

Medicinrådets vurdering af trastuzumab deruxtecan til behandling af ikke- resekterbar eller metastatisk ER+/HER2-lav eller ER+/HER2-ultralav brystkræft

*Patienter, der har fået mindst én endokrin
behandling i metastatisk regi og som ikke
anses for at være egnede til endokrin
behandling som næste behandlingslinje*

Vurdering



Dokumentoplysninger

Godkendt 18. februar 2026

Ikrafttrædelsesdato 18. februar 2026

Dokumentnummer 229671

Versionsnummer 1.0

Sagsoplysninger

Lægemiddel Trastuzumab deruxtecan (T-DXd) (Enhertu)

Indikation Enhertu som monoterapi er indiceret til behandling af voksne patienter med ikke-resektabel 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

Lægemiddelfirma Behandling af Enhertu ved brystkræft håndteres i et samarbejde mellem Daiichi Sankyo og AstraZeneca

ATC-kode L01FD04

Sagsbehandling

Proces 18-ugers

Anmodning modtaget fra ansøger 20. december 2024

Aftalt ansøgningstidspunkt og opstart af sagsbehandlingstiden 11. september 2025

Udkast til rapport sendt til Amgros og virksomheden 8. december 2025

Rådets anbefaling 18. februar 2026

Sagsbehandlingstid (opgjort i arbejdsdage) 17 uger og 4 dage (89 arbejdsdage)
Sagen har været i clockstop fra d. 22. december 2025 til den 23. januar 2026.



Sagsbehandling

Fagudvalg

Fagudvalget vedrørende brystkræft

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

Sprog: dansk
Format: pdf
Udgivet af Medicinrådet, 19. februar 2026



Opsummering

Om Medicinrådets vurdering

Medicinrådet har vurderet trastuzumab deruxtecan (T-DXd) til behandling af patienter med ikke-resektabel eller metastatisk østrogenreceptor (ER)-positiv (ER+), human epidermal vækstfaktorreceptor 2 (HER2)-lav eller HER2-ultralav brystkræft. Patienterne skal have fået mindst én endokrin behandling i metastatisk regi og må ikke anses for at være egnede til endokrin behandling i næste behandlingslinje.

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

Ikke-resektabel eller metastatisk ER+/HER2-lav eller ER+/HER2-ultralav brystkræft

Omkring 3.400 personer får årligt konstateret ER+/HER2-negativ brystkræft i Danmark, hvoraf hovedparten diagnosticeres med brystkræft i et tidligt stadie [1]. Ved metastatisk sygdom afhænger patienternes prognose af bl.a. recidivfrit interval, sygdomsudbredelse, lokalisation af metastaser, almen tilstand og tidligere behandling. Førstevalgsbehandling er ofte endokrin behandling i kombination med en *cyclin-dependent kinase* (CDK) 4/6-hæmmer. Patienter, der ikke anses for at være egnede til yderligere endokrin behandling (ca. 2.-3. linjebehandling af metastatisk sygdom), har en median overlevelse på ca. 2 år [2].

HER2-status undersøges ved immunhistokemi (IHC) og in-situ hybridisering (ISH). HER2-lav defineres som IHC 1+ og IHC 2+/ISH-, mens HER2-ultralav defineres som IHC0 med membranfarvning. På baggrund af den nyeste årsrapport fra *Danish Breast Cancer Cooperative Group* (DBCG) estimerer ansøger, at omkring 79 % og 10 % af danske patienter med ER+ brystkræft har hhv. HER2-lav og HER2-ultralav sygdom [3].

Omkring 240 patienter om året forventes at ville kunne modtage behandling med T-DXd i dansk klinisk praksis jf. den godkendte EMA-indikation. Patientantallet tager højde for, at nogle patienter vil være i for dårlig almen tilstand (performance status > 2) til at modtage behandling med T-DXd eller ikke ønsker at modtage yderligere behandling. Derudover vurderer Medicinrådet, at patienter der udelukkende har metastaser i knoglerne, og som ikke oplever svære smerter eller symptomer som følge heraf, ikke vil blive tilbudt behandling med T-DXd jf. indeværende indikation, svarende til ca. 20 % af patienterne. Samlet set estimerer Medicinrådet, at ca. 192 patienter om året forventes at blive tilbudt og takke ja til behandling med T-DXd jf. den godkendte indikation.

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

Nuværende behandling i Danmark

Patienter med ikke-resektabel eller metastatisk ER+/HER2-neg brystkræft tilbydes i udgangspunktet palliativ 1. linjebehandling med en CDK4/6-hæmmer i kombination med enten en aromatasehæmmer (AI) eller fulvestrant. Ved progression på en CDK4/6-hæmmer i kombination med endokrin behandling afhænger behandlingen af en lang række faktorer, der tages med i vurderingen af, hvad der giver mest mening for patienten - fx. varighed på 1. linje endokrin behandling, patientpræferencer, HER2-lav-status, omfang og lokalisation af progression på CDK4/6-behandling, alder og komorbiditet. Få patienter vil få fulvestrant som 2. linjebehandling, mens en del af patienterne vil blive behandlet med kemoterapi i 2. linje og først i senere linjer eventuelt blive behandlet med fulvestrant.

Patienter med ikke-resektabel eller metastatisk ER+/HER2-lav brystkræft, som tidligere har fået kemoterapi i metastatisk regi eller har udviklet sygdomsrecidiv under eller inden for 6 måneder efter endt adjuverende kemoterapi og som er i god almen tilstand (performancestatus 0 eller 1), har siden april 2024 kunnet modtage behandling med T-DXd på baggrund af evidens fra DESTINY-Breast04 (DB04)-studiet. Indeværende vurdering vurderer effekten af at give T-DXd én linje tidligere i behandlingsalgoritmen.

Effekt og sikkerhed

Medicinerådets vurdering af T-DXd er baseret på DESTINY-Breast06 (DB06)-studiet, som er et ublindt, fase III-studie, der undersøger effekt og sikkerhed af T-DXd (n = 436) sammenlignet med kemoterapi (n = 430). Patienterne havde ikke-resektabel eller metastatisk ER+ brystkræft og var enten HER2-lav eller HER2-ultralav. Patienterne var kemoterapi-naive i metastatisk regi og blev ikke anset for at være egnede til endokrin behandling som næste behandlingslinje, fordi de enten havde kort tids respons på 1. linje endokrin behandling eller var progredieret på minimum to tidligere linjer endokrin behandling. Ifølge EMA-indikationen skal der kun være givet én linje endokrin behandling, idet der ofte er kort progressionsfri overlevelse (PFS) på 2. linje endokrin behandling. Ud af 866 patienter i ITT-populationen var 713 patienter HER2-lav og 152 patienter HER2-ultralav¹.

I vurderingen indgår PFS-data, helbredsrelateret livskvalitetsdata og sikkerhedsdata fra data-cut-off den 18. marts 2024 efter en median opfølgningstid på 18,2 mdr. (interval 0,0-42,9). OS-data stammer fra et senere data-cut-off, den 24. marts 2025 efter en median opfølgningstid på ■■■ og ■■■ mdr. i hhv. T-DXd- og kemoterapiarmen.

DB06-studiet viser, at patienter i behandling med T-DXd lever længere og progredierer senere sammenlignet med kemoterapi, se Tabel A.

¹ På grund af stratificeringsfejl stemte den samlede stikprøvestørrelse for disse to populationer ikke overens med ITT-populationen.



Tabel A. OS- og PFS-data fra ITT-populationen i DB06-studiet

	T-DXd (n = 436)	Kemoterapi (n = 430)	Resultat
OS			
Median, mdr. (95 % CI)	■	■	■
HR (95 % CI)			■
PFS (BICR-vurderet)			
Median, mdr. (95 % CI)	13,2 (12,0; 15,2)	8,1 (7,0; 9,0)	5,1 mdr.
HR (95 % CI)			0,64 (0,54; 0,76)

OS- og PFS-data i HER-lav (713/866 patienter i ITT) og HER2-ultralav (152/866 patienter i ITT) subpopulationerne var sammenlignelige med ITT-populationen. Der er dog usikkerhed omkring effektens størrelse i HER2-ultralav subpopulationen pga. brede konfidensintervaller på alle PFS- og OS-estimer, hvilket skyldes den begrænsede stikprøvestørrelse (76 patienter i hver arm).

Data på helbredsrelateret livskvalitet viste, at behandling med T-DXd ikke forværede patienternes helbredsrelaterede livskvalitet sammenlignet med behandling med kemoterapi. Overordnet scorede patienter i behandling med T-DXd deres livskvalitet højere end patienter i behandling med kemoterapi. Data skal dog tages med forbehold pga. studiets ublindede design (risiko for bias til fordel for T-DXd) samt højere besvarelsesandele i T-DXd-armen sammenlignet med kemoterapiarmen.

Behandling med T-DXd var forbundet med flere uønskede hændelser $\geq$ grad 3 (52,8 % vs. 44,4 %) og alvorlige uønskede hændelser (20,3 % vs. 16,1 %) end behandling med kemoterapi. Lidt flere patienter stoppede i behandling med T-DXd end kemoterapi (14,3 % vs. 9,4 %). Samlet set er behandling med T-DXd forbundet med sværere bivirkninger end behandling med kemoterapi. Særligt fremhæves risikoen for at udvikle alvorlig og potentiel livstruende interstitiel lungesygdom (ILD) ved behandling med T-DXd samt gastrointestinal toksicitet. Dog fremhæver Medicinrådet, at der nu i klinisk praksis er fokus på ILD og tidlig behandling heraf efter erfaring med T-DXd i næsten 3 år.

Færre patienter i DB06-studiets kemoterapiarm har modtaget efterfølgende behandling med T-DXd ved progression, end det vil være tilfældet i dansk klinisk praksis. Kun ■ % af de progredierede patienter modtog efterfølgende behandling med T-DXd, mens andelen blandt progredierede patienter i dansk klinisk praksis forventes at være omkring 85 %. Dette betyder, at OS-effekten i kemoterapiarmen sandsynligvis er underestimeret sammenlignet med den forventede overlevelse hos danske patienter.

Medicinrådet bemærker herudover, at den absolutte forskel i median PFS mellem T-DXd og kemoterapi på 5,1 mdr. i DB06-studiet er sammenlignelig med den absolutte forskel i median PFS mellem T-DXd og kemoterapi på 4,8 mdr., der blev observeret i DB04-studiet.



Dog er den mediane PFS (og varigheden af T-DXd behandling) længere ved at give T-DXd tidligere i behandlingsalgoritmen (median PFS i T-DXd armen 13,2 mdr. i DB06-studiet [4] vs. 9,9 mdr. i DB04-studiet [5]).

Dette tyder på, at tidligere behandling med T-DXd kan forlænge den mediane tid uden sygdomsprogression i tilsvarende størrelsesorden, som hvis T-DXd gives i en senere behandlingslinje (ca. 5 mdr.), men at dette kræver længere behandlingsvarighed. Det forventes dog, at flere patienter ville kunne nå at modtage behandling med T-DXd, hvis det gives tidligere, da færre patienter generelt er egnede, som man bevæger sig frem i behandlingsalgoritmen, samt at nogle patienter vil nå at dø inden næste behandlingslinje.

Omkostningseffektivitet

Medicinerådets hovedanalyse er en *cost-utility*-analyse baseret på en *partitioned survival*-model til at estimere omkostningseffektiviteten af T-DXd til behandling af patienter med ER+/HER2-lav eller -ultralav brystkræft, der har fået mindst én endokrin behandling i metastatisk regi, og som er endokrinresistente.

Analysen tager udgangspunkt i effektdata for OS og PFS samt data for behandlingsvarighed fra DB06-studiet. Til at modellere helbredsrelateret livskvalitet anvendes EQ-5D-5L-data fra DB06-studiet koblet med danske præferencevægte.

Der er væsentlig strukturel usikkerhed forbundet med resultatet af Medicinerådets sundhedsøkonomiske analyse. Dette skyldes den suboptimale efterfølgende behandling, patienterne i komparatorarmen i DB06-studiet har modtaget i forhold til dansk klinisk praksis. Dette forhold forventes at føre til en underestimering af overlevelsen i komparatorarmen allerede inden for studiets observationsperiode. Det er i den indsendte sundhedsøkonomiske model ikke muligt at modellere scenarier, hvor komparatorarmen ikke forventes underestimeret. Resultatet af Medicinerådets analyse skal derfor tolkes i lyset af den underliggende strukturelle usikkerhed, som forventes at føre til en underestimering af den faktiske overlevelsesgevinst i kemoterapiarmen og hermed en overestimering af QALY-gevinsten af at behandle med T-DXd sammenlignet med kemoterapi i denne behandlingslinje. Således forventes den præsenterede ICER at være underestimeret, men størrelsesordenen kan ikke bestemmes.

Resultatet af Medicinerådets hovedanalyse viser, at de inkrementelle omkostninger mellem T-DXd og kemoterapi er ca. [REDACTED] DKK, mens QALY-gevinsten er ca. 0,24 QALY (0,27 leveår). Det svarer til en inkrementel omkostningseffektivitetsratio (ICER) på ca. [REDACTED] DKK pr. QALY. Er analysen udført med AIP, bliver de inkrementelle omkostninger ca. 409.000 DKK, hvilket resulterer i en ICER på ca. 1.708.000 DKK. Resultaterne er præsenteret i Tabel A.

QALY-gevinsten er primært drevet af, at der i modellen estimeres en længere progressionsfri overlevelse for patienterne i T-DXd-armen sammenlignet med kemoterapiarmen (ca. 5,6 måneder længere, se afsnit 2.3.4). Den samlede QALY-gevinst reduceres dog en smule af, at det estimeres, at patienterne i T-DXd-armen efter progression har en dårligere overlevelse end patienterne i kemoterapiarmen (ca. 2 måneder lavere, se afsnit 2.3.4).



Dette skyldes, at en stor andel af patienterne i kemoterapiarmen forventes at få T-DXd som efterfølgende behandling som, både på baggrund af klinisk erfaring og Medicinrådets tidligere vurdering af T-DXd i den efterfølgende linje [13], vurderes at være en mere effektiv behandling end de behandlinger, som patienterne i T-DXd-armen vil modtage efterfølgende (primært kemoterapi). De inkrementelle omkostninger er primært drevet af lægemiddelomkostninger til T-DXd, som er estimeret til i gennemsnit at blive administreret i ca. 14,3 måneder. De inkrementelle omkostningerne reduceres dog delvist af, at en stor andel af patienterne i kemoterapiarmen forventes at modtage T-DXd som efterfølgende behandling ved progression i dansk klinisk praksis i ca. 10,9 måneder (antaget på baggrund af Medicinrådets tidligere vurdering af T-DXd i den efterfølgende linje [13]).

Udover at ICERen forventes underestimeret, er den meget følsom overfor selv mindre ændringer i analysen, da QALY-gevinsten er relativt lille. Dette gælder særligt ændringer i nytteværdien i PF-stadiet (fra stadiespecifikke til behandlingsspecifikke, ca. [redacted] DKK/QALY) og kortere behandlingsvarighed for T-DXd i kemoterapiarmen i efterfølgende linje (2 cyklusser kortere, ca. [redacted] DKK/QALY). Resultatet er relativt robust overfor ændringer i dosering samt valg af PFS-kurve i T-DXd armen.

Tabel A. Resultatet af Medicinrådets sundhedsøkonomiske hovedanalyse, diskonterede tal

	T-DXd	Kemoterapi	Forskel
Totale omkostninger	[redacted]	[redacted]	[redacted]
Totale leveår	2,92	2,65	0,27
Totale QALY	2,46	2,22	0,24
Forskel i omkostninger pr. vundet leveår	Beregnet med AIP: 1.516.180 DKK		
	Beregnet med SAIP: [redacted] DKK		
Forskel i omkostninger pr. vundet QALY (ICER)	Beregnet med AIP: 1.707.790 DKK		
	Beregnet med SAIP: [redacted] DKK		

Budgetkonsekvenser

Medicinrådet estimerer, at anvendelse af T-DXd vil resultere i budgetkonsekvenser på ca. [redacted] DKK i år 5, såfremt patienter, der udelukkende har metastaser i knoglerne, og som ikke oplever svære smerter eller symptomer som følge heraf, ikke tilbydes behandling. Er analysen udført med AIP, bliver budgetkonsekvenserne ca. 79 mio. DKK i år 5. Hvis patienter, der udelukkende har metastaser i knoglerne, også tilbydes behandling med T-DXd, vil budgetkonsekvenserne stige til ca. [redacted] DKK i år 5 (ca. 98 mio. DKK i år 5 ved brug af AIP).



Indholdsfortegnelse

1. Baggrund	14
1.1 Om vurderingen	14
1.2 Ikke-resektérbar eller metastatisk ER+/HER2-lav eller ER+/HER2-ultralav brystkræft	14
1.3 Trastuzumab deruxtecan (T-DXd)	16
1.4 Nuværende behandling	17
2. Effekt og sikkerhed	19
2.1 Litteratursøgning.....	19
2.1.1 DESTINY-Breast06 (DB06)	19
2.2 Population, intervention, komparator og effektmål.....	21
2.2.1 Population.....	22
2.2.2 Intervention	25
2.2.3 Komparator	25
2.2.4 Effektmål.....	26
2.3 Sammenligning af effekt	26
2.3.1 Analysemetode for sammenligning af effekt.....	26
2.3.2 Oversigt over effektestimater	27
2.3.3 Progressionsfri overlevelse (PFS)	27
2.3.4 Samlet overlevelse (OS)	33
2.4 Sammenligning af sikkerhed	39
2.5 Usikkerheder i datagrundlaget for klinisk effekt og sikkerhed	42
3. Helbredsrelateret livskvalitet	43
3.1 Inkluderede instrumenter for HRQoL	43
3.1.1 EORTC QLQ-C30	43
3.1.1.1 Instrument og studiedesign	43
3.1.1.2 Dataindsamling	44
3.1.1.3 Resultater	44
3.1.2 EQ-5D-5L	45
3.1.2.1 Instrument og studiedesign	45
3.1.2.2 Dataindsamling	45
3.1.2.3 Resultater	46
3.1.3 Medicinrådets vurdering af instrumenter for helbredsrelateret livskvalitet.....	47
3.2 Nyttéværdier.....	47
3.2.1 Grundlag for beregning af nytteværdier.....	47
3.2.2 Beregning af nytteværdier	48
3.2.3 Resultater for nytteværdier	48
3.2.4 Medicinrådets vurdering af nytteværdier.....	49
4. Sundhedsøkonomisk analyse.....	49
4.1 Grundantagelser	49



4.2	Model	50
4.2.1	Datagrundlag	50
4.2.2	Modeltype og modelstruktur	50
4.3	Omkostninger	52
4.3.1	Lægemiddelomkostninger	52
4.3.2	Administrationsomkostninger	55
4.3.3	Monitoreringsomkostninger	55
4.3.4	Omkostninger til håndtering af uønskede hændelser	55
4.3.5	Efterfølgende behandlinger	56
4.3.6	Patientomkostninger	59
4.4	Opsummering af ændringer fra ansøgers analyse til Medicinrådets hovedanalyse	59
4.5	Resultater	61
4.5.1	Resultat af Medicinrådets hovedanalyse	61
4.5.2	Medicinrådets følsomhedsanalyser	62
4.6	Væsentligste usikkerheder i den sundhedsøkonomiske analyse	65
5.	Budgetkonsekvenser	66
5.1	Estimat af patientantal og markedsandel	66
5.2	Resultat af budgetkonsekvensanalysen	67
6.	Referencer	69
7.	Sammensætning af fagudvalg	71
8.	Versionslog	72
9.	Bilag 1	73
9.1	DB06 studiedesign	73
9.2	Patientdisposition i DB06-studiet ved data-cut-off 18. marts 2024	74
9.3	Baselinekarakteristika hos HER2-lav og HER2-ultralav subpopulationer	74
10.	Bilag 2	78
10.1	Oversigt over efterfølgende behandling i DB06	78
10.2	PFS subgruppeanalyser	79
11.	Bilag 3	80
11.1	Ekstrapolerede PFS-kurver	80
11.2	Plots til vurdering af proportionale hazards for OS	82
11.3	Ekstrapolerede OS-kurver ved antagelse om proportional hazard	83
11.4	Ekstrapolerede OS-kurver ved brug af separate modeller	85
11.5	Ekstrapolerede TTD-kurver	87
12.	Bilag 4	88
12.1	Beskrivelse af EORTC QLQ-C30 og EQ-5D-5L	88



12.2	Overblik over HRQoL-besvarelser i DB06.....	89
12.3	HRQoL-resultater i tabelform	97
13.	Bilag 5	101
13.1	Lægemiddelomkostninger	101
13.2	Uønskede hændelser i den sundhedsøkonomiske model	102



Om Medicinrådets anbefalinger

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

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

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

Fagudvalget og sekretariatet mødes en eller flere gange i forbindelse med vurderingen af lægemidlet og drøfter de kliniske problemstillinger, som er relevante for vurderingen af det nye lægemiddels effekt, bivirkninger og betydning for patienternes livskvalitet. Her tager fagudvalget også stilling til studieresultaternes overførbarehed 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 71.



Begreber og forkortelser

ADC:	<i>Antibody Drug Conjugate</i>
AIP:	Apotekernes indkøbspris
BICR:	<i>Blinded Independent Central Review</i>
CTCAE:	<i>Common Terminology Criteria for Adverse Events</i>
CCOD:	Clinical Cutoff Date
CDK4/6	<i>Cyclin-dependent kinase 4/6</i>
DBCg:	<i>Danish Breast Cancer Cooperative Group</i>
DB06:	DESTINY-Breast06
ECOG:	<i>Eastern Cooperative Oncology Group</i>
EMA:	Det Europæiske Lægemiddelagentur (<i>European Medicines Agency</i>)
EORTC-QLQ-C30	<i>European Organization for Research and Treatment of Cancer's core quality of life questionnaire</i>
EPAR:	<i>European Public Assessment Report</i>
ER:	<i>Østrogen receptor (Estrogen receptor)</i>
HER2-neg:	<i>Human epidermal vækstfaktorreceptor 2 (Human Epidermal Growth Factor Receptor 2)-negativ</i>
HR:	<i>Hazard ratio</i>
HRQoL:	Helbredsrelateret livskvalitet (<i>Health Related Quality of Life</i>)
ICER:	<i>Incremental Cost Effectiveness Ratio</i>
ILD:	Interstitiel lungesygdom
IHC:	Immunhistokemi
ISH:	In-situ hybridisering
ITT:	<i>Intention to treat</i>
OR:	<i>Odds ratio</i>
PICO:	Population, intervention, komparator og effektmål (<i>Population, Intervention, Comparator and Outcome</i>)



PSA:	Probabilistisk følsomhedsanalyse
QALY:	<i>Kvalitetsjusteret leveår</i>
RCT:	Randomiseret kontrolleret studie (<i>Randomised Controlled Trial</i>)
RDI:	Relativ dosisintensitet
RECIST:	<i>Response Evaluation Criteria in Solid Tumours</i>
RR:	Relativ risiko
RWD:	Real-world data
SMD:	<i>Standardized Mean Difference</i>
SAIP:	Sygehusapotekernes indkøbspris
T-DXd	Trastuzumab deruxtecan



1. Baggrund

1.1 Om vurderingen

Medicinrådet har vurderet trastuzumab deruxtecan (T-DXd) til behandling af patienter med ikke-resektabel eller metastatisk ER+/HER2-lav eller ER+/HER2-ultralav brystkræft. Patienterne skal have fået mindst én endokrin behandling i metastatisk regi og må ikke anses for at være egnede til endokrin behandling i næste behandlingslinje.

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

AstraZeneca og Daiichi Sankyo fik markedsføringstilladelse til indikationen i Europa den 4. april 2025.

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

1.2 Ikke-resektabel eller metastatisk ER+/HER2-lav eller ER+/HER2-ultralav brystkræft

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

Langt størstedelen (ca. 90 %) af patienterne har brystkræft i et tidligt stadie på diagnosetidspunktet, hvilket betyder, at sygdommen ikke har spredt sig udenfor bryst og/eller regionale lymfeknuder, og sygdommen anses i dette stadie for at være helbredelig. Omkring 10 % har ved diagnosen mere udbredt sygdom som enten lokal fremskreden sygdom eller som dissemineret sygdom med fjernmetastaser (oftest lunger, lever eller knogler) [1]. Omkring 20-40 % af patienterne med tidlig brystkræft risikerer at få tilbagefald (lokalt eller fjernrecidiv), og risikoen for tilbagefald kan strække over flere år efter den oprindelige diagnose [6–9].

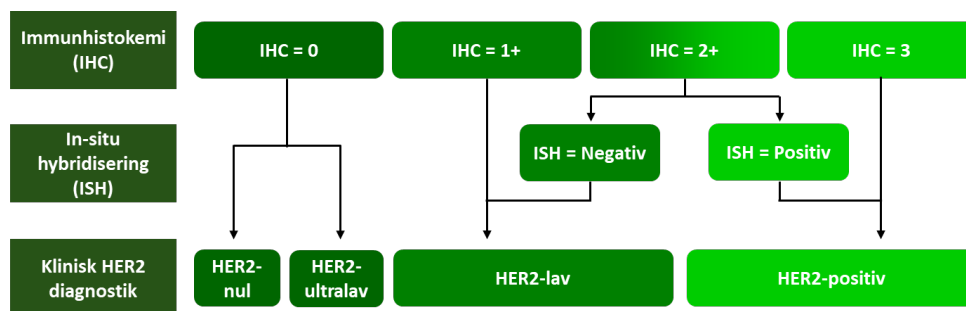
Patienter med ikke-resektabel eller metastatisk ER+/HER2-neg metastatisk brystkræft, der modtager behandling med en CDK4/6-hæmmer i 1. linje, har en median levetid på ca. 5 år. Patienter, som udvikler endokrin resistens og dermed ikke anses for at være egnede til yderligere endokrin behandling (2.-3. linjebehandling af metastatisk sygdom), har en median overlevelse på ca. 2 år [2] afhængigt af en række prognostiske faktorer bl.a. recidivfrit interval, sygdomsudbredelse, lokalisation af metastaser, almen tilstand og tidligere behandling.



HER2-lav og HER2-ultralav brystkræft

HER2-status undersøges ved immunhistokemi (IHC), hvor cellerne farves med en kombination af anti-HER2 antistof og farvestof. Intensiteten og antal farvede celler rangeres fra 0 til 3 (IHC0, IHC1+, IHC2+ og IHC3+) og korrelerer med densiteten af HER2-receptorer på celleoverfladen. Udover den immunhistokemiske farvning for HER2 vurderes HER2-status ved diagnosetidspunktet med in-situ hybridisering (ISH) hos IHC2+ patienter, hvor der undersøges for HER2-genamplifikation. Historisk er HER2 blevet kategoriseret som enten HER2-positiv eller HER2-negativ baseret på resultaterne fra IHC-score alene eller med supplerende ISH-score hvis relevant. IHC3+ eller IHC2+ med positiv ISH (ISH+) klassificeres som HER2-positiv. HER2-negativ inkluderer derimod IHC0, IHC1+ og IHC2+ (ISH-).

For nyligt blev HER2-lav kategorien indført, hvilket blev klinisk relevant med introduktionen af T-DXd til HER2-lav metastatisk brystkræft som følge af DESTINYBreast-04-studiet. HER2-lav brystkræft er defineret som IHC 1+ eller IHC2+/ISH-. Det vil sige, at hvis prøven scores som IHC2+, kategoriseres den som HER2-lav, hvis der ikke er genamplifikation. Derudover er IHC0 for nylig blevet opdelt i HER2-ultralav (IHC0 med membranfarvning) og HER2-nul (IHC0 uden membranfarvning) for at identificere en nedre grænse for respons på HER2-rettede antistof-lægemiddelkonjugater (*antibody drug conjugate* (ADC)) som T-DXd [10–12]. De nye HER2 kategorier af relevans for nuværende klinisk diagnostisk praksis samt indeværende vurdering er illustreret i Figur 1. På baggrund af den nyeste årsrapport fra *Danish Breast Cancer Cooperative Group* (DBCG) estimerer ansøger, at omkring 79 % og 10 % af danske patienter med ER+ brystkræft har hhv. HER-lav og HER-ultralav sygdom [3].



Figur 1. Nuværende HER2 scoringssystem på baggrund af IHC og ISH

Patientantal

Størstedelen af patienter med ikke-resektabel eller metastatisk ER+/HER2-neg brystkræft kan behandles med en eller flere linjer endokrin behandling, ofte med tillæg af en CDK4/6-hæmmer i første linje. Medicinrådet estimerer, at der årligt er omkring 500 patienter med ER+/HER2-neg ikke-resektabel eller metastatisk brystkræft, som behandles med en CDK4/6-hæmmer i kombination med endokrin behandling i 1. linje. Omkring 60 % af disse patienter vil efterfølgende blive tilbudt behandling med kemoterapi ved progression, da de ikke anses for at være egnede til yderligere endokrin behandling (endokrin resistente) svarende til ca. 300 patienter om året.



T-DXd er jf. indikationsudvidelsen godkendt til patienter med enten ER+/HER2-lav eller ER+/HER2-ultralav sygdom. På baggrund af danske data har ca. 79 % af de ER+ brystkræftpatienter HER2-lav og ca. 10 % har HER2-ultralav sygdom, hvilket samlet giver ca. 267 patienter om året. Det forventes herudover, at ca. 10 % af patienterne enten ikke vil blive tilbudt behandlingen pga. for dårlig almen tilstand (performance status > 2) eller fordi de ikke ønsker at modtage yderligere behandling. Samlet vurderes det derfor, at årligt ville omtrent 240 patienter i Danmark kunne modtage behandling med T-DXd efter progression på 1. linje CDK4/6-hæmmer i kombination med endokrin behandling.

DB06-studiet randomiserede få patienter, der udelukkende havde metastaser i knoglerne. I dansk klinisk praksis forventes det, at andelen af patienter der udelukkende har metastaser i knoglerne, og som samtidig ikke oplever svære smerter eller symptomer som følge heraf, vil svare til ca. 20 % af patienterne. For disse patienter vurderer Medicinrådet, at T-DXd endnu ikke er en klinisk relevant 1. linjebehandling efter progression på en CDK4/6-hæmmer i kombination med endokrin behandling, da der ikke foreligger viden om, at T-DXd er bedre end kemoterapi. Samlet set estimerer Medicinrådet, at ca. 192 patienter om året forventes at blive tilbudt og takke ja til behandling med T-DXd jf. den godkendte indikation.

1.3 Trastuzumab deruxtecan (T-DXd)

Trastuzumab deruxtecan består af trastuzumab konjugeret til en topoisomerase-1-hæmmer (deruxtecan) i en drug-antibody ratio af 8:1. T-DXd binder til HER2-receptoren, hvorefter kemoterapien 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 gives intravenøst 5,4 mg/kg én gang hver 3. uge indtil progression eller uacceptabel toksicitet.

Håndtering af bivirkninger kan nødvendiggøre midlertidig afbrydelse, dosisreduktion eller seponering af T-DXd. Retningslinjer for dosisreduktion ved bivirkninger er:

- Første dosisreduktion – 4,4 mg/kg
- Anden dosisreduktion – 3,2 mg/kg
- Krav til yderligere dosisreduktion – seponér behandlingen
- T-DXd -dosis må ikke optrappes igen, efter dosis er blevet reduceret.

T-DXd blev godkendt af EMA den 4. april 2025 med følgende indikationsudvidelse:

T-DXd som monoterapi er indiceret til behandling af voksne patienter med ikke-resektabel 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.

Medicinrådet har tidligere vurderet T-DXd og anbefalet lægemidlet til:



- behandling af voksne patienter med ikke-resektabel eller metastatisk HER2-positiv brystkræft, som har fået en eller flere tidligere anti-HER2-baserede regimer – januar 2023 [Trastuzumab deruxtecan \(Enhertu\) \(medicinraadet.dk\)](#)
- behandling af voksne patienter med ikke-resektabel eller metastatisk HER2-lav brystkræft, som tidligere har fået kemoterapi i metastatisk regi eller har udviklet sygdomsrecidiv under eller inden for 6 måneder efter endt adjuverende kemoterapi – april 2024 [Trastuzumab deruxtecan \(Enhertu\) \(medicinraadet.dk\)](#)

Derudover er T-DXd også godkendt af EMA til følgende indikationer:

Ikke-småcellet lungekræft (ikke vurderet i Medicinrådet)

T-DXd 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.

Ventrikelcancer (ikke vurderet i Medicinrådet)

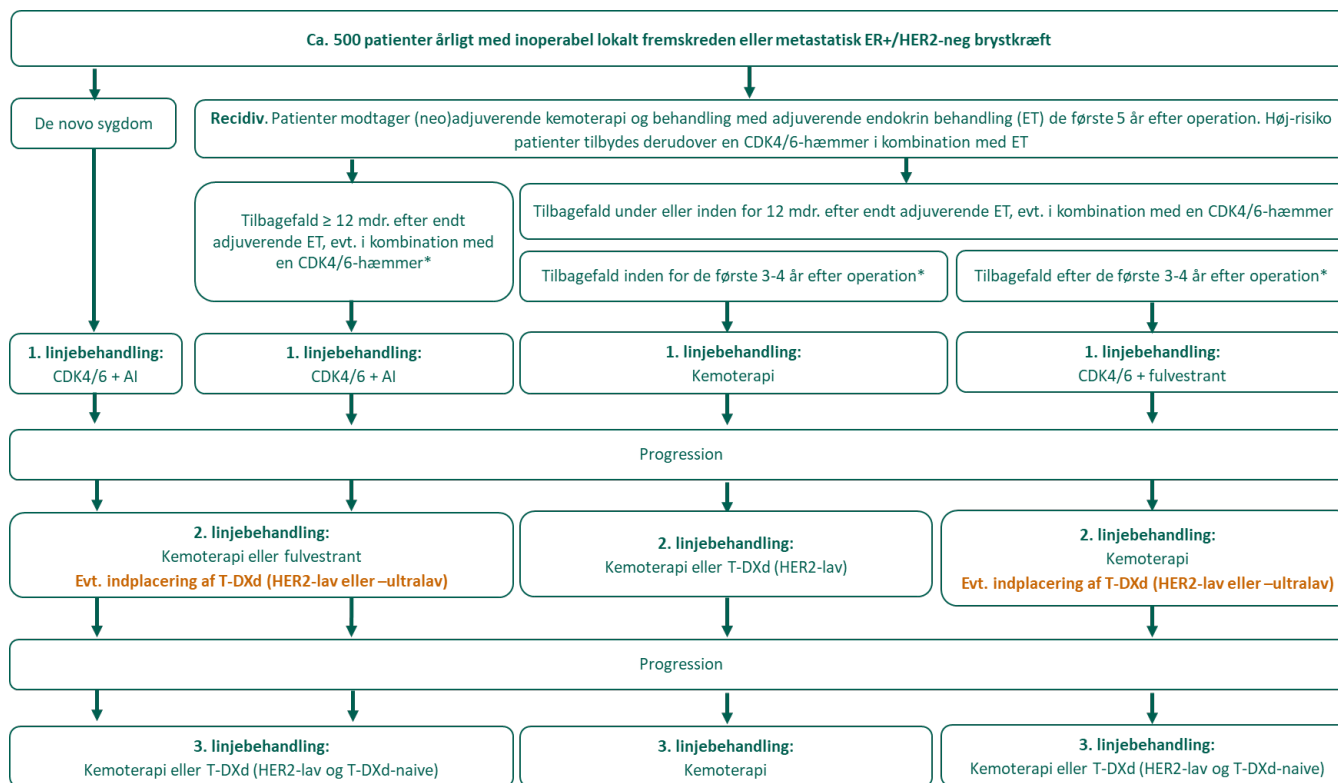
T-DXd som monoterapi er indiceret til behandling af voksne patienter med fremskredent HER2-positivt adenokarcinom i ventriklen eller den gastroøsofageale overgang (GEJ), som tidligere har fået et trastuzumab-baseret regime.

1.4 Nuværende behandling

Patienter med ikke-resektabel eller metastatisk ER+/HER2-neg brystkræft tilbydes i udgangspunktet palliativ 1. linjebehandling med en CDK4/6-hæmmer i kombination med enten AI eller fulvestrant. Målet med behandlingen er at forlænge tiden til sygdomsprogression med acceptable bivirkninger, at forlænge patientens liv og om muligt at forbedre patientens livskvalitet. Nuværende behandlingsalgoritme for patienter med ikke-resektabel eller metastatisk ER+/HER2-neg brystkræft samt evt. indplacering af T-DXd jf. denne vurdering er illustreret i Figur 2.

Ved progression på en CDK4/6-hæmmer i kombination med endokrin behandling er der flere mulige behandlingsalternativer. Fælles for tilgangen er, at behandlingen vælges på baggrund af en individuel vurdering af den enkelte patient. Det vil sige, at 2. linjebehandling afhænger af en lang række faktorer, der tages med i vurderingen af, hvad der giver mest mening for patienten – fx varighed på 1. linje endokrin behandling, patientpræferencer, HER2-lav-status, omfang og lokalisation af progression på CDK4/6-behandling, alder og komorbiditet. En lille del af patienterne vil få fulvestrant som 2. linjebehandling, mens en større del af patienterne vil blive behandlet med kemoterapi i 2. linje og først i senere linjer eventuelt blive behandlet med fulvestrant.

Patienter med ikke-resektabel eller metastatisk ER+/HER2-lav brystkræft, som tidligere har fået kemoterapi i metastatisk regi eller har udviklet sygdomsrecidiv under eller inden for 6 måneder efter endt adjuverende kemoterapi, og som er i god almen tilstand (performancestatus 0 eller 1), har siden april 2024 kunnet modtage behandling med T-DXd [13], se Figur 2.



Figur 2. Nuværende behandlingsalgoritme for patienter med ikke-resektabel eller metastatisk ER+/HER2-neg brystkræft. *Det antages, at der går minimum 12 mdr. fra adjuverende behandling med en CDK4/6-hæmmer før patienterne kan genbehandles ved tilbagefald. Behandling med adjuverende abemaciclib og ribociclib er hhv. på maks. 2 og 3 år. Få patienter får tilbagefald < 6 mdr. efter endt adjuverende kemoterapi (fremgår ikke af figuren). Disse patienter kan tilbydes enten kemoterapi, en CDK4/6-hæmmer i kombination med fulvestrant (CDK4/6-naive) eller T-DXd (HER2-lav). Evt. indplacering af T-DXd i henhold til indværende vurdering illustreres med orange.



2. Effekt og sikkerhed

2.1 Litteratursøgning

Ansøger har baseret vurderingen på den direkte sammenligning mellem T-DXd og kemoterapi, fra DB06-studiet, hvorfor ansøger ikke har udført en systematisk litteratursøgning. Vurderingen baserer sig således på publikationer fra DB06-studiet [10,14], data on-file [15] og EMA's EPAR [4].

2.1.1 DESTINY-Breast06 (DB06)

DB06 er et ublindet, multicenter, randomiseret fase III-studie, som undersøger effekt og sikkerhed af T-DXd til behandling af patienter med ikke-resektabel eller metastatisk ER+/HER2-neg brystkræft sammenlignet med lægens valg af enkeltstof-kemoterapi. Patienterne var enten HER2-lav eller HER2-ultralav og havde tidligere modtaget mindst to linjer med endokrin-baseret behandling i metastatisk regi. Patienter, der havde modtaget én tidligere linje endokrin behandling for metastatisk sygdom, var også berettigede til inklusion, hvis de havde fået sygdomstilbagefald inden for 24 måneder efter påbegyndelse af den adjuverende endokrin behandling, eller hvis de havde haft sygdomsprogression inden for 6 måneder efter start af 1. linje endokrin behandling kombineret med en CDK4/6-hæmmer til behandling af metastatisk sygdom. Patienter måtte ikke tidligere have modtaget behandling af deres metastatiske sygdom med kemoterapi. Derudover måtte de ikke blive anset for at være egnede til endokrin behandling som næste behandlingslinje.

Afsnit 9.1 i Bilag 1 giver et overblik over studiedesignet.

I alt blev 866 patienter (*intention-to-treat* (ITT)-population, T-DXd: 436 og kemoterapi: 430) randomiseret 1:1 til behandling med enten 5,4 mg/kg intravenøs (i.v.) T-DXd hver 3. uge eller lægens valg af enkeltstof-kemoterapi:

- paclitaxel - 80 mg/m² i.v. hver uge i en 3-ugers cyklus
- nab-paclitaxel – 100 mg/m² i.v. hver uge i 3 uger efterfulgt af en uges pause i en 4-ugers cyklus
- capecitabin - 1.250 eller 1.000 mg/m² oralt to gange dagligt i 14 dage efterfulgt af en uges pause i en 3-ugers cyklus

713 af patienterne var HER2-lav og 152 var HER2-ultralav. På grund af stratificeringsfejl stemte den samlede stikprøvestørrelse for disse to populationer ikke overens med ITT-populationen.

Patienterne stoppede i behandling ved sygdomsprogression eller ved uacceptable bivirkninger. Kun patienter i *Eastern Cooperative Oncology Group* (ECOG) performance-status 0 eller 1 kunne deltage. Patienter blev stratificeret på baggrund af:

- Tidligere behandling med en CDK4/6-hæmmer (ja eller nej)
- HER2-ekspression (IHC1+, IHC2+/ISH-neg, IHC0 med membranfarvning)



- Tidligere behandling af ikke-metastatisk sygdom med taxan (ja eller nej)

Studiets primære effektmål var PFS, vurderet af en blindet uafhængigt review-komité (*Blinded Independent Central Review* (BICR)), hos HER2-lav patienter, målt ved brug af *Response Evaluation Criteria in Solid Tumours* (RECIST) version 1.1. Øvrige relevante effektmål var bl.a. PFS i ITT-populationen, OS hos HER2-lav patienter samt ITT-populationen, objektiv responsrate (ORR), *duration of response*, PFS2 (tid fra randomisering til progression på den efterfølgende behandling eller død) samt helbredsrelateret livskvalitet (HRQoL) målt med:

- *European Organization for Research and Treatment of Cancer's core quality of life questionnaire* (EORTC QLQ-C30) – ændring fra baseline
- Det brystkræftspecifikke EORTC-QLQ-BR23 værktøj – ændring fra baseline
- Tid til forværring i EORTC QLQ-C30 scale score

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

I vurderingen indgår PFS-data, HRQoL-data og sikkerhedsdata fra data-cut-off 18. marts 2024 med en median opfølgningstid på 18,2 mdr. (interval 0,0-42,9). Ved dette data-cut modtog 89/434 (20,5 %) af patienterne i T-DXd-armen stadigvæk behandling sammenlignet med 30/417 (7,2 %) i kemoterapiarmen, se consort-diagram i afsnit 9.2.

OS-data stammer fra et senere data-cut-off den 24. marts 2025 med en median opfølgningstid på [redacted] og [redacted] mdr. i hhv. T-DXd- og kemoterapiarmen. Ved dette data-cut var OS-data [redacted] % modne ([redacted] hændelser ud af [redacted] HER2-lav patienter). Endelig OS-analyse er planlagt når ca. 489 hændelser har fundet sted i HER2-lav populationen (70 % modenhed) eller ca. 594 hændelser i ITT-populationen.



2.2 Population, intervention, komparator og effektmål

Tabel 1. Oversigt over PICO i ansøgningen og Medicinrådets vurdering af disse

	Anvendt i sammenligning af effekt og sikkerhed	Medicinrådets vurdering	Anvendt i sundhedsøkonomisk analyse
Population	Patienter med ikke-resektabel eller metastatisk ER+/HER2-lav eller ER+/HER2-ultralav brystkræft. Patienterne skal have fået mindst én endokrin behandling i metastatisk regi og ikke anses for at være egnede til endokrin behandling som næste behandlingslinje (endokrin resistente).	Patientpopulationen er i overensstemmelse med den forventede patientpopulation i dansk klinisk praksis.	Data fra studiets ITT-population anvendes i den sundhedsøkonomiske analyse.
Intervention	T-DXd, se afsnit 2.2.2 Ved progression på T-DXd har de fleste patienter modtaget kemoterapi.	Ved anbefaling vil dosering af T-DXd i dansk klinisk praksis svare til dosering i DB06-studiet. Ved progression på T-DXd vil patienter modtage kemoterapi i dansk klinisk praksis.	Samme dosering som i DB06-studiet. I den sundhedsøkonomiske analyse anvendes kemoterapi som efterfølgende behandling.
Komparator	Kemoterapi, se afsnit 0. I DB06-studiet var fordelingen: Capecitabin – 59,8 % Nab-paclitaxel – 24,4 % Paclitaxel – 15,8 % Ved progression på kemoterapi har de fleste patienter modtaget yderligere kemoterapi. ■■■ % af de progredierede patienter har modtaget T-DXd ved progression.	Studiets komparator svarer overordnet til dansk klinisk praksis. I Danmark tilbydes ikke behandling med nab-paclitaxel alene. Efterfølgende behandling ved progression i dansk klinisk praksis afviger fra studiet. Langt flere patienter vil modtage T-DXd i dansk klinisk praksis end tilfældet var i studiet.	Komparatorarmen i DB06-studiet anvendes som komparator, men omkostningerne tilrettes, så andelen, der modtager de forskellige kemoterapier, afspejler dansk klinisk praksis. I den sundhedsøkonomiske analyse anvendes T-DXd og kemoterapi som efterfølgende behandling, tilrettet så det afspejler dansk klinisk praksis.
Effektmål	PFS, OS, helbredsrelateret livskvalitet og sikkerhed	Medicinrådet vil inddrage de nævnte effekt- og sikkerhedsdata.	PFS og OS-data, EQ-5D-5L-data og udvalgte studiedata for uønskede hændelser $\geq$ grad 3.



2.2.1 Population

Baselinekarakteristika for interventions- og komparatorarmene (ITT-population) i DB06-studiet fremgår af Tabel 2. I afsnit 9.3 i Bilag 1 fremgår baselinekarakteristika i subpopulationen af patienter med HER2-lav og HER2-ultralav.

Tabel 2. Baselinekarakteristika fra DB06-studiet

	T-DXd, n = 436	Kemoterapi, n = 430
Alder		
Gennemsnit (SD)	58,2 (11,5)	58,2 (10,9)
Median (interval)	58,0 (28-87)	57,0 (32-83)
< 65, n (%)	302 (69,3)	297 (69,1)
≥ 65, n (%)	134 (30,7)	133 (30,9)
Vægt (kg), gennemsnit	64,1	66,1
Race, n (%)†		
Hvid	231 (53,0)	230 (53,5)
Sort	4 (0,9)	3 (0,7)
Asiatisk	154 (35,3)	151 (35,1)
Andet	7 (1,6)	12 (2,8)
Ikke rapporteret	39 (8,9)	34 (7,9)
ECOG performance-status, n (%)‡		
0	252 (57,8)	257 (59,8)
1	178 (40,8)	163 (37,9)
2	1 (0,2)	1 (0,2)
HER2-status, n (%)		
ICH0 med membranfarvning (HER2-ultralav)	76 (17,4)	76 (17,7)
IHC1+ (HER2-lav)	239 (54,8)	234 (54,4)
IHC2+ og ISH-neg (HER2-lav)	117 (26,8)	118 (27,4)



	T-DXd, n = 436	Kemoterapi, n = 430
Metastaser, n (%)		
De-novo sygdom ved diagnose	133 (30,5)	132 (30,7)
Kun knoglemetastaser ved baseline	13 (3,0)	13 (3,0)
Visceral sygdom ved baseline	376 (86,2)	364 (84,7)
Levermetastaser ved baseline	296 (67,9)	283 (65,8)
Hjerne eller CNS metastaser	37 (8,5)	33 (7,7)
Endokrin behandling (ET) i metastatisk setting		
Antal linjer, median (interval)	2,0 (1-4)	2,0 (1-5)
Antal patienter med mindst én tidligere linje af endokrin behandling i metastatisk setting, n (%)	435 (99,8)	428 (99,5)
1 linje, n/total n (%)	65/435 (14,9)	82/428 (19,2)
1.linje ET i komb. med CDK4/6-hæmmer ≤ 6 mdr. — n/total n (%)	37/435 (8,5)	40/428 (9,3)
2 linjer — n/total n (%)	295/435 (67,8)	288/428 (67,3)
≥ 3 linjer — n/total n (%)	75/435 (17,2)	58/428 (13,6)
Tidligere behandling af metastatisk sygdom, n (%)		
ET-monoterapi	230 (52,8)	223 (51,9)
Enhver ET	435 (99,8)	428 (99,5)
CDK4/6-hæmmer i komb. med ET	388 (89,0)	385 (89,5)
ET i komb. med målrettet behandling, bortset fra CDK4/6-hæmmer**	143 (32,8)	127 (29,5)
Tidligere ET i metastatisk setting – type, n (%)		
Anastrozol/Letrozol	315 (72,2)	322 (74,9)
Fulvestrant	326 (74,8)	310 (72,1)
Tamoxifen	55 (12,6)	44 (10,2)



	T-DXd, n = 436	Kemoterapi, n = 430
Exemestane	148 (33,9)	124 (28,8)
Adjuvant/neoadjuvant setting		
ET	275 (63,1)	256 (59,5)
Kemoterapi	228 (52,3)	234 (54,4)
Taxan	179 (41,1)	177 (41,2)
Antracyklin	197 (45,2)	206 (47,9)

† Race blev rapporteret af patienterne.

‡ *Eastern Cooperative Oncology Group* (ECOG) performance-status scores vurderes på en 5-punkts skala, hvor højere score angiver større funktionsnedsættelse. I alt havde 14 patienter i ITT-populationen (5 patienter i T-DXd-armen og 9 patienter i kemoterapi-armen) manglende ECOG performance-status score ved baseline, men havde en score på 0 eller 1 registreret inden for 6 dage efter randomisering.

|| Enhver ET omfattede både monoterapi og kombinationsbehandling.

**Andre målrettede behandlinger i T-DXd-armen og kemoterapi-armen i ITT-populationen omfattede hæmmere af mammalian target of rapamycin (hos 23,9 % af patienterne i T-DXd-armen og hos 23,7 % af dem i kemoterapi-armen), fosfoinositid 3-kinase-hæmmere (hos henholdsvis 5,5 % og 2,8 %) eller poly (adenosin-diphosphat-ribose) polymerase-hæmmere (hos henholdsvis 0,7 % og 1,2 %).

Medicinrådets vurdering af population

Baselinekarakteristika var velbalancerede mellem de to arme. Patienternes mediane alder var omkring 58 år og omkring 69 % af patienter var under 65 år. Omkring 60 % af patienterne var i ECOG performance status 0, og de fleste patienter havde HER2-lav sygdom (81,6 % og 81,8 % i hhv. T-DXd- og kemoterapiarmen). Få patienter havde metastaser begrænset til knoglerne (3,0 %) eller metastaser i hjernen eller CNS (ca. 8,0 %). I begge arme havde patienterne modtaget mediant 2 tidligere linjer endokrin behandling og over 70 % af patienterne havde modtaget behandling med en aromatasehæmmer og fulvestrant. Omkring 90 % af patienterne havde modtaget behandling af deres metastatiske sygdom med en CDK4/6-hæmmer.

En nyere publikation af Garly et al. [16] beskriver karakteristika af danske patienter i 1. eller 2. linjebehandling med palbociclib (en CDK4/6-hæmmer). Patienternes gennemsnitlige alder var højere end studiepopulationen i DB06-studiet (66,8 år i Garly et al. vs. 58,2 år i DB06), færre patienter havde visceral sygdom (60,2 % Garly et al. vs. ca. 85 % i DB06), levermetastaser (25,4 % Garly et al. vs. ca. 66 % i DB06) og CNS-metastaser (3,9 % Garly et al. vs. ca. 8 % i DB06) mens flere patienter havde metastaser begrænset til knoglerne (20,8 % Garly et al. vs. 3,0 % DB06). Medicinrådet fremhæver dog, at de endokrin resistente patienter, der vil blive tilbudt behandling i dansk klinisk praksis med T-DXd jf. indeværende indikation, vil have mere sygdomsspredning end patientpopulationen i Garly et al. [16], og meget få patienter vil have metastaser begrænset til knoglerne jf. afsnit 1.2. Derudover vil næsten alle patienter i dansk klinisk praksis have modtaget behandling med en CDK4/6-hæmmer sammenlignet med ca. 90 % af patienterne i DB06-studiet. Endeligt vil flere danske patienter have modtaget adjuverende behandling med antracykliner end tilfældet var i DB06-studiet, hvor en større andel af patienterne modtog taxaner end praksis er i Danmark.



Disse forskelle mellem DB06 og dansk klinisk praksis betyder formodentligt ikke noget for valgt af behandling i metastatisk setting, udover at antracyklin-naive patienter også vil have mulighed for behandling med antracyklin i metastatisk setting. Der bliver ofte genbehandlet med taxaner i metastatisk setting, selvom stoffet tidligere er benyttet i den (neo)adjuverende behandling, men dog afhængig af tidligere effekt og bivirkninger.

Som beskrevet i afsnit 1.2, forventes det, at patienter i performance status 2 eller højere samt patienter, der har metastaser begrænset til knoglerne, og som ikke oplever svære smerter eller symptomer som følge heraf, ikke betragtes som egnede til behandling med T-DXd jf. indeværende indikation. På den baggrund vurderer Medicinrådet samlet set, at patienterne i DB06-studiet afspejler den patientgruppe, der forventes at blive behandlet med T-DXd i Danmark.

2.2.2 Intervention

T-DXd administreres intravenøst som 5,4 mg/kg kropsvægt én gang hver 3. uge til sygdomsprogression eller uacceptabel toksicitet. Doseringen svarer til nuværende dosering til patienter med metastatisk HER2+- eller ER+/HER2-lav-sygdom.

Patienter bliver dosisreduceret ved bivirkninger som beskrevet i afsnit 1.3.

Ved progression på T-DXd modtog de fleste patienter kemoterapi som efterfølgende behandling i DB06, se afsnit 2.3.4 og 4.3.5.

Medicinrådets vurdering af intervention

Ved anbefaling af T-DXd vil dosering i dansk klinisk praksis svare til doseringen i DB06-studiet.

Ved progression på T-DXd vil patienter modtage kemoterapi i dansk klinisk praksis, hvilket svarer til DB06-studiet, se afsnit 2.3.4 og 4.3.5.

2.2.3 Komparator

Ansøger anvender studiets kemoterapiarm som komparator med følgende fordeling af enkeltstof-kemoterapi:

- 59,8 % modtog capecitabin – 1.250 eller 1.000 mg/m² oralt to gange dagligt i 14 dage efterfulgt af en uges pause i en 3-ugers cyklus
- 24,4 % modtog nab-paclitaxel – 100 mg/m² i.v. hver uge i 3 uger efterfulgt af en uges pause i en 4-ugers cyklus
- 15,8 % modtog paclitaxel – 80 mg/m² i.v. hver uge i en 3-ugers cyklus

Behandlingerne gives indtil sygdomsprogression eller uacceptabel toksicitet.

Ved progression på kemoterapi modtog de fleste patienter yderligere kemoterapi i DB06. ■■■ % af de progredierede patienter modtog T-DXd ved progression, se afsnit 2.3.4 og 4.3.5.



Medicinerådets vurdering af komparator

Studiets komparatorarm afspejler overordnet dansk klinisk praksis, hvor patienter behandles med kemoterapi. I dansk klinisk praksis anvendes nab-paclitaxel sjældent og kun hvis, der har været gentagne allergiske reaktioner på paclitaxel. Derudover vil patienter, der ikke har modtaget antracyklin eller taxanbaseret behandling i (neo)adjuverende eller metastatisk setting, som udgangspunkt blive behandlet med dette jf. DBCG-retningslinjer [17]. Antracyklinbehandling var ikke tilladt i DB06.

Medicinerådet vurderer, at ca. 70 % af patienterne vil modtage capecitabin i dansk klinisk praksis og at ca. 30 % vil modtage paclitaxel.

Efterfølgende behandling ved progression på kemoterapi i dansk klinisk praksis afviger fra studiet. Langt flere patienter vil ved progression modtage T-DXd i dansk klinisk praksis (ca. 85 %) end tilfældet var i studiet, se afsnit 2.3.4 og 4.3.5.

2.2.4 Effektmål

Fra DB06-studiet foreligger data på PFS, OS, ORR, DoR, PFS2, HRQoL (EQ-5D-5L og EORTC QLQ-C30) samt sikkerhed.

Medicinerådets vurdering af effektmål

Medicinerådet vurderer, at effektmålene er relevante i relation til livsforlængende onkologisk behandling og inkluderer data på PFS, OS, HRQoL og sikkerhed i vurderingen.

Medicinerådet har ikke inkluderet data vedr. responsrater i denne vurdering, fordi PFS og OS anses for dækkende for evalueringen af effekt.

2.3 Sammenligning af effekt

2.3.1 Analysemetode for sammenligning af effekt

Ansøger har anvendt den direkte sammenligning af T-DXd med kemoterapi i DB06-studiet [4,10,15]. PFS-data, HRQoL-data og sikkerhedsdata stammer fra den endelige PFS-analyse ved data-cut-off 18. marts 2024 efter median opfølgningstid på 18,2 mdr. (interval 0,0-42,9). OS-data stammer fra anden OS-interim analyse ved data-cut-off 24. marts 2025 efter median opfølgningstid på ■■■■ og ■■■■ mdr. i hhv. T-DXd- og kemoterapiarmen.

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

Medicinerådets vurdering af analysemetode

Medicinerådet vurderer, at den direkte sammenligning i DB06-studiet kan ligge til grund for vurderingen, da studiepopulationen forventes overordnet at svare til en dansk patientpopulation.



2.3.2 Oversigt over effektestimater

Tabel 3 giver en oversigt over effektestimater og sikkerhedsdata fra ITT-populationen i DB06-studiet [4,10,15].

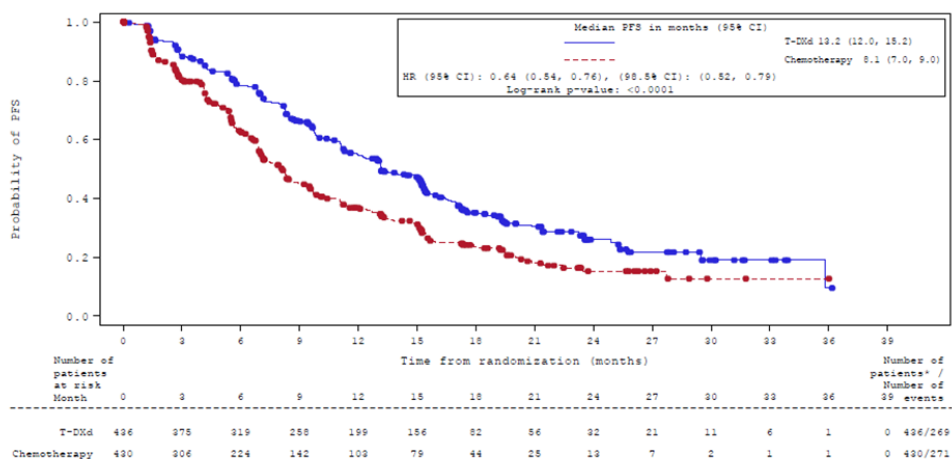
Tabel 3. Oversigt over effekt og sikkerhed i ITT-populationen i DB06

Effektmål	T-DXd (n = 436)	Kemoterapi (n = 430)	Resultat
OS			
Hændelser, n (%)	████	████	
Median, mdr. (95 % CI)	████	████	████
18-mdr. rate (95 % CI)	████	████	████
2-års rate (95 % CI)	████	████	████
HR (95 % CI)			████
PFS (BICR-vurderet)			
Hændelser, n (%)	269 (61,7)	271 (63,0)	
Median, mdr. (95 % CI)	13,2 (12,0; 15,2)	8,1 (7,0; 9,0)	5,1 mdr.
18-mdr. rate (95 % CI)	35,1 % (30,1; 40,3)	23,6 % (18,8; 28,7)	11,5 %-point
HR (95 % CI)			0,64 (0,54; 0,76)
Sikkerhed			
	n = 434	n = 417	
Uønskede hændelser ≥ grad 3, n (%)	229 (52,8)	185 (44,4)	8,4 %-point (95 % CI: 1,71; 15,09)
Alvorlige uønskede hændelser, n (%)	88 (20,3)	67 (16,1)	4,2 %-point (95 % CI: 0,97; 9,37)
Behandlingsophør grundet uønskede hændelser, n (%)	62 (14,3)	39 (9,4)	4,9 %-point (95 % CI: 0,59; 9,21)

2.3.3 Progressionsfri overlevelse (PFS)

PFS er et sammensat effektmål og bruges til at skelne mellem patienter, som opnår en stabilisering eller et respons på behandling og patienter, som progredierer eller dør. Progression er defineret som nye tumormanifestationer eller tumorer med mindst 20 % større tumordiameter sammenlignet med mindste måling.

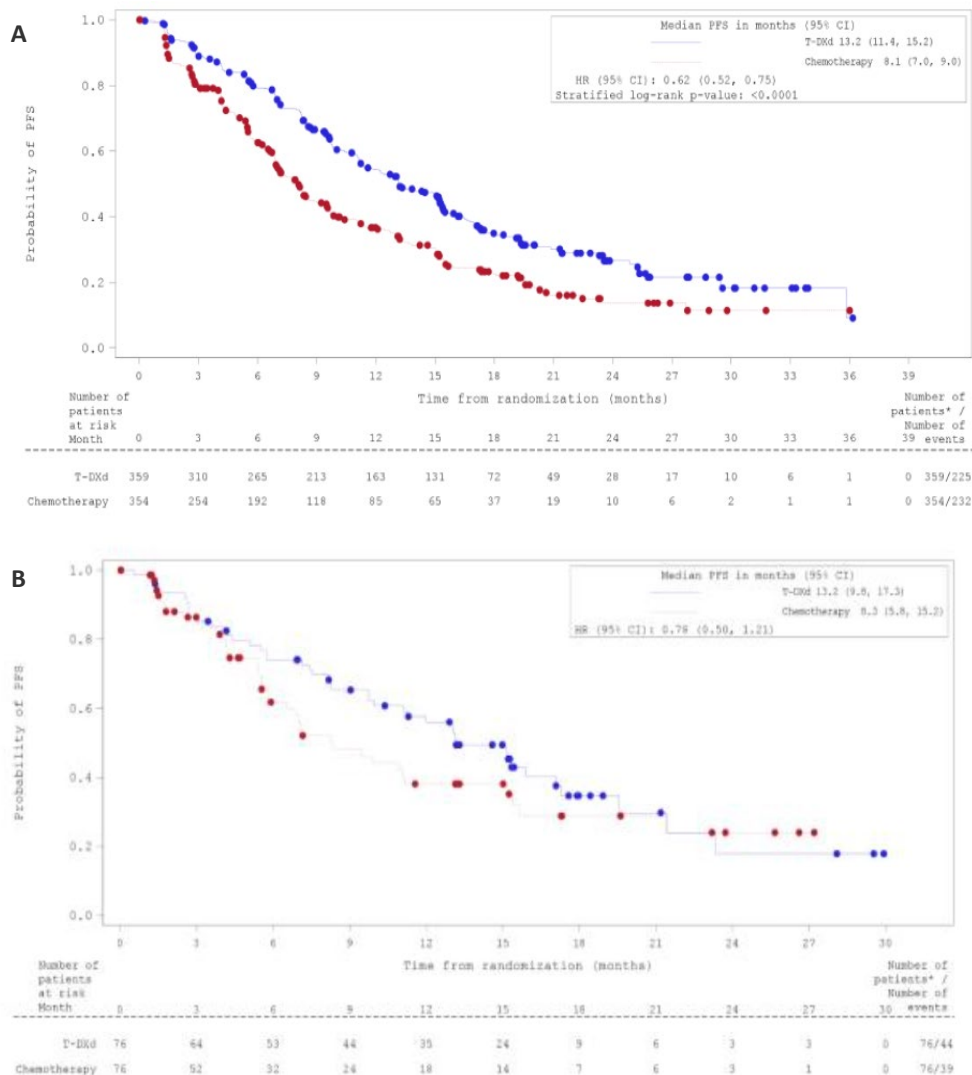
PFS-data for ITT-populationen i DB06-studiet fremgår af Tabel 3 og Figur 3 viser KM-plot for PFS fra data-cut-off 18. marts 2024 [4].



Figur 3. KM-plot for PFS i ITT-populationen i DB06-studiet.

PFS-data i de to HER2-subgrupper, HER2-lav og HER2-ultralav, fremgår af Tabel 4 og Figur 4 [4].

PFS subgruppeanalyser fremgår af Bilag 2 afsnit 10.2.



Figur 4. KM-plot for PFS hos A) HER2-lav patienter og B) HER2-ultralav patienter i DB06-studiet ved data-cut-off 18. marts 2024.

Tabel 4. PFS-data hos HER2-lav og HER2-ultralav patienter i DB06 ved data-cut 18. marts 2024.

Effektmål	T-DXd	Kemoterapi	Resultat
HER2-lav	359	354	
Hændelser, n (%)	225 (62,7)	232 (65,6)	
Median, mdr. (95 % CI)	13,2 (11,4; 15,2)	8,1 (7,0; 9,0)	5,1 mdr.
18-mdr. rate (95 % CI)	34 % (29; 40)	22 % (17; 27)	12 %-point
HR (95 % CI)			0,62 (0,52; 0,75)
HER2-ultralav	76	76	



Effektmål	T-DXd	Kemoterapi	Resultat
Hændelser, n (%)	44 (57,9)	39 (51,3)	
Median, mdr. (95 % CI)	13,2 (9,8; 17,5)	8,5 (5,8; 15,2)	4,7 mdr.
18-mdr. rate (95 % CI)	35 % (22; 47)	29 % (16; 41)	6 %-point
HR (95 % CI)			0,78 (0,50; 1,21)

Medicinrådets vurdering af PFS

DB06-studiet viser, at patienterne har længere PFS ved behandling med T-DXd sammenlignet med kemoterapi.

61,7 % af patienterne i T-DXd-armen sammenlignet med 63,0 % af patienterne i kemoterapiarmen var ved data-cut-off 18. marts 2024 progredieret eller døde efter median opfølgningstid på 18,2 mdr. Den absolutte forskel i median PFS var 5,1 mdr. (13,2 vs. 8,1 mdr.), absolut forskel i 18-mdr. PFS-rate var 11,5 %-point (35,1 % vs. 23,6 %) og hazardratioen var 0,64 (95 % CI: 0,54; 0,76), se Tabel 3.

Overordnet var effekten ens på tværs af subgrupper. Den absolutte og relative effekt i subgruppen af patienter med HER-lav sygdom er sammenlignelig med ITT-populationen. I HER2-ultralav subpopulationen er den mediane PFS sammenlignelig med HER2-lav subpopulationen og ITT-populationen, men hazardratioen er ikke statistisk signifikant. Der er usikkerhed omkring effektens størrelse i HER2-ultralav subpopulationen pga. brede konfidensintervaller på alle estimater, hvilket skyldes den begrænsede stikprøvestørrelse (76 patienter i hver arm).

Medicinrådet bemærker, at den absolutte forskel i median PFS mellem T-DXd og kemoterapi på 5,1 mdr. i DB06-studiet er sammenlignelig med den absolutte forskel i median PFS mellem T-DXd og kemoterapi på 4,8 mdr., der blev observeret i DB04-studiet, hvor T-DXd bliver givet til patienter, der tidligere har modtaget behandling med kemoterapi. Dog er den mediane PFS (og varigheden af T-DXd behandling) længere ved at give T-DXd tidligere i behandlingsalgoritmen (median PFS i T-DXd-armen 13,2 mdr. i DB06-studiet [4] vs. 9,9 mdr. i DB04-studiet [5]). Dette tyder på, at tidligere behandling med T-DXd kan forlænge den mediane tid uden sygdomsprogression i tilsvarende størrelsesorden, som hvis T-DXd gives i en senere behandlingslinje (ca. 5 mdr.), men at dette kræver længere behandlingsvarighed. Det forventes dog, at flere patienter ville kunne tilbydes behandling med T-DXd, hvis det gives tidligere i behandlingsalgoritmen. Dette skyldes, at der ved hver efterfølgende behandlingslinje er færre patienter, som tilbydes den efterfølgende behandling pga. for dårlig almen tilstand, og at nogle patienter vil nå at dø inden næste behandlingslinje.

Ekstrapolering af PFS til brug i den sundhedsøkonomiske analyse

For at estimere de samlede forventede sundhedsgevinster og omkostninger forbundet med at anvende T-DXd er det nødvendigt at ekstrapolere de observerede samlede progressionsfrie overlevelseshdata fra DB06 (data-cut: marts 2024).

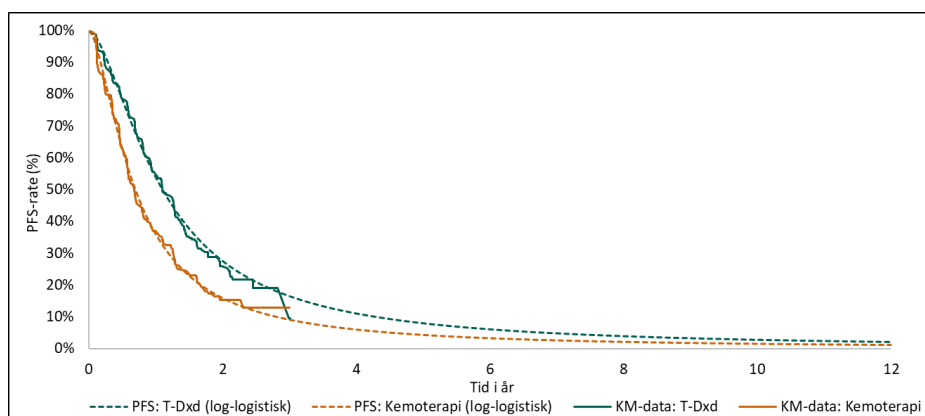


Dette skyldes, at opfølgningen i studiet er kortere end den relevante tidshorisont i den sundhedsøkonomiske analyse.

Ansøger vurderer på baggrund af kumulative hazard plots og Schoenfeld-residualerne, at der ikke kan antages at være proportionale hazards mellem behandlingsarmene, og modellerer derfor PFS-data for T-DXd og kemoterapi med uafhængige modeller. Ansøger vurderer herudover, at der bør anvendes samme fordeling i de to behandlingsarme.

Ansøger har testet syv standard parameteriske modeller til ekstrapolering af de observerede PFS-data, se Figur 16 og Figur 17 i bilag 11.1. De estimerede PFS-rater ved brug af de forskellige parametriske modeller samt den mediane og gennemsnitlige PFS ved anvendelse af disse modeller er præsenteret i Tabel 28 og Tabel 29 i bilag 11.1.

Ansøger modellerer PFS-data i de to behandlingsarme med den log-logistiske fordeling, se Figur 5. Fordelingen er udvalgt, idet ansøger vurderer, at den generaliserede gamma- og log-logistiske-fordeling har de bedste statistiske og visuelle fits til KM-data på tværs af behandlingsarmene, samtidig med at disse standard parametriske funktioner har et relativt godt fit til de udglattede hazardfunktioner. Ansøger vælger at anvende den log-logistiske fordeling, da de modellerede PFS-kurver krydser ved brug af den generaliserede gamma-fordeling, hvilket ansøger ikke mener er klinisk plausibelt.



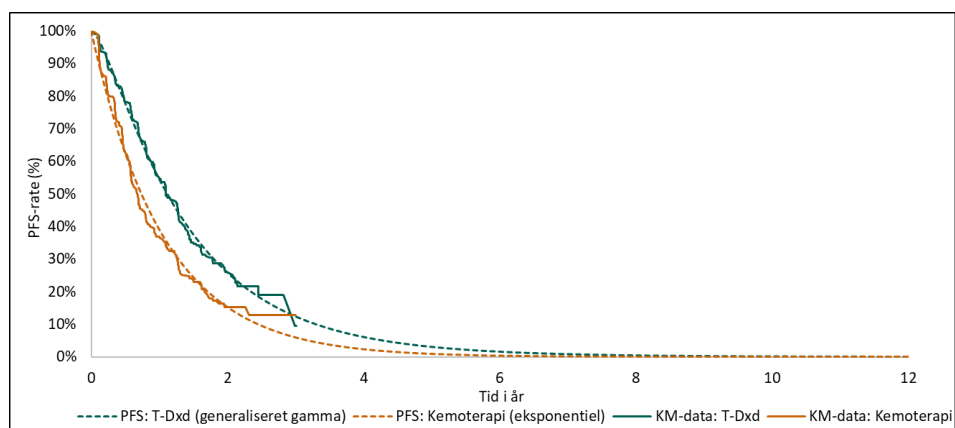
Figur 5. De observerede og estimerede PFS-kurver for T-DXd (log-logistisk fordeling) og kemoterapi (log-logistisk fordeling) i ansøgers analyse

Medicinrådets vurdering af ekstrapolerede data for PFS

For kemoterapiarmen vurderer Medicinrådet, at det er klinisk plausibelt, at omkring 1 % af patienterne vil være progressionsfrie ved år 5. Samtidig forventes det, at alle patienter vil være progredieret omkring år 10. Blandt de tilgængelige PFS-ekstrapoleringer, kan lignende rater kun modelleres ved brug af den eksponentielle fordeling eller Gompertz-fordelingen (disse fordelinger ligger oveni hinanden og estimerer samme mediane og gennemsnitlige PFS), se Figur 17 og Tabel 29 i bilag 11.1. Medicinrådet vælger at anvende den eksponentielle-fordelingen til at modellere PFS-kurven i hovedanalysen, da dette er den mest simple model af de to, se Figur 6.



For T-DXd-armen vurderer Medicinrådet – som for kemoterapiarmen – heller ikke, at det er klinisk plausibelt, at der vil være patienter, som ikke er progredieret ved år 10. Det forventes dog, at der vil være lidt flere patienter, som behandles med T-DXd sammenlignet med kemoterapi, som fortsat ikke er progredieret ved år 5. En PFS-kurve, der estimerer, at alle er progredieret ved år 10, samtidig med at der er mere end 1 %, som er progressionsfrie ved år 5, kan modelleres ved hjælp af gammafordelingen, den generaliserede gamma- eller den eksponentielle-fordeling, se Figur 16 og Tabel 28 i bilag 11.1. Af disse vurderer Medicinrådet, at det er klinisk mest plausibelt, at der vil være omkring 3 % i live ved år 5, og vælger derfor at anvende den generaliserede gamma-fordeling i hovedanalysen, se Figur 6. Da det ikke kan udelukkes, at PFS-raterne i år 5 vil ligge lidt højere, udføres der én følsomhedsanalyser, hvor PFS-kurven i T-DXd-armen modelleres med den eksponentielle fordeling, som estimerer, at der vil være 5 % i live ved år 5. Resultatet af følsomhedsanalyserne fremgår af Tabel 22.



Figur 6. De observerede og estimerede PFS-kurver for T-DXd (generaliseret gamma) og kemoterapi (eksponentiel) i Medicinrådets hovedanalyse

Den mediane og gennemsnitlige progressionsfri overlevelse, baseret på de ekstrapolerede kurver anvendt i Medicinrådets hovedanalyse og følsomhedsanalyse, er præsenteret i Tabel 5.

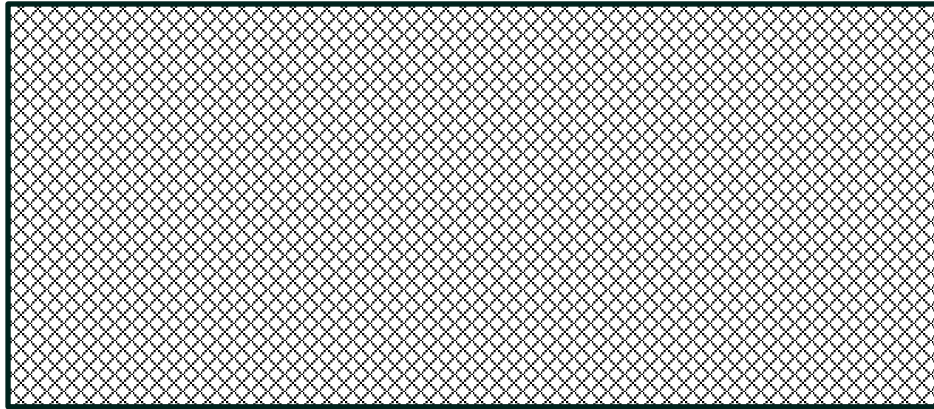
Tabel 5. Median og gennemsnitlig PFS i måneder, ikke-diskonterede tal

Behandling	Median PFS i DB06	Median PFS i modellen	Gennemsnitlig PFS i modellen
Hovedanalyse			
T-DXd	13,2	13,1	18,3
Kemoterapi	8,1	8,3	12,8
Følsomhedsanalyse			
T-DXd	13,2	13,1	19,3
Kemoterapi	8,1	8,3	12,8



2.3.4 Samlet overlevelse (OS)

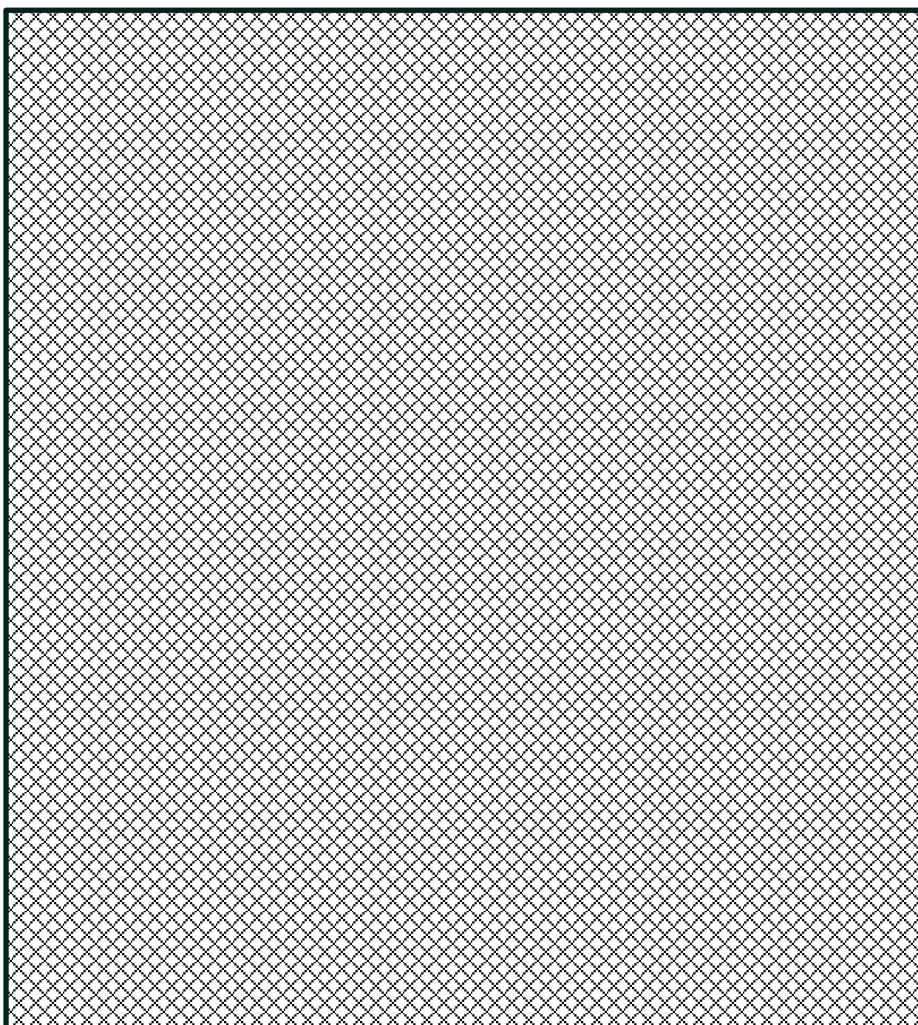
OS-data for ITT-populationen i DB06-studiet fremgår af Tabel 3 ovenfor og Figur 7 viser Kaplan-Meier (KM)-plot for OS fra data-cut-off 24. marts 2025 [15].



Figur 7. KM-plot for OS i ITT-populationen i DB06-studiet ved data-cut-off 24. marts 2025.

OS-data i de to HER2-subgrupper, HER2-lav og HER2-ultralav, fremgår af Figur 8 og Tabel 6 [15].

Bilag 2 afsnit 10.1 giver et overblik over efterfølgende behandling administreret i DB06 blandt de patienter, som progredierede. ■■■ % af de progredierede patienter i T-DXd-armen modtog efterfølgende behandling sammenlignet med ■■■ % af de progredierede patienter i kemoterapiarmen. I begge arme var efterfølgende behandling med kemoterapi hyppigst (■■■ % vs. ■■■ % i hhv. T-DXd- og kemoterapi). ■■■ % og ■■■ % af patienterne i hhv. T-DXd- og kemoterapiarmen havde modtaget efterfølgende behandling med *antibody-drug conjugates* (ADC'er). ■■■ % og ■■■ % af patienterne i T-DXd-armen modtog efterfølgende behandling med hhv. T-DXd og sacituzumab govitecan. I kemoterapiarmen modtog ■■■ % og ■■■ % af patienterne efterfølgende behandling med hhv. T-DXd og sacituzumab govitecan.



Figur 8. KM-plot for OS hos A) HER2-lav patienter og B) HER2-ultralav patienter i DB06-studiet ved data-cut-off 24. marts 2025.

Tabel 6. OS-data hos HER2-lav og HER2-ultralav patienter i DB06 ved data-cut 24. marts 2025.

Effektmål	T-DXd	Kemoterapi	Resultat
HER2-lav	359	354	
Hændelser, n (%)			
Median, mdr. (95 % CI)			
18-mdr. rate (95 % CI)			
HR (95 % CI)			



Effektmål	T-DXd	Kemoterapi	Resultat
HER2-ultralav	76	76	
Hændelser, n (%)			
Median, mdr. (95 % CI)			
18-mdr. rate (95 % CI)			
HR (95 % CI)			

Medicinrådets vurdering af OS

DB06-studiet viser, at patienterne lever længere på behandling med T-DXd sammenlignet med kemoterapi.

% af patienterne i T-DXd-armen sammenlignet med % af patienterne i kemoterapiarmen var døde ved data-cuttet den 24. marts 2025. Forskellen i median OS var mdr. (vs. mdr.), forskel i 2-års OS-rate og hazardratioen var i hhv. T-DXd og kemoterapiarmen. De to kurver begynder at adskille sig ved ca. mdr. og forbliver adskilte.

Effekten i subgrupperne af patienter med HER-lav og HER2-ultralav sygdom er sammenlignelig med effekten i ITT-populationen. Ligesom for PFS er effekten ikke statistisk signifikant i HER2-ultralav subpopulationen, og der er større usikkerhed om effektens størrelse sammenlignet med HER2-lav subpopulationen pga. brede konfidensintervaller på alle estimater, hvilket skyldes den begrænsede stikprøvestørrelse (76 patienter i hver arm).

Færre patienter i studiets kemoterapiarm havde modtaget efterfølgende behandling med T-DXd ved progression end det ville være tilfældet i dansk klinisk praksis. % af de progredierede patienter modtog efterfølgende behandling med T-DXd, mens andelen forventes at ville være omkring 85 % i dansk klinisk praksis. Dette betyder, at den observerede overlevelse i kemoterapiarmen i DB06 højst sandsynlig er underestimeret i forhold til den overlevelse, som vil kunne observeres i en dansk patientpopulation.

Ekstrapolering af OS til brug i den sundhedsøkonomiske analyse

Ligesom ved progressionsfrie overlevelse er det nødvendigt at ekstrapolere data for patienternes samlede overlevelse fra DB06 (data-cut: marts 2025).

Ansøger vurderer på baggrund af det kumulative hazard plot for OS og den statistiske test for proportionale hazards for OS i Schoenfeld-residualerne (p -værdi = 0,768), at antagelsen om proportionale hazards mellem behandlingsarmene ikke kan afvises, se Figur 18 og Figur 19 i bilag 11.2.

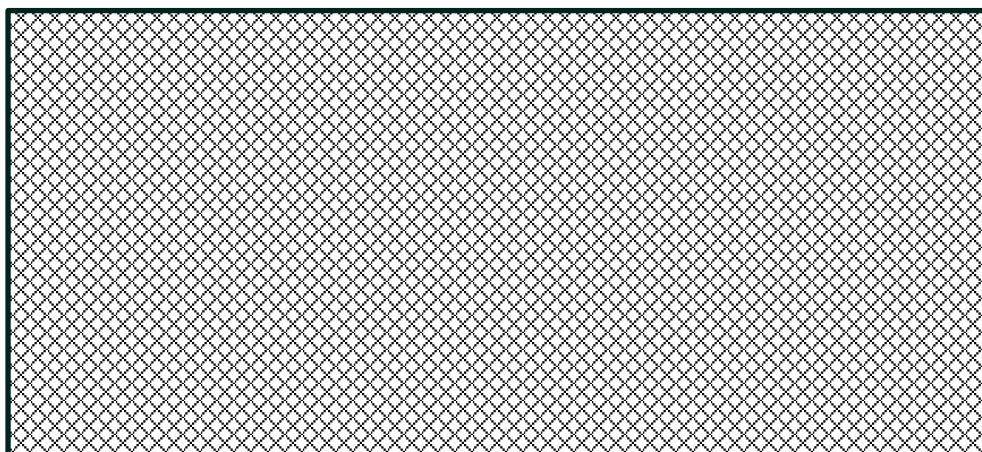


Ansøger vælger derfor at modellere OS-data for T-DXd og kemoterapi med én samlet model. Ansøger vurderer herudover, at der bør anvendes samme fordeling i de to behandlingsarme.

Ansøger har testet syv standard parametriske modeller til ekstrapolering af OS-data, se Figur 20 og Figur 21 i bilag 11.3. De estimerede OS-rater ved brug af de forskellige parametriske modeller samt den mediane og gennemsnitlige OS ved anvendelse af disse modeller er præsenteret i Tabel 30 og Tabel 31 i bilag 11.3.

På baggrund af statistisk fit finder ansøger, at Weibull-, log-logistisk-, generaliseret gamma- og gamma-fordelingen har de bedste statistiske fit til KM-data på tværs af behandlingsarmene.

Til at udvælge og validere ekstrapoleringerne i kemoterapiarmen, anvender ansøger tre eksterne kilder, som ikke er yderligere beskrevet. På baggrund af disse vurderer ansøger, at den gennemsnitlige 5-årige overlevelse for patientpopulationen bør ligge mellem 15 % og 25 %. Ansøgers adspurgte klinikere vurderer, at 5-års overlevelsen for patientgruppen ligger mellem 10 % og 20 %. Da den log-logistiske fordeling er blandt de fordelinger, som ansøger vurderer har det bedste statistiske fit, og samtidig er den eneste fordeling i komparatorarmen, der modellerer en 5-års overlevelse inden for intervallet på 15-25 % (5-års overlevelse på 17,5 %), vælger ansøger at anvende den log-logistiske fordeling i til at modellere overlevelseskurven i begge behandlingsarme, se Figur 9. Ansøger argumenterer ikke yderligere for valget af den log-logistiske fordeling til at modellere overlevelseskurven i T-DXd-armen.



Figur 9. De observerede og estimerede OS-kurver for T-DXd (log-logistisk) og kemoterapi (log-logistisk) i ansøgers analyse ved brug af samlet model, korigeret for baggrunds dødeligheden

Medicinrådets vurdering af ekstrapolerede data for OS

Som tidligere beskrevet er OS-data i kemoterapiarmen i DB06-studiet behæftet med væsentlig usikkerhed fordi patienterne i kemoterapiarmen har modtaget suboptimal efterfølgende behandling ift. dansk klinisk praksis. Dette medfører en væsentlig strukturel usikkerhed i modelleringen af OS-kurverne i kemoterapiarmen og dermed i den sundhedsøkonomiske analyse.



Det er i den indsendte sundhedsøkonomiske model ikke muligt at modellere scenarier, som forventes at kunne reducere denne strukturelle usikkerhed i kemoterapiarmen eller øge overførbareheden af den modellerede overlevelses-kurve betydeligt. Det skyldes, at alle de tilgængelige kurver i modellen er modelleret på baggrund af forløbsdata for kemoterapiarmen, som i udgangspunktet vurderes at være underestimeret allerede indenfor studiets observationsperiode. Medicinrådet vælger på denne baggrund at præsentere én hovedanalyse, som skal tolkes i lyset af den underliggende strukturelle usikkerhed, som forventes at føre til en underestimering af den faktiske overlevelsesgevinst i kemoterapiarmen og hermed overestimere effekten af T-DXd.

I Medicinrådets hovedanalyse anvendes separate modeller til at modellere OS-kurverne. Dette skyldes, at afhængig modellering af behandlingsarmene kun bør anvendes, hvis der er kliniske rationaler for og relevante statistiske test som understøtter anvendelse af en samlet model. I dette tilfælde vurderer Medicinrådet ikke, at der er nogle kliniske rationaler for at de to arme skal modelleres i en samlet model.

I Medicinrådets tilgang til valg af ekstrapolering af OS er der, på baggrund af klinisk erfaring, lagt vægt på, at det ikke vurderes klinisk plausibelt, at der efter en årrække vil være en overlevelsesgevinst ved at have modtaget behandling med T-DXd i indeværende behandlingslinje fremfor kemoterapi (dvs. de ekstrapolerede OS-kurver bør mødes) og at det samtidig ikke forventes, at der vil være nogle patienter i live ved år 15 i nogle af behandlingsarmene. Herudover forventes det, at patienter i kemoterapiarmen vil være længere tid i det progredieret sygdomsstadie sammenlignet med patienterne i T-DXd-armen. Det skyldes, at størstedelen af patienterne i kemoterapiarmen vil modtage behandling med T-DXd ved progression, som på baggrund af DB04-studiet forventes at være en mere effektiv behandling end de behandlinger, som patienterne i T-DXd-armen vil modtage efter progression.

Medicinrådet vælger på baggrund af ovenstående forventninger at anvende den generaliserede gamma-fordeling til at modellere OS-kurven i kemoterapiarmen, da denne fordeling estimerer den højeste overlevelse uden samtidig at estimere langtidsoverlevelse ved år 15, se Figur 23 og Tabel 33 i bilag 11.4 samt Figur 10. Det vurderes dog, at denne ekstrapolering er forbundet med væsentlig strukturel usikkerhed og at det er overvejende sandsynligt, at OS-kurvens forløb underestimerer overlevelsen i denne arm. Dette skyldes primært, at det forventes, at OS-kurven i kemoterapiarmen, allerede indenfor observationsperioden burde ligge højere.

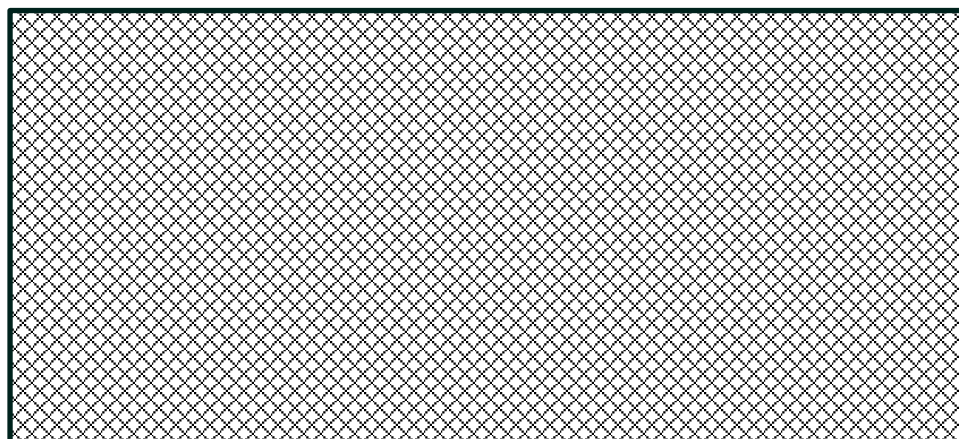
Da der ikke er klinisk erfaring med at anvende T-DXd i denne linje er der usikkerhed om effekten af denne. Valget af ekstrapolering i T-DXd-armen er derfor primært baseret på, at fordelingen ikke skal estimere nogen overlevende ved år 15, samtidig med at den valgte fordeling for overlevelse (samlet for det progressionsfrie og progredieret stadie) skal modellere, at patienterne i T-DXd-armen befinder sig i det progredierede stadie i kortere tid, end det er modelleret i kemoterapiarmen. Dette skyldes, som tidligere nævnt, at det forventes, at der vil være en større effekt af efterfølgende behandling i kemoterapiarmen end i T-DXd armene.



Ved anvendelse af henholdsvis Weibull-, generaliseret gamma- og gamma-fordelingen estimeres der ikke at være nogen i live ved år 15. Samtidig estimeres det ved anvendelse af disse fordelinger, at patienterne i kemoterapiarmen befinder sig i det progredierede stadie i længere tid end patienterne i T-DXd-armen med forskelle på hhv. ca. 2 måneder, 1,2 måneder og 0,4 måneder. Medicinrådet vurderer på baggrund af klinisk erfaring og resultater fra DB04-studiet, at anvendelse af Weibull-fordelingen modellerer den mest klinisk plausible forskel i den tid patienterne befinder sig i det progredieret stadie (ca. 2 måneder) imellem de to behandlingsarme og anvender derfor denne fordeling i hovedanalysen i T-DXd-armen.

Da den generaliseret gamma- og Weibull-fordeling til at modellere OS-kurverne i hhv. kemoterapi- og T-DXd-armen gør, at OS-kurven for T-DXd krydser kemoterapiarmen omkring år 7, vælger Medicinrådet at korrigere OS-kurven i T-DXd-armen, så andelen i live ikke kan være lavere end i kemoterapiarmen, Figur 10.

Medicinrådet understreger at ekstrapolering af både T-DXd- og kemoterapiarmen er meget usikker, men vurderer ikke, at det på baggrund af de tilgængelige data og den indsendte sundhedsøkonomiske model er muligt at modellere andre OS-forløb, som øger overførbareheden til dansk klinisk praksis og den kliniske plausibilitet af analysen. Der udføres derfor ikke yderligere følsomhedsanalyser for OS.



Figur 10. De observerede og estimerede OS-kurver for T-DXd (Weibull) og kemoterapi (generaliseret gamma) i Medicinrådet hovedanalyse ved brug af separate modeller, korrigeret for baggrunds dødeligheden

Den mediane og gennemsnitlige samlet overlevelse, baseret på de ekstrapolerede kurver anvendt i Medicinrådets hovedanalyse og følsomhedsanalyse, er præsenteret i Tabel 7.

Tabel 7. Median og gennemsnitlig OS i måneder, ikke-diskonterede tal

Behandling	Median OS i DB06	Median OS i modellen	Gennemsnitlig OS i modellen
Hovedanalyse			
T-DXd	30,5	31,7	37,3



Behandling	Median OS i DB06	Median OS i modellen	Gennemsnitlig OS i modellen
Kemoterapi	27,5	26,9	33,7

2.4 Sammenligning af sikkerhed

Sikkerhedsdata er baseret på alle patienter, der fik minimum én dosis studiemedicin (n = 851). Data stammer fra data-cut-off 18. marts 2024 efter median opfølgningstid på 18,2 måneder.

Patienter i T-DXd-armen havde en median behandlingsvarighed på 11,0 måneder (interval 0,2-39,6) i DB06-studiet svarende til 15,0 serier (interval 1-56) og i gennemsnit 12,1 mdr. (SD 7,6) eller 16,6 serier (SD 10,5). Den relative dosisintensitet (RDI) var 92,9 %. Patienter i kemoterapiarmen havde en median behandlingsvarighed på 5,6 måneder (interval 0,1-35,9) i DB06-studiet svarende til 8,0 serier (interval 1-49) og i gennemsnit 7,6 mdr. (SD 6,3) eller 9,9 serier (SD 8,5). RDI'erne var ■■■ %, ■■■ % og ■■■ % for hhv. capecitabin, paclitaxel og nab-paclitaxel [4].

Af Tabel 8 fremgår andelen med uønskede hændelser, alvorlige uønskede hændelser, grad ≥ 3 uønskede hændelser, andelen, hvor dosis reduceres, samt andelen, som ophører med behandlingen grundet uønskede hændelser.

Tabel 9 giver et overblik over grad ≥ 3 uønskede hændelser med en frekvens på ≥ 2 % for enten interventionen eller komparator og Tabel 10 giver et overblik over alvorlige uønskede hændelser med en frekvens på ≥ 1 % for enten interventionen eller komparator [4].

Tabel 8. Oversigt over uønskede hændelser fra DB06-studiet

	T-DXd (N = 434)	Kemoterapi (N = 417)	Forskel, %-point
Alle uønskede hændelser (AE), n (%)	417 (96,1)	373 (89,4)	6,7 %-point (3,2; 10,2)
Alvorlige AE (SAE), n (%)	88 (20,3)	67 (16,1)	4,2 %-point (-1,0; 9,4)
AE grad ≥ 3 , n (%)	229 (52,8)	185 (44,4)	8,4 %-point (1,7; 15,1)
Dosisreduktion grundet AE, n (%)	107 (24,7)	161 (38,6)	-13,9 %-point (-20,1; -7,7)
Behandlingsophør grundet AE, n (%)	62 (14,3)	39 (9,4)	4,9 %-point (0,6; 9,2)



Tabel 9. Oversigt over grad ≥ 3 uønskede hændelser med en frekvens på ≥ 2 % for enten interventionen eller komparator

	T-DXd, %	Kemoterapi, %
Nedsat neutrofilital	13,8	8,6
Anæmi	8,8	4,3
Leukopeni	5,8	4,8
Trombocytopeni	4,1	0
Palmar-Plantar Erythrodysesthesia	0	7,4
Kvalme	2,1	0,5
Diarré	2,3	2,6
Træthed	2,1	1,4
Asteni	2,3	1,2
Hypertension	2,8	2,6
Forhøjet gamma-glutamyltransferase	2,3	0,5
Nedsat lymfocytal	2,3	0,5
Neutropeni	8,5	8,4
Hypokalaemi	4,4	1,2
ILD*	1,4	0
Nedsat LVEF*	0,7	0,7

* Interstitiel lungesygdom (ILD) og venstre ventrikels uddrivningsfraktion (LVEF): antal patienter med uønskede hændelser af særlig interesse, opgjort efter gruppeterm, foretrukken term og højeste rapporterede CTCAE-grad.

Tabel 10. Oversigt over alvorlige uønskede hændelser med en frekvens på ≥ 1 % for enten interventionen eller komparator

	T-DXd N = 434	Kemoterapi N = 417
Alvorlige uønskede hændelser, n (%)	88 (20,3)	67 (16,1)
ILD	8 (1,8)	0



	T-DXd N = 434	Kemoterapi N = 417
Pneumonitis	8 (1,8)	0
COVID-19	7 (1,6)	1 (0,2)
Febril neutropeni	5 (1,2)	2 (0,5)
Hypokalaemi	5 (1,2)	1 (0,2)
Cellulitis	1 (0,2)	5 (1,2)
Pleural effusion	0	5 (1,2)

De hyppigst forekommende uønskede hændelser i T-DXd-armen var kvalme (69,8 %), alopeci (48,4 %), anæmi (36,6 %), diarré (34,1 %), opkast (33,6 %), og forstoppelse (31,6 %). De tre hyppigst forekommende lægemiddelrelaterede uønskede hændelser i T-DXd-armen var kvalme (65,9 %), træthed (46,8 %) og alopeci (45,4 %).

De hyppigst forekommende uønskede hændelser i kemoterapiarmen var palmar-plantar erythrodysesthesia (35,0 %), kvalme (30,2 %), diarré (27,3 %), anæmi (25,7 %) og alopeci (20,9 %). De tre hyppigst forekommende lægemiddelrelaterede uønskede hændelser i kemoterapiarmen var træthed (34,3 %), hånd-fod-syndrom (32,4 %) samt neutropeni (27,6 %).

Der forekom dødelige uønskede hændelser hos 2,5 % af patienterne i T-DXd-armen og hos 1,4 % af patienterne i kemoterapiarmen: dødelige lægemiddelrelaterede uønskede hændelser forekom hos 5 patienter (1,2 %) i T-DXd-armen og hos ingen i kemoterapiarmen. Adjudikeret lægemiddelrelateret interstitiel lungesygdom eller pneumonitis forekom hos 49 patienter (11,3 %), der modtog T-DXd, heraf 7 (1,6 %) med grad 1, 36 (8,3 %) med grad 2, 3 (0,7 %) med grad 3 og 3 (0,7 %) med grad 5. Ud af disse patienter blev 20 efterfølgende rapporteret som raske, 2 som raske med senfølger, og 3 som raske på tidspunktet for dataafskæring. Interstitiel lungesygdom forekom hos 1 patient (0,2 %) i kemoterapigruppen; dette var en grad 2-begivenhed, som forsvandt efter seponering af behandlingen.

Venstre ventrikel-dysfunktion blev rapporteret hos 35 patienter (8,1 %) i T-DXd-armen og hos 16 patienter (3,8 %) i kemoterapiarmen. I T-DXd-armen var hyppigheden af venstre ventrikel-dysfunktion primært drevet af nedsat uddrivningsfraktion, som havde sværhedsgrad 1 hos 1 patient (0,2 %), grad 2 hos 31 patienter (7,1 %) og grad 3 hos 3 patienter (0,7 %). Hjertesvigt blev ikke rapporteret hos nogen patienter i T-DXd-armen, men blev observeret hos 3 patienter (0,7 %) i kemoterapiarmen (én hændelse af grad 2, 3 og 4) [10].

Medicinrådets vurdering af sikkerhed

DB06-studiet viser, at behandling med T-DXd resulterer i en større andel af alvorlige uønskede hændelser, uønskede hændelser, der medfører behandlingsophør, og hændelser grad ≥ 3 end ved behandling med kemoterapi.



5 patienter i T-DXd-armen døde pga. lægemiddelrelaterede uønskede hændelser sammenlignet med ingen patienter i kemoterapiarmen. Der er særlig opmærksomhed omkring større risiko for at udvikle ILD ved behandling med T-DXd sammenlignet med kemoterapi, hvilket også blev observeret i DB06-studiet (11,3 % vs. 0,2 %). De fleste ILD-hændelser ved behandling med T-DXd var af mild grad. I dansk klinisk praksis har man fokus på udvikling af ILD ved T-DXd behandling, og der er lavet et setup for både udredning og behandling heraf.

I EMAs EPAR fremhæves det, at selvom den kortere behandlingsvarighed i kemoterapiarmen kan påvirke den generelt lavere forekomst af bivirkninger i denne arm, var bivirkninger som kvalme, opkastning, forstoppelse, træthed og hårtab (alopeci) hyppigere i T-DXd-armen. Især det forhold, at de fleste bivirkninger optræder i løbet af de første 6 behandlingscykluser med T-DXd, indikerer, at den højere forekomst af bivirkninger i T-DXd-armen ikke alene kan forklares med længere eksponeringstid for T-DXd-behandling, men understreger en dårligere sikkerhedsprofil ved behandling med T-DXd sammenlignet med kemoterapi. Risikoen for gastrointestinal toksicitet er høj ved behandling med T-DXd, men symptomerne kan oftest lindres ved eksempelvis relevant antiemetisk behandling. Positivt er det dog, at der kun var få alvorlige gastrointestinale og hæmatologiske bivirkninger, og at de sjældent førte til dosisafbrydelse eller seponering.

I EMAs EPAR fremhæves det, at de uønskede hændelser registeret for T-DXd i DB06 er konsistente med resultaterne fra de samlede sikkerhedsdatasæt for T-DXd (N = 2.335), samt, at der ikke er identificeret nogen nye sikkerhedssignaler i forbindelse med DB06.

2.5 Usikkerheder i datagrundlaget for klinisk effekt og sikkerhed

Medicinrådet vurderer, at DB06-studiet grundlæggende ikke kan belyse, om behandling med T-DXd i stedet for kemoterapi er bedre end hvis T-DXd gives efter progression på kemoterapi, hvilket er nuværende dansk standardbehandling til patienter med ER+/HER2-lav metastatisk brystkræft. Det skyldes den betydelige usikkerhed der er vedr. OS i kemoterapiarmen, hvor en langt mindre andel af patienterne i kemoterapiarmen har modtaget efterfølgende behandling med T-DXd end det forventes at være tilfældet i dansk klinisk praksis (se. afsnit 2.3.4). Dette betyder, at OS i kemoterapiarmen sandsynligvis er underestimeret sammenlignet med dansk klinisk praksis. Denne usikkerhed medfører en overestimering af overlevelsesevinsten for T-DXd og er en central strukturel usikkerhed i den sundhedsøkonomiske analyse, da alle de modellerede OS-kurve for kemoterapiarmen er baseret på studiedata.

Ud over usikkerheden vedr. OS bemærker Medicinrådet, at den absolutte forskel i median PFS mellem T-DXd og kemoterapi på 5,1 mdr. i DB06-studiet er sammenlignelig med den absolutte forskel i median PFS mellem T-DXd og kemoterapi på 4,8 mdr., der blev observeret i DB04-studiet. Dog er den mediane PFS (og varigheden af T-DXd behandling) længere ved at give T-DXd tidligere i behandlingsalgoritmen (median PFS i T-DXd armen 13,2 mdr. i DB06-studiet [4] vs. 9,9 mdr. i DB04-studiet [5]).



Dette tyder på, at tidligere behandling med T-DXd kan forlænge den mediane tid uden sygdomsprogression i tilsvarende størrelsesorden, som hvis T-DXd gives i en senere behandlingslinje (ca. 5 mdr.), men at dette kræver længere behandlingsvarighed. Det forventes dog, at flere patienter ville kunne nå at modtage behandling med T-DXd, hvis det gives tidligere, da færre patienter generelt er egnede, som man bevæger sig frem i behandlingsalgoritmen samt at nogle patienter, vil nå at dø inden næste behandlingslinje.

3. Helbredsrelateret livskvalitet

3.1 Inkluderede instrumenter for HRQoL

Ansøger har afrapporteret HRQoL for to instrumenter fra DB06; det sygdomsspecifikke instrument EORTC QLQ-C30 samt det generiske instrument EQ-5D-5L, se Tabel 11. I DB06 blev der også indsamlet data fra andre HRQoL-værktøjer, men ansøger har ikke indsendt data fra disse.

Instrumentet EQ-5D-5L anvendes til beregning af nytteværdier, se afsnit 3.2.

Tabel 11. Oversigt over ansøgers inkluderede instrumenter til måling af helbredsrelateret livskvalitet

Instrument	Median opfølgningstid og data-cut	Anvendelse	Kilde	Henvi sning til beskrivelse
EORTC QLQ-C30	18,2 mdr. Data-cut-off: 18. Marts 2024	Effekt	DB06	Afsnit 3.1.1
EQ-5D-5L	18,2 mdr. Data-cut-off: 18. Marts 2024	Effekt og nytteværdier	DB06	Afsnit 3.1.2 og 3.2

3.1.1 EORTC QLQ-C30

3.1.1.1 Instrument og studiedesign

EORTC-QLQ-C30 er et sygdomsspecifikt instrument, udviklet til at måle livskvaliteten hos patienter med kræft og er et standardinstrument til at måle helbredsrelateret livskvalitet i kliniske studier inden for onkologi. I DB06-studiet, som er ublindet, blev forskelle i symptomer, funktionsevne og HRQoL målt ved hjælp af EORTC QLQ-30 hos både progressionsfrie og progredierede patienter. Ændring fra baseline og tid til forværring i EORTC QLQ-30 blev inkluderet som sekundære endepunkter. Dataene blev analyseret for både ITT-populationen og HER2-lav-subpopulationen. I afsnit 12.1 findes der en beskrivelse af instrumentet.



3.1.1.2 Dataindsamling

HRQoL-spørgeskemaer blev selvadministreret af patienterne før infusion på cyklus 1, dag 1 (op til -3 dage) samt hver 3. uge (Q3W) i forhold til dosering på cyklus 1, dag 1 og frem til PFS2. Spørgeskemaerne blev også administreret ved afsluttet behandling (EOT) og ved sygdomsprogressionsbesøg, medmindre spørgeskemaet allerede var udfyldt samme dag.

Afsnit 12.2 i bilag giver et overblik over hvor mange besvarelser der er blevet indsamlet ved hvert måletidspunkt. Besvarelsesandelene siden randomisering, fraset ved baseline, er højere i T-DXd-armen (> 70 % indtil uge 31) end i kemoterapiarmen (> 52 % indtil uge 31). Ansøger har ikke redegjort for, hvad årsagen til denne forskel er eller indsendt data, der kan belyse, om patienterne, der besvarer og ikke besvarer spørgeskemaet på udvalgte tidspunkter, har forskellige karakteristika.

EORTC QLQ-C30-data blev opsummeret deskriptivt med hensyn til ændring fra baseline og klinisk relevante ændringer (≥ 10 point fra baseline). *Mixed models for repeated measures* (MMRM) blev anvendt til at estimere ændringer fra baseline i HRQoL-instrumenter.

Tabel 12 giver overblik over samlede antal besvarelser i EQ-5D-5L, der ligger til grund for nytteværdierne i de forskellige helbredsstadier i den sundhedsøkonomiske model.

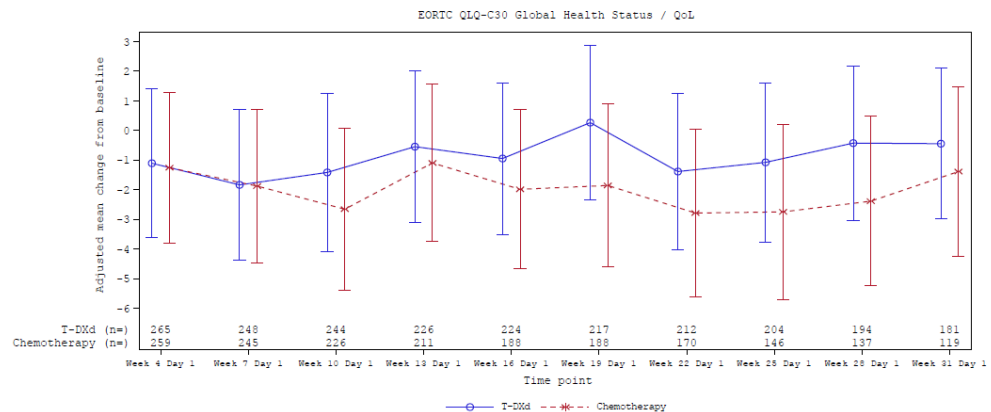
Tabel 12. Overblik over besvarelser fordelt på helbredsstadier

Helbredsstadie	Antal besvarelser i helbredsstadiet		Antal patienter, der har afgivet minimum én besvarelse i helbredsstadiet*	
	N		N	
	T-DXd	Kemoterapi	T-DXd	Kemoterapi
Progressionsfri	■	■	■	■
Progrederet	■	■	■	■

*Det samlede antal patienter med en målbar værdi ved baseline og mindst én målbar opfølgende besvarelse.

3.1.1.3 Resultater

Tabel 36 i afsnit 12.3 opsummerer den gennemsnitlige ændring fra baseline for EORTC QLQ-C30 ved alle tilgængelige besøg [14]. Data præsenteres grafisk i Figur 11.



Figur 11. Gennemsnitlig ændring fra baseline med 95 % CI i EORTC QLQ-C30 GHS/QoL. Baseline er defineret som den sidste vurdering på eller før randomisering, eller før første dosis, hvis vurderingen kun er tilgængelig efter randomisering.

Figur 11 viser, at der ikke var klinisk relevant forskel (forskul på mere end 5-10 point) mellem T-DXd og kemoterapi i den gennemsnitlige GHS/QoL-score over den analyserede periode, som var frem til progression eller uge 31 (justeret gennemsnitlig forskel 1,1 (95 % CI: 1,2; 3,4)). Patienter i behandling med T-DXd scorede generelt højere end patienter i behandling med kemoterapi [14].

3.1.2 EQ-5D-5L

3.1.2.1 Instrument og studiedesign

EQ-5D-5L er et standardiseret og generisk instrument, der anvendes til at måle helbredsrelateret livskvalitet [20]. EQ-5D-5L er Medicinrådets foretrukne instrument til at beskrive helbredsrelateret livskvalitet. Ved indsamling af EQ-5D-5L besvarelser indsamles desuden besvarelser på skalaen EQ-VAS. I afsnit 12.1 findes der en mere detaljeret beskrivelse af EQ-5D instrumentet. Udvikling i patienternes besvarelser ang. deres helbredsrelateret livskvalitet præsenteres både ved brug af EQ-VAS og EQ-5D-indekset, hvor EQ-VAS alene beskriver patienternes oplevede livskvalitet, mens EQ-5D-5L-indekset er vægtet med den generelle befolknings præferencer for patienternes afrapporterede helbredsrelateret livskvalitet.

I DB06-studiet blev EQ-5D-5L målt hos både progressionsfrie og progredierede patienter.

3.1.2.2 Dataindsamling

Spørgeskemaerne blev administreret på samme vis som for EORTC-QLQ-C30, se afsnit 3.1.1.2.

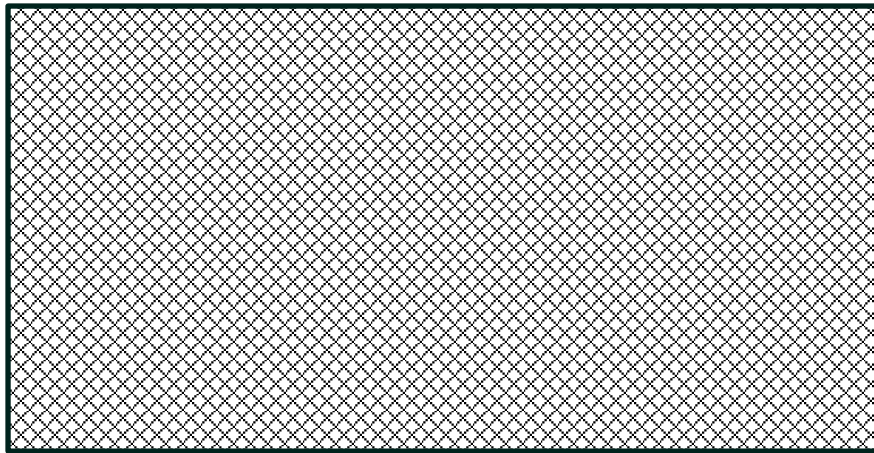
Afsnit 12.2 giver et overblik over hvor mange besvarelser, der er blevet indsamlet ved hvert måletidspunkt. I data observeres samme tendens som for EORTC QLQ-C30 med højere besvarelsesandele i T-DXd-armen end i kemoterapiarmen. Ligesom for EORTC-QLQ-C30 har ansøger ikke redegjort for årsagen til dette.



3.1.2.3 Resultater

Nedenfor præsenteres data fra både EQ-5D-5L-index score (baseret på britiske præferencevægte) samt EQ-VAS. Nyttelværdierne, der er anvendt i modellen, er baseret på danske præferencevægte, se yderligere i afsnit 3.2.

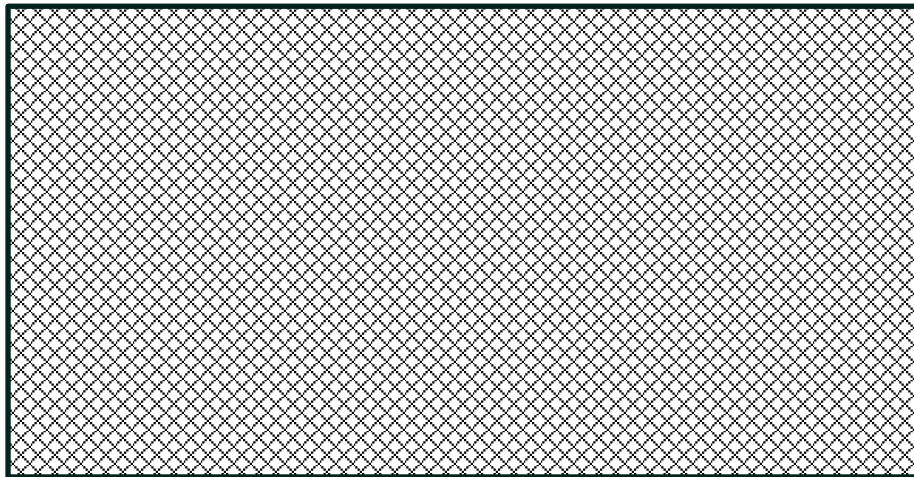
Tabel 37 i afsnit 12.3 opsummerer den gennemsnitlige score i EQ-5D-5L-index score (britiske præferencevægte) ved baseline og alle tilgængelige besøg. Data præsenteres grafisk i Figur 12.



Figur 12. Gennemsnitlig score ved baseline og alle tilgængelige besøg med 95 % CI i EQ-5D-5L-index score (britiske præferencevægte).

For T-DXd-armen ($n = 267$) var den gennemsnitlige score 0,78 (SD = 0,21) ved baseline sammenlignet med 0,77 (SD = 0,21) i kemoterapiarmen ($n = 310$). Data indikerer, at patienter i behandling med T-DXd har en højere helbredsrelateret livskvalitet sammenlignet med patienter i behandling med kemoterapi det første halvår efter opstart på behandling, hvor forskellene er statistisk signifikante på flere måletidspunkter.

Tabel 38 i afsnit 12.3 opsummerer EQ-VAS ved alle tilgængelige besøg. Data præsenteres grafisk i Figur 13.



Figur 13. EQ-VAS med 95 % CI.

3.1.3 Medicinrådets vurdering af instrumenter for helbredsrelateret livskvalitet

EORTC-QLQ-C30-, EQ-5D-5L-data og EQ-VAS, viste at behandling med T-DXd ikke forværede patienternes helbredsrelaterede livskvalitet sammenlignet med behandling med kemoterapi. EQ-5D-5L viste, at patienter i behandling med T-DXd i det første halvår efter opstart på behandling scorede deres livskvalitet højere end patienter i behandling med kemoterapi. Resultatet af målingerne er dog behæftet med væsentlige usikkerheder herunder, at:

- målingerne blev foretaget på dag 1 i hver cyklus før patienterne modtog deres behandling, hvorfor der er risiko for, at eventuelle fald i helbredsrelateret livskvalitet som følge af uønskede hændelser ikke er blevet opfanget.
- besvarelsesandelene er generelt højere i T-DXd-armen. Årsagerne hertil er ukendte.
- det ublindede studiedesign kan generere bias til fordel for T-DXd, da patienterne har været bekendt med, at de har fået tildelt interventionsbehandlingen.
- data tillader ikke en vurdering af, om den højere livskvalitet i T-DXd-armen sammenlignet med kemoterapiarmen skyldes, at andelen af progressionsfrie patienter er højere i T-DXd-armen.

3.2 Nytteværdier

3.2.1 Grundlag for beregning af nytteværdier

Til beregning af nytteværdier anvendes besvarelser fra det generiske instrument EQ-5D-5L indsamlet i DB06. Besvarelserne er konverteret til nytteværdier med danske præferencevægte. Nyttelværdierne 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 [21].



Tabel 13 viser datagrundlaget, som er anvendt til at bestemme af nytteværdierne i ansøgers analyse.

Tabel 13. Grundlag for estimering af nytteværdier

Instrument	Præferencevægte	Kilde	Kort beskrivelse
EQ-5D-5L	DK	DB06	Fra samme studie, der anvendes til at informere klinisk effekt og sikkerhed. Anvendes i alle helbredsstadier.

3.2.2 Beregning af nytteværdier

Ansøger anvender behandlingsspecifikke nytteværdier i det progressionsfrie stadie. Dette skyldes at ansøger mener, at behandlingsspecifikke nytteværdier bedst reflekterer livskvaliteten for patienter i behandling med T-DXd, da disse patienter både har bedre responsrater og oplever andre uønskede hændelser. Ansøger finder ligeledes, på baggrund af deres regressionsmodel, at der er en statistisk signifikant forskel i nytteværdierne mellem behandlingsarmene i PF. Efter patienterne progredierer, anvender ansøger samme nytteværdi i begge behandlingsarme. Ansøger mener, at det er et konservativt valg, da nytteværdien i T-DXd-armen ellers ville være højere end i kemoterapiarmen.

Ansøger har estimeret nytteværdierne som anvendes i analysen vha. lineær mixed effects model. For PF anvender ansøger en regressionsmodel med progressionsstatus og behandlingsarm som forklarende variable, hvorfra den gennemsnitlige nytteværdi for hver af behandlingsarmene under progressionsfri sygdom er udledt. For PD anvendes en anden model med progressionsstatus uden behandlingsarm.

Ansøger antager, at manglende data er missing-at-random (MAR) uden begrundelse herfor.

3.2.3 Resultater for nytteværdier

De nytteværdier, som anvendes i ansøgers analyse, fremgår af Tabel 14.

Tabel 14. Anvendte nytteværdier i ansøgers analyse

Helbredsstadie	Nytteværdi (95 % CI)	Instrument, præferencevægt	Kilde
Progressionsfri – T-DXd*	0,871 (0,866; 0,875)	EQ-5D-5L, DK	DB06
Progressionsfri – Kemoterapi*	0,850 (0,844; 0,855)	EQ-5D-5L, DK	DB06



Helbredsstadie	Nytteværdi (95 % CI)	Instrument, præferencevægt	Kilde
Progredieret sygdom	0,822 (0,812; 0,832)	EQ-5D-5L, DK	DB06

*Hvis der anvendes samme nytteværdi for de to behandlingsarme i det progressionsfrie stadie er denne 0,862. Nytteværdien er udledt af samme regressionmodel, som anvendes til at estimere nytteværdien ved progredieret sygdom.

3.2.4 Medicinrådets vurdering af nytteværdier

Medicinrådet vurderer, at datagrundlaget for og tilgangen til beregning af nytteværdierne, herunder anvendelsen af studiedata med EQ-5D-5L og danske præferencevægte, er tilstrækkeligt. Samtidig vurderes det, at faldet imellem stadierne er sammenligneligt med faldet i nytteværdierne som følge af progression, som er observeret og anvendt i tidligere vurderinger af lægemidler til behandling af metastatisk brystkræft. Det bemærkes dog, at der i lignende sager ikke er anvendt behandlingsspecifikke nytteværdier i det progressionsfrie stadie, og at den estimerede stadiespecifikke nytteværdi i dette stadie er på niveauet med lignende sager.

På baggrund af dette og at Medicinrådet vurderer, at der er væsentlig usikkerhed forbundet med resultatet af målingerne ang. helbredsrelateret livskvalitet (se afsnit 3.1.3), vælger Medicinrådet at anvende den stadiespecifik nytteværdi på 0,862 i det progressionsfrie stadie i begge behandlingsarme. Da der er usikkerhed ang. nytteværdierne, og de kliniske data indikerer at livskvalitet kan være højere blandt de patienter, som behandles med T-DXd udføres en følsomhedsanalyse, hvor de behandlingsspecifikke nytteværdier anvendes i det progressionsfrie stadie. Resultatet af følsomhedsanalysen fremgår af Tabel 27.

4. Sundhedsøkonomisk analyse

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

4.1 Grundantagelser

Den sundhedsøkonomiske analyse er udført med et begrænset samfundsperspektiv, hvor omkostninger og effekter er diskonteret med en årlig rate på 3,5 % efter det første år. Ansøger har herudover anvendt aldersjustering af nytteværdier (se afsnit 3.2.1) og justeret OS-fremskrivningerne med den danske baggrunds dødelighed (se afsnit 2.3.4). Disse antagelser er alle i overensstemmelse med Medicinrådets metodevejledning.

Den gennemsnitlige alder for patienterne ved opstart af behandling i DB06-studiet var 58,2 år, og ansøger vælger at anvende en tidshorisont på 30 år i den sundhedsøkonomiske analyse.



Ansøger argumenterer for, at 30 år er en lang nok tidshorisont til, at alle væsentlige forskelle i sundhedsmæssige gevinster og omkostninger vil blive inkluderet i analysen.

Ansøger anvender en cykluslængde på 3 uger, fordi T-DXd administreres hver 21. dag. Der anvendes halvcyklus-korrektion, dog ikke ifm. beregningen af lægemiddel- og administrationsomkostningerne.

Medicinrådets vurdering af grundantagelser

Medicinrådets anvender ansøgers grundantagelser.

4.2 Model

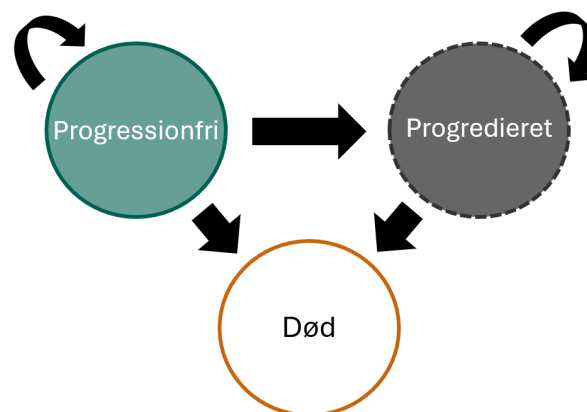
4.2.1 Datagrundlag

Analysen er baseret på data fra DB06-studiet. Data for PFS-, OS- og helbredsrelateret livskvalitet er allerede beskrevet i afsnit 2.3.3, 2.3.4, 2.3.4 og 3.2. Data for behandlingsvarigheden af 1. linjebehandling (*time to discontinuation* (TTD)) og sikkerhed, beskrives i 4.2.2 og 4.3.4.

4.2.2 Modeltype og modelstruktur

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

Strukturen i den sundhedsøkonomiske model er illustreret i Figur 14.



Figur 14. Modelstrukturen i ansøgers model

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

- **Progressionsfri sygdom (PF):** Patienten er progressionsfri. Alle patienter modtager initialt behandling med enten T-DXd eller kemoterapi.
- **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 patienternes bevægelse gennem modellen modelleres på baggrund af de ekstrapolerede OS- og PFS-data fra DB06-studiet, se afsnit 2.3.42.3.3 og 2.3.4.

Patienternes tid i PF-stadiet bestemmes ud fra den modellerede kurve for PFS, mens de modelleret TTD-data (se nedenfor) anvendes til at estimere, hvor længe patienterne modtager aktiv behandling med enten T-DXd eller kemoterapi. Den samlede tid, patienterne befinder sig i PD-stadiet, estimeres ud fra de modellerede PFS- og OS-kurver som den andel patienter, der hverken befinder sig i PF-stadiet eller i stadiet død. Andelen af patienter i stadiet død estimeres på baggrund af den modellerede OS-kurve.

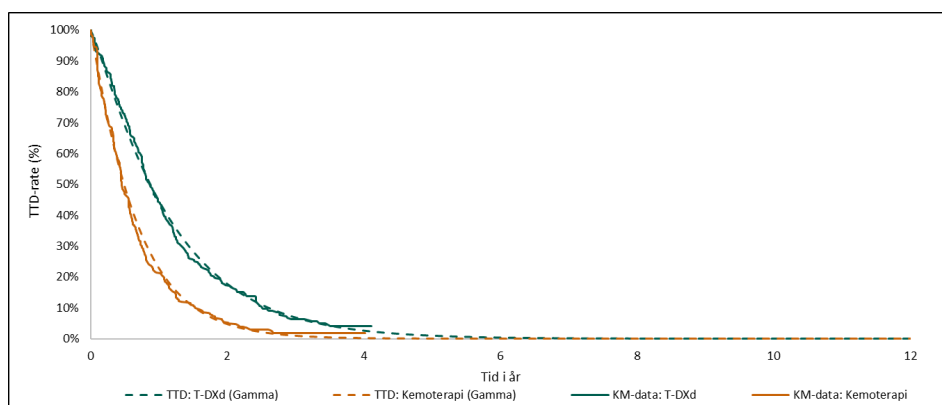
Behandlingsvarighed

Til at estimere den gennemsnitlige behandlingsvarighed med hhv. T-DXd og kemoterapi anvender ansøger TTD-data fra DB06-studiet.

Ansøger vurderer på baggrund af kumulative hazard plots og Schoenfeld-residualerne, at der ikke er proportionale hazards mellem behandlingsarmene og modellerer derfor TTD-data for T-DXd og kemoterapi med uafhængige modeller.

Til at ekstrapolere de observerede TTD-data for T-DXd- og kemoterapiarmen har ansøger testet 7 standard parametriske fordelinger, se Figur 24 og Figur 25 i bilag 11.5.

Ansøger har valgt at anvende gamma-fordelingen til at ekstrapolere TTD-data for begge arme, se Figur 15. Ansøger vurderer, at eksponentiel-, Weibull-, Gompertz-, generaliseret gamma- og gamma-fordelingerne har det bedste statistiske fit i begge behandlingsarme. Blandt disse vælger ansøger at anvende gamma-fordelingen, da denne fordeling giver den mindste forskel mellem TTD-kurven og PFS-kurven, hvilket ansøger vurderer er klinisk mest plausibelt, da T-DXd som udgangspunkt administreres frem til progression.



Figur 15. Ansøgers estimerede og ekstrapolerede behandlingsvarighed for T-DXd og kemoterapi

Medicinrådets vurdering af modeltype og modelstruktur

Medicinrådet anvender ansøgers modelstruktur og antagelser vedr. modellering af TTD-kurverne.

Tabel 9 viser den gennemsnitlige behandlingsvarighed, tid i henholdsvis PF- og PD-stadiet samt OS for hver behandlingsarm, som estimeres i Medicinrådets hovedanalyse.



Tabel 915. Gennemsnitlig behandlingsvarighed, samt patienternes gennemsnitlige tid i PF- og PD-stadiet samt OS i år i Medicinrådets hovedanalyse, ikke-diskonterede tal

Behandling	Behandlings- varighed, år	PF, år	PD, år	OS, år
T-DXd	1,2	1,5	1,6	3,1
Kemoterapi	0,7	1,1	1,7	2,8

OS = Samlet overlevelse; PD = progredieret sygdom; PF = Progressionsfri sygdom.

4.3 Omkostninger

I den sundhedsøkonomiske analyse inkluderer Medicinrådet lægemiddelomkostninger, administrationsomkostninger, monitoreringsomkostninger, bivirkningsomkostninger, omkostninger til efterfølgende behandling og patientomkostninger.

Det er særligt omkostninger relateret til behandling med T-DXd, som har betydning for analysen resultat. De inkrementelle omkostninger reduceres dog af, at en stor andel af patienterne i kemoterapiarmen også forventes at modtage T-DXd som efterfølgende behandling.

4.3.1 Lægemiddelomkostninger

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

Dosis af T-DXd og kemoterapi, som er anvendt i ansøgers analyse, er beskrevet i 2.2.2, 02.2.3 og Tabel 16. På baggrund af DB06-studiet, antager ansøger, at andelen af patienter i kemoterapiarmen som modtager capecitabin, paclitaxel og nab-paclitaxel er hhv. 60 %, 16 % og 24 %.

Til at beregne lægemiddelomkostninger anvender ansøger RDI'en fra DB06-studiet, hvor RDI'en var på 92,9 %, ■■■■ %, ■■■■ % og ■■■■ % for hhv. T-DXd, capecitabin, paclitaxcel og nab-paclitaxel, se Tabel 16. Ansøger oplyser, at virksamheden ikke har adgang til konkret information ang. dosisfordelingen fra DB06-studiet på tværs af doser/pakninger og pauseringer, men har eftersendt oplysninger ang. andel, der oplevede dosisforsinkelser, dosisreduktioner og dosisafbrydelser. Ansøger oplyser, at RDI'en både inkluderer dosisreduktion og pauseringer.

Tabel 16. Lægemiddeloplysninger anvendt i ansøgers model

Lægemiddel (administrationsvej)	Dosis	Frekvens	RDI
T-DXd (i.v.)	5,4 mg/kg	På dag 1 i hver 21-dages behandlingsserie	92,9 %
Capecitabin (p.o.)	1250 mg/m ²	To gange dagligt i 14 dage, efterfulgt af én uges pause	■■■■



Lægemiddel (administrationsvej)	Dosis	Frekvens	RDI
Paclitaxel (i.v.)	175 mg/m ²	På dag 1 i hver 21-dages behandlingsserie	■
Nab-paclitaxel (i.v.)	260 mg/m ²	På dag 1 i hver 21-dages behandlingsserie	■

i.v.= intravenøst; p.o.= peroralt; RDI = Relativ dosisintensitet

Ansøger antager, at det vil være muligt at administrerer T-DXd og kemoterapi uden spild ifm. 50 % af aminationerne, mens der i forbindelse med administration af de øvrige aminationer forventes at være spild. Det antages, at der ikke vil være et spild ifm. behandling med capecitabin.

Til at beregne spildet ved administration af T-DXd og kemoterapi anvender ansøger en normalfordeling omkring den gennemsnitlige vægt og *body surface area* (BSA) fra DB06-studiet på hhv. 65,1 kg og 1,7 m².

Hvis der kan anvendes forskellige pakningskombinationer til at opnå en specifik dosis, anvendes i modellen den, som er forbundet med de færreste omkostninger. Dette gælder dog ikke ifm. beregning af omkostningerne til capecitabin, hvor den billigste pris pr. mg multipliceres med BSA'en på 1,7 m².

Medicinrådets vurdering af lægemiddelomkostninger

Medicinrådet bemærker, at patienterne i DB06-studiet vejer betragteligt mindre end en gennemsnitlig dansk kvinde på 45-64 år, som i gennemsnit vejer ca. 74 kg [22]. Medicinrådet vurderer dog, at en gennemsnitlig kvinde med metastatisk brystkræft, som vil være kandidat til indeværende indikation, vil veje mindre, og justerer derfor patienternes gennemsnitsvægt til 71 kg og BSA til 1,82 m² (estimeret på baggrund af Mosteller-formlen og information om, at en gennemsnitlig dansk kvinde på 45-64 år er 167,2 cm høj [22]). Da der er usikkerhed omkring vægten for en gennemsnitlige patient i dansk klinisk praksis udføres der én følsomhedsanalyse, hvor højden fastholdes, men vægten øges til 74 kg og BSA derfor øges til 1,85 m². Resultatet af denne følsomhedsanalyse fremgår af Tabel 27.

Som beskrevet i afsnit 2.2.3 forventes det i dansk klinisk praksis, at ca. 70 % og ca. 30 % af patienterne i kemoterapiarmen vil modtage behandling med hhv. capecitabin og paclitaxel. Capecitabin bliver i dansk klinisk praksis administreret oralt som 1000 mg/m² to gange dagligt i 14 dage efterfulgt af en uges pause, mens paclitaxel administreret intravenøst som 80 mg/m² per uge. Medicinrådets hovedanalyse tilpasses dansk klinisk praksis.

Medicinrådet har ikke haft adgang til de data fra DB06, som er anvendt til at beregne RDI'en for T-DXd, men forventer på baggrund af klinisk erfaring, at langt størstedelen af reduktionen i RDI'en skyldes dosisreduktioner. I DB06-studiets T-DXd-arm oplevede 18,9 % af patienterne at blive dosisreduceret 1 gang, mens 7,4 % oplevede at blive dosisreduceret to gange.



Medicinrådet forventer på baggrund af klinisk erfaring, at der vil være en større andel af patienterne, som vil blive dosisreduceret i dansk klinisk praksis, end det blev observeret i studiet. Dette skyldes, at man i dansk klinisk praksis vil give behandling til en bredere og måske ældre patientpopulation end i DB06. Det antages derfor, at 40 % oplever at blive dosisreduceret indenfor de første 5 behandlingsserier med T-DXd, hvor 26,5 % og 13,5 % oplever at blive dosisreduceret til hhv. 4,4 mg/kg og 3,2 mg/kg indenfor de første 5 serier af behandlingen. Andelen, der bliver dosisreduceret, antages at falde lineært frem til 5. behandlingsserie og antages herefter at forblive konstant. Dette giver en RDI på 90,8 %, som anvendes i Medicinrådets hovedanalyse. Medicinrådet bemærker, at det er usikkert om effekten af T-DXd vil blive reduceret som følge af den lavere RDI relativt til den som blev observeret i DB06. Der udføres derfor en følsomhedsanalyse, hvor RDI'en på 92,9 % fra DB06-studiet anvendes. Resultatet af analysen fremgår af Tabel 27.

Spildet forbundet med behandling med T-DXd vil i dansk klinisk praksis afhænge af patientvolumen samt graden af planlægning og koordinering af behandlingsforløb på de enkelte hospitaler. For at sikre, at den sundhedsøkonomiske analyse afspejler det forventede spild i dansk klinisk praksis bedst muligt, har Medicinrådet valgt at basere beregningen af spild på konkret data fra to danske hospitaler, som har hhv. ét med høj og ét med lav produktionsvolumen. På baggrund af disse data estimerer Medicinrådet, at et vægtet gennemsnitligt spild ved administration af T-DXd vil medføre et ekstra forbrug af T-DXd på ca. 6,5 % ifm. hver 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 for patienterne, når størrelsen på spildet i praksis kendes. Medicinrådet beregner derfor lægemiddelomkostningerne for T-DXd som $(\text{gennemsnitsvægt} \cdot \text{dosis} \cdot \text{pris per mg.}) \cdot \text{RDI} \cdot 106,5 \%$. 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 27.

Medicinrådet anvender ansøgers antagelse om, at det vil være muligt at give kemoterapi uden spild ifm. 50 % af administrationerne, mens der for de øvrige 50 % af administrationerne forventes at være spild. Ændringer i denne antagelse (fx ingen eller 100 % spild ifm. hver administration) har minimal indflydelse på analysens resultat og der præsenteres derfor ikke en følsomhedsanalyse ang. dette.

For paclitaxel anvendes ansøgers metode til at estimere spild. For at sikre, at dosis for capecitabin afspejler de tilgængelige pakningskombinationer anvendes en normalfordeling af patienternes BSA med en middelværdi på 1,82 jf. tilpasning til dansk klinisk praksis ovenfor og en standardafvigelse på 0,19 taget fra DB06. Denne fordeling bruges til at beregne dosisfordelingen og hermed fordeling på de pakningskombinationer, der bedst sikrer, at patienterne modtager korrekt dosis til den laveste pris.

Medicinrådet udskifter AIP med sygehusapotekernes indkøbspris (SAIP), se Tabel 39 i bilag 13.1.



4.3.2 Administrationsomkostninger

Ansøger inkluderer omkostninger forbundet med administration af de lægemidler, der bliver administreret intravenøst (T-DXd, paclitaxel og nab-paclitaxel). Til at estimere enhedsomkostningen forbundet med én administration anvender ansøger DRG-taksten for et ambulant besøg på 1.578 DKK (DRG 2025: 09MA98) [19]. Ansøger antager, at der ikke er nogen omkostninger forbundet med oral administration af capecitabin.

Medicinrådets vurdering af administrationsomkostninger

Medicinrådet anvender ansøgers tilgang og antagelser vedrørende estimering af omkostninger forbundet med administration, men antager jf. forrige afsnit at paclitaxel administreres ugentligt.

4.3.3 Monitoreringsomkostninger

Ansøger antager, at patienter går til regelmæssig opfølgning på behandling hver 3. måned og at monitoreringsomkostninger er ens, uanset hvilket behandling patienten modtager og hvilket helbredsstadie patienten befinder sig i. Monitoreringen består af konsultation hos onkolog, blodprøver, kardiologisk undersøgelse og CT-skanning. Ansøger anvender 2025 DRG-takster til at estimere omkostningerne og antager at omkostninger til blodprøver er inkluderet i de øvrige besøg. De anvendte enhedsomkostninger fremgår af Tabel 17.

Tabel 17. Omkostninger til monitorering anvendt i ansøgers hovedanalyse

Besøg	Frekvens i PF- og PD-stadiet	Enhedsomkostning, DKK	Kilde [19]
Konsultation ved onkolog	Hver 3. måned	1.578	DRG 2025: 09MA98
Blodprøve	Hver måned	0	-
Kardiologisk undersøgelse	Hver 3. måned	2.111	DRG 2025: 05PR04, Kardiologisk undersøgelse, udvidet
CT-skanning	Hver 3. måned	2.401	DRG 2025: 30PR07, CT-skanning, ukompliceret

PD = progredieret sygdoms ; PF = progressionsfrie

Medicinrådets vurdering af monitoreringsomkostninger

Medicinrådet anvender ansøgers tilgang og antagelser vedrørende estimering af omkostninger forbundet med monitorering.

4.3.4 Omkostninger til håndtering af uønskede hændelser

Ansøger har inkluderet omkostninger til håndtering af uønskede hændelser ved behandling med henholdsvis T-DXd og kemoterapi. Ansøger anvender de rapporterede frekvenser for uønskede hændelser af grad ≥ 3 fra DB06-studiet med incidens $\geq 2\%$ i mindst én af behandlingsarmene, samt ILD og nedsat LVEF, uanset incidens.



Ansøger anvender 2025 DRG-takster til at estimere ressourceforbruget forbundet med håndtering af uønskede hændelser. Frekvenserne og omkostningerne til håndtering af uønskede hændelser, som er anvendt i ansøgers analyse, fremgår af Tabel 40 i bilag 13.2. Omkostningerne er inkluderet som en engangsomkostning i modellens første cyklus, og de samlede omkostninger estimeres til at være 1.445 DKK og 721 DKK i hhv. T-DXd og kemoterapiarmen.

Medicinrådets vurdering af omkostninger til håndtering af uønskede hændelser

Medicinrådet anvender ansøgers tilgang og antagelser vedrørende estimering af omkostninger forbundet med uønskede hændelser.

4.3.5 Efterfølgende behandlinger

Ansøger har inkluderet lægemiddel- og administrationsomkostninger forbundet med efterfølgende behandlinger og har, jf. Medicinrådets metodevejledning for vurdering af nye lægemidler, estimeret lægemiddelomkostninger på baggrund af AIP [12].

Ansøger antager, på baggrund af data ang. andelen der har modtaget efterfølgende behandling efter progression i DB06-studiet, at henholdsvis ■■■ % og ■■■ % af patienterne i hhv. T-DXd- og kemoterapiarmen vil modtage efterfølgende behandling med enten capecitabin, eribulin, paclitaxel og/eller vinorelbin. Patienterne i kemoterapiarmen kunne herudover også modtage efterfølgende behandling med T-DXd.

I DB06-studiet modtog ■■■ % af patienterne i kemoterapiarmen efterfølgende behandling med T-DXd. Ansøger argumenterer for, at andelen, som i dag modtager T-DXd i dansk praksis, er betydelig højere, da behandlingen nu er godkendt som efterfølgende behandling til størstedelen af de patienter, som i studiet har modtaget kemoterapi. Det antages derfor, at det kun er andelen af patienter med HER2-ultralav (11,2 %), som ikke efterfølgende vil modtage T-DXd, og estimerer hermed, at ■■■ % af de patienter, som modtager efterfølgende behandling i kemoterapiarmen, vil modtage T-DXd. Ansøgers antagelser ang. fordelingen til de forskellige efterfølgende behandlinger, fremgår af Tabel 18. Da det antages at patienterne kan modtage flere linjer med efterfølgende behandlinger, overstiger summen af behandlingerne 100 %.

Ansøger antager, at den gennemsnitlige behandlingsvarighed for kemoterapierne er mellem 4 og 8 cyklusser á 21-dages varighed. Antagelserne bygger på den mediane tid til progression eller PFS, som er angivet i EMAs produktresuméer for det respektive lægemiddel. For T-DXd antages det, at den gennemsnitlige behandlingsvarighed er 15,8 cyklusser á 21-dages varighed. Dette er baseret på den modellerede gennemsnitlige behandlingsvarighed i Medicinrådets vurdering af T-DXd til behandling af voksne patienter med ikke-resektabel eller metastatisk ER+/HER2-lav brystkræft, som tidligere har fået kemoterapi i metastatisk regi eller har udviklet sygdomsrecidiv under eller inden for 6 måneder efter endt adjuverende kemoterapi [13].

For lægemidler, der doseres efter vægt, anvender ansøger en gennemsnitlig vægt på 65,1 kg. For lægemidler doseret efter BSA anvendes en gennemsnitlig BSA på 1,7 m².



På baggrund af data fra DB04-studiet antages en RDI på mellem ■ % og ■ %, se Tabel 18. Ansøger antager herudover, at der vil være spild ifm. 50 % af de intravenøse behandlinger og ingen spild ved behandlinger, der administreres oralt.

Dosis og frekvens for T-DXd, capecitabin, paclitaxel og nab-paclitaxel følger samme antagelser som ved førstelinjebehandlingen, se Tabel 16 i afsnit 4.3.1. For vinorelbin anvender ansøger en dosis på 60 mg/m², som administreres intravenøst én gang om ugen. For eribulin anvendes en dosis på 1,2 mg/m², som administreres intravenøst på dag 1 og 8 i hver 21-dages cyklus.

Ansøger har inkluderet administrationsomkostninger for T-DXd, paclitaxel, eribulin samt vinorelbin og antager, at disse behandlinger kræver hhv. et, et, to og tre administrationsbesøg på hospitalet per behandlingsserie á 21-dage. Til at estimere enhedsomkostningen forbundet med én administration anvender ansøger en DRG-takst på 1.578 DKK (DRG 2025: 09MA98) [19]. Ansøger antager, at der ikke er nogen omkostninger forbundet med oral administration af capecitabin.

Omkostninger til efterfølgende behandlinger er lagt ind som en engangsomkostning og tilskrive alle patienter i hver cyklus, der forlader det progressionsfri stadie.

Tabel 18. Lægemiddeloplysninger anvendt ifm. efterfølgende behandling i ansøgers analyse

Efterfølgende behandling (administrationsvej)	Andel der modtager de forskellige efterfølgende behandlinger i hver behandlingsarm		Gennemsnitlig behandlingsvarighed, antal serier á 21-dage	RDI
	T-DXd	Kemoterapi		
Capecitabin (p.o)	58,7 %	29,0 %	5	■
Eribulin (i.v.)	21,2 %	30,9 %	6	■
Paclitaxel (i.v.)	47,8 %	32,8 %	8	■
Vinorelbin (i.v.)	12,8 %	13,6 %	4	■
T-DXd (i.v.)	0,0 %	88,8 %	15,8	■

i.v.= intravenøst; p.o.= peroralt; RDI = Relativ dosisintensitet

Medicinerådets vurdering af efterfølgende behandlinger

Medicinerådet forventer at 90 % af de patienter, som progredierer, vil modtage efterfølgende behandling i dansk klinisk praksis. I modellen tilskrives omkostningerne til efterfølgende behandling til alle patienter, der forlader PF-stadiet, uanset om de dør eller progredierer. I studiet døde 2,5 % og 5,6 % inden progression i hhv. T-DXd- og kemoterapiarmen. For at tage højde for dette, antages det i Medicinerådets hovedanalyse, at 87,8 % $((1-0,025) * 0,9)$ og 85,0 % $((1-0,056) * 0,9)$ modtager efterfølgende behandling i hhv. T-DXd- og kemoterapiarmen.



Som beskrevet i afsnit 2.3.4 vurderer Medicinrådet, at ca. 85 % af de patienter, som modtager efterfølgende behandling i kemoterapiarmen, vil modtage T-DXd. De øvrige 15 % forventes at blive tilbudt en anden behandling, pga. de har HER2-ultralav brystkræft (og dermed ikke kan behandles med T-DXd jf. den EMA-godkendte indikation til patienter, der er progredieret på kemoterapi), eller fordi de af anden årsag fravælger behandlingen. Medicinrådet inkluderer kun omkostninger til den første efterfølgende behandlingslinje, da det er vanskeligt at kvantificere fordelingen i de behandlingslinjer, som kommer herefter, samtidig med at det forventes, at omkostningerne til disse er nogenlunde sammenlignelige i de to arme. Fordelingen til behandlingerne i den efterfølgende linje, som er anvendt i Medicinrådets analyse, fremgår af Tabel 19.

Medicinrådet anvender i hovedanalysen de gennemsnitlige behandlingsvarigheder, som ansøger har angivet. Medicinrådet er dog usikker på, i hvilket omfang den anvendte behandlingsvarighed for T-DXd i kemoterapiarmen afspejler den effekt, som estimeres efter progression i Medicinrådets hovedanalyse. Medicinrådet vælger derfor at udføre en følsomhedsanalyse, hvori behandlingsvarigheden for T-DXd i efterfølgende behandlingslinje nedjusteres til 14 cykler (≈ 10 % reduktion). Resultatet af følsomhedsanalysen fremgår af Tabel 27.

Medicinrådet anvender samme RDI for T-DXd i efterfølgende behandlingslinje som i det progressionsfrie stadie, da denne er estimeret på baggrund af nuværende klinisk erfaring med T-DXd, som netop anvendes i den efterfølgende behandlingslinje. For at teste analysens følsomhed over ændring i RDI'en udføres der en følsomhedsanalyse, hvor RDI'en for T-DXd sættes lig RDI'en for T-DXd i DB06. Resultatet af følsomhedsanalyserne fremgår af Tabel 27.

Medicinrådet anvender en normalfordeling omkring BSA'en på $1,82 \text{ m}^2$ til at estimere hvilken pakningskombination og/eller spild, der vil være ifm. de enkelte behandlinger. For de intravenøse behandlinger antages det, at der vil være spild ifm. 50 % af behandlinger, dog ikke for T-DXd, hvor der anvendes samme antagelser til udregning af lægemiddelomkostningerne, som er beskrevet i afsnit 4.3.1. Der inkluderes ingen spild ved behandlinger, der administreres oralt. I dansk klinisk praksis administreres vinorelbin oralt som 60 mg/m^2 i første serie, derefter 80 mg/m^2 en gang om ugen. Dosis rettes derfor til dette i Medicinrådets analyse, og der inkluderes ingen administrationsomkostninger ifm. denne behandling.

Tabel 19. Fordeling til efterfølgende behandling anvendt i Medicinrådets analyse

Efterfølgende behandling (administrationsvej)	Andel der modtager de forskellige efterfølgende behandlinger i hver behandlingsarm		RDI
	T-DXd	Kemoterapi	
Capecitabin (p.o)	40 %	3,7 %	■
Eribulin (i.v.)	28 %	3,7 %	■



Efterfølgende behandling (administrationsvej)	Andel der modtager de forskellige efterfølgende behandlinger i hver behandlingsarm		RDI
	T-DXd	Kemoterapi	
Paclitaxel (i.v.)	28 %	3,7 %	■
Vinorelbin (p.o.)	4 %	4 %	■
T-DXd (i.v.)	0 %	85 %	■

i.v.= intravenøst; p.o.= peroralt

4.3.6 Patientomkostninger

Ansøger inkluderer patientomkostninger relateret til besøg hos onkolog, kardiologisk undersøgelse og CT, som hver antages at vare 60 minutter inkl. ventetid og transporttid. Det gennemsnitlige antal aktiviteter per cyklus er i modellen sat lig 0,69 uanset sygdomsstadie. Herudover inkluderer ansøger tid til administration af de forskellige lægemidler. For T-DXd, paclitaxel og nab-paclitaxcel antages administrationstiden pr. serie á 21-dage at være hhv. 0,5, 3 og 0,5 timer, så længe patienten er i behandling. Det antages desuden, at der forbruges 0,5 timer ugentligt på administration af de efterfølgende behandlinger i PD-stadiet.

Ansøger har inkluderet transportomkostninger hver 3. uge, da det antages, at patienten skal modtage intravenøs behandling med denne frekvens. Det antages desuden, at eventuelle monitoreringsaktiviteter vil ske ved samme besøg.

Der anvendes en enhedsomkostning for patienttid på 188 DKK pr. time og transportomkostninger på 151,6 DKK pr. besøg.

Medicinrådets vurdering af patientomkostninger

Medicinrådet antager, at administrationstiden for paclitaxcel er 1 time, og at patienterne besøger hospitalet to gange hver 3. uge. Der inkluderes herudover 90 min patienttid ifm. hver transport.

4.4 Opsummering af ændringer fra ansøgers analyse til Medicinrådets hovedanalyse

Medicinrådet har foretaget ændringer til ansøgers oprindelige analyse, disse fremgår af Tabel 20.



Tabel 20. Forskelle mellem ansøgers analyse og Medicinrådets hovedanalyse

Antagelser	Ansøger	Medicinrådet	Henvisning
PFS i T-DXd-arm	Log-logistisk	Generaliseret Gamma	Afsnit 2.3.3
PFS i kemoterapiarmen	Log-logistisk	Eksponentiel	Afsnit 2.3.3
Parametriske modeller for OS	Afhængige modeller	Separate modeller	Afsnit 2.3.4
OS i T-DXd-armen	Log-logistisk	Weibull	Afsnit 2.3.4
OS i kemoterapiarmen	Log-logistisk	Generaliseret Gamma	Afsnit 2.3.4
Korrektion af OS-kurven i T-DXd-armen	Ingen	Korrigeres, så andelen i live ikke i T-DXd-armen kan være lavere end andelen i kemoterapiarmen	Afsnit 2.3.4
Nytteværdier i det progressionsfrie stadie	Behandlingsspecifikke	Stadiespecifikke	Afsnit 3.2
Gennemsnitlig vægt og BSA	Vægt: 65,1 kg BSA: 1,7 m ²	Vægt: 71 kg BSA: 1,82 m ²	Afsnit 4.3.1
Fordeling til kemoterapi i komparator-armen	60 % capecitabin 16 % paclitaxel 24 % nab-paclitaxel	70 % capecitabin 30 % paclitaxel	Afsnit 4.3.1
Dosering af capecitabin og paclitaxel	Se Tabel 16	Se afsnit 4.3.1	Afsnit 4.3.1
RDI for T-DXd	92,9 % fra DB06-studiet	90,8 % (antagelse som bygger på dansk klinisk praksis)	Afsnit 4.3.1
Spild for T-DXd	Vægtfordeling anvendes og antagelse om 50 % administreres uden spild og 50 % administreres med spild	Gennemsnitlig vægt og data for fra dansk klinisk praksis anvendes	Afsnit 4.3.1
Lægemiddelomkostning er til capecitabin	Gennemsnitlig vægt og billigste pris pr. mg	Normalfordeling omkring BSA til at bestemme den gennemsnitlige dosis/pakningskombination	Afsnit 4.3.1



Antagelser	Ansøger	Medicinrådet	Henvisning
Andel der modtager efterfølgende behandling	T-DXd-arm: 89,7 % Kemoterapiarm: 88,8 %	T-DXd-arm: 87,8 % Kemoterapiarm: 85,0 %	Afsnit 4.3.5
Andel der modtager de forskellige efterfølgende behandlinger	Se Tabel 18	Se Tabel 19	Afsnit 4.3.5
Lægemiddel-omkostninger til efterfølgende behandling	Gennemsnitlig vægt og BSA	Normalfordeling omkring vægt og BSA	Afsnit 4.3.5
Dosering af vinorelbin	60 mg/m ² intravenøst én gang om ugen	60 mg/m ² oralt i første serie, derefter 80 mg/m ² oralt en gang om ugen	Afsnit 4.3.5
RDI for T-DXd i efterfølgende behandlingslinje	RDI for T-DXd fra DB04-studiet (94 %), se Tabel 18	RDI sat ens lig den, som anvendes i det progressionsfrie-stadie (90,8 %), se Tabel 19	Afsnit 4.3.5
Patientomkostninger	Se afsnit 4.3.6	Se afsnit 4.3.6	Afsnit 4.3.6
Patientantal og markedsopdag	Patientantal: 196 i år 1 stigende til 200 i år 5 Markedsopdag: 45 % i år 1 stigende til 65 % i år 5	Patientantal: 240 Markedsopdag: 80 % i år 1-5	Afsnit 5.1
Budgetkonsekvenser	Se afsnit 5.2	Se afsnit 5.2	Se afsnit 5.2

4.5 Resultater

4.5.1 Resultat af Medicinrådets hovedanalyse

Medicinrådet estimerer, at de inkrementelle omkostninger mellem T-DXd og kemoterapi er ca. [REDACTED] DKK, mens QALY-gevinsten er ca. 0,24 QALY (0,28 leveår). Det svarer til en inkrementel omkostningseffektivitetsratio (ICER) på ca. [REDACTED] DKK pr. QALY. Er analysen udført med AIP, bliver de inkrementelle omkostninger ca. 409.000 DKK, hvilket resulterer i en ICER på ca. 1.708.000 DKK pr. QALY.

Resultaterne af Medicinrådets hovedanalyser er præsenteret Tabel 21. Hovedanalysen er forbundet med væsentlig strukturel usikkerhed, se afsnit 4.6.



Tabel 21. Resultatet af Medicinrådets hovedanalyse, diskonterede tal

	T-DXd	Kemoterapi	Forskel
Lægemiddelomkostninger	■	■	■
Administrationsomkostninger	32.565	17.393	15.171
Monitoreringsomkostninger	71.183	64.607	6.576
Omkostninger til håndtering af uønskede hændelser	1.445	721	724
Efterfølgende behandling	■	■	■
Patientomkostninger	54.931	49.278	5.653
Totale omkostninger	■	■	■
Totale leveår	2,92	2,65	0,27
Totale QALY	2,46	2,22	0,24

Forskel i omkostninger pr. vundet leveår	Beregnet med AIP: 1.516.180 DKK
	Beregnet med SAIP: ■ DKK
Forskel i omkostninger pr. vundet QALY (ICER)	Beregnet med AIP: 1.707.790 DKK
	Beregnet med SAIP: ■ DKK

4.5.2 Medicinrådets følsomhedsanalyser

Deterministiske følsomhedsanalyser

Medicinrådet udfører en række deterministiske følsomhedsanalyser, men gør opmærksom på, at det med disse ikke er muligt at belyse den grundlæggende strukturelle usikkerhed, som er forbundet med resultatet af hovedanalysen, se afsnit 2.3.4 og 4.6.

Resultaterne af analysen er meget følsomme overfor selv mindre ændringer, da QALY-gevinsten er relativt lav. Dette gælder især ændringer i nytteværdien i PF-stadiet (fra stadiespecifikke til behandlingsspecifikke) og behandlingsvarigheden for T-DXd i efterfølgende linje. Resultatet er relativt robust overfor ændringer i dosering samt valg af PFS-kurve i T-DXd armen.



Tabel 22. Resultatet af Medicinrådets følsomhedsanalyse sammenlignet med hovedanalysen, DKK

Parameter	Følsomhedsanalyse	Rationale	Inkrementelle QALY	Inkrementelle omkostninger, DKK	ICER (+/- absolut forskel fra hovedanalysen), DKK/QALY
Resultatet af hovedanalysen	-	-	0,24	■	■
PFS i T-DXd-armen	Ekspontiel	Teste analysens følsomhed overfor at øge andelen der er progressionsfrie i T-DXd-armen i år 5 fra 3 % til 5 %	0,24	■	■
Nytteværdi i PF-stadiet	Behandlingsspecifikke nytteværdi	Usikkerhed om nytteværdierne i de to behandlingsarme. Der udføres derfor en følsomhedsanalyse, hvor der anvendes behandlingsspecifikke nytteværdier i PF-stadiet	0,27	■	■
Vægt og BSA	Vægt og BSA øges i alle behandlingslinjer fra 71 kg og 1,82 m ² til 74 kg og 1,85 m ²	Patienterne i studiet vejer mindre end en gennemsnitlig dansk kvinde på 45-64 år. Der udføres derfor en følsomhedsanalyse, hvor vægten og BSA øges	0,24	■	■
RDI for T-DXd	RDI øges fra 90,8 % til 92,9 % i alle behandlingslinjer	Teste analysens følsomhed overfor at anvende samme RDI for T-DXd som i DB06-studiet	0,24	■	■
Spild ifm. T-DXd	Spildet mindskes fra 6,5 % til 5 %	Usikkerhed om størrelse på spild af T-DXd i dansk klinisk praksis	0,24	■	■



Parameter	Følsomhedsanalyse	Rationale	Inkrementelle QALY	Inkrementelle omkostninger, DKK	ICER (+/- absolut forskel fra hovedanalysen), DKK/QALY
Spild ifm. T-DXd	Spildet øges fra 6,5 % til 8 %	Usikkerhed om størrelse på spild af T-DXd i dansk klinisk praksis	0,24	■	■
Behandlingsvarighed for T-DXd i efterfølgende behandlingslinje (komparator)	Behandlingsvarighed reduceres fra ca. 16 cyklusser til 14 cyklusser	Usikkerhed om hvorvidt behandlingsvarigheden for T-DXd i kemoterapiarmen (efterfølgende behandling) afspejler den effekt, som estimeres i modellen efter progression	0,24	■	■



Probabilistisk følsomhedsanalyse

Der er en væsentlig strukturel usikkerhed i den sundhedsøkonomiske analyse jf. Tabel 23 i afsnit 4.6. På baggrund af denne vurderer Medicinrådet ikke, at det er meningsfuldt at præsentere en PSA for sammenligningen af T-DXd og kemoterapi til behandling af patienter med ikke-resektabel eller metastatisk ER+/HER2-lav eller HER2-ultralav brystkræft.

4.6 Væsentligste usikkerheder i den sundhedsøkonomiske analyse

Tabel 23 opsummerer den væsentligste usikkerheder ved den estimerede ICER.

Tabel 23. Opsummering af den væsentligste usikkerheder ved den estimerede ICER

Usikkerhed	Beskrivelse	Analyse og betydning for resultatet
Strukturelt		
OS-effekt i komparatorarmen Se afsnit 2.3.4	Patienterne i kemoterapiarmen har modtaget suboptimal efterfølgende behandling ift. dansk klinisk praksis, hvilket gør, at alle de tilgængelige standard parametriske fordelinger i modellen er modelleret på baggrund af forløbsdata for kemoterapiarmen, som i udgangspunktet vurderes at være underestimeret - allerede indenfor studiets observationsperiode. Dette forventes at føre til en underestimering af den faktiske overlevelses i kemoterapiarmen og hermed overestimering af effekten af T-DXd relativt til kemoterapi.	Den samlede OS-gevinst ved T-DXd sammenlignet med kemoterapi forventes at være overestimeret således at den præsenterede ICER er underestimeret, men størrelsesordenen kan ikke bestemmes. Det er i den indsendte sundhedsøkonomiske model og på baggrund af den tilgængelige evidens ikke muligt at modellere scenarier, hvor komparatorarmen ikke forventes at være underestimeret.
Nytteværdier Se afsnit 3.1.3	HRQoL-data og nytteværdierne er forbundet med usikkerhed. Dette forhold gør at Medicinrådet har begrænser muligheden for at vurdere, om der er en forskel i livskvalitet blandt de patienter der har modtaget hhv. T-DXd og kemoterapi i PF-stadiet	Søgt belyst ved vha. en følsomhedsanalyse, hvor der anvendes behandlingsspecifikke nytteværdier i PF-stadiet. Denne ændringer øger QALY-gevinsten fra 0,24 til 0,27 og ICER'en falder fra ca. [redacted] til [redacted] DKK/QALY.



Usikkerhed	Beskrivelse	Analyse og betydning for resultatet
Behandlingsvarighed for T-DXd i efterfølgende behandlingslinje Se afsnit 4.3.5	Usikkerhed om hvorvidt den anvendte behandlingsvarighed for T-DXd ifm. efterfølgende behandling i kemoterapiarmen vil afspejle den effekt, som estimeres i analysen efter progression	Søgt belyst ved vha. en følsomhedsanalyse, hvori behandlingsvarigheden for T-DXd i efterfølgende behandlingslinje nedjusteres. Denne ændringer gør at ICER'en øges fra ca. [redacted] til [redacted] DKK/QALY.
Parameter		
Den samlede parameterusikkerhed	Der er grundlæggende strukturelle usikkerheder, der ikke kan belyses med scenarier og/eller følsomhedsanalyser	Den probabilistiske analyse er ikke meningsfuld og den samlede parameterusikkerhed kan således ikke belyses (se afsnit 4.5.2)

5. Budgetkonsekvenser

5.1 Estimat af patientantal og markedsandel

Ansøger har antaget, at der ved anbefaling vil være ca. 196 patienter i år 1, der vil være kandidater til behandling med T-DXd og at antallet vil stige til 200 i år 5.

Ved en anbefaling antager ansøger, at T-DXd vil have et markedsoptag på 45 % i år 1, som efterfølgende vil stige til 65 % i år 5.

Medicinerådets vurdering af ansøgers budgetkonsekvensanalyse

Medicinerådet estimerer, at ca. 240 patienter pr. år forventes at ville kunne modtage behandling med T-DXd efter progression på 1. linje CDK4/6-hæmmer i kombination med endokrin behandling, se afsnit 1.2.

Medicinerådet vurderer dog, at markedsoptaget kun vil være ca. 80 % i år 1-5, da det vurderes at ca. 20 % af patienterne ikke vil blive tilbudt behandlingen pga. de udelukkende har metastaser i knoglerne, og ikke samtidig oplever svære smerter eller symptomer som følge heraf, se Tabel 24.

Tabel 24. Medicinerådets estimat af antal nye patienter pr. år i hovedanalyse, afrundede tal

	År 1	År 2	År 3	År 4	År 5
Anbefales					
T-DXd	192	192	192	192	192
Kemoterapi	48	48	48	48	48



	År 1	År 2	År 3	År 4	År 5
Anbefales ikke					
T-DXd	0	0	0	0	0
Kemoterapi	240	240	240	240	240

Medicinrådet har udført en følsomhedsanalyse, som afspejler, at en eventuel anbefaling også inkluderer de patienter, som udelukkende har metastaser i knoglerne. I følsomhedsanalysen antages det derfor, at markedsoptaget vil være 100 % i år 1-5, se Tabel 25.

Tabel 25. Medicinrådets estimat af antal nye patienter pr. år i følsomhedsanalysen, afrundede tal

	År 1	År 2	År 3	År 4	År 5
Anbefales					
T-DXd	240	240	240	240	240
Kemoterapi	0	0	0	0	0
Anbefales ikke					
T-DXd	0	0	0	0	0
Kemoterapi	240	240	240	240	240

5.2 Resultat af budgetkonsekvensanalysen

Ansøger beregner lægemiddelomkostninger for T-DXd i budgetkonsekvensanalysen, på baggrund af et estimeret antal hætteglas og en gennemsnitlig pris pr. hætteglas. Derudover antager ansøger, at der ikke er nogen omkostning til efterfølgende behandling med T-DXd i kemoterapiarmen efter første år. Tilgangen begrundes ikke i ansøgningen.

I Medicinrådets budgetkonsekvensanalyse anvendes de lægemiddelomkostninger pr. patient pr. år, som beregnes i Medicinrådets hovedanalysen til at estimere lægemiddelomkostningerne. Herudover inkluderes omkostningen til efterfølgende behandling med T-DXd i kemoterapiarmen.

Medicinrådet estimerer hermed, at anvendelse af T-DXd til den indskrænkede EMA-indikation, vil resultere i budgetkonsekvenser på ca. [REDACTED] DKK i år 5. Resultatet er præsenteret i Tabel 26.

Den lavere totale budgetkonsekvens, som kan observeres i de første par år skyldes, at efterfølgende behandling af T-DXd i kemoterapiarmen inkluderes i modellen som en *lump sum* omkostning, så snart en patient progredierer. Det gør, at budgetkonsekvensen er underestimeret i de første år.



Er analysen udført med AIP, bliver budgetkonsekvenserne ca. 79 mio. DKK i år 5.

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

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

Medicinrådet har udført en følsomhedsanalyse, hvori budgetkonsekvenserne estimeres, ved anvendelse af T-DXd til den fulde indikation. Denne følsomhedsanalyse resulterer i budgetkonsekvenser på ca. ■ DKK i år 5. Resultatet er præsenteret i Tabel 27.

Er analysen udført med AIP, bliver følsomhedsanalysen af de totale budgetkonsekvenser ca. 98 mio. DKK i år 5.

Tabel 27. Medicinrådets følsomhedsanalyse af de totale budgetkonsekvenser, mio. DKK, ikke-diskonterede tal

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



6. Referencer

1. DBCG Kvalitetsdatabase for Brystkræft National årsrapport 2023 For opgørelsesperioden 1. januar 2023 - 31. december 2023. 2024;
2. Tolaney SM, Punie K, Carey LA, Kurian AW, Ntalla I, Sjekloca N, et al. Real-world treatment patterns and outcomes in patients with HR+/HER2- metastatic breast cancer treated with chemotherapy in the United States. *ESMO Open*. 2024;9(9):103691.
3. DBCG Kvalitetsdatabase for Brystkræft. National årsrapport 2024. 2025; Tilgængelig fra: https://www.sundk.dk/media/l2rp4h4c/dbcg-a-rsrapport-2024_offentliggjort-version-20250627.pdf
4. European Medicines Agency. EPAR, Enhertu - DB06. 2025.
5. European Medicines Agency. EPAR, Enherty - DB04 [internet]. 2023. Tilgængelig fra: https://www.ema.europa.eu/en/documents/variation-report/enhertu-h-c-005124-ii-0022-epar-assessment-report-variation_en.pdf
6. (EBCTCG) EBCTCG. Comparisons between different polychemotherapy regimens for early breast cancer : meta-analyses of long-term outcome among 100 000 women in 123 randomised trials. *The Lancet*. 2012;379(9814):432–44.
7. Martín M, Carrasco E, Rodríguez-Lescure Á, Andrés R, Servitja S, Antón A, et al. Long-term outcomes of high-risk HR-positive and HER2-negative early breast cancer patients from GEICAM adjuvant studies and El Álamo IV registry. *Breast Cancer Res Treat*. 2023;201(2):151–9.
8. Pedersen RN, Esen BO, Mellemkjær L, Christiansen P, Ejlersen B, Lash TL, et al. The Incidence of Breast Cancer Recurrence 10-32 Years After Primary Diagnosis. *J Natl Cancer Inst*. 2022;114(3):391–9.
9. Pan H, Gray R, Braybrooke J, Davies C, Taylor C, McGale P, et al. 20-Year Risks of Breast-Cancer Recurrence after Stopping Endocrine Therapy at 5 Years. *N Engl J Med*. 2017;377(19):1836–46.
10. Bardia A, Hu X, Dent R, Yonemori K, Barrios CH, O'Shaughnessy JA, et al. Trastuzumab Deruxtecan after Endocrine Therapy in Metastatic Breast Cancer. *N Engl J Med*. 2024;391(22):2110–22.
11. Tarantino P, Viale G, Press MF, Hu X, Penault-Llorca F, Bardia A, et al. ESMO expert consensus statements (ECS) on the definition, diagnosis, and management of HER2-low breast cancer. *Ann Oncol Off J Eur Soc Med Oncol*. 2023;34(8):645–59.
12. Wolff AC, Somerfield MR, Dowsett M, Hammond MEH, Hayes DF, McShane LM, et al. Human Epidermal Growth Factor Receptor 2 Testing in Breast Cancer: ASCO–College of American Pathologists Guideline Update. *J Clin Oncol*. 2023;41(22):3867–72.



13. Medicinrådet. Medicinrådets anbefaling vedr. trastuzumab deruxtecan til behandling af voksne patienter med ikke-resektabel eller metastatisk HER2-lav brystkræft, version 1.1. 2024; Tilgængelig fra: <https://medicinraadet.dk/anbefalinger-og-vejledninger/laegemidler-og-indikationsudvidelser/t/trastuzumab-deruxtecan-enhertu-her2-low-brystkraeft>
14. Hu X, Curigliano G, Yonemori K, Bardia A, Barrios CH, Sohn J, et al. Patient-reported outcomes with trastuzumab deruxtecan in hormone receptor-positive, HER2-low or HER2-ultralow metastatic breast cancer: results from the randomized DESTINY-Breast06 trial. ESMO Open [internet]. 2025 [citeret 19. november 2025];10(5). Tilgængelig fra: [https://www.esmoopen.com/article/S2059-7029\(25\)00951-2/fulltext#fig1](https://www.esmoopen.com/article/S2059-7029(25)00951-2/fulltext#fig1)
15. Daichii-Sankyo Inc. Data on file: OS update DESTINY-Breast06. 2025.
16. Garly R, Berg T, Jensen M-B, Knoop A, Volmer L, Glavicic V, et al. A retrospective, non-interventional study of breast cancer patients diagnosed with ER+/HER2 negative, locally advanced or metastatic breast cancer treated with palbociclib in Denmark. Acta Oncol. 2023;62(3):290–7.
17. DBCG. Systemisk behandling af brystkræft III – palliativ og systemisk behandling af metastaserende brystkræft (MBC). 2024; Tilgængelig fra: https://www.dmcg.dk/siteassets/retningslinjer/godkendte-kr/dbcg/dbcg_pall-syste-bh-mbc_v.2.1_admgodk_211024.pdf
18. Cortés J, Punie K, Barrios C, Hurvitz SA, Schneeweiss A, Sohn J, et al. Sacituzumab Govitecan in Untreated, Advanced Triple-Negative Breast Cancer. N Engl J Med. 2025;393(19):1912–25.
19. Sonke GS, van Ommen-Nijhof A, Wortelboer N, van der Noort V, Swinkels ACP, Blommestein HM, et al. Early versus deferred use of CDK4/6 inhibitors in advanced breast cancer. Nature. 2024;636(8042):474–80.
20. Rabin R, and Charro F de. EQ-SD: a measure of health status from the EuroQol Group. Ann Med. 2001;33(5):337–43.
21. Medicinrådet. Appendiks: Aldersjustering for sundhedsrelateret livskvalitet.
22. Den Nationale Sundhedsprofil. Gennemsnitshøjden for mænd og kvinder i forskellige aldersgrupper i Danmark. Internt dokument. 2021;
23. Aaronson NK, Ahmedzai S, Bergman B, Bullinger M, Cull A, Duez NJ, et al. The European Organization for Research and Treatment of Cancer QLQ-C30: A Quality-of-Life Instrument for Use in International Clinical Trials in Oncology. JNCI J Natl Cancer Inst. 1993;85(5):365–76.
24. Osoba D, Rodrigues G, Myles J, Zee B, Pater J. Interpreting the significance of changes in health-related quality-of-life scores. J Clin Oncol. 1998;16(1):139–44.



7. Sammensætning af fagudvalg

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



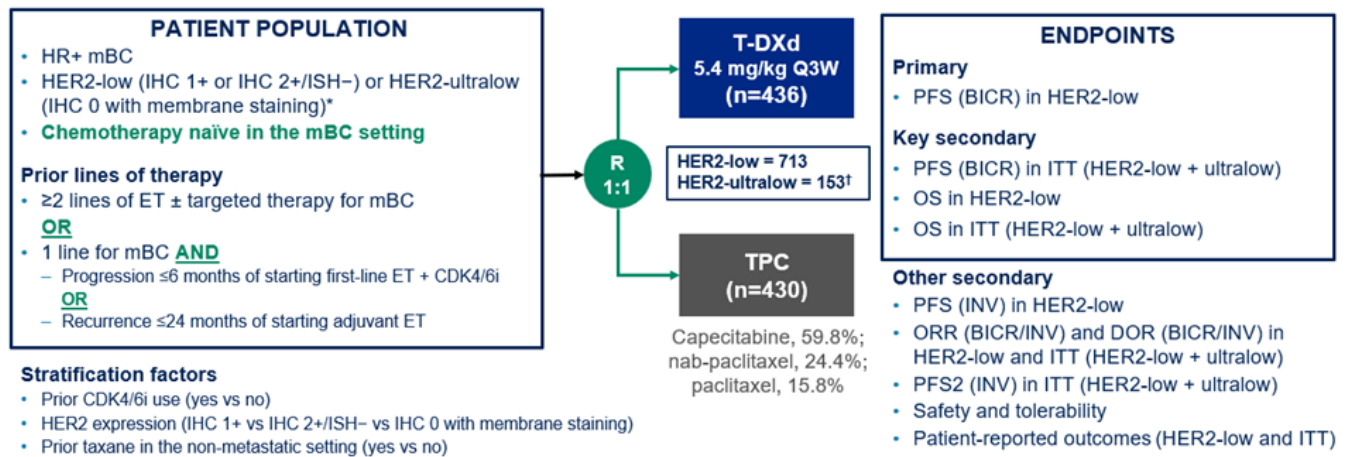
8. Versionslog

Version	Dato	Ændring
1.0	18. februar 2026	Godkendt af Medicinrådet.



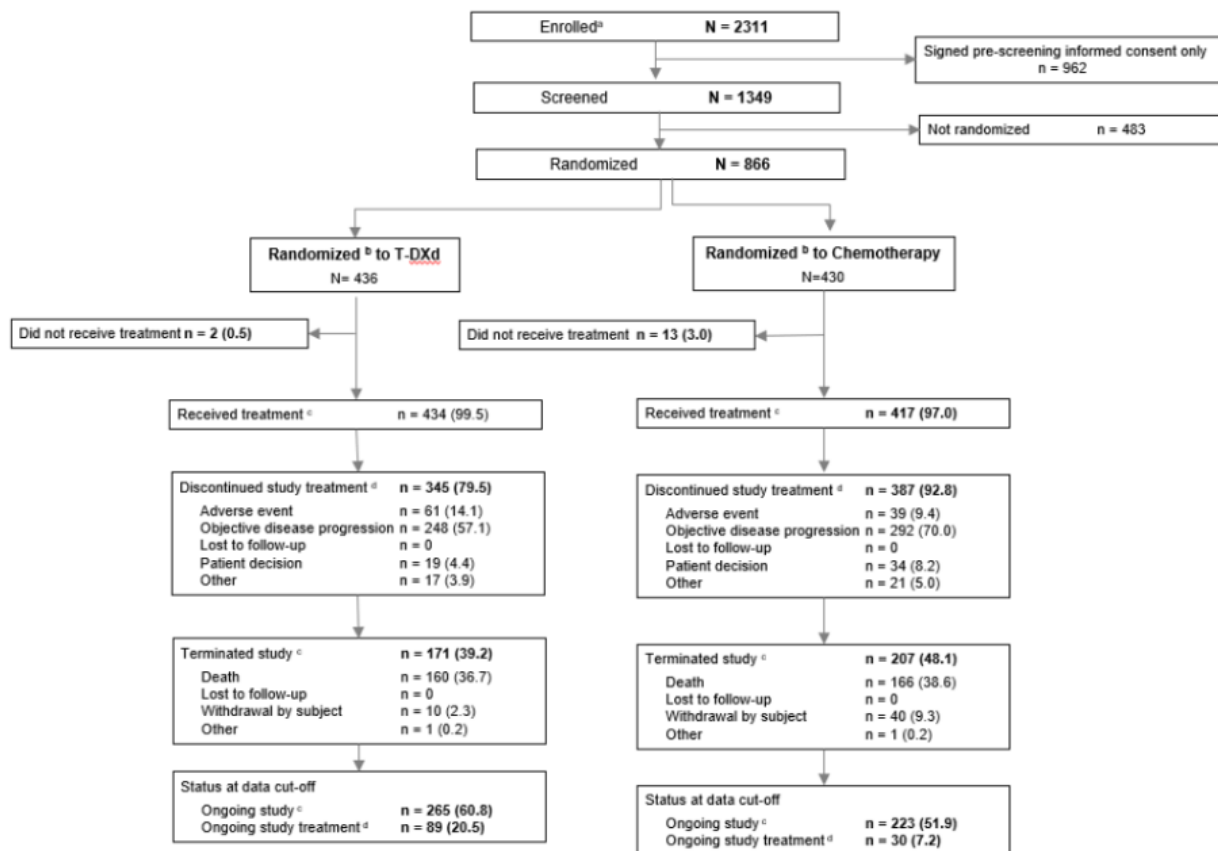
9. Bilag 1

9.1 DB06 studiedesign





9.2 Patientdisposition i DB06-studiet ved data-cut-off 18. marts 2024



9.3 Baselinekarakteristika hos HER2-lav og HER2-ultralav subpopulationer

Data stammer fra EMA's EPAR [4].



		ITT Population		HER2-low Population		HER2 IHC > 0 < 1+ Population	
		T-DXd (N = 436)	Chemotherapy (N = 430)	T-DXd (N = 359)	Chemotherapy (N = 354)	T-DXd (N = 76)	Chemotherapy (N = 76)
Age (years)	N	436	430	359	354	76	76
	Mean	58.2	58.2	58.1	58.1	58.6	58.5
	SD	11.46	10.92	11.29	10.90	12.31	11.07
	Median	58.0	57.0	58.0	57.0	58.0	57.5
	Min	28	32	28	32	33	34
	Max	87	83	87	83	85	82
Age group (years) n (%)	< 65	302 (69.3)	297 (69.1)	252 (70.2)	244 (68.9)	49 (64.5)	53 (69.7)
	≥ 65	134 (30.7)	133 (30.9)	107 (29.8)	110 (31.1)	27 (35.5)	23 (30.3)
Sex n (%)	Male	0	1 (0.2)	0	1 (0.3)	-	-
	Female	436 (100)	429 (99.8)	359 (100)	353 (99.7)	76 (100)	76 (100)
Race n (%)	Black or African-American	4 (0.9)	3 (0.7)	1 (0.3)	3 (0.8)	3 (3.9)	0
	American Indian or Alaska Native	1 (0.2)	0	1 (0.3)	0	0	0
	Asian	154 (35.3)	151 (35.1)	122 (34.0)	127 (35.9)	32 (42.1)	24 (31.6)
	White	231 (53.0)	230 (53.5)	194 (54.0)	186 (52.5)	36 (47.4)	44 (57.9)
	Other	7 (1.6)	12 (2.8)	6 (1.7)	10 (2.8)	1 (1.3)	2 (2.6)
	Not reported	39 (8.9)	34 (7.9)	35 (9.7)	28 (7.9)	4 (5.3)	6 (7.9)

Age calculated at randomization.

		Number (%) of patients					
		ITT Population		HER2-low Population		HER2 IHC > 0 < 1+ Population	
		T-DXd	Chemotherapy	T-DXd	Chemotherapy	T-DXd	Chemotherapy
		(N = 436)	(N = 430)	(N = 359)	(N = 354)	(N = 76)	(N = 76)
AJCC stage at diagnosis of breast cancer n (%)	Stage IV	133 (30.5)	132 (30.7)	111 (30.9)	104 (29.4)	22 (28.9)	28 (36.8)
ER expression at baseline n (%) ^a	<1%	4 (0.9)	2 (0.5)	3 (0.8)	2 (0.6)	1 (1.3)	0
	1-10%	17 (3.9)	12 (2.8)	15 (4.2)	11 (3.1)	2 (2.6)	1 (1.3)
	>10%	364 (83.5)	355 (82.6)	301 (83.8)	288 (81.4)	62 (81.6)	67 (88.2)
	<u>Negative^b</u>	-	-	-	-	-	-
	<u>Positive^b</u>	51 (11.7)	61 (14.2)	40 (11.1)	53 (15.0)	11 (14.5)	8 (10.5)
ER and PgR expression at baseline, combined n (%) ^{a, c}	ER-, PR-	1 (0.2)	0	-	-	1 (1.3)	0
	ER+, PR-	167 (38.3)	181 (42.1)	141 (39.3)	152 (42.9)	26 (34.2)	29 (38.2)
	ER-, PR+	3 (0.7)	2 (0.5)	3 (0.8)	2 (0.6)	-	-
	ER+, PR+	253 (58.0)	237 (55.1)	206 (57.4)	193 (54.5)	46 (60.5)	44 (57.9)
	ER+, PR missing	12 (2.8)	10 (2.3)	9 (2.5)	7 (2.0)	3 (3.9)	3 (3.9)
	ER missing, PR+	-	-	-	-	-	-
HER2 expression at baseline by central laboratory n (%) ^d	ER missing, PR missing	-	-	-	-	-	-
	IHC 0	1 (0.2)	1 (0.2)	1 (0.3)	1 (0.3)	-	-
	IHC > 0 < 1+	76 (17.4)	76 (17.7)	-	-	76 (100.0)	76 (100.0)
	IHC 1+	239 (54.8)	234 (54.4)	238 (66.3)	234 (66.1)	-	-



		Number (%) of patients					
		ITT Population		HER2-low Population		HER2 IHC > 0 < 1+ Population	
		T-DXd	Chemotherapy	T-DXd	Chemotherapy	T-DXd	Chemotherapy
		(N = 436)	(N = 430)	(N = 359)	(N = 354)	(N = 76)	(N = 76)
	IHC 2+/ISH-	117 (26.8)	118 (27.4)	117 (32.6)	118 (33.3)	-	-
	IHC 2+	3 (0.7)	1 (0.2)	3 (0.8)	1 (0.3)	-	-
Measurable disease at baseline by BICR ^a n (%)	Yes	393 (90.1)	389 (90.5)	326 (90.8)	324 (91.5)	67 (88.2)	65 (85.5)
	No	43 (9.9)	41 (9.5)	33 (9.2)	30 (8.5)	9 (11.8)	11 (14.5)
Measurable disease at baseline by Investigator assessment ^f n (%)	Yes	426 (97.7)	419 (97.4)	350 (97.5)	344 (97.2)	75 (98.7)	75 (98.7)
	No	10 (2.3)	11 (2.6)	9 (2.5)	10 (2.8)	1 (1.3)	1 (1.3)
Bone-only disease at baseline by Investigator assessment ^g n (%)	Yes	13 (3.0)	13 (3.0)	11 (3.1)	10 (2.8)	2 (2.6)	3 (3.9)
	No	423 (97.0)	417 (97.0)	348 (96.9)	344 (97.2)	74 (97.4)	73 (96.1)
Endocrine resistance at baseline ^h n (%)	Primary	128 (29.4)	140 (32.6)	105 (29.2)	116 (32.8)	23 (30.3)	24 (31.6)
	Secondary	308 (70.6)	288 (67.0)	254 (70.8)	236 (66.7)	53 (69.7)	52 (68.4)
	Missing	0	2 (0.5)	0	2 (0.6)	-	-
ECOG performance status at screening ⁱ	(0) Normal activity	252 (57.8)	257 (59.8)	207 (57.7)	218 (61.6)	44 (57.9)	39 (51.3)
	(1) Restricted activity	178 (40.8)	163 (37.9)	148 (41.2)	128 (36.2)	30 (39.5)	35 (46.1)
	(2) In bed less than or equal to 50% of the time	1 (0.2)	1 (0.2)	1 (0.3)	0	0	1 (1.3)
	Missing	5 (1.1)	9 (2.1)	3 (0.8)	8 (2.3)	2 (2.6)	1 (1.3)

^a The most recent results available at study entry are summarized.

^b 'Positive' and 'Negative' categories used when the percentage of tumor cells demonstrating positive nuclear staining was not available for ER/PR.

^c ER/PR+ correspond to the results '1 to 10%', '> 10%' and 'Positive' and ER/PR- correspond to the results '< 1%' and 'Negative'.

^d In 4 patients with HER2 IHC 2+, ISH was not evaluable per central lab. In 2 patients the final baseline HER2 IHC score per central lab was HER2 IHC 0; IPDs were reported for all 6 patients.

^e Measurable disease defined as having at least one measurable lesion, not previously irradiated, which is ≥ 10 mm in the longest diameter (LD) (except lymph nodes which must have short axis ≥ 15 mm), with CT or MRI and which is suitable for accurate repeated measurements by BICR.

^f Measurable disease defined as having at least one measurable lesion, not previously irradiated, which is ≥ 10 mm in the longest diameter (LD) (except lymph nodes which must have short axis ≥ 15 mm), with CT or MRI and which is suitable for accurate repeated measurements by Investigator assessment.

^g 'Bone and locomotor' as only site of disease, with 'Bone' as the only anatomical location of target and non-target lesions by Investigator assessment.

^h Primary endocrine resistance was defined as: relapse while on the first 2 years of adjuvant endocrine therapy, or progressive disease within first 6 months of first line endocrine therapy for metastatic breast cancer, while on endocrine therapy. Secondary (acquired) endocrine resistance was defined as: relapse while on adjuvant endocrine therapy but after the first 2 years, or relapse within 12 months of completing adjuvant endocrine therapy, or PD > 6 months after initiating endocrine therapy for metastatic breast cancer, while on endocrine therapy (ESO-ESMO ABC Guidelines)

ⁱ ECOG performance status at screening is derived as the last observed measurement prior to or on randomization. All 14 patients with missing ECOG status at baseline had ECOG 0 or 1 recorded in the eCRF within 6 days of randomization.



Previous treatment modalities	Number (%) of patients					
	ITT Population		HER2-low Population		HER2 IHC > 0 < 1+ Population	
	T-DXd	Chemotherapy	T-DXd	Chemotherapy	T-DXd	Chemotherapy
	(N = 436)	(N = 430)	(N = 359)	(N = 354)	(N = 76)	(N = 76)
Median (range) number of prior lines of ET in the metastatic setting	2.0 (1 - 4)	2.0 (1 - 5)	2.0 (1 - 5)	2.0 (1 - 5)	2.0 (1 - 4)	2.0 (1 - 5)
Number of patients with at least one prior line of endocrine therapy in the metastatic setting ^a	435 (99.8)	428 (99.5)	358 (99.7)	352 (99.4)	76 (100)	76 (100)
Number of prior lines of ET in the metastatic setting						
1	65 (14.9)	82 (19.2)	54 (15.1)	67 (19.0)	11 (14.5)	15 (19.7)
1 prior line and time to progression from start of ET + CDK4/6i ≤ 6 months	37 (8.5)	40 (9.3)	33 (9.2)	33 (9.4)	4 (5.3)	7 (9.2)
Remaining patients with 1 prior line	28 (6.4)	42 (9.8)	21 (5.9)	34 (9.7)	7 (9.2)	8 (10.5)
2	295 (67.8)	288 (67.3)	242 (67.6)	236 (67.0)	52 (68.4)	52 (68.4)
≥ 3	75 (17.2)	58 (13.6)	62 (17.3)	49 (13.9)	13 (17.1)	9 (11.8)
Number of patients with at least one prior line of ET + CDK4/6i in the metastatic setting	388 (89.0)	385 (89.5)	318 (88.6)	316 (89.3)	69 (90.8)	69 (90.8)
Number of prior lines of ET + CDK4/6i in the metastatic setting ^b						
0	48 (11.0)	44 (10.3)	41 (11.4)	37 (10.5)	7 (9.2)	7 (9.2)
1	353 (81.0)	358 (83.4)	292 (81.3)	293 (83.0)	60 (78.9)	65 (85.5)
2	35 (8.0)	27 (6.3)	26 (7.2)	23 (6.5)	9 (11.8)	4 (5.3)
Hormonal therapy + targeted therapy (other than CDK4/6i)	143 (32.8)	127 (29.5)	120 (33.4)	105 (29.7)	22 (28.9)	22 (28.9)
Hormonal therapy + mTORi	104 (23.9)	102 (23.7)	89 (24.8)	81 (22.9)	15 (19.7)	21 (27.6)
Hormonal therapy + PIK3CAi	24 (5.5)	12 (2.8)	19 (5.3)	11 (3.1)	5 (6.6)	1 (1.3)
Hormonal therapy + PARPi	3 (0.7)	5 (1.2)	2 (0.6)	5 (1.4)	0	0
Hormonal therapy + Other	16 (3.7)	11 (2.6)	14 (3.9)	11 (3.1)	2 (2.6)	0
Adjuvant/Neoadjuvant setting prior treatment(s) ^c	291 (66.7)	281 (65.3)	240 (66.9)	237 (66.9)	51 (67.1)	44 (57.9)
Hormonal therapy	275 (63.1)	256 (59.5)	227 (63.2)	218 (61.6)	48 (63.2)	38 (50.0)
Cytotoxic chemotherapy	228 (52.3)	234 (54.4)	192 (53.5)	196 (55.4)	36 (47.4)	38 (50.0)
Taxane	179 (41.1)	177 (41.2)	151 (42.1)	151 (42.7)	28 (36.8)	26 (34.2)
Anthracycline	197 (45.2)	206 (47.9)	167 (46.5)	173 (48.9)	30 (39.5)	33 (43.4)
Cyclophosphamide	203 (46.6)	213 (49.5)	175 (48.7)	178 (50.3)	28 (36.8)	35 (46.1)
5-FU	79 (18.1)	73 (17.0)	68 (18.9)	56 (15.8)	11 (14.5)	17 (22.4)
Capecitabine	4 (0.9)	2 (0.5)	3 (0.8)	2 (0.6)	1 (1.3)	0
Other	33 (7.6)	20 (4.7)	25 (7.0)	15 (4.2)	8 (10.5)	5 (6.6)

^a Percentages have been computed on the number of patients with at least one prior line of endocrine therapy in the metastatic setting

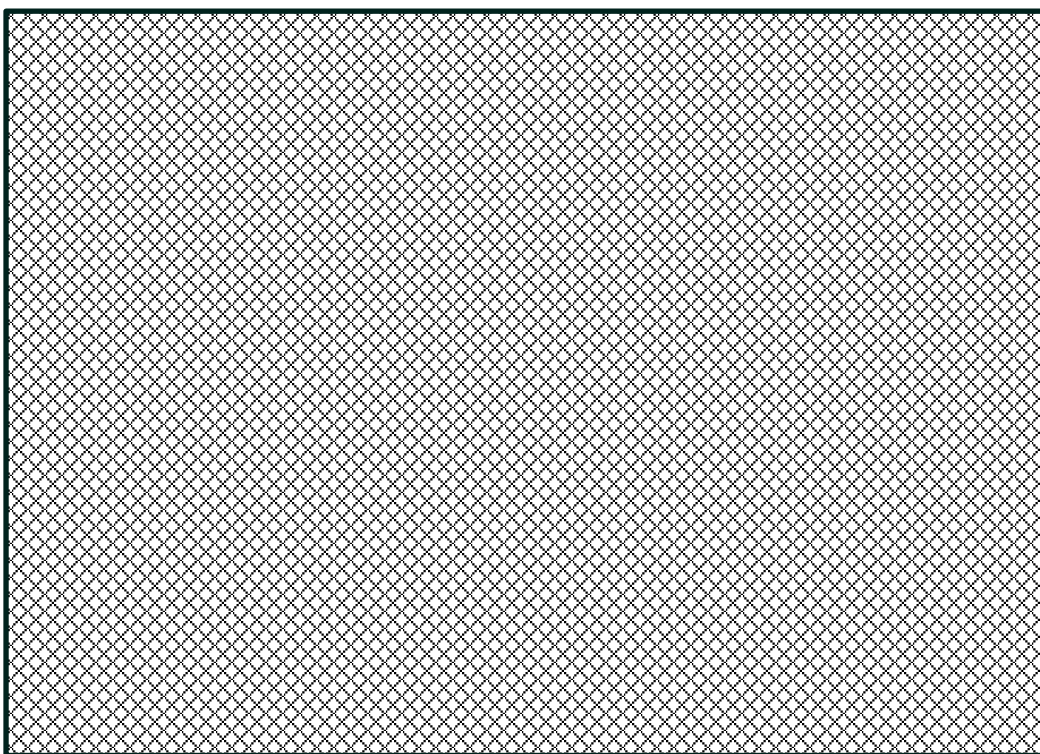
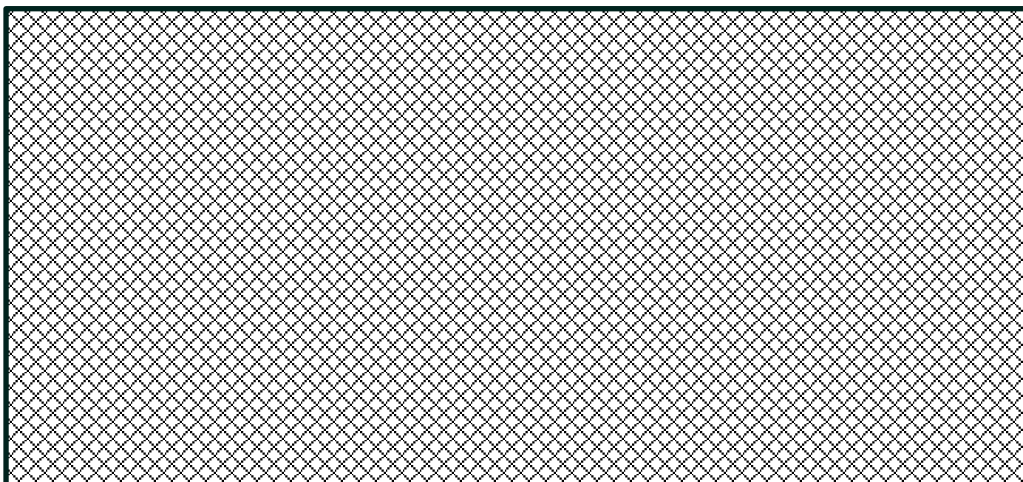
^b Percentages have been computed on the number of patients with at least one prior line in the metastatic setting.

^c Therapies reported are not mutually exclusive.



10. Bilag 2

10.1 Oversigt over efterfølgende behandling i DB06





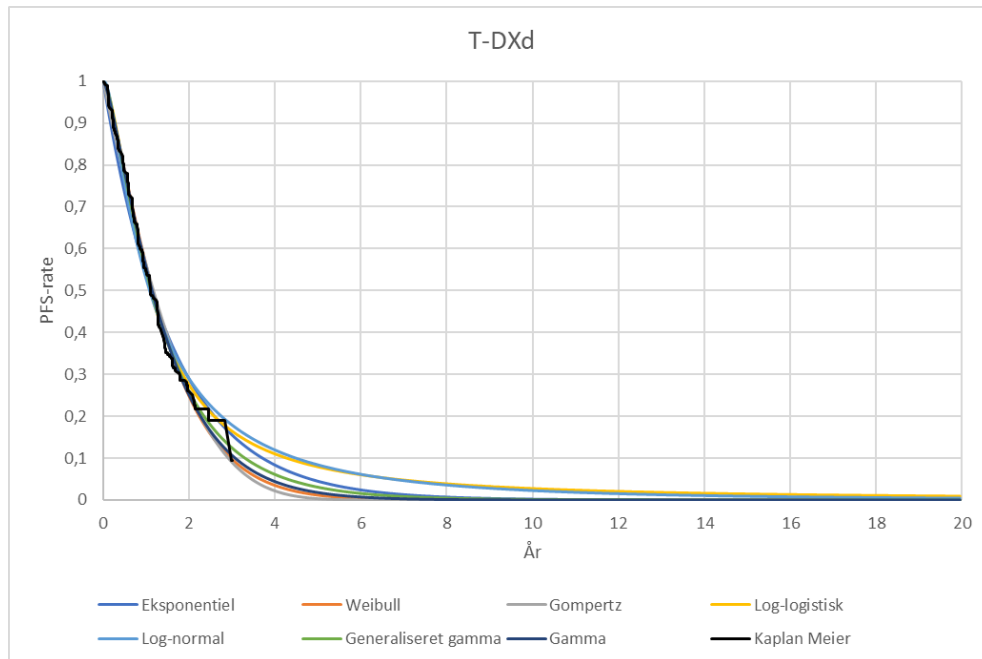
10.2 PFS subgrappeanalyse





11. Bilag 3

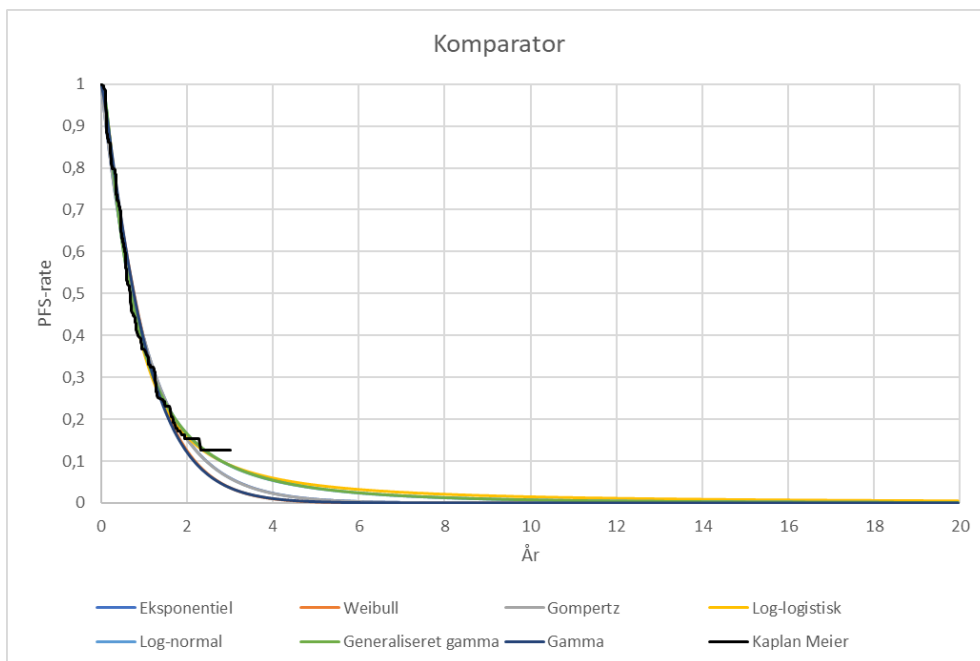
11.1 Ekstrapolerede PFS-kurver



Figur 16. De observerede og ekstrapolerede PFS-kurver for T-DXd (data-cut-off: marts 2024)

Tabel 28. Gennemsnit, median og PFS-rater ved brug af forskellige parametriske modeller for T-DXd-armen

Kilde	Gennemsnit (mdr.)	Median (mdr.)	1 år	2 år	3 år	5 år	10 år	15 år	20 år
T-DXd	-	13,1	55 %	26 %	-	-	-	--	
Ekspontiel	19,7	13,1	55 %	30 %	16 %	5 %	0 %	0 %	0 %
Weibull	17,5	13,8	57 %	26 %	10 %	1 %	0 %	0 %	0 %
Gompertz	17,1	13,8	57 %	27 %	9 %	0 %	0 %	0 %	0 %
Log-logistisk	25,1	13,1	55 %	28 %	17 %	8 %	3 %	1 %	1 %
Log-normal	24,2	12,4	54 %	30 %	18 %	9 %	2 %	1 %	0 %
Generalised gamma	18,7	13,1	55 %	27 %	13 %	3 %	0 %	0 %	0 %
Gamma	17,8	13,1	56 %	26 %	11 %	2 %	0 %	0 %	0 %



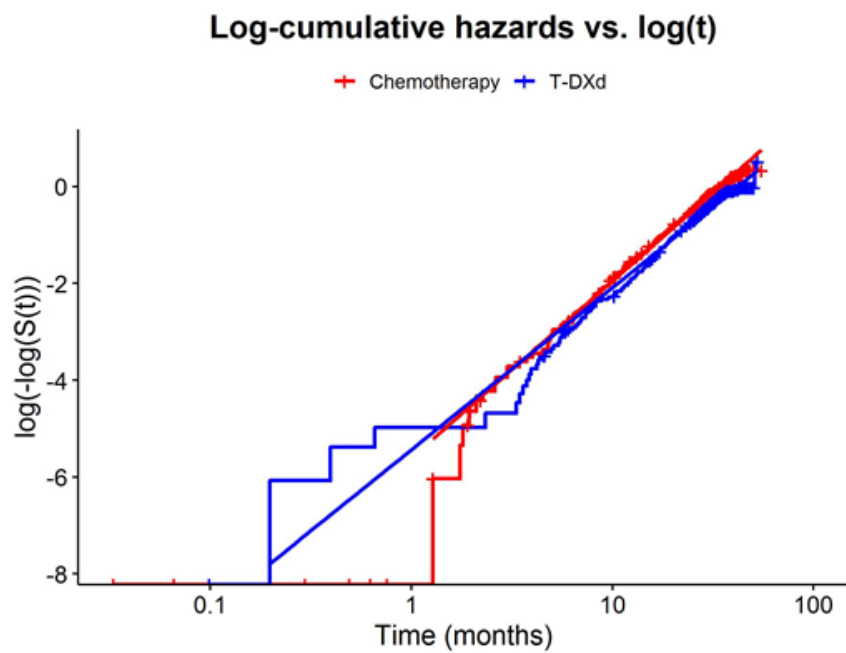
Figur 17. De observerede og ekstrapolerede PFS-kurver for komparator (data-cut-off: Marts 2024)

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

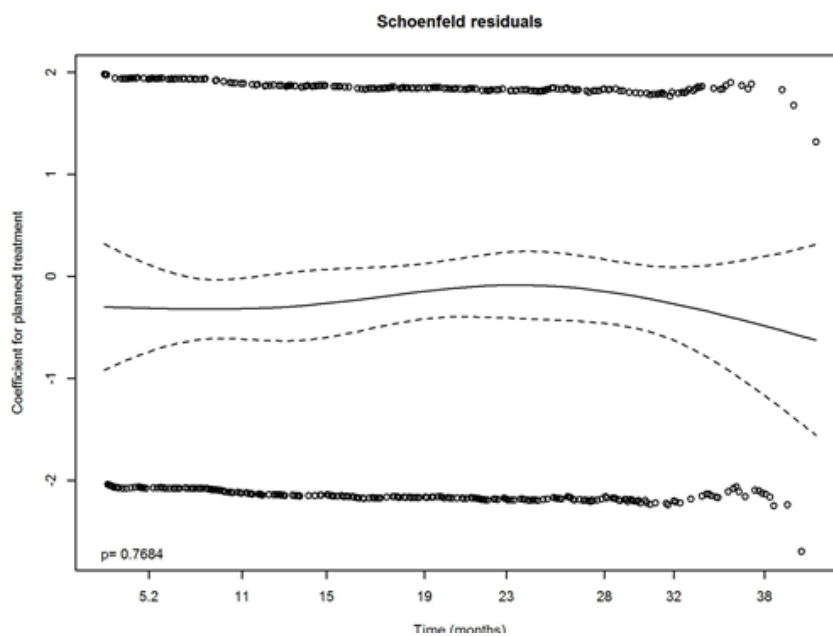
Kilde	Gennemsnit (mdr.)	Median (mdr.)	1 år	2 år	3 år	5 år	10 år	15 år	20 år
Kemoterapi	-	8,1	37 %	15 %	-	-	-	--	
Eksponentiel	13,1	8,3	40 %	16 %	6 %	1 %	0 %	0 %	0 %
Weibull	12,4	9,0	40 %	13 %	4 %	0 %	0 %	0 %	0 %
Gompertz	13,1	8,3	40 %	16 %	6 %	1 %	0 %	0 %	0 %
Log-logistisk	16,9	7,6	37 %	16 %	9 %	4 %	1 %	1 %	1 %
Log-normal	15,3	7,6	37 %	17 %	9 %	4 %	1 %	0 %	0 %
Generaliseret gamma	15,4	7,6	37 %	17 %	9 %	4 %	1 %	0 %	0 %
Gamma	12,4	9,0	39 %	13 %	4 %	0 %	0 %	0 %	0 %



11.2 Plots til vurdering af proportionale hazards for OS



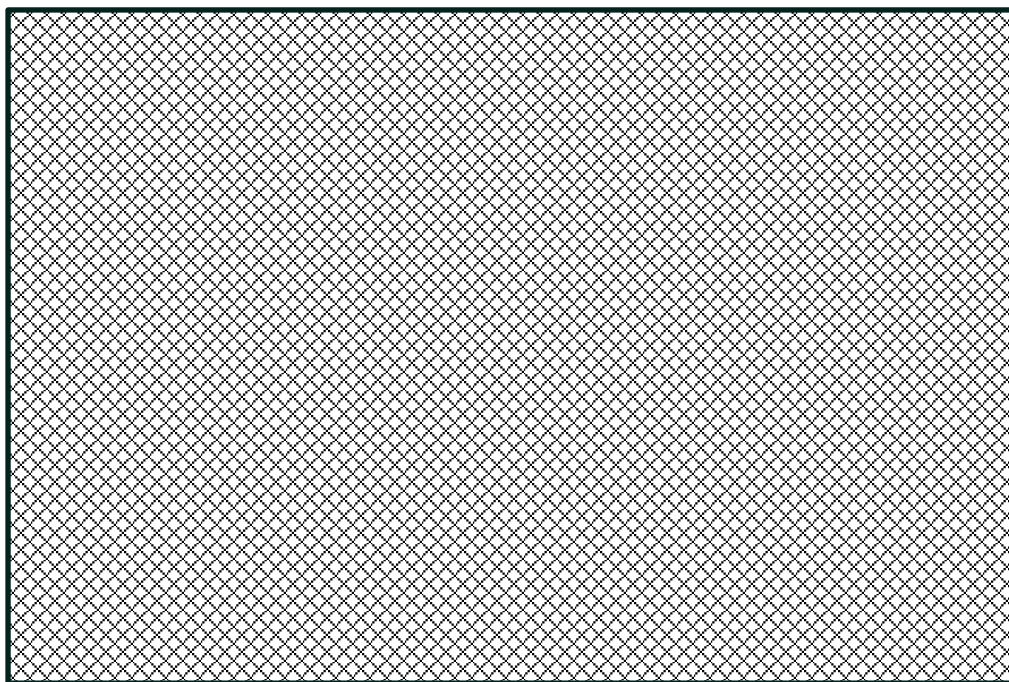
Figur 18. Log-cumulative hazard plots for OS i ITT-populationen



Figur 19. Schoenfeld-residualer for OS i ITT-populationen



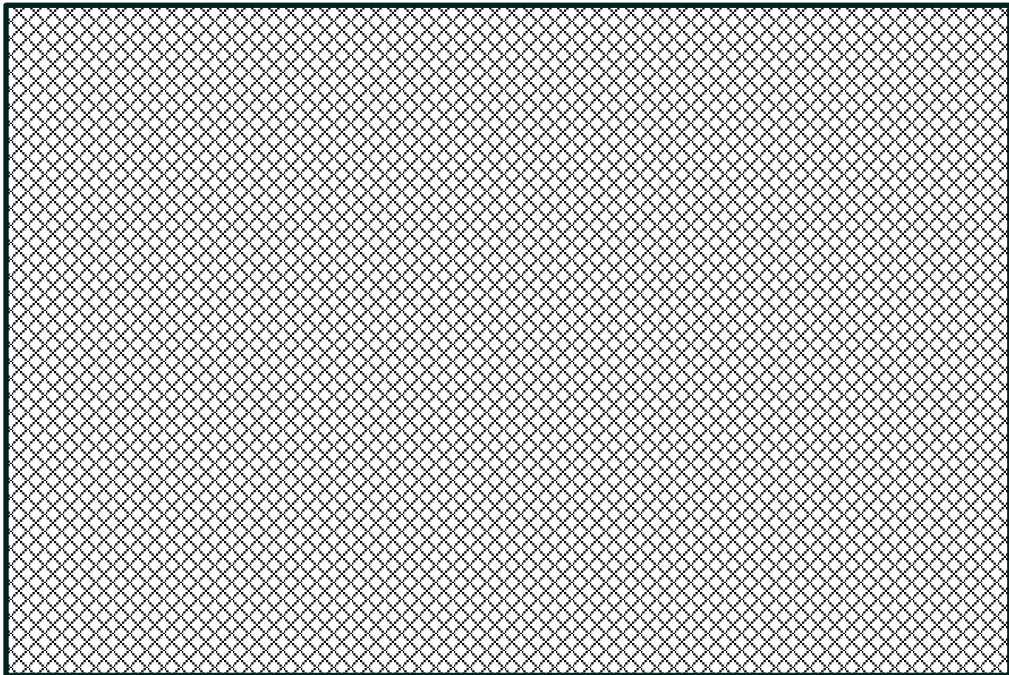
11.3 Ekstrapolerede OS-kurver ved antagelse om proportional hazard



Figur 20. De observerede og ekstrapolerede OS-kurver for T-DXd ved brug af afhængige modeller (data-cut-off: March 2025), ikke justeret for baggrunds dødeligheden

Tabel 30. Gennemsnit, median og OS-rater ved brug af forskellige parametriske modeller for T-DXd-armen ved brug af afhængige modeller, ikke justeret for baggrunds dødeligheden

Kilde	Gennemsnit (mdr.)	Median (mdr.)	1 år	2 år	3 år	5 år	10 år	15 år	20 år
T-DXd	-	30,4	87 %	63 %	-	-	-	--	
Ekspontentiell	48,5	33,1	78 %	61 %	47 %	29 %	8 %	2 %	1 %
Weibull	37,0	31,7	86 %	65 %	44 %	17 %	1 %	0 %	0 %
Gompertz	34,1	32,4	84 %	66 %	44 %	11 %	0 %	0 %	0 %
Log-logistisk	49,4	31,0	87 %	64 %	44 %	24 %	8 %	4 %	2 %
Log-normal	51,4	31,7	85 %	62 %	45 %	27 %	9 %	4 %	2 %
Generalised gamma	39,1	31,7	86 %	64 %	44 %	19 %	2 %	0 %	0 %
Gamma	39,0	31,7	86 %	64 %	44 %	19 %	2 %	0 %	0 %



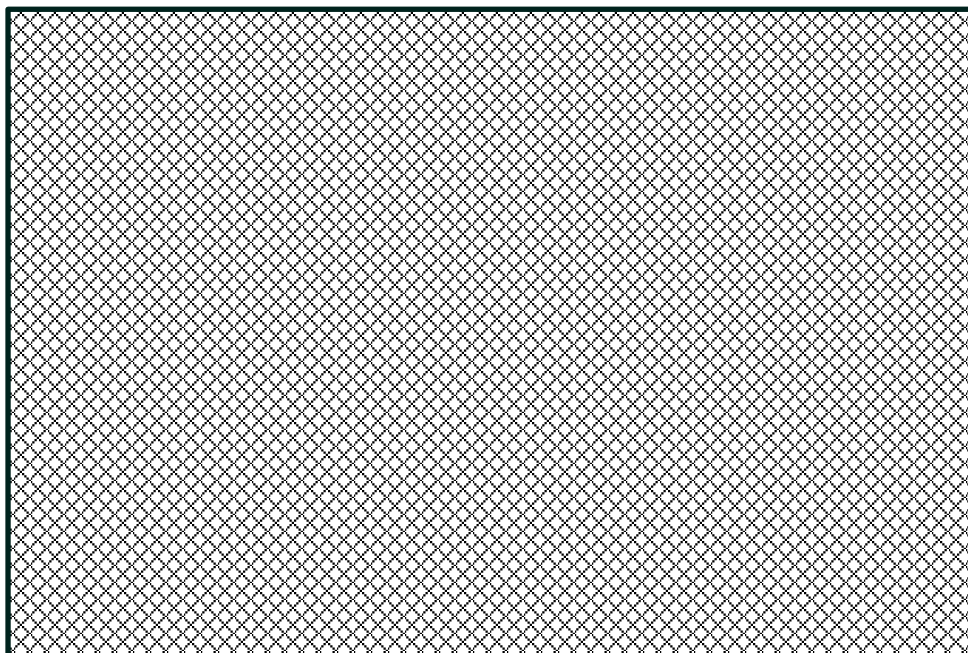
Figur 21. De observerede og ekstrapolerede OS-kurver for komparator ved brug af afhængige modeller (data-cut-off: Marts 2025), ikke justeret for baggrunds dødeligheden

Tabel 31. Gennemsnit, median og OS-rater ved brug af forskellige parametriske modeller for komparator-armen ved brug af afhængige modeller, ikke justeret for baggrunds dødeligheden

Kilde	Gennemsnit (mdr.)	Median (mdr.)	1 år	2 år	3 år	5 år	10 år	15 år	20 år
Kemoterapi	-	27,1	81 %	56 %	-	-	-	-	-
Ekspontentiell	39,3	26,9	74 %	55 %	40 %	22 %	5 %	1 %	0 %
Weibull	31,8	26,9	83 %	58 %	35 %	11 %	0 %	0 %	0 %
Gompertz	30,0	27,6	81 %	59 %	36 %	6 %	0 %	0 %	0 %
Log-logistisk	42,2	26,2	82 %	56 %	36 %	18 %	6 %	3 %	2 %
Log-normal	43,6	26,9	80 %	56 %	39 %	21 %	7 %	3 %	1 %
Generalised gamma	33,2	26,9	82 %	57 %	36 %	13 %	1 %	0 %	0 %
Gamma	33,2	26,9	82 %	57 %	36 %	13 %	1 %	0 %	0 %



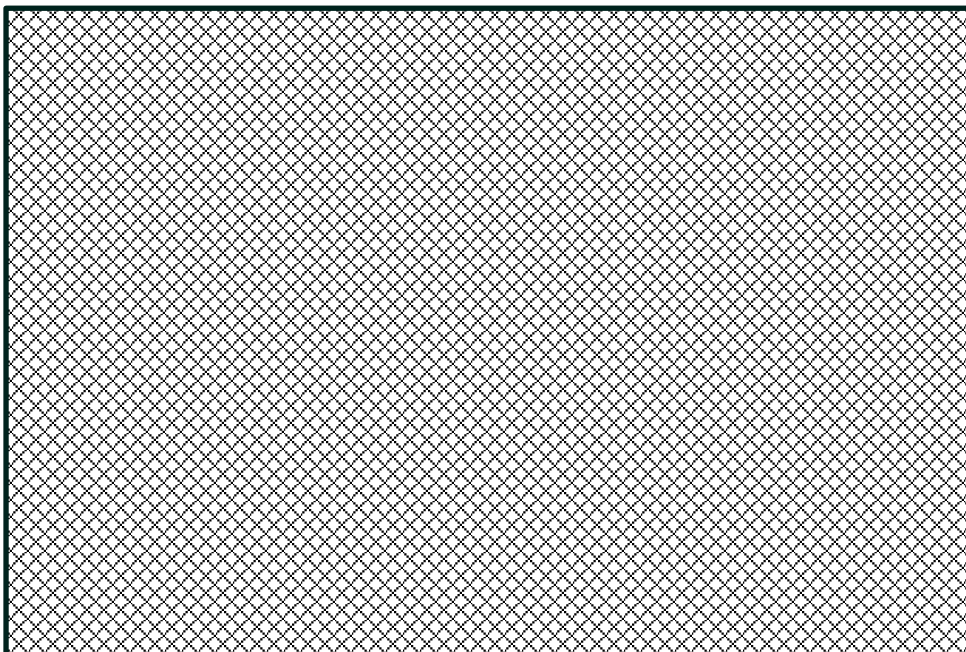
11.4 Ekstrapolerede OS-kurver ved brug af separate modeller



Figur 22. De observerede og ekstrapolerede OS-kurver for T-DXd ved brug af separate modeller (data-cut-off: Marts 2025), ikke justeret for baggrunds dødeligheden

Tabel 32. Gennemsnit, median og OS-rater ved brug af forskellige parametriske modeller for T-DXd-armen ved brug af separate modeller, ikke justeret for baggrunds dødeligheden

Kilde	Gennemsnit (mdr.)	Median (mdr.)	1 år	2 år	3 år	5 år	10 år	15 år	20 år
T-DXd	-	30,4	87 %	63 %	-	-	-	--	
Eksponentiel	48,5	33,1	78 %	61 %	47 %	29 %	8 %	2 %	1 %
Weibull	37,1	31,7	86 %	65 %	44 %	17 %	1 %	0 %	0 %
Gompertz	34,2	32,4	84 %	66 %	44 %	12 %	0 %	0 %	0 %
Log-logistisk	50,1	31,7	86 %	64 %	44 %	24 %	8 %	4 %	2 %
Log-normal	54,5	32,4	84 %	63 %	47 %	28 %	11 %	5 %	3 %
Generalised gamma	38,4	31,7	86 %	65 %	44 %	19 %	1 %	0 %	0 %
Gamma	39,2	31,7	86 %	64 %	44 %	20 %	2 %	0 %	0 %



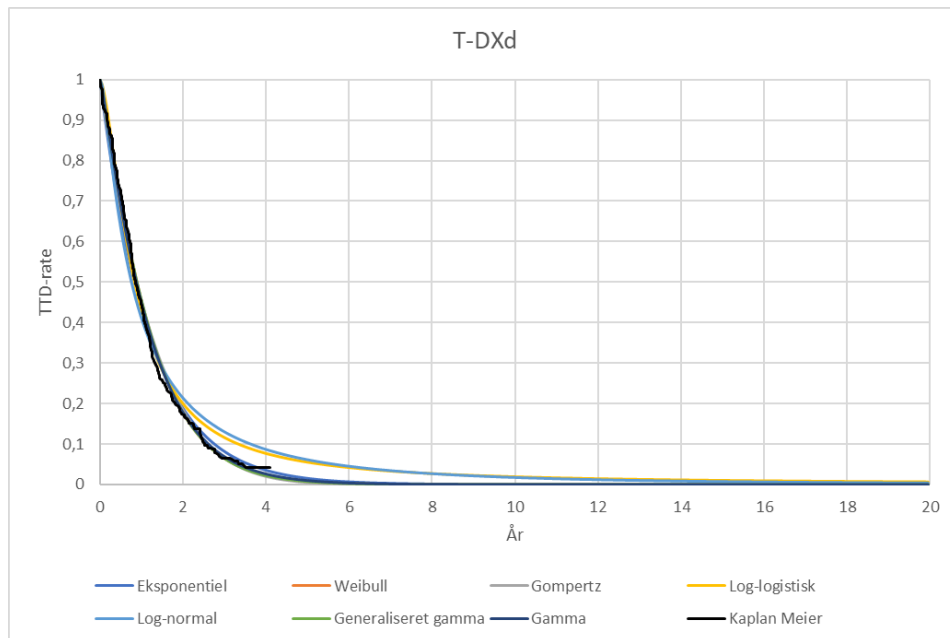
Figur 23. De observerede og ekstrapolerede OS-kurver for komparator ved brug af separate modeller (data-cut-off: Marts 2025), ikke justeret for baggrunds dødeligheden

Tabel 33. Gennemsnit, median og OS-rater ved brug af forskellige parametriske modeller for komparator-armen ved brug af separate modeller, ikke justeret for baggrunds dødeligheden

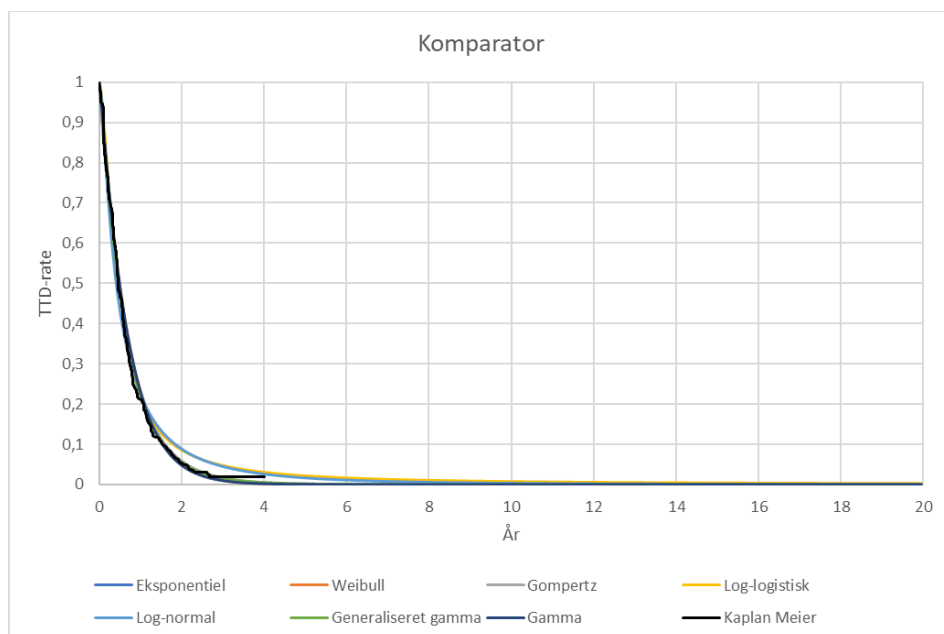
Kilde	Gennemsnit (mdr.)	Median (mdr.)	1 år	2 år	3 år	5 år	10 år	15 år	20 år
Kemoterapi	-	27,1	81 %	56 %	-	-	-	--	
Ekspontentiell	39,3	26,9	74 %	55 %	40 %	22 %	5 %	1 %	0 %
Weibull	31,8	26,9	83 %	58 %	35 %	10 %	0 %	0 %	0 %
Gompertz	30,0	27,6	81 %	59 %	36 %	6 %	0 %	0 %	0 %
Log-logistisk	41,7	26,2	83 %	56 %	36 %	18 %	5 %	3 %	2 %
Log-normal	41,2	26,2	81 %	55 %	37 %	20 %	5 %	2 %	1 %
Generalised gamma	34,1	26,9	82 %	57 %	36 %	14 %	1 %	0 %	0 %
Gamma	33,0	26,9	83 %	57 %	35 %	13 %	1 %	0 %	0 %



11.5 Ekstrapolerede TTD-kurver



Figur 24. De observerede og ekstrapolerede TTD-kurver for T-DXd (data-cut-off: Marts 2024)



Figur 25. De observerede og ekstrapolerede TTD-kurver for kemoterapi (data-cut-off: Marts 2024)



12. Bilag 4

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

EORTC QLQ-C30 er et spørgeskema med 30 spørgsmål og i alt 15 domæner, herunder 5 funktionsskalaer, 3 symptomskalaer, 6 enkeltstående symptomer/omstændigheder og en global livskvalitetsscore (GHS) [23]. Der anvendes en scoringsskala fra 0 til 100. En høj score på de 5 funktionsskalaer repræsenterer et højt/positivt funktionsniveau. En høj score på global helbredsstatus repræsenterer høj livskvalitet, mens en høj score på de 3 symptomskalaer repræsenterer høj forekomst af symptomer/problemer. En lille ændring i livskvalitet er defineret som en ændring på 5-10 point i en publikation, hvor størstedelen af patienterne havde brystkræft [24].

EQ-5D-5L er et standardiseret og generisk instrument, der anvendes til at måle helbredsrelateret livskvalitet [20]. De fem dimensioner i EQ-5D-5L repræsenterer følgende forskellige helbredsaspekter: bevægelighed, personlig pleje, sædvanlige aktiviteter, smerter/ubehag og angst/depression. Hver dimension er scoret på en 5-points skala fra 1 (ingen problemer) til 5 (ikke i stand til/svære problemer). EQ-5D-5L besvarelserne præsenteres ved brug af et EQ-5D-index, hvor besvarelserne er vægtet med præferencevægte for de enkelte helbredstilstande fra den generelle danske befolkning.

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



12.2 Overblik over HRQoL-besvarelser i DB06

Tabel 34. Oversigt over manglende data og udfyldelsesrater for EORTC QLQ-C30 ved data-cut-off 18. marts 2024

Tidspunkt x	Antal patienter ved randomisering	Antal patienter med manglende besvarelser (% af patienter ved randomisering)	Antal patienter, der forventes at besvare på tidspunkt x	Besvarelser på tidspunkt x ud af forventet antal besvarelser på tidspunkt x
	N	N (%)	N	N (%)
Baseline	████ ████	████ ████	████	████ ████
Uge 4, Dag 1	████ ████	████ ████	████	████ ████
Uge 7, Dag 1	████ ████	████ ████	████	████ ████
Uge 10, Dag 1	████ ████	████ ████	████	████ ████
Uge 13, Dag 1	████ ████	████ ████	████	████ ████
Uge 16, Dag 1	████ ████	████ ████	████	████ ████
Uge 19, Dag 1	████ ████	████ ████	████	████ ████
Uge 22, Dag 1	████ ████	████ ████	████	████ ████
Uge 25, Dag 1	████ ████	████ ████	████	████ ████
Uge 28, Dag 1	████ ████	████ ████	████	████ ████
Uge 31, Dag 1	████ ████	████ ████	████	████ ████
Uge 34, Dag 1	████ ████	████ ████	████	████ ████
Uge 37, Dag 1	████	████	████	████



Tidspunkt x	Antal patienter ved randomisering	Antal patienter med manglende besvarelser (% af patienter ved randomisering)	Antal patienter, der forventes at besvare på tidspunkt x	Besvarelser på tidspunkt x ud af forventet antal besvarelser på tidspunkt x
	N	N (%)	N	N (%)
	■	■		■
Uge 40, Dag 1	■ ■	■ ■	■	■ ■
Uge 43, Dag 1	■ ■	■ ■	■	■ ■
Uge 46, Dag 1	■ ■	■ ■	■	■ ■
Uge 49, Dag 1	■ ■	■ ■	■	■ ■
Uge 52, Dag 1	■ ■	■ ■	■	■ ■
Uge 55, Dag 1	■ ■	■ ■	■	■ ■
Uge 58, Dag 1	■ ■	■ ■	■	■ ■
Uge 61, Dag 1	■ ■	■ ■	■	■ ■
Uge 64, Dag 1	■ ■	■ ■	■	■ ■
Uge 67, Dag 1	■ ■	■ ■	■	■ ■
Uge 70, Dag 1	■ ■	■ ■	■	■ ■
Uge 73, Dag 1	■ ■	■ ■	■	■ ■
Uge 76, Dag 1	■ ■	■ ■	■	■



Tidspunkt x	Antal patienter ved randomisering	Antal patienter med manglende besvarelser (% af patienter ved randomisering)	Antal patienter, der forventes at besvare på tidspunkt x	Besvarelser på tidspunkt x ud af forventet antal besvarelser på tidspunkt x
	N	N (%)	N	N (%)
Uge 79, Dag 1	■■■ ■■■	■■■ ■■■	■■■	■■■
Uge 82, Dag 1	■■■ ■■■	■■■ ■■■	■■■	■■■
Uge 85, Dag 1	■■■ ■■■	■■■ ■■■	■■■	■■■
Uge 88, Dag 1	■■■ ■■■	■■■ ■■■	■■■	■■■
Uge 91, Dag 1	■■■ ■■■	■■■ ■■■	■■■	■■■
Uge 94, Dag 1	■■■ ■■■	■■■ ■■■	■■■	■■■
Uge 97, Dag 1	■■■ ■■■	■■■ ■■■	■■■	■■■
Uge 100, Dag 1	■■■ ■■■	■■■ ■■■	■■■	■■■
Uge 103, Dag 1	■■■ ■■■	■■■ ■■■	■■■	■■■
Uge 106, Dag 1	■■■ ■■■	■■■ ■■■	■■■	■■■
Uge 109, Dag 1	■■■ ■■■	■■■ ■■■	■■■	■■■
Uge 112, Dag 1	■■■ ■■■	■■■ ■■■	■■■	■■■
Uge 115, Dag 1	■■■ ■■■	■■■ ■■■	■■■	■■■
Uge 118, Dag 1	■■■ ■■■	■■■ ■■■	■■■	■■■



Tidspunkt x	Antal patienter ved randomisering	Antal patienter med manglende besvarelser (% af patienter ved randomisering)	Antal patienter, der forventes at besvare på tidspunkt x	Besvarelser på tidspunkt x ud af forventet antal besvarelser på tidspunkt x
	N	N (%)	N	N (%)
Uge 121, Dag 1	■■■ ■■■	■■■ ■■■	■■■	■■■
Uge 124, Dag 1	■■■ ■■■	■■■ ■■■	■■■	■■■
Uge 127, Dag 1	■■■ ■■■	■■■ ■■■	■■■	■■■
Uge 130, Dag 1	■■■ ■■■	■■■ ■■■	■■■	■■■
Uge 133, Dag 1	■■■ ■■■	■■■ ■■■	■■■	■■■
Uge 136, Dag 1	■■■ ■■■	■■■ ■■■	■■■	■■■
Uge 139, Dag 1	■■■ ■■■	■■■ ■■■	■■■	■■■
Uge 142, Dag 1	■■■ ■■■	■■■ ■■■	■■■	■■■
Uge 145, Dag 1	■■■ ■■■	■■■ ■■■	■■■	■■■
Uge 148, Dag 1	■■■ ■■■	■■■ ■■■	■■■	■■■
Uge 151, Dag 1	■■■ ■■■	■■■ ■■■	■■■ ■■■	■■■
Uge 154, Dag 1	■■■ ■■■	■■■ ■■■	■■■ ■■■	■■■
Uge 157, Dag 1	■■■ ■■■	■■■ ■■■	■■■ ■■■	■■■
Uge 160, Dag 1	■■■ ■■■	■■■ ■■■	■■■ ■■■	■■■



Tidspunkt x	Antal patienter ved randomisering	Antal patienter med manglende besvarelser (% af patienter ved randomisering)	Antal patienter, der forventes at besvare på tidspunkt x	Besvarelser på tidspunkt x ud af forventet antal besvarelser på tidspunkt x
	N	N (%)	N	N (%)
Uge 163, Dag 1	■■■ ■■■	■■■ ■■■	■■■ ■■■	■■■
Uge 166, Dag 1	■■■ ■■■	■■■ ■■■	■■■ ■■■	■■■
Uge 169, Dag 1	■■■ ■■■	■■■ ■■■	■■■ ■■■	■■■
Uge 172, Dag 1	■■■ ■■■	■■■ ■■■	■■■ ■■■	■■■

Tabel 35. Oversigt over manglende data og udfyldelsesrater for EQ-5D-5L ved data-cut-off 18. marts 2024

Tidspunkt x	Antal patienter ved randomisering	Antal patienter med manglende besvarelser (% af patienter ved randomisering)	Antal patienter, der forventes at besvare på tidspunkt x	Besvarelser på tidspunkt x ud af forventet antal besvarelser på tidspunkt x
	N	N (%)	N	N (%)
Baseline	■■■ ■■■	■■■ ■■■	■■■	■■■ ■■■
Uge 4, Dag 1	■■■ ■■■	■■■ ■■■	■■■	■■■ ■■■
Uge 7, Dag 1	■■■ ■■■	■■■ ■■■	■■■	■■■ ■■■
Uge 10, Dag 1	■■■ ■■■	■■■ ■■■	■■■	■■■ ■■■
Uge 13, Dag 1	■■■ ■■■	■■■ ■■■	■■■	■■■ ■■■
Uge 16, Dag 1	■■■ ■■■	■■■ ■■■	■■■	■■■ ■■■



Tidspunkt x	Antal patienter ved randomisering	Antal patienter med manglende besvarelser (% af patienter ved randomisering)	Antal patienter, der forventes at besvare på tidspunkt x	Besvarelser på tidspunkt x ud af forventet antal besvarelser på tidspunkt x
	N	N (%)	N	N (%)
Uge 19, Dag 1	■■■ ■■■	■■■ ■■■	■■■	■■■ ■■■
Uge 22, Dag 1	■■■ ■■■	■■■ ■■■	■■■	■■■ ■■■
Uge 25, Dag 1	■■■ ■■■	■■■ ■■■	■■■	■■■ ■■■
Uge 28, Dag 1	■■■ ■■■	■■■ ■■■	■■■	■■■ ■■■
Uge 31, Dag 1	■■■ ■■■	■■■ ■■■	■■■	■■■ ■■■
Uge 34, Dag 1	■■■ ■■■	■■■ ■■■	■■■	■■■ ■■■
Uge 37, Dag 1	■■■ ■■■	■■■ ■■■	■■■	■■■ ■■■
Uge 40, Dag 1	■■■ ■■■	■■■ ■■■	■■■	■■■ ■■■
Uge 43, Dag 1	■■■ ■■■	■■■ ■■■	■■■	■■■ ■■■
Uge 46, Dag 1	■■■ ■■■	■■■ ■■■	■■■	■■■ ■■■
Uge 49, Dag 1	■■■ ■■■	■■■ ■■■	■■■	■■■ ■■■
Uge 52, Dag 1	■■■ ■■■	■■■ ■■■	■■■	■■■ ■■■
Uge 55, Dag 1	■■■ ■■■	■■■ ■■■	■■■	■■■ ■■■
Uge 58, Dag 1	■■■ ■■■	■■■ ■■■	■■■	■■■ ■■■



Tidspunkt x	Antal patienter ved randomisering	Antal patienter med manglende besvarelser (% af patienter ved randomisering)	Antal patienter, der forventes at besvare på tidspunkt x	Besvarelser på tidspunkt x ud af forventet antal besvarelser på tidspunkt x
	N	N (%)	N	N (%)
Uge 61, Dag 1	■■■ ■■■	■■■ ■■■	■■■	■■■ ■■■
Uge 64, Dag 1	■■■ ■■■	■■■ ■■■	■■■	■■■ ■■■
Uge 67, Dag 1	■■■ ■■■	■■■ ■■■	■■■	■■■ ■■■
Uge 70, Dag 1	■■■ ■■■	■■■ ■■■	■■■	■■■ ■■■
Uge 73, Dag 1	■■■ ■■■	■■■ ■■■	■■■	■■■ ■■■
Uge 76, Dag 1	■■■ ■■■	■■■ ■■■	■■■	■■■
Uge 79, Dag 1	■■■ ■■■	■■■ ■■■	■■■	■■■
Uge 82, Dag 1	■■■ ■■■	■■■ ■■■	■■■	■■■
Uge 85, Dag 1	■■■ ■■■	■■■ ■■■	■■■	■■■
Uge 88, Dag 1	■■■ ■■■	■■■ ■■■	■■■	■■■
Uge 91, Dag 1	■■■ ■■■	■■■ ■■■	■■■	■■■
Uge 94, Dag 1	■■■ ■■■	■■■ ■■■	■■■	■■■
Uge 97, Dag 1	■■■ ■■■	■■■ ■■■	■■■	■■■
Uge 100, Dag 1	■■■ ■■■	■■■ ■■■	■■■	■■■



Tidspunkt x	Antal patienter ved randomisering	Antal patienter med manglende besvarelser (% af patienter ved randomisering)	Antal patienter, der forventes at besvare på tidspunkt x	Besvarelser på tidspunkt x ud af forventet antal besvarelser på tidspunkt x
	N	N (%)	N	N (%)
Uge 103, Dag 1	■■■ ■■■	■■■ ■■■	■■■	■■■
Uge 106, Dag 1	■■■ ■■■	■■■ ■■■	■■■	■■■
Uge 109, Dag 1	■■■ ■■■	■■■ ■■■	■■■	■■■
Uge 112, Dag 1	■■■ ■■■	■■■ ■■■	■■■	■■■
Uge 115, Dag 1	■■■ ■■■	■■■ ■■■	■■■	■■■
Uge 118, Dag 1	■■■ ■■■	■■■ ■■■	■■■	■■■
Uge 121, Dag 1	■■■ ■■■	■■■ ■■■	■■■	■■■
Uge 124, Dag 1	■■■ ■■■	■■■ ■■■	■■■	■■■
Uge 127, Dag 1	■■■ ■■■	■■■ ■■■	■■■	■■■
Uge 130, Dag 1	■■■ ■■■	■■■ ■■■	■■■	■■■
Uge 133, Dag 1	■■■ ■■■	■■■ ■■■	■■■	■■■
Uge 136, Dag 1	■■■ ■■■	■■■ ■■■	■■■	■■■
Uge 139, Dag 1	■■■ ■■■	■■■ ■■■	■■■	■■■
Uge 142, Dag 1	■■■ ■■■	■■■ ■■■	■■■	■■■



Tidspunkt x	Antal patienter ved randomisering	Antal patienter med manglende besvarelser (% af patienter ved randomisering)	Antal patienter, der forventes at besvare på tidspunkt x	Besvarelser på tidspunkt x ud af forventet antal besvarelser på tidspunkt x
	N	N (%)	N	N (%)
Uge 145, Dag 1	■■■ ■■■	■■■ ■■■	■■■	■■■
Uge 148, Dag 1	■■■ ■■■	■■■ ■■■	■■■	■■■
Uge 151, Dag 1	■■■ ■■■	■■■ ■■■	■■■ ■■■	■■■
Uge 154, Dag 1	■■■ ■■■	■■■ ■■■	■■■ ■■■	■■■
Uge 157, Dag 1	■■■ ■■■	■■■ ■■■	■■■ ■■■	■■■
Uge 160, Dag 1	■■■ ■■■	■■■ ■■■	■■■ ■■■	■■■
Uge 163, Dag 1	■■■ ■■■	■■■ ■■■	■■■ ■■■	■■■
Uge 166, Dag 1	■■■ ■■■	■■■ ■■■	■■■ ■■■	■■■
Uge 169, Dag 1	■■■ ■■■	■■■ ■■■	■■■ ■■■	■■■
Uge 172, Dag 1	■■■ ■■■	■■■ ■■■	■■■ ■■■	■■■

12.3 HRQoL-resultater i tabelform

Tabel 36. Resultater for EORTC QLQ-C30

	T-DXd		Kemoterapi		T-DXd vs. kemoterapi
	N	Gennemsnit (SE)	N	Gennemsnit (SE)	Forskel (95% CI)
Uge 4, Dag 1	■■■	■■■	■■■	■■■	■■■



Uge 7, Dag 1					
Uge 10, Dag 1					
Uge 13, Dag 1					
Uge 16, Dag 1					
Uge 19, Dag 1					
Uge 22, Dag 1					
Uge 25, Dag 1					
Uge 28, Dag 1					
Uge 31, Dag 1					

Tabel 37. Resultat for EQ-5D-5L (britiske præferencevægte)

	T-DXd		Kemoterapi		T-DXd vs. kemoterapi
	N	Gennemsnit (SE)	N	Gennemsnit (SE)	Forskel (95% CI)
EQ-5D Baseline					
Uge 4, Dag 1					
Uge 7, Dag 1					
Uge 10, Dag 1					
Uge 13, Dag 1					
Uge 16, Dag 1					
Uge 19, Dag 1					
Uge 22, Dag 1					
Uge 25, Dag 1					
Uge 28, Dag 1					
Uge 31, Dag 1					
Uge 34, Dag 1					



	T-DXd		Kemoterapi		T-DXd vs. kemoterapi
Uge 37, Dag 1	■	■	■	■	■
Uge 40, Dag 1	■	■	■	■	■
Uge 43, Dag 1	■	■	■	■	■
Uge 46, Dag 1	■	■	■	■	■
Uge 49, Dag 1	■	■	■	■	■
Uge 52, Dag 1	■	■	■	■	■
Uge 55, Dag 1	■	■	■	■	■
Uge 58, Dag 1	■	■	■	■	■
Uge 61, Dag 1	■	■	■	■	■
Uge 64, Dag 1	■	■	■	■	■
Uge 67, Dag 1	■	■	■	■	■
Uge 70, Dag 1	■	■	■	■	■
Uge 73, Dag 1	■	■	■	■	■
Uge 76, Dag 1	■	■	■	■	■
Uge 79, Dag 1	■	■	■	■	■
Uge 82, Dag 1	■	■	■	■	■
Uge 85, Dag 1	■	■	■	■	■
Uge 88, Dag 1	■	■	■	■	■
Uge 91, Dag 1	■	■	■	■	■
Uge 94, Dag 1	■	■	■	■	■
Uge 97, Dag 1	■	■	■	■	■
Uge 100, Dag 1	■	■	■	■	■
Uge 103, Dag 1	■	■	■	■	■
Uge 106, Dag 1	■	■	■	■	■
Uge 109, Dag 1	■	■	■	■	■



	T-DXd		Kemoterapi		T-DXd vs. kemoterapi
Uge 112, Dag 1	■	■	■	■	■
Uge 115, Dag 1	■	■	■	■	■
Uge 118, Dag 1	■	■	■	■	■

Tabel 38. Resultat for EQ-VAS

	T-DXd		Kemoterapi		T-DXd vs. kemoterapi
	N	Gennemsnit (SE)	N	Gennemsnit (SE)	Forskel (95 % CI)
EQ-VAS Baseline	■	■	■	■	■
Uge 4, Dag 1	■	■	■	■	■
Uge 7, Dag 1	■	■	■	■	■
Uge 10, Dag 1	■	■	■	■	■
Uge 13, Dag 1	■	■	■	■	■
Uge 16, Dag 1	■	■	■	■	■
Uge 19, Dag 1	■	■	■	■	■
Uge 22, Dag 1	■	■	■	■	■
Uge 25, Dag 1	■	■	■	■	■
Uge 28, Dag 1	■	■	■	■	■
Uge 31, Dag 1	■	■	■	■	■
Uge 34, Dag 1	■	■	■	■	■
Uge 37, Dag 1	■	■	■	■	■
Uge 40, Dag 1	■	■	■	■	■
Uge 43, Dag 1	■	■	■	■	■
Uge 46, Dag 1	■	■	■	■	■
Uge 49, Dag 1	■	■	■	■	■
Uge 52, Dag 1	■	■	■	■	■
Uge 55, Dag 1	■	■	■	■	■
Uge 58, Dag 1	■	■	■	■	■



	T-DXd		Kemoterapi		T-DXd vs. kemoterapi
Uge 61, Dag 1	■	■	■	■	■
Uge 64, Dag 1	■	■	■	■	■
Uge 67, Dag 1	■	■	■	■	■
Uge 70, Dag 1	■	■	■	■	■
Uge 73, Dag 1	■	■	■	■	■
Uge 76, Dag 1	■	■	■	■	■
Uge 79, Dag 1	■	■	■	■	■
Uge 82, Dag 1	■	■	■	■	■
Uge 85, Dag 1	■	■	■	■	■
Uge 88, Dag 1	■	■	■	■	■
Uge 91, Dag 1	■	■	■	■	■
Uge 94, Dag 1	■	■	■	■	■
Uge 97, Dag 1	■	■	■	■	■
Uge 100, Dag 1	■	■	■	■	■
Uge 103, Dag 1	■	■	■	■	■
Uge 106, Dag 1	■	■	■	■	■
Uge 109, Dag 1	■	■	■	■	■
Uge 112, Dag 1	■	■	■	■	■
Uge 115, Dag 1	■	■	■	■	■
Uge 118, Dag 1	■	■	■	■	■

13. Bilag 5

13.1 Lægemiddelomkostninger

Tabel 39. Lægemiddelpriser på intervention og komparator anvendt i Medicinrådets hovedanalyse. Kilde: Amgros (november, 2025)

Lægemiddel	Styrke	Pakningsstørrelse	SAIP [DKK]
T-DXd	100	1	■



Lægemiddel	Styrke	Pakningsstørrelse	SAIP [DKK]
Capecitabin	150	60	■
Capecitabin	500	120	■
Paclitaxel	100	1	■
Paclitaxel	300	1	■
Eribulin	0,88	1	■
Vinorelbin	20	1	■
Vinorelbin	30	1	■
Vinorelbin	80	1	■

13.2 Uønskede hændelser i den sundhedsøkonomiske model

Tabel 40. Frekvenser og omkostninger til håndtering af uønskede hændelser anvendt i ansøgers hovedanalyse

	T-DXd	Kemoterapi	Enhedsomkostning, DKK	Kilde [19]
Nedsat neutrocyttal	13.8 %	8.6 %	0	-
Anæmi	8.8 %	4.3 %	2.208	DRG 2025: 16MA98,
Nedsat antal hvide blodlegemer / Leukopeni	5.8 %	4.8 %	0	-
Trombocytopeni / Nedsat antal blodplader	4.1 %	0 %	0	-
Hånd-fod-syndrom / Palmar-plantar erytrodysestesi	0 %	7.4 %	1.578	DRG 2025: 09MA98,
Kvalme	2.1 %	0.5 %	0	-
Diarré	2.3 %	2.6 %	4.977	DRG 2025: 06MA11,
Træthed	2.1 %	1.4 %	0	-



	T-DXd	Kemoterapi	Enhedsomkostning, DKK	Kilde [19]
Svækkelse / Kraftsløshed	2.3 %	1.2 %	0	-
Forhøjet blodtryk	2.8 %	2.6 %	0	-
Forhøjet gamma- glutamyltransferase	2.3 %	0.5 %	0	-
Nedsat antal lymfocytter	2.3 %	0.5 %	0	-
Neutropeni	8.5 %	8.4 %	2.208	DRG 2025: 16MA98,
Hypokaliæmi	4.4 %	1.2 %	2.136	DRG 2025: MDC17
Interstitiel lungesygdom	1.4 %	0 %	48.957	DRG 2025: 04MA17
Nedsat venstre ventrikels ejektionsfraktion	0.7 %	0.7 %	24.111	DRG 2025: 05MP42

Medicinrådets sekretariat

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

+ 45 70 10 36 00
medicinraadet@medicinraadet.dk

www.medicinraadet.dk