (NSCLC), hvis tumorer har en aktiverende *Human Epidermal Growth Factor Receptor 2* (HER2) -mutation, og som har behov for systemisk behandling efter platinbaseret kemoterapi med eller uden immunterapi (2. linje eller senere). I nærværende vurdering er fokus specifikt på fremskredent HER2-muteret pulmonalt adenokarcinom efter standard førstelinjebehandling.

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

HER2-muteret ikke-småcellet lungekræft

Ca. 5.100 patienter diagnosticeres årligt med lungekræft i Danmark [1], hvoraf ca. 80-90 % diagnosticeres med NSCLC [2]. NSCLC medfører alvorlig prognose og gradvis forringelse af livskvalitet.

Omkring 40 % af patienterne diagnosticeres med fremskreden/metastatisk NSCLC (stadie IV) [3]. For patienter med nydiagnosticeret fremskreden/metastatisk lungekræft var 1-årsoverlevelsesraten i 2023 mellem 26,4 % og 46,3 %, mens 5-årsoverlevelsesraten varierede fra 5,6 % til 9,8 % [4].

HER2-mutationer er fundet i 1-3 % af tilfældene af NSCLC [5] og kan føre til øget og ukontrolleret cellevækst, mere aggressiv tumorbiologi og i nogle tilfælde nedsat følsomhed over for visse behandlinger. HER2-mutationer er overvejende observeret hos kvinder, aldrig-rygere, hos patienter med en medianalder på 61 år [6] og blandt patienter med adenokarcinom-histologi [7].

Medicinrådet vurderer, at 5-10 patienter om året med HER2-muteret fremskreden NSCLC vil være kandidater til behandlingen med T-DXd i anden linje eller senere.

Trastuzumab deruxtecan (T-DXd)

Trastuzumab deruxtecan består af trastuzumab konjugeret til en topoisomerase-1-hæmmer (deruxtecan) i en drug-antibody ratio af 8:1. T-DXd binder til HER2-receptoren, hvorefter kemoterapien kommer ind i cellen og slår den ihjel. Når kræftcellen bliver slået ihjel, kan deruxtecan bevæge sig hen over cellemembraner på nærliggende raske celler og dermed også slå dem ihjel.

T-DXd administreres intravenøst (i.v.) i en dosis på 5,4 mg/kg én gang hver tredje uge indtil sygdomsprogression eller uacceptabel toksicitet.

Indikationen fik en betinget markedsføringstilladelse (*conditional marketing authorisation*) d. 18. november 2023 [8]. Som led i betingelserne skal ansøger indsende resultater fra et nyere studie (DESTINY-Lung04) til bekræftelse af sikkerhed og effekt af T-DXd senest i 4. kvartal 2026 [8].

Nuværende behandling i Danmark
Metastatisk NSCLC anses som uhelbredelig, og behandlingsmålet er livsforlængelse og symptomlindring.

I første linje får patienter med ikke-planocellulær NSCLC en *Programmed Death-(Ligand)1*-hæmmer (PD-(L)1-hæmmer), som enten gives i kombination med platinbaseret kemoterapi (PD-L1-ekspression < 50 %) eller som monoterapi (PD-L1-ekspression ≥ 50 %) [9]. Patienter, der har modtaget immunterapi som monoterapi i første linje, tilbydes platinbaseret kemoterapi i anden linje og docetaxel i tredje linje [10]. Patienter, der har modtaget immunterapi i komb. med kemoterapi i første linje, tilbydes docetaxel i anden linje [10].

Hvis muligt vil patienten blive søgt inkluderet i en protokol målrettet den pågældende mutation før behandling med docetaxel.

Effekt og sikkerhed
Medicinrådets vurdering af T-DXd er baseret på en uforankret indirekte sammenligning mellem T-DXd i DESTINY-Lung02 og docetaxel i CheckMate 057. DESTINY-Lung02 er et randomiseret, multicenter, blindet fase II-studie (T-DXd 5,4 mg/kg vs. T-DXd 6,4 mg/kg), mens CheckMate 057 er et randomiseret, open label fase III-studie (nivolumab vs. docetaxel). Studiepopulationerne er ikke sammenlignelige og adskiller sig på nogle væsentlige prognostiske faktorer, blandt andet HER2-mutationsstatus, sygdomsstadie og forekomst af hjernemetastaser. Overordnet vurderes patienterne i DESTINY-Lung02 at have mere avanceret sygdom end patienterne i CheckMate 057. Medicinrådet vurderer, at ved en evt. anbefaling af T-DXd vil den forventede danske patientpopulation være sammenlignelig med studiepopulationen i DESTINY-Lung02. Den indirekte sammenligning er gennemført ved anvendelse af en uforankret *matching-adjusted indirect comparison* (MAIC), hvor patientniveau-data fra DESTINY-Lung02 vægtes for at øge sammenligneligheden med populationen i CheckMate 057. Resultatet er en vægtet patientpopulation fra DESTINY-Lung02, der ligner patientpopulationen i CheckMate 057, men i mindre grad ligner den forventede patientpopulation i dansk klinisk praksis.

Resultaterne fra den indirekte sammenligning indikerer en forbedring i progressionsfri overlevelse (PFS) og samlet overlevelse (OS) ved behandling med T-DXd sammenlignet med behandling med docetaxel. Den estimerede median OS er ikke nået for T-DXd-armen. Den samlede overlevelse i komparatorarmen i CheckMate 057 vurderes at være overestimeret i forhold til dansk klinisk praksis.

Test for proportionale hazards indikerede, at hazard ratioen for den ujusterede og justerede OS samt PFS ikke var konstant over tid – særlig udtalt for OS. Dette betyder, at den relative effekt kan variere over tid, og den tidskonstante hazard ratio bør derfor fortolkes med forsigtighed og fortolkningen suppleres derfor med Kaplan-Meier kurverne, herunder medianværdier og rater.

Tabel A. Oversigt over effektestimater fra MAIC-analysen for PFS og OS fra hhv. DESTINY-Lung02 og CheckMate 057

Effektmål	T-DXd (n = 102)	Docetaxel (n = 290)	Resultat
12-mdr. PFS-rate (95 % CI), %	45 % (0,34; 0,56)	8 % (5; 12)	-
Median PFS (95 % CI), mdr. MAIC (ESS (T-DXd) = 29,7)	13,8 (6,2; 15,7)	4,6 (3,6; 5,0)*	HR: 0,29 (0,17; 0,51)
12-mdr. OS-rate (95 % CI), %	67 % (0,56; 0,76)	39,3 % (NA)	-
Median OS (95 % CI), mdr. – MAIC (ESS (T-DXd) = 29,7)	NE (11,3; NE)	9,5 (8,2;11,2)*	HR: 0,43 (0,24; 0,78)

* Baseret på digitaliseret kurve fra CheckMate 057 (N=290)

Forkortelser: PFS = Progressionsfri overlevelse; MAIC = *matching-adjusted indirect comparison;* ESS = *Effective Sample Size*; HR = Hazard Ratio; OS = Samlet overlevelse; NE = *Not estimated*

Sikkerhedsprofilen for T-DXd vurderes generelt sammenlignelig med docetaxel. Der ses en lavere forekomst af grad ≥ 3 hændelser i T-DXd-armen. De fleste uønskede hændelser er håndterbare, men der skal være opmærksomhed på lungekomplikationer, herunder ILD.

Overordnet er behandling med T-DXd ikke forbundet med en klinisk relevant ændring i patienternes helbredsrelaterede livskvalitet.

Der er væsentlig usikkerhed forbundet med datagrundlaget for estimering af den relative effekt, og resultaterne bør derfor fortolkes med forsigtighed. Den indirekte sammenligning er baseret på to separate studier uden fælles komparator og med ikke-sammenlignelige populationer. MAIC-justeringen for forskelle i PFS og OS omfatter ikke alle relevante prognostiske faktorer, herunder HER2-mutationsstatus, som var ukendt i CheckMate 057. Justeringen indebærer endvidere, at DESTINY-Lung02-populationen vægtes til at ligne CheckMate 057, hvilket medfører, at den analyserede population i begrænset omfang afspejler patienter med HER2-muteret NSCLC i dansk klinisk praksis. Den vægtede population er prognostisk bedre end forventningen i dansk klinisk praksis, hvilket kan medføre en overvurdering af den samlede overlevelse i T-DXd-armen. Herudover reduceres den effektive stikprøvestørrelse markant (ESS = 29,7), hvilket medfører lavere statistisk præcision og øget følsomhed over for enkelte højt vægtede patienter.

Overordnet set medfører datagrundlaget en usikkerhed vedr. overførbarheden til dansk klinisk praksis, da det er usikkert om HR fra den uforankrede MAIC-analyse er repræsentativ for den forventede patientpopulation i dansk klinisk praksis.

Omkostningseffektivitet

Den sundhedsøkonomiske analyse er en *cost-utility*-analyse, der estimerer de inkrementelle omkostninger pr. vundet kvalitetsjusteret leveår (QALY) ved behandling med T-DXd sammenlignet med docetaxel til behandling af voksne patienter med HER2-muteret NSCLC.

Analysen er baseret på en *partitioned survival*-model, hvor patientbevægelserne for T-DXd estimeres ved fremskrivning af ujusteret PFS- og OS-data fra DESTINY-Lung02-studiet, mens patientbevægelserne i docetaxel-armen bestemmes pba. HR fra MAIC-analysen og den valgte ekstrapolationsmodel for T-DXd-armen.

HR ganges på T-DXd-armen, idet datagrundlaget (DESTINY-Lung01) for denne arm i højere grad end docetaxel-armen (CheckMate 057) vurderes at afspejle patientpopulationen i dansk klinisk praksis. Medicinrådet vurderer, at denne tilgang er hensigtsmæssig på baggrund af det tilgængelige datagrundlag, men bemærker, at tilgangen er forbundet med væsentlig usikkerhed, da HR er estimeret på baggrund af en ikke-repræsentativ population (fra CheckMate 057) via en uforankret MAIC. Dette indebærer en implicit antagelse om, at HR fra en CheckMate 057-lignende population er overførbar til patientpopulationen i dansk klinisk praksis, som forventes at have en dårligere prognose. Samtidig er det forventede forløb med behandling af T-DXd vanskeligt at vurdere pga. begrænset klinisk erfaring. Det estimerede forløb for docetaxel er således et resultat af både et usikkert interventionsforløb og en HR baseret på en ikke-repræsentativ population. Samlet set vanskeliggør dette vurderingen af den mest plausible ekstrapolationsmodel til fremskrivning af forløbene for T-DXd og docetaxel.

Helbredsrelateret livskvalitet er baseret på EQ-5D-5L-data fra DESTINY-Lung02 vægtet med danske præferencevægte. Der er anvendt stadiespecifikke nytteværdier, som antages ens for behandlingsarmene.

I Medicinrådets analyse estimeres de inkrementelle omkostninger til ca. [redacted] DKK og QALY-gevinsten til ca. 0,8, svarende til en ICER på ca. [redacted] DKK pr. QALY. Resultaterne er præsenteret i Tabel B.

Resultatet af den sundhedsøkonomiske analyse skal tolkes i lyset af de væsentlige strukturelle usikkerheder vedr. den relative effekt (HR for PFS og OS) samt usikkerheden vedrørende langtidsforløbet for OS i T-DXd-armen. Resultatet er følsomt over for valg af fremskrivning af OS for T-DXd, hvor en fremskrivning, der estimerer en lidt højere andel langtidsoverlevere (6,5 %point højere end i hovedanalysen) resulterer i en ICER på ca. [redacted] DKK/QALY), samt for ændring i HR (anvendelse af nedre CI for HR for PFS og OS resulterer i en QALY-gevinst på 1,1 og en ICER på ca. [redacted] DKK/QALY, mens øvre CI resulterer i QALY-gevinst på 0,3 og en ICER på ca. [redacted] DKK/QALY).

Medicinrådet bemærker, at der forventeligt vil være en sammenhæng mellem behandlingsvarighed og effekt for T-DXd. Der estimeres imidlertid fortsat en ICER på ca. [redacted] DKK under antagelse af forlænget behandlingsvarighed ved en højere andel langtidsoverlevere. Dermed er resultatet relativt robust over for ændringer i antagelser om behandlingsvarighed for T-DXd og ligeledes robust over for ændring i nytteværdier, RDI og lægemiddelspild.

Tabel B. Resultatet af Medicinrådets sundhedsøkonomiske hovedanalyse, diskonterede tal

	T-DXd	Docetaxel	Forskel
Totale omkostninger	[redacted]	[redacted]	[redacted]
Totale leveår	2,0	1,0	1,0
Totale QALY	**1,6**	**0,8**	**0,8**

Forskel i omkostninger pr. vundet leveår	**Beregnet med AIP: 792.559 DKK**
	Beregnet med SAIP: [redacted]
Forskel i omkostninger pr. vundet QALY (ICER)	
	Beregnet med AIP: 975.985 DKK
	Beregnet med SAIP: [redacted]

Alternativ aftale

Medicinrådet har analyseret en alternativ aftale, [redacted] Aftalen reducerer ICER fra ca. [redacted] DKK/QALY til ca. [redacted] DKK/QALY.

Budgetkonsekvenser

Medicinrådet estimerer, at anvendelse af T-DXd vil resultere i regionale budgetkonsekvenser på ca. [redacted] DKK i år 5. Er analysen udført med AIP, bliver budgetkonsekvenserne ca. 5,1 mio. DKK i år 5.

Indholdsfortegnelse

1. Baggrund 14
1.1 Om vurderingen 14
1.2 HER2-muteret ikke-småcellet lungekræft 14
1.2.1 HER2-mutationer 15
1.3 Trastuzumab deruxtecan 16
1.4 Nuværende behandling 16

2. Sundhedsøkonomisk model 17
2.1 Analysetype 17
2.2 Grundantagelser 17
2.3 Datagrundlag for patientbevægelser 18
2.4 Modeltype og modelstruktur 18

3. Effekt og sikkerhed 19
3.1 Litteratursøgning 19
3.2 Kliniske studier 20
3.2.1 DESTINY-Lung02 21
3.2.2 CheckMate 057 22
3.3 Population, intervention, komparator og effektmål 23
3.3.1 Population 24
3.3.2 Intervention 27
3.3.3 Komparator 27
3.3.4 Efterfølgende behandling 27
3.3.5 Effektmål 28
3.4 Sammenligning af effekt 29
3.4.1 Analysemetode for sammenligning af effekt 29
3.4.2 Oversigt over effektestimater 31
3.4.3 Progressionsfri overlevelse (PFS) 32
3.4.4 Samlet overlevelse (OS) 39
3.4.5 ORR og DoR 44
3.5 Sammenligning af sikkerhed 44
3.6 Usikkerheder i datagrundlaget for klinisk effekt og sikkerhed 46

4. Fremskrivning af patientbevægelser 48
4.1 Fremskrivning ved brug af parametriske ekstrapolationsmodeller 48
4.1.1 Fremskrivning af behandlingsvarighed 48
4.2 Opsummering og validitet af fremskrevne patientbevægelser 50

5. Helbredsrelateret livskvalitet 53
5.1 Inkluderede instrumenter for HRQoL 53
5.1.1 EORTC QLQ-C30 fra DESTINY-Lung02 53
5.1.1.1 Instrument og studiedesign 53

5.1.1.2 Dataindsamling 54
5.1.1.3 Resultater 54
5.1.2 EQ-VAS fra DESTINY-Lung02 og CheckMate 057 55
5.1.2.1 Instrument og studiedesign 55
5.1.2.2 Dataindsamling 55
5.1.2.3 Resultater 56
5.1.3 Medicinrådets vurdering af instrumenter for helbredsrelateret livskvalitet 57
5.2 Nytteværdier 57
5.2.1 Grundlag for beregning af nytteværdier 57
5.2.2 Beregning af nytteværdier 57
5.2.3 Resultater for nytteværdier 58
5.2.4 Medicinrådets vurdering af nytteværdier 58

6. Omkostninger 59
6.1 Lægemiddelomkostninger 59
6.1.1 Lægemiddelomkostninger til efterfølgende behandlinger 60
6.2 Hospitalsomkostninger 62
6.2.1 Administration 62
6.2.2 Behandlingsmonitorering 62
6.2.3 Uønskede hændelser 63
6.3 Patientomkostninger 64

7. Opsummering af ændringer fra ansøgers sundhedsøkonomiske analyse til Medicinrådets analyse 65

8. Resultat af den sundhedsøkonomiske analyse 66
8.1 Resultat af Medicinrådets analyse 66
8.2 Resultat af Medicinrådets analyse ved en alternativ aftale 67
8.3 Medicinrådets følsomhedsanalyser 68

9. Væsentligste usikkerheder i den sundhedsøkonomiske analyse 74

10. Budgetkonsekvenser 75
10.1 Estimat af patientantal og patientoptag 75
10.2 Resultat af budgetkonsekvensanalysen 76

11. Referencer 77

12. Sammensætning af fagudvalg 79

13. Versionslog 80

14. Bilag 81
14.1 Tidligere vurderinger af trastuzumab deruxtecan i Medicinrådet 81
14.2 Efterfølgende behandling 82

14.2.1 Efterfølgende behandling i DESTINY-Lung02 82
14.2.2 Efterfølgende behandling i CheckMate 057 83
14.3 Test for proportionale hazards 85
14.3.1 Progressionsfri overlevelse 85
14.3.2 Samlet overlevelse 86
14.4 PFS-rater ved fremskrivning med forskellige parametriske fordelinger 87
14.5 OS-rater ved fremskrivning med forskellige parametriske fordelinger 88
14.6 Ekstrapolerede TTD-kurver i T-DXd-armen 89
14.7 Helbredsrelateret livskvalitet 90
14.7.1 Besvarelser i EORTC QLQ-C30 90
14.7.2 Besvarelser i EQ-VAS 92
14.8 Uønskede hændelser 95
14.9 Lægemiddelomkostninger 96
14.10 Uønskede hændelser i den sundhedsøkonomiske model 96

Om Medicinrådets anbefalinger

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

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

Fagudvalgene består af læger, patientrepræsentanter, lægemiddelfaglige akademikere og andre faglige eksperter, som bidrager med afgørende viden om og erfaring med sygdom, behandling og lægemidler. Sekretariatet bidrager med ekspertise inden for sundhedsvidenskabelig metode, biostatistik og sundhedsøkonomi.

Fagudvalget og sekretariatet mødes en eller flere gange i forbindelse med vurderingen af lægemidlet og drøfter de kliniske problemstillinger, som er relevante for vurderingen af det nye lægemiddels effekt, bivirkninger og betydning for patienternes livskvalitet. Her tager fagudvalget også stilling til studieresultaternes overførbarhed til den danske patientpopulation og det nye lægemiddels eventuelle plads i behandlingen på området.

Sekretariatet faciliterer møderne med fagudvalgene og udarbejder den sundhedsøkonomiske analyse på baggrund af drøftelserne med fagudvalget. Sekretariatet sikrer, at vurderingsrapporten er udarbejdet efter de metodiske, biostatistiske og sundhedsøkonomiske standarder, som er beskrevet i Medicinrådets metodevejledning for vurdering af nye lægemidler. Herudover bistår sekretariatet med juridiske kompetencer.

Forpersonen for fagudvalget fremlægger sammen med sekretariatet rapporten for Rådet.

Rådet godkender rapporten, som efterfølgende offentliggøres på Medicinrådets hjemmeside sammen med anbefalingen.

Læs mere om Medicinrådets proces og metode for vurdering af nye lægemidler på www.medicinraadet.dk. Se fagudvalgets sammensætning på side 79.

Begreber og forkortelser

AIP:	Apotekernes indkøbspris
BICR:	*Blinded Independent Central Review*
CR:	Komplet respons (C*omplete Response*)
DCR:	Sygdomskontrolrate (*Disease Control Rate*)
DoR:	Responsvarighed *(Duration of Response)*
EMA:	Det Europæiske Lægemiddelagentur (*European Medicines Agency)*
EPAR:	*European Public Assessment Report*
ESS:	Effektiv stikprøvestørrelse (*Effective Sample Size*)
HER2	*Human Epidermal Growth Factor Receptor 2*
HR:	Hazard ratio
HRQoL	Helbredsrelateret livskvalitet (*Health-Related Quality of Life*)
i.v.	Intravenøst
ICER:	*Incremental Cost Effectiveness Ratio*
ITT:	*Intention-to-treat*
MAIC	*Matching-Adjusted Indirect Comparison*
NGS:	Next-Generation Sequencing
NSCLC:	Ikke-småcellet lungekræft *(non-small cell lung cancer)*
ORR:	Objektiv responsrate
OS:	Samlet overlevelse (*overall survival*)
PD-(L)1	*Programmed Death-(Ligand)1*
PFS:	Progressionsfri overlevelse (*Progression-Free Survival*)
PICO:	Population, intervention, komparator og effektmål (*Population, Intervention, Comparator and Outcome)*
PR:	Partiel respons (*Partial Response*)

PS:	*Performance Status*
PSA:	Probabilistisk følsomhedsanalyse (*Probabilistic Sensitivity Analysis*)
QALY:	Kvalitetsjusteret leveår
RCT:	Randomiseret kontrolleret studie *(Randomised Controlled Trial)*
SAIP:	Sygehusapotekernes indkøbspris
SD:	Stabil sygdom (*Stable Disease*)
SMD:	*Standardized Mean Difference*
T-DXd:	Trastuzumab Deruxtecan

1. Baggrund

1.1 Om vurderingen

Medicinrådet har vurderet trastuzumab deruxtecan (T-DXd) til behandling af patienter med fremskreden ikke-småcellet lungekræft (NSCLC), hvis tumorer har en aktiverende *Human Epidermal Growth Factor Receptor 2 (*HER2) -mutation, og som har behov for systemisk behandling efter platinbaseret kemoterapi med eller uden immunterapi. I nærværende vurdering er fokus specifikt på fremskredent HER2-muteret pulmonalt adenokarcinom efter standard førstelinjebehandling.

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

AstraZeneca fik betinget markedsføringstilladelse til indikationen i Europa d. 18. november 2023.

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

1.2 HER2-muteret ikke-småcellet lungekræft

Ca. 5.100 patienter diagnosticeres årligt med lungekræft i Danmark [1], og dermed er lungekræft en af de hyppigst forekommende kræftsygdomme i Danmark. Af de diagnosticerede har ca. 80-90 % NSCLC [2]. NSCLC inddeles i planocellulære (ca. 25 % af patienterne) og ikke-planocellulære tumorer (ca. 75 % af patienterne). Langt de fleste ikke-planocellulære tumorer er adenokarcinomer.

Symptomer på lungekræft kan være hoste, åndenød og smerter i brystkassen. Hvis kræften spreder sig til andre organer (fx andre strukturer i brystkassen, knogler eller hjerne), kan patienterne få symptomer fra disse i form af kvalme, opkast, smerter, forvirring og kognitive problemer. NSCLC er forbundet med alvorlig prognose og betydelig mortalitet. Sygdomsforløbet er typisk karakteriseret ved en progredierende symptombyrde, som medfører et gradvist fald i helbredsrelateret livskvalitet. Dette ledsages af tiltagende funktionsnedsættelse og reduceret evne til at varetage almindelige daglige aktiviteter.

Lungekræft er inddelt i stadier afhængigt af udbredelsesgrad, jf. *International Association for the Study of Lung Cancer* (IASCL) *Tumor, Node, Metastasis* (TNM)-klassifikation for lungekræft. I dansk klinisk praksis anvender man i dag TNM-version 9 (*American Joint Committee on Cancer* (AJCC) version 9), men der publiceres fortsat studier med data baseret på version 7 og 8. Sygdom i stadie IV betegnes som fremskreden/metastatisk, hvor kræften har spredt sig fra den primære tumor i lungen til fjerne organer, herunder eksempelvis hjerne og lever [3]. Stadie IV er kendetegnet ved

systemisk sygdom, hvor kurativ behandling som udgangspunkt ikke er mulig, og behandlingen har derfor primært et livsforlængende og symptomlindrende sigte. Omkring 40 % af patienter med NSCLC diagnosticeres i stadie IV [3], hvilket afspejler sygdommens ofte sene symptomdebut og aggressive biologiske forløb. For patienter med nydiagnosticeret fremskreden/metastatisk lungekræft var 1-årsoverlevelsesraten i 2023 (diagnosticeret i 2022) mellem 26,4 % og 46,3 %, mens 5-årsoverlevelsesraten (diagnosticeret i 2018) varierede fra 5,6 % til 9,8 % [4].

1.2.1 HER2-mutationer

HER2-mutationer opstår, når der sker en ændring i HER2-genet (ERBB2), som medfører en abnorm aktivering af HER2-signaleringen. I modsætning til klassisk HER2-positivitet, der typisk skyldes genamplifikation og overproduktion af HER2-protein, indebærer HER2-mutationer en egentlig ændring i DNA-sekvensen. Disse mutationer kan føre til øget og ukontrolleret cellevækst, mere aggressiv tumorbiologi og i nogle tilfælde nedsat følsomhed overfor visse behandlinger. HER2-mutationer er fundet i 1-3 % af tilfældene af NSCLC [5].

HER2-mutationer diagnosticeres primært via *Next-Generation Sequencing* (NGS). NGS kan identificere både punktmutationer og øvrige genomiske ændringer og er den mest præcise metode til at skelne mutationer fra HER2-amplifikation. I dansk klinisk praksis gennemføres en NGS-analyse hos alle nydiagnosticerede patienter med adenokarcinom i stadie IV.

I et europæisk kohortestudie blandt patienter med fremskreden HER2-muteret NSCLC, som havde modtaget mindst én linje systemisk kræftbehandling, blev HER2-mutationer overvejende observeret hos kvinder, aldrig-rygere, hos patienter med en medianalder på 61 år [6] og blandt patienter med adenokarcinom-histologi [7].

Baseret på tidligere præsenterede tal estimeres det, at der årligt er ca. 2.000 patienter med stadie IV NSCLC i Danmark. Omtrent halvdelen af tumorerne har adenokarcinom-histologi. Forekomsten af HER2-mutationer ved NSCLC estimeres til 1–3 %. På den baggrund anslås det, at der årligt er ca. 10–30 patienter med HER2-muteret NSCLC i stadie IV med adenokarcinom-histologi. Da ikke alle patienter er egnede til yderligere systemisk behandling efter standardbehandling, vurderer Medicinrådet, at 5-10 patienter om året med HER2-muteret fremskreden NSCLC vil være kandidater til behandlingen med T-DXd i anden linje eller senere. På baggrund af denne vurdering er der anvendt et samlet estimat på 7 patienter årligt i budgetkonsekvensanalysen.

Tabel 1. Forventet antal patienter og patientoptag ved implementering af interventionen

År	År 1	År 2	År 3	År 4	År 5
Forventet antal patienter	5-10	5-10	5-10	5-10	5-10
Patientoptag	100 %	100 %	100 %	100 %	100 %

1.3 Trastuzumab deruxtecan

Trastuzumab deruxtecan (Enhertu) består af trastuzumab konjugeret til en topoisomerase-1-hæmmer (deruxtecan) i en drug-antibody ratio af 8:1. T-DXd binder til HER2-receptoren, hvorefter kemoterapien kommer ind i cellen og slår den ihjel. Når kræftcellen bliver slået ihjel, kan deruxtecan bevæge sig hen over cellemembraner på nærliggende raske celler og dermed også slå dem ihjel.

T-DXd administreres intravenøst (i.v.) i en dosis på 5,4 mg/kg én gang hver tredje uge indtil sygdomsprogression eller uacceptabel toksicitet. Håndtering af bivirkninger kan nødvendiggøre midlertidig behandlingspause, dosisreduktion eller permanent seponering af T-DXd [11]. Retningslinjer for dosisreduktion ved bivirkninger er:

- Første dosisreduktion – 4,4 mg/kg
- Anden dosisreduktion – 3,2 mg/kg
- Krav til yderligere dosisreduktion – seponér behandlingen [11]

T-DXd-dosis må ikke optrappes igen, efter dosis er blevet reduceret. T-DXd som monoterapi blev godkendt af EMA's Committee for Medicinal Products for Human Use (CHMP) d. 18. november 2023 til behandling af voksne patienter med fremskreden NSCLC, hvis tumorer har en aktiverende HER2 (ERBB2)-mutation, og som har behov for systemisk behandling efter platinbaseret kemoterapi med eller uden immunterapi. Indikationen fik en betinget markedsføringstilladelse (*conditional marketing authorisation)* [8]. Som led i betingelserne skulle ansøger indsende de endelige resultater fra DESTINY-Lung04, som er et open-label, randomiseret fase III-studie, der undersøger T-DXd sammenlignet med pembrolizumab i kombination med pemetrexed og platinbaseret kemoterapi som førstelinjebehandling til patienter med fremskreden HER2-muteret NSCLC [8]. Studiet skal bekræfte sikkerhed og effekt af T-DXd. Ansøger skal indsende resultaterne i 4. kvartal 2026 [8].

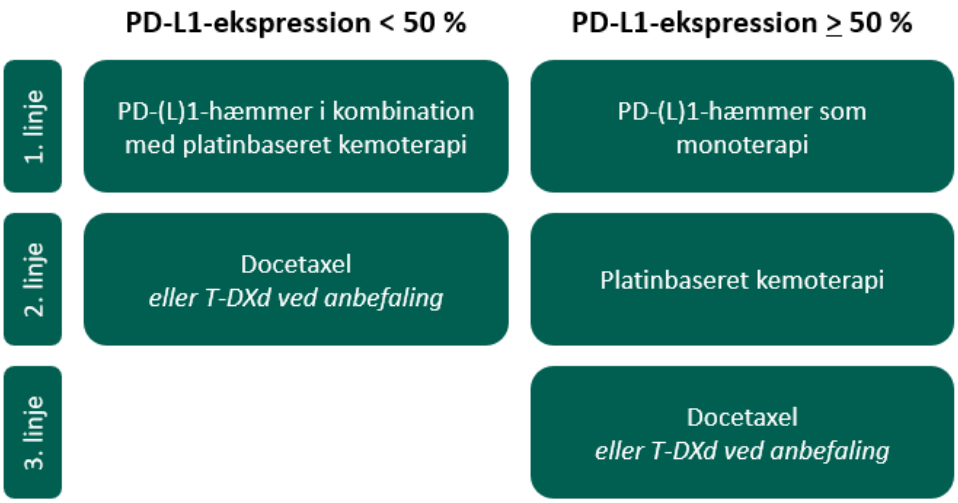
EMA har godkendt T-DXd til andre indikationer (se evt. produktresumé: Trastuzumab Deruxtecan | European Medicines Agency (EMA)). Medicinrådet har vurderet tre af disse indikationer til brystkræft (se bilag 14.1).

1.4 Nuværende behandling

På nuværende tidspunkt er der ingen godkendt standardbehandling målrettet patienter med HER2-muteret NSCLC.

I første linje får patienter med ikke-planocellulær NSCLC en *Programmed Death-(Ligand)1*-hæmmer (PD-(L)1-hæmmer), som enten gives i kombination med platinbaseret kemoterapi (PD-L1-ekspression < 50 %) eller som monoterapi (PD-L1-ekspression $\geq$ 50 %) [9]. Patienter, der har modtaget immunterapi som monoterapi i første linje, tilbydes platinbaseret kemoterapi i anden linje og docetaxel i tredje linje [10]. Patienter, der har modtaget immunterapi i komb. med kemoterapi i første linje, tilbydes docetaxel i anden linje [10]. Docetaxel administreres intravenøst med 75 mg/m² hver tredje uge indtil progression eller uacceptabel toksicitet, dog maksimalt i 6 serier.

Hvis muligt vil patienten blive søgt inkluderet i en protokol målrettet den pågældende mutation før behandling med docetaxel.



Figur 1. Nuværende behandling af HER2-muteret NSCLC i dansk klinisk praksis.

2. Sundhedsøkonomisk model

2.1 Analysetype

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

Medicinrådets vurdering og valg af analysetype
Medicinrådet anvender ansøgers valg af analysetype.

2.2 Grundantagelser

I den sundhedsøkonomiske analyse anvendes et begrænset samfundsperspektiv. I analysen har ansøger inkluderet lægemiddel-, hospitals- og patientomkostninger.

Ansøger har antaget, at den gennemsnitlige alder for patienterne ved opstart af behandling er 59,8 år og anvender en tidshorisont i den sundhedsøkonomiske analyse på 30 år. Der anvendes herudover en cykluslængde på 1 uge, og der benyttes ikke halvcyklus-korrektion.

I overensstemmelse med Medicinrådets metodevejledning har ansøger anvendt en diskonteringsrente på 3,5 % efter det første år, aldersjusteret nytteværdierne (se afsnit 5.2.1) samt justeret for baggrundsdødelighed i den danske befolkning (se afsnit 3.4.4).

Medicinrådets vurdering af grundantagelser
Medicinrådet anvender de samme grundantagelser som ansøger. Den gennemsnitlige alder i modellen vurderes at være en smule lavere end, hvad der forventes i dansk klinisk praksis. Medicinrådet vurderer dog, at denne forskel har begrænset betydning for resultaterne og har derfor valgt at fastholde ansøgers antagelse.

2.3 Datagrundlag for patientbevægelser

Patientbevægelserne estimeres på baggrund af fremskrivning af hhv. PFS- og OS-data fra DESTINY-LUNG02-studiet, mens bevægelserne i docetaxel-armen bestemmes på baggrund af hazard ratio (HR) fra MAIC-analysen og den valgte ekstrapolationsmodel for T-DXd-armen, se afsnit 3.4.3 og 3.4.4.

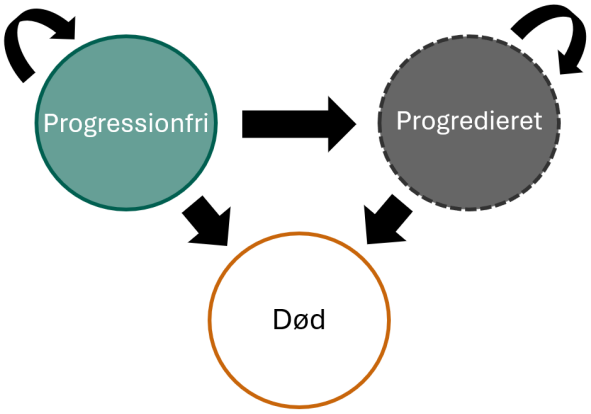
Medicinrådets vurdering af datagrundlag
Medicinrådet vurderer, at det anvendte data kan danne grundlag for den sundhedsøkonomiske analyse, men vurderer, at datagrundlaget indebærer, at resultatet af den sundhedsøkonomiske analyse er forbundet med betydelige usikkerheder, se afsnit 3.6 og afsnit 9.

2.4 Modeltype og modelstruktur

Ansøger har indsendt en *partitioned survival*-model med tre gensidigt udelukkende helbredsstadier:

- **Progressionsfri sygdom (PF):** Patienten er progressionsfri. Alle patienter modtager initialt behandling med enten T-DXd eller docetaxel.
- **Progredieret sygdom (PD):** Progression af sygdommen er identificeret, og efterfølgende behandling påbegyndes for en andel af patienterne.
- **Død**

Alle patienter starter i det progressionsfrie sygdomsstadie, hvorfra patienterne enten kan bevæge sig til det progredierede sygdomsstadie eller til død. Strukturen i den sundhedsøkonomiske model er illustreret i Figur 2.



Figur 2. Modelstrukturen i ansøgers model

Patienternes gennemsnitlige tid i hvert stadie estimeres ud fra modellerede PFS og OS forløb, se afsnit 3.4.3 og 3.4.4. Til at estimere behandlingsvarigheder anvender ansøger fremskrevet TTD og PFS-data for hhv. T-DXd og docetaxel, se afsnit 4.1.1. De estimerede gennemsnitlige varigheder i de enkelte helbredsstadier fremgår af afsnit 4.2.

Medicinrådets vurdering af modeltype og modelstruktur
Medicinrådet anvender ansøgers modelstruktur, men anvender ikke PFS-data til at modellere, hvor længe patienterne modtager aktiv behandling i docetaxel-armen. I stedet anvendes en eksponentiel fordeling med median svarende til den observerede median i CheckMate 057, se afsnit 4.1.1.

3. Effekt og sikkerhed

3.1 Litteratursøgning

Medicinrådets vurdering af T-DXd til behandling af fremskreden HER2-muteret NSCLC efter platinbaseret kemoterapi er baseret på en indirekte sammenligning mellem T-DXd i DESTINY-Lung02 og docetaxel i CheckMate 057. Ansøger har gennemført en systematisk litteratursøgning, som ikke identificerede studier, hvor docetaxel var undersøgt specifikt hos patienter med fremskreden HER2-muteret NSCLC efter platinbaseret kemoterapi. CheckMate 057 undersøgte docetaxel efter platinbaseret kemoterapi og vurderes derfor at udgøre det bedst tilgængelige sammenligningsgrundlag. Studiet inkluderer dog en bredere population af patienter med ikke-planocellulær NSCLC, hvor HER2-status ikke var bestemt, hvilket begrænser overførbarheden til den ansøgte population. Desuden foreligger der ikke oplysninger om, hvorvidt patienterne i CheckMate 057 havde modtaget immunterapi forud for behandling med docetaxel, hvilket ellers svarer til nuværende dansk klinisk praksis. Den indirekte sammenligning er gennemført ved anvendelse af en uforankret MAIC, hvor patientniveau-data fra DESTINY-Lung02 vægtes for at øge sammenligneligheden med populationen i CheckMate 057.

I Tabel 3 fremgår studiekarakteristika for DESTINY-Lung02 og CheckMate 057.

3.2 Kliniske studier

Medicinrådet har baseret vurderingen af effekt og sikkerhed for intervention og komparator på følgende studier:

Tabel 2. Studiekarakteristika for DESTINY-Lung02 og CheckMate 057

Studienavn [NCT-nummer]	Population	Intervention	Komparator	Effektmål og opfølgningstid	Anvendt i den sundhedsøkonomiske analyse
DESTINY-Lung02 [NCT04644237]	Patienter med HER2-muteret metastatisk NSCLC, som havde sygdomsrecidiv eller -progression under eller efter mindst én tidligere behandlingslinje (anden linje eller senere), som skulle have indeholdt platinbaseret kemoterapi.	T-DXd 5,4 mg/kg eller 6,4 mg/kg hver tredje uge indtil sygdomsprogression eller uacceptabel toksicitet.	Ingen komparator	Primært endepunkt: Bekræftet objektiv responsrate (ORR) vurderet ved *blinded independent central review* (BICR). Sekundære endepunkter: Responsvarighed (DoR) ved BICR, sygdomskontrolrate (DCR), progressionsfri overlevelse (PFS) ved BICR, samlet overlevelse (OS), helbredsrelateret livskvalitet (HRQoL) og sikkerhed. Median opfølgning: 15,8 måneder i T-DXd 5,4 mg/kg-armen.	PFS og OS-data, EQ-5D-5L-data og uønskede hændelser ≥ grad 3.
CheckMate 057 [NCT01673867]	Patienter med stadie IIIB/IV eller recidiverende/progredierende NSCLC efter multimodal behandling, behandlet i 2.–3. linje efter én tidligere platinbaseret dobbeltkemoterapi for fremskreden/metastatisk sygdom	Nivolumab 3 mg/kg hver anden uge	Docetaxel 75 mg/m² hver tredje uge	Primært endepunkt: Samlet overlevelse (OS) Sekundære endepunkter: PFS ved BICR, bekræftet ORR ved BICR, responsvarighed ved BICR, HRQoL og sikkerhed. Median opfølgning for OS: 69,4 måneder Median opfølgning for PFS: Ikke rapporteret	HR for PFS og OS baseret på MAIC-analysen

3.2.1 DESTINY-Lung02

DESTINY-Lung02 er et randomiseret, multicenter, blindet fase II-studie, som havde til formål at undersøge effekt og sikkerhed af T-DXd i to forskellige doser (5,4 mg/kg og 6,4 mg/kg) hos patienter med tidligere behandlet HER2-muteret metastatisk eller lokalt avanceret NSCLC. Behandlingen i studiet blev givet i anden linje eller senere.

Patienter blev randomiseret i et 2:1-forhold til følgende behandlinger:

- T-DXd 5,4 mg/kg (n = 102)
- T-DXd 6,4 mg/kg (n = 50)

Behandlingerne blev administreret intravenøst én gang hver tredje uge indtil sygdomsprogression eller uacceptabel toksicitet. På baggrund af studiets resultater er 5,4 mg/kg valgt som den anbefalede og godkendte dosis til denne indikation, idet dosis på 6,4 mg/kg var forbundet med højere toksicitet uden dokumenteret klinisk merværdi. I den foreliggende vurdering indgår derfor udelukkende patienter, som modtog T-DXd 5,4 mg/kg.

Patienterne i studiet skulle have histologisk bekræftet metastatisk NSCLC med en kendt aktiverende HER2-mutation samt tidligere være behandlet mindst én gang med blandt andet platinbaseret kemoterapi i forbindelse med metastatisk eller lokalt avanceret sygdom, og de måtte ikke være kandidater til kurativ kirurgi eller strålebehandling. Derudover skulle patienterne have vist sygdomsprogression under eller efter seneste behandlingsregime eller have afbrudt behandlingen på grund af uacceptabel toksicitet. Patienterne skulle have en forventet levetid på mindst tre måneder og være i ECOG performance status 0 eller 1. Patienter med andre kendte onkogene drivermutationer eller genfusioner (EGFR, ALK, ROS1, BRAF, MET exon 14, RET eller NTRK) blev ekskluderet. For yderligere detaljer om inklusions- og eksklusionskriterier henvises til appendix A i ansøgningen.

Studiets primære endepunkt var objektiv responsrate (ORR), som var defineret som summen af komplette (CR) og partielle (PR) responser. ORR blev vurderet ved BICR iht. RECIST (version 1.1). Studiets sekundære endepunkter var følgende:

- Responsvarighed (DoR): Tiden fra første dokumenterede respons (CR eller PR) til dokumenteret tumorprogression eller død uanset årsag. DoR blev kun defineret for patienter, som opnåede bekræftet CR eller PR.
- Sygdomskontrolrate (DCR): Andelen af patienter, der opnåede CR, PR eller stabil sygdom (SD) under studiebehandlingen.
- Progressionsfri overlevelse (PFS): Tiden fra randomisering til første objektive radiologiske tumorprogression eller død uanset årsag, vurderet ved BICR og investigator.
- Objektiv responsrate (ORR): Samme definition som ved det primære endepunkt, men baseret på investigatorvurdering.
- Samlet overlevelse (OS): Tiden fra randomisering til død uanset årsag.

Ud over ovenstående blev helbredsrelateret livskvalitet (EORTC-QLQ-C30 og EQ-5D-5L) og sikkerhed målt. Effektanalyserne omfattede patienter, der var randomiseret til at modtage studiebehandlingen på 5,4 mg/kg (inkl. patienter, som blev randomiseret, men ikke behandlet). Sikkerhed blev vurderet hos alle randomiserede patienter, som havde modtaget mindst én dosis af studiebehandlingen på 5,4 mg/kg. For patienterne, der modtog 5,4 mg/kg, var median opfølgningstid for OS 15,8 måneder ved det endelige datacut den 25. august 2023.

3.2.2 CheckMate 057

CheckMate 057 er et randomiseret, open label fase III-studie, som havde til formål at undersøge samlet overlevelse af nivolumab sammenlignet med docetaxel hos patienter i stadie IIIB/IV eller recidiverende/progredierende NSCLC, behandlet i 2.–3. linje efter én tidligere platinbaseret dobbeltkemoterapi for fremskreden/metastatisk sygdom.

Patienter blev randomiseret i et 1:1-forhold til følgende behandlinger:

- Nivolumab 3 mg/kg (n = 292)
- Docetaxel 75 mg/m^2 (n = 290)

Nivolumab blev administreret intravenøst hver 2. uge, mens docetaxel blev administreret intravenøst hver 3. uge. Behandlingerne blev givet indtil sygdomsprogression eller uacceptabel toksicitet. Behandling med nivolumab kunne dog fortsætte ud over progression, såfremt det blev vurderet at have fortsat klinisk gavn.

Patienterne i studiet skulle have histologisk eller cytologisk bekræftet ikke-planocellulær NSCLC i stadium IIIB/IV eller recidiverende/progredierende sygdom efter multimodal behandling (strålebehandling, kirurgisk resektion eller definitiv kemoradioterapi for lokalt avanceret sygdom) og modtage studiebehandlingen som anden- eller tredjelinje for fremskreden sygdom. Derudover skulle patienterne have ECOG performance status 0 eller 1 og have oplevet sygdomsrecidiv eller progression under eller efter ét tidligere platinbaseret dobbeltkemoterapiregime for fremskreden eller metastatisk sygdom. Patienter, der tidligere var behandlet med docetaxel eller med anti-PD-1, anti-PD-L1, anti-PD-L2, anti-CD137 eller anti-CTLA-4 antistoffer, blev ekskluderet. For yderligere detaljer om inklusions- og eksklusionskriterier henvises til appendix A i ansøgningen.

Studiets primære endepunkt var samlet overlevelse (OS), som var defineret som tiden fra datoen for randomisering til dødsdatoen. For patienter uden bekræftet død blev OS censureret på den seneste dato, hvor patienten var kendt i live. Studiets sekundære endepunkter var følgende:

- Objektiv responsrate (ORR): Antallet af patienter, hvis bedste bekræftede objektive respons, var enten komplet respons (CR) eller partielt respons (PR), som vurderet af investigator, divideret med antallet af randomiserede patienter.
- Responsvarighed (DoR): Tiden fra datoen for første bekræftede respons til datoen for første dokumenterede tumorprogression iht. RECIST (version 1.1) eller død uanset årsag, alt efter hvad der indtræffer først.

- Tid til respons: Tiden fra randomisering til datoen for første bekræftede respons. Tid til respons blev kun evalueret for patienter, der opnåede respons.
- Progressionsfri overlevelse (PFS): Tiden fra randomisering til datoen for første dokumenterede tumorprogression, vurderet af investigator iht. RECIST (version 1.1) eller død uanset årsag.
- Helbredsrelateret livskvalitet (HRQoL) målt ved EQ-VAS og *Lung Cancer Symptom Scale*.

Sikkerhed og tolerabilitet blev vurderet på baggrund af bl.a. forekomsten af dødsfald, uønskede hændelser, alvorlige uønskede hændelser, uønskede hændelser der førte til seponering af studielægemidlet, uønskede hændelser der førte til dosisudsættelse og udvalgte uønskede hændelser.

Effektanalyserne omfattede alle patienter, der var randomiseret til at modtage studiebehandling, mens sikkerhed blev vurderet hos alle randomiserede patienter, som havde modtaget mindst én dosis af studiebehandlingen. For OS var den mediane opfølgningstid 69,4 måneder ved datacut d. 16. maj 2019. For de øvrige endepunkter var datacut d. 18. marts 2015 (median opfølgningstid er ikke angivet).

3.3 Population, intervention, komparator og effektmål

Tabel 3. Oversigt over PICO i ansøgningen og Medicinrådets vurdering af disse

	Anvendt i sammenligning af effekt og sikkerhed	Medicinrådets vurdering	Anvendt i sundhedsøkonomisk analyse
Population	Patienter med fremskreden HER2-muteret NSCLC efter platinbaseret kemoterapi med eller uden immunterapi	Studiepopulationen afviger fra danske patienter hvad angår tidligere behandling, almen tilstand og etnicitet.	Data fra DESTINY-Lung02-populationen der modtog 5,4 mg/kg T-DXd og HR fra MAIC-analysen (T-DXd (DESTINY-Lung02) vs. docetaxel (CheckMate 057)) anvendes i den sundhedsøkonomiske analyse.
Intervention	T-DXd	Interventionen er i overensstemmelse med forventet dansk klinisk praksis.	Samme dosering som i DESTINY-Lung02.
Komparator	Docetaxel	Komparator er i overensstemmelse med dansk klinisk praksis.	Samme dosering som i CheckMate 068.
Effektmål	OS, PFS (BICR og investigator), DoR,	Effektmålene er relevante.	PFS og OS-data, EQ-5D-5L-data og uønskede hændelser ≥ grad 3 fra DESTINY-Lung02. HR for

	Anvendt i sammenligning af effekt og sikkerhed	Medicinrådets vurdering	Anvendt i sundhedsøkonomisk analyse
	ORR, HRQoL og sikkerhed		PFS og OS baseret på MAIC-analysen (T-DXd (DESTINY-Lung02) vs. docetaxel (CheckMate 057)

3.3.1 Population

Baselinekarakteristika for patienter i DESTINY-Lung02 og CheckMate 057 fremgår af Tabel 5.

Tabel 4. Baselinekarakteristika for patienter i DESTINY-Lung02 og CheckMate 057

	T-DXd (n = 102) [12]	**Docetaxel (n = 290)** [13,14]
Alder i år, median	59,4	64
Køn, n (%)		
Kvinder	65 (63,7)	122 (42,1)
Race, n (%)		
Asiatisk	65 (63,7)	8 (2,8)
Sort eller afroamerikansk	0	9 (3,1)
Hvid	23 (22,5)	266 (91,7)
Andet	14 (13,7)	7 (2,4)
Vægt ved baseline, kg		
Gns. (SD)	63,6 (15,1)	NA (NA)
ECOG PS, n (%)		
0	29 (28,4)	95 (32,8)
1	73 (71,6)	194 (66,9)
Andet	0	1 (<1)
HER2 mutationstype, n (%)		
Kinasedomæne, n (%)	99 (97,1)	NA
Ekstracellulært domæne, n (%)	3 (2,9)	NA

	T-DXd (n = 102) [12]	**Docetaxel (n = 290)** [13,14]
Sygdomsstadie, n (%)		
IIIB	0	24 (8,3)
IV	102 (100,0)	266 (91,7)
Histologi, n (%)		
Adenokarcinom	100 (98,0)	273 (94,1)
Planocellulært carcinom	1 (1,0)	0
Andet	1 (1,0)	17 (5,9)
Metastaser ved baseline, n (%)		
Hjernemetastaser	35 (34,3)	34 (11,7)
Levermetastaser	24 (23,5)	60 (20,7)
Tidligere systemiske behandlingslinjer for fremskreden/metastatisk sygdom, n (%)		
≤ 2 tidligere behandlingslinjer	69 (67,6)	290 (100,0)
> 2 tidligere behandlingslinjer	33 (32,4)	0
Tidligere behandling, n (%)		
Patienter, som tidligere har modtaget anti-PD-1- og/eller anti-PD-L1-behandling	75 (73,5)	NA
Patienter, som tidligere har modtaget platinbaseret behandling	102 (100,0)	290 (100,0)
Rygning, n (%)		
Aldrig	55 (53,9)	60 (20,7)
Nuværende eller tidligere ryger	47 (46,1)	227 (78,3)
Ukendt	0	3 (1,0)

Der ses flere forskelle i baselinekarakteristika mellem T-DXd- og docetaxel-armen. Medianalderen var lavere i T-DXd-armen end i docetaxel-armen (59,4 vs. 64 år), og andelen af kvinder var højere (63,7 % vs. 42,1 %). Der var en væsentlig forskel i etnisk sammensætning, idet hovedparten af patienterne i docetaxel-armen var hvide (91,7 %), mens dette angik en mindre andel i T-DXd-armen (22,5 %). I T-DXd-armen havde 73,5 % desuden modtaget anti-PD-1- og/eller anti-PD-L1-behandling, hvilket var et eksklusionskriterium i docetaxel-armen.

Alle patienter i T-DXd-armen havde stadium IV-sygdom sammenlignet med 91,7 % i docetaxel-armen. En større andel i T-DXd-armen havde hjernemetastaser (34,3 % vs. 11,7 %), hvilket dog er forventeligt, idet patienter med HER2-mutationer har hyppigere hjernemetastaser sammenlignet med patienter uden HER2-mutationer. To tredjedele af patienterne i T-DXd-armen havde modtaget ≤ 2 tidligere behandlingslinjer (67,6 %), mens dette angik alle patienter i docetaxel-armen (100 %). Derudover var andelen af aldrig-rygere højere i T-DXd-armen (53,9 % vs. 20,7 %).

Patienterne i studiearmene var overordnet sammenlignelige med hensyn til ECOG-performance status, hvor størstedelen havde performance status 1 (71,6 % vs. 66,9 %), samt histologi, idet langt de fleste havde adenokarcinom (98,0 % vs. 94,1 %). Alle patienter havde tidligere modtaget platinbaseret behandling. Lidt over hver femte patient i begge studiearme havde levermetastaser (23,5 % vs. 20,7 %).

Baselinevægt var kun rapporteret for T-DXd-armen og er primært relevant i relation til dosering. HER2-mutationsstatus var ikke angivet for docetaxel-armen, hvorfor mutationstyper ikke kan sammenlignes mellem armene.

Medicinrådets vurdering af population
Der ses betydelige forskelle mellem studiearmene på en række klinisk relevante baselinekarakteristika. Da forskellene omfatter flere prognostisk vigtige variable og trækker i forskellige retninger, er det vanskeligt at vurdere den samlede betydning for studiets resultater. De prognostiske variable omfatter blandt andet alder, køn, sygdomsstadie, mutationer, ECOG-performance status, hjerne- og levermetastaser, histologi samt tidligere behandlinger. Overordnet repræsenterer de inkluderede studier to forskellige patientpopulationer. Medicinrådet vurderer, at disse forskelle bidrager til usikkerhed omkring den estimerede kliniske effekt.

Sammenlignet med dansk klinisk praksis er der i DESTINY-Lung02 en betydeligt lavere andel hvide patienter samt en lavere gennemsnitlig kropsvægt end forventet i en dansk patientpopulation. I dansk klinisk praksis vil patienterne desuden typisk have en dårligere performance status end deltagerne i studierne, hvilket kan betyde, at behandlingseffekten kan være dårligere i dansk klinisk praksis. T-DXd vil i dansk klinisk praksis blive anvendt i anden eller tredje behandlingslinje, mens knap en tredjedel af patienterne i DESTINY-Lung02 modtog behandlingen i senere behandlingslinjer, hvilket kan betyde, at behandlingseffekten kan være bedre i dansk klinisk praksis. Endvidere vil patienter i dansk klinisk praksis sædvanligvis have modtaget immunterapi forud for T-DXd og docetaxel, mens dette kun gjaldt knap tre fjerdedele af patienterne i DESTINY-Lung02 og ikke var angivet i CheckMate 057. Medicinrådet vurderer derfor, at studiepopulationen ikke fuldt ud afspejler dansk klinisk praksis. De observerede forskelle

på flere klinisk relevante karakteristika medfører usikkerhed om resultaternes overførbarhed til danske patienter, idet usikkerhederne trækker i forskellige retninger, og den samlede retning derfor ikke kan estimeres.

3.3.2 Intervention

T-DXd administreres intravenøst i en dosis på 5,4 mg/kg kropsvægt én gang hver tredje uge indtil sygdomsprogression eller uacceptabel toksicitet [11]. Behandlingen administreres over 90 minutter, og hvis den initiale infusion tolereres, kan patienten få de efterfølgende infusioner over 30 minutter [11].

Patienter bliver dosisreduceret ved bivirkninger som beskrevet i afsnit 1.3.

Der blev observeret en RDI på 93,48 % i DESTINY-Lung02, og patienterne vejede i gennemsnit 63,6 kg.

Medicinrådets vurdering af intervention
Medicinrådet vurderer, at den beskrevne dosis, administrationstid og praksis for dosisreduktion afspejler den forventede kliniske praksis i Danmark ved en eventuel anbefaling. For Medicinrådets vurdering af RDI og patienternes vægt i dansk klinisk praksis henvises til afsnit 6.1.

3.3.3 Komparator

Docetaxel administreres intravenøst i en dosis af 75 mg/m^2 kropsoverfladeareal én gang hver tredje uge indtil sygdomsprogression eller uacceptabel toksicitet. I dansk klinisk praksis gives behandlingen dog i op til seks serier. Behandlingen administreres over 1 time [15].

Håndtering af bivirkninger kan nødvendiggøre midlertidig behandlingspause, dosisreduktion eller permanent seponering af docetaxel.

Der blev observeret en RDI på 65,7 % i CheckMate 057-studiet [14].

Medicinrådets vurdering af komparator
Da det mediane antal serier i studiet var fire [14], vurderes forskellen i behandlingsintensitet ikke at afvige væsentligt fra dansk klinisk praksis og dermed ikke at have afgørende betydning for studiets overførbarhed. Medicinrådet vurderer derfor, at komparator er i overensstemmelse med nuværende dansk klinisk praksis.

For Medicinrådets vurdering af RDI og kropsoverfladeareal i dansk klinisk praksis henvises til afsnit 6.1.

3.3.4 Efterfølgende behandling

I DESTINY-Lung02 modtog 46 patienter efterfølgende behandling. Den hyppigste efterfølgende behandling i studiet var docetaxel (28,3 % af patienterne, der fik efterfølgende behandling; 12,7 % af alle patienter i armen). Se oversigten over efterfølgende behandlinger i DESTINY-Lung02 i Tabel 31.

I CheckMate 057 modtog 175 patienter efterfølgende behandling. Den hyppigste efterfølgende behandling i studiet var kemoterapi (57,1 % af patienterne, der fik efterfølgende behandling; 34,9 % af alle patienter i armen). Se oversigten over efterfølgende behandlinger i CheckMate 057 i Tabel 31.

Medicinrådets vurdering af efterfølgende behandling
Medicinrådet vurderer, at den efterfølgende behandling i DESTINY-Lung02 ikke afviger væsentligt fra dansk klinisk praksis. Derimod vurderes den efterfølgende behandling i CheckMate 057 ikke at være i overensstemmelse med dansk klinisk praksis, hvor docetaxel som udgangspunkt udgør den sidste standardbehandling, med undtagelse af eventuel eksperimentel behandling. Det er usikkert, hvilken betydning denne forskel har for studiets resultater.

I dansk klinisk praksis forventes det, at 75 % af de patienter i T-DXd-armen, som progredierer, vil modtage efterfølgende behandling, og at alle disse vil modtage docetaxel som eneste efterfølgende behandling. Patienter i docetaxel-armen forventes ikke at modtage yderligere systemisk behandling efter progression, da der ikke foreligger yderligere standardbehandling. Efterfølgende behandling vil således være begrænset til eventuel eksperimentel behandling for disse patienter.

Tabel 5. Medicinrådets forventning til fordelingen af efterfølgende behandlinger blandt de patienter, som forventes at modtage en efterfølgende behandling.

Efterfølgende behandling (administrationsvej)	Fordeling blandt de patienter der modtager en efterfølgende behandling	
	T-DXd	Docetaxel
Docetaxel (i.v.)	75 %	0 %

3.3.5 Effektmål

Ansøger har indsendt data for følgende effektmål fra hhv. DESTINY-Lung02 og CheckMate 057: PFS, OS, ORR, DOR, EQ-VAS, og sikkerhedsdata. Derudover har ansøger sendt data for EORTC-QLQ C30 og EQ-5D-5L fra DESTINY-Lung02.

En sammenligning af effektmålene i studierne ses i Tabel 7.

Tabel 6. Sammenligning af effektmål i studierne

Effektmål	DESTINY-Lung02	CheckMate 057
ORR	RECIST 1.1 vurderet ved BICR	RECIST 1.1 vurderet af investigator
DoR	Tid fra første respons (CR eller PR) vurderet ved BICR til dokumenteret tumorprogression eller død uanset årsag.	Tid fra første registrerede CR/PR til den første dato, hvor recidiverende eller progredierende sygdom objektivt dokumenteres.
PFS	RECIST 1.1 vurderet ved BICR	RECIST 1.1 vurderet af investigator
OS	Tid fra randomisering til død uanset årsag.	Tid fra randomisering til død uanset årsag.

Medicinrådets vurdering af effektmål

Medicinrådet vurderer, at ansøger har inkluderet de relevante effekt- og sikkerhedsmål. Det bidrager dog med en usikkerhed, at der er forskelle i vurderingsmetode, herunder for PFS og ORR (BICR vs. investigator) og definitioner, herunder for DoR. Dette kan introducere systematiske skævheder, som gør resultaterne mindre direkte sammenlignelige og kan føre til mere usikre konklusioner om den relative effekt. Det er uklart, i hvilken retning denne usikkerhed trækker resultaterne.

3.4 Sammenligning af effekt

3.4.1 Analysemetode for sammenligning af effekt

For ORR og DoR har ansøger udført en naiv sammenligning T-DXd og docetaxel.

For OS og PFS har ansøger udført en indirekte sammenligning ved hjælp af en uforankret *matching-adjusted indirect comparison* (MAIC), hvor T-DXd fra DESTINY-Lung02 sammenlignes med docetaxel i CheckMate 057.

Populationen fra DESTINY-Lung02 blev afgrænset til patienter behandlet i anden eller tredje linje for bedre at matche populationen fra CheckMate 057. Ud af 102 patienter blev 69 inkluderet fra T-DXd-armen. Derudover blev der justeret for seks ud af tolv identificerede prognostiske variable, herunder alder, køn, rygning, performance status, antal metastatiske lokalisationer og antal tidligere behandlingslinjer. De resterende prognostiske faktorer er sygdomsstadie, mutationer, histologi, makroskopisk tumorvolumen, tumordiameter og lymfeknudevolumen (se ansøgning). Én patient i T-DXd-armen i DESTINY-Lung02 havde en ekstrem vægt (> 5), og den effektive stikprøvestørrelse (ESS) var reduceret til 29,7 (29,1 % af den oprindelige stikprøve) efter justeringen, hvilket betyder, at patienter med reskaleret vægt over 3 stadig kunne påvirke MAIC-resultaterne markant.

Tabel 7. Sammenligning af baselinekarakteristika mellem T-DXd-armen (før og efter begrænsning og vægtning) og docetaxel-armen

Baselinekarakteristika	Docetaxel	T-DXd	T-DXd (begrænset til 2. og 3. linje)	T-DXd (vægtet)
N eller ESS	290	102	69	29,7
Alder*, gns. eller median**	62,3	59,8	59,2	60,0
Patienter <65 år, %	53,4	60,8	62,3	53,4
ECOG 0, %	32,8	28,4	27,5	32,8
Mænd, %	57,9	36,3	36,2	57,9
Aldrig-rygere, %	20,7	53,9	53,6	20,7
Patienter med levermetastaser, %	20,7	23,5	20,3	20,7
Patienter med hjernemetastaser, %	11,7	34,3	33,3	11,7
Patienter med tidligere platinbaseret behandling, %	100,0	100,0	100,0	100,0
Patienter med én tidligere linje med systemisk behandling, %	89,3	36,3	53,6	89,3

*Alder blev inkluderet som kategorisk variabel i justeringen, **Gennemsnitsalder rapporteret for DESTINY-Lung02, median rapporteret for CheckMate 057

Ansøger har indsendt resultaterne af test for proportionale hazarder for OS og PFS, som er udført ved hjælp af log-kumulative hazard-plots og Schoenfeld-residualplots (se bilag 14.3). Ansøger vurderer, at antagelsen om proportionale hazarder er opfyldt for PFS, og selvom datagrundlaget er mere usikkert for OS, vurderes antagelsen også her at være rimeligt opfyldt.

Medicinrådets vurdering af analysemetode

Medicinrådet vurderer, at ansøgers indirekte sammenligning er forbundet med betydelig metodisk usikkerhed. Den lave effektive stikprøvestørrelse, en uforankret sammenligning med ufuldstændig justering for prognostiske faktorer og forekomsten af ekstreme vægte i MAIC-analysen begrænser resultaternes robusthed. Derudover er den naive sammenligning af ORR og DoR også behæftet med betydelig usikkerhed, eftersom studiepopulationernes baselinekarakteristika afviger væsentligt fra hinanden. Den samlede evidens vurderes derfor som usikker.

Vægtningen af patienterne med henblik på at matche populationen i docetaxel-armen vurderes at være særligt problematisk, idet den medfører, at patienterne i T-DXd-armen i væsentligt mindre grad afspejler patienter med HER2-muteret NSCLC i dansk klinisk praksis. Som tidligere beskrevet forekommer HER2-mutationer typisk hos kvinder og aldrig-rygere, mens den vægtede population overvejende består af mænd samt nuværende eller tidligere rygere. Endvidere er hjernemetastaser relativt hyppige blandt patienter med HER2-muteret NSCLC, hvilket også afspejles i den oprindelige T-DXd-population. Efter vægtningen reduceres andelen af patienter med hjernemetastaser imidlertid betydeligt. Da forekomst af hjernemetastaser har væsentlig prognostisk betydning, indebærer dette en risiko for, at den samlede overlevelse i T-DXd-armen overvurderes, idet populationen efter vægtning fremstår prognostisk bedre.

Medicinrådet vurderer, at test for proportionale hazarder indikerer, at hazard ratioen (HR) mellem T-DXd- og docetaxel-armen for både PFS og OS ikke var konstant over tid - særligt udtalt for OS. Dette betyder, at antagelsen om proportionale hazarder potentielt ikke er opfyldt for PFS og OS, hvorfor HR for disse bør fortolkes med forsigtighed, da behandlingens relative effekt kan variere over tid.

3.4.2 Oversigt over effektestimater

Tabel 9 viser en oversigt over effektestimater fra DESTINY-Lung02 og CheckMate 057, resultaterne af MAIC-analysen for OS og PFS, samt resultaterne af den naive sammenligning af ORR og DoR.

Tabel 8. Oversigt over effektestimater fra DESTINY-Lung02 (datacut: 25. august 2023) og CheckMate 057 (datacut (PFS, ORR og DoR): 18. marts 2015; datacut (OS): 16. maj 2019)), samt resultaterne af den naive sammenligning af ORR og DoR og MAIC-analysen for PFS og OS.

Effektmål	T-DXd (n = 102) [12,16]	Docetaxel (n = 290) [13]	Resultat
PFS			
Hændelser, n (%)	53 (52)	245 (84)	-
Median (95 % CI), mdr.	10,0 (7,7; 15,2)	4,2 (3,5; 4,9)	-
6-mdr. rate (95 % CI), %	73 % (0,62; 0,81)	NA	NA
12-mdr. rate (95 % CI), %	45 % (0,34; 0,56)	8 % (5; 12)	-
18-mdr. rate (95 % CI), %	29 % (0,19; 0,41)	NA	NA
Median (95 % CI), mdr. – ujusteret	10,0 (7,7; 15,2)	4,6 (3,6; 5,0)*	HR: 0,32 (0,23; 0,42)
Median (95 % CI), mdr. – MAIC (ESS (T-DXd) = 29,7)	13,8 (6,2; 15,7)	4,6 (3,6; 5,0)*	HR: 0,29 (0,17; 0,51)
OS			

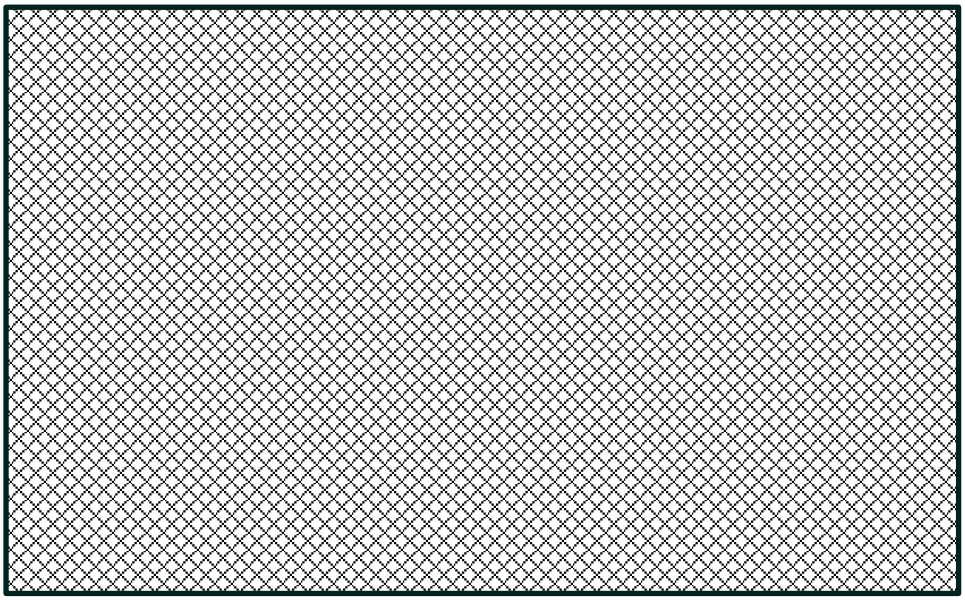
Effektmål	T-DXd (n = 102) [12,16]	Docetaxel (n = 290) [13]	Resultat
Hændelser, n (%)	52 (51)	NR	-
Median (95 % CI), mdr.	19,0 (14,7; NE)	9,5 (8,1; 10,7)	-
6-mdr. rate (95 % CI), %	85 % (0,76; 0,91)	NA	NA
12-mdr. rate (95 % CI), %	67 % (0,56; 0,76)	39,3 % (NA)	-
18-mdr. rate (95 % CI), %	50 % (0,40; 0,60)	NA	NA
Median (95 % CI), mdr. – ujusteret	19,0 (14,7; NE)	9,5 (8,2;11,2)*	HR: 0,44 (0,33; 0,60)
Median (95 % CI), mdr. – MAIC (ESS (T-DXd) = 29,7)	NE (11,3; NE)	9,5 (8,2;11,2)*	HR: 0,43 (0,24; 0,78)
ORR			
n	51	36	
% (95 % CI)	50,0 (39,9; 60,1)	12,4 (9; 17)	-
DoR			
Median (95% CI), mdr.	12,6 (6,4; NE)	5,6 (4,4; 6,9)	-

* Baseret på digitaliseret kurve fra CheckMate 057 (N = 290)

Forkortelser: HR = Hazard Ratio; PFS = Progressionsfri overlevelse; OS = Samlet overlevelse; ORR = Objektiv responsrate; DoR = Responsvarighed; NR = Not reported

3.4.3 Progressionsfri overlevelse (PFS)

PFS-data fra DESTINY-Lung02 var fra d. 25. august 2023 med en median opfølgning på 15,8 måneder, mens PFS-data fra CheckMate 057 var fra d. 18. marts 2015 (median opfølgning var ikke angivet). PFS-data er præsenteret i Tabel 9, mens Kaplan Meier-plot for PFS (både før og efter afgrænsning til 2. og 3. linje og vægtning i T-DXd-armen) fremgår af Figur 3.



Figur 3. Kaplan Meier-plot for PFS for T-DXd ujusteret (grøn) samt efter afgrænsning (blå) og efter vægtning (rød) og docetaxel (gul) baseret på rekonstruerede pseudo-patientniveau-data (IPD) fra CheckMate 057

På tidspunktet for datacut havde 52 % og 84 % af patienterne i hhv. T-DXd-armen og docetaxel-armen oplevet sygdomsprogression. Den progressionsfri overlevelsesrate (PFS-rate) efter 1 år var 45 % og 8 % i hhv. T-DXd-armen og docetaxel-armen. Den mediane PFS var 10,0 måneder i T-DXd-armen, mens den mediane PFS var 4,2 måneder i docetaxel-armen. Ved digitalisering af PFS-kurven fra CheckMate 057 blev median PFS for docetaxel-armen estimeret til 4,6 måneder.

I den ujusterede analyse var den estimerede HR for PFS 0,32 (95 % CI: 0,23; 0,42) for T-DXd sammenlignet med docetaxel.

I MAIC-analysen var den estimerede HR for PFS 0,29 (95 % CI: 0,17; 0,51) for T-DXd sammenlignet med docetaxel.

I Figur 2 viser kurverne fra DESTINY-Lung02 og CheckMate 057, at patienter i behandling med docetaxel progredierede hurtigere end patienter i behandling med T-DXd. Det ses, at der er få patienter tilbage efter 12-15 måneder. Figuren viser desuden, at afgrænsningen til anden og tredje behandlingslinje ikke medfører væsentlige ændringer i PFS, da kurverne for ujusteret og afgrænset T-DXd ligger tæt og overvejende overlapper hinanden.

Medicinrådets vurdering af PFS
Resultaterne peger på en betydelig forbedring i PFS ved behandling med T-DXd sammenlignet med behandling med docetaxel. Effekten er konsistent i både den ujusterede analyse og MAIC-analysen.

Resultaterne er dog forbundet med væsentlig usikkerhed som besværliggør tolkning af data i dansk kontekst:

- De to studier repræsenterer hver deres respektive studiepopulation, og populationen i CheckMate 057 afspejler derfor ikke patienter med HER2-mutationer og har en generelt bedre prognose, hvilket forventes at medføre en højere observeret effekt end i en relevant dansk HER2-muteret patientpopulation. Dette vurderes at skyldes populationskarakteristika frem for behandlingseffekt og indebærer risiko for undervurdering af forskellen mellem behandlingerne i den ujusterede indirekte sammenligning.
- MAIC-analysen er baseret på en reduceret effektiv stikprøvestørrelse (ESS = 29,7) i T-DXd-armen, hvilket øger den statistiske usikkerhed og betyder, at enkelte højt vægtede patienter kan have væsentlig indflydelse på estimaterne. Vægtningen af patienterne med henblik på at matche populationen i docetaxel-armen vurderes at være særligt problematisk, idet denne population har en bedre prognose end en relevant HER2-muteret NSCLC-population. Når DESTINY-Lung02 vægtes mod CheckMate 057, kan dette derfor resultere i en mere gunstig sammenligningspopulation og dermed en overestimering af den estimerede absolutte effekt af T-DXd. Samtidig medfører vægtningen, at patienterne i T-DXd-armen i mindre grad afspejler HER2-muterede patienter i dansk klinisk praksis. Derfor bør resultaterne fortolkes med forsigtighed, da det er usikkert, at den estimerede HR afspejler den reelle HR mellem T-DXd og docetaxel i en population med HER2-muteret NSCLC. Med det foreliggende datagrundlag er det ikke muligt at estimere effekten af docetaxel i denne population.
- PFS vurderes ved BICR i DESTINY-Lung02, mens af investigator i CheckMate 057. Dette kan introducere systematiske skævheder, som gør resultaterne mindre direkte sammenlignelige og kan føre til mere usikre konklusioner om den relative effekt.
- Da antagelsen om proportionale hazarder for PFS potentielt ikke er opfyldt (se bilag 14.3.1), repræsenterer den rapporterede HR et tidsvægtet gennemsnit. Det betyder, at den relative behandlingseffekt kan variere over tid og kan dermed ikke fortolkes som konstant gennem hele opfølgningsperioden. HR bør derfor fortolkes med forsigtighed, og behandlingseffekten bør suppleres med vurdering af Kaplan-Meier-kurverne.

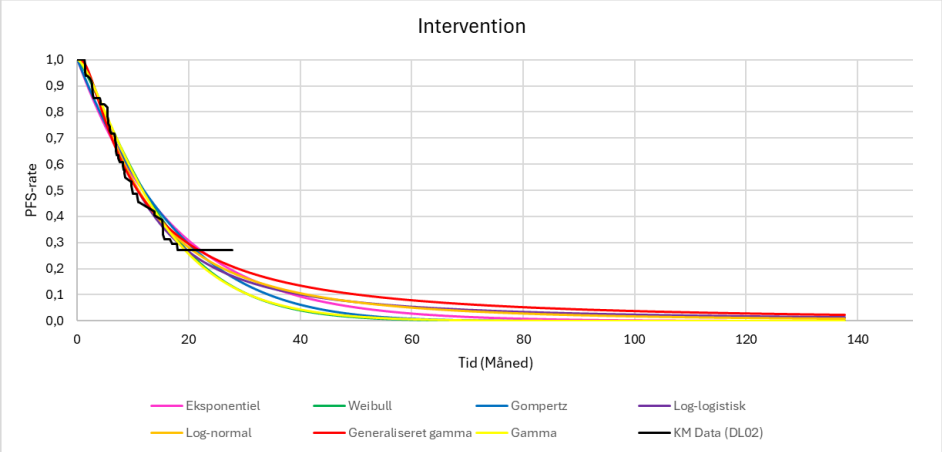
Samlet set vurderer Medicinrådet, at det er sandsynligt at T-DXd forlænger patienternes progressionsfrie overlevelse sammenlignet med docetaxel. På grund af de overnævnte usikkerheder i datagrundlaget, kan størrelsesorden af PFS-effekten af T-DXd i dansk klinisk praksis ikke estimeres, hvilket besværliggør overførbarheden af resultaterne til den forventede danske patientpopulation.

Fremskrivning af PFS til brug i den sundhedsøkonomiske analyse
For at estimere de forventede helbredsgevinster og omkostninger forbundet med at anvende T-DXd sammenlignet med docetaxel er det nødvendigt at fremskrive de observerede data for PFS, da opfølgningen i studiet er kortere end den anvendte tidshorisont.

For patienter behandlet med T-DXd har ansøger anvendt fremskrevet ujusteret PFS-data fra DESTINY-Lung02-studiet (datacut: 25. august 2023). For docetaxel-armen har ansøger anvendt den valgte ekstrapolationsmodel for T-DXd samt HR på 0,29 (95 % CI: 0,17; 0,51)

fra MAIC-analysen under en implicit antagelse om at MAIC-HR, som er gældende for en CheckMate 057-lignende population, vil være den samme i en DESTINY-Lung02-population (se afsnit 3.4.2).

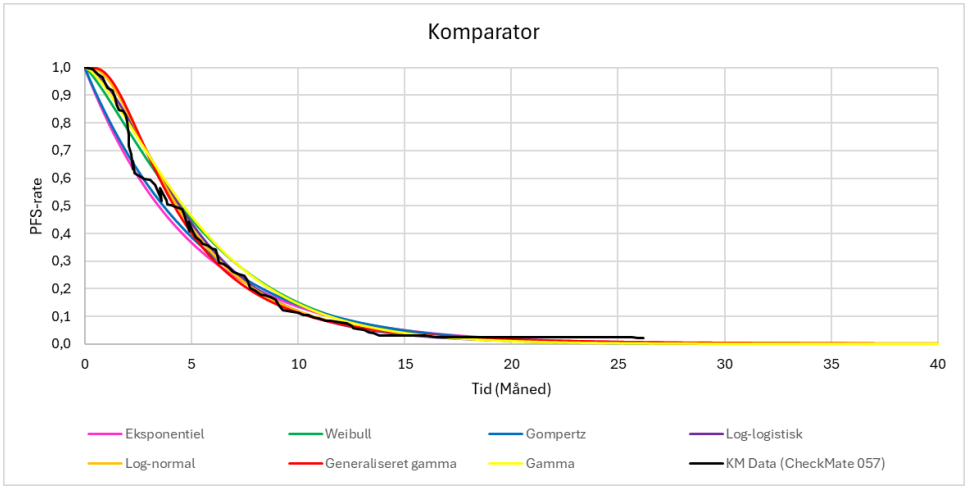
Til at fremskrive de observerede ujusterede PFS-data i T-DXd-armen har ansøger testet syv standard parametriske fordelinger, se Figur 4 . En oversigt over PFS-rater for de respektive fordelinger findes i bilag 14.4.



Figur 4. De observerede (DESTINY-Lung02) og ekstrapolerede PFS-kurver for T-DXd (data-cut-off: Aug 2023)

Af Figur 4 ses det, at alle fordelingerne ligger tæt på hinanden de første ca. 20 måneder. Alle fordelingerne følger observeret KM-data relativt godt de første ca. 15 måneder, om end de ligger svagt over KM-kurven fra ca. 7 måneder. Efter ca. 15 måneder begynder kurverne at adskille sig tydeligere. Fra ca. 30 måneder er forskellene mellem kurverne mest udtalte. Generaliseret gamma-fordelingen ligger konsekvent højest, mens Weibull- og gammafordelingerne ligger lavest og falder hurtigere.

Fremskrivninger af docetaxel med de samme syv standard parametriske fordelinger fremgår af Figur 5. For hver fordeling er fremskrivningen for docetaxel baseret på den tilsvarende fordeling estimeret for T-DXd, hvortil HR fra MAIC-analysen er pålagt. En oversigt over PFS-rater for de respektive fordelinger findes i bilag 14.4.



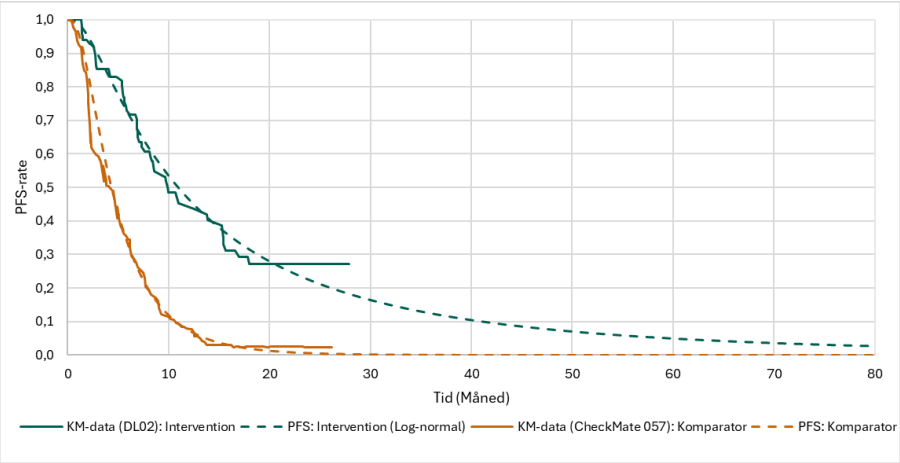
Figur 5. De observerede (Checkmate 057) og ekstrapolerede PFS-kurver for docetaxel (baseret på ekstrapolationsmodellerne for T-DXd-armen og HR fra MAIC-analysen)

Af Figur 5 ses det, at den log-logistiske fordeling og i nogen grad gammafordelingen følger de observerede KM-data for docetaxel relativt tæt de første par måneder, mens de øvrige fordelinger afviger fra KM-kurven i forskellig retning. Ingen af de parametriske fordelinger reproducerer det observerede fald omkring 2,5 måneder. Efter ca. 5 måneder ligger kurverne generelt tættere, men hovedparten ligger højere end de observerede KM-data frem til omkring 17 måneder. Omkring år 20 ligger alle fordelingerne stort set oven i hinanden, samtidig med at de alle ligger under KM-kurven.

Ansøger har anvendt en log-normal-fordeling til at fremskrive PFS-data for T-DXd-armen, se Figur 6. Fordelingen er valgt, fordi denne vurderes at have det bedste statistiske og visuelle fit til de ujusterede KM-data fra DESTINY-Lung02-studiet samt en klinisk plausibel PFS-rate i år 10.

Ansøgers modellerede PFS-kurve for docetaxel præsenteres også i Figur 6. I modellen korrigeres PFS-kurven af OS-kurven, så andelen, der er progressionsfrie og i live, aldrig kan overstige andel overlevende.

Figur 6 viser de observerede og estimerede PFS-kurver for T-DXd og docetaxel i ansøgers analyse.



Figur 6. De observerede og estimerede PFS-kurver for T-DXd (log-normal fordeling) og docetaxel (baseret på den valgte ekstrapolationsmodel for T-DXd-armen og HR fra MAIC-analysen) i ansøgers analyse

Medicinrådets vurdering af fremskrivning af data for PFS

Medicinrådet vurderer overordnet, at de ujusterede PFS-data fra DESTINY-Lung02-studiet kan anvendes som rimeligt grundlag for modellering af PFS-forløbene, da denne population vurderes at være mere sammenlignelig med den forventede danske patientpopulation end populationen anvendt for de justerede PFS-data.

Da patientpopulationen i CheckMate 057 derimod ikke vurderes som repræsentative for den danske patientpopulation, vurderer Medicinrådet, at det er mere hensigtsmæssigt at anvende HR på den valgte ekstrapolationsmodel for T-DXd end at modellere T-DXd-armen med udgangspunkt i docetaxel-armen. Tilgangen er imidlertid forbundet med væsentlig usikkerhed. Usikkerheden skyldes, at HR er estimeret på baggrund af en ikke-repræsentativ population (CheckMate 057) og overføres til en population, der vurderes mere klinisk retvisende (DESTINY-Lung02), men hvor det forventede forløb med behandling af T-DXd er vanskeligt at vurdere grundet pga. begrænset klinisk erfaring. Forløbet for docetaxel bliver således et afledt produkt af et usikkert interventionsforløb og en HR baseret på en ikke-repræsentativ population. Samlet set vanskeliggør dette vurderingen af den mest plausible ekstrapolationsmodel til fremskrivning af forløbene for T-DXd og docetaxel.

Medicinrådet vurderer, at det ikke er klinisk plausibelt, at der ved år 10 fortsat findes progressionsfri patienter i T-DXd-armen, sådan som fx log-normal fordelingen estimerer. Af de syv parametriske fordelinger fremskriver eksponentiel, Weibull, Gompertz, og gamma-fordelingerne alle PFS-rater på ca. 0 % i år 10. På baggrund af statistisk fit vælger Medicinrådet at anvende gamma-fordelingen i hovedanalysen, da denne kurve har det bedste statisitiske fit blandt de fire fordelinger. Gamma-fordelingen estimerer, at knap 1 % vil være progressionsfri ved år 5, se Figur 6. Dette vurderes at være klinisk plausibelt. Da det dog ikke kan udelukkes, at PFS-raterne i år 5 kan ligge lidt højere, udføres der en følsomhedsanalyse, hvor PFS-kurven i T-DXd-armen modelleres med en eksponentiel

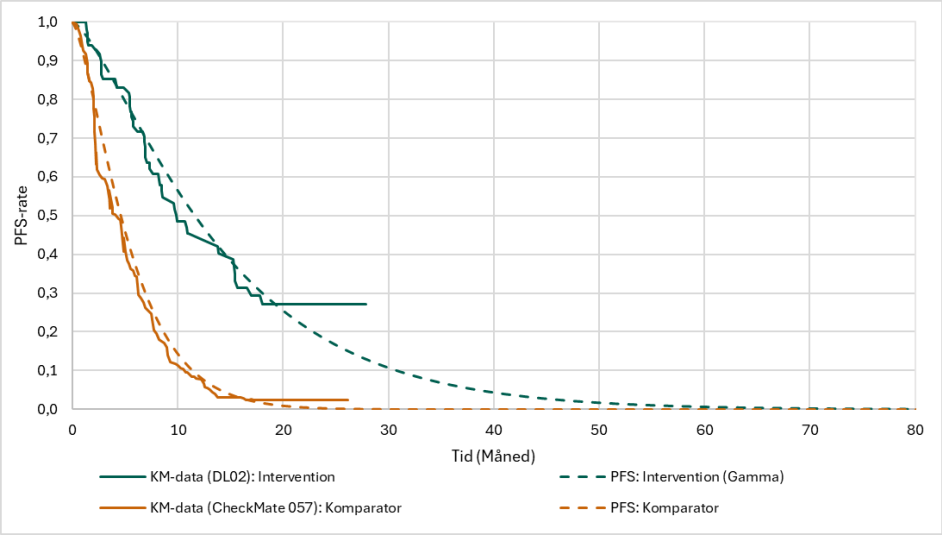
fordeling, som estimerer, at der vil være 3 % progressionsfri ved år 5. Resultatet af følsomhedsanalyen fremgår af Tabel 27.

PFS-kurven for docetaxel-armen afhænger af valget af fordeling til fremskrivning af PFS-kurven i T-DXd-armen og HR fra MAIC-analysen. Dette indebærer en implicit antagelse om, at HR, som er gældende for en CheckMate 057-lignende population, vil være overførbar til DESTINY-Lung02-population. Medicinrådet vurderer, at den estimerede PFS-kurve for docetaxel muligvis er en smule overestimeret ift. den kliniske forventning til sygdomsudviklingen hos danske patienter med metastatisk HER2-muteret NSCLC. Den udførte følsomhedsanalyse, hvor der anvendes en højere PFS-kurve for T-DXd, forplanter sig tilsvarende til estimeringen af PFS-kurven for docetaxel-armen, hvormed docetaxel-armen potentielt overestimeres yderligere. Følsomhedsanalysen vurderes derfor mindre plausibel end hovedanalysen, og skal fortolkes med forsigtighed.

Medicinrådet vurderer, at der generelt er usikkerhed forbundet med estimeringen af PFS-kurven i docetaxel-armen pga. usikkerhederne i det kliniske datagrundlag, men vurderer imidlertid ikke, at usikkerheden vedr. PFS har større betydning for resultatet af den sundhedsøkonomiske analyse. Dette skyldes, at kurverne ligger relativt tæt og estimerer en PFS-rate på ca. 0 % i år 5.

Grundet usikkerheden om størrelsesordenen af HR, som anvendes til at konstruere forløbet for docetaxel-armen, udfører Medicinrådet en følsomhedsanalyse, hvor HR for PFS og OS ændres til hhv. nedre og øvre grænse for konfidensintervallerne (hhv. HR 0.17 og HR 0.51 for PFS og HR 0.23 og HR 0.78 for OS).

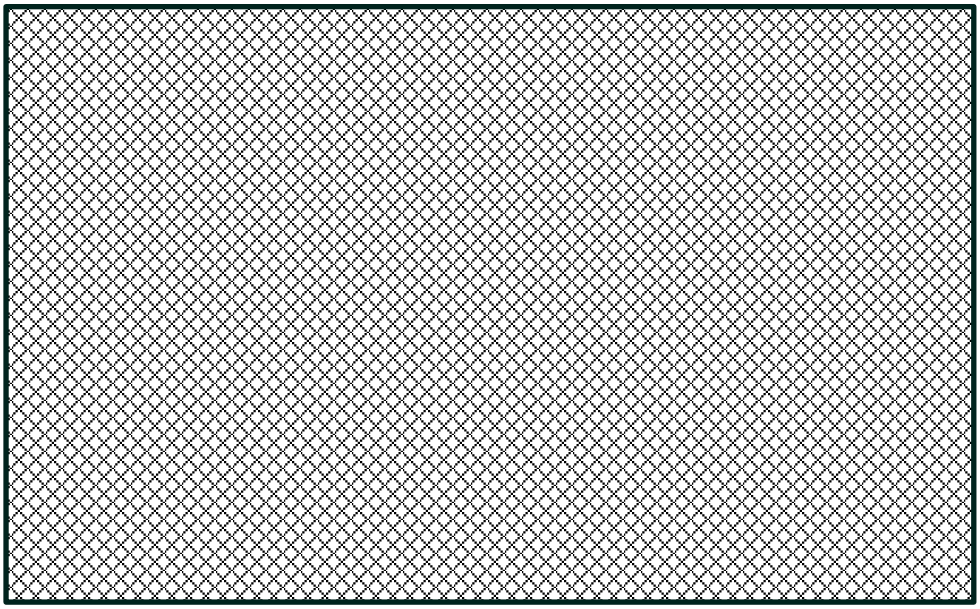
Figur 7 viser de observerede og estimereden PFS-kurver for T-DXd og docetaxel i Medicinrådets analyse.



Figur 7. De observerede og estimerede PFS-kurver for T-DXd (gamma fordeling) og docetaxel (baseret på den valgte ekstrapolationsmodel for T-DXd-armen og HR fra MAIC-analysen) i Medicinrådets analyse

3.4.4 Samlet overlevelse (OS)

OS-data fra DESTINY-Lung02 var fra d. 25. august 2023 med en median opfølgning på 15,8 måneder, mens OS-data fra CheckMate 057 er fra d. 19. maj 2019 med en median opfølgning på 69,4 måneder. OS-data er præsenteret i Tabel 9, mens Kaplan Meier-plot for OS (både før og efter afgrænsning og vægtning i T-DXd-armen) fremgår af Figur 8.



Figur 8. Kaplan Meier-plot for OS for T-DXd ujusteret (grøn) samt efter afgrænsning (blå) og efter vægtning (rød) og docetaxel (gul) baseret på rekonstruerede pseudo-patientniveau-data (IPD) fra CheckMate 057

På tidspunktet for datacut var 51 % af patienterne døde i T-DXd-armen, mens antallet af dødsfald ikke var rapporteret i docetaxel-armen for det givne datacut. Overlevelsesraten (OS-rate) efter 1 år var 67 % og 39,3 % i hhv. T-DXd-armen og docetaxel-armen. Den mediane OS var 19,0 måneder i T-DXd-armen, mens den mediane OS var 9,5 måneder i docetaxel-armen. Ved digitalisering af OS-kurven fra CheckMate 057 blev median OS for docetaxel-armen estimeret til 9,5 måneder.

I den ujusterede analyse var den estimerede HR for OS 0,44 (95 % CI: 0,33; 0,60) for T-DXd sammenlignet med docetaxel.

I MAIC-analysen var den estimerede HR 0,43 (95 % CI: 0,24; 0,78) for T-DXd sammenlignet med docetaxel.

I Figur 5 ses, at overlevelseskurverne for T-DXd (FAS, restricted og MAIC-vægtet) overordnet ligger over docetaxel-kurven. Kurverne begynder at adskille sig efter ca. 1 måned, men den MAIC-vægtede T-DXd-kurve krydser kortvarigt docetaxelkurven omkring knap 3 måneder efter randomisering. Omkring 4 måneder krydser den vægtede kurve igen og ligger herefter generelt over docetaxel-kurven resten af opfølgningsperioden. Det bemærkes, at den MAIC-vægtede kurve er drevet af få events med høj vægt. Figuren viser desuden, at afgrænsningen til anden og tredje

behandlingslinje ikke medfører væsentlige ændringer i PFS, da kurverne for ujusteret og afgrænset T-DXd ligger tæt og overvejende overlapper hinanden.

Medicinrådets vurdering af OS

Resultaterne peger på en betydelig forbedring i samlet overlevelse ved behandling med T-DXd sammenlignet med behandling med docetaxel. Effekten er konsistent i både den ujusterede analyse og MAIC-analysen.

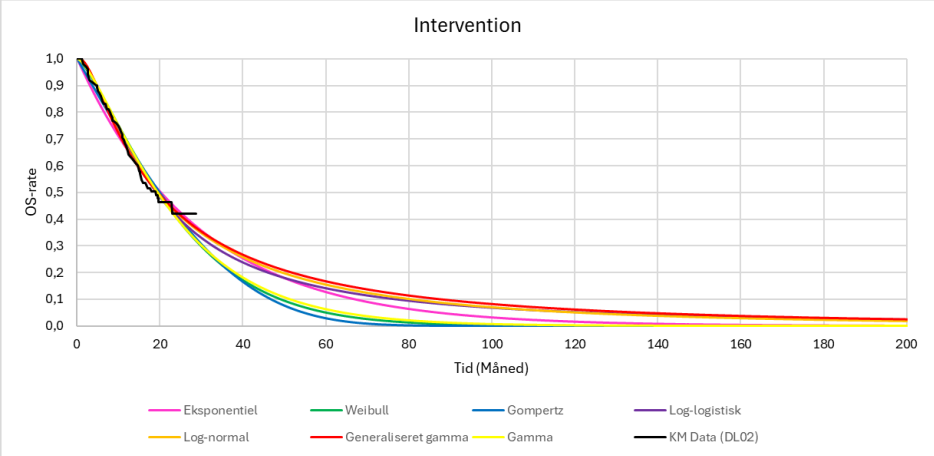
Usikkerhederne for PFS også gældende for OS (se afsnit 3.4.3). På grund af usikkerhederne i datagrundlaget, kan størrelsesordenen af OS-effekten af T-DXd i dansk klinisk praksis ikke estimeres, hvilket besværliggør overførbarheden af resultaterne til den forventede danske patientpopulation.

Fremskrivning af OS til brug i den sundhedsøkonomiske analyse

Ligesom ved progressionsfri overlevelse er det nødvendigt at fremskrive data for patienternes samlede overlevelse.

For patienter behandlet med T-DXd anvender ansøger fremskrevet ujusteret OS-data fra DESTINY-Lung02-studiet (datacut: 25. august 2023). For docetaxel anvendes den valgte ekstrapolationsmodel for T-DXd samt HR på 0,43 (95 % CI: 0,23; 0,78) fra MAIC-analysen (se afsnit 3.4.2). Ligesom for PFS indebærer dette en implicit antagelse om, at HR fra en CheckMate 057-lignende population er overførbar til DESTINY-Lung02-populationen.

Til at fremskrive de observerede ujusterede OS-data i T-DXd-armen har ansøger testet syv standard parametriske fordelinger, se Figur 9. En oversigt over OS-rater for de respektive fordelinger findes i bilag 14.5.

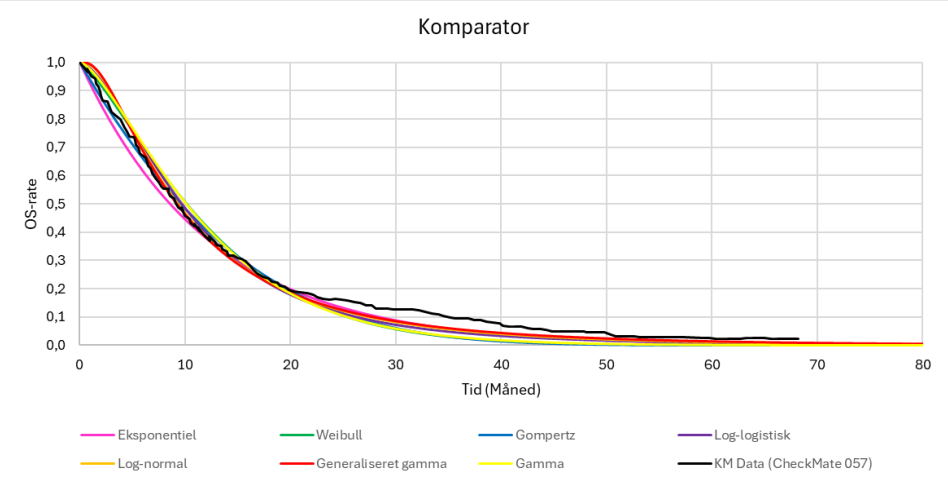


Figur 9. De observerede (DESTINY-Lung02) og ekstrapolerede OS-kurver for T-DXd (data-cut-off: Aug 2023), korrigeret for baggrundsdødeligheden i en vægtet dansk baggrundsbefolkning

Af Figur 8 ses det, at de parametriske fordelinger ligger tæt i de første ca. 25 måneder, hvorefter de begynder at adskille sig tydeligere. Generaliseret gamma, log-normal, eksponentiel og log-logistisk ligger fortsat relativt tæt indbyrdes og markant højere end gamma, Weibull og Gompertz, som udviser et hurtigere fald. Alle fordelinger følger de

observerede KM-data relativt godt inden for studieperioden, omend de ligger svagt over KM-kurven omkring 15–20 måneder.

Fremskrivninger af docetaxel med de samme syv standard parametriske fordelinger fremgår af Figur 10. For hver fordeling er fremskrivningen for docetaxel baseret på den tilsvarende fordeling estimeret for T-DXd, hvortil HR fra MAIC-analysen er pålagt. En oversigt over OS-rater for de respektive fordelinger findes i bilag 14.5.



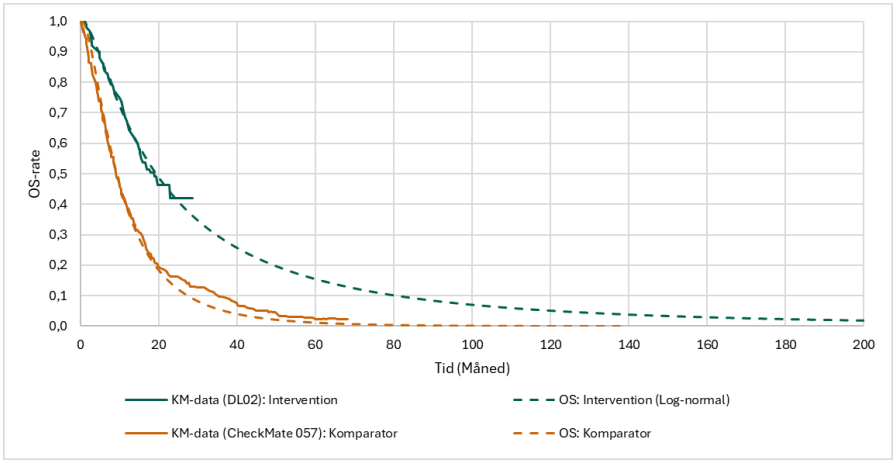
Figur 10. De observerede (Checkmate 057) og ekstrapolerede OS-kurver for docetaxel (baseret på ekstrapolationsmodellerne for T-DXd-armen og HR fra MAIC-analysen), korrigeret for baggrundsdødeligheden i en vægtet dansk baggrundsbefolkning

Af Figur 10 ses det, at fordelingerne ligger relativt tæt, dog med den eksponentielle fordeling og til dels Gompertz liggende en smule lavere end de øvrige fordelinger frem til ca. 10 måneder. Gompertz følger de observerede KM-data tæt i denne periode. Herefter ligger kurverne tæt resten af perioden. Fra ca. 20 måneder ligger alle fordelingerne under observeret KM-data.

Ansøger har valgt en log-normal-fordeling til at fremskrive OS-data for T-DXd-arm, se Figur 11. Ansøger anerkender at valg af fremskrivning er forbundet med usikkerhed, men log-normalfordelingen er valgt, fordi den samlet set vurderes at have det bedste statistiske og visuelle fit til de ujusterede KM-data fra DESTINY-Lung02-studiet, herunder det bedste visuelle fit til den sidste del af den observerede Kaplan-Meier-kurve. OS for docetaxel fremskrives i hovedanalysen ligeledes ved anvendelse af en log-normal fordeling med pålægning af HR fra MAIC-analysen.

I modellen korrigerer ansøger OS-kurven for baggrundsdødeligheden i den danske befolkning, så sandsynligheden for at dø i hver modelcyklus aldrig kan være lavere end sandsynligheden for at dø blandt kvinder i den generelle danske befolkning.

Figur 11 viser observerede og estimerede OS-kurver for T-DXd og docetaxel i ansøgers analyse.



Figur 11. De observerede og estimerede OS-kurver for T-DXd (log-normal fordeling) og docetaxel (baseret på den valgte ekstrapolationsmodel for T-DXd-armen og HR fra MAIC-analysen) i ansøgers analyse

Medicinrådets vurdering af ekstrapolerede data for OS

Medicinrådet korrigerer OS-kurven for baggrundsdødeligheden i den danske befolkning, så sandsynligheden for at dø i hver modelcyklus aldrig kan være lavere end den forventede dødelighed i en tilsvarende dansk baggrundsbefolkning. På baggrund af DESTINY-Lung02-studiet antages det, at 63,7 % af patientpopulationen vil være kvinder - og ikke 100 % som i ansøgers analyse.

Medicinrådet vurderer, at det ved fremskrivning af OS - ligesom for PFS - er mere hensigtsmæssigt at anvende HR på den valgte ekstrapolationsmodel for T-DXd ved modellering af docetaxel-armen frem for at modellere T-DXd-armen med udgangspunkt i docetaxel-armen. Dette skyldes den manglende repræsentativitet af patientpopulationen i CheckMate 057. Det bemærkes imidlertid, at tilgangen er forbundet med de samme væsentlige usikkerheder, som beskrevet vedr. fremskrivning af PFS.

Medicinrådet har begrænset klinisk erfaring med at anvende T-DXd til behandling af patienter med HER2-muteret NSCLC-lungekræft, hvilket gør det vanskeligt at vurdere, andel langtidsoverlevere i dansk klinisk praksis. Det er imidlertid Medicinrådets vurdering, at det er usandsynligt, at mere end 1 % af patienterne fortsat vil være i live efter 20 år. På den baggrund udelukkes den log-logistiske, log-normale og generaliserede gamma-fordeling. De tilbageværende fordelinger omfatter den eksponentielle, gamma, Weibull og Gompertz-fordelingen. Den eksponentielle fordeling estimerer væsentligt højere 5-års overlevelse end de øvrige (12,8 %), mens gamma, Weibull og Gompertz-fordelingerne estimerer lavere og mere sammenlignelige overlevelsesniveauer, hvor gamma fordelingen ligger højest (6,3 %). Medicinrådet vurderer, at den eksponentielle fordeling potentielt overestimerer OS en smule, mens gammafordelingen afspejler et mere klinisk plausibelt OS-forløb for T-DXd. På den baggrund anvender Medicinrådet gammafordelingen (5- og 10-års rater på hhv. 6,3 % og 0,2 %) til fremskrivning af OS i hovedanalysen og udfører desuden en følsomhedsanalyse, hvor OS i stedet fremskrives

ved eksponentielfordelingen, der estimerer en lidt større andel langtidsoverlevere (5- og 10-års rater på hhv. 12,8 % og 1,6 %).

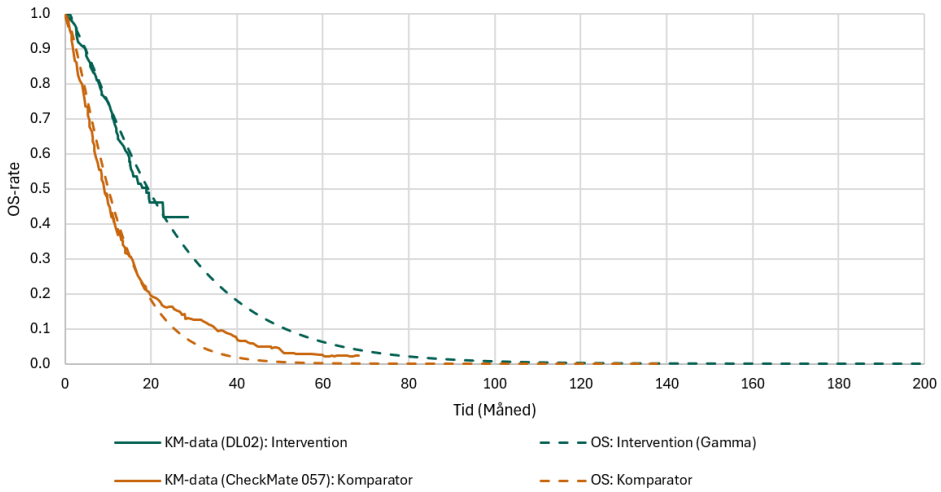
Medicinrådet bemærker, at der forventeligt vil være en sammenhæng mellem behandlingsvarighed og effekt for T-DXd. Derfor udføres der også en følsomhedsanalyse, hvor der estimeres en højere andel langtidsoverlevere samtidig med, at behandlingsvarigheden øges lidt (se også afsnit 4.1.1).

Ekstrapolering af OS-kurven for docetaxel-armen afhænger både af den valgte fordeling til OS-fremskrivning i T-DXd-armen og af HR fra MAIC-analysen. Dette medfører, ligesom for PFS, en implicit antagelse om, at HR, som er estimeret i en CheckMate 057-lignende population, kan overføres til DESTINY-Lung02-populationen.

Valget af fordeling til ekstrapolering af T-DXd-armen har lille betydning for modelleringen af docetaxel-armen, og Medicinrådet vurderer, at fremskrivning med gammafordelingen - med justering for HR - afspejler klinisk plausible overlevelseskurver for docetaxel i dansk klinisk praksis.

Grundet usikkerheden om størrelsesordenen af HR, som anvendes til at konstruere forløbet for docetaxel, udfører Medicinrådet en følsomhedsanalyse, hvor HR for PFS og OS ændres til hhv. nedre og øvre grænse for konfidensintervallerne (hhv. HR 0.17 og HR 0.51 for PFS og HR 0.23 og HR 0.78 for OS).

Figur 12 viser de observerede og modellerede OS-kurver for T-DXd og docetaxel i Medicinrådets hovedanalyse.



Figur 12. De observerede og estimerede OS-kurver for T-DXd (gammafordeling) og docetaxel (baseret på den valgte ekstrapolationsmodel for T-DXd-armen og HR fra MAIC-analysen) i Medicinrådets analyse

3.4.5 ORR og DoR

Respons angiver den dokumenterede reduktion i tumorstørrelse som følge af behandlingen, hvor ORR måler andelen af patienter med komplet eller delvis respons, og DoR angiver, hvor længe dette respons varer.

T-DXd viser en markant højere ORR sammenlignet med docetaxel. Halvdelen af patienterne responderede på T-DXd, mens kun ca. 1 ud af 8 patienter responderede på docetaxel (50 % vs. 12,4 %).

For patienter, der responderede på T-DXd, var medianvarigheden af respons 12,6 måneder, hvilket er 7 måneder længere end for docetaxel (5,6 måneder).

Medicinrådets vurdering af ORR og DoR
T-DXd har både højere responsrate og længere responsvarighed end docetaxel i denne patientpopulation, hvilket indikerer, at T-DXd ikke blot giver flere respondere, men også en mere vedvarende effekt. De absolutte forskelle i ORR og DoR vurderes at være klinisk relevante.

Resultaterne skal dog fortolkes med forsigtighed, da den naive sammenligning ikke korrigerer for forskelle, herunder prognostiske faktorer, mellem studiearmene. Derudover vurderes ORR ved BICR i DESTINY-Lung02, mens ORR vurderes af investigator i CheckMate 057. Dette kan introducere systematiske skævheder, som gør resultaterne mindre direkte sammenlignelige og kan føre til mere usikre konklusioner om den relative effekt.

3.5 Sammenligning af sikkerhed

Sikkerhedspopulationen bestod af alle patienter i hhv. DESTINY-Lung02 og CheckMate 057, som havde modtaget minimum én dosis af behandlingen. Den mediane behandlingsvarighed var 7,7 måneder i T-DXd-armen [8] og 2,3 måneder i docetaxel-armen [14]. I Tabel 10 præsenteres sikkerhedsdata fra DESTINY-Lung02 og CheckMate 057.

Tabel 9. Oversigt over sikkerhedsdata fra hhv. DESTINY-Lung02 og CheckMate 057

	T-DXd (n = 101)	Docetaxel (n = 268)	Forskel, %-point
Patienter med > 1 uønsket hændelse, n (%)	101 (100,0)	265 (98,9)	1,1 %-point (-0,1; 2,4)
Patienter med > 1 alvorlig uønsket hændelse*, n (%)	40 (39,6)	111 (41,4)	-1,8 %-point (-13,0; 9,4)
Patienter med > 1 CTCAE-grad ≥ 3 hændelse§, n (%)	57 (56,4)	194 (72,4)	-16,0 %-point (-27,0; -4,9)

	T-DXd (n = 101)	Docetaxel (n = 268)	Forskel, %-point
Patienter med dosisreduktioner, n (%)	22 (21,8)	69 (25,7)	-4,0 %-point (-13,6; 5,6)
Patienter med behandlingsophør pga. uønskede hændelser, n (%)	17 (16,8)	58 (21,6)	-4,8 %-point (-13,6; 4,0)
Dødsfald pga. uønskede hændelser, n (%)	6 (5,9)	14 (5,2)	0,7 %-point (-4,6; 6,0)

*En alvorlig uønsket hændelse er en hændelse eller reaktion, som ved enhver dosis medfører død, er livstruende, kræver hospitalsindlæggelse eller forlængelse af eksisterende hospitalsophold, medfører vedvarende eller betydelig invaliditet eller nedsat funktionsevne, eller medfører en medfødt misdannelse eller fødselsdefekt (se ICH's fulde definition).

§ CTCAE v. 5.0 skal anvendes, hvis det er tilgængeligt.

Næsten alle patienter i hhv. T-DXd-armen og docetaxel-armen oplevede uønskede hændelser (100 % vs. 98,9 %). Omtrent samme andel i armene oplevede alvorlige uønskede hændelser (39,6 % vs. 41,4 %), dosisreduktioner (21,8 % vs. 25,7 %), behandlingsophør pga. uønskede hændelser (16,8 % vs. 21,6 %) og dødsfald pga. uønskede hændelser (5,9 % vs. 5,2 %). Der ses dog en lavere andel patienter i T-DXd-armen, der oplevede CTCAE grad ≥ 3 hændelse, sammenlignet med patienterne i docetaxel-armen (56,4 % vs. 72,4 %).

I DESTINY-Lung02 blev ingen specifikke alvorlige uønskede hændelser observeret hos ≥ 5 % af patienterne, selvom knap 40 % oplevede én eller flere alvorlige hændelser. I CheckMate 057 var den eneste specifikke alvorlige uønskede hændelse, der forekom hos ≥ 5 % af patienterne, febril neutropeni, som blev observeret hos 9 % af patienterne, der modtog docetaxel. En oversigt over uønskede hændelser hos ≥ 20 % af patienterne ved behandling med hhv. T-DXd og docetaxel findes i bilag 14.8.

Blandt de uønskede hændelser af særlig interesse er interstitiel lungesygdom (ILD), som er en alvorlig og potentielt livstruende tilstand. Behandling med T-DXd er forbundet med en øget risiko for ILD, og i DESTINY-Lung02 blev ILD rapporteret hos 12,9 % af patienterne, og 2 % af patienter har fået det registreret som en alvorlig uønsket hændelse [8].

Medicinrådets vurdering af sikkerhed

Sikkerhedsprofilen for T-DXd vurderes generelt som sammenlignelig med docetaxel, dog med en lavere forekomst af grad ≥ 3 hændelser i T-DXd-armen. De fleste uønskede hændelser er håndterbare, men der skal være opmærksomhed på lungekomplikationer, herunder ILD.

Forskellen i behandlingsvarighed er i overensstemmelse med den observerede PFS-fordel ved T-DXd i DESTINY-Lung02, idet en bedre sygdomskontrol forventeligt medfører længere behandlingsvarighed sammenlignet med docetaxel, hvilket ses i CheckMate 057.

Det skal bemærkes, at studiepopulationerne i de to arme ikke er direkte sammenlignelige, da patienternes baselinekarakteristika og behandlingsvarighed adskiller sig, hvilket kan påvirke forekomsten og håndteringen af bivirkninger.

EMA påpeger, at der er usikkerhed forbundet med sikkerhedsdata fra studiet pga. af den lille sikkerhedspopulation og manglende kontrolarm, hvilket vanskeliggør vurderingen af kausalitet og kontekst [8]. Sikkerhedsprofilen for T-DXd vurderes dog at være i overensstemmelse med kendte profiler for topoisomerase I-hæmmere og trastuzumab, uden nye sikkerhedssignaler i målpopulationen [8]. T-DXd´s sikkerhedsprofil hos patienter med HER2-muteret NSCLC vil blive yderligere karakteriseret i det igangværende DESTINY-Lung04-studie, hvis resultater kræves som en særlig forpligtelse for denne nye indikation [8].

3.6 Usikkerheder i datagrundlaget for klinisk effekt og sikkerhed

Datagrundlaget for den relative kliniske effekt og sikkerhed er forbundet med usikkerhed, idet sammenligningen baserer sig på en indirekte analyse mellem to separate studier uden fælles kontrolarm. Effekten af T-DXd er undersøgt i en patientpopulation, der forventes at være repræsentativ for danske patienter med HER2-muteret NSCLC, mens der ikke foreligger data for docetaxel fra en tilsvarende population. I stedet baseres den indirekte sammenligning på data fra CheckMate 057, som på flere væsentlige prognostiske faktorer adskiller sig markant fra DESTINY-Lung02, herunder forekomst af HER2-mutationer, hjernemetastaser, rygehistorik samt type og omfang af tidligere behandling. Studiepopulationen i CheckMate 057 kan derfor ikke anses for at være fuldt repræsentativ for den relevante indikation, hvilket begrænser overførbarheden af den estimerede relative effekt til dansk klinisk praksis. Ydermere har patienterne i CheckMate 057 en mindre fremskreden sygdom end patienterne i DESTINY-Lung02.

Forskellene er søgt korrigeret ved anvendelse af en uforankret MAIC-analyse, hvor effekten af T-DXd vægtes til en CheckMate 057-lignende population. Idet der ikke har været individdata for docetaxel tilgængeligt, har det ikke været muligt at udføre en omvendt vægtning af CheckMate 057 mod DESTINY-Lung02. Dette medfører, at T-DXd-armen i MAIC-analysen adskiller sig fra den beslutningsrelevante population, hvilket skaber usikkerhed om både størrelsen og repræsentativiteten af den estimerede hazard ratio og dermed den modellerede effekt i dansk klinisk praksis. Medicinrådet vurderer, at T-DXd sandsynligvis er en væsentligt bedre behandling end nuværende standardbehandling med docetaxel, men effektestimatets størrelse kan ikke fastlægges på et tilstrækkeligt robust grundlag. Test for proportionale hazarder indikerede, at hazard ratioen for den ujusterede og justerede OS samt PFS ikke var konstant over tid, hvilket betyder, at den relative effekt kan variere, og den konstante hazard ratio bør derfor fortolkes med forsigtighed. Vurderingen af OS og PFS kan baseres på Kaplan-Meier kurverne, herunder medianværdier og rater, men selvom disse mål giver et mere retvisende billede af behandlingseffekten end hazard ratioen, har de den begrænsning, at de ikke kan bruges til ekstrapolation.

I MAIC-analysen justeres der kun for seks ud af 12 identificerede prognostiske variable, hvilket indebærer en risiko for residual konfounding. Dette kan skævvride den estimerede relative effekt og reducere både analysens interne validitet og dens generaliserbarhed. Derudover reduceres den effektive stikprøvestørrelse (ESS = 29,7) i T-DXd-armen markant efter afgrænsning og vægtning, hvilket medfører øget statistisk usikkerhed og en større følsomhed over for enkelte højt vægtede observationer. Den markant reducerede ESS indikerer et begrænset overlap mellem populationerne før vægtning, hvilket også understøttes af de rapporterede forskelle i baselinekarakteristika.

Den tidligere behandling i DESTINY-Lung02 samt den efterfølgende behandling i CheckMate 057 afspejler ikke fuldt ud dansk klinisk praksis. I dansk klinisk praksis forventes T-DXd at blive anvendt i anden eller tredje behandlingslinje, mens knap en tredjedel af patienterne i DESTINY-Lung02 havde modtaget tre eller flere tidligere behandlingslinjer forud for behandling med T-DXd. Dette blev dog afgrænset til anden og tredje behandlingslinje i MAIC-analysen, men da effekten ikke afviger væsentligt fra ITT-populationen, vurderes afgrænsningen ikke at have afgørende betydning. Endvidere vil patienter i dansk klinisk praksis sædvanligvis have modtaget immunterapi forud for T-DXd og docetaxel, mens dette kun gjaldt knap tre fjerdedele af patienterne i DESTINY-Lung02 og ikke er angivet i CheckMate 057. Derudover afviger den efterfølgende behandling i CheckMate 057 fra dansk klinisk praksis, hvor docetaxel som udgangspunkt udgør den sidste standardbehandling, med undtagelse af eventuel eksperimentel behandling. I studiet fik 60 % efterfølgende behandling, hvor kun 4 % var eksperimentel behandling. Det er usikkert, hvilken betydning disse forskelle har for fortolkningen af studiets resultater.

Yderligere metodiske forskelle bidrager til usikkerheden. Effektmål (ORR og PFS) er vurderet forskelligt (BICR vs. investigatorvurdering), og definitionen DoR varierer mellem studierne. Dette kan medføre systematiske forskelle i estimaterne. For overlevelsesdata for docetaxel er der anvendt digitalisering og rekonstruktion af pseudo-individuelle patientdata, hvilket introducerer yderligere metodisk usikkerhed.

Samlet set er der betydelig usikkerhed forbundet med den estimerede relative effekt og sikkerhed samt overførbarheden til dansk klinisk praksis, og resultaterne bør derfor fortolkes med væsentlig forsigtighed.

4. Fremskrivning af patientbevægelser

4.1 Fremskrivning ved brug af parametriske ekstrapolationsmodeller

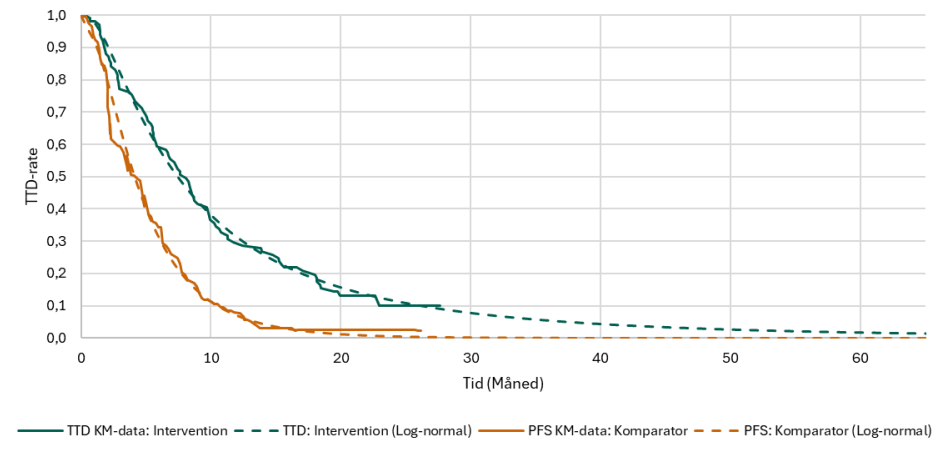
PFS og OS for T-DXd og docetaxel er fremskrevet med hhv. parametriske ekstrapolationsmodeller og HR fra MAIC-analysen gennemgået i afsnit 3.4.3 og 3.4.4. I indeværende afsnit gennemgås fremskrivning af behandlingsvarigheden for de to behandlingsarme.

4.1.1 Fremskrivning af behandlingsvarighed

For at kunne estimere andelen, der modtager behandling i hver modelcyklus, anvender ansøger fremskrevet TTD-data fra DESTINY-Lung02-studiet for T-DXd-armen. For docetaxel antages det, at andelen i behandling i hver modelcyklus følger den modellerede PFS-kurve for docetaxel (se afsnit 3.3.3). Således anvendes PFS-kurven som proxy for TTD i docetaxel-armen.

Til at fremskrive de observerede TTD-data i T-DXd-armen har ansøger testet syv standard parametriske fordelinger, se Figur 25 i bilag 14.6.

Ansøger har valgt en log-normal-fordeling til at ekstrapolere TTD-data for T-DXd, idet denne vurderes at have det bedste statistiske og visuelle fit til KM-data fra DESTINY-Lung02-studiet. De observerede og estimerede behandlingsvarigheder for T-DXd og docetaxel er illustreret i Figur 13.



Figur 13. De observerede og estimerede behandlingsvarigheder for T-DXd (log-normal fordeling for TTD) og docetaxel (PFS anvendes som proxy for TTD) i ansøgers analyse

Medicinrådets vurdering af fremskrivning af behandlingsvarighed

T-DXd

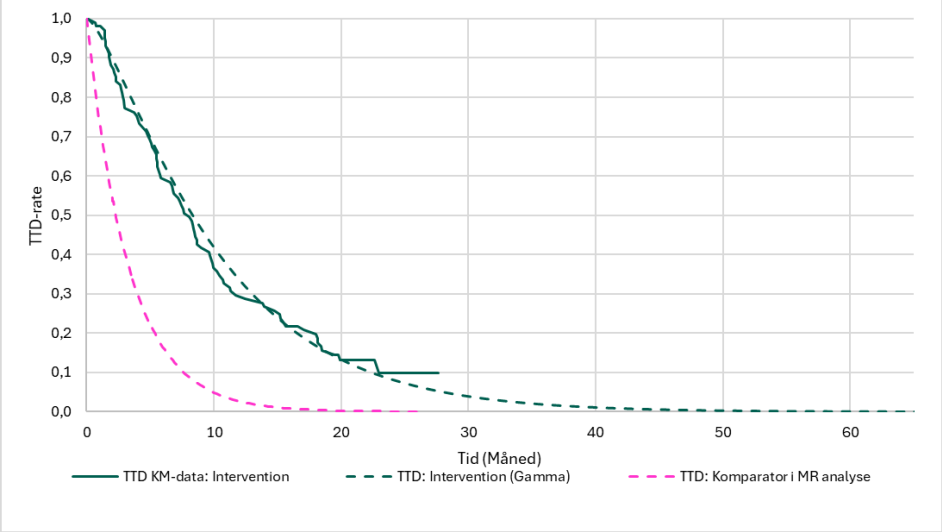
Ved valg af gamma-fordeling for PFS i Medicinrådets analyse krydser PFS- og TTD-kurverne omkring måned 40, hvis log-normalfordelingen anvendes ved fremskrivning af TTD. Medicinrådet vurderer istedet, at det er mere konsistent og klinisk plausibelt at anvende samme parametriske fordeling til fremskrivning af TTD-kurven som for PFS, dvs. gammafordelingen. Da det er usikkert, hvad den gennemsnitlige behandlingsvarighed vil være i dansk klinisk praksis, udføres der en følsomhedsanalyse, hvor TTD-kurven modelleres med en log-normal fordeling, da denne fordeling har det bedste statistiske fit til KM-data og ikke klinisk kan afvises. Dette indebærer at PFS- og TTD-kurverne ved uge 40 sættes lig hinanden, således at andel i behandling med T-DXd ikke overstiger PFS.

Som nævnt i afsnit 3.4.4 forventes behandlingsvarighed og effekt at følges ad. Derfor udfører Medicinrådet også en følsomhedsanalyse, hvor der estimeres en lidt større andel langtidsoverlevere end i hovedanalysen (13 % vs. 6 % ved år 5) samtidig med at behandlingsvarigheden øges lidt (behandlingsvarigheden fremskrives med en log-normalfordeling, der forlænger behandlingsvarigheden med ca. 0,7 mdr.).

Docetaxel

Medicinrådet vurderer ikke, at patienterne i docetaxel-armen vil blive behandlet helt frem til progression eller død, da den mediane behandlingsvarighed i studiet kun var 2,3 måned sammenlignet med en median PFS på 4,2 måneder. Herudover administreres der i dansk klinisk praksis maksimalt seks doser docetaxel, hvor det er den kliniske erfaring, at størstedelen af patienterne ikke når at modtage alle doser, før behandlingen må afbrydes pga. toksicitet.

Medicinrådet vælger derfor at anvende en eksponentiel fordeling med en median på 2,3 måneder til at estimere andelen i behandling i hver modelcyklus og den gennemsnitlige tid på behandling i docetaxel-armen, se Figur 14. Fordelingen estimerer en gennemsnitlig behandlingstid på 3,4 måneder. Fremskrivning af behandlingsvarigheden for docetaxel har ikke væsentlig betydning for de inkrementelle omkostninger, da docetaxel er en relativt billig behandling.



Figur 14. De observerede og estimerede TTD-kurver for T-DXd (gammafordeling) i Medicinrådets analyse, samt docetaxel-kurven anvendt i hhv. ansøgers og Medicinrådets analyse

4.2 Opsummering og validitet af fremskrevne patientbevægelser

Ansøgers modellerede gennemsnit for patienternes ophold i de forskellige helbredsstadier fremgår af Tabel 11. Ansøger har ikke argumenteret for den kliniske plausibilitet af patienternes tid i de enkelte stadier.

Tabel 10. Ansøgers analyse: Modellerede gennemsnit i år, ikke-diskonterede estimater, halvcykluskorrigeret og korrigeret for baggrundsdødelighed

	T-DXd	Docetaxel	Forskel
Totale leveår	**2,9**	**1,1**	**1,8**
Leveår i PF	1,6	0,5	1,1
Leveår i PD	1,4	0,6	0,7
Behandlingsvarighed (år): T-DXd	1,0	-	-
Behandlingsvarighed (år): Docetaxel	-	0,5	-

Medicinrådets vurdering af de fremskrevne patientbevægelser
Overordnet vurderer Medicinrådet, at fremskrivningen af patientbevægelser i ansøgers analyse indebærer en overestimering af patienternes gennemsnitlige tid i PF, særligt i T-DXd-armen.

Den relativt lange tid i PF drives af valget af en log-normal fordeling til fremskrivning af PFS. Som beskrevet i afsnit 3.4.3 vurderer Medicinrådet, at denne fordeling medfører en lang hale, hvor en andel af patienterne forbliver progressionsfri i en relativ lang periode, hvilket ikke vurderes klinisk plausibelt for patienter med fremskreden HER2-muteret NSCLC.

I Medicinrådets analyse anvendes en gamma-fordeling til fremskrivning af PFS for T-DXd. Denne fremskrivning estimerer en PFS-rate på 5 % ved år 5 og 0 % ved år 10, hvilket vurderes mere at være mere i overensstemmelse med den kliniske forventning.

Medicinrådet vurderer endvidere, at ansøgers analyse overestimerer patienternes gennemsnitlige tid i PD, hvilket gælder for begge behandlingsarme.

Tabel 12 viser de fremskrevne forløb for PFS, OFS og behandlingsvarighed i Medicinrådets analyse, mens de modellerede OS-, PFS- og TTD-kurver for hhv. T-DXd og docetaxel er præsenteret i Figur 15.

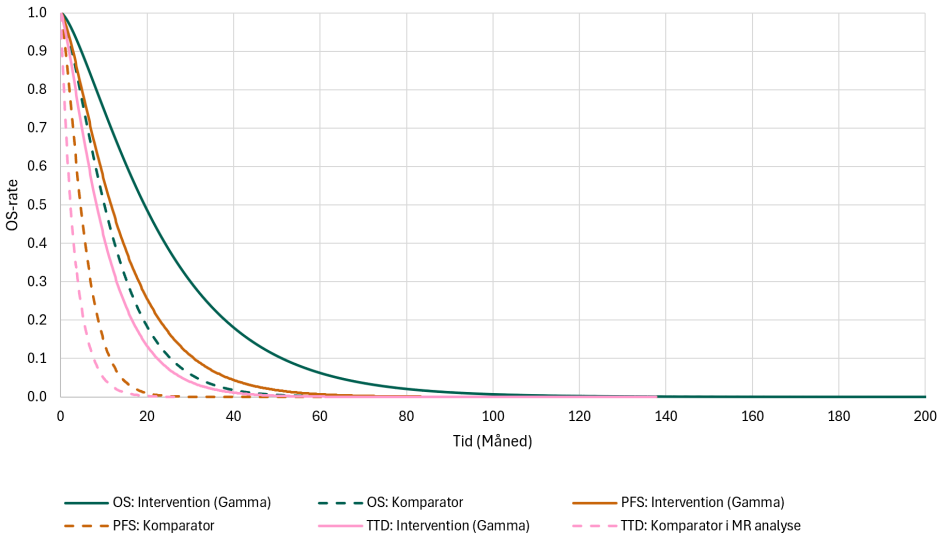
Af Tabel 12 fremgår det, at Medicinrådets analyse estimerer en kortere gennemsnitlig tid i PF for T-DXd på 1,2 år, mens den gennemsnitlige tid i docetaxel-armen er uændret på 0,5 år. Dette resulterer i en præprogressionsoverlevelsesgevinst for T-DXd på 0,8 år (ca. 9 måneder), hvilket er en smule lavere end i ansøgers analyse (1,1 år). Denne forskel vurderes som mere klinisk plausibel, om end tiden i PF for docetaxel fortsat vurderes let overestimeret.

For den gennemsnitlige tid i PD tegner der sig et tilsvarende billede. Tiden i T-DXd-armen reduceres til 0,8 år, mens den gennemsnitlige tid i docetaxel-armen forbliver uændret på 0,6 år relativt til ansøgers analyse. Dette resulterer i en postprogressionsoverlevelsesgevinst på 0,2 år (ca. 3 mdr.), hvilket vurderes at være i bedre overensstemmelse med den kliniske vurdering af det forventede sygdomsforløb end ansøgers estimerede gevinst på 0,7 år (ca. 8,4 mdr.). Det vurderes dog fortsat, at den gennemsnitlige tid i PD potentielt er en smule overestimeret i begge arme.

Det har ikke været muligt for Medicinrådet, inden for rammerne af det eksisterende datagrundlag, at vælge en fremskrivning af PFS, der medfører en gennemsnitlig tid i PD, som vurderes fuldt klinisk plausibel. Med udgangspunkt i det eksisterende datagrundlag, de nævnte forbehold og klinisk erfaring, vurderes de valgte fremskrivninger af PFS og OS samlet set at udgøre et klinisk plausibelt sygdomsforløb.

Tabel 11. Medicinrådets analyse: Modellerede gennemsnit i år, ikke-diskonterede estimater, halvcykluskorrigeret og korrigeret for baggrundsdødelighed

	T-DXd	Docetaxel	Forskel
Totale leveår	2,1	1,0	1,0
Leveår i PF	1,2	0,5	0,8
Leveår i PD	0,8	0,6	0,2
Behandlingsvarighed (år): T-DXd	0,9	-	-
Behandlingsvarighed (år): Docetaxel	-	0,3	-



Figur 15. Modelleret OS-, PFS- og TTD-kurver for hhv. T-DXd og docetaxel i Medicinrådets analyse

5. Helbredsrelateret livskvalitet

5.1 Inkluderede instrumenter for HRQoL

Ansøger har afrapporteret HRQoL for tre instrumenter fra DESTINY-Lung02: det kræftspecifikke instrument EORTC QLQ-C30 samt de generiske instrumenter EQ-VAS og EQ-5D-5L (se Tabel 14). Ansøger har herudover afrapporteret HRQoL for EQ-VAS fra CheckMate 057 (se Tabel 13).

Instrumentet EQ-5D-5L fra DESTINY-Lung02 anvendes til beregning af de nytteværdier, som anvendes i begge behandlingsarme, se afsnit 5.2.

Tabel 12. Oversigt over ansøgers inkluderede instrumenter til måling af helbredsrelateret livskvalitet

Instrument	Median opfølgningstid og datacut	Anvendelse	Kilde	Henvisning til beskrivelse
EORTC QLQ-C30	Median opfølgningstid: 15,8 måneder Datacut: 25. august 2023	Effekt	DESTINY-Lung02	Afsnit 5.1.1
EQ-5D-5L + EQ VAS	Median opfølgningstid: 15,8 måneder Datacut: 25. august 2023	Effekt og nytteværdier	DESTINY-Lung02	Afsnit 5.1.1
EQ VAS	Median opfølgningstid: Ikke rapporteret Datacut: 18. marts 2015	Effekt	CheckMate 057	Afsnit 5.1.1

5.1.1 EORTC QLQ-C30 fra DESTINY-Lung02

5.1.1.1 Instrument og studiedesign

I DESTINY-Lung02 blev patientrapporterede outcome-mål (PRO) vurderet som sekundære endepunkter ved hjælp af EORTC QLQ-C30-spørgeskemaet.

EORTC QLQ-C30 er et kræftspecifikt HRQoL-spørgeskema, der vurderer kræftpatienters fysiske, rolle-, kognitive, emotionelle og sociale funktion samt sygdomsrelaterede symptomer og generel livskvalitet.

5.1.1.2 Dataindsamling

Data blev indsamlet fra randomisering og frem til 40 dage (plus 7 dage) efter sidste administration af studiebehandlingen eller indtil påbegyndelse af efterfølgende behandling, afhængigt af hvad der indtraf først. Cykluslængden var tre uger. Patienter, der havde besvaret minimum ét spørgeskema, var inkluderet i dataindsamlingen for HRQoL-målingerne. I lighed med effekt- og sikkerhedsanalyserne inkluderer denne vurdering udelukkende patienter behandlet med T-DXd 5,4 mg/kg.

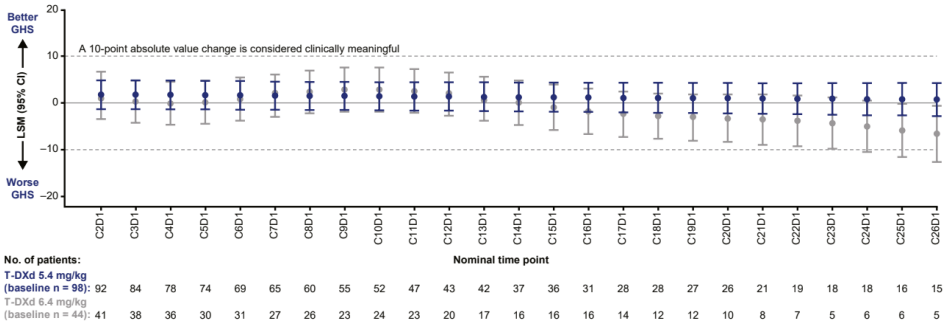
Data blev indsamlet enten ved hjælp af et papirbaseret spørgeskema eller via elektronisk patientrapporteret outcome (ePRO). Spørgeskemaerne blev udfyldt af deltagerne på forsøgsstedet forud for øvrige studieundersøgelser og administrationen af T-DXd.

I bilag 14.7.1 ses et overblik over besvarelser af EORTC QLQ-C30 for T-DXd-armen.

Ved cyklus 5 manglede besvarelser hos omtrent hver fjerde patient i T-DXd-armen (25,5 %), og ved cyklus 11 manglede besvarelser hos mere end halvdelen af patienterne i T-DXd-armen (52,9 %). Besvarelsesandelen blandt patienter, der forventedes at gennemføre ved hver cyklus, forblev dog høj (>90 %) til og med cyklus 20.

5.1.1.3 Resultater

Ansøger har ikke kunne forelægge estimater for den gennemsnitlige ændring fra baseline i EORTC QLQ-C30 ved de forskellige indsamlingstidspunkter i absolutte tal baseret på det seneste datacut. Vurderingen baseres derfor på Figur 16, som viser ændringer i score fra baseline i EORTC QLQ-C30 i DESTINY-Lung02. En klinisk meningsfuld ændring blev i studiet defineret som en ændring på ≥ 10 point fra baseline. Patienter uden baseline-data eller uden PRO-vurdering efter baseline blev ekskluderet herfra.



Figur 16. Ændring i score fra baseline i EORTC QLQ-C30 Global Health Status i DESTINY-Lung02 (datacut: 25. august 2023)

I figuren ses, at patienter i T-DXd-armen, som fik en dosis på 5,4 mg/kg, ikke oplevede klinisk relevant ændring i helbredsrelateret livskvalitet i opfølgningsperioden målt ved EORTC QLQ-C30 global health status.

5.1.2 EQ-VAS fra DESTINY-Lung02 og CheckMate 057

5.1.2.1 Instrument og studiedesign

EQ-5D-5L er et standardiseret og generisk instrument, der anvendes til at måle helbredsrelateret livskvalitet. EQ-5D-5L er Medicinrådets foretrukne instrument til at måle helbredsrelateret livskvalitet. Ved indsamling af EQ-5D-5L besvarelser indsamles desuden besvarelser på skalaen EQ-VAS. EQ-VAS beskriver patienternes oplevede helbred på en skala fra 0 til 100, mens EQ-5D-5L-indekset er vægtet med den generelle befolknings præferencer for patienternes afrapporterede helbredsrelateret livskvalitet.

Sammenligningen af HRQoL på tværs af studierne baseres udelukkende på EQ-VAS, da dette er det eneste fælles instrument, der er tilgængeligt. Selvom nytteværdierne er baseret på EQ-5D-5L-data fra DESTINY-Lung02, har ansøger ikke fremlagt estimater for den gennemsnitlige ændring fra baseline i EQ-5D-5L ved de enkelte opfølgningstidspunkter. Disse ændringer har derfor ikke kunnet inddrages i vurderingen.

5.1.2.2 Dataindsamling

Dataindsamling i DESTINY-Lung02 er præsenteret i afsnit 5.1.1.2.

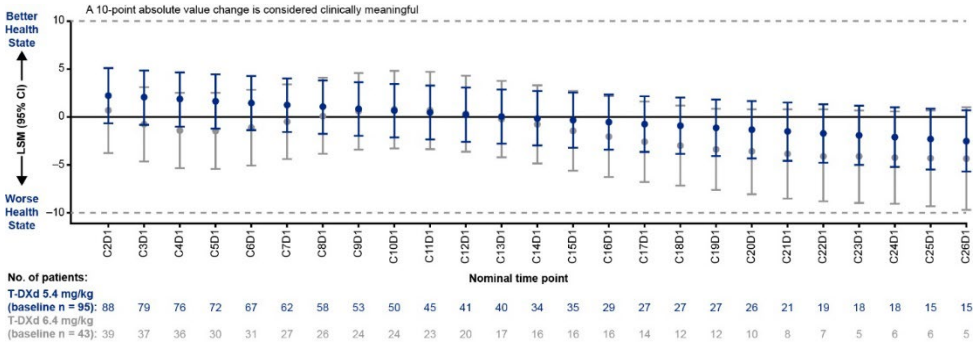
I CheckMate 057 blev den overordnede helbredsstatus vurderet ved hjælp af EQ-5D VAS. PRO-data blev indsamlet ved baseline og hver 3. uge i de første 6 måneder under behandling og herefter hver 6. uge, så længe patienten var i behandling, samt ved to opfølgningsbesøg efter behandlingsophør. Data blev indsamlet ved hjælp af en ePRO, som deltagerne anvendte til at udfylde PRO-spørgeskemaerne. Deltagerne indtastede data direkte på den elektroniske enhed ved de planlagte besøg, forud for alle studieprocedurer og infusion af studielægemidlet.

I bilag 14.7.2 ses et overblik over besvarelser i EQ-VAS for T-DXd-armen og docetaxel-armen. Ved cyklus 5 manglede besvarelser hos omtrent hver fjerde patient i T-DXd-armen (25,5 %), mens der ved samme cyklus manglede besvarelser hos knap to ud af tre patienter i docetaxel-armen (63,6 %). Andelen af patienter, der besvarede blandt patienter, der forventedes at kunne gennemføre ved hver cyklus, forblev dog høj til og med cyklus 20.

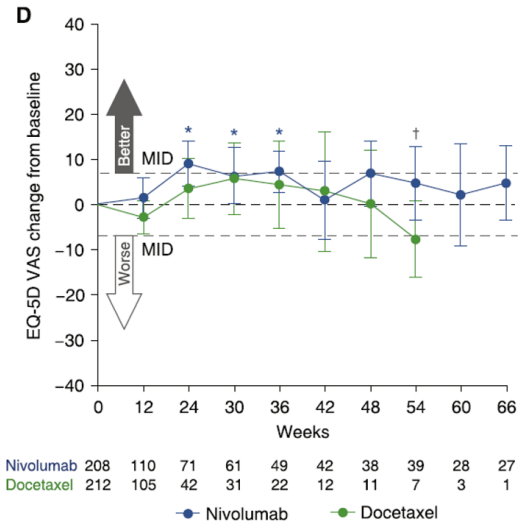
Ved cyklus 11 manglede besvarelser hos mere end halvdelen af patienterne i T-DXd-armen (52,9 %), mens der i docetaxel-armen manglede besvarelser hos størstedelen af patienterne (89,3 %). Besvarelsesandelen blandt patienter, der forventedes at gennemføre besvarelsen ved hver cyklus, var varierende, med et fald fra baseline til cyklus 2, men forblev herefter forholdsvis høj (> 70 %) gennem resten af opfølgningsperioden.

5.1.2.3 Resultater

Ansøger har ikke kunne forelægge estimater for den gennemsnitlige ændring fra baseline i EQ-VAS ved de forskellige indsamlingstidspunkter i absolutte tal baseret på det seneste datacut. Vurderingen baseres derfor primært på Figur 17 og Figur 18, som viser ændringer i score fra baseline i EQ-VAS i hhv. DESTINY-Lung02 og CheckMate 057.



Figur 17. Ændringer i score fra baseline i EQ-VAS i DESTINY-Lung02 (datacut: 25. august 2023)



Figur 18. Ændringer i score fra baseline i EQ-VAS i CheckMate 057 (datacut: 18. marts 2015)

I Figur 16 ses en mindre stigning i EQ-VAS-scoren fra baseline hos patienter i T-DXd-armen (5,4 mg/kg) frem til cyklus 13. Herefter falder scoren til under baseline-niveau og forbliver der resten af opfølgningsperioden.

I Figur 18 ses et mindre fald i EQ-VAS-scoren fra baseline hos patienter behandlet med docetaxel frem til uge 12 (svarende til cyklus 5). Herefter stiger scoren til over baseline-niveau og forbliver der frem til uge 48 (svarende til cyklus 17).

På baggrund af de foreliggende data fremstår ændringerne i EQ-VAS-score små for begge behandlinger og ligger overvejende under grænsen for klinisk relevant ændring.

5.1.3 Medicinrådets vurdering af instrumenter for helbredsrelateret livskvalitet

Overordnet viste EORTC QLQ-C30 og EQ-VAS, at behandling med T-DXd ikke medførte en klinisk relevant ændring i patienternes helbredsrelaterede livskvalitet. Medicinrådet vurderer, at dette også vil være forventeligt i dansk klinisk praksis. Den naive sammenligning af EQ-VAS-data er dog behæftet med betydelig usikkerhed pga. forskelle i studiepopulationer og besvarelsesandele. Det ses, at andelen af patienter, der besvarede EQ-VAS-spørgeskemaet, faldt betydeligt hurtigere for docetaxel-armen end for T-DXd-armen. Denne forskel i bortfald kan potentielt øge risikoen for selektionsbias og begrænser mulighederne for at drage robuste konklusioner om relative forskelle i HRQoL.

5.2 Nytteværdier

5.2.1 Grundlag for beregning af nytteværdier

Til beregning af nytteværdierne har ansøger anvendt besvarelser fra det generiske instrument EQ-5D-5L indsamlet i DESTINY-Lung02 på samme tidspunkt som EQ VAS, se afsnit 5.1.2.2. Da ansøger ikke har adgang til besvarelser med et instrument, der kan konverteres til nytteværdier fra CheckMate 057, anvendes disse nytteværdier ligeledes i docetaxel-armen. Besvarelserne er konverteret til nytteværdier med danske præferencevægte. Nytteværdierne er aldersjusteret i overensstemmelse med Medicinrådets metodevejledning, så nytteværdierne er aftagende med alderen som følge af den øgede sygelighed og funktionsnedsættelse, der generelt kan være forbundet med en stigende levealder [17].

Tabel 14 viser grundlaget for estimering af nytteværdierne i ansøgers analyse.

Tabel 13. Grundlag for estimering af nytteværdier

Instrument	Præferencevægte	Kilde	Kort beskrivelse
EQ-5D-5L	DK	DESTINY-Lung02	De beregnet nytteværdier anvendes i begge behandlingsarme og alle helbredsstadier i modellen.

5.2.2 Beregning af nytteværdier

Ansøger anvender stadiespecifikke nytteværdier for PF og PD. Ansøger har anvendt en regressionsmodel, hvor stadiet ”progression” inkluderes som forklarende variabel, hvorfra den gennemsnitlige nytteværdi for hhv. progressionsfri og progredieret sygdom er udledt. Ansøger antager derfor, at nytteværdierne er behandlingsuafhængige, idet en regressionsmodel med inklusion af behandlingsstatus ikke demonstrerede en statistisk signifikant effekt af behandling med T-DXd i DESTINY-Lung02.

Ansøger antager, at manglende data er *missing-at-random* (MAR) og anvender en *mixed model for repeated measurements* (MMRM), hvor der tages højde for, at hver patient kan besvare spørgeskemaet flere gange. Ansøger har ikke redegjort for rimeligheden af at antage MAR.

Ansøger har antaget, at evt. midlertidige fald i helbredsrelateret livskvalitet som følge af uønskede hændelser er fanget i EQ-5D-5L-besvarelserne, og derfor er der ikke inkluderet nyttefald for uønskede hændelser i modellen.

5.2.3 Resultater for nytteværdier

Ansøgers anvendte nytteværdier fremgår af Tabel 15.

Tabel 14. Ansøger anvendte nytteværdier

Helbredsstadie	Nytteværdi (95 % CI)	Antal besvarelser i helbredsstadiet	Instrument, præferencevægt	Kilde
Progressionsfri	0,83 (0,79 - 0,87)	1.145	EQ-5D-5L, DK	DESTINY-lung02
Progredieret sygdom	0,77 (0,72 – 0,82)	157	EQ-5D-5L, DK	DESTINY-lung02

5.2.4 Medicinrådets vurdering af nytteværdier

Medicinrådet anvender ansøgers tilgang til estimering af nytteværdier i PF- og PD-stadiet og benytter de angivne nytteværdier for disse stadier. Dette skyldes, at niveauet for samt faldet mellem stadierne vurderes at være sammenligneligt med faldet i nytteværdierne som følge af progression, der er observeret og anvendt i en tidligere vurdering af lægemidler til behandling af metastatisk NSCLC-lungekræft [18–21].

Medicinrådet bemærker dog, at de gennemsnitlige nytteværdier i PD-stadiet er baseret på et begrænset antal besvarelser. For at belyse, hvor robust resultaterne af analysen er over for ændringer i disse nytteværdier, udfører Medicinrådet to følsomhedsanalyser, hvor nytteværdierne for PD hhv. reduceres og øges med 5 %, se Tabel 16.

Tabel 15. Overblik over nytteværdierne, som anvendes i Medicinrådets analyser

Analyse	PF	PD
Medicinrådets hovedanalyse	0,83	0,77
Følsomhedsanalyser		
Nytteværdi i PD reduceres med 5 % i begge arme	0,83	0,73
Nytteværdi i PD øges med 5 % i begge arme	0,83	0,81

6. Omkostninger

6.1 Lægemiddelomkostninger

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

T-DXd administreres vægtbaseret med en dosis på 5,4 mg/kg jf. afsnit 3.3.2. Docetaxel administreres pba. BSA (body surface area) med en dosis på 75,0 mg/m^2, jf. afsnit 3.3.3 (se Tabel 17). Ansøger har beregnet den gennemsnitlige dosis per patient for T-DXd på baggrund af en antaget gennemsnitlig kropsvægt på 72,4 kg. Dosis for docetaxel er beregnet pba. en antagelse om en gennemsnitlig BSA på 1,81 mg/m^2.

Ved beregning af lægemiddelomkostninger for T-DXd har ansøger desuden anvendt en relativ dosisintensitet (RDI) på 93,48 %, pba. DESTINY-Lung02-studiet. I modellen antages denne reduktion udelukkendes at skyldes dosisreduktion. For docetaxel har ansøger antaget en RDI på 100 %.

Ved administration af T-DXd og docetaxel har ansøger antaget, at det vil være muligt at dele hætteglas uden spild.

Tabel 16. Ansøgers antagelser: Antagelser vedr. lægemiddeloplysninger

Lægemiddel (administrationsvej)	Dosis	RDI	Frekvens	Spild
T-DXd (i.v.)	5,4 mg/kg	93,48 %	På dag 1 i hver 21-dages behandlingsserie	Ingen
Docetaxel (i.v)	75 mg/m^2	100 %	På dag 1 i hver 21-dages behandlingsserie	Ingen

I.v.= intravenøst; RDI = Relativ dosisintensitet

Medicinrådets vurdering af lægemiddelomkostninger
Et dataudtræk fra sundhedsplatformen i Region H viser, at gennemsnitsvægten blandt lungekræftpatienterne behandlet i regionen er 74,2 kg. Denne gennemsnitsvægt på 74,2 kg ligger tæt på 75 kg, som svarer til den gennemsnitlige vægt på en dansk patient på > 65 år, når det antages at 63,7 % af patientpopulationen er kvinder [22].

Medicinrådet vurderer, at danske patienter med uhelbredelig HER2-muteret NSCLC, som vil være kandidater til indeværende indikation, generelt følger gennemsnitsvægten blandt danske lungekræftpatienter. På den baggrund justeres patienternes gennemsnitsvægt til 74,2 kg og BSA til 1,87 m^2. Dette er estimeret på baggrund af Mosteller-formlen og oplysningen om, at en vægtet gennemsnitlig dansk patient over 65 år er 169 cm høj, under antagelse af, at 63,7 % af populationen er kvinder[22]).

Medicinrådet har ikke haft adgang til de data fra DESTINY-Lung02, som er anvendt til at beregne RDI for T-DXd. Medicinrådet forventer imidlertid, at langt størstedelen af reduktionen i RDI skyldes dosisreduktioner og anvender derfor ansøgers antagelse om en RDI på 93,48 % for T-DXd. I en tidligere vurdering af T-DXd til en patientpopulation med metastatisk brystkræft har Medicinrådet vurderet, at RDI for T-DXd i dansk klinisk praksis forventes at være 90,8 %. Da det ikke kan udelukkes, at der vil blive observeret en sammenlignelig RDI ved introduktion af T-DXd til behandling af patienter med NSCLC, udføres der en følsomhedsanalyse, hvor denne RDI på 90,8 % anvendes. Resultatet af denne følsomhedsanalyse fremgår af Tabel 25.

For docetaxel har ansøger kun inkluderet omkostninger til 1/3 behandlingscyklus hver 3. uge i modellen. Medicinrådet retter dette, så der inkluderes omkostninger til en fuld behandlingscyklus hver 3. uge. For docetaxel ændres RDI ligeledes til 65,7 %, da det var denne RDI, som blev observeret i CheckMate 057-studiet [14].

Medicinrådet forventer ikke, at det vil være muligt at administrere T-DXd i dansk klinisk praksis uden spild. Omfanget af spild vil dog afhænge af patientvolumen samt graden af planlægning og koordinering af behandlingsforløb på de enkelte hospitaler. For at sikre at den sundhedsøkonomiske analyse bedst muligt afspejler det forventede spild i dansk klinisk praksis, har Medicinrådet baseret beregningen af spild på konkrete data fra to danske hospitaler med hhv. højt og lavt produktionsvolumen. På baggrund af disse data estimerer Medicinrådet, at et vægtet gennemsnitligt spild ved administration af T-DXd vil medføre et ekstra forbrug på ca. 6,5 % per administration. Dette estimat anvendes i Medicinrådets hovedanalyse.

Da T-DXd kun findes i én pakningsstørrelse og lægemidlet doseres efter vægt, er det ikke nødvendigt at anvende vægtfordelingen i beregningen, når størrelsen på spildet i praksis er kendt. Medicinrådet beregner derfor lægemiddelomkostningerne for T-DXd som $(gennemsnitsvægt * dosis * pris\ per\ mg) * RDI * 106{,}5\ \%$.

For at teste analysens følsomhed over for ændringer i spild, er der udført to følsomhedsanalyser, hvor spildet af T-DXd antages at være hhv. 5 % og 8 %. Resultatet af følsomhedsanalyserne fremgår af Tabel 25.

Medicinrådet anvender ansøgers antagelse om, at det vil være muligt at administrere docetaxel uden spild, da det forventes at ændringer i denne antagelse har minimal indflydelse på analysens resultat.

Medicinrådet udskifter herudover AIP med sygehusapotekernes indkøbspris (SAIP), se Tabel 37 i bilag 14.8.

6.1.1 Lægemiddelomkostninger til efterfølgende behandlinger

I ansøgers analyse inkluderes kun omkostninger til efterfølgende behandling for patienterne i T-DXd-armen, da ansøger antager, at efterfølgende behandling for patienterne i docetaxel-armen vil være *best suportive care*.

I modellen tilskrives omkostningerne til efterfølgende behandling alle patienter, der forlader PF-stadiet, uanset om de dør eller progredierer i T-DXd-armen. I DESTINY-lung02-studiet modtog [redacted] af patienter én efterfølgende behandling i T-DXd-armen, mens 53 patienter oplevede et PFS-event (progression eller død) iflg. BICR. På denne baggrund har ansøger antaget, at [redacted] % af patienterne i T-DXd-armen, som forlader det progressionsfrie stadie i hver modelcyklus, vil modtage en efterfølgende behandlingslinje, og at alle disse patienter vil modtaget docetaxel. Ansøgers øvrige antagelser vedr. efterfølgende behandling fremgår af Tabel 18.

Tabel 17. Ansøgers antagelser: Antagelser vedr. efterfølgende behandling i den sundhedsøkonomiske analyse

Efterfølgende behandling (administrations-vej)	Fordeling blandt de patienter der modtager en efterfølgende behandling, %		Gennemsnitlig behandlingsvarighed	Dosering	Eventuelle antagelser vedr. dosisjustering
	T-DXd	Docetaxel			
Docetaxel (i.v.)	0 %	100 %	13,04 uger	75 mg/m^2 hver 3. uge	RDI på 100 % og intet spild

Medicinrådets vurdering af lægemiddelomkostninger til efterfølgende behandlinger
Som beskrevet i Tabel 6 i afsnit 3.3.4 forventer Medicinrådet, at 75 % af de patienter, som progredierer i T-DXd-armen, vil modtage efterfølgende behandling med docetaxel i dansk klinisk praksis, mens patienterne i docetaxel-armen ikke vil modtage yderligere behandling.

I modellen tilskrives omkostningerne til efterfølgende behandling til alle patienter, der forlader PF-stadiet, uanset om de dør eller progredierer. I DESTINY-Lung02-studiet døde 11 patienter inden progression ud af de 53 patienter med et PFS-event inden data-cut i T-DXd-armen. Andelen af patienter, der faktisk progredierede, udgør dermed 79,2 % $(1 - (11/53))$. Da det antages, at 75 % af disse patienter modtager efterfølgende behandling, svarer dette til, at samlet 59,4 % af patienterne i T-DXd-armen modtager efterfølgende behandling. Dette estimat anvendes i Medicinrådets hovedanalyse.

Endvidere anvender Medicinrådet i hovedanalysen den gennemsnitlige behandlingsvarighed angivet af ansøger, idet det vurderes klinisk plausibelt, at behandlingsvarigheden vil være lidt kortere i denne behandlingslinje sammenlignet med en tidligere linje (13,04 uger versus 14,78 uger).

I mangel på bedre data for RDI anvendes RDI'en på 65,7 %, fra CheckMate 057 i beregningen af lægemiddelomkostningerne til efterfølgende behandling [14].

Ansøger har for docetaxel kun inkluderet omkostning til 1/3 behandlingscyklus hver 3. uge i modellen. Medicinrådet retter dette, så der inkluderes omkostninger til en fuld behandlingscyklus hver 3. uge.

6.2 Hospitalsomkostninger

6.2.1 Administration

Ansøgers antagelser vedr. administrationsomkostninger fremgår af Tabel 19.

Tabel 18. Ansøgers analyse: Antagelser vedr. administrationsomkostninger

Administrationsform	Frekvens	DRG-gruppe	Enhedsomkostning, DKK
Intravenøs administration af lægemiddel T-DXd og docetaxel i primær behandlingslinje	Hver 3. uge	04MA98	1.330 DKK
Intravenøs administration af lægemiddel docetaxel i efterfølgende behandlingslinje	Hver uge	04MA98	1.330 DKK

Medicinrådets vurdering af administrationsomkostninger

Medicinrådet ændrer frekvensen for intravenøs administration af docetaxel i efterfølgende behandlingslinje, da behandlingen kun skal administreres hver 3. uge.

6.2.2 Behandlingsmonitorering

Ansøgers antagelser vedr. omkostninger til behandlingsmonitorering fremgår af Tabel 20.

Tabel 19. Ansøgers analyse: Antagelser vedr. omkostninger til behandlingsmonitorering

Forløb	Frekvens i PF- og PD-stadiet	Varighed	DRG-gruppe	Enheds-omkostning
Ambulant besøg hos onkolog	Hver 3. uge	Frem til død	04MA98	1.330 DKK
CT-scanning	Hver 3. måned	Frem til død	30PR06	2.701 DKK

Medicinrådets vurdering af omkostninger til behandlingsmonitorering

Medicinrådet har foretaget flere ændringer i ansøgers tilgang til estimering af omkostninger til behandlingsmonitorering. Medicinrådets antagelser fremgår af Tabel 21. De væsentligste ændringer vedrører, at patienterne kun forventes at ses af en onkolog ifm. hver tredje behandlingsserie (dvs. hver 9. uge), samt at monitoreringen alene omfatter perioden frem til behandlingsophør med docetaxel i 2. eller 3. linje i hhv. docetaxel- og T-DXd-armen. Herefter forventes patientforløb at være afsluttet, idet det ikke er muligt at tilbyde yderligere behandling. Herudover forventes blodprøvetagning et par dage forud for hver behandlingscyklus.

Tabel 20. Medicinrådets analyse: Antagelser vedr. omkostninger til behandlingsmonitorering

Forløb	Frekvens	Varighed	DRG-gruppe	Enheds-omkostning
Ambulant besøg hos onkolog	Hver 9. uge	Indtil behandlingsophør med docetaxel i enten 2. eller 3. linje	04MA98	1.330 DKK
CT-scanning	Hver 9. uge	Indtil behandlingsophør med docetaxel i enten 2. eller 3. linje	30PR06	2.701 DKK
Blodprøver	Én gang per behandlingscyklus	Så længe patienten er i aktiv behandling med enten T-DXd eller docetaxel	04MA98	1.330 DKK

6.2.3 Uønskede hændelser

Ansøger har inkluderet omkostninger til håndtering af uønskede hændelser ved behandling med hhv. T-DXd og docetaxel. Ansøger har anvendt de rapporterede frekvenser for uønskede hændelser af grad ≥ 3 fra DESTINY-Lung02-studiet eller CheckMate057 med incidens ≥ 5 % i mindst én af behandlingsarmene, samt interstitiel lungesygdom (ILD), uanset incidens. Ansøger har anvendt 2025 DRG-takster til at estimere ressourceforbruget forbundet med håndtering af uønskede hændelser. Omkostningerne er inkluderet som en engangsomkostning i modellens første cyklus, og de samlede omkostninger estimeres til at være 1.494 DKK og 3.033 DKK i hhv. T-DXd og docetaxel-armen.

Ansøgers antagelser vedr. omkostninger til håndtering af uønskede hændelser fremgår af Tabel 38 i bilag 14.10.

Medicinrådets vurdering af omkostninger til håndtering af uønskede hændelser
Medicinrådet anvender ansøgers tilgang og antagelser vedrørende estimering af omkostninger forbundet med uønskede hændelser.

6.3 Patientomkostninger

Ansøger har antaget, at patienterne besøger hospitalet hver tredje uge i 120 minutter uanset hvilket helbredsstadie patienten befinder sig i og helt frem til død. Desuden har ansøger anvendt en enhedsomkostning for patienttid på 188 DKK pr. time og transportomkostninger på 140 DKK pr. besøg.

Medicinrådets vurdering af patientomkostninger

Medicinrådet vurderer ikke, at ansøger har fulgt Medicinrådets vejledninger ifm. inklusion af patientomkostningerne. Medicinrådet anvender derfor ikke ansøgers antagelser, men i stedet de antagelser, som fremgår at Tabel 22. Medicinrådet anvender herudover en enhedsomkostning for patienttid på 200 DKK pr. time og transportomkostninger på 150 DKK pr. besøg jf. Medicinrådets metodevejledning. Da ingen af aktiviteterne forventes at ske ved samme besøg, inkluderes der én særskilt transporttid og transportomkostning pr. aktivitet.

Tabel 21. Medicinrådets antagelser: Antagelser vedr. patientomkostninger

Aktivitet	Frekvens for aktivitet	Patientens tidsforbrug på aktivitet	Patientens transporttid
Intravenøs administration af T-DXd	Hver 3. uge indtil patienten stopper i behandlingen	30 time	90 minutter
Intravenøs administration af docetaxel (både indledningsvist og som efterfølgende behandling)	Hver 3. uge indtil patienten stopper i behandlingen	1 time	90 minutter
Blodprøver inden administration af lægemidlerne	Hver 3. uge indtil patienten stopper i aktiv behandling	30 minutter	90 minutter
Ambulant besøg hos onkolog	Hver 9. uge indtil behandlingsophør med docetaxel i enten 2. eller 3. linje	1 time	90 minutter
CT-scanning	Hver 9. uge indtil behandlingsophør med docetaxel i enten 2. eller 3. linje	30 minutter	90 minutter

7. Opsummering af ændringer fra ansøgers sundhedsøkonomiske analyse til Medicinrådets analyse

Medicinrådet har foretaget en række ændringer til ansøgers analyse. Ændringerne fremgår af Tabel 23.

Tabel 22. Forskelle i antagelser mellem ansøgers analyse og Medicinrådets analyse

Antagelser	Ansøger	Medicinrådet	Henvisning
Fordeling til fremskrivning af PFS	Lognormal	Gamma	Afsnit 3.3.3
Baggrundsdødelighed	Justering for baggrundsdødelighed er foretaget under forudsætning af, at befolkningen består af 100 % kvinder	Justering for baggrundsdødelighed er foretaget under forudsætning af, at befolkningen består af 63,7 % kvinder	Afsnit 3.3.4
Fordeling til fremskrivning af OS	Lognormal	Gamma	Afsnit 3.3.4
Behandlingsvarighed for docetaxel	PFS anvendes som proxy for TTD	TTD-kurven estimeres vha. en eksponentielfordeling og en antagelse om at medianen er 2,3 måneder	Afsnit 4.1.1
Gennemsnitlig vægt og BSA	Vægt: 72,4 kg BSA: 1,81 mg/m^2	Vægt: 74,2 kg BSA: 1,87 mg/m^2	Afsnit 6.1
Lægemiddelomkostninger til docetaxel (for komparator og efterfølgende behandling efter T-DXd)	Der anvendes en omkostning til 1/3 behandlingscyklus hver tredje uge	Der anvendes en omkostning til en fuld behandlingscyklus hver tredje uge	Afsnit 6.1
RDI for docetaxel (for komparator og efterfølgende behandling efter T-DXd)	100 %	65,7 %	Afsnit 6.1
Spild ifm. administration af T-DXd	Ingen spild	Data fra dansk klinisk praksis anvendes	Afsnit 6.1

Antagelser	Ansøger	Medicinrådet	Henvisning
Andelen der tilskrives omkostninger til docetaxel når de forlader PF-stadiet i T-DXd-armen	86,8 %	75 %	Afsnit 6.1.1
Administrationsomkostninger til efterfølgende behandling i T-DXd-armen	Inkluderet én gang ugentligt	Inkluderet hver tredje uge	Afsnit 6.1.1
Behandlingsmonitorering	Tabel 20	Tabel 21	Afsnit 6.2.2
Patientomkostninger	Afsnit 6.3	Tabel 22	Afsnit 6.3

8. Resultat af den sundhedsøkonomiske analyse

8.1 Resultat af Medicinrådets analyse

I Medicinrådets analyse estimeres den gennemsnitlige QALY-gevinst pr. patient til 0,8 QALY (0,9 leveår), mens de inkrementelle omkostninger ca. er [redacted] DKK. Dermed bliver de inkrementelle omkostninger pr. vundet QALY (ICER) ca. [redacted] DKK pr. QALY. Er analysen udført med AIP, bliver de inkrementelle omkostninger pr. patient ca. 740.000 DKK, mens ICER er ca. 975.000 DKK pr. QALY.

QALY-gevinsten er drevet af, at T-DXd både udskyder tid til progression og samtidig forlænger patienternes samlede overlevelse sammenlignet med docetaxel. De inkrementelle omkostninger er primært drevet af de inkrementelle lægemiddelomkostninger. De højere omkostninger til behandlingsmonitorering samt højere patientomkostninger er drevet af forskellen i behandlingsvarighed.

Resultaterne af Medicinrådets analyse er præsenteret i Tabel 24.

Tabel 23. Resultatet af Medicinrådets analyse, diskonterede estimater, halvcykluskorrigeret (hvor relevant) og korrigeret for baggrundsdødelighed.

	T-DXd	Docetaxel	Forskel
Lægemiddelomkostninger	[redacted]	[redacted]	[redacted]
Lægemiddelomkostninger for efterfølgende behandling	[redacted]	[redacted]	[redacted]

	T-DXd	Docetaxel	Forskel
Administration	24.295	7.084	17.211
Sygdomshåndtering	0	0	0
Behandlingsmonitorering	54.468	13.285	41.183
Håndtering af uønskede hændelser	1.494	3.033	-1.538
Patienttid	29.654	8.541	21.113
Totale omkostninger	[redacted]	[redacted]	[redacted]
Leveår i det progressionsfri stadie	1,2	0,5	0,7
Leveår i det progredierede stadie	0,8	0,5	0,3
Totale leveår	**2,0**	**1,0**	**1,0**
QALY i det progressionsfri stadie	1,0	0,4	0,6
QALY i det progredierede stadie	0,6	0,4	0,2
Totale QALYs	**1,6**	**0,8**	**0,8**

Inkrementelle omkostninger pr. vundet leveår	**Beregnet med AIP: 792.559 DKK** **Beregnet med SAIP:** [redacted]
Inkrementelle omkostninger pr. vundet QALY (ICER)	**Beregnet med AIP: 975.985 DKK** **Beregnet med SAIP:** [redacted]

8.2 Resultat af Medicinrådets analyse ved en alternativ aftale

På grund af usikkerhed om behandlingens effekt har Medicinrådet gennemført en analyse baseret på en alternativ aftale,
[redacted]
Formålet med aftalen er at reducere den økonomiske risiko, hvis den forventede kliniske effekt ikke opnås i klinisk praksis.

[redacted]

[redacted]

Analysen viser, at den alternative aftale [redacted] vil resultere i en ICER på ca. [redacted] DKK/QALY.

8.3 Medicinrådets følsomhedsanalyser

Resultatet af den sundhedsøkonomiske analyse er samlet set følsomt over for antagelser vedr. fremskrivning af OS for T-DXd samt HR for PFS og OS, mens det er relativt robust over for ændringer i behandlingsvarighed for T-DXd, nytteværdier og antagelser vedr. RDI og lægemiddelspild. Resultaterne af de udførte følsomhedsanalyser er præsenteret i Tabel 25.

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

Parameter	Følsomhedsanalyse	Rationale	Inkrementelle QALY	Inkrementelle omkostninger (DKK)	ICER (+/- absolut forskel fra hovedanalysen)
Resultatet af hovedanalysen			**0,8**	[redacted] **DKK**	[redacted] **DKK per QALY**
OS Se afsnit 3.4.4	OS fremskrives med en eksponentiel fordeling	Det kan ikke udelukkes, at OS-kurven er en smule underestimeret og derfor udføres en følsomhedsanalyse, der estimerer en lidt højere andel langtidsoverlevere end i hovedanalysen (13 % vs. 6 % i år 5)	1,0	[redacted] DKK	[redacted] DKK per QALY [redacted]
PFS Se afsnit 3.4.3	PFS fremskrives med en eksponentiel fordeling	Det kan ikke udelukkes, at PFS-kurven for T-DXd er en smule underestimeret og derfor udføres en følsomhedsanalyse, der estimerer en højere andel progressionsfrie patienter i T-DXd-armen i år 5 (ca. 3 % frem for ca. 1 %)	0,8	[redacted] DKK	[redacted] DKK per QALY [redacted])

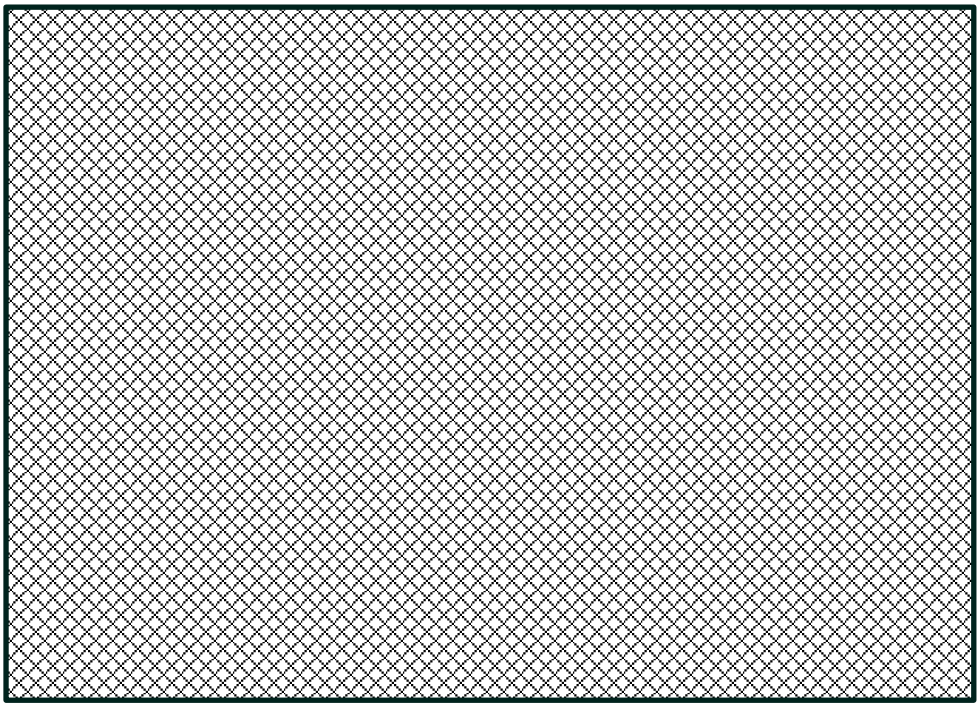
Parameter	Følsomhedsanalyse	Rationale	Inkrementelle QALY	Inkrementelle omkostninger (DKK)	ICER (+/- absolut forskel fra hovedanalysen)
TTD-kurve for T-DXd Se afsnit 4.1.1	TTD fremskrives med en log-normal fordeling	Der er usikkerhed om behandlingsvarigheden i dansk klinisk praksis	0,8	[redacted] DKK	[redacted] DKK per QALY [redacted]
OS og TTD Se afsnit 3.4.4 og afsnit 4.1.1	OS fremskrives med en eksponentiel fordeling og behandlingsvarighed fremskrives med en log-normal fordeling	Behandlingsvarighed og effekt for T-DXd forventes at følges ad, hvorfor der udføres en følsomhedsanalyse, hvor behandlingsvarigheden øges lidt samtidig med at der estimeres en højere andel langtidsoverlevere	1,0	[redacted]	[redacted] DKK per QALY [redacted]
Nytteværdier i PD-stadiet Se afsnit 5.2.4	Nytteværdi i PD hhv. reduceres og øges med 5 %	Der er usikkerhed om niveauet for nytteværdien i PD-stadiet i begge arme	Reduceres: 0,8	Reduceres: [redacted] DKK	Reduceres: [redacted] DKK per QALY ([redacted])
			Øges: 0,8	Øges: [redacted] DKK	Øges: [redacted] DKK per QALY ([redacted])
RDI Se afsnit 6.1	Ændres fra 93,48 % til 90,8 %	Der er usikkerhed om RDI i dansk klinisk praksis	0,8	[redacted] DKK	[redacted] DKK per QALY ([redacted])

Parameter	Følsomhedsanalyse	Rationale	Inkrementelle QALY	Inkrementelle omkostninger (DKK)	ICER (+/- absolut forskel fra hovedanalysen)
Spild ifm. T-DXd Se afsnit 6.1	Spildet hhv. mindskes fra 6,5 % til 5 % og øges fra 6,5 % til 8 %	Der er usikkerhed om omfanget af spild af T-DXd i dansk klinisk praksis	Mindskes: 0,8	[redacted] DKK	[redacted] DKK per QALY [redacted])
			Øges: 0,8	[redacted] DKK	[redacted] DKK per QALY [redacted])
HR Se afsnit 3.4.3 og 3.4.4	HR for PFS og OS ændres til hhv. nedre og øvre grænse for de respektive konfidensintervaller	Der er usikkerhed forbundet med de anvendte HR	Nedre grænse: 1,1	Nedre grænse: [redacted] DKK	Nedre grænse: [redacted] DKK per QALY [redacted])
			Øvre grænse: 0,3	Øvre grænse: [redacted] DKK	Øvre grænse: [redacted] DKK per QALY ([redacted])

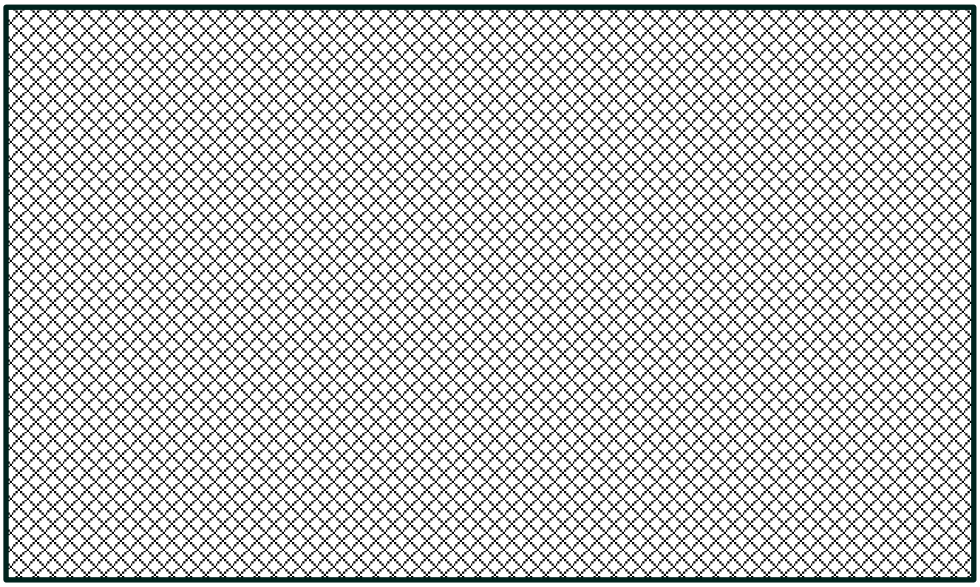
Probabilistisk følsomhedsanalyse

Ansøger har udført en probabilistisk følsomhedsanalyse (PSA) til at beskrive den samlede parameterusikkerhed. I en PSA gives hver modelparameter, der kan være behæftet med usikkerhed, en plausibel fordeling fremfor et punktestimat. Herefter simuleres den sundhedsøkonomiske model et stort antal gange, hvor der i hver simulering trækkes en ny værdi fra modelparametrenes fordelinger. Dette resulterer i en ny ICER ved hver simulering, og således kan den samlede parameterusikkerhed vises som en sky af værdier for forholdet mellem inkrementelle omkostninger og QALY-gevinst. I ansøgers PSA inkluderes blandt andet de centrale parametre alder, kønsfordeling, ekstrapolationsmodeller for OS, PFS og TTD, HR for PFS og OS, stadiespecifikke nytteværdier og RDI.

Resultaterne af PSA'en baseret på Medicinrådets analyse fremgår af Figur 19, mens Figur 20 præsenterer sandsynligheden for, at T-DXd vil være omkostningseffektiv for forskellige niveauer af betalingsvillighed (inkrementelle omkostninger pr. QALY) baseret på resultatet af PSA'en.



Figur 19. Resultatet af Medicinrådets probalistiske følsomhedsanalyse



Figur 20. Forholdet mellem betalingsvillighed og sandsynlighed for, at T-DXd er omkostningseffektiv

Figur 19 indikerer, at variationen i ICER primært drives af usikkerhed i parametre, der påvirker QALY-gevinsten, mens variationen i de inkrementelle omkostninger er mere begrænset.

I tolkningen af de præsenterede resultater er det vigtigt at pointere, at PSA'en udelukkende analyserer usikkerheden i parameterestimaterne givet den valgte modelstruktur. PSA'en er således ikke tilstrækkelig til fuldt ud at belyse de væsentlige strukturelle usikkerheder vedr. den relative effekt (HR for OS og PFS), som anvendes til at fremskrive patientbevægelser for docetaxel-armen. Da de strukturelle usikkerheder kan have væsentlig betydning for resultatet af den sundhedsøkonomiske analyse, bør resultaterne af PSA'en fortolkes i sammenhæng med de deterministiske følsomhedsanalyser og de øvrigt beskrevne usikkerheder.

9. Væsentligste usikkerheder i den sundhedsøkonomiske analyse

Tabel 26 opsummerer de væsentligste usikkerheder ved de estimerede ICERs. Uddybende beskrivelser findes i de respektive afsnit angivet i tabellen, mens følsomhedsanalyser fremgår af afsnit 8.2.

Tabel 25. Opsummering af de væsentligste usikkerheder ved de estimerede ICERs

Usikkerhed	Beskrivelse	Analyse og betydning for resultatet
Strukturelt		
Relativ effekt Afsnit 3.4.3 og afsnit 3.4.4	Effekten i den sundhedsøkonomiske analyse drives af HR for PFS og OS, der er forbundet med væsentlig usikkerhed: 1) Baseret på et resultat af en uforankret MAIC med udeladelse af relevante prognostiske faktorer og lav effektiv stikprøvestørrelse 2) I MAIC-justeringen vægtes populationen til at ligne patienterne i CheckMate 057, som er prognostisk bedre end de forventede patienter i dansk klinisk praksis. Det er usikkert om de estimerede HR kan overføres til den forventede patientpopulation i dansk klinisk praksis. 3) Indikation på brud på antagelsen om proportionale hazards indebærer, at den relative behandlingseffekt potentielt varierer over tid.	Der er væsentlig usikkerhed forbundet med de anvendte HR i den sundhedsøkonomiske analyse, og der er risiko for bias, der ikke kan retningsbestemmes. Medicinrådet har udført relevante følsomhedsanalyser for at belyse usikkerheden vedr. størrelsen af HR. Det bemærkes dog, at HR både er forbundet med stor strukturel usikkerhed (potentielt biased) og parameterusikkerhed (lav stikprøvestørrelse).
Fremskrivning af OS for T-DXd Afsnit 3.4.4	Medicinrådet har begrænset klinisk erfaring med at behandle patienter med HER2-muteret NSCLC, hvilket vanskeliggør valget af plausibel fremskrivning. Det kan ikke udelukkes, at der vil være en lidt større andel	En følsomhedsanalyse med en lidt højere andel langtidsoverlevere end i hovedanalysen (13 % vs. 6 % ved år 5) resulterer i en ICER på ca. [redacted] DKK/QALY. Dvs. ca. [redacted] DKK/ QALY lavere end i hovedanalysen.

Usikkerhed	Beskrivelse	Analyse og betydning for resultatet
	langtidsoverlevere i klinisk praksis end estimeret i hovedanalysen.	Medicinrådet bemærker, at der forventeligt vil være en sammenhæng mellem behandlingsvarighed og effekt for T-DXd. Der estimeres imidlertid fortsat en ICER på ca. [redacted] DKK under antagelse af at behandlingsvarigheden forlænges lidt (+ ca. 0,7 mdr.) ved en højere andel langtidsoverlevere (13 % ved år 5).
Parameter		
Relativ effekt 3.4.3 og 3.4.4	Der er usikkerhed om størrelsesordenen af HR for både PFS og OS grundet usikkerhederne i det kliniske datagrundlag beskrevet oven for.	Der er udført deterministiske følsomhedsanalyser, hvor HR for PFS og OS hhv. nedjusteres til nedre grænser af konfidensintervallerne og opjusteres til øvre grænser. Justering til nede grænser reducerer ICER med ca. [redacted] DKK, mens justering til øvre grænser øger ICER med ca. [redacted] DKK. Usikkerheden vedr. HR belyses desuden i PSA'en, som belyser den samlede parameterusikkerhed.

10. Budgetkonsekvenser

10.1 Estimat af patientantal og patientoptag

Resultatet af Medicinrådets budgetkonsekvensanalyse bygger på patientantal og -optag angivet i afsnit 1.2.1.

10.2 Resultat af budgetkonsekvensanalysen

Medicinrådet estimerer, at anvendelse af T-DXd vil resultere i regionale budgetkonsekvenser på ca. [redacted]. DKK i år 5. Resultatet er præsenteret i Tabel 27.

Er analysen udført med AIP, bliver budgetkonsekvenserne ca. 5,1 mio. i år 5.

Tabel 26. Budgetkonsekvenser (ikke-diskonterede tal), DKK (mio.)

	År 1	År 2	År 3	År 4	År 5
Regionale omkostninger ved anbefaling					
Lægemiddelomkostninger	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
Øvrige regionale hospitalsomkostninger	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
Total ved anbefaling	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
Regionale omkostninger ved ikke-anbefaling					
Lægemiddelomkostninger	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
Øvrige regionale hospitalsomkostninger	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
Total ved ikke-anbefaling	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
Totale budgetkonsekvenser	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]

11. Referencer

1. Dansk Lunge Cancer Gruppe. Lungecancer - Kirurgisk behandling [internet]. 2023. (Klinisk Retningslinje │Kræft). Tilgængelig fra: https://www.dmcg.dk/siteassets/kliniske-retningslinjer---skabeloner-og-vejledninger/kliniske-retningslinjer-opdelt-pa-dmcg/dlcg/dlcg_kir_bh_v.3.0_admgodk_14.12.2023.pdf

2. Novello S, Barlesi F, Califano R, Cufer T, Ekman S, Levra MG, et al. Metastatic non-small-cell lung cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. Annals of Oncology. 2016;27:v1–27.

3. Lemjabbar-Alaoui H, Hassan OU, Yang Y-W, Buchanan P. Lung cancer: Biology and treatment options. Biochimica et Biophysica Acta (BBA) - Reviews on Cancer. 2015;1856(2):189–210.

4. Dansk Lunge Cancer Gruppe. Dansk Lunge Cancer Register - Årsrapport 2023 [internet]. 2024. Tilgængelig fra: https://www.lungecancer.dk/wp-content/uploads/2024/12/DLCR-%C3%85rsrapport-2023.pdf

5. Dansk Lunge Cancer Gruppe. Pallierende onkologisk behandling af onkogen-dreven ikke-småcellet lungekræft [internet]. 2024. (Klinisk Retningslinje │Kræft). Tilgængelig fra: https://www.dmcg.dk/siteassets/kliniske-retningslinjer---skabeloner-og-vejledninger/kliniske-retningslinjer-opdelt-pa-dmcg/dlcg/dlcg_pal_onkogen_dreven_nsclc_v.1_admgodk_010724.pdf

6. Mazières J, Barlesi F, Filleron T, Besse B, Monnet I, Beau-Faller M, et al. Lung cancer patients with HER2 mutations treated with chemotherapy and HER2-targeted drugs: results from the European EUHER2 cohort. Annals of Oncology. 2016;27(2):281–6.

7. Ismail A, Desai A, Boumber Y. HER2 alterations in non-small cell lung cancer (NSCLC): from biology and testing to advances in treatment modalities. Front Oncol. 2025;15:1624124.

8. European Medicines Agency. Assessment Report - Enhertu. 2023.

9. Medicinrådet. Medicinrådets lægemiddelrekommandation og behandlingsvejledning vedrørende lægemidler til førstelinjebehandling af uhelbredelig ikke-småcellet lungekræft [internet]. 2025. Tilgængelig fra: https://filer.medicinraadet.dk/media/kl2creww/medicinradets-laegemiddelrekommandation-vedr-laegemidler-til-forstelinjebehandling-af-uhelbredelig-ikke-smacellet-lungekraeft-vers-4-1.pdf

10. Dansk Lunge Cancer Gruppe. Pallierende onkologisk behandling af ikke-småcellet lungekræft uden onkogen drivermutation [internet]. 2024. (Klinisk Retningslinje │Kræft). Tilgængelig fra: https://www.dmcg.dk/siteassets/kliniske-retningslinjer/opdelt-paa-dmcg/lungecancer/onkologisk-behandling/dlcg_rl_pall-onk-beh-ikke-smacellet_ikke-onkogen_-v1.0_admgodk_12122024.pdf

11. European Medicines Agency. PRODUKTRESUMÉ - Enhertu [internet]. 2025. Tilgængelig fra: https://www.ema.europa.eu/da/documents/product-information/enhertu-epar-product-information_da.pdf

12. Jänne PA, Goto Y, Kubo T, Ninomiya K, Kim S-W, Planchard D, et al. Final Analysis Results and Patient-Reported Outcomes From DESTINY-Lung02—A Dose-Blinded, Randomized, Phase 2 Study of Trastuzumab Deruxtecan in Patients With HER2-Mutant Metastatic NSCLC. Journal of Thoracic Oncology. 2025;20(12):1814–28.

13. Borghaei H, Paz-Ares L, Horn L, Spigel DR, Steins M, Ready NE, et al. Nivolumab versus Docetaxel in Advanced Nonsquamous Non–Small-Cell Lung Cancer. N Engl J Med. 2015;373(17):1627–39.

14. European Medicines Agency. Assessment Report - Docetaxel. 2016.

15. European Medicines Agency. Docetaxel Accord (docetaxel) - Medicines Overview [internet]. 2020. Tilgængelig fra: https://www.ema.europa.eu/da/documents/overview/docetaxel-accord-epar-medicine-overview_da.pdf

16. Jänne PA, Goto Y, Kubo T, Ninomiya K, Kim S-W, Planchard D, et al. Appendix for "Final analysis results and patient-reported outcomes from DESTINY-Lung02—a dose-blinded, randomized, phase 2 study of trastuzumab deruxtecan in patients with HER2-mutant metastatic non–small cell lung cancer". Journal of Thoracic Oncology. 2025;20(12):1814–28.

17. Medicinrådet. Appendiks: Aldersjustering for sundhedsrelateret livskvalitet.

18. Medicinrådet. Selpercatinib (Retsevmo) [internet]. 2026. Tilgængelig fra: https://medicinraadet.dk/anbefalinger-og-vejledninger/laegemidler-og-indikationsudvidelser/s/selpercatinib-retsevmo-1-linjebehandling-af-nsclc

19. Medicinrådet. Sotorasib (Lumykras) [internet]. 2022. Tilgængelig fra: https://medicinraadet.dk/anbefalinger-og-vejledninger/laegemidler-og-indikationsudvidelser/s/sotorasib-lumykras-lungekraeft

20. Medicinrådet. Amivantamab (Rybrevant) i komb. med lazertinib (Lazcluze) [internet]. 2026. Tilgængelig fra: https://medicinraadet.dk/anbefalinger-og-vejledninger/laegemidler-og-indikationsudvidelser/a/amivantamab-rybrevant-i-komb-med-lazertinib-lazcluze-1l-nsclc

21. Medicinrådet. Osimertinib (Tagrisso) + kemoterapi [internet]. 2026. Tilgængelig fra: https://medicinraadet.dk/anbefalinger-og-vejledninger/laegemidler-og-indikationsudvidelser/o/osimertinib-tagrisso-plus-kemoterapi-til-ikke-smacellet-lungekraeft-nsclc-1l

22. Den Nationale Sundhedsprofil. Gennemsnitshøjden for mænd og kvinder i forskellige aldersgrupper i Danmark. Internt dokument. 2021;

23. Borghaei H, Paz-Ares L, Horn L, Spigel DR, Steins M, Ready NE, et al. Supplementary Appendix: Nivolumab versus Docetaxel in Advanced Nonsquamous Non–Small-Cell Lung Cancer. N Engl J Med. 2015;373(17):1627–39.

12. Sammensætning af fagudvalg

Medicinrådets fagudvalg vedrørende lungekræft	
Forperson	**Indstillet af**
Lotte Holm Land *Overlæge*	Lægevidenskabelige Selskaber og Dansk Selskab for Klinisk Onkologi (repræsenterer også Region Syddanmark)
Medlemmer	**Udpeget af**
Anja Pagh *Afdelingslæge*	Region Nordjylland
Eva Ebert *Speciallæge*	Region Midtjylland
Irina Lodina *Afdelingslæge*	Region Sjælland
Rikke Andersen *Afdelingslæge*	Region Hovedstaden
Annie Lorenzen *Klinisk farmaceut*	Dansk Selskab for Sygehusapoteksledelse
Deltager ikke	Dansk Selskab for Klinisk Farmakologi
Rana Bibi *Ledende overlæge*	Dansk Lungemedicinsk Selskab
Steen Riisgaard de Blanck (næstforperson) *Afdelingslæge*	Dansk Selskab for Klinisk Onkologi
Kasper Ørum Køhler Simonsen *Patient/patientrepræsentant*	Danske Patienter

13. Versionslog

Version	Dato	Ændring
1.1	12. november 2026	Tilføjet information om den alternative aftale i opsummeringen og afsnit 8.2.
1.0	28. oktober 2026	Godkendt af Medicinrådet.

14. Bilag

14.1 Tidligere vurderinger af trastuzumab deruxtecan i Medicinrådet

Lægemiddel	Indikation	Status
Trastuzumab deruxtecan (Enhertu)	Trastuzumab deruxtecan som monoterapi er indiceret til behandling af voksne patienter med ikke-resekterbar eller metastatisk HER2- positiv brystcancer, som har fået en eller flere tidligere anti-HER2- baserede regimer.	Anbefalet
Trastuzumab deruxtecan (Enhertu)	Enhertu som monoterapi er indiceret til behandling af voksne patienter med ikke-resekterbar eller metastatisk HER2-lav brystcancer, som har fået tidligere kemoterapi i metastatisk regi eller har udviklet sygdomsrecidiv under eller inden for 6 måneder efter endt adjuverende kemoterapi	Anbefalet
Trastuzumab deruxtecan (Enhertu)	Enhertu som monoterapi er indiceret til behandling af voksne patienter med ikke-resekterbar eller metastatisk hormonreceptor (HR)-positiv, HER2-lav eller HER2-ultralav brystcancer, som har fået mindst én endokrin terapi i metastatisk regi, og som ikke anses for at være egnede til endokrin terapi som næste behandlingslinje.	Ikke anbefalet

14.2 Efterfølgende behandling

14.2.1 Efterfølgende behandling i DESTINY-Lung02

Tabel 27. Efterfølgende behandling i DESTINY-Lung02 (datacut: 25. august 2023)

	T-DXd (n = 102)
Patienter, som fik efterfølgende behandling, n (%)	46 (45,1)
Docetaxel	13 (12,7)
Carboplatin	10 (9,8)
Gemcitabine	8 (7,8)
Paclitaxel	8 (7,8)
Investigational Antineoplastic Drugs	7 (6,9)
Ramucirumab	6 (5,9)
Atezolizumab	5 (4,9)
Gimeracil;Oteracil Potassium;Tegafur	5 (4,9)
Bevacizumab	4 (3,9)
Vinorelbine	4 (3,9)
Pemetrexed	3 (2,9)
Afatinib	2 (2,0)
Nivolumab	2 (2,0)
Pembrolizumab	2 (2,0)
Trastuzumab	2 (2,0)
Trastuzumab Deruxtecan	2 (2,0)
Trastuzumab Emtansine	2 (2,0)
Capmatinib	1 (1,0)
Cisplatin	1 (1,0)

	T-DXd (n = 102)
EGFR (Epidermal Growth Factor Receptor) Inhibitors	1 (1,0)
Etoposide	1 (1,0)
Gimeracil	1 (1,0)
Human Epidermal Growth Factor Receptor 2 (HER2) Tyrosine Kinase Inhibitors	1 (1,0)
Investigational Drug	1 (1,0)
Ipilimumab	1 (1,0)
Irinotecan	1 (1,0)
Mobocertinib	1 (1,0)
Oteracil Potassium	1 (1,0)
Pemetrexed Disodium Heptahydrate	1 (1,0)
Tegafur	1 (1,0)

14.2.2 Efterfølgende behandling i CheckMate 057

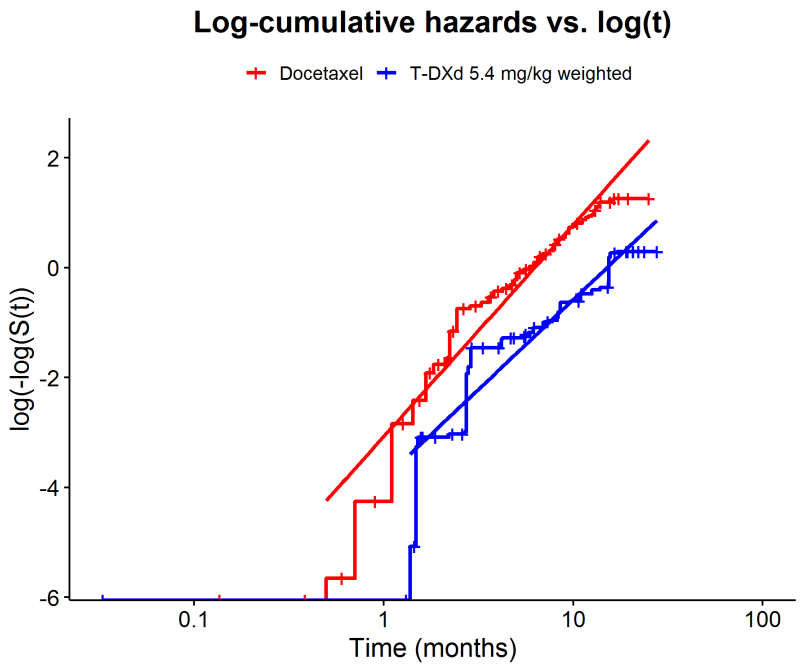
Tabel 28. Efterfølgende behandling i CheckMate 057 (datacut: 18. marts 2015)

	Docetaxel (n = 290)
Patienter, som fik efterfølgende behandling, n (%)	175 (60)
Efterfølgende strålebehandling, n (%)	87 (30)
Efterfølgende systemiske behandling, n (%)	144 (50)
Kemoterapi, n (%)	100 (35)
Taxaner	78 (27)
Antimetabolitter	22 (8)
Platinforbindelser	29 (10)

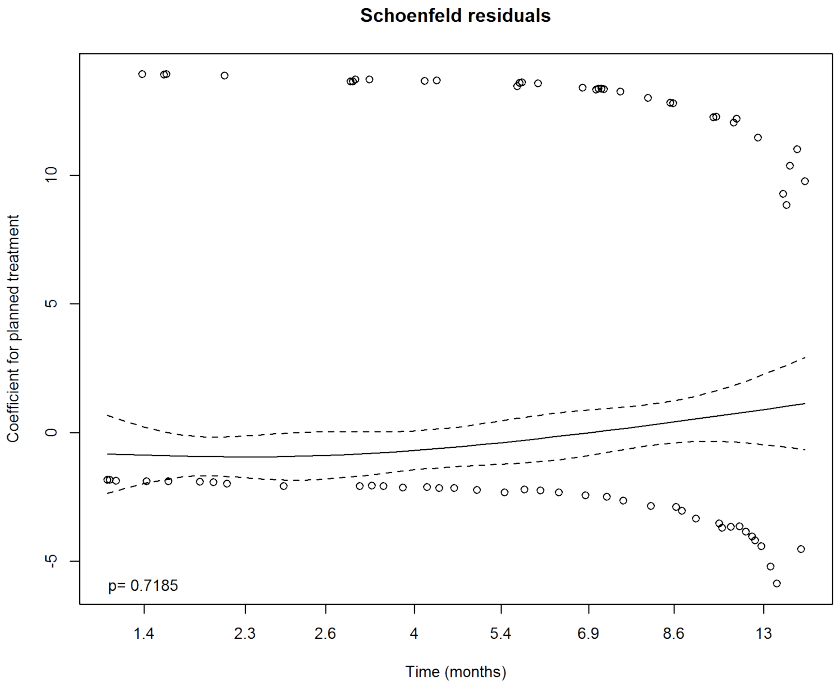
	Docetaxel (n = 290)
Vinkaalkaloider	1 (<1)
Alkylerende stoffer	3 (1)
Topoisomerasehæmmere	1 (<1)
EGFR/ALK-hæmmere, n (%)	64 (22)
Erlotinib	50 (17)
Afatinib	7 (2)
Crizotinib	4 (1)
Gefitinib	5 (2)
Andet	3 (1)
VEGF(R)-hæmmere, n (%)	7 (3)
Immunterapi, n (%)	6 (2)
Anti CA6	0
MEDI4736	1 (<1)
MPDL3280A	2 (1)
Nivolumab	1 (<1)
Pembrolizumab	1 (<1)
Andet	1 (<1)
Eksperimentel behandling, n (%)†	12 (4)

14.3 Test for proportionale hazards

14.3.1 Progressionsfri overlevelse

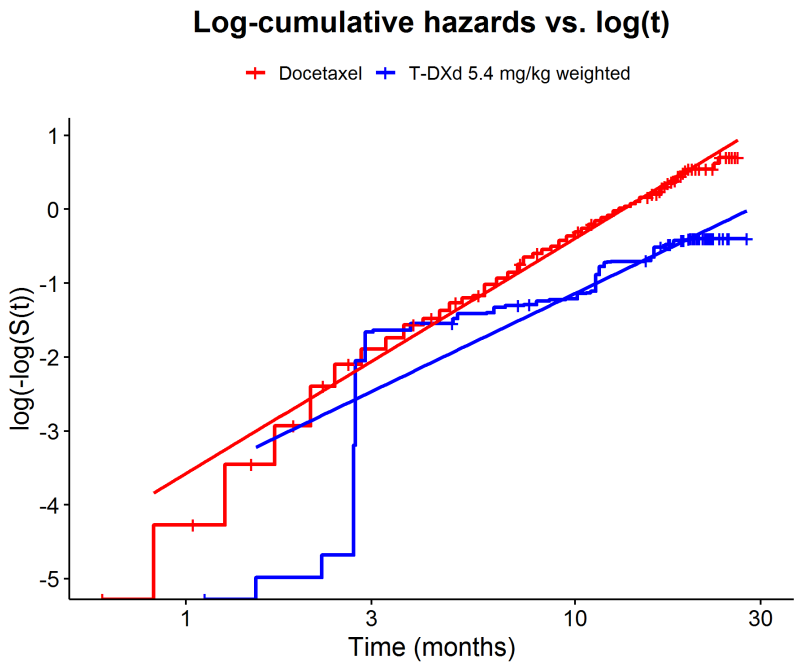


Figur 21. Log-kumulativ hazards-plot for PFS for T-DXd og docetaxel baseret på CheckMate 057 (datacut d. 25. august 2023)

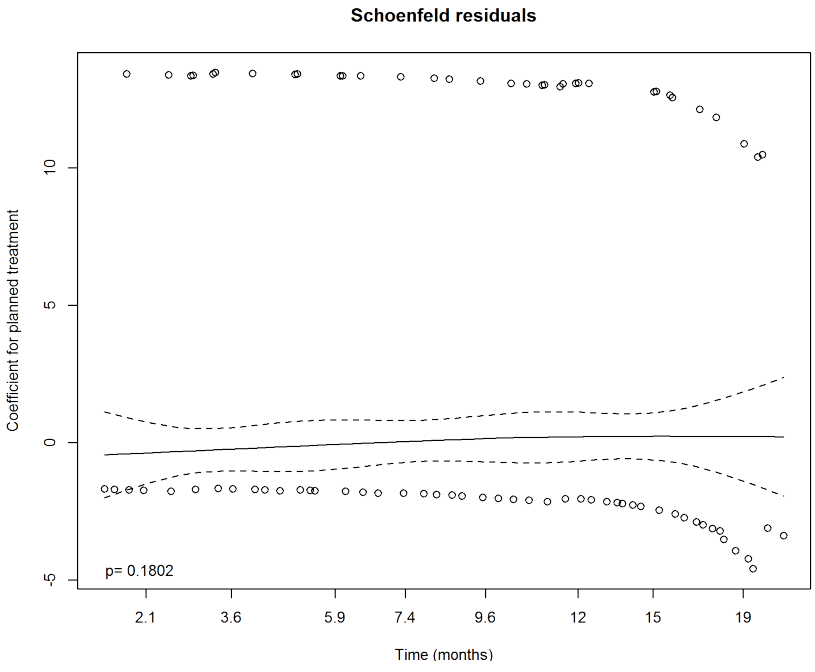


Figur 22. Schoenfeld-residualplot for PFS for T-DXd og docetaxel baseret på CheckMate 057 (datacut d. 25. august 2023)

14.3.2 Samlet overlevelse



Figur 23. Log-kumulativ hazards-plot for OS for T-DXd og docetaxel baseret på CheckMate 057 (datacut d. 25. august 2023)



Figur 24. Schoenfeld-residualplot for OS for T-DXd og docetaxel baseret på CheckMate 057 (datacut d. 25. august 2023)

14.4 PFS-rater ved fremskrivning med forskellige parametriske fordelinger

Tabel 29. Gennemsnit, median og PFS-rater ved brug af forskellige parametriske modeller for T-DXd-armen

Kilde	Gns. (mdr.)	Median (mdr.)	1 år	2 år	3 år	5 år	10 år	20 år
T-DXd (DESTINY-Lung02)	-	9,89	43,66 %	27,22 %	-	-	-	-
Eksponentiel	17,07	11,73	49,39 %	24,39 %	12,05 %	2,94 %	0,09 %	0,03 %
Weibull	14,90	11,73	49,68 %	18,79 %	6,19 %	0,51 %	0,00 %	0,00 %
Gompertz	15,66	11,73	49,87 %	22,37 %	8,88 %	0,90 %	0,00 %	0,00 %
Log-logistisk	19,95	10,81	45,88 %	21,04 %	11,92 %	5,45 %	1,78 %	1,41 %
Log-normal	18,74	10,81	46,57 %	22,46 %	12,53 %	5,02 %	1,03 %	0,71 %
Generaliseret gamma	22,96	10,58	46,17 %	24,42 %	15,34 %	7,82 %	2,72 %	2,16 %
Gamma	14,92	11,50	48,89 %	18,36 %	6,40 %	0,71 %	0,00 %	0,00 %

Gns. = Gennemsnit

Tabel 30. Gennemsnit, median og PFS-rater for docetaxel (baseret på ekstrapolationsmodellerne for T-DXd-armen og HR fra MAIC-analysen)

Kilde	Gns. (mdr.)	Median (mdr.)	1 år	2 år	3 år	5 år	10 år	20 år
Docetaxel (CheckMate 057)	-	3,4	7,67 %	2,44 %	-	-	-	-
Eksponentiel	5,1	3,4	9,10 %	0,83 %	0,08 %	0,00 %	0,00 %	0,00 %
Weibull	5,7	4,4	9,28 %	0,34 %	0,01 %	0,00 %	0,00 %	0,00 %
Gompertz	5,7	3,7	9,40 %	0,62 %	0,03 %	0,00 %	0,00 %	0,00 %
Log-logistisk	5,6	4,4	7,08 %	0,50 %	0,07 %	0,01 %	0,00 %	0,00 %
Log-normal	5,6	4,1	7,45 %	0,63 %	0,09 %	0,00 %	0,00 %	0,00 %
Generaliseret gamma	5,6	4,1	7,24 %	0,83 %	0,17 %	0,02 %	0,00 %	0,00 %
Gamma	5,8	4,6	8,79 %	0,32 %	0,01 %	0,00 %	0,00 %	0,00 %

Gns. = Gennemsnit

14.5 OS-rater ved fremskrivning med forskellige parametriske fordelinger

Tabel 31. Gennemsnit, median og OS-rater ved brug af forskellige parametriske modeller for T-DXd-armen, korrigeret for baggrundsdødeligheden i en vægtet dansk baggrundsbefolkning

Kilde	Gns. (mdr.)	Median (mdr.)	1 år	2 år	3 år	5 år	10 år	20 år
T-DXd (DESTINY-Lung02)	-	17,9	66,36%	42,02%	-	-	-	-
Eksponentiel	29,2	20,0	66,27%	43,91%	29,10%	12,78%	1,62%	0,87%
Weibull	24,0	19,3	69,36%	40,50%	21,56%	5,04%	0,06%	0,01%
Gompertz	23,0	19,8	68,47%	41,58%	21,56%	2,91%	0,00%	0,00%
Log-logistisk	35,7	19,1	67,67%	41,22%	27,00%	14,18%	5,23%	4,24%
Log-normal	35,2	19,3	66,77%	42,44%	28,92%	15,49%	5,03%	3,86%
Generaliseret gamma	38,0	19,3	66,46%	42,79%	29,82%	16,85%	6,26%	4,98%
Gamma	24,7	19,3	69,13%	40,40%	22,33%	6,30%	0,22%	0,08%

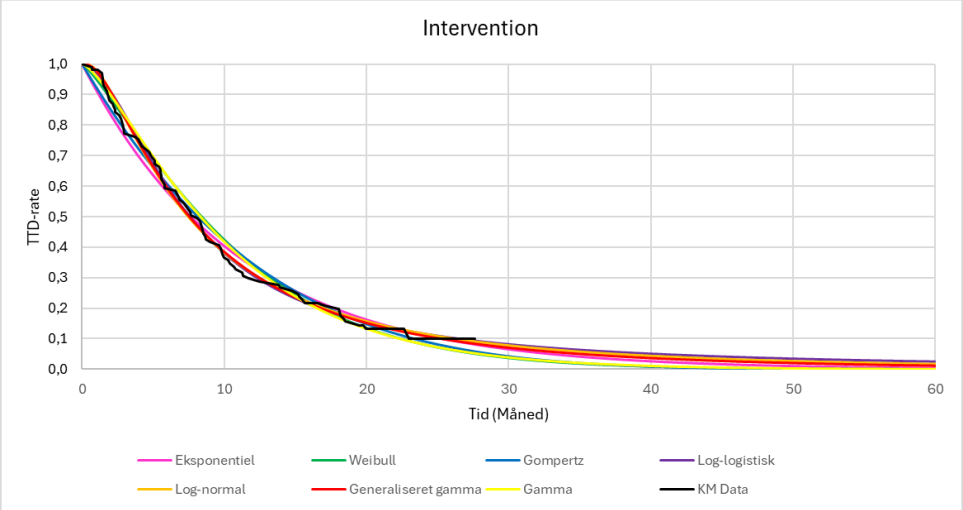
Gns. = Gennemsnit

Tabel 32. Gennemsnit, median og OS-rater for docetaxel (baseret på ekstrapolationsmodellerne for T-DXd-armen og HR fra MAIC-analysen), korrigeret for baggrundsdødeligheden i en vægtet dansk baggrundsbefolkning

Kilde	Gns. (mdr.)	Median (mdr.)	1 år	2 år	3 år	5 år	10 år	20 år
Docetaxel (CheckMate 057)	-	8,5	38,59%	16,35%	9,57%	2,23%	-	-
Eksponentiel	12,5	8,5	37,99%	14,43%	5,48%	0,79%	0,01%	0,00%
Weibull	12,5	10,1	42,29%	11,93%	2,71%	0,09%	0,00%	0,00%
Gompertz	12,5	9,4	41,02%	12,69%	2,71%	0,02%	0,00%	0,00%
Log-logistisk	13,1	9,7	39,90%	12,43%	4,60%	1,01%	0,10%	0,06%
Log-normal	13,3	9,2	38,68%	13,32%	5,40%	1,24%	0,09%	0,05%
Generaliseret gamma	13,5	9,2	38,26%	13,58%	5,81%	1,52%	0,15%	0,09%
Gamma	12,6	9,9	41,96%	11,86%	2,94%	0,15%	0,00%	0,00%

Gns. = Gennemsnit

14.6 Ekstrapolerede TTD-kurver i T-DXd-armen



Figur 25. De observerede og ekstrapolerede TTD-kurver for T-Dxd (data-cut-off: Aug 2023)

14.7 Helbredsrelateret livskvalitet

14.7.1 Besvarelser i EORTC QLQ-C30

Tabel 33. Overblik over besvarelser i EORTC QLQ-C30 for T-DXd-armen

Tidspunkt	Antal patienter ved randomisering	Antal patienter med manglende data (% af patienter ved randomisering)	Antal patienter "i risiko" på tidspunkt X	Antal patienter, der gennemførte (% af forventet antal patienter, der skulle gennemføre)
Baseline	102	4 (3,9 %)	98	98 (100,0 %)
Cyklus 2	102	10 (9,8 %)	100	92 (92,0 %)
Cyklus 3	102	17 (16,7 %)	91	85 (93,4 %)
Cyklus 4	102	22 (21,6 %)	84	80 (95,2 %)
Cyklus 5	102	26 (25,5 %)	79	76 (96,2 %)
Cyklus 6	102	31 (30,4 %)	76	71 (93,4 %)
Cyklus 7	102	35 (34,3 %)	70	67 (95,7 %)
Cyklus 8	102	41 (40,2 %)	65	61 (93,8 %)
Cyklus 9	102	46 (45,1 %)	60	56 (93,3 %)
Cyklus 10	102	49 (48,0 %)	56	53 (94,6 %)
Cyklus 11	102	54 (52,9 %)	51	48 (94,1 %)
Cyklus 12	102	58 (56,9 %)	46	44 (95,7 %)
Cyklus 13	102	59 (57,8 %)	44	43 (97,7 %)
Cyklus 14	102	65 (63,7 %)	41	37 (90,2 %)
Cyklus 15	102	68 (66,7 %)	35	34 (97,1 %)
Cyklus 16	102	74 (72,5 %)	29	28 (96,6 %)
Cyklus 17	102	78 (76,5 %)	26	24 (92,3 %)
Cyklus 18	102	81 (79,4 %)	22	21 (95,5 %)
Cyklus 19	102	84 (82,4 %)	18	18 (100,0 %)
Cyklus 20	102	89 (87,3 %)	14	13 (92,9 %)
Cyklus 21	102	94 (92,2 %)	12	8 (66,7 %)

Tidspunkt	Antal patienter ved randomisering	Antal patienter med manglende data (% af patienter ved randomisering)	Antal patienter "i risiko" på tidspunkt X	Antal patienter, der gennemførte (% af forventet antal patienter, der skulle gennemføre)
Cyklus 22	102	100 (98,0 %)	6	2 (33,3 %)
Cyklus 23	102	100 (98,0 %)	5	2 (40,0 %)
Cyklus 24	102	100 (98,0 %)	4	2 (50,0 %)
Cyklus 25	102	100 (98,0 %)	4	2 (50,0 %)
Cyklus 26	102	100 (98,0 %)	4	2 (50,0 %)
Cyklus 27	102	101 (99,0 %)	2	1 (50,0 %)
Cyklus 28	102	101 (99,0 %)	2	1 (50,0 %)
Cyklus 29	102	102 (100,0 %)	1	0 (0,0 %)
Cyklus 30	102	102 (100,0 %)	1	0 (0,0 %)

14.7.2 Besvarelser i EQ-VAS

Tabel 34. Overblik over besvarelser i EQ-VAS for T-DXd-armen og docetaxel-armen

Tidspunkt	Antal patienter ved randomisering		Antal patienter med manglende data (% af patienter ved randomisering)		Antal patienter "i risiko" på tidspunkt X		Antal patienter, der gennemførte (% af forventet antal patienter, der skulle gennemføre) *	
	T-DXd	Docetaxel	T-DXd	Docetaxel	T-DXd	Docetaxel	T-DXd	Docetaxel
Baseline	102	290	7 (6,9 %)	58 (20,0 %)	95	NR	95 (100,0 %)	232 (80,0 %)
Cyklus 2	102	290	14 (13,7 %)	129 (44,5 %)	100	NR	88 (88,0 %)	161 (66,5 %)
Cyklus 3	102	290	19 (18,6 %)	124 (42,8 %)	91	NR	83 (91,2 %)	166 (79,4 %)
Cyklus 4	102	290	23 (22,5 %)	175 (60,3 %)	84	NR	79 (94,0 %)	115 (75,2 %)
Cyklus 5	102	290	27 (26,5 %)	185 (63,8 %)	79	NR	75 (94,9 %)	105 (79,5 %)
Cyklus 6	102	290	32 (31,4 %)	213 (73,4 %)	76	NR	70 (92,1 %)	77 (72,6 %)
Cyklus 7	102	290	37 (36,3 %)	219 (75,5 %)	70	NR	65 (92,9 %)	71 (78,0 %)
Cyklus 8	102	290	42 (41,2 %)	246 (84,8 %)	65	NR	60 (92,3 %)	44 (72,1 %)
Cyklus 9	102	290	47 (46,1 %)	248 (85,5 %)	60	NR	55 (91,7 %)	42 (84,0 %)
Cyklus 10	102	290	49 (48,0 %)	-	56	NR	53 (94,6 %)	-

Tidspunkt	Antal patienter ved randomisering		Antal patienter med manglende data (% af patienter ved randomisering)		Antal patienter "i risiko" på tidspunkt X		Antal patienter, der gennemførte (% af forventet antal patienter, der skulle gennemføre) *	
	T-DXd	Docetaxel	T-DXd	Docetaxel	T-DXd	Docetaxel	T-DXd	Docetaxel
Cyklus 11	102	290	54 (52,9 %)	259 (89,3 %)	51	NR	48 (94,1 %)	31 (86,1 %)
Cyklus 12	102	290	58 (56,9 %)	-	46	NR	44 (95,7 %)	-
Cyklus 13	102	290	59 (57,8 %)	268 (92,4 %)	44	NR	43 (97,7 %)	22 (91,7 %)
Cyklus 14	102	290	66 (64,7 %)	-	41	NR	36 (87,8 %)	-
Cyklus 15	102	290	68 (66,7 %)	278 (95,9 %)	35	NR	34 (97,1 %)	12 (80,0 %)
Cyklus 16	102	290	75 (73,5 %)	-	29	NR	27 (93,1 %)	-
Cyklus 17	102	290	78 (76,5 %)	279 (96,2 %)	26	NR	24 (92,3 %)	11 (91,7 %)
Cyklus 18	102	290	81 (79,4 %)	-	22	NR	21 (95,5 %)	-
Cyklus 19	102	290	84 (82,4 %)	283 (97,6 %)	18	NR	18 (100,0 %)	7 (87,5 %)
Cyklus 20	102	290	89 (87,3 %)	-	14	NR	13 (92,9 %)	-
Cyklus 21	102	290	94 (92,2 %)	287 (99,0 %)	12	NR	8 (66,7 %)	3 (100 %)
Cyklus 22	102	290	100 (98,0 %)	-	6	NR	2 (33,3 %)	-

Tidspunkt	Antal patienter ved randomisering		Antal patienter med manglende data (% af patienter ved randomisering)		Antal patienter "i risiko" på tidspunkt X		Antal patienter, der gennemførte (% af forventet antal patienter, der skulle gennemføre) *	
	T-DXd	Docetaxel	T-DXd	Docetaxel	T-DXd	Docetaxel	T-DXd	Docetaxel
Cyklus 23	102	290	100 (98,0 %)	289 (99,7 %)	5	NR	2 (40,0 %)	1 (100 %)
Cyklus 24	102	290	100 (98,0 %)	-	4	NR	2 (50,0 %)	0
Cyklus 25	102	290	100 (98,0 %)	290 (100,0 %)	4	NR	2 (50,0 %)	0
Cyklus 26	102	290	100 (98,0 %)	-	4	NR	2 (50,0 %)	0
Cyklus 27	102	290	101 (99,0 %)	290 (100,0 %)	2	NR	1 (50,0 %)	0
Cyklus 28	102	290	101 (99,0 %)	-	2	NR	1 (50,0 %)	0
Cyklus 29	102	290	102 (100,0 %)	290 (100,0 %)	1	NR	0 (0,0 %)	0
Cyklus 30	102	290	102 (100,0 %)	-	1	NR	0 (0,0 %)	0

*Bemærk, at andelen af patienter, der gennemførte beregnes forskelligt i armene. I T-DXd-armen er nævneren antal patienter i risiko, mens i docetaxel-armen er nævneren antal patienter ved randomisering.

Forkortelser: NR = Not Reported

14.8 Uønskede hændelser

Tabel 35. Oversigt over uønskede hændelser observeret hos ≥ 20 % af patienter i DESTINY-Lung02 eller CheckMate 057

	T-DXd (n = 101) [16]	**Docetaxel (n = 268)** [23]
Kvalme, n (%)	68 (67,3)	80 (30)
Træthed, n (%)	48 (47,5)	102 (38)
Neutropeni, n (%)	44 (43,6)	87 (32)
Nedsat appetit, n (%)	41 (40,6)	58 (22)
Anæmi, n (%)	41 (40,6)	68 (25)
Forstoppelse, n (%)	38 (37,6)	-
Opkast, n (%)	32 (31,7)	-
Trombocytopeni, n (%)	31 (30,7)	-
Leukopeni, n (%)	29 (28,7)	-
Diarré, n (%)	24 (23,8)	73 (27)
Forhøjede transaminaser, n (%)	23 (22,8)	
Alopeci, n (%)	22 (21,8)	70 (26)
Hoste, n (%)	-	62 (23)
Dysnø, n (%)	-	63 (24)
Svækkelse, n (%)	-	62 (23)

14.9 Lægemiddelomkostninger

Tabel 36. Lægemiddelpriser på intervention og komparator anvendt i Medicinrådets hovedanalyse. Kilde: Amgros (november, 2025)

Lægemiddel	Styrke	Pakningsstørrelse	SAIP [DKK]
T-DXd	100	1	[redacted]
Docetaxel	20 mg	60	[redacted]
Docetaxel	80 mg	120	[redacted]
Docetaxel	160 mg	1	[redacted]

14.10 Uønskede hændelser i den sundhedsøkonomiske model

Tabel 37. Antagelser vedr. omkostninger til håndtering af uønskede hændelser i ansøgers analyse

Uønsket hændelse	Forekomst		DRG-gruppe	Enheds-omkostning, DKK
	T-DXd	Docetaxel		
Anæmi	11,88 %	4,85 %	16MA98	2.208
Febril neutropeni	0,00 %	10,82 %	16MA98	2.208
IDL	1,98 %	0,00 %	04MA17	48.957
Nedsat neutrofiltal	13,86 %	5,97 %	-	0
Pneumoni/pneumonitis	0,00 %	5,60 %	04MA13	44.614
Fatigue	7,92 %	6,72 %	-	0
Leukopeni	5,94 %	8,58 %	16MA98	2.208
Trombocytopeni	5,94 %	0,00 %	16MA98	2.208
Hypokalæmi	7,92 %	0,00 %	-	0

Medicinrådet

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

+ 45 70 10 36 00
medicinraadet@medicinraadet,dk

www,medicinraadet,dk