

Medicinrådets vurdering af sacituzumab govitecan til behandling af ikke- resektabel eller metastatisk ER+/HER2-negativ brystkræft

*Patienter, der har fået endokrinbaseret
behandling og mindst to yderligere
systemiske behandlinger ved fremskreden
sygdom*

Vurdering



Dokumentoplysninger

Godkendt 28. oktober 2026

Ikrafttrædelsesdato 28. oktober 2026

Dokumentnummer 250445

Versionsnummer 1.0

Sagsoplysninger

Lægemiddel Sacituzumab govitecan

Indikation Trodelvy er som monoterapi indiceret til behandling af voksne patienter med ikke-resektabel eller metastatisk hormonreceptor (HR)-positiv, HER2-negativ brystkræft, som har fået endokrinbaseret behandling og mindst to yderligere systemiske behandlinger ved fremskreden sygdom

Lægemiddelfirma Gilead Sciences

ATC-kode L01FX06

Sagsbehandling

Proces 18-ugers proces

Anmodning modtaget fra ansøger 19. november 2025

Aftalt ansøgningstidspunkt og opstart af sagsbehandlingstiden 2. juni 2026

Udkast til rapport sendt til Amgros og virksomheden 18. september 2026

Rådets anbefaling 28. oktober 2026

Sagsbehandlingstid (opgjort i arbejdsdage) 21 uger og 0 dage (105 arbejdsdage)

Fagudvalg Fagudvalget vedrørende brystkræft



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

Sprog: dansk
Format: PDF
Udgivet af Medicinrådet, 29. oktober 2026



Opsummering

Om Medicinrådets vurdering

Medicinrådet har vurderet sacituzumab govitecan (SG) som monoterapi indiceret til behandling af voksne patienter med ikke-resektabel eller metastatisk østrogenreceptor-positiv (ER+)/human epidermal vækstfaktorreceptor 2-negativ (HER2-neg) brystkræft, som har fået endokrinbaseret behandling og mindst to yderligere systemiske behandlinger ved fremskreden sygdom.

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

Metastatisk ER+/HER2-neg brystkræft

Omkring 3.400 personer får årligt konstateret ER+/HER2-neg brystkræft i Danmark, hvoraf hovedparten diagnosticeres med brystkræft i et tidligt stadie [1]. Førstevalgsbehandling ved metastatisk sygdom er ofte endokrin behandling i kombination med en *cyclin-dependent kinase* (CDK) 4/6-hæmmer. Et dansk real-world-evidensstudie har vist, at patienter med ER+/HER2-neg brystkræft, der tidligere er behandlet med minimum tre systemiske behandlinger og som havde modtaget en CDK4/6-hæmmer i kombination med endokrin behandling i 1. eller 2. linje, har en median OS på 13,3 mdr. (95 % CI 12,3; 14,5) i 3. linje, som falder til 10,2 mdr. og 8,3 mdr. i efterfølgende behandlingslinjer [2].

Medicinrådets vurdering af SG er indsnævret i forhold til indikationen til de patienter med HER2-neg sygdom, der i dansk klinisk praksis ikke kan modtage behandling med trastuzumab deruxtecan (T-DXd). Dette skyldes, at T-DXd i dag kan tilbydes i en tidligere behandlingslinje (i 3. linje, hvis patienten har HER2-lav sygdom) og Medicinrådet anbefaler ikke, at T-DXd og SG gives sekventielt (dvs. hvis en patient tidligere har modtaget T-DXd bør vedkommende ikke modtage SG og omvendt) [3,4]. Indsnævringen betyder, at vurderingen omfatter patienter med HER2-ultralav eller HER2-nul sygdom samt patienter, der er kontraindiceret til T-DXd eller er stoppet i behandling med T-DXd pga. bivirkninger (før progression). Behandling med SG vil i dansk klinisk praksis være forbeholdt patienter i god almen tilstand. Der estimeres, at ca. 15 nye patienter om året ville kunne tilbydes behandling med SG ved evt. anbefaling.

Sacituzumab govitecan

Sacituzumab govitecan (Trodelvy) består af et monoklonalt antistof, der er koblet til en celletoksisk topoisomerase-I-hæmmer kaldet SN-38. Det monoklonale antistof, sacituzumab, genkender og binder til human *trophoblast cell-surface antigen 2* (Trop-2), som er et transmembrant glykoprotein, der er overudtrykt i flere kræftformer.

Den anbefalede dosis af SG er 10 mg/kg legemsvægt administreret som en intravenøs infusion én gang ugentligt på dag 1 og dag 8 af 21-dages behandlingsserier. Behandling bør fortsætte indtil sygdomsprogression eller uacceptabel toksicitet.



Nuværende behandling i Danmark

Patienterne tilbydes i udgangspunktet palliativ 1. linjebehandling med endokrin behandling i kombination med en CDK4/6-hæmmer. Ved progression på 1. linje afhænger efterfølgende behandling 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 endokrin 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. I 3. linje gives kemoterapi eller T-DXd, hvis patienterne har HER2-lav sygdom og har god almen tilstand (ECOG performancestatus 0 eller 1) [3].

Denne vurdering omfatter effekten af at give SG i 4. linje eller senere, se Figur 1.

Effekt og sikkerhed

SG er blevet undersøgt i to ublindede fase III-studier, TROPiCS-02 og EVER-132-002, der undersøger effekt og sikkerhed af SG sammenlignet med *treatment of physician's choice* (TPC) hos patienter med ER+/HER2-neg brystkræft, der har modtaget to til fire tidligere kemoterapiregimer for metastatisk sygdom. TROPiCS-02-studiet ligger til grund for Det Europæiske Lægemiddelagenturs (*European Medicines Agency*) godkendelse [5]. Ansøger har indsendt en analyse, hvor data fra de to studier er blevet poollet sammen.

Medicinerådet vurderer, at studierne er tilstrækkeligt sammenlignelige med hinanden og med en dansk patientpopulation til, at vurderingen af SG kan baseres på den poolede analyse. Medicinerådet fremhæver, at de to studier er gennemført i forskellige geografiske regioner, hvilket kan være forbundet med forskellig sygdomshåndtering og behandlingsforløb, hvor TROPiCS-02, der er gennemført i vesten, forventes at afspejle dansk klinisk praksis bedre end EVER-132-002. Analysen dækker kun over patienter, der tidligere har modtaget en CDK4/6-hæmmer, hvilket afspejler dansk klinisk praksis. Ved evt. anbefaling af SG vil behandlingen blive tilbudt i en tidligere linje end undersøgt i de to studier, hvilket er i overensstemmelse med den godkendte indikation.

Data fra TROPiCS-02-studiet stammer fra data cut-off den 1. december 2022. Dette var en eksplorativ endelig OS-analyse med en median opfølgningstid på 12,8 mdr. [6]. 22/271 (8 %) af patienterne i komparatorarmen modtog ikke den tildelte behandling efter randomisering sammenlignet med 4/272 (1,5 %) i SG-armen. Data fra EVER-132-002-studiet stammer fra data cut-off den 30. april 2023 (for progressionsfri overlevelse (PFS)), som er den første præspecificerede interimanalyse med en median opfølgningstid på 13,4 mdr. [7] samt data for samlet overlevelse (OS) fra data cut-off den 12. december 2024 [8].

Den poolede analyse viser, at patienter i behandling med SG lever længere sammenlignet med TPC, se Tabel A.



Tabel A. OS- og PFS-data fra poollet analyse af TROPiCS-02 og EVER-132-002 (subpopulationen af patienter tidligere behandlet med en CDK4/6-hæmmer*)

	SG (n = 353)	TPC (n = 351)	Resultat
OS			
Median, mdr. (95 % CI)	████ (████)	████ (████)	████
HR (95 % CI)			████ █████
PFS			
Median, mdr. (95 % CI)	4,7 (4,1; 5,7)	3,7 (2,8; 4,2)	1 mdr.
HR (95 % CI)			0,65 (0,52; 0,81)

* Tidligere behandling med en CDK4/6-hæmmer var en stratifikationsfaktor i EVER-132-002-studiet.

Behandling med SG har en dårligere sikkerhedsprofil end TPC, herunder en højere forekomst af alvorlige bivirkninger og bivirkninger af grad ≥ 3 . Behandling med SG giver især gastrointestinale og hæmatologiske toksiciteter.

Overordnet ses ingen forskel i helbredsrelateret livskvalitet mellem SG og TPC, men resultaterne er behæftet med usikkerhed pga. højere besvarelsesandele i SG-armen sammenlignet med TPC-armen, besvarelse af spørgeskemaer før behandling samt SGs dårligere bivirkningsprofil. På trods af usikkerheden vurderer Medicinrådet, at det kliniske datagrundlag ikke giver anledning til at forvente reelle forskelle i helbredsrelateret livskvalitet mellem behandlingerne i det progressionsfrie stadie.

Der er væsentlig usikkerhed forbundet med den relative effekt af SG og overførbareheden til den relevante danske patientpopulation. Usikkerheden vedrører den variation i OS-resultaterne, der er observeret mellem TROPiCS-02 og den poolede analyse, hvor OS-raterne er lidt lavere i TROPiCS-02, og KM-kurverne viser en større adskillelse mellem SG- og TPC-armene i den poolede analyse, se Tabel 7. Dette bidrager med usikkerhed vedrørende størrelsen af OS-gevinsten. Derudover er der usikkerhed vedrørende fortolkningen af PFS-resultaterne på grund af omfattende censurering og manglende mulighed for at identificere hvilke patienter, der har særlig gavn af behandlingen. Sluttelig indikerer subgruppeanalyser fra TROPiCS-02, at effekten af SG kan variere med varighed og linje af tidligere CDK4/6-behandling, idet effekten synes størst ved kortere behandlingsvarighed. Fortolkningen er dog usikker på grund af manglende information om behandlingslinje og årsag til ophør.

Omkostningseffektivitet

Medicinrådets analyse er en cost-utility-analyse baseret på en partitioned survival-model til at estimere omkostningseffektiviteten forbundet med brug af SG relativt til TPC til behandling af voksne patienter med ikke-resektabel eller metastatisk ER+/HER2-neg brystkræft, som har fået endokrinbaseret behandling og mindst to yderligere systemiske behandlinger ved fremskreden sygdom.



Medicinrådet vurderer, at der er usikkerhed om størrelsen af OS-gevinsten ved SG sammenlignet med TPC. Usikkerheden skyldes forskelle i OS-rater og KM-kurvernes forløb mellem den poolede analyse og TROPiCS-02-studiet alene. Derudover forventes TROPiCS-02 at være mere sammenligneligt med dansk klinisk praksis end EVER-132-002, da studiet er gennemført i vesten, hvor sygdomshåndtering og behandlingsforløb i højere grad afspejler dansk klinisk praksis. Medicinrådet præsenterer derfor omkostningseffektiviteten af SG sammenlignet med TPC i to klinisk plausible scenarier:

- **Scenarie 1:** Fremskrivninger af OS og PFS baseres på det poolede data fra TROPiCS-02 og EVER-132-002
- **Scenarie 2:** Fremskrivninger af OS og PFS baseres på digitaliserede data fra TROPiCS-02.

Til at modellere helbredsrelateret livskvalitet anvendes EQ-5D-5L med danske præferencevægte fra samme studier (samme data anvendes i begge scenarier).

Medicinrådets resultater viser, at de inkrementelle omkostninger ved behandling med SG sammenlignet med TPC er ca. [REDACTED] DKK i begge scenarier. QALY-gevinsten er ca. 0,21 i scenarie 1 og ca. 0,14 i scenarie 2, svarende til en ICER på ca. [REDACTED] pr. QALY i scenarie 1 og ca. [REDACTED] pr. QALY i scenarie 2. Resultaterne er præsenteret i Tabel B og C.

Forskellen mellem de to scenarier skyldes primært forskellen i den estimerede OS-gevinst ved behandling med SG, hvor den modellerede OS-gevinst i scenarie 2 er lavere end i scenarie 1.

Resultaterne i begge scenarier er forbundet med usikkerhed, særligt vedrørende OS-gevinsten, hvilket har været muligt at belyse med følsomhedsanalyser. Medicinrådet har testet betydningen af at øge overlevelsen i SG-armen ved at sætte sandsynligheden for død ens i de to behandlingsarme efter 24 måneder. I denne følsomhedsanalyse falder ICER'en med ca. [REDACTED] DKK/QALY i scenarie 1 og ca. [REDACTED] DKK/QALY i scenarie 2. Ændringer i nytteværdierne har også betydning for analysens resultat; en reduktion i nytteværdierne på 10 % øger ICER med ca. [REDACTED] DKK/QALY i scenarie 1 og ca. [REDACTED] DKK/QALY i scenarie 2. Dette skal ses i sammenhæng med, at QALY-gevinsterne er små og derfor følsomme over for selv mindre ændringer i centrale parametre.



Tabel B. Resultatet af Medicinrådets sundhedsøkonomiske hovedanalyse, diskonterede tal – scenarie 1

	SG	TPC	Forskel
Totale omkostninger	■	■	■
Totale leveår	1,60	1,34	0,26
Totale QALY	1,29	1,08	0,21
Forskel i omkostninger pr. vundet leveår	Beregnet med AIP: 1.554.389 Beregnet med SAIP: ■		
Forskel i omkostninger pr. vundet QALY (ICER)	Beregnet med AIP: 1.870.331 Beregnet med SAIP: ■		

Tabel C. Resultatet af Medicinrådets sundhedsøkonomiske hovedanalyse, diskonterede tal – scenarie 2

	SG	TPC	Forskel
Totale omkostninger	■	■	■
Totale leveår	1,51	1,34	0,16
Totale QALY	1,22	1,08	0,14
Forskel i omkostninger pr. vundet leveår	Beregnet med AIP: 2.416.694 Beregnet med SAIP: ■		
Forskel i omkostninger pr. vundet QALY (ICER)	Beregnet med AIP: 2.839.261 Beregnet med SAIP: ■		

Budgetkonsekvenser

Medicinrådet estimerer, at anvendelse af SG vil resultere i regionale budgetkonsekvenser på ca. ■ i år 5. Er analysen udført med AIP, bliver budgetkonsekvenserne ca. 5,7 mio DKK i år 5.



Indholdsfortegnelse

1.1	Om vurderingen	14
1.2	Metastatisk ER+/HER2-neg brystkræft	14
1.3	Sacituzumab govitecan	15
1.4	Nuværende behandling	15
2.	Sundhedsøkonomisk model	18
2.1	Analysetype.....	18
2.2	Modeltype og modelstruktur.....	18
2.3	Grundantagelser	19
3.	Effekt og sikkerhed	20
3.1	Litteratursøgning	20
3.2	Kliniske studier	21
3.2.1	TROPiCS-02	23
3.2.2	EVER-132-002	24
3.2.3	Gluz et al. (poolet analyse af TROPiCS-02 og EVER-132-002) [17]	25
3.3	Population, intervention, komparator og effektmål.....	26
3.3.1	Population.....	27
3.3.2	Intervention	32
3.3.3	Komparator	33
3.3.3.1	Efterfølgende behandling	34
3.3.4	Effektmål.....	37
3.4	Sammenligning af effekt	37
3.4.1	Analysemetode	37
3.4.2	Oversigt over effektestimater fra en poolet analyse af TROPiCS-02 (ITT) og EVER-132-002 (subpopulation).....	38
3.4.3	Samlet overlevelse	39
3.4.4	Progressionsfri overlevelse	47
3.5	Sammenligning af sikkerhed	51
3.6	Helbredsrelateret livskvalitet.....	55
3.6.1	Inkluderede instrumenter for HRQoL	55
3.6.2	EQ-5D-5L	56
3.6.2.1	Instrument og studiedesign	56
3.6.2.2	Dataindsamling	56
3.6.2.3	Resultater	58
3.6.3	Nytteværdier.....	61
3.6.3.1	Grundlag for beregning af nytteværdier	61
3.6.3.2	Beregning af nytteværdier.....	61
3.6.3.3	Resultater for nytteværdier	62
3.7	Usikkerheder i datagrundlaget for klinisk effekt og sikkerhed	63
4.	Fremskrivning af patientbevægelser	64
4.1	Fremskrivning ved brug af parametriske ekstrapolationsmodeller	64



4.1.1	Fremskrivning af behandlingsvarighed	64
4.1.2	Opsummering og validitet af fremskrevne patientbevægelser	66
5.	Omkostninger.....	69
5.1	Lægemiddelomkostninger	69
5.1.1	Lægemiddelomkostninger til efterfølgende behandlinger	69
5.2	Hospitalsomkostninger	70
5.2.1	Administrationsomkostninger	70
5.2.2	Behandlingsmonitorering	70
5.2.3	Uønskede hændelser	71
5.3	Patientomkostninger	72
6.	Opsummering af ændringer fra ansøgers sundhedsøkonomiske analyse til Medicinrådets analyse.....	73
7.	Resultat af den sundhedsøkonomiske analyse	75
7.1	Resultat af Medicinrådets analyse.....	75
8.	Væsentligste usikkerheder i den sundhedsøkonomiske analyse	81
9.	Budgetkonsekvenser.....	82
9.1	Estimat af patientantal og patientoptag.....	82
9.2	Resultat af budgetkonsekvensanalysen.....	82
10.	Referencer.....	85
11.	Sammensætning af fagudvalg	88
12.	Versionslog.....	89
13.	Bilag 1	90
13.1	CONSORT-diagram fra TROPiCS-02 fra data cut-off 1. juli 2022 [19].....	90
13.2	CONSORT-diagram fra EVER-132-002 fra data cut-off 30. april 2023 [7]	91
13.3	Effektestimater fra TROPiCS-02 og EVER-132-002.....	91
13.3.1	Oversigt over effektestimater.....	91
13.4	PFS i TROPiCS-02	93
13.5	PFS i EVER-132-002 subpopulation	93
13.6	OS i TROPiCS-02	93
13.7	OS i EVER-132-002 subpopulation	94
13.8	Efterfølgende behandling i TROPiCS-02.....	95
13.9	Efterfølgende behandling i EVER-132-002.....	99
13.10	OS subgruppeanalyser fra TROPiCS-02 [19].....	104
13.11	PFS- og OS-data på baggrund af tidligere behandling med en CDK4/6- hæmmer fra TROPiCS-02 [19].....	104



14.	Bilag 2	106
14.1	PFS- og OS-data fra Dahl et al. [2]	106
15.	Bilag 3	107
15.1	Alvorlige uønskede hændelser	107
16.	Bilag 4	113
16.1	PFS, poolet analyse – log kumulative hazard plot og Schoenfeld-residual plot	113
16.2	OS poolet analyse – log kumulative hazard plot og Schoenfeld-residual plot	114
17.	Bilag 5	116
17.1	Ekstrapoleringer OS	116
17.2	Ekstrapoleringer PFS	117
18.	Bilag 6	118
18.1	Beskrivelse af instrumentet EQ-5D-5L	118
18.2	Besvarelsesandele på livskvalitetsdata	119



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 88.



Begreber og forkortelser

ADC:	<i>Antibody Drug Conjugate</i>
AE:	<i>Uønsket hændelse (Adverse events)</i>
AIP:	<i>Apotekernes indkøbspris</i>
BICR:	<i>Blinded Independent Central Review</i>
CBR:	<i>Clinical Benefit Rate</i>
CDK4/6	<i>Cyclin-dependent kinase 4/6</i>
CR:	<i>Komplet respons</i>
CTCAE:	<i>Common Terminology Criteria for Adverse Events</i>
DBCg:	<i>Danish Breast Cancer Cooperative Group</i>
DCO:	<i>Data cut-off</i>
DoR:	<i>Duration of Response</i>
ECOG:	<i>Eastern Cooperative Oncology Group</i>
EMA:	<i>Det Europæiske Lægemiddelagentur (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>
EQ-5D-5L:	<i>European Quality of Life 5-Dimensions, 5-Level questionnaire</i>
ER:	<i>Østrogen receptor (Estrogen receptor)</i>
G-CSF:	<i>Granulocyte Colony-Stimulating Factor</i>
HER2-neg:	<i>Human epidermal vækstfaktorreceptor 2 (Human Epidermal Growth Factor Receptor 2)-negativ</i>
HR:	<i>Hazard ratio</i>
HRQoL:	<i>Helbredsrelateret livskvalitet (Health Related Quality of Life)</i>
ICER:	<i>Incremental Cost Effectiveness Ratio</i>
ILD:	<i>Interstitiel lungesygdom</i>
IHC:	<i>Immunhistokemi</i>



IPD:	<i>Individual Participant Data</i>
ISH:	In-situ hybridisering
ITT:	<i>Intention to treat</i>
KM:	Kaplan-Meier
LIR:	<i>Local Investigator Review</i>
ORR:	Objektiv responsrate
OS:	Samlet overlevelse
PF:	Progressionsfri sygdom
PFS:	Progressionsfri overlevelse
PD:	Progredieret sygdom
PICO:	Population, intervention, komparator og effektmål (<i>Population, Intervention, Comparator and Outcome</i>)
PR:	Delvis respons
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
SAIP:	Sygehusapotekernes indkøbspris
SAEs	Alvorlige uønskede hændelser (<i>severe adverse events</i>)
SG:	Sacituzumab govitecan
T-DXd	Trastuzumab deruxtecan
TPC	<i>Treatment of Physician's Choice</i>
Trop-2	<i>trophoblast cell-surface antigen 2</i>
TTD:	<i>Time to Treatment Discontinuation</i>



Baggrund

1.1 Om vurderingen

Medicinrådet har vurderet sacituzumab govitecan (SG) som monoterapi indiceret til behandling af voksne patienter med ikke-resektabel eller metastatisk ER+/HER2-neg brystkræft, som har fået endokrinbaseret behandling og mindst to yderligere systemiske behandlinger ved fremskreden sygdom.

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

Gilead Sciences fik markedsføringstilladelse til indikationen i Europa den 26. juli 2023.

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

1.2 Metastatisk ER+/HER2-neg brystkræft

Brystkræft er en hyppig sygdom i Danmark med ca. 5.200 nye tilfælde årligt [1]. Ved mistanke om metastatisk brystkræft anbefales vævsbiopsi til patologisk vurdering, herunder østrogenreceptorstatus og HER-2 status [9]. ER+/HER2-neg brystkræft er kendetegnet ved, at tumorcellernes vækst i høj grad påvirkes af signalering via østrogenreceptoren. Derfor er endokrin behandling ofte en central del af behandlingen tidligt i sygdomsforløbet. Ved senere behandlingslinjer har sygdommen ofte nedsat følsomhed over for endokrin behandling og kan være forbundet med hurtigere sygdomsprogression.

I Danmark bliver omkring 3.400 patienter årligt diagnosticeret med ER+/HER2-neg brystkræft [1]. Medianalderen for danske patienter med ER+/HER2-neg brystkræft er omkring 60 år ved diagnosetidspunktet. 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 [10–13].

Patienter med ikke-resektabel eller metastatisk ER+/HER2-neg brystkræft, der modtager behandling med en CDK4/6-hæmmer i 1. linje, har en median overlevelse på ca. 5 år [14]. Patienter, som udvikler endokrin resistens og dermed ikke vurderes egnede til yderligere endokrin behandling (2.-3. linjebehandling af metastatisk sygdom), har en median overlevelse på ca. 2 år [15]. Prognosen afhænger af flere faktorer, herunder



længden af det recidivfri interval, sygdomsudbredelse, metastaselokalisation, almen tilstand og tidligere behandling [14]. Et dansk real-world evidens studie fra *Danish Breast Cancer Cooperative Group* (DBCG) på patienter med ER+/HER2-neg brystkræft, tidligere behandlet med minimum 3 systemiske behandlinger og som havde modtaget en CDK4/6-hæmmer i kombination med endokrin behandling i 1. eller 2. linje viste, at median OS lå på 13,3 mdr. (95 % CI 12,3; 14,5) i 3. linje og faldt til 10,2 mdr. og 8,3 mdr. i efterfølgende behandlingslinjer. Den mediane PFS på tværs af behandlingslinjer var 4-5 mdr. [2].

1.3 Sacituzumab govitecan

Sacituzumab govitecan (SG, Trodelvy) består af et monoklonalt antistof, der er koblet til en celletoksisk topoisomerase-I-hæmmer kaldet SN-38, et såkaldt antistof-lægemiddel-konjugat eller ADC (*antibody-drug-conjugate*). Det monoklonale antistof, sacituzumab genkender og binder sig til *human* Trop-2, som er et transmembrant glycoprotein, der er overudtrykt i flere kræftformer. Ved binding af sacituzumab internaliseres og frigives govitecan som derefter interagerer med topoisomerase I. Det giver DNA-skade og fører til apoptose og celledød.

SG er indiceret til behandling af voksne patienter med ikke-resektabel eller metastatisk ER+/HER2-neg brystkræft, som har fået endokrinbaseret behandling og mindst to yderligere systemiske behandlinger ved fremskreden sygdom.

SG til samme indikation er yderligere blevet undersøgt i EVER-132-002-studiet, udført udelukkende i Asien og også med kemoterapi som komparator.

Den anbefalede dosis af SG er 10 mg/kg legemsvægt administreret som en intravenøs infusion én gang ugentligt på dag 1 og dag 8 af 21-dages behandlingsserier. Behandling bør fortsætte indtil sygdomsprogression eller uacceptabel toksicitet.

SG er også godkendt af EMA til behandling af ikke-resektabel, lokal fremskreden eller metastatisk dobbelt-negativ (tidligere kaldt triple-negativ) brystkræft, både som 1. linjebehandling hos patienter, der ikke er kandidater til PD-1-/PD-L1-hæmmerbehandling, og til patienter, som tidligere har modtaget mindst to systemiske behandlinger, heraf mindst én for metastatisk sygdom [5]. Medicinrådet anbefalede SG til den sidstnævnte gruppe i maj 2025 [3].

1.4 Nuværende behandling

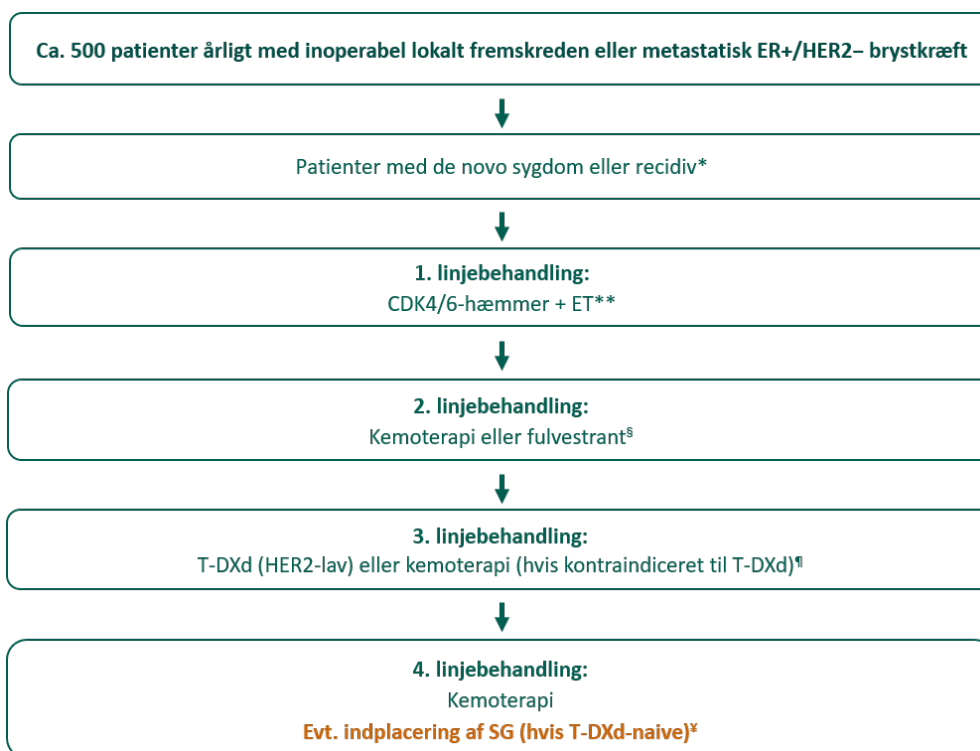
Behandlingsformålet ved ikke-resektabel eller metastatisk ER+/HER2-neg brystkræft er at forlænge tiden til sygdomsprogression med acceptable bivirkninger, forlænge patientens liv og om muligt at forbedre patientens livskvalitet. Nuværende behandlingsalgoritme for patienter med ikke-resektabel eller metastatisk ER+/HER2-neg brystkræft samt evt. indplacering af SG jf. denne vurdering er illustreret i Figur 1.

Patienterne tilbydes i udgangspunktet palliativ 1. linjebehandling med endokrin behandling i kombination med en CDK4/6-hæmmer. Ved progression på 1. linje 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. linje behandling 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 endokrin 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. I 3. linje gives kemoterapi eller T-DXd som Medicinrådet anbefaler til patienter med metastatisk ER+/HER2-lav brystkræft, hvis de tidligere har fået kemoterapi i metastatisk regi eller har udviklet recidiv under eller inden for 6 måneder efter endt adjuverende kemoterapi, og har god almen tilstand (ECOG performancestatus 0 eller 1) [4].

Medicinrådet anbefaler ikke, at T-DXd og SG anvendes efter hinanden (sekventiel behandling) uanset i hvilken tidligere linje, der er givet T-DXd [3,4]. Det skyldes, at begge behandlinger har en topoisomerase-I-hæmmer som payload og dermed sammenlignelig virkningsmekanisme. Dette understøttes af SATEEN-studiet, der undersøger effekten af SG i kombination med trastuzumab hos patienter med HER2-positiv brystkræft, der tidligere har progredieret på T-DXd. Studiet opfyldte ikke sit primære effektmål (objektiv responsrate) hvilket indikerer, at der er begrænset effekt af sekventiel behandling med SG og T-DXd [16]. En eventuel anbefaling af SG i 4. linje eller senere omfatter derfor kun patienter, som ikke tidligere har modtaget T-DXd (Figur 1) og som er i god almen tilstand. Valg af kemoterapi er ikke specificeret, men omfatter enkeltstofbehandling, herunder capecitabin, vinorelbin, eribulin, gemcitabin, taxaner, anthracykliner og carboplatin [8].



Figur 1. Nuværende behandlingsalgoritme for patienter med ikke-resektabel el. metastatisk ER+/HER2-neg brystkræft og evt. indplacering af SG.

Forkortelser: SG = Sacituzumab Govitecan, ET = endokrin behandling

*Patienter med recidiv har tidligere modtaget (neo)adjuverende kemoterapi og behandling med adjuverende endokrin behandling (ET) de første 5 år efter operation. Høj-risiko patienter tilbydes derudover adjuverende CDK4/6-hæmmer (abemaciclib eller ribociclib) i kombination med ET. Behandling med adjuverende abemaciclib og ribociclib er hhv. på maks. 2 og 3 år.

**For patienter med recidiv tilrettelægges 1. linjebehandling ud fra tid fra tidligere behandling til recidiv, hvilken tidligere behandling er blevet givet, HER2-lav-status, almen tilstand. Det antages, at der går minimum 12 mdr. fra adjuverende behandling med en CDK4/6-hæmmer før patienterne kan genbehandles med en CDK4/6-hæmmer ved tilbagefald. Det fremgår ikke af figuren, at få patienter tilbydes kemoterapi eller T-DXd (patienter, der får tilbagefald < 6 mdr. efter endt adjuverende kemoterapi) i 1. linje.

[§]Patienter der modtager kemoterapi i 1. linje og som er HER2-lav kan tilbydes T-DXd i 2. linje. Øvrige patienter tilbydes kemoterapi.

[¶]Patienter, som har modtaget kemoterapi i 1. og 2. linje kan tilbydes SG i 3. linje jf. denne vurdering.

[¥]Da Medicinrådet ikke anbefaler sekventiel behandling med T-DXd og SG er det kun patienter, der ikke er blevet tilbudt behandling med T-DXd, der er kandidater til SG. Det dækker overordnet over patienter med HER2-nul eller HER2-ultralav sygdom samt patienter, der er kontraindiceret til T-DXd eller som har stoppet i behandling med T-DXd pga. bivirkninger (før progression).



2. Sundhedsøkonomisk model

2.1 Analysetype

Den sundhedsøkonomiske analyse er en cost-utility-analyse af de inkrementelle omkostninger pr. vundet kvalitetsjusteret leveår (QALY) ved behandling med SG sammenlignet med lægens valg af kemoterapi (TPC), som er beskrevet i afsnit 1.4.

Medicinrådets vurdering og valg af analysetype

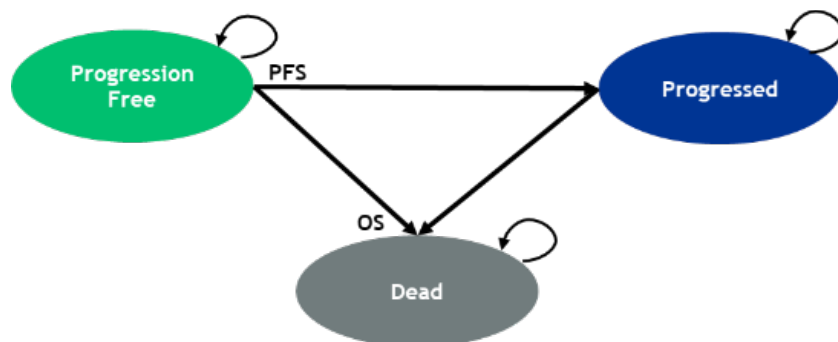
Medicinrådet anvender ansøgers valg af analysetype.

2.2 Modeltype og modelstruktur

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

- Progressionsfri sygdom
- Progredieret sygdom
- Død

Patienterne starter i tilstanden progressionsfri sygdom og bevæger sig over tid til enten progredieret sygdom eller død. Overgangen fra progressionsfri sygdom til progredieret sygdom er defineret ved sygdomsprogression, mens overgang til død kan ske fra begge tilstande, se Figur 2.



Figur 2. Modelstruktur

Datagrundlaget for patientbevægelserne er baseret på PFS- og OS- data for patienter med metastatisk ER+/HER2-neg brystkræft, som tidligere har modtaget mindst to linjer kemoterapi samt en CDK4/6-hæmmer, fra studierne TROPICS-02 og EVER-132-002. Data fra studierne er pooleet i ét datasæt.

Andelen af patienter i progressionsfri sygdom estimeres direkte fra PFS, mens andelen af patienter i live estimeres ud fra OS. Andelen af patienter i progredieret sygdom beregnes som forskellen mellem OS og PFS.



Fremskrivning af OS- og PFS-data beskrives i hhv. afsnit 3.4.3 og 3.4.4.

Behandlingsvarighed modelleres separat ved anvendelse af TTD-data, som anvendes til estimering af behandlingsrelaterede omkostninger, se afsnit 4.1.1.

Markov-traces, gennemsnitlige ophold i de enkelte helbredsstadier samt vurderingen af den samlede validitet af patientbevægelserne fremgår af afsnit 4.1.2

Medicinrådets vurdering af modeltype og modelstruktur

Medicinrådet opstiller to scenarier, som vurderes lige klinisk plausible og hvor samme modelstruktur anvendes, men hvor datagrundlaget for fremskrivning af OS og PFS varieres, se begrundelse herfor i afsnit 3.4.3. Scenarie 1 er baseret på det poolede data fra TROPiCS-02 og EVER-132-002, mens scenarie 2 er baseret på data fra TROPiCS-02 alene. Medicinrådet har efterspurgt muligheden for at fremskrive behandlingseffekten af SG baseret alene på data fra TROPiCS-02-studiet, hvilket ansøger ikke har imødekommet. Medicinrådet har derfor digitaliseret PFS- og OS-data fra TROPiCS-02.

Scenarierne belyser betydningen af valg af datagrundlag for de modellerede patientbevægelser og for estimatet af SGs omkostningseffektivitet sammenlignet med TPC.

2.3 Grundantagelser

I den sundhedsøkonomiske analyse anvendes et begrænset samfundsperspektiv. Den gennemsnitlige alder for patienterne ved opstart på behandling er 56,4 år pba. data fra TROPiCS-02 (subgruppe med europæiske patienter), og den anvendte tidshorisont i den sundhedsøkonomiske analyse er 30 år.

Ansøger anvender en cykluslængde på 7 dage i modellen.

Ansøger anvender ikke halvcyklus-korrektion på behandlingsvarighed (TTD), da behandling med SG eller TPC forventes at falde i starten af hver modelcyklus. Ansøger anvender halvcyklus-korrektion på øvrige omkostninger og effekter. Ansøger har anvendt diskontering på 3,5 % for omkostninger og effekt, jf. Medicinrådets metodevejledning.

Ansøger har anvendt aldersjustering af nytteværdier (se afsnit 3.6.3) og justering for baggrunds dødelighed (se afsnit 3.4.3) i overensstemmelse med Medicinrådets metodevejledning.

Medicinrådets vurdering af grundantagelser

Medicinrådet vurderer, at patienterne i dansk klinisk praksis i gennemsnit er omkring 65 år ved behandlingsopstart. Medicinrådet ændrer derfor startalderen i modellen fra 56,4 år til 65 år. Effektestimater, som anvendes i den sundhedsøkonomiske analyse, er fortsat baseret på studiedata fra TROPiCS-02 og EVER-132-002, hvor patienterne i gennemsnit var yngre år ved studiestart. Som det fremgår af afsnit 3.3.1 forventer Medicinrådet, at den højere alder potentielt kan påvirke overførbareheden af effektdata fra TROPiCS-02 og EVER-132-002 til dansk klinisk praksis, og denne usikkerhed vil fortsat være til stede i den



sundhedsøkonomiske analyse efter ændring af startalderen. Ligeså vil en højere alder kunne påvirke hhv. behandlingsvarighed, monitoreringsbehov mv.

3. Effekt og sikkerhed

3.1 Litteratursøgning

Medicinrådets vurdering af SG er baseret på en poolet analyse [17] af TROPICS-02- og EVER-132-002-studierne, som begge sammenligner SG med kemoterapi efter lægens valg (TPC) hos voksne patienter med ER+/HER2-neg metastatisk brystkræft, der tidligere havde modtaget mindst to kemoterapiregimer for fremskreden sygdom. TROPICS-02 er gennemført i Nordamerika og Europa, mens EVER-132-002 er gennemført i en asiatisk population. Eftersom der ikke foreligger andre relevante studier for SG for denne indikation og fordi studiernes komparator afspejler dansk klinisk praksis, har ansøger ikke gennemført en systematisk litteraturgennemgang.

I Tabel 1 fremgår studiekarakteristika for TROPICS-02 og EVER-132-002, der ligger til grund for vurderingen.



3.2 Kliniske studier

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

Tabel 1. Studiekarakteristika for TROPiCS-02, EVER-132-002 og den poolede analyse af Gluz et al. 2025

Studienavn [NCT-nummer]	Population	Intervention	Komparator	Effektmål og opfølgningstid	Anvendt i den sundhedsøkonomiske analyse
TROPiCS-02 [NCT03901339] Tolaney et al. 2023 [6]	Voksne patienter med lokalt recidiverende inoperabel eller metastatisk ER+/HER2-neg brystkræft, som havde modtaget mindst én tidligere endokrin behandling, et taxan og en CDK4/6-hæmmer i enhver behandlingslinje samt to til fire tidligere kemoterapiregimer for metastatisk sygdom	SG administreret som 10 mg/kg i.v. på dag 1 og dag 8 i en 21-dages behandlingscyklus	Enkeltstof-kemoterapi som standardbehandling efter investigators valg (TPC), angivet før randomisering.	Primært endepunkt: PFS vurderet af BICR Sekundære endepunkter OS ORR, DoR og CBR vurderet ved BICR og LIR Helbredsrelateret livskvalitet (EQ-5D) Sikkerhed	PFS OS
EVER-132-002 [NCT04639986] Xu et al. 2024 [7] Data-on-file [8]	Voksne patienter med lokalt recidiverende inoperabel eller metastatisk ER+/HER2-neg brystkræft, som havde modtaget mindst én tidligere endokrin behandling og et taxan i enhver behandlingslinje samt to til fire	SG administreret som 10 mg/kg i.v. på dag 1 og dag 8 i en 21-dages behandlingscyklus	Enkeltstof-kemoterapi som standardbehandling efter investigators valg (TPC), angivet før randomisering.	Primært endepunkt: PFS vurderet af BICR Sekundært endepunkt: OS	Nej



Studienavn [NCT-nummer]	Population	Intervention	Komparator	Effekt mål og opfølgningstid	Anvendt i den sundhedsøkonomiske analyse
	tidligere kemoterapiregimer for metastatisk sygdom			ORR, DoR og CBR vurderet af BICR Helbredsrelateret livskvalitet (EQ-5D) Sikkerhed	
Gluz et al. 2025 (poolet data af TROPiCS-02 og EVER-132-002) [17,18]	Voksne patienter med lokalt recidiverende inoperabel eller metastatisk ER+/HER2-neg brystkræft, som havde modtaget mindst én tidligere endokrin behandling, et taxan og en CDK4/6-hæmmer i enhver behandlingslinje samt to til fire tidligere kemoterapiregimer for metastatisk sygdom. I primæranalysen indgik kun patienter tidligere behandlet med CDK4/6-hæmmer	SG 10 mg/kg i.v. på dag 1 og 8 i en 21-dages behandlingscyklus.	Enkeltstof-kemoterapi efter investigators valg (TPC): eribulin, vinorelbin, gemcitabin eller capecitabin.	Primært endepunkt: PFS Sekundære effektmål: OS ORR CBR DoR	PFS OS TTD-data Helbredsrelateret livskvalitet (EQ-5D) Sikkerhed

Forkortelser: SG = Sacituzumab govitecan; DoR = *duration of reponse*; ORR = objektiv responsrate; CBR = *clinical benefit rate*; BICR = uafhængig blindet komité (*Blinded Independent Central Review*); LIR = lokal investigator (*Local Investigator Review*); IPD = *Individual Participant Data*; TTD = *time to treatment discontinuation*; EQ-5D = *European Quality of Life 5-Dimensions*



3.2.1 TROPiCS-02

TROPiCS-02 var et randomiseret, ublindet, multicenter fase III studie, der undersøgte forskelle i effekt og sikkerhed mellem SG og kemoterapi (eribulin, vinorelbin, capecitabin eller gemcitabin) efter lægens valg (*treatment of physician's choice*, TPC) til behandling af voksne patienter med inoperabel eller metastatisk hormonreceptor-positiv (HR+)/HER2– brystkræft, som er progredieret efter tidligere systemisk behandling. Patienterne skulle tidligere have modtaget mindst én endokrin behandling, en taxanbaseret behandling samt en CDK4/6-hæmmer i enhver behandlingslinje og derudover have fået 2-4 tidligere kemoterapilinj for metastatisk sygdom.

Studiet startede d. 30. maj 2019 og blev gennemført på 91 centre i Nordamerika og Europa, hvor patienter blev randomiseret i et 1:1-forhold til enten SG eller kemoterapi. Studiet tillod ikke overkrydsning mellem behandlingsarmene. Randomiseringen var stratificeret efter tilstedeværelse af viscerale metastaser, varighed af tidligere endokrin behandling i metastatisk setting (≥ 6 måneder vs. < 6 måneder) samt antal tidligere kemoterapilinj (2 vs. 3-4). Behandlingen blev givet indtil dokumenteret sygdomsprogression, uacceptabel toksicitet eller ophør af andre årsager.

I alt blev 543 patienter randomiseret, heraf 272 til SG og 271 til kemoterapi. I alt modtog 99 % af patienterne i SG-armen og 92 % i kemoterapiarmen mindst én dosis studiebehandling. Inklusionskriterierne omfattede voksne patienter med histologisk bekræftet HR+/HER2– lokalt recidiverende inoperabel eller metastatisk brystkræft, som havde *Eastern Cooperative Oncology Group* (ECOG) performance status 0-1.

Det primære endepunkt var progressionsfri overlevelse (PFS), som blev defineret som tiden fra randomisering til enten dokumenteret sygdomsprogression eller død vurderet ved BICR iht. *Response Evaluation Criteria in Solid Tumours* (RECIST) version 1.1.

Sekundære endepunkter omfattede:

- Samlet overlevelse (OS) defineret som tiden fra randomisering til død af enhver årsag.
- Objektiv responsrate (ORR), som blev defineret som andelen af patienter, der opnår enten komplet respons (CR) eller delvis respons (PR).
- Varighed af respons (DoR).
- Klinisk benefit rate (CBR), defineret som andelen af patienter med en bekræftet bedste samlet respons i form af komplet respons, delvis respons eller stabil sygdom i 6 måneder eller længere.
- Helbredsrelateret livskvalitet (HRQoL) blev vurderet ved brug af *European Organization for Research and Treatment of Cancer's core quality of life questionnaire* (EORTC QLQ-C30) og *European Quality of Life 5-Dimensions, 5-Level questionnaire* (EQ-5D-5L).
- Sikkerheden blev vurderet gennem forekomsten og sværhedsgraden af uønskede hændelser (AEs), herunder alvorlige uønskede hændelser (SAEs) og hændelser af grad ≥ 3 , samt andelen af patienter med dosisreduktioner, dosisudsættelser og behandlingsophør som følge af bivirkninger



CONSORT-diagram fra data cut-off den 1. juli 2022 (protokol-specificeret endelig OS-analyse), hvor den mediane opfølgningstid var 12,5 mdr. (for OS var den mediane opfølgningstid 18,6 mdr. i SG-armen og 15,1 mdr. i TPC-armen) fremgår i afsnit 13.1. I TPC-armen modtog 130 patienter (48 %) eribulin, 63 patienter (23 %) vinorelbin, 56 patienter (21 %) gemcitabin og 22 (8 %) capecitabin. 9 patienter (3 %) modtog stadigvæk behandling i SG-armen sammenlignet med 2 patienter (1 %) i TPC-armen. I begge arme stoppede de fleste patienter i behandling pga. progression [19].

3.2.2 EVER-132-002

EVER-132-002 var et randomiseret, ublindet, multicenter fase III studie, der undersøgte forskelle i effekt og sikkerhed mellem SG og kemoterapi (eribulin, vinorelbin, capecitabin eller gemcitabin) efter lægens valg (TPC) til behandling af voksne patienter med inoperabel eller metastatisk HR+/HER2- brystkræft, som er progredieret efter tidligere systemisk behandling. Patienterne skulle tidligere have modtaget 2–4 kemoterapilinjer for metastatisk sygdom, mindst én taxanbaseret behandling samt endokrin behandling, mens tidligere behandling med CDK4/6-hæmmer var ikke et krav. I vurderingen anvendes kun subgruppedata på patienter, der tidligere har modtaget behandling med en CDK4/6-hæmmer, svarende til 49 % af ITT-populationen.

Studiet startede d. 9. december og blev gennemført på 41 centre i Kina, Sydkorea og Taiwan, hvor patienter blev randomiseret i et 1:1-forhold til enten SG eller kemoterapi. Studiet havde et åbent design. Randomiseringen var stratificeret efter tilstedeværelse af viscerale metastaser, antal tidligere kemoterapilinjer for metastatisk sygdom (2 vs. 3-4) samt tidligere behandling med CDK4/6-hæmmere i metastatisk setting (ja vs. nej). Behandlingen blev givet indtil dokumenteret sygdomsprogression, uacceptabel toksicitet eller ophør af andre årsager.

I alt blev 331 patienter randomiseret, heraf 166 til SG og 165 til kemoterapi. Næsten alle randomiserede patienter modtog mindst én dosis studiebehandling (165/166 i SG-armen og 164/165 i kemoterapi-armen).

Inklusionskriterier omfattede voksne patienter (≥ 18 år) med histologisk eller cytologisk bekræftet HR+/HER2- metastatisk eller lokalt recidiverende inoperabel brystkræft og målbar sygdom efter RECIST v1.1. Patienterne skulle have ECOG performance status 0-1 og være uden væsentlige behandlingsrelaterede toksiciteter fra tidligere behandling.

Det primære endepunkt var PFS, defineret som tiden fra randomisering til dokumenteret sygdomsprogression eller død, vurderet ved BICR iht. RECIST 1.1. Sekundære endepunkter omfattede:

- OS, defineret som tiden fra randomisering til død af enhver årsag
- ORR, defineret som andelen af patienter med CR eller PR
- DoR
- CBR, defineret som andelen af patienter med CR, PR eller stabil sygdom i ≥ 6 måneder



- HRQoL vurderet ved EORTC QLQ-C30 og EQ-5D-5L
- Sikkerhed vurderet ved forekomsten og sværhedsgraden af *treatment-emergent adverse events* (TEAEs), herunder grad ≥ 3 hændelser, SAEs, samt andelen af patienter med dosisændringer eller behandlingsophør

CONSORT-diagram fra data cut-off den 30. april 2023, hvor den mediane opfølgningstid var 13,4 mdr. (14,5 mdr. i SG-armen og 12,7 mdr. i TPC-armen) fremgår i afsnit 13.1-13.2. I TPC-armen modtog 131 patienter (79 %) eribulin, 13 patienter (8 %) vinorelbin, 10 patienter (6 %) gemcitabin og 11 (7 %) capecitabin. 10 patienter (6 %) modtog stadigvæk behandling i SG-armen sammenlignet med 11 patienter (7 %) i TPC-armen. I begge arme stoppede de fleste patienter i behandling pga. progression [7].

3.2.3 Gluz et al. (poolet analyse af TROPiCS-02 og EVER-132-002) [17]

Individuelle patientdata (IPD) fra TROPiCS-02 og EVER-132-002 blev kombineret i en metaanalyse. Formålet var at opnå et mere præcist estimat af behandlingseffekten af SG på tværs af studierne. IPD fra begge studier blev vurderet med hensyn til dataintegritet, konsistens, ubalancer i baselinekarakteristika og manglende data. Tilgængeligheden af IPD gjorde det muligt at analysere forskellige subgrupper baseret på potentielle effektmodifikatorer og dermed undersøge, om visse patientgrupper havde større gavn af behandlingen end andre.

Der blev anvendt flere metoder, herunder ét-trins- og to-trins metaregressionsmodeller. I vurderingen af SG indgår der kun data fra ét-trins metaanalysen (poolet data). Analysen omfattede både den samlede population samt subgrupper af patienter tidligere behandlet med CDK4/6-hæmmere og patienter med kort behandlingsvarighed på CDK4/6-hæmmer (≤ 12 måneder). I Gluz et al. [17] er endvidere præsenteret estimerede svarende til at de to studier analyseres hver for sig og vægtes sammen (*two-stage* IPD metaanalyse).

Der blev foretaget justering for kovariater ved analyserne af OS, PFS og responsvarighed (DoR) for at reducere påvirkningen fra potentielle konfunderende faktorer.

For OS, PFS og DoR blev HR og 95 % konfidensintervaller estimeret ved hjælp af stratificeret Cox proportional hazards-regression.

Der refereres til afsnit 3.4.1 for yderligere detaljer.



3.3 Population, intervention, komparator og effektmål

Tabel 2. Oversigt over PICO i ansøgningen og Medicinrådets vurdering af disse

	Anvendt i sammenligning af effekt og sikkerhed	Medicinrådets vurdering	Anvendt i sundhedsøkonomisk analyse
Population	Voksne patienter med lokalt recidiverende inoperabel eller metastatisk ER+/HER2-neg brystkræft, som havde modtaget mindst én tidligere endokrin behandling, et taxan og en CDK4/6-hæmmer i enhver behandlingslinje samt to til fire tidligere kemoterapiregimer for metastatisk sygdom. Vurderingen er begrænset til patienter med HER2-ultralav eller HER2-nul sygdom samt patienter med HER2-lav sygdom, der ikke er kandidater til behandling med T-DXd.	Patientpopulationen er overensstemmelse med den forventede patientpopulation i dansk klinisk praksis. Medicinrådet er enige i indsnævring af patientpopulationen. Derudover vil patienter, der oplever bivirkninger på behandling med T-DXd (før progression) også være kandidater til SG.	Data fra den poolede analyse af TROPiCS-02 og EVER-132-002 samt digitaliserede data fra TROPiCS-02 anvendes i den sundhedsøkonomiske analyse
Intervention	Sacituzumab govitecan, se afsnit 3.3.2	Ved anbefaling vil dosering af SG i dansk klinisk praksis svare til doseringen i TROPiCS-02- og EVER-132-002-studierne.	Samme dosering som i TROPiCS-02- og EVER-132-002-studierne.
Komparator	Kemoterapi efter lægens valg, TPC (eribulin, vinorelbin, capecitabin eller gemcitabin), se afsnit 0	Studiernes komparator svarer overordnet til dansk klinisk praksis men i Danmark vil fordelingen af kemoterapiregimer være en anden end i studiet.	Omkostningerne justeres, så de afspejler fordelingen af kemoterapiregimer i dansk klinisk praksis.
Effektmål	PFS, OS, HRQoL og sikkerhed fra den poolede analyse. PFS- og OS-data fra TROPiCS-02 og EVER-	Medicinrådet vil inddrage de nævnte effekt- og sikkerhedsdata	PFS- og OS-data fra den poolede analyse samt digitaliserede data fra TROPiCS-02. EQ-5D-5L-data og udvalgte studiedata for uønskede hændelser $\geq$ grad 3



Anvendt i sammenligning af effekt og sikkerhed	Medicinerådets vurdering	Anvendt i sundhedsøkonomisk analyse
132-002 inddrages også.		stammer fra den poolede analyse.

3.3.1 Population

Baselinekarakteristika for ITT-populationen i TROPiCS-02 og subpopulationen af patienter, der tidligere har modtaget behandling med en CDK4/6-hæmmer, i EVER-132-002, er præsenteret i Tabel 3. Ansøger har ikke inkluderet en tabel med baselinekarakteristika fra det poolede data.

Tabel 3. Baselinekarakteristika for ITT-populationen i TROPiCS-02 og subpopulationen af patienter i EVER-132-002, som tidligere er blevet behandlet med en CDK4/6-hæmmer

	TROPiCS-02		EVER-132-002 Subpopulation som tidligere er behandlet med en CDK4/6-hæmmer	
	SG (N=272)	TPC (N=271)	SG (N=81)	TPC (N=80)
Median alder, år (interval)	57,0 (29–86)	55,0 (27–78)	51,0 (33–72)	50,0 (28–78)
Kvinde, n (%)	270 (99,3)	268 (98,9)	81 (100)	79 (98,8)
Median baseline vægt, kg	67,0	64,9	59,0	57,0
Race eller etnicitet, n (%)				
Hvid	184 (67,6)	178 (65,7)	0 (0)	0 (0)
Sort	8 (2,9)	13 (4,8)	0 (0)	0 (0)
Asiatisk	11 (4,0)	5 (1,8)	81 (100)	80 (100)
Andet/ikke rapporteret	69 (25,4)	75 (27,7)	0 (0)	0 (0)
Baseline ECOG-performance status, n (%)				
0	115 (42,3)	126 (46,5)	20 (24,7)	21 (26,3)



	TROPiCS-02		EVER-132-002	
	SG (N=272)	TPC (N=271)	Subpopulation som tidligere er behandlet med en CDK4/6-hæmmer	
	SG (N=81)	TPC (N=80)		
1	157 (57,7)	145 (53,5)	61 (75,3)	59 (73,8)
Levermetastaser, n (%)	229 (84,2)	237 (87,5)	61 (75,3)	64 (80,0)
De novo metastatisk brystkræft n (%)	78 (29)	60 (22)	-	-
Median tid fra første metastase til randomisering, måneder (interval)	48,5 (1,2–243,8)	46,6 (3,0–248,8)	41,3 (6,3–139,7)	39,8 (0,8–119,9)
Tidligere (neo)adjuverende kemoterapi, n (%)	173 (63,6)	184 (67,9)	51 (63,0)	58 (72,5)
Tidligere endokrin behandling ved metastatisk sygdom ≥ 6 måneder, n (%)	235 (86,4)	234 (86,3)	70 (86,4)	70 (87,5)
Tidligere behandling med CDK4/6-hæmmer ved metastatisk sygdom, n (%)				
Ja	267 (98,2)	270 (99,6)	81 (100)	80 (100)
≤ 12 mdr.	161 (59,2)	166 (61,3)	56 (69,1)	53 (66,3)
> 12 mdr.	106 (39,0)	102 (37,6)	25 (30,9)	27 (33,8)
Ukendt	5 (1,8)	3 (1,1)	0 (0,0)	0 (0,0)



	TROPiCS-02		EVER-132-002	
	SG (N=272)	TPC (N=271)	Subpopulation som tidligere er behandlet med en CDK4/6-hæmmer	
	SG (N=272)	TPC (N=271)	SG (N=81)	TPC (N=80)
Nej	5 (1,8)	1 (0,4)	0 (0,0)	0 (0,0)
1.linje behandling med en CDK4/6- hæmmer, n (%)	84 (30,9)	101 (37,3)	-	-
≤ 12 mdr.	45 (53,8)	61 (60,4)		
> 12 mdr.	36 (42,9)	39 (38,6)		
Ukendt	3 (3,6)	1 (1,0)		
≥ 2. linje behandling med en CDK4/6- hæmmer, n (%)	183 (67,3)	167 (61,6)	-	-
≤ 12 mdr.	113 (61,7)	104 (62,3)		
> 12 mdr.	68 (37,2)	62 (37,1)		
Ukendt	2 (1,1)	1 (0,6)		
Antal tidligere kemoterapiregi mer ved metastatisk sygdom, n (%)				
0	1 (0,4) [‡]	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
1	8 (2,9) [‡]	2 (0,7) [‡]	3 (3,7)	3 (3,8)
2	104 (38,2)	118 (43,5)	47 (58,0)	46 (57,5)
3	96 (35,3)	93 (34,3)	22 (27,2)	21 (26,3)
4	57 (21,0)	56 (20,7)	9 (11,1)	10 (12,5)
> 4	6 (2,2)	2 (0,7)	0 (0,0)	0 (0,0)



	TROPiCS-02		EVER-132-002	
	SG (N=272)	TPC (N=271)	Subpopulation som tidligere er behandlet med en CDK4/6-hæmmer	
			SG (N=81)	TPC (N=80)
Median antal tidligere systemiske kemoterapiregimer, n (interval)	4,0 (1–9)	4,0 (2–7)	3,0 (2–5)	3,0 (2–6)
Median antal tidligere systemiske anticancer regimer, n (interval)	7,0 (3–17)	7,0 (3–16)	6,0 (3–11)	6,0 (3–11)

Forkortelser: ECOG = Eastern Cooperative Oncology Group; TPC = treatment of physician's choice

‡ Det rapporterede antal tidligere behandlinger blev fejloptalt ved screening for enkelte patienter. Ni patienter havde færre eller flere tidligere kemoterapiregimer i den metastatiske setting end angivet i inklusionskriterierne og blev inkluderet i ITT-populationen.

Jf. EMA-indikationen er alle patienter med ER+/HER2-neg sygdom, der tidligere har modtaget endokrin behandling og yderligere to systemiske behandlinger, mulige kandidater til behandling med SG. Ansøger har dog indsnævret den forventede danske patientpopulation ved evt. anbefaling af SG til at omfatte patienter med ER+/HER2-nul sygdom eller ER+/HER2-ultralav sygdom eller de patienter med ER+/HER2-lav sygdom, der ikke er egnede til behandling med T-DXd. Dette skyldes, at T-DXd i april 2024 blev anbefalet af Medicinrådet i en tidligere behandlingslinje (se Figur 1) samtidigt med, at sekventiel behandling med T-DXd og SG ikke blev anbefalet [3,4].

Medicinrådets vurdering af population

På tværs af de to studier var patientpopulationerne overordnet sammenlignelige med hensyn til centrale sygdoms- og behandlingskarakteristika, mens der blev observeret forskelle i demografiske karakteristika og tidligere behandlingshistorik. Den væsentligste forskel var, at patienterne i EVER-132-002 var mindre forbehandlede, hvilket afspejles ved et lavere medianantal tidligere systemiske kemoterapiregimer (3 vs. 4) og et lavere medianantal tidligere systemiske anticancerregimer (6 vs. 7) sammenlignet med TROPiCS-02. Det kan betyde, at patienterne i TROPiCS-02 er mere behandlingsresistente end patienterne i EVER-132-002, hvilket dog vil gælde for både interventions- og komparatorarmen. Derudover var der forskel i patienternes geografiske oprindelse, hvor alle (100 % i begge arme) var asiatiske i EVER-132-002, mens det gjaldt hhv. 4,0 % i SG-armen og 1,8 % i TPC-armen i TROPiCS-02. Tidligere studier indenfor brystkræft har dog vist, at race ikke har betydning for overlevelsen [20,21]. Medicinrådet fremhæver, at det at de to studier er gennemført i forskellige geografiske regioner kan være forbundet med



forskellig sygdomshåndtering og behandlingsforløb, hvor TROPiCS-02, der er gennemført i vesten, forventes at afspejle dansk klinisk praksis bedre end EVER-132-002.

Medicinrådet bemærker, at andelen af patienter, der modtager behandling med en CDK4/6-hæmmer i 1. linje i TROPiCS-02 er lavere end i dansk klinisk praksis. Derudover er patienterne i begge studier ca. 10 år yngre end den forventede danske patientpopulation. Der er tale om en højt selekteret patientpopulation i de to studier, der har modtaget mange tidligere behandlinger, men som stadigvæk er i god almen tilstand. Ved evt. anbefaling af SG vil behandlingen blive tilbudt i en tidligere linje end undersøgt i de to studier, hvilket er i overensstemmelse med den godkendte indikation. Disse afvigelser mellem studierne og den forventede patientpopulation i Danmark påvirker overførbareheden af studiedata til dansk klinisk praksis i retning af både overestimering (lavere alder i studierne end i dansk klinisk praksis) og underestimering (senere behandlingslinje i studierne end i dansk klinisk praksis) af den forventede effekt.

Medicinrådet er enige i, at den forventede danske patientpopulation ved evt. anbefaling af SG omfatter patienter med ER+/HER2-nul eller ER+/HER2-ultralav sygdom jf. Figur 1, da disse patienter ikke kan modtage behandling med T-DXd i en tidligere linje ligesom patienter med HER2-lav sygdom. Derudover vil patienter, der er kontraindiceret til T-DXd – hvilket primært gælder patienter med underliggende hjertekomorbiditet – samt patienter der oplever bivirkninger under behandling med T-DXd uden progression, også tilbydes behandling med SG. Behandling med SG vil i dansk klinisk praksis være forbeholdt patienter i god almen tilstand. Indsnævringen betyder, at effektdata fra de to studier stammer fra en bredere population end den forventede danske patientpopulation, da patienter med HER2-lav sygdom også indgår i analysen. Dette forventes dog ikke at bidrage med væsentlig usikkerhed, da SG ikke er rettet mod HER2-receptoren (men mod TROP 2) og der forventes derfor ikke at være effektforskel på baggrund af HER2-ekspression.

Patientantal

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. I dansk klinisk praksis har ca. 79 % af patienterne HER2-lav sygdom, ca. 10 % af patienterne har HER2-ultralav sygdom og ca. 11 % af patienterne har HER2-nul sygdom [22].

Der forventes, at efter behandling med en CDK4/6-hæmmer i 1. linje ved metastatisk sygdom samt yderligere to linjer kemoterapi, vil en betydelig andel af patienterne ikke blive tilbudt yderligere behandling pga. for dårlig almen tilstand (performance status > 2) eller fordi patienterne ikke ønsker at modtage yderligere behandling. Sammenlagt vurderer Medicinrådet, at ca. 15 nye patienter om året vil modtage behandling med SG i tidligst 4. linje. Hvis behandlingen bliver anbefalet, vil alle nye patienter, der anses at være kandidater, få behandling. Patientoptaget forventes derfor at være 100 % det første år.



Tabel 4. Forventet antal patienter og patientoptag ved implementering af interventionen

År	År 1	År 2	År 3	År 4	År 5
Forventet antal patienter	15	15	15	15	15
Patientoptag	100 %	100 %	100 %	100%	100%

3.3.2 Intervention

SG administreres intravenøst som 10 mg/kg legemsvægt én gang ugentligt på dag 1 og dag 8 af 21-dages behandlingsserier indtil sygdomsprogression eller uacceptabel toksicitet. Ved bivirkninger kan behandlingen enten pauseres, dosisreduceres eller ophøres. Retningslinjer for dosisreduktion ved bivirkninger er:

- Første dosisreduktion – 7,5 mg/kg
- Anden dosisreduktion – 5,0 mg/kg
- Krav til yderligere dosisreduktion – seponér behandlingen

SG-dosis bør ikke øges igen, efter at dosis er blevet reduceret.

I den sundhedsøkonomiske analyse anvender ansøger individdata for de europæiske patienters vægt fra TROPiCS-02-studiet for at beregne lægmiddelomkostningerne. Den gennemsnitlige vægt blandt disse patienter lå på 66,5 kg.

Ansøger justerer dosisreduktionerne ift. til studiet (fra en RDI på ■■■ % i TROPiCS-02-studiet til 83 % i modellen) da det forventes, at patienter i dansk klinisk praksis vil være mere skrøbelige end i studiet. Ansøger antager, at kun ■■■ % af de forventede administrationer gives som følge af pauseringer pba. data fra TROPiCS-02. Sammenlagt giver dette en relativ dosisintensitet på ca. 75 %, som ansøger mener vil være rimeligt. Der antages desuden, at der kan deles hætteglas ved 50 % af administrationerne.

Immunstimulerende behandling med *granulocyte colony-stimulating* faktor (G-CSF), filgrastim, blev inkluderet i analysen som profylakse mod hæmatologisk toksicitet (neutropeni). Den anbefalede dosis af filgrastim er 5 µg/kg/dag. I modellen administreres filgrastim dag 1-14 i behandlingsserier af 21 dage. Der antages, at 35,4 % af patienterne modtager behandling med filgrastim, baseret på anvendelsen af G-CSF som profylakse i SG-armen i TROPiCS-02-studiet [23].

Medicinrådets vurdering af intervention

Ved anbefaling af SG forventes dosering (eksklusive dosisreduktion) og administration i dansk klinisk praksis at svare til TROPiCS-02-studiet.

I dansk klinisk praksis gives filgrastim inden behandling med SG på baggrund af følgende kriterier:



- Patienter > 65 år
- Patienter der har haft neutropeni på tidligere behandling
- Patienter med en del komorbiditet

Som følge heraf ændrer Medicinrådet antagelsen om brug af filgrastim, så 50 % af patienterne i interventionsarmen antages at modtage filgrastim. Dette vurderes bedre afspejle den forventede anvendelse af filgrastim i den danske patientpopulation.

Medicinrådet vurderer, at det kun vil være muligt at dele hætteglas ved 10 % af de sidst anvendte hætteglas per administration på grund af et lavt samlet forbrug samt holdbarheden, og ændrer dette.

Medicinrådet forventer, at patienternes vægt i dansk klinisk praksis vil være tættere på gennemsnitsvægten for den alders- og kønstilsvarende danske befolkning på 74,3 kg [24]. Dog forventes det også, at kvinder med metastatisk brystkræft, som har været igennem flere linjer kemoterapi, vil veje mindre end en gennemsnitlig dansk kvinde. Medicinrådet anvender samme gennemsnitsvægt som i Medicinrådets vurdering af T-DXd til behandling af ikke resektabel eller metastatisk ER+/HER2-lav eller ER+/HER2-ultralav brystkræft på 71 kg [25]. Medicinrådet anvender standardafvigelsen for de europæiske patienters vægt fra TROPiCS-02 til at udregne dosisfordelingen for en patientpopulation med en gennemsnitsvægt på 71 kg.

Medicinrådet anvender derudover ansøgers antagelser om dosisreduktion og pausering.

3.3.3 Komparator

Komparator er kemoterapi efter lægens valg (TPC) og omfatter enkeltstofbehandling, herunder capecitabin, vinorelbin, eribulin, gemcitabin og carboplatin, da disse afspejler dansk klinisk praksis. Ansøger anvender følgende fordeling af enkeltstof-kemoterapi, baseret på TROPiCS-02-studiet:

- 48 % af patienterne får eribulin 1,23 mg/m² i.v. på dag 1 og 8 i en 21-dages behandlingscyklus.
- 23 % af patienterne får vinorelbin 60 mg/m² (BSA: 1,7) peroralt én gang om ugen i 3 uger efterfulgt af 80 mg/m² (BSA: 1,7) peroralt én gang om ugen.
- 21 % af patienterne får gemcitabin 800-1.200 mg/m² i.v. på dag 1, 8 og 15 i en 28-dages behandlingscyklus.
- 8 % af patienterne får capecitabin 1.000-1.250 mg/m² oralt to gange dagligt på dag 1-14 i en 21-dages behandlingscyklus.

Ansøger anvender samme antagelse om dosisreduktion og pausering som for SG til alle kemoterapiregimer samt konkomitant medicinering med filgrastim, som beskrevet for interventionsarmen i afsnit 3.3.2. Ansøger antager, at deling af hætteglas ikke forekommer.



3.3.3.1 Efterfølgende behandling

70,9 % og 61,4 % af alle patienter i hhv. SG- og TPC-armen modtog efterfølgende behandling i TROPiCS-02-studiet. Den hyppigste efterfølgende behandling i begge arme var kemoterapi og fulvestrant, se bilag 13.8. I EVER-132-002 modtog 83,0 % og 83,5 % i hhv. SG- og TPC-armene (baseret på ITT-populationen) efterfølgende behandling. Den hyppigste efterfølgende behandling var kemoterapi, abemaciclib, fulvestrant, exemestane og bevacizumab, se afsnit 13.9.

I den sundhedsøkonomiske analyse er andelen af patienter i hver behandlingsarm, der modtager efterfølgende behandling samt behandlingsvarighed baseret på TROPiCS-02. Fordeling af behandlinger i den sundhedsøkonomiske analyse blev justeret, så de kun omfattede de behandlinger og den behandlingssammensætning, der anvendes i Danmark, baseret på oplysninger fra Dahl et al. [2], som er et dansk real-world evidence studie på patienter med metastatisk ER+/HER2-neg brystkræft, og virksomhedens adspurgte kliniske eksperter. Der antages, at patienter modtager den samme efterfølgende behandling i de to arme.

Tabel 5. Ansøgers antagelser vedr. efterfølgende behandling i den sundhedsøkonomiske analyse

Efterfølgende behandling	SG %	TPC %	Gennemsnitlig behandlingsvarighed*	Dosering	Eventuelle antagelser vedr. dosisjustering og pausering
Capecitabin	13,57 %	13,57 %	40,6 uger	1,125 mg/m ² oralt to gange dagligt på dag 1-14 i en 21-dages behandlingscyklus	Dosisjustering: Ingen Pausering: 90,9 %
Carboplatin	3,94 %	3,94 %	13,5 uger	400 mg/m ² i.v. hver 4. uge	Dosisjustering: Ingen Pausering: 83 %
Cyclofosfamid	3,94 %	3,94 %	20,9 uger	1400 mg/m ² hver 3. uge	Dosisjustering: Ingen Pausering: 83 %
Doxorubicin	12,97 %	12,97 %	17,0 uger	75 mg/m ² hver 3. uge	Dosisjustering: Ingen Pausering: 83 %



Efterfølgende behandling	SG %	TPC %	Gennemsnitlig behandlingsvarighed*	Dosering	Eventuelle antagelser vedr. dosisjustering og pausering
Eribulin	21,67 %	21,67 %	23,0 uger	1,23 mg/m ² i.v. på dag 1 og 8 i en 21-dages behandlingscyklus	Dosisjustering: 83,0 %* Pausering: 90,3 %
Gemcitabin	5,87 %	5,87 %	22,0 uger	1.000 mg/m ² i.v. på dag 1, 8 og 15 i en 28-dages behandlingscyklus	Dosisjustering: 83,0%* Pausering: 83,9%
Paclitaxel	16,67 %	16,67 %	23,4 uger	175 mg/m ² i.v. hver 3. uge	Dosisjustering: Ingen Pausering: 83 %
Vinorelbin	13,77 %	13,77 %	12,9 uger	60 mg/m ² oralt én gang om ugen de første to uger 80 mg/m ² oralt én gang om ugen efterfølgende	Dosisjustering: 83,0%* Pausering: 86,1%

*Baseret på TROPiCS-02 **Dosisreduktion antages at være den samme som for SG. Hvis der anvendes pausering er det baseret på input fra kliniske eksperter samt data fra TROPiCS-02- og EVER-132-002-studierne.

Medicinerådets vurdering af komparator

Medicinerådet vurderer, at kemoterapi efter lægens valg i studiet er overordnet repræsentativ for nuværende dansk klinisk praksis for behandling af ER+/HER2-neg brystkræft i 4. linjebehandling eller senere. Det samme gælder for den efterfølgende behandling, der er blevet givet i TROPiCS-02-studiet og som anvendes i den sundhedsøkonomiske analyse.

Medicinerådet forventer ikke, at forskellen mellem den forventede behandlingen i TPC-armen i dansk klinisk praksis og i TROPiCS-02 og EVER-132-002 vil påvirke overførbareheden af OS-effekten, som er set i studierne.

Medicinerådet justerer dog i fordelingen af de kemoterapeutiske behandlinger i den sundhedsøkonomiske analyse for at afspejle omkostningerne i dansk klinisk praksis bedre, både i komparatorarmen og i den efterfølgende behandling. Medicinerådet vurderer for komparatorarmen, at i dansk klinisk praksis vil:



- ca. 60 % af patienterne modtager eribulin
- ca. 10 % modtage vinorelbin
- ca. 15 % modtage gemcitabin
- ca. 5 % modtage capecitabin
- ca. 10 % modtage epirubicin

Medicinrådet vurderer desuden, at den relative dosisintensitet (RDI) i komparatorarmen vil være højere sammenlignet med interventionsarmen, da TPC-behandling er mindre belastende. Medicinrådet anvender dog ansøgers antagelse vedrørende RDI, da det vurderes at have lille betydning for analysens resultat.

I dansk klinisk praksis forventes der ikke at være et spild forbundet med lægemidlerne i TPC-armen, da der er et stort forbrug af de anvendte lægemidler.

Derudover bemærker Medicinrådet, at i TROPiCS-02-studiet modtog ca. 21 % af patienterne i komparatorarmen G-CSF som profylakse [23], hvilket er lavere end ansøgers antagelse på 35,4 %. Yderligere bemærker Medicinrådet, at i dansk klinisk praksis gives filgratim ikke som profylakse til patienter i behandling med kemoterapi, hvorfor komedicerings med filgratim ikke inkluderes i TPC-armen i Medicinrådets hovedanalyse.

Efterfølgende behandling

Medicinrådet vurderer, at sammensætningen af kemoterapibehandlingerne vil se anderledes ud i dansk klinisk praksis end ansøgers antagelser:

- Paclitaxel og capecitabin vil formentlig allerede være blevet givet i tidligere linjer. Den efterfølgende behandling vil primært bestå af vinorelbin, gemcitabin, carboplatin, docetaxel og epirubicin.
- I SG-armen vil efterfølgende behandling overvejende bestå af eribulin, selvom andre behandlinger også kan komme på tale.
- For TPC-armen vil en andel af patienterne allerede have modtaget eribulin, hvorfor dette ikke forventes at gives efterfølgende.

De samlede omkostninger for de to arme vil dog være på samme niveau. Medicinrådet ændrer derfor ikke i ansøgers antagelse om andelen af efterfølgende behandling, da dette vil have minimal indflydelse på analysens resultater.

Medicinrådet vurderer, at den gennemsnitlige behandlingsvarighed for efterfølgende behandlinger kun vil variere i begrænset omfang, og forventes at være omkring 9-18 uger. I den sundhedsøkonomiske analyse sættes alle behandlingsvarighederne til 14 uger.

Ansøger antager, at der samlet vil være hhv. 66 % og 77 %, i SG- og TPC-armen, som vil modtage efterfølgende behandling, hvilket afviger fra TROPiCS-02-studiet hvor hhv. 70,9 % og 61,4 % i SG- og TPC-armen modtog efterfølgende behandling. Medicinrådet ændrer derfor andelen som modtager efterfølgende behandling, så de svarer til andelen fra TROPiCS-02.



3.3.4 Effektmål

Ansøger har indsendt data for PFS (BICR), OS, helbredsrelateret livskvalitet (målt med EQ-5D-5L og EQ-VAS) samt sikkerhedsdata, som indgår i den sundhedsøkonomiske analyse. Derudover har ansøger indsendt data på ORR (BICR), CBR (BICR og LIR) og DoR (BICR).

Medicinrådets vurdering af effektmål

Medicinrådet vurderer, at ansøger har inkluderet de relevante effekt- og sikkerhedsmål. Medicinrådet har ikke inkluderet data vedr. responsrater i denne vurdering, fordi PFS og OS anses for dækkende for evalueringen af effekt.

For TROPiCS-02 er det seneste data cut-off (DCO) angivet til 1. december 2022 som er en eksplorativ endelig OS-analyse [6]. Den mediane opfølgningstid var 12,8 måneder.

For EVER-132-002 er DCO angivet separat for de enkelte endepunkter:

- OS: 12. december 2024 [8], hvor den mediane opfølgningstid var 18,6 måneder i SG-armen og 15,1 måneder i TPC-armen.
- PFS: 30. april 2023, den første præspecificerede interim analyse, hvor den mediane opfølgningstid var 13,4 mdr. (14,5 mdr. i SG-armen og 12,7 mdr. i TPC-armen) [7].

Analyserne af effektmål i de inkluderede studier er præspecificerede i protokollerne, herunder valg af endepunkter og statistiske analyser.

De rapporterede resultater baserer sig på de senest tilgængelige data cut-offs, og analyserne vurderes for modne på de relevante tidspunkter.

3.4 Sammenligning af effekt

3.4.1 Analysemetode

Ansøgers valg af analysemetode

Ansøger pooler individdata fra TROPiCS-02 og EVER-132-002 og analyserer det poolede data, hvilket i Gluz et al. [17] er benævnt *one-stage* IPD metaanalyse.

I den poolede analyse bidrager TROPiCS-02 med data fra 543 patienter, heraf 272 i SG-armen og 271 i TPC-armen. Fra EVER-132-002 indgår alene data fra subpopulationen af patienter, der tidligere havde modtaget CDK4/6-hæmmere, svarende til 81 patienter i SG-armen og 80 patienter i TPC-armen. Denne afgrænsning er valgt af ansøger for bedre at afspejle den danske behandlingskontekst, hvor behandling med CDK4/6-hæmmer forventes anvendt forud for behandling med SG. Analysegrundlaget er således domineret af TROPiCS-02-populationen. TROPiCS-02-studiet ligger alene til grund for EMAs godkendelse [5].



Forud for den poolede analyse blev der gennemført en vurdering af heterogenitet mellem studierne, herunder forskelle i prognostiske faktorer på studie- og patientniveau. Ansøger konkluderer på baggrund heraf, at studierne var tilstrækkeligt sammenlignelige til at blive analyseret samlet i en fælles model. Data blev harmoniseret inden sammenlægning, og til analyser af OS og PFS anvendes en stratificeret Cox proportional hazards-model justeret for udvalgte kliniske kovariater, herunder ECOG-performance status, levermetastaser, sygdomsvarighed, tidligere kemoterapi, TROP-2-ekspression og fordelingen af behandlinger i TPC-armen.

Ansøger begrundet valget af en poollet analyse frem for udelukkende at basere vurderingen på TROPiCS-02 med, at sammenlægning af data fra de to studier øger den statistiske præcision. Derudover anføres det, at et større antal hændelser forbedrer grundlaget for estimering af overlevelseshed og reducerer usikkerheden ved ekstrapolation af overlevelseshedata. Sluttelig blev det konkluderet, at der ikke var forskelle i prognostiske faktorer mellem studierne, der talte imod en poollet analyse.

OS- og PFS-data fra TROPiCS-02 og EVER-132-002 (subpopulationen af patienter, der tidligere har modtaget behandling med en CDK4/6-hæmmer) fremgår af afsnit 13.1-13.7. Data fra ITT-populationen i EVER-132-002 fremgår af ansøgningen.

Medicinerådets vurdering af analysemetode

Medicinerådet vurderer, at den poolede analyse af TROPiCS-02- og EVER-132-002-studierne kan ligge til grund for vurderingen, da studiepopulationerne er tilstrækkelig sammenlignelige med hinanden og med en dansk population. Patienterne i TROPiCS-02 var dog mere forbehandlede end EVER-132-002, hvilket kan betyde, at studiepopulationen i TROPiCS-02 er mere behandlingsresistent end studiepopulationen i EVER-132-002. Dette vil dog gælde for både intervention og komparator og forventes derfor ikke at bidrage med væsentlig usikkerhed. Derudover har det ikke været muligt at justere den poolede analyse for den geografiske forskel der er mellem studiepopulationerne. Da tidligere studier indenfor brystkræft har vist, at race ikke påvirker overlevelsen [20,21], forventes dette ikke at bidrage med væsentlig usikkerhed til analysen.

3.4.2 Oversigt over effektestimater fra en poollet analyse af TROPiCS-02 (ITT) og EVER-132-002 (subpopulation)

Tabel 6. Oversigt over effektmål fra en poollet analyse af TROPiCS-02 (ITT) [6] og subpopulation af patienter tidligere behandlet med en CDK4/6-hæmmer i EVER-132-002* [7]

Effektmål	SG (N= 353)	TPC (N=351)	Resultat
OS			
Hændelser, n (%)	274 (78,1)	292 (82,7)	
Median, mdr. (95% CI)	████ (████)	████ (████)	████
12-mdr. rate (95 % CI)	63,2 % (57,9; 68,0)	48,5 % (43,1; 53,7)	14,7 %-point

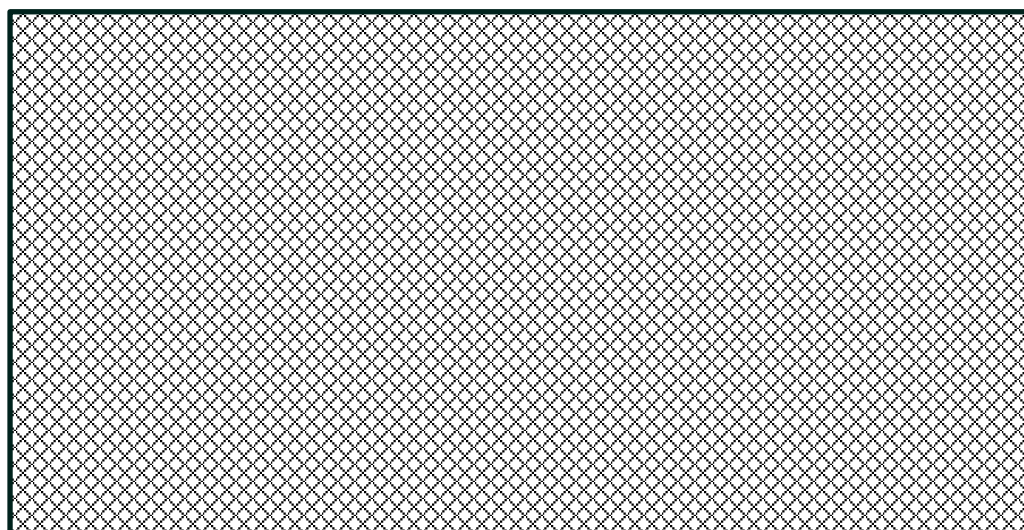


Effektmål	SG (N= 353)	TPC (N=351)	Resultat
24-mdr. rate (95 % CI)	29,2 % (24,4; 34,2)	21,1 % (16,8; 25,7)	8,1 %-point
36-mdr. rate (95 % CI)	15,5 % (11,1; 20,6)	7,8 % (4,4; 12,5)	7,7 %-point
HR (95% CI)			
PFS			
Hændelser, n (%)	242 (68,9)	230 (65,2)	
Median, mdr. (95 % CI)	4,7 (4,1; 5,7)	3,7 (2,8; 4,2)	1 mdr.
6-mdr. rate (95 % CI)	43,8 % (38,0; 49,4)	24,8 % (19,4; 30,5)	19 %-point
9-mdr. rate (95 % CI)	30,0 % (24,5; 35,7)	13,5 % (9,1; 18,8)	16,5 %-point
12-mdr. rate (95 % CI)	20,8 % (15,8; 26,3)	7,6 % (4,2; 12,5)	13,2 %-point
HR (95% CI)	0,65 (0,52; 0,81)		

* Tidligere behandling med en CDK4/6-hæmmer var en stratifikationsfaktor i EVER-132-002-studiet.
Forkortelser: CI = konfidensinterval; HR = hazard ratio; PFS = progressionsfri overlevelse; SG = sacituzumab govitecan; TPC = *Treatment of physician choice*; OS = samlet overlevelse

3.4.3 Samlet overlevelse

Tabel 6 viser OS-data fra det poolede data og i Figur 3 fremgår KM-kurver for OS.



Figur 3. Kaplan-Meier OS-kurver for poolede data fra TROPiCS-02 og EVER-132-002 (subpopulation af tidligere var behandlet med en CDK4/6-hæmmer).

78,1 % af patienterne i SG-armen sammenlignet med 82,7 % af patienterne i TPC-armen var døde på analysetidspunktet. Den absolutte forskel i median OS var  mdr. (



mdr. vs. [redacted] mdr.), absolut forskel i 24-mdr. og 36-mdr. OS-rate var hhv. 8,1 %-point og 7,7 %-point og hazard ratioen var [redacted]. Antagelsen om proportionelle hazards er ikke overholdt (se afsnittet nedenfor) hvorfor Medicinrådet lægger mere vægt på KM-kurvernes forløb fremfor punktestimatet for HR. Det fremgår, at KM-kurverne adskiller sig efter ca. 4 måneder efter randomisering, hvor kurven for SG ligger over kurven for TPC. Adskillelsen øges yderligere frem mod ca. 15-17 måneder, hvorefter armene begynder at nærme sig hinanden. Fra ca. 20 måneder indtræffer censureringerne og ved ca. 30 mdr. er der få tilbageværende patienter i risiko.

Den hyppigste efterfølgende behandling i begge arme i både TROPiCS-02- og EVER-132-002-studierne var kemoterapi, se yderligere i afsnit 3.3.3.1.

Medicinrådets vurdering af OS

OS-data viser, at patienterne lever længere på behandling med SG sammenlignet med TPC. Effekten i TPC-armen vurderes at være sammenlignelig med den forventede effekt i en dansk patientpopulation jf. Dahl et al. (et dansk real-world studie på patienter med metastatisk ER+/HER2-neg brystkræft) [2], se Bilag 2.

Medicinrådet bemærker, at effekten på median OS er større end på median PFS (se afsnit 3.4.4). Dette kan skyldes, at flere patienter i SG-armen potentielt har opnået længerevarende behandlingsrespons, og sandsynligvis forbliver i bedre fysisk form og dermed har større gavn af efterfølgende behandling. Oversigt over efterfølgende behandling i TROPiCS-02 viser netop, at flere patienter i SG-armen har modtaget efterfølgende behandling end i TPC-armen, se bilag 13.8.

Subgruppeanalyse fra TROPiCS-02 viser, at OS-effekten hos patienter, der tidligere har modtaget behandling med en CDK4/6-hæmmer ≤ 12 mdr., er bedre end hos patienter, der har modtaget behandlingen i > 12 mdr. (OS HR på 0,68 (95 % CI 0,53; 0,88) vs. 0,98 (95 % CI 0,71; 1,37)) [19], se bilag 13.10. Resultaterne tyder således på en større relativ behandlingsgevinst ved SG hos patienter med kortere tidligere eksponering for CDK4/6-hæmmer. I de to grupper fremgår det dog ikke, hvor mange af patienterne har modtaget behandling med en CDK4/6-hæmmer i hhv. 1. linje eller 2. linje, hvilket vanskeliggør fortolkningen af resultaterne. Derudover er årsagen til den kortere behandlingsvarighed på ≤ 12 mdr. ukendt, herunder om ophør skyldes progression eller toksicitet eller andre forhold. Yderligere viste TROPiCS-02, at effekten af SG var mindre blandt patienter, der modtog behandling med en CDK4/6-hæmmer i 1. linje, end hos patienter, der modtog behandling i 2. linje (OS HR på 0,92 (95 % CI 0,66; 1,28) vs. 0,75 (95 % CI 0,58; 0,97)) [19], se bilag 13.11. Indenfor disse to grupper modtog de fleste patienter (ca. 60 %) behandling med en CDK4/6-hæmmer i ≤ 12 mdr., se Tabel 3. Dette afviger fra dansk klinisk praksis, hvor de fleste patienter vil modtage behandling med en CDK4/6-hæmmer i 1. linje og i median 2 år, hvilket vanskeliggør overførbareheden af disse data i en dansk kontekst. Medicinrådet vurderer derfor, at der er usikkerhed om betydningen af både varighed, behandlingslinje og årsag til ophør af tidligere CDK4/6-behandling for den observerede effekt af SG. Det bemærkes samtidig, at subgruppeanalyserne var eksplorative, konfidensintervallerne overlappede, og studiet ikke var statistisk dimensioneret til at påvise forskelle mellem subgrupperne.



Medicinrådet vurderer, at OS-data fra den poolede analyse er forbundet med usikkerhed, da der ses en forskel i OS-data mellem TROPiCS-02 og EVER-132-002 (se bilag 13.6 og 13.7) og dermed også mellem den poolede analyse og TROPiCS-02, se Tabel 7. En naiv sammenligning af KM-kurvene fra den poolede analyse og TROPiCS-02-studiet viser, at der er en større adskillelse mellem armene i halerne i den poolede analyse, og at overlevelsesraterne i SG-armen ved 12- og 24-mdr. ligger højere i den poolede analyse end i TROPiCS-02-studiet alene, se Figur 3 vs. Figur 27 i bilag 13.6 samt Tabel 7. Dette bidrager med usikkerhed vedrørende størrelsen af OS-gevinsten. I lyset af denne usikkerhed, finder Medicinrådet det også klinisk relevant at fremskrive effekten af SG og TPC alene på baggrund af data fra TROPiCS-02.



Tabel 7. OS-data fra TROPiCS-02, EVER-132-002 og poolet data

TROPiCS-02			EVER-132-002		Poolet data	
			Subpopulation som tidligere er behandlet med en CDK4/6-hæmmer			
Effektmål	SG N = 272	TPC N = 271	SG N = 81	TPC N = 80	SG N = 353	TPC N = 351
Hændelser, n (%)	214 (78,7)	224 (82,7)	60 (74,1)	68 (85,0)	274 (78,1)	292 (82,7)
Median, mdr. (95 % CI)	14,5 (13,0, 16,0)	11,2 (10,2, 12,6)	■	■	■ (■)	■ (■)
12-mdr. rate, %	60,9 % (54,8; 66,4)	47,1 % (41,0; 53,0)	-	-	63,2 % (57,9; 68,0)	48,5 % (43,1; 53,7)
18 mdr. rate, %	39,2 % (33,4;45,0)	31,7 % (26,2; 37,4)	-	-	-	-
24 mdr. rate, %	25,7 % (20,5; 31,2)	21,1 % (16,3; 26,3)	-	-	29,2 % (24,4; 34,2)	21,1 % (16,8; 25,7)
HR (95 % CI)	0,79 (0,65; 0,95)		■		■	

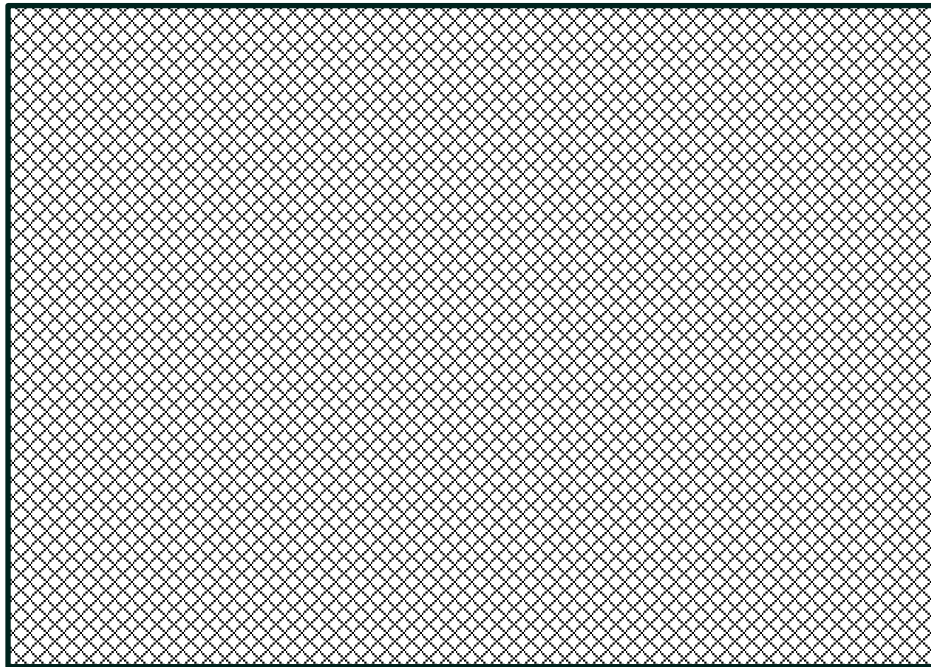


Fremskrivning af OS til brug i den sundhedsøkonomiske analyse

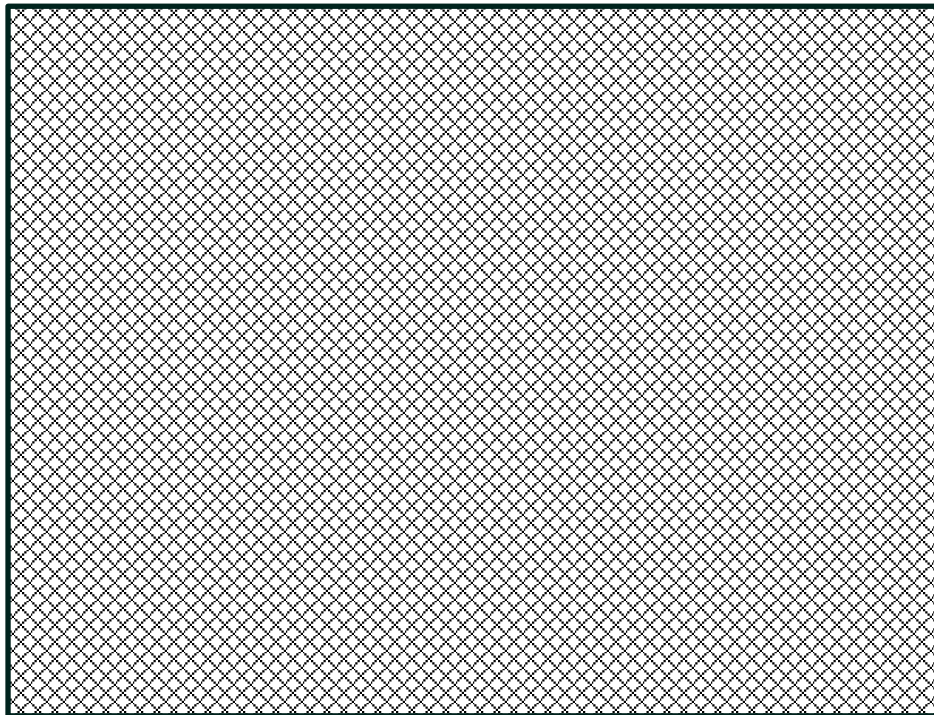
For at estimere de forventede helbredsgevinster og omkostninger ved behandling med SG sammenlignet med TPC er det nødvendigt at fremskrive de observerede OS-data, da opfølgningsperioden i studierne er kortere end den anvendte livstidshorizont i den sundhedsøkonomiske analyse. Ansøger anvender OS-data fra den poolede analyse til fremskrivningen. På baggrund af Schoenfeld-residualer og log-kumulative hazard plots vurderer ansøger, at proportional hazards-antagelsen ikke er opfyldt og fremskriver OS ved brug af separate modeller for de to behandlingsarme, se bilag 16.2.

I valget af fremskrivningsmodeller for OS har ansøger lagt vægt på, at data bliver fremskrevet under en antagelse om, at hazardraterne har den samme parametriske fordeling i de to behandlingsarme, da begge behandlinger består af kemoterapi-baserede behandlinger, og derfor har sammenlignelig virkningsmekanisme. Ansøger har sammenlignet syv standardparametriske fordelinger (generaliseret gamma, gamma, eksponentiel, log-logistisk, lognormal, Weibull og Gompertz). Ansøger vælger log-logistisk-fordelingen til at fremskrive OS for begge behandlingsarme.

Ansøgers valg begrundes med en samlet vurdering af statistisk fit, visuel overensstemmelse med de observerede Kaplan-Meier-data, hazardfunktionens form og klinisk plausibilitet. For SG havde gamma-fordelingen det bedste statistiske fit, men log-logistisk, gamma, generaliseret gamma og Weibull ifølge ansøger havde sammenlignelige visuelle fit til KM-kurven. For TPC havde den log-logistisk fordeling det bedste statistiske fit baseret på både AIC og BIC og havde samtidig et godt visuelt fit. Ansøger lægger desuden vægt på, at den log-logistiske fordeling for SG-armen ligger over det danske real world-data fra Dahl et al [2], se Tabel 8. For både SG- og TPC-armen vurderer ansøger, at enkelte patienter vil være i live på længere sigt.

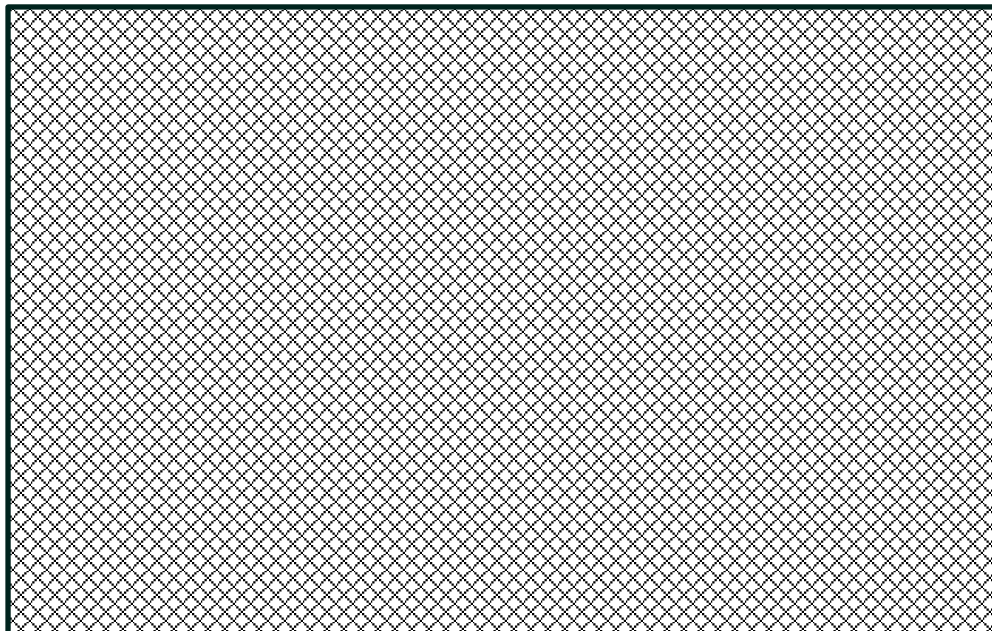


Figur 4. OS ekstrapolering og KM data – SG.



Figur 5. OS ekstrapolering og KM data – TPC.

Ved valg af log-logistisk-fordelingen er 1-års OS-raten ved behandling med sacituzumab [REDACTED] mens 3-årsraten og 5-årsraten er hhv. [REDACTED] og [REDACTED]. For komparator er 1-årsraten 50 %, mens 3-årsraten og 5-årsraterne er hhv. [REDACTED] og [REDACTED]. De modellerede OS-forløb i ansøgers analyse fremgår af Figur 6.



Figur 6. OS fremskrivninger for SG og TCP, ansøgers analyse.



Medicinrådets vurdering af fremskrivning af data for OS

På grund af usikkerheden vedr. størrelsen af OS-gevinsten som følge af forskelle i OS-rater og KM-kurvernes forløb i den poolede analyse sammenlignet med TROPiCS-02-studiet, samt at TROPiCS-02 forventes at være mere sammenligneligt med dansk klinisk praksis, finder Medicinrådet det klinisk relevant at fremskrive effekten af SG og TPC på baggrund af digitaliserede data fra TROPiCS-02. Denne analyse vurderes lige så klinisk plausibel som en analyse baseret på det poolede data. Medicinrådet fremskriver derfor data i to klinisk plausible scenarier:

- **Scenarie 1:** Fremskrivning af OS og PFS baseret på den poolede analyse.
- **Scenarie 2:** Fremskrivning af OS og PFS baseret på data fra TROPiCS-02.

Medicinrådet har efterspurgt data samt fremskrivninger baseret på TROPiCS-02 alene, hvilket ansøger ikke har efterkommet. Medicinrådet har derfor selv digitaliseret og fremskrevet OS-data fra TROPiCS-02.

I begge scenarier anvender Medicinrådet de samme parametriske fordelinger til fremskrivning af OS, så scenarierne alene adskiller sig ved datagrundlaget for fremskrivningen. En sammenligning af ekstrapoleringerne fra de to data fremgår af bilag 17.1.

Medicinrådet vægter den kliniske plausibilitet af OS-kurvernes niveau højere end princippet om ens parametriske fordelinger i de to arme. Derfor vurderer Medicinrådet fremskrivningsmodellerne for de to OS-kurver hver for sig. Selvom SG og kemoterapiregimerne i TPC-armen har sammenlignelige virkningsmekanismer, adskiller SG sig ved at være målrettet kemoterapi. Det er derfor ikke entydigt, at den underliggende hazardfunktion vil have samme parametriske fordeling for SG og TPC.

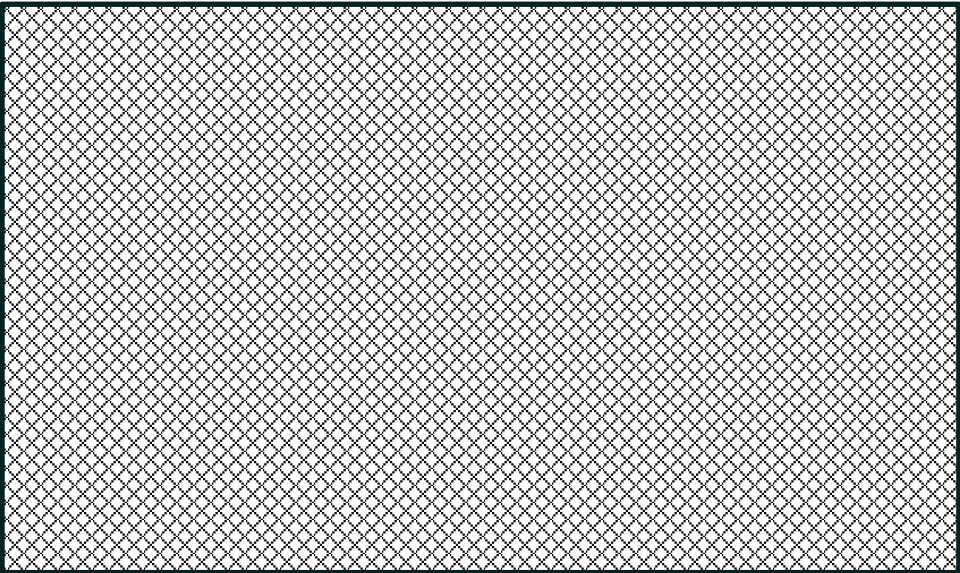
For TPC-armen vurderer Medicinrådet, at det er usandsynligt, at der vil være patienter i live efter 10 år, når de tidligere har modtaget flere linjer kemoterapi. I de to scenarier anvendes den generaliserede gamma-fordeling til at fremskrive OS for TPC-armen. Generaliseret gamma er en af de fordelinger med bedst statistisk fit i observationsperioden målt på AIC og BIC (baseret på den poolede analyse), samtidig med den har et godt visuelt fit med KM-data og hazard-funktion. Ved anvendelse af denne fordeling vil der være ca. ■■■, ■■■ og ■■■ % i live efter hhv. 3, 5 og 10 år i begge scenarier. Raterne ligger på niveau med hvad der er observeret i Dahl et al. [2], se Tabel 8.

Medicinrådet forventer, at behandling med SG vil forlænge overlevelsen. Dog forventes det ikke, at patienterne vil klare sig bedre end i TPC-armen på længere sigt, og det forventes at OS-kurvene vil nærme sig hinanden efter at patienterne er stoppet på behandling med SG. For fremskrivning af OS for SG-armen anvendes gamma-fordelingen i de to scenarier. Det skyldes, at gamma-fordelingen er forbundet med den mest klinisk plausible estimering af langtidsoverlevelse i SG-armen, hvor der ikke forventes, at patienter i behandling med SG vil klare sig bedre end TPC-armen igennem hele modellens tidshorisont. Det vurderes mest klinisk plausibelt set i lyset af sygdoms karakteristika, at de to arme vil nærme sig hinanden indenfor kortere årrække. Derudover er gamma-fordelingen forbundet med det bedste statistiske fit.



Med Medicinrådets valg af ekstrapoleringsmodeller, vil OS-kurverne for de to arme krydse efter ca. 6 år i scenarie 1, hvor der er 1 % i live i modellen. I scenarie 2 vil kurverne krydse efter ca. 4 år, hvor der er 5 % i live. Årsagen er, at sandsynligheden for at dø i SG-armen overstiger sandsynligheden for at dø i TPC-armen efter ca. 2-3 år. Medicinrådet vurderer samlet set, at ekstrapoleringsmodellernes forløb frem til dette tidspunkt er de mest klinisk plausible blandt kandidaterne, og det at OS-kurverne krydser har begrænset effekt på analysens resultater, da der er få patienter tilbage ved disse tidspunkter. Det kan dog ikke udelukkes, at overlevelsen i SG-armen vil være højere end der estimeres i de to scenarier. Da alternative fordelinger, der estimerer en højere overlevelse end gammafordelingen, ikke vurderes at være klinisk plausible, belyser Medicinrådet denne usikkerhed i en følsomhedsanalyse, hvor sandsynligheden for at dø per modelcyklus i SG-armen svarer til sandsynligheden for at dø i TPC-armen efter 24 måneder. De 24 måneder er valgt da der på dette tidspunkt vil kun omkring 1% stadig være i behandling med SG og omkring 5% vil være progressionsfrie. I følsomhedsanalysen vil OS-kurverne konvergere i stedet for at krydse. Følsomhedsanalysen afspejler også, at Medicinrådet ikke forventer, at der vil være forskel i patienternes sandsynlighed for at dø, når de er progredieret og stoppet i behandling, uafhængigt af hvilken behandling de er progredieret på. Der er dog usikkerhed forbundet med blot at sætte sandsynligheden for at dø lig hinanden, og det er ikke entydigt om denne tilgang til over- eller underestimere overlevelsesgevinsten jf. Jennings et al. (2024) [26].

Fremskrivningerne i Medicinrådets to scenarier fremgår af Figur 7 og udvalgte overlevelseshaster fremgår af Tabel 8.



Figur 7. Estimerede OS-kurver for SG og TPC i Medicinrådets to scenarier. Scenarie 1: Poollet data fra TROPiCS-02 og EVER-132-002, Scenarie 2: Data fra TROPiCS-02 alene

Tabel 8. Estimerede OS-rater ved udvalgte tidspunkter

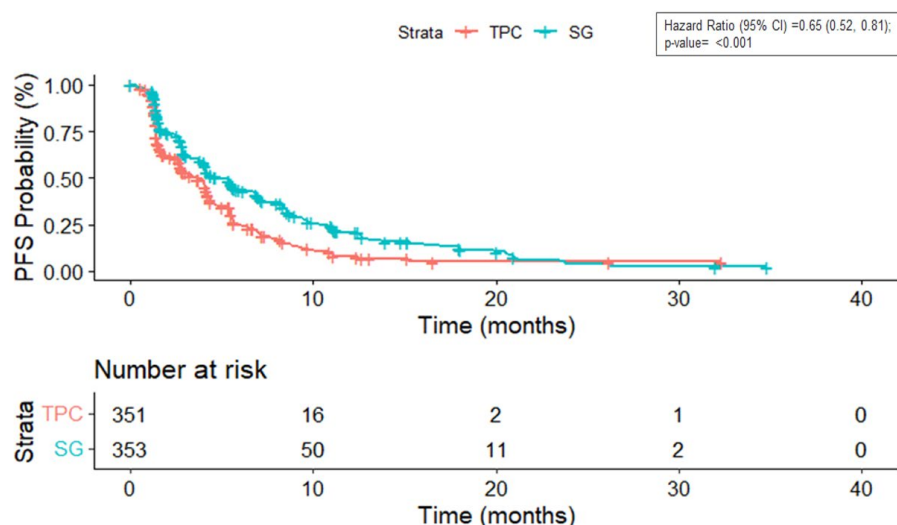
Kilde	1 år	2 år	3 år	4 år	5 år	10 år	Gns. OS, mdr.
-------	------	------	------	------	------	-------	---------------



Dahl et al. [2] 4. linje	43,6%	19,1%	8,0%	4,8%	2,9%	N/A	N/A
Dahl et al. [2] 5. linje	37,8%	12,8%	5,7%	2,9%	0,7%	N/A	N/A
TPC - generaliseret gamma	■	■	■	■	■	■	■
Scenarie 1							
TPC – generaliseret gamma	■	■	■	■	■	■	■
Scenarie 2							
SG -gamma, scenarie 1	■	■	■	■	■	■	■
SG – gamma, scenarie 2	■	■	■	■	■	■	■

3.4.4 Progressionsfri overlevelse

Tabel 6 viser PFS-data fra den poolede analyse og af Figur 8 fremgår Kaplan-Meier (KM)-kurver for PFS.



Figur 8. Kaplan-Meier PFS-kurver for pooled data fra TROPiCS-02 og EVER-132-002 (subpopulation der tidligere var behandlet med en CDK4/6-hæmmer).

68,9 % af patienterne i SG-armen sammenlignet med 65,2 % af patienterne i TPC-armen var progredieret eller døde på analysetidspunktet. Den absolutte forskel i median PFS var 1 mdr. (4,7 mdr. vs. 3,7 mdr.), som ikke vurderes at være klinisk relevant. Absolut forskel i PFS-rate efter 12 mdr. var 13,2 %-point og hazard ratioen var 0,65 (95 % CI: 0,52; 0,81). Antagelsen om proportionelle hazards er ikke opfyldt (se afsnittet 'Fremskrivning af PFS til brug i den sundhedsøkonomiske analyse' nedenfor), hvorfor Medicinrådet lægger mere vægt på KM-kurvernes forløb fremfor punkttestimatet for HR. Det fremgår, at KM-kurverne adskiller sig efter ca. 2 måneder efter randomisering, hvor kurven for SG ligger



over kurven for TPC. Adskillelsen øges yderligere frem mod ca. 6-8 måneder, hvorefter armene begynder at nærme sig hinanden. Fra ca. 10 måneder bygger kurverne på få tilbageværende patienter, hvilket øger usikkerheden omkring estimerne efter dette tidspunkt.

Medicinrådets vurdering af PFS

Både TROPiCS-02 og EVER-132-002 var ublindede studier. I TROPiCS-02 var der flere patienter i komparatorarmen, der ikke modtog den tildelte behandling efter randomisering (ca. 8 % af patienterne i TPC-armen vs. 1,5 % i SG-armen; se CONSORT-diagram i afsnit 13.1). I begge arme er der mange censureringer, der forekommer allerede i starten af opfølgningen. I studierne var der flere årsager til censureringer, heriblandt blev patienter, som oplevede progression eller døde efter at være udeblevet fra mere end ét planlagt besøg samt patienter, der modtog efterfølgende behandling før dokumenteret sygdomsprogression alle censureret på datoen for seneste valide radiologiske vurdering. Årsag til censurering var forskellig i interventions- og komparatorarmen, hvor flere patienter i komparatorarmen blev randomiseret men ikke modtog behandling (formentlig pga. af de ublindede design) eller stoppede i studiet før den første postbaseline effektvurdering, se tabel 17 i *Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health* (CADTH) vurdering [27]. Overordnet er fortolkningen af PFS-data udfordret af de mange censureringer.

KM-data fra den poolede analyse, se Figur 8, viser, at patienterne i begge arme progredierer hurtigt efter randomisering, hvilket er forventelig i en patientpopulation, der i forvejen har modtaget 3-4 linjer med kemoterapi ved metastatisk sygdom. Effekten i TPC-armen vurderes at være sammenlignelig med den forventede effekt i en dansk patientpopulation jf. Dahl et. al. [2], se Bilag 2. KM-kurvernes forløb indikerer, at effekten af SG primært ses efter at medianen er nået, hvorefter patienter progredierer langsommere i SG-armen sammenlignet med TPC-armen og hvor den absolutte forskel i PFS-rater ved 6-, 9- og 12-mdr. vurderes klinisk relevant til fordel for SG. Dette kan muligvis indikere, at der i begge arme er patienter, der er blevet behandlingsresistente og dermed progredierer hurtigt, men at andelen af behandlingssensitive patienter, som kan opnå længerevarende behandlingsrespons, er højere ved behandling med SG. På baggrund af de tilgængelige data, er det ikke muligt at vurdere, hvad der karakteriserer de patienter, der potentielt kan opnå længerevarende behandlingsrespons på SG.

Når den poolede analyse sammenlignes med resultater fra hvert enkelt studie (se Bilag 1) vurderer Medicinrådet, at resultaterne fra TROPiCS-02 og den poolede analyse er sammenlignelige mens EVER-132-002-studiet adskiller sig ved dårligere effekt i TPC-armen.

Fremskrivning af PFS til brug i den sundhedsøkonomiske analyse

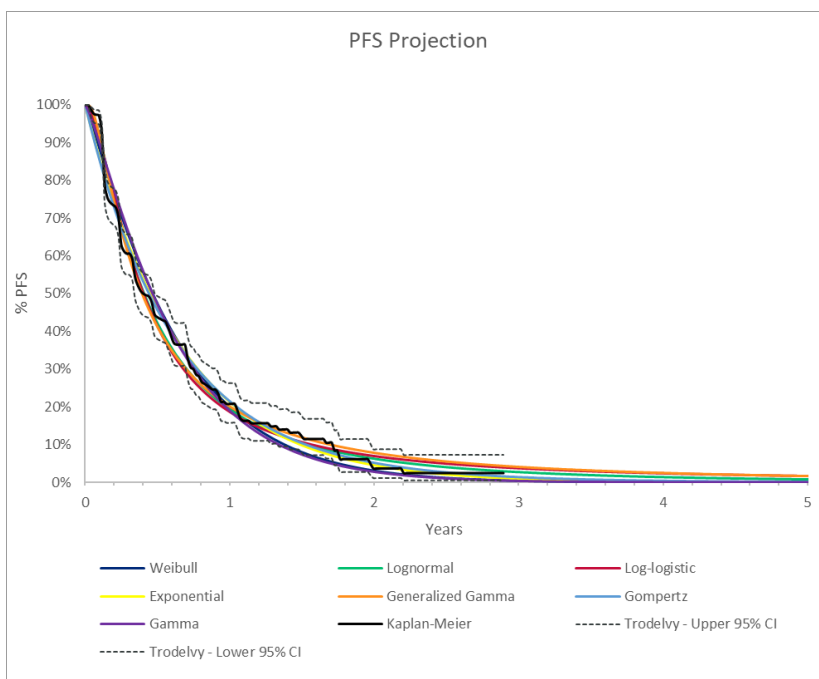
For at estimere de forventede helbredsgevinster og omkostninger ved behandling med SG sammenlignet med TPC er det nødvendigt at fremskrive de observerede PFS-data, da opfølgningsperioden i studiet er kortere end den anvendte tidshorizont i analysen. Ansøger fremskriver PFS pba. det poolede data. Ansøger vurderer, på baggrund af log-kumulative hazards plots og Schoenfeld-residualer, at antagelsen om proportionale



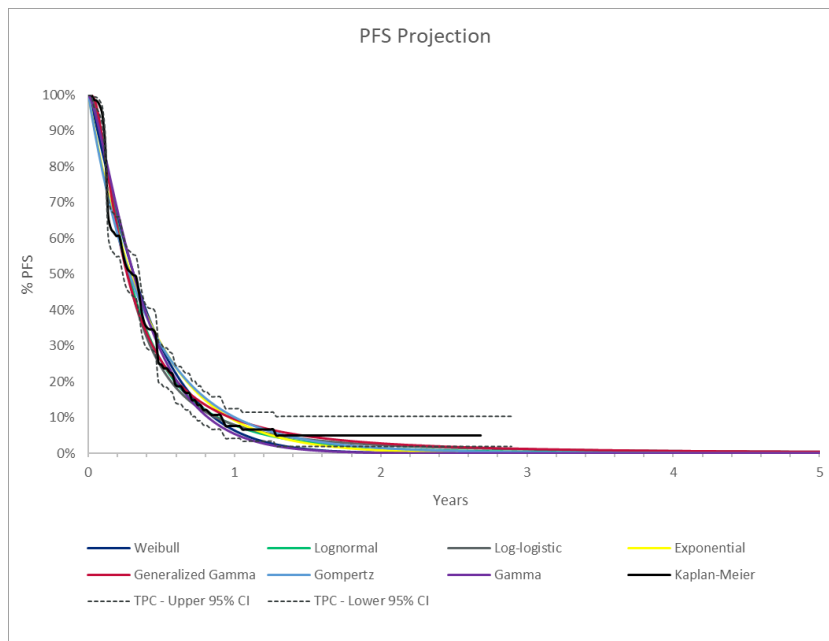
hazards ikke er opfyldt (jf. bilag 16.1). Ansøger fremskriver derfor PFS-data ved anvendelse af separate modeller for de to arme.

Ansøger har sammenlignet syv standardparametriske fordelinger (generaliseret gamma, gamma, eksponentiel, log-logistisk, lognormal, Weibull og Gompertz). Baseret på argumenter vedrørende både intern (statistisk og visuelt fit) og ekstern validitet (klinisk plausibilitet) har ansøger valgt at fremskrive PFS-data med en log-normal fordeling i begge behandlingsarme. Ansøger angiver, at log-normal-fordelingen udviste et godt visuelt og statistisk fit for både interventions- og komparatorarmen. Sammenlignes det fremskrevne PFS-data for TPC-armen med det observerede PFS-data i det danske real-world studie af Dahl et al [2], er disse på samme niveau, se Tabel 34 i bilag 2.

I begge behandlingsarme, er der generelt kun mindre forskelle i de estimerede PFS-forløb ved fremskrivning med log-normal-fordelingen sammenlignet med fremskrivning med de øvrige parametriske fordelinger, se Figur 9 og Figur 10.

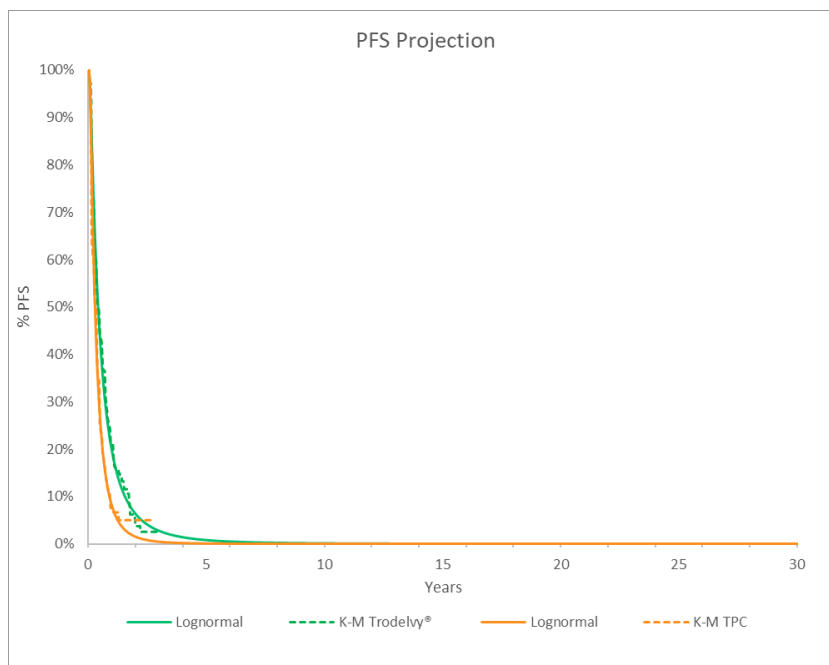


Figur 9. Ekstrapolering af PFS og KM-data – SG.



Figur 10. Ekstrapolering af PFS og KM-data – TPC.

Ved valg af log-normal-fordeling er 1-år PFS-raten ved behandling med SG 19 %, mens 3-årsraten og 5-årsraten er hhv. 3 % og 1 %. For komparator er 1-årsraten 8 % mens 2-årsraten og 3-årsraten var hhv. 1,5 % og 0,5 %. De modellerede PFS-forløb i ansøgers analyse fremgår af Figur 11.



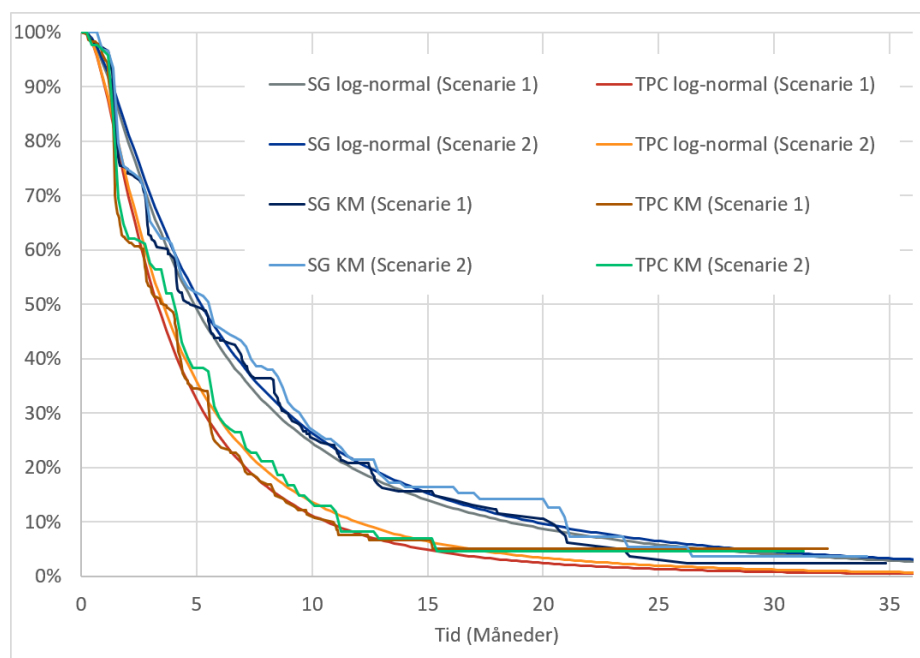
Figur 11. De observerede og estimerede PFS-kurver for SG (log-normal) og TPC (log-normal) i ansøgers analyse.



Medicinrådets vurdering af fremskrivning af data for PFS

Da der var en større variation i OS mellem analysen baseret på poollet data fra TROPiCS-02 og EVER-132-002 og analysen baseret på TROPiCS-02 alene, opstilles to scenarie, se afsnit 3.4.3. PFS fremskrives på baggrund af tilsvarende data som for OS i de to scenarier for at sikre metodisk konsistens mellem effektmålene.

Medicinrådet fremskriver data med samme valg af fordeling som ansøger. Valget af ekstrapolationsmodel, og om der anvendes det poolede data eller data fra TROPiCS-02 alene har mindre betydning for analysens resultater. Medicinrådets fremskrivninger af PFS i de to scenarier fremgår af Figur 12. En sammenligning af ekstrapoleringerne med udgangspunkt i hhv. det poolede data og data fra TROPiCS-02 alene fremgår af bilag 17.2.



Figur 12. Estimerede PFS-kurver for SG og TPC i Medicinrådets to scenarier. Scenarie 1: Poollet data fra TROPiCS-02 og EVER-132-002, Scenarie 2: Data fra TROPiCS-02 alene

3.5 Sammenligning af sikkerhed

Sikkerhedspopulationen bestod af sikkerhedsdata fra de poolede data fra hhv. TROPiCS-02 og EVER-132-002. Sikkerhedspopulationen omfattede alle studiedeltagere, der modtog mindst én dosis af studiebehandlingen i de to arme, svarende til 268 (98,5%) fra TROPiCS-02 og 165 (99,4%) fra EVER-132-002 i SG-armen (N=433) samt 249 (91,9%) fra TROPiCS-02 og 164 (99,4%) fra EVER-132-002 i TPC-armen (N=413). Gradering af uønskede hændelser blev foretaget af investigator i henhold til *National Cancer Institute Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE)* version 5.0.

En oversigt over uønskede hændelser fra de samlede data fremgår af Tabel 9.



Tabel 9. Oversigt over uønskede hændelser – poolet data fra TROPiCS-02 (DCO: 1 dec. 2022) og EVER-132-002 (DCO 12 dec. 2024)

	SG (N= 433)	TPC (N= 413)	Forskel, %-point (95 % CI)	Forskel, RR (95 % CI)
Alle uønskede hændelser (AE), n (%)	433 (100,0)	403 (97,6)	2,42 (0,94; 3,90)	1,03 (1,01; 1,04)
Alvorlige AE (SAE), n (%)	112 (25,9)	80 (19,4)	6,50 (0,88; 12,12)	1,34 (1,04; 1,72)
AE grad ≥ 3 , n (%)*	334 (77,1)	263 (63,7)	13,46 (7,36; 19,56)	1,21 (1,11; 1,32)
Dosisreduktion grundet AE, n (%)	133 (30,7)	135 (32,7)	-1,97 (-8,24; 4,30)	0,94 (0,77; 1,15)
Behandlingsophør grundet AE, n (%)	24 (5,5)	17 (3,9)	1,58 (-1,22; 4,38)	1,35 (0,73; 2,47)

Forkortelser: AE = uønskede hændelser; SAE = alvorlig uønskede hændelser; RR = relativ risiko.

*Evalueret efter CTCAE, version 5.0.

Sikkerhedsdata fra de poolede data fra TROPiCS-02 og EVER-132-002 viser generelt en høj forekomst af uønskede hændelser i SG-armen sammenlignet med TPC-armen.

Af Tabel 10 fremgår en oversigt over alvorlige uønskede hændelser med en forekomst på ≥ 10 %, samt uønskede hændelser af grad ≥ 3 , som forekom hos ≥ 3 % i en af behandlingsarmene. Den præsenterede andel af patienter er baseret på poolet data fra TROPiCS-02 og EVER-132-002. En uønsket hændelse blev inkluderet, hvis den forekom med en relevant frekvens (≥ 10 % eller ≥ 3 %) i en af behandlingsarmene i TROPiCS-02 eller EVER-132-002. I bilag 13.1 ses en større oversigt over alvorlige uønskede hændelser fra den poolede analyse.

Tabel 10. Liste over uønskede hændelser – poolet data fra TROPiCS-02 (DCO 1 dec. 2022) og EVER-132-002 (DCO 12 dec. 2024)

	SG (N = 433)		TPC (N = 413)	
	Alle*	Grad ≥ 3 AE eller SAE**	Alle*	Grad ≥ 3 AE eller SAE**
Neutropeni, n (%)	325 (75,1)	254 (58,7)	273 (66,1)	198 (47,9)
Kvalme, n (%)	244 (56,4)	-	147 (35,6)	-
Anæmi, n (%)	167 (38,6)	50 (11,5)	208 (50,4)	18 (4,4)
Alopeci, n (%)	174 (40,2)	-	169 (40,9)	-
Diarré, n (%)	223 (51,5)	38 (8,8)	106 (25,7)	3 (0,7)



	SG (N = 433)		TPC (N = 413)	
Leukopeni, n (%)	63 (14,5)	92 (21,2)	217 (52,5)	75 (18,2)
Træthed, n (%)	187 (43,2)	28 (6,5)	86 (20,8)	12 (2,9)
Forstoppelse, n (%)	154 (35,6)	-	99 (24,0)	-
Nedsat appetit, n (%)	109 (25,2)	-	118 (28,6)	-
Opkast, n (%)	103 (23,8)	-	87 (21,1)	-
Forhøjet aspartat aminotransferase, n (%)	77 (17,8)	-	112 (27,1)	-
Forhøjet alanin aminotransferase, n (%)	67 (15,5)	-	114 (27,6)	-
Asteni, n (%)	112 (25,9)	-	39 (9,4)	-
Trombocytopeni, n (%)	58 (13,4)	8 (1,8)	91 (22,0)	17 (4,1)
Mavesmerter, n (%)	87 (20,1)	-	53 (12,8)	-
Pyrexia, n (%)	84 (19,4)	-	49 (11,9)	-
Forhøjet alkalisk fosfatase i blodet, n (%)	52 (12,0)	-	74 (17,9)	-
Lymfopeni, n (%)	61 (14,1)	20 (4,6)	58 (14,0)	13 (3,1)
Hovedpine, n (%)	80 (18,5)	-	30 (7,3)	-
Dyspnø, n (%)	88 (20,3)	-	22 (5,3)	-
Hypokalæmi, n (%)	38 (8,8)	22 (5,1)	68 (16,5)	6 (1,5)
Rygsmerter, n (%)	67 (15,5)	-	34 (8,2)	-
Hyperglycæmi, n (%)	26 (6,0)	-	66 (16,0)	-
Hypoalbuminæmi, n (%)	19 (4,4)	-	71 (17,2)	-
Forhøjet gamma-glutamyl transferase, n (%)	20 (4,6)	-	69 (16,7)	-
Hoste, n (%)	51 (11,8)	-	38 (9,2)	-
Artralgi, n (%)	70 (16,2)	-	12 (2,9)	-
Urinvejsinfektion, n (%)	50 (11,5)	-	28 (6,8)	-



	SG (N = 433)		TPC (N = 413)	
Insomni, n (%)	29 (6,7)	-	48 (11,6)	-
Forhøjet laktatdehydrogenase I blodet, n (%)	22 (5,1)	-	54 (13,1)	-
Øvre mavesmerter, n (%)	41 (9,5)	-	28 (6,8)	-
Vægttab, n (%)	29 (6,7)	-	32 (7,7)	-
Hyponatræmi, n (%)	10 (2,3)	-	48 (11,6)	-
Pruritus, n (%)	38 (8,8)	-	17 (4,1)	-
Øvre luftvejsinfektion, n (%)	11 (2,5)	-	43 (10,4)	-
Forhøjet bilirubin I blodet, n (%)	22 (5,1)	-	31 (7,5)	-
Hypokalcæmi, n (%)	5 (1,2)	-	44 (10,7)	-
Malaise, n (%)	9 (2,1)	-	40 (9,7)	-
Svimmelhed, n (%)	19 (4,4)	-	28 (6,8)	-
Hyperurikæmi, n (%)	1 (0,2)	-	36 (8,7)	-
Hypoæstesi, n (%)	5 (1,2)	-	29 (7,0)	-
Febril neutropeni, n (%)	-	25 (5,8)	-	18 (4,4)

Forkortelser: AE = uønskede hændelser; SAE = alvorlig uønskede hændelser

* Oplist alle bivirkninger med en frekvens på $\geq 10\%$ i én af behandlingsarmene.

** AE $\geq$ grad 3, der forekommer med en frekvens på $\geq 3\%$ i én af behandlingsarmene. Inkluderer også SAE'er, hvis bivirkningerne ikke er graderet efter CTCAE.

Hæmatologiske bivirkninger forekom hyppigt i begge behandlingsarme. Neutropeni var den hyppigst rapporterede bivirkning og forekom oftere i SG-armen sammenlignet med TPC, se Tabel 10. Febril neutropeni af grad ≥ 3 blev ligeledes observeret med en lidt højere forekomst i SG-armen (5,8 % vs. 4,4 %). Anæmi forekom derimod hyppigere i TPC-armen for alle grader (38,6 % vs. 50,4 %), mens andelen af alvorlige tilfælde var højere i SG-armen (11,5 % vs. 4,4 %). Seks patienter i SG-armen (2 %) i TROPiCS-02 døde pga. uønskede hændelser hvor én af disse blev vurderet til at være behandlingsrelateret (septisk chok pga. neutropen kolitis). Ingen patienter i TPC-armen i TROPiCS-02 døde pga. en uønsket hændelse [19]. I EVER-132-002 døde én patient i hver arm pga. uønskede hændelser [7]. Disse blev ikke vurderet at være behandlingsrelaterede.

Flere ikke-hæmatologiske bivirkninger forekom hyppigere i SG-armen. Dette gjaldt bl.a. diarré, træthed, asteni, dyspnø samt hovedpine, se Tabel 10. Derudover sås en højere



forekomst i SG-armen af gastrointestinale bivirkninger som kvalme, forstoppelse og opkastning, se Tabel 10.

Omvendt forekom en række laboratorieabnormiteter og metaboliske bivirkninger hyppigere i TPC-armen. Derudover sås højere forekomst af hyperglykæmi, hypoalbuminæmi, hyponatriæmi, hypocalcæmi og hyperurikæmi i TPC-armen.

Medicinrådets vurdering af sikkerhed

Den poolede analyse viser, at behandling med SG resulterer i en større andel af alvorlige uønskede hændelser og hændelser grad ≥ 3 end ved behandling med kemoterapi. Behandling med SG er karakteriseret ved en højere forekomst af flere bivirkninger, herunder især gastrointestinale og hæmatologiske toksiciteter samt højere andel af alvorlige hændelser for udvalgte bivirkninger (fx neutropeni og diarré). Omvendt er TPC i højere grad associeret med laboratorieafvigelse og metaboliske forstyrrelser.

Medicinrådet bemærker, at flere patienter i SG-armen modtog forebyggende profylaktisk behandling med G-CSF end i TPC-armen (35,1 % vs. 21,3 %) jf. Tabel S4 i Rugo et al. [23]. Derudover modtog flere patienter i SG-armen behandling med G-CSF ved svær neutropeni (28,0 % vs. 18,9 %) [23]. Dette kan introducere en bias til fordel for SG, hvor forekomsten af neutropeni og febril neutropeni vil være lavere end i TPC-armen samt at der kan opnås en højere akkumuleret dosis i SG-armen og dermed potentielt også indirekte bedre behandlingseffekt (fordi patienterne kan forblive på behandlingen længere eller modtage højere kumulative doser).

I EPAR fremhæver CHMP, at de uønskede hændelser registeret for SG i TROPiCS-02 er konsistente med resultaterne fra det samlede sikkerhedsdatasæt for SG (N = 1.063 hvor 688 har metastatisk brystkræft), samt at der ikke er identificeret nogen nye sikkerhedssignaler i forbindelse med TROPiCS-02-studiet.

3.6 Helbredsrelateret livskvalitet

3.6.1 Inkluderede instrumenter for HRQoL

Ansøger har afrapporteret helbredsrelateret livskvalitet (HRQoL) for EQ-5D-5L for studierne enkeltvist og ikke fra det poolede data, se Tabel 11. I begge studier 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, baseret på det poolede data fra TROPiCS-02 og EVER-132-002, se afsnit 3.6.3.



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

Instrument	Median opfølgningstid og data-cut	Anvendelse	Kilde	Henvisning til beskrivelse
EQ-5D-5L	Median opfølgningstid på 12,8 mdr. Data-cut: 01. december 2022	Effekt	TROPiCS-02	Afsnit 3.6.2
EQ-5D-5L	Median opfølgningstid på 18,6 mdr. i SG-armen og 15,1 mdr. i TPC-armen. Data-cut: 12. december 2024	Effekt	EVER-132-002	Afsnit 3.6.2 3.6.3
EQ-5D-5L	Samme som forrige to rækker	Nytteværdier	Poolet data fra TROPiCS-02 og EVER-132-002	Afsnit 3.6.3

3.6.2 EQ-5D-5L

3.6.2.1 Instrument og studiedesign

Se afsnit 18.1 for en beskrivelse af EQ-5D-5L instrumentet.

Ændringer i EQ-5D-5L index-score fra baseline blev analyseret ved hjælp af en mixed-effects model for gentagne målinger (MMRM).

3.6.2.2 Dataindsamling

I TROPiCS-02-studiet omfattede EQ-5D-populationen 445 patienter (82,0 % af ITT-populationen), heraf 238 patienter (87,5 %) i SG-armen og 207 patienter (76,4 %) i TPC-armen. I EVER-132-002-studiet omfattede EQ-5D-populationen 318 patienter (96,1 % af ITT-populationen), heraf 161 patienter (97,0 %) i SG-armen og 157 patienter (95,2 %) i TPC-armen. Ansøger har ikke forklaret hvorfor EQ-5D-populationen fra TROPiCS-02-studiet var væsentlig lavere end ITT-populationen. I den sundhedsøkonomiske analyse indgår alene observationer fra patienter, der tidligere var behandlet med CDK4/6-hæmmere.



I både TROPiCS-02 og EVER-132-002 blev HRQoL målt første dag i hver behandlingscyklus og ved behandlingsophør. I TROPiCS-02 blev der yderligere målt hver 60. dag i opfølgningsperioden¹ og i EVER-132-002 blev der målt ved hver tumorevaluering.

Besvarelsesandelene blandt de patienter, (både siden randomisering og ud af dem der er tilbage i studiet, se bilag 18.2) falder over tid i begge behandlingsarme. I TROPiCS-02 ses imidlertid højere besvarelsesandele blandt patienter i SG-armen end i TPC-armen gennem størstedelen af opfølgningsperioden. Eksempelvis er andelen af besvarelser blandt patienter, der fortsat er i studiet, 68,2 % vs. 50,0 % ved cyklus 3, 54,2 % vs. 32,8 % ved cyklus 6 og 30,5 % vs. 12,3 % ved cyklus 12 for henholdsvis SG og TPC, se bilag 18.2.

I EVER-132-002 ses ligeledes generelt højere besvarelsesandele blandt de patienter, der er tilbage i studiet i SG-armen sammenlignet med TPC-armen ved de fleste opfølgningstidspunkter. Forskellen er mindre udtalt end i TROPiCS-02, men ved flere tidspunkter er besvarelsesandelen omtrent dobbelt så høj i SG-armen som i TPC-armen, se bilag 18.2.

Tabel 12 giver overblik over antal besvarelser fra TROPiCS-02 fordelt på helbredsstadier, der ligger til grund for nytteværdierne i den sundhedsøkonomiske model.

Ansøger har ikke fremlagt antallet af EQ-5D-besvarelser fordelt på helbredsstadie i EVER-132-002-studiet. Ansøger oplyser, at disse oplysninger ikke er tilgængelige, men har ikke redegjort for årsagen hertil.

Tabel 12. Overblik over besvarelser fordelt på helbredsstadier – SG i TROPiCS-02

Helbredsstadie	Antal besvarelser i helbredsstadiet N	Antal patienter, der har afgivet minimum én besvarelse i helbredsstadiet N
PF	1717	Ikke tilgængelig
PD	366	Ikke tilgængelig

¹ Opfølgningsperioden begynder dagen efter EOT-besøget (*End of Treatment*) og fortsætter, så længe patienten er i live, eller indtil dataskæringsdatoen for den endelige analyse af OS, medmindre patienten trækker sit samtykke til studiet tilbage, eller sponsoren afslutter studiet.



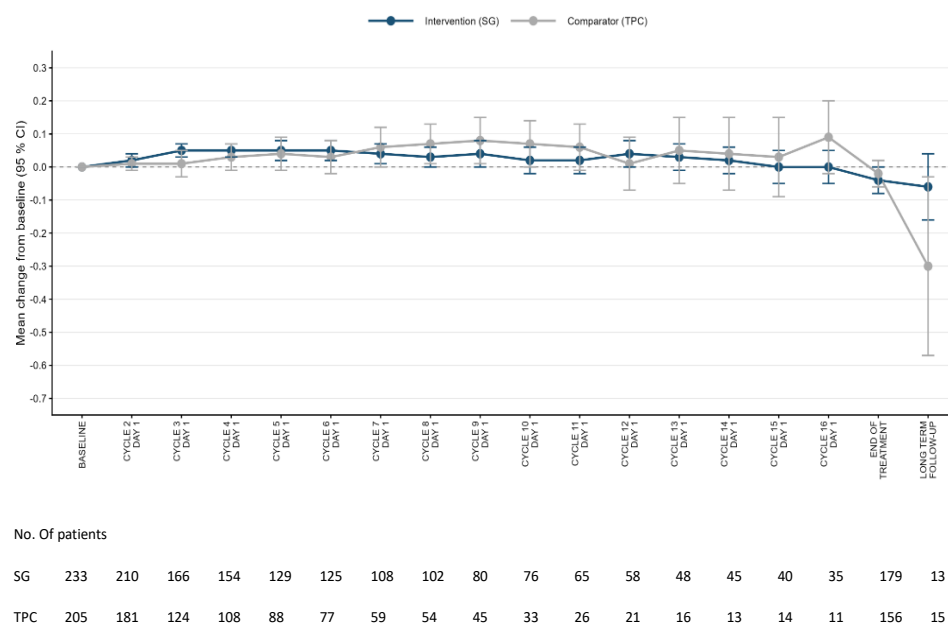
Tabel 13. Overblik over besvarelser fordelt på helbredsstadier – TPC i TROPiCS-02

Helbredsstadie	Antal besvarelser i helbredsstadiet N	Antal patienter, der har afgivet minimum én besvarelse i helbredsstadiet N
PF	989	Ikke tilgængelig
	241	Ikke tilgængelig

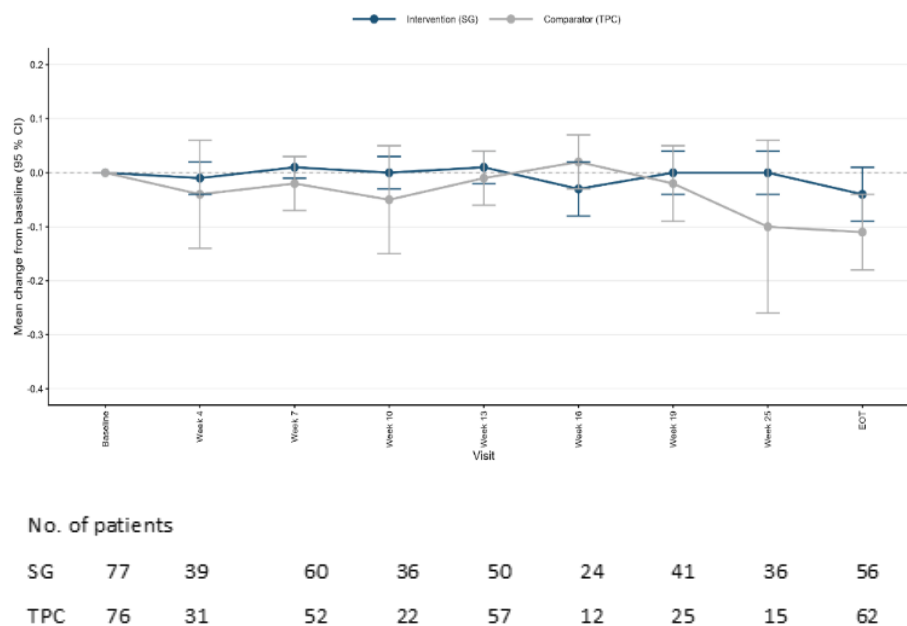
3.6.2.3 Resultater

Nedenfor præsenteres data fra EQ-5D-5L-index score (baseret på danske præferencevægte) fra begge studier grafisk. Der refereres til ansøgers ansøgning, afsnit 10.2.1, for den gennemsnitlige score ved baseline og alle tilgængelige besøg i tabelform samt resultater fra EQ-VAS.

Figur 13 viser, at der generelt kun ses mindre forskelle mellem behandlingsarmene i TROPiCS-02, og konfidensintervallerne overlapper i vid udstrækning mellem behandlingsarmene gennem hele observationsperioden. Data viser også, at der ikke ses en tydelig vedvarende forværring i HRQoL over tid i nogen af armene. I EVER-132-002 ses en tendens til højere EQ-5D-5L i SG-armen gennem størstedelen af opfølgningsperioden, men usikkerheden omkring estimerne er betydelig, og de rapporterede konfidensintervaller for hver måling i hver arm overlapper, se Figur 14. EQ-VAS-data viste sammenlignelig tendens, se afsnit 10.2.1 i ansøgers ansøgning.



Figur 13. Gennemsnitlig ændring fra baseline og alle tilgængelige besøg med 95 % CI i EQ-5D-5L-index score (danske præferencevægte) fra TROPiCS-02.

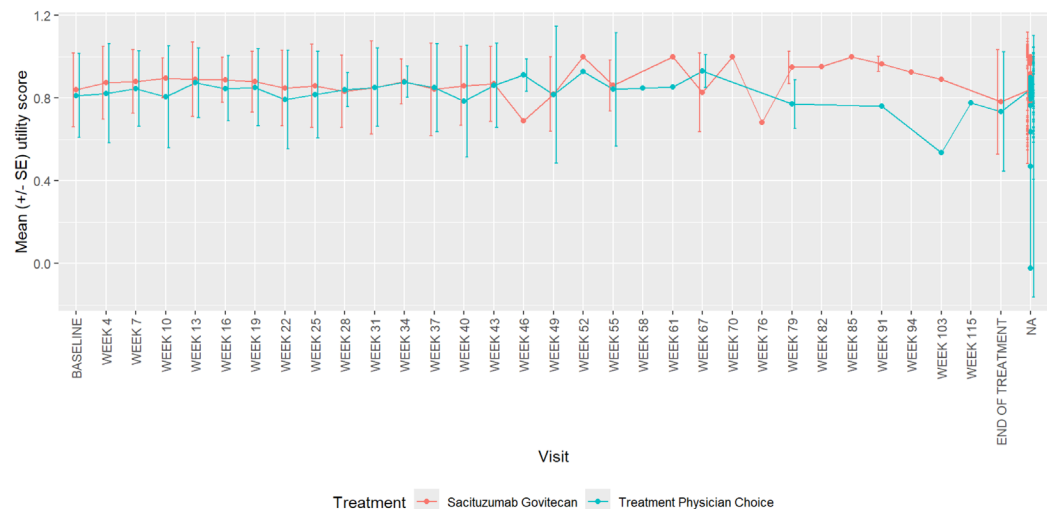


Figur 14. Gennemsnitlig ændring fra baseline og alle tilgængelige besøg med 95 % CI i EQ-5D-5L-index score (danske præferencevægte) fra EVER-132-002.

Udover data fra hvert studie har ansøger indsendt en graf, der viser den absolutte EQ-5D-5L-index score over tid baseret på en pooled analyse fra de to studier. I den pooled analyse indgår der kun data for patienter tidligere behandlet med en CDK4/6-hæmmer. Også her viser data, at der ikke var tegn på forskel mellem armene gennem størstedelen af opfølgningsperioden og at index-scoren generelt var stabil over tid i begge behandlingsarme, se Figur 15. Numerisk højere værdier blev observeret for SG ved enkelte sene besøg (fra uge 52 og derefter), men fortolkningen er usikker på grund af et forventeligt lavt antal patienter og øget risiko for selektionsbias blandt patienter, der fortsat bidrog med HRQoL-data sent i forløbet. Derfor bør disse sene forskelle fortolkes forsigtigt.



Plot Utility over Time



Figur 15. Gennemsnitlig score ved baseline og alle tilgængelige besøg i EQ-5D-5L-index score (+/- SE) med danske præferencevægte fra den poolede analyse.

Medicinerådets vurdering af instrumenter for helbredsrelateret livskvalitet

Data fra EQ-5D-5L viste overordnet ingen forskel i helbredsrelateret livskvalitet mellem SG og TPC. Resultaterne er dog behæftet med usikkerhed, da besvarelsesandelene generelt var højere i SG-armen end i TPC-armen, mens årsagerne hertil var ukendte. Forskellene kan potentielt skyldes selektion over tid, da SG-patienterne forbliver længere på behandling end patienter behandlet med TPC, hvilket medfører at flere patienter forblev i behandling og besvarede spørgeskemaet. Forskellene i besvarelsesandele indebærer dog en risiko for bias, idet patienter med dårligere helbredstilstand (fx grundet uønskede hændelser) eller sygdomsprogression kan være underrepræsenteret blandt respondenterne, særligt i TPC-armen. Ansøger har ikke fremlagt analyser af forskelle i karakteristika mellem patienter, der besvarede og ikke besvarede spørgeskemaerne på udvalgte tidspunkter, hvorfor omfanget og retningen af en eventuel bias ikke kan vurderes nærmere. Yderligere blev spørgeskemaerne besvaret inden den allokerede behandling blev givet. Herved risikerer målingerne i begrænset omfang at afspejle hvordan uønskede hændelser som opstår umiddelbart efter behandlingsopstart, har påvirket patienternes helbredsrelaterede livskvalitet. Det ublindede studiedesign kan ligeledes have påvirket patienternes rapportering af livskvalitet.

På trods af ovennævnte usikkerheder vurderer Medicinerådet, at det kliniske datagrundlag ikke giver anledning til at forvente reelle forskelle i helbredsrelateret livskvalitet mellem behandlingerne i det progressionsfrie stadie, blandt andet fordi begge behandlinger gives som i.v. behandlinger med sammenlignelig administrationshyppighed.



3.6.3 Nyttværdier

3.6.3.1 Grundlag for beregning af nytteværdier

Til beregning af nytteværdier anvender ansøger EQ-5D-5L-besvarelser indsamlet i TROPICS-02 og EVER-132-002 blandt patienter, der tidligere har modtaget CDK4/6-hæmmerbehandling. Datagrundlaget er baseret på det poolede data, som også ligger til grund for analysen af klinisk effekt og sikkerhed. Besvarelserne er konverteret til nytteværdier ved anvendelse af danske præferencevægte [28] og nytteværdierne er aldersjusteret i overensstemmelse med Medicinrådets metodevejledning.

Tabel 14. Grundlag for estimering af nytteværdier

Instrument	Præferencevægte	Kilde	Kort beskrivelse
EQ-5D-5L	DK	Poolet data fra TROPiCS-02 og EVER-132-002	Samme data, der informerer klinisk effekt og sikkerhed

3.6.3.2 Beregning af nytteværdier

Ansøger anvender behandlingsspecifikke nytteværdier for progressionsfri sygdom og en fælles nytteværdi for progredieret sygdom. Ansøger anvender ikke disutilities for uønskede hændelser i hovedanalysen, idet ansøger vurderer, at konsekvenserne af uønskede hændelser allerede er afspejlet i de observerede EQ-5D-5L-data for progressionsfri sygdom og dermed i de behandlingsspecifikke nytteværdier i dette stadie.

Ansøger begrundet anvendelsen af behandlingsspecifikke nytteværdier under progressionsfri sygdom med forskelle i bivirkningsprofiler og at regressionsanalyser af EQ-5D-5L-data viste statistisk signifikante forskelle i helbredsrelateret livskvalitet mellem behandlingsarmene, se ansøgers ansøgning.

Til estimering af nytteværdierne anvender ansøger en mixed-effects lineær regressionsmodel med et random intercept for hver patient, hvorved der tages højde for, at den enkelte patient kan besvare spørgeskemaet flere gange over tid. Ansøger antager uden argumentation, at manglende data er *missing-at-random*. Modellen estimeres på baggrund af alle tilgængelige EQ-5D-5L-observationer.

Regressionsmodellen inkluderer baseline-nytteværdi, progressionsstatus, behandlingsarm samt en interaktion mellem progressionsstatus og behandlingsarm som forklarende variable. På baggrund af regressionsmodellen beregnes de gennemsnitlige nytteværdier for de relevante helbredsstadier og behandlingsarme.



3.6.3.3 Resultater for nytteværdier

De nytteværdier, som anvendes i ansøgers analyse, fremgår af Tabel 15.

Tabel 15. Anvendte nytteværdier, ansøgers analyse

	Nytteværdi [95 % CI]	Instrument, præferencevægt	Kilde og henvisning
Progressionsfri - SG	0,831 (0,818– 0,844)	EQ-5D-5L, DK	Poolet TROPiCS-02 og EVER-132-002
Progressionsfri - TPC	0,815 (0,800– 0,830)	EQ-5D-5L, DK	Poolet TROPiCS-02 og EVER-132-002
Progredieret - begge behandlinger	0,797 (0,778– 0,816)	EQ-5D-5L, DK	Poolet TROPiCS-02 og EVER-132-002

Medicinerådets vurdering af nytteværdier

Medicinerådet vurderer, at datagrundlaget for og tilgangen til beregning af nytteværdierne, herunder anvendelsen af studiedata med EQ-5D-5L og danske præferencevægte, er fyldestgørende.

Til trods for at ansøger estimerer signifikant forskel mellem behandlingsarmene, vurderer Medicinerådet, at der ikke er grundlag for at anvende behandlingsspecifikke nytteværdier. Dette skyldes, at data fra begge studier og dermed også den poolede analyse viser, at behandling med SG ikke forværrer patienternes helbredsrelaterede livskvalitet sammenlignet med behandling med TPC på trods af, at SG vurderes at have en dårligere bivirkningsprofil end TPC, hvilket ikke understøtter en antagelse om højere nytteværdi ved behandling med SG. Da begge behandlinger gives som i.v. med sammenlignelig administrationshyppighed vurderes administrationsformen ikke at medføre forskelle i helbredsrelateret livskvalitet mellem armene. Medicinerådet forventer derfor, at patienternes livskvalitet i højere grad afhænger af om, de er i det progressionsfrie eller progredierede stadie, og ikke af den konkrete behandling de modtager. Medicinerådet anvender derfor en model uden behandlingsspecifikke nytteværdier i hovedanalysen, se Tabel 16.

Tabel 16. Anvendte nytteværdier, Medicinerådets analyse

	Nytteværdi [95 % CI]	Instrument, præferencevægt	Kilde og henvisning
Progressionsfri - begge behandlinger	0,830 (N/A)	EQ-5D-5L, DK	Poolet TROPiCS-02 og EVER-132-002
Progredieret - begge behandlinger	0,794 (N/A)	EQ-5D-5L, DK	Poolet TROPiCS-02 og EVER-132-002



Medicinrådet udfører en følsomhedsanalyse for at belyse usikkerheden ved de anvendte nytteværdier, som er udregnet pba. en relativ lav besvarelsesandel, jf. afsnit 3.6.2. I følsomhedsanalysen reduceres nytteværdierne i begge stadier med 10 %. I følsomhedsanalysen er nytteværdierne hhv. 0,75 i det progressionsfrie stadiet og 0,71 i stadiet med progredieret sygdom. Derudover er der usikkerhed med det relative forhold mellem nytteværdierne i de to helbredsstadier. Da patienterne i de to behandlingsarme tilbringer næsten lige lang tid i stadiet med progredieret sygdom, vil en ændring af nytteværdien i alene dette stadiet ikke påvirke analysens resultater.

3.7 Usikkerheder i datagrundlaget for klinisk effekt og sikkerhed

Vurderingen af SG er forbundet med usikkerhed der både vedrører effekten i de kliniske studier samt analysemetoden der anvendes til vurderingen.

OS-data fra den poolede analyse er forbundet med usikkerhed, da EVER-132-002 indikerer en større overlevelsesgevinst end observeret i TROPiCS-02. Dette skaber usikkerhed om robustheden af det samlede OS-estimat fra den poolede analyse og dermed om størrelsen af den forventede overlevelsesgevinst ved SG, hvorfor Medicinrådet har gennemført den sundhedsøkonomiske analyse baseret på to klinisk plausible scenarier, se afsnit 3.4.3 og 7.

Medicinrådet vurderer samtidigt, at patientpopulationen er stærkt forbehandlet, og mange patienter forventes at have begrænset gavn af yderligere behandling, herunder SG. PFS-data fra den poolede analyse er vanskeligt at tolke på grund af omfattende censurering, og forskellen i median PFS vurderes ikke klinisk relevant. De absolutte forskelle i PFS-rater tyder dog på, at SG kan øge andelen af behandlingssensitive patienter med længerevarende respons. Det kan bidrage til, at effekten på median OS er større end effekten på median PFS, bl.a. fordi disse patienter kan bevare bedre almen tilstand og dermed have større gavn af efterfølgende behandling. I TROPiCS-02 modtog flere patienter i SG-armen efterfølgende behandling end i TPC-armen. Det tilgængelige datagrundlag gør det dog ikke muligt at identificere, hvilke patienter der har særlig gavn af SG.

Subgruppeanalyser fra TROPiCS-02 indikerer, at effekten af SG kan variere afhængigt af tidligere behandling med CDK4/6-hæmmere. Data er dog vanskelige at overføre til dansk klinisk praksis, hvor de fleste patienter vil modtage behandling med en CDK4/6-hæmmer i 1. linje og i median 2 år, hvilket afviger fra TROPiCS-02. Subgruppeanalyserne var imidlertid eksplorative, konfidensintervallerne overlapper hinanden, og studiet havde ikke den nødvendige statistiske styrke til at påvise en forskel i effekt mellem disse subgrupper. Medicinrådet anerkender dog, at disse data giver anledning til usikkerhed omkring effekten af SG på baggrund af tidligere behandling med en CDK4/6-hæmmer.

Det bidrager yderligere til usikkerhed i vurderingen, at flere patienter i SG-armen modtog profylaktisk G-CSF eller G-CSF ved svær neutropeni. Dette kan introducere en bias til fordel for SG, ved at reducere forekomsten af neutropeni og muliggøre højere kumulativ dosis og længere behandlingsvarighed.



Det bemærkes desuden, at ansøger har ift. EMA-indikationen indsnævret patientpopulation til patienter med HER2-ultralav eller HER2-nul sygdom, som ikke kan modtage T-DXd jf. afsnit 3.3.1. Medicinrådet vurderer afgrænsningen som relevant for dansk klinisk praksis, men den bidrager til usikkerhed om overførbareheden af effektestimaterne, da de inkluderede studier også omfattede patienter med HER2-lav sygdom. Da SG ikke målretter HER2-ekspresion, forventes der ikke at være forskelle i behandlingseffekt på baggrund af HER2-ekspresion. Denne usikkerhed vurderes således at være begrænset og uden væsentlig betydning for den sundhedsøkonomiske analyse.

4. Fremskrivning af patientbevægelser

4.1 Fremskrivning ved brug af parametriske ekstrapolationsmodeller

PFS og OS for SG og TPC er fremskrevet ved brug af parametriske ekstrapolationsmodeller. Valg af ekstrapolationsmodeller er gennemgået i afsnit 3.4.3 og 3.4.4.

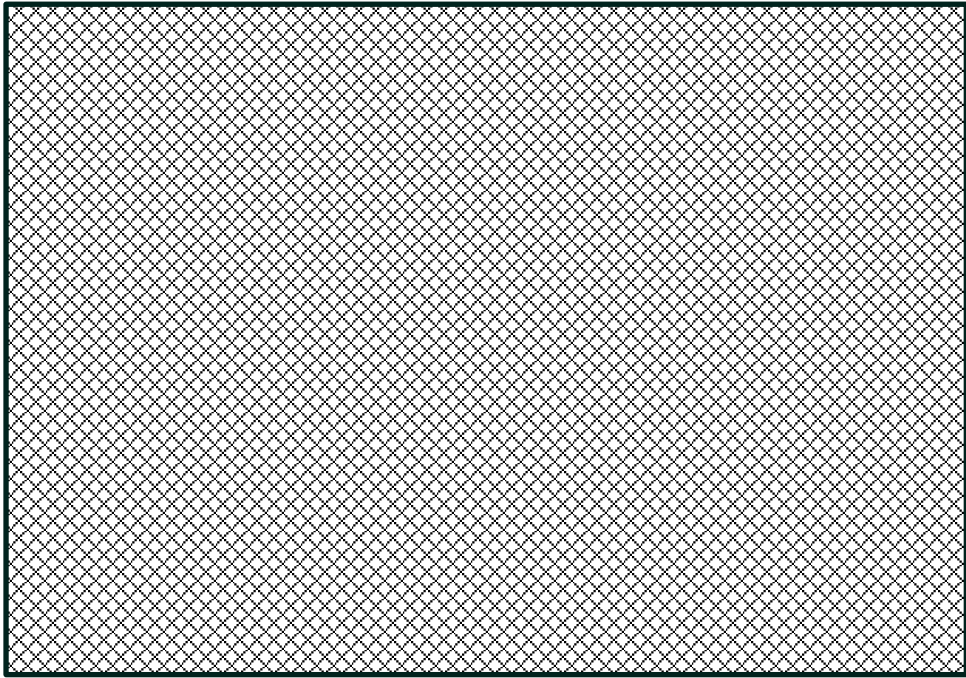
I indeværende afsnit gennemgås fremskrivning af behandlingsvarigheden for de to behandlingsarme.

4.1.1 Fremskrivning af behandlingsvarighed

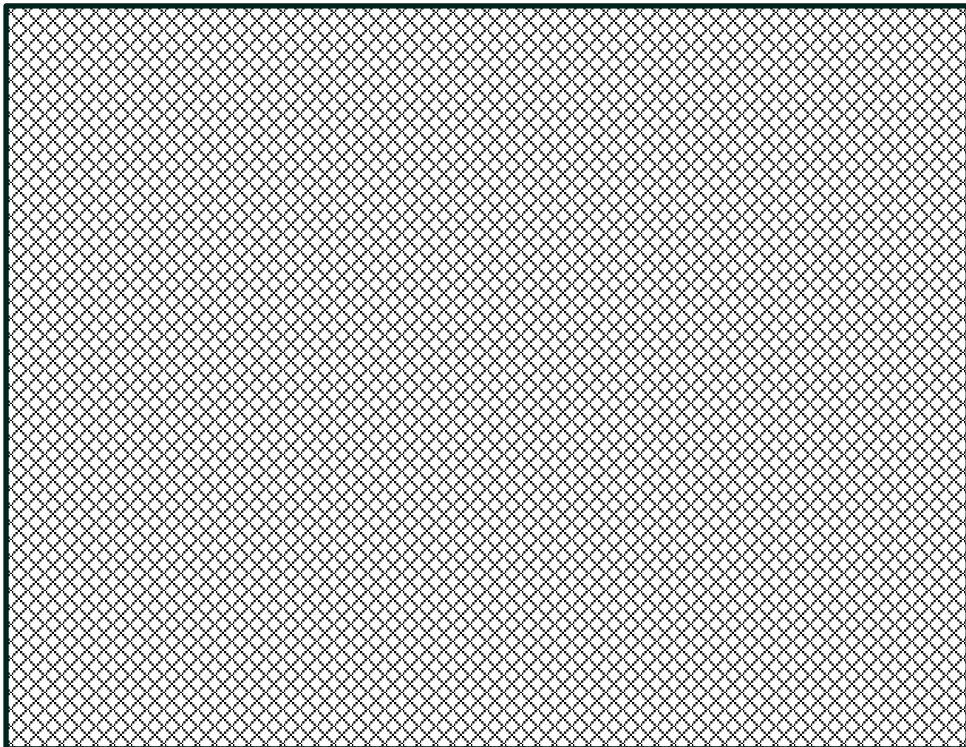
Kaplan-Meier-kurverne for TTD var modne ved det seneste data-cut, idet alle patienter havde ophørt behandlingen i løbet af opfølgningsperioden. Ansøger anvender dog parametriske ekstrapolationsmodeller og begrundet dette med, at Kaplan-Meier-estimaterne udgør en realisation af det underliggende stokastiske forløb. Desuden er denne tilgang mere egnet, når usikkerheden vedr. behandlingsvarighed skal belyses ved probabilistiske følsomhedsanalyser.

Ansøger vurderer på baggrund af analyser af kumulative hazards plots og Schoenfeld-residualer, at antagelsen om proportionale hazards ikke er opfyldt. TTD-data for SG og kemoterapi modelleres derfor separat. Til fremskrivning af TTD-data har ansøger undersøgt syv standardparametriske fordelinger (eksponentiel, Weibull, Gompertz, log-normal, log-logistisk, gamma og generaliseret gamma), se Figur 16 og Figur 17.

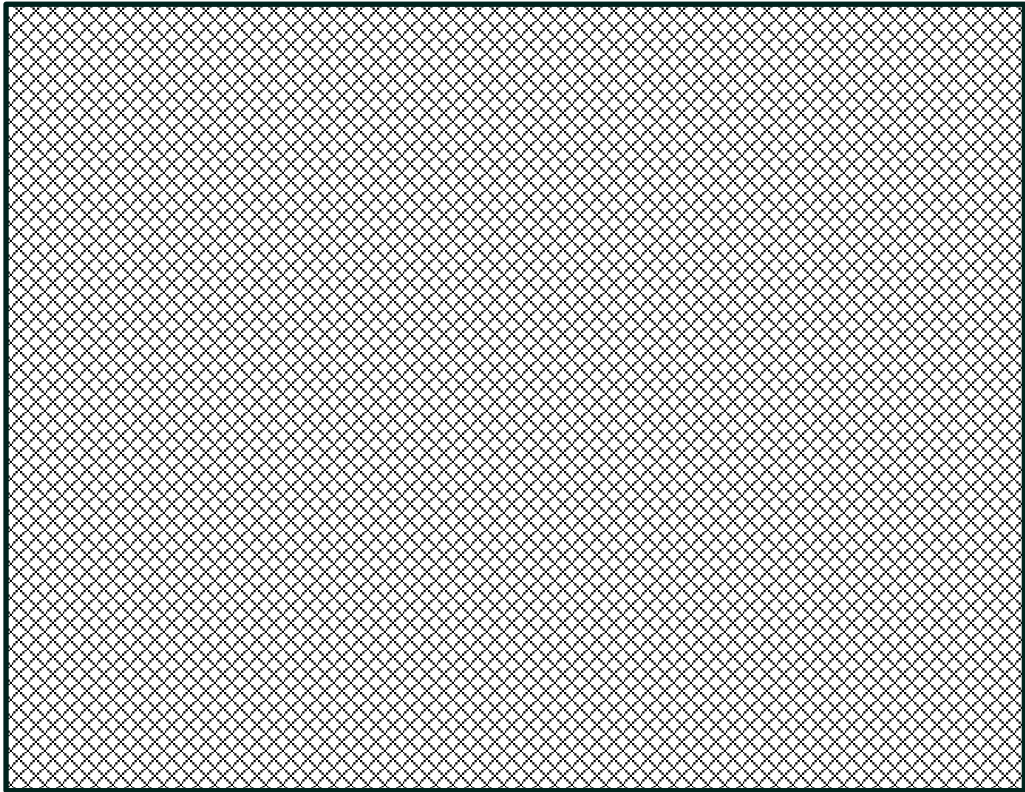
Ansøger vælger at anvende den eksponentielle fordeling til fremskrivning af TTD for begge behandlingsarme, se Figur 18. Valget er primært baseret på statistisk fit, idet den eksponentielle fordeling havde de laveste AIC- og BIC-værdier i begge behandlingsarme. Ansøger fremhæver desuden, at forskellene mellem de undersøgte fordelinger er begrænsede, hvilket afspejler den høje datamodenhed.



Figur 16. Ekstrapolering af TTD og KM data - SG



Figur 17. Ekstrapolering af TTD og KM data- TPC



Figur 18. Ekstrapolering af TTD for SG og TPC med eksponentielfordelingen

Medicinrådets vurdering af fremskrivning af behandlingsvarighed

Jf. afsnit 3.4.3 har Medicinrådet efterspurgt data fra TROPiCS-02 alene, som ansøger ikke har efterkommet. Medicinrådet har også efterspurgt KM-data for TROPiCS-02 alene, som ansøger heller ikke har efterkommet. Dog var den gennemsnitlige behandlingsvarighed i TROPiCS-02 og den modellerede behandlingsvarighed ens. Det forventes derfor, at TTD-data i det poolede data og TROPiCS-02 ikke vil være særligt forskelligt. Der anvendes derfor data fra den poolede analyse i Medicinrådets hovedanalyse.

Medicinrådet anvender ansøgers tilgang til fremskrivningen af behandlingsvarigheden.

4.1.2 Opsummering og validitet af fremskrevne patientbevægelser

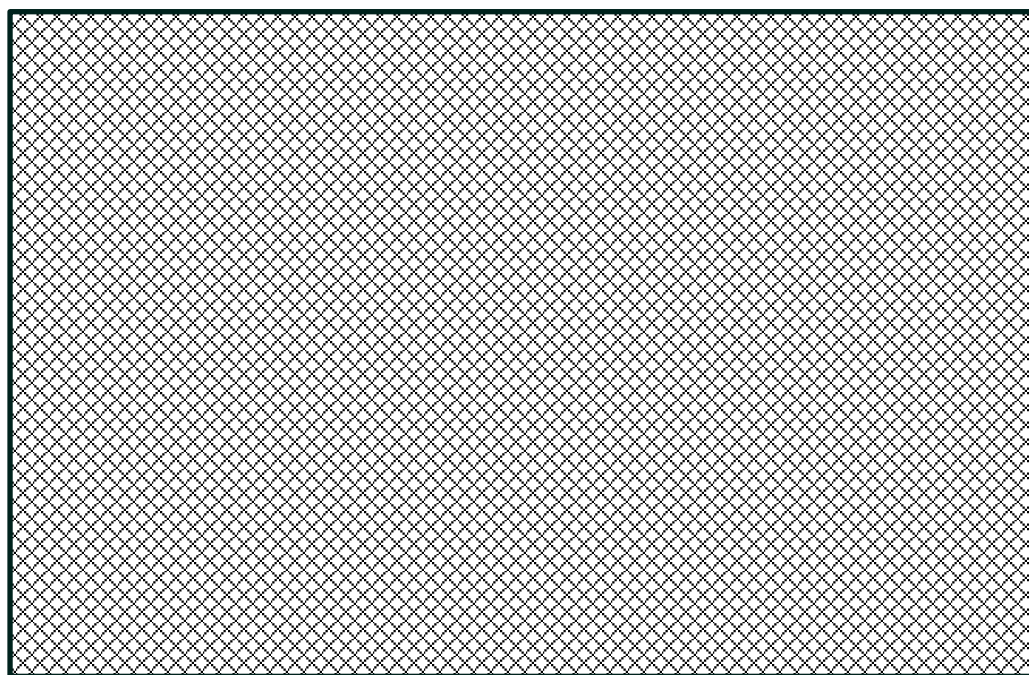
Tabel 17 viser gennemsnitlige leveår og behandlingsvarighed for SG og komparator i ansøgers analyse.



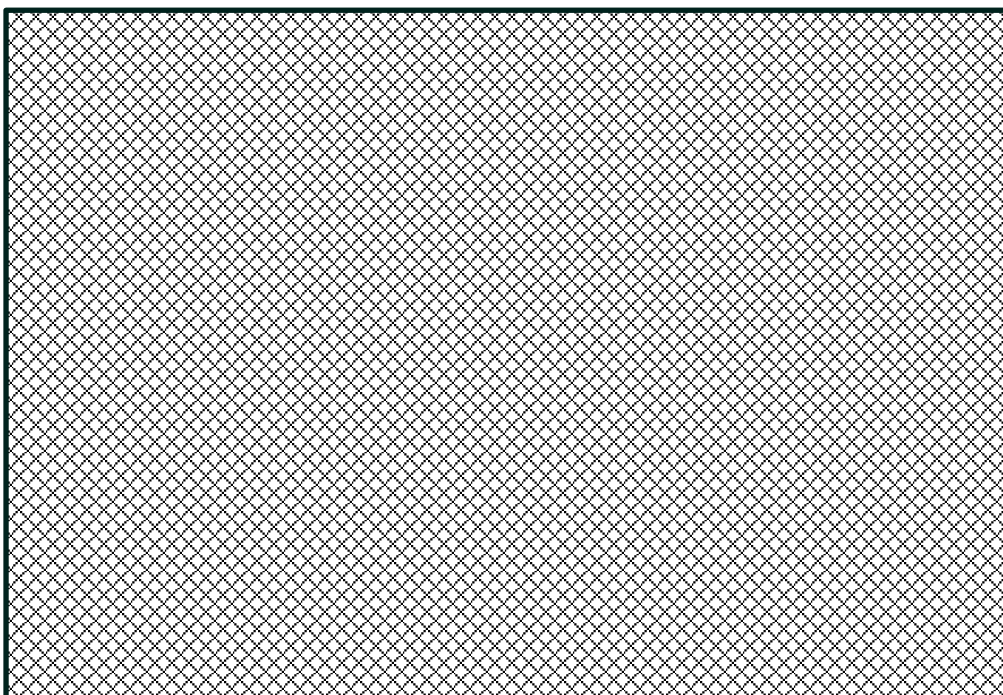
Tabel 17. Ansøgers analyse: Modellerede gennemsnit i år, ikke-diskonterede estimater, halvcykluskorrigeret og korrigeret for baggrunds dødelighed

	Sacituzumab govitecan	TPC	Forskel
Totale leveår	■	■	■
Leveår i PFS	■	■	■
Leveår i PD	■	■	■
Behandlingsvarighed	■	■	■

Udviklingen i patienternes fordeling mellem helbredsstadier over tid i de tilhørende Markov-traces er vist i Figur 19 og Figur 20.



Figur 19. Patienternes fordeling i modellens stadier – SG



Figur 20. Patienternes fordeling i modellens stadier - TPC

Medicinrådets vurdering af de fremskrevne patientbevægelser

I Medicinrådets to scenarier drives leveårsgevinsten primært af udskudt tid til progression. I scenarie 1 estimeres en præ-progressionsoverlevelsesgevinst på 0,27 år mens gevinsten i post-progressionsoverlevelse er -0,01 år. I scenarie 2 er præ-progressionsoverlevelsesgevinsten uændret, mens gevinsten i post-progressionsoverlevelse er -0,10 år. Det vil sige, at forskellen mellem de to scenarier ligger hovedsagelig i en kortere postprogressionsoverlevelse i SG-armen i scenarie 2 sammenlignet med scenarie 1. Samlet set vurderer Medicinrådet, at patientbevægelserne i begge scenarier er klinisk plausible, da der ikke forventes en vedvarende behandlingseffekt af SG efter progression.

På baggrund af det eksisterende datagrundlag og klinisk erfaring, vurderes scenarierne at give den klinisk mest plausible sammenhæng mellem PFS, OS og behandlingsvarighed.

Tabel 18. Medicinrådets analyse: Modellerede gennemsnit i år, ikke-diskonterede estimer, halvcykluskorrigeret og korrigeret for baggrunds dødelighed – scenarie 1

	Sacituzumab govitecan	TPC	Forskel
Totale leveår	■	■	■
Leveår i PFS	■	■	■
Leveår i PD	■	■	■



	Sacituzumab govitecan	TPC	Forskel
Behandlingsvarighed	■	■	■

Tabel 19. Medicinrådets analyse: Modellerede gennemsnit i år, ikke-diskonterede estimater, halvcykluskorrigeret og korrigeret for baggrunds dødelighed – scenarie 2

	Sacituzumab govitecan	TPC	Forskel
Totale leveår	■	■	■
Leveår i PFS	■	■	■
Leveår i PD	■	■	■
Behandlingsvarighed	■	■	■

5. Omkostninger

5.1 Lægemiddelomkostninger

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

Ansøger har anvendt doser for SG og TPC som beskrevet i hhv. afsnit 3.3.2 og 3.3.3.

Medicinrådets vurdering af lægemiddelomkostninger

Medicinrådet ændrer ansøgers antagelser om vægt og spild for SG, se afsnit 3.3.2.

Medicinrådet ændrer omkostningerne for TPC, så det afspejler den nye fordeling af behandlingerne jf. se afsnit 03.3.3.

Medicinrådet anvender sygehusapotekernes indkøbspris (SAIP) fremfor AIP.

5.1.1 Lægemiddelomkostninger til efterfølgende behandlinger

Efter progression får en andel af patienterne en efterfølgende behandlingslinje, se afsnit 3.3.3.1.

Medicinrådets vurdering af lægemiddelomkostninger til efterfølgende behandlinger

Medicinrådet anvender ansøgers antagelser om fordelingen af efterfølgende behandling. Dog ændres behandlingslængden til 14 uger. Den samlede andel, som modtager



efterfølgende behandling i de to arme ændres også jf. afsnit 3.3.3.1. Omkostningerne tilskrives i modellen, så patienterne forlader PFS-stadiet.

5.2 Hospitalsomkostninger

5.2.1 Administrationsomkostninger

Ansøger inkluderer administrationsomkostninger for intravenøst administrerede behandlinger. Omkostningerne er baseret på DRG-taksten for intravenøs kemoterapi, svarende til 1.625 DKK pr. administration. For orale behandlinger antager ansøger, at der ikke afholdes administrationsomkostninger.

Ansøgers antagelser vedr. administrationsomkostninger fremgår af Tabel 20.

Tabel 20. Ansøgers analyse: Antagelser vedr. administrationsomkostninger

Administrationsform	Diagnose- og procedurekoder*	DRG-gruppe	Enhedsomkostning, DKK
IV kemoterapi	DC509M (A) BWAA62 (P)	09MA98: 1 dagsgruppe, pat. mindst 7 år	1,625

Medicinerådets vurdering af administrationsomkostninger

Medicinerådet anvender ansøgers antagelser vedr. administrationsomkostninger.

5.2.2 Behandlingsmonitorering

Ansøger inkluderer omkostninger til monitorering i form af specialistbesøg hos onkolog og CT-scanninger. Ansøger forventer desuden monitorering af hæmatologiske parametre samt lever- og nyrefunktion. Omkostningerne hertil antages at være inkluderet i omkostningen til specialistbesøg og medfører derfor ikke særskilte monitoreringsomkostninger i modellen.

Ansøgers antagelser vedr. omkostninger til sygdomshåndtering fremgår af Tabel 21.

Tabel 21. Ansøgers analyse: Antagelser vedr. omkostninger til sygdomshåndtering

Forløb	Frekvens	Varighed	Diagnose- og procedurekoder*	DRG-gruppe	Enhedsomkostning
Besøg hos onkolog - PF	Hver 20. uge	Indtil sygdomsprogression	DC509M (A)	09MA98: 1- dagsgruppe, pat. mindst 7 år	1.625
CT-scanning - PF	Hver 4. måned	Indtil sygdomsprogression	DC509M (A) UXCC75 (P)	30PR06: CT-scanning, komplikeret	2.861



Forløb	Frekvens	Varighed	Diagnose- og procedurekoder*	DRG-gruppe	Enheds-omkostning
UXCD00 (P)					
Besøg hos onkolog - PD	Hver 10. uge	Indtil død	DC509M (A)	09MA98: 1-dagsgruppe, pat. mindst 7 år	1.625
CT-scanning - PD	Hver 2. måned	Indtil død	DC509M (A) UXCC75 (P) UXCD00 (P)	30PR06: CT-scanning, kompliceret	2.861

PF: Progressionsfri, PD: progredieret sygdom.

Medicinrådets vurdering af omkostninger til behandlingsmonitorering

Medicinrådet ændrer frekvensen for besøg hos onkolog til hver tredje måned i begge helbredsstadier og frekvensen for CT-scanning i det progressionsfrie stadie til hver anden måned. Derudover anvender Medicinrådet ansøgers tilgang.

5.2.3 Uønskede hændelser

Ansøger har medtaget omkostninger for uønskede hændelser af grad 3 eller 4 og hvor der er ≥ 3 %-point forskel mellem intervention og komparator. Datagrundlaget er det poolede data fra TROPiCS-02 og EVER-132-002, se afsnit 3.5. Omkostningerne ifm. uønskede hændelser indsættes som en engangsomkostning i modellens første cyklus.

Ansøgers antagelser vedr. omkostninger til håndtering af uønskede hændelser fremgår af Tabel 22.

Tabel 22. Ansøgers analyse: Antagelser vedr. omkostninger til håndtering af uønskede hændelser

Uønsket hændelse	Forekomst		Diagnose-koder*	DRG-gruppe	Enheds-omkostning
	SG	TPC			
Ambulant besøg på grund af anæmi	11,5%	4,36%	DD649 (A) og DC509M (B), < 12 timer	16MA98 1-dagsgruppe, pat. Mindst 7 år	2.195
Ambulant besøg på grund af asteni/træthed	6,47%	2,91%	DT983D5 (A) og DC509M (B), < 12 timer	21MA98 1-dagsgruppe, pat. Mindst 7 år	1.975
Ambulant besøg på grund af diarré	8,78%	0,73%	DK529B1 (A) og DC509M (B), < 12 timer	06MA98 1-dagsgruppe, pat. Mindst 7 år	1.729



Uønsket hændelse	Forekomst		Diagnose-koder*	DRG-gruppe	Enheds-omkostning
	SG	TPC			
Ambulant besøg på grund af leukopeni	21,25%	18,16%	DD728H (A) og DC509M (B), < 12 timer	16MA98 1-dagsgruppe, pat. Mindst 7 år	2.195
Indlæggelse på grund af neutropeni/l avt neutrofiltal	58,66%	47,94%	DD709A (A) og DC509M (B), < 12 timer	16MA03 Granulo- og trombocytopeni	2.195
Indlæggelse på grund af febril neutropeni	5,77%	4,36%	DT888N (A) og DC509M (B), ≥ 12 timer	16MA03 Granulo- og trombocytopeni	40.195
Ambulant besøg på grund af hypokaliæmi	5,08%	1,45%	DD976 (A) og DC509M (B), < 12 timer	10MA06 1-dagsgruppe, pat. Mindst 7 år	2.150
Ambulant besøg på grund af trombocytopeni	1,85%	4,12%	DD696 (A) og DC509M (B), < 12 timer	16MA98 1-dagsgruppe, pat. Mindst 7 år	2.195
Ambulant besøg på grund af lymfopeni	4,62%	3,15%	DD728D (A) og DC509M (B), < 12 timer	16MA98 1-dagsgruppe, pat. Mindst 7 år	2.195

Medicinrådets vurdering af omkostninger til håndtering af uønskede hændelser

Medicinrådet ekskluderer ambulante besøg som følge af anæmi, leukopeni, neutropeni og lymfopeni, da disse besøg ikke vurderes at være ressourcekrævende dansk klinisk praksis.

5.3 Patientomkostninger

Ansøgers antagelser vedr. patientomkostninger fremgår af Tabel 23. Ansøger anvender en enhedsomkostning for patienttid på 200 DKK pr. time og transportomkostninger på 150 DKK pr. besøg, jf. Medicinrådets metodevejledning.



Tabel 23. Ansøgers antagelser vedr. patientens tidsforbrug

Aktivitet	Frekvens for aktivitet	Patientens tidsforbrug på aktivitet	Patientens transporttid
Intravenøs administration af SG	Dag 1 og 8 hver 21 dag	68 minutter	90 minutter
Intravenøs administration af TPC – Eribulin	Dag 1 og 8 hver 21 dag	5 minutter	90 minutter
Intravenous administration of TPC – gemcitabin	Ugenligt	30 minutter	90 minutter
Besøg hos onkolog (inkl. Div. test af lever- og nyrefunktion)	Hver 10. uger for patienter i PD-stadiet; hver 20. uge for patienter i PF-stadiet	20 minutter	90 minutter
CT-scanning	Hver 2. måned for patienter i PD-stadiet; hver 4. måned for patienter i PF-stadiet	30 minutter	90 minutter

Medicinrådets vurdering af patientomkostninger

Medicinrådet ændrer patientens tidsforbrug til administration af SG til 2 timer så det bedre passer med produktresuméet. Medicinrådet ændrer derudover tidsforbruget ved besøg hos onkolog til 30 minutter, og CT-scanning til 1 time, da det vurderes bedre at afspejle dansk klinisk praksis.

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

Medicinrådet har foretaget ændringer til ansøgers oprindelige analyse. Disse fremgår af Tabel 24.



Tabel 24. Forskelle i antagelser mellem ansøgers analyse og Medicinrådets analyse

Antagelser	Ansøger	Medicinrådet	Henvisning
Datagrundlag for fremskrivninger af OS og PFS	Data pba. den poolede analyse af TROPiCS-02 og EVER-132-002	To scenarier: 1) ansøgers tilgang, 2) data pba. digitaliserede data fra TROPiCS-02 alene	Afsnit 3.4.3 og 3.4.4
Fremskrivning af OS for TPC	Log-logistisk	Generaliseret Gamma i begge scenarier	Afsnit 3.4.3
Fremskrivning af OS for SG	Log-logistisk	Gamma i begge scenarier	Afsnit 3.4.3
Lægemedelspild			
SG:	50 % deling	10 % deling	Afsnit 3.3.2 og 3.3.3
TPC:	0 % deling	100 % deling	
Patienternes gennemsnitsvægt	66,5 kg (fra TROPiCS)	71 kg	Afsnit 2.3
TPC-fordeling af behandlinger	48% eribulin 23% vinorelbin 21% gemcitabin 8% capecitabin	60% eribulin 10% vinorelbin 15% gemcitabin 10% epirubicin	Afsnit 3.3.3
Startalder	56,4 år (fra TROPiCS)	65 år	Afsnit 2.3
Filgrastim som komedicinering	35,4 % i begge arme	50 % i SG og 0 % i TPC-armen	Afsnit 3.3.2
Gennemsnitlig behandlingsvarighed for efterfølgende behandlinger	13,5 til 40,6 uger	14 uger	Afsnit 3.3.3.1
Andel patienter der modtager efterfølgende behandling	66 % i SG-armen, og 77 % i TPC-armen	70,9 % i SG-armen og 61,4 % i TPC-armen	Afsnit 3.3.3.1
Nytteværdier	Behandlingsspecifikke og stadiespecifikke	Kun stadiespecifikke	Afsnit 3.6.3
Behandlingsmonitorering	Besøg hos onkolog hver 20. uge. CT-	Besøg hos onkolog hver 3. måned. CT-scanning hver 2.	Afsnit 5.2.2



Antagelser	Ansøger	Medicinrådet	Henvisning
	scanning hver 4. måned i PF-stadiet	måned i begge stadier	
Uønskede hændelser	Se afsnit 5.2.3	Ambulante besøg vedr. anæmi, leukopeni, neutropeni og lymfopeni ekskluderet	Afsnit 5.2.3
Patientomkostninger	Administration af SG: 1,14 timer, besøg hos onkolog 20 minutter og CT-scanning 30 minutter	Administration af SG 2 timer, besøg hos onkolog 30 minutter og CT-scanning 60 minutter	Afsnit 5.3

7. Resultat af den sundhedsøkonomiske analyse

7.1 Resultat af Medicinrådets analyse

Medicinrådet præsenterer to scenarier, der adskiller sig ved det anvendte datagrundlag for fremskrivning af OS og PFS:

- **Scenarie 1:** Fremskrivningerne baseres på den poolede analyse af TROPiCS-02 og EVER-132-002
- **Scenarie 2:** Fremskrivningerne baseres på digitaliserede data fra TROPiCS-02.

De to scenarier vurderes at være lige klinisk plausible og afspejler usikkerheden om størrelsen af den estimerede OS-gevinst, når analysen baseres på henholdsvis det poolede data og TROPiCS-02 alene.

Resultaterne af Medicinrådets analyser viser, at de inkrementelle omkostninger mellem SG og TPC er ca. [REDACTED] DKK i begge scenarier. QALY-gevinsten i scenarie 1 er ca. 0,22 QALY og 0,14 QALY i scenarie 2. Dermed bliver de inkrementelle omkostninger pr. vundet QALY (ICER) hhv. [REDACTED] og [REDACTED] DKK pr. QALY på tværs af de to scenarier. Er analysen udført med AIP, bliver de inkrementelle omkostninger pr. patient ca. 400.000 DKK, mens ICER bliver hhv. 1,8 mio. og 2,8 mio. DKK pr. QALY.

De inkrementelle omkostninger er primært drevet af lægemiddelomkostningerne for sacituzumab govitecan. QALY-gevinsten er drevet af, at patienternes tid til progression udskydes ved behandling med sacituzumab govitecan, samtidig med at patienternes livskvalitet er højere præ-progression end post-progression.



Tabel 25. Resultatet af Medicinrådets analyse, diskonterede estimater, halvcykluskorrigeret (hvor relevant) og korrigeret for baggrunds dødelighed, DKK – scenarie 1

	SG	TPC	Forskel
Lægemiddelomkostninger	■	■	■
Lægemiddelomkostninger for efterfølgende behandling	■	■	■
Administration	26.946	12.685	14.261
Sygdomshåndtering	10.392	8.729	1.664
Behandlingsmonitorering	27.445	23.051	4.393
Håndtering af uønskede hændelser	2.749	1.944	804
Patienttid	31.243	14.397	16.845
Anden omkostning, fx. comedicingering	■	-	■
Totale omkostninger	■	■	■
Leveår i progressionsfri stadie	0,70	0,43	0,27
Leveår i progredieret stadie	0,90	0,91	-0,01
Totale leveår	1,60	1,34	0,26
QALY i progressionsfri stadie	0,58	0,36	0,22
QALY i progredieret stadie	0,71	0,72	-0,01
Totale QALYs	1,29	1,08	0,21

Inkrementelle omkostninger pr. vundet leveår

Beregnet med AIP: 1.554.389

Beregnet med SAIP: ■

Inkrementelle omkostninger pr. vundet QALY (ICER)

Beregnet med AIP: 1.870.331

Beregnet med SAIP: ■



Tabel 26. Resultatet af Medicinrådets analyse, diskonterede estimater, halvcykluskorrigeret (hvor relevant) og korrigeret for baggrunds dødelighed, DKK – scenarie 2

	SG	TPC	Forskell
Lægemiddelomkostninger	■	■	■
Lægemiddelomkostninger for efterfølgende behandling	■	■	■
Administration	26.946	12.685	14.261
Sygdomshåndtering	9.806	8.742	1.064
Behandlingsmonitorering	25.897	23.088	2.810
Håndtering af uønskede hændelser	2.749	1.944	804
Patienttid	31.765	14.977	16.788
Anden omkostning, fx. comedicinering	■	-	■
Totale omkostninger	■	■	■
Leveår i progressionsfri stadie	0,74	0,48	0,26
Leveår i progredieret stadie	0,77	0,87	-0,09
Totale leveår	1,51	1,34	0,16
QALY i progressionsfri stadie	0,61	0,40	0,21
QALY i progredieret stadie	0,61	0,69	0,08
Totale QALYs	1,22	1,08	0,14
Inkrementelle omkostninger pr. vundet leveår	Beregnet med AIP: 2.416.694 DKK		
	Beregnet med SAIP: ■ DKK		
Inkrementelle omkostninger pr. vundet QALY (ICER)	Beregnet med AIP: 2.839.261 DKK		
	Beregnet med SAIP: ■ DKK		



Deterministiske følsomhedsanalyser

Resultaterne er følsomme overfor ændringer i nytteværdierne og i høj grad overfor ændringer i fremskrivningerne af OS. Dette ses ved at ICER'en stiger eller falder med ca. [REDACTED], når de inkrementelle QALYs ændres med 0,05 QALY.

Tabel 27. Resultatet af Medicinrådets følsomhedsanalyser sammenlignet med hovedanalysen, DKK

Parameter	Følsomhedsanalyse	Rationale	Inkrementelle QALY	Inkrementelle omkostninger, DKK	ICER, DKK (+/- absolut forskel fra hovedanalysen)
Resultatet af hovedanalysen			Scenarie 1: 0,21	Scenarie 1: [REDACTED]	Scenarie 1: [REDACTED]
			Scenarie 2: 0,14	Scenarie 2: [REDACTED]	Scenarie 2: [REDACTED]
OS ekstrapolering	Sandsynlighed for død sættes lig hinanden efter 24 måneder	Usikkerhed ved overlevelsen i SG-armen	Scenarie 1: 0,23	Scenarie 1: [REDACTED]	Scenarie 1: [REDACTED]
Afsnit 3.4.3			Scenarie 2: 0,19	Scenarie 2: [REDACTED]	Scenarie 2: [REDACTED]
Nytteværdier	Reducerer nytteværdi 10%	Lav besvarelsesandel kan overestimere nytteværdier	Scenarie 1: 0,19	Scenarie 1: [REDACTED]	Scenarie 1: [REDACTED]
Afsnit 3.6.3.3			Scenarie 2: 0,13	Scenarie 2: [REDACTED]	Scenarie 2: [REDACTED]

Probabilistisk følsomhedsanalyse

Ansøger har udført en probabilistisk følsomhedsanalyse (PSA) til at beskrive den samlede parameterusikkerhed. I en PSA gives hver modelparameter, der kan være behæftet med usikkerhed, en plausibel fordeling fremfor et punktestimat. Herefter simuleres den sundhedsøkonomiske model et stort antal gange, hvor der i hver simulering trækkes en ny værdi fra modelparametrenes fordelinger. Dette resulterer i en ny ICER ved hver simulering, og således kan den samlede parameterusikkerhed vises som en sky af værdier for forholdet mellem inkrementelle omkostninger og QALY-gevinst

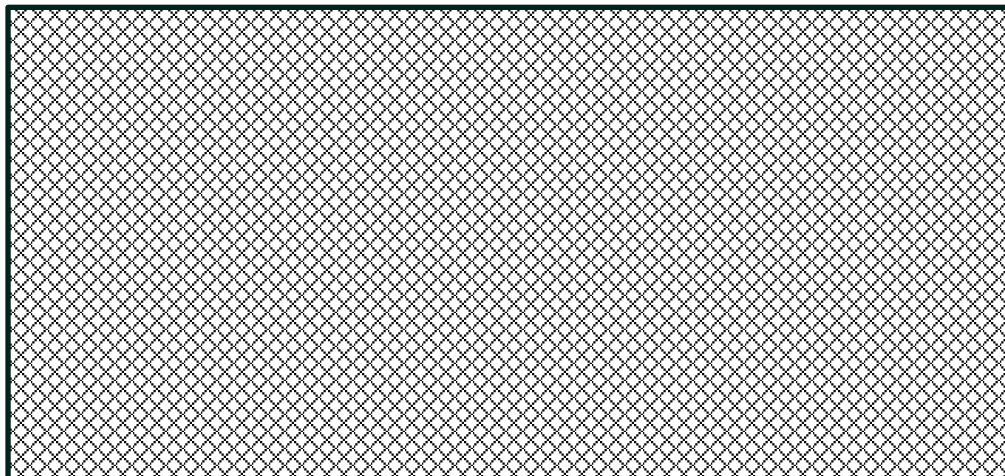
I ansøgers PSA inkluderes der blandt andet de centrale parametre som indgår i fremskrivningerne af PFS, TTD og OS, nytteværdier, vægt samt frekvensen for monitoreringsbesøg.

Resultaterne af PSA'en baseret på Medicinrådets scenarier fremgår af Figur 21 og Figur 22. Figur 23 og Figur 24 præsenterer sandsynligheden for, at SG vil være

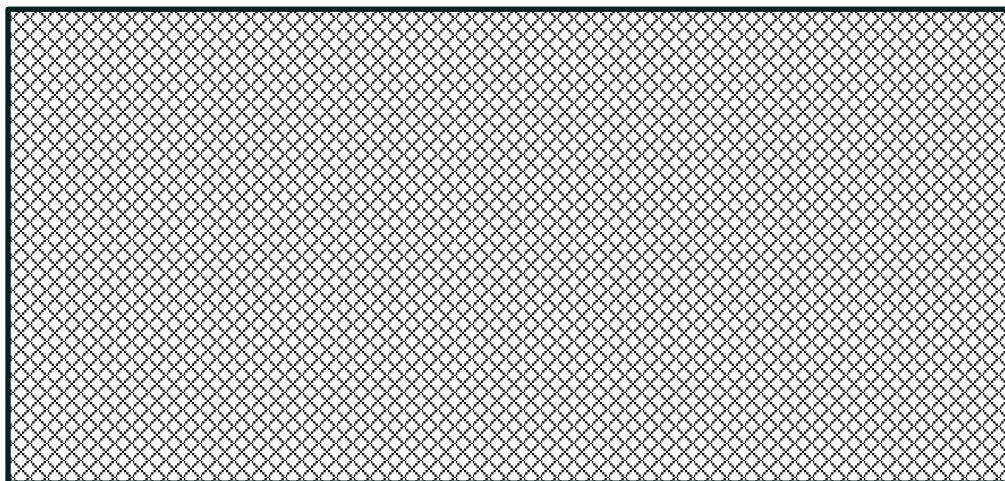


omkostningseffektiv for forskellige niveauer af betalingsvillighed (inkrementelle omkostninger pr. QALY) baseret på resultatet af PSA'en.

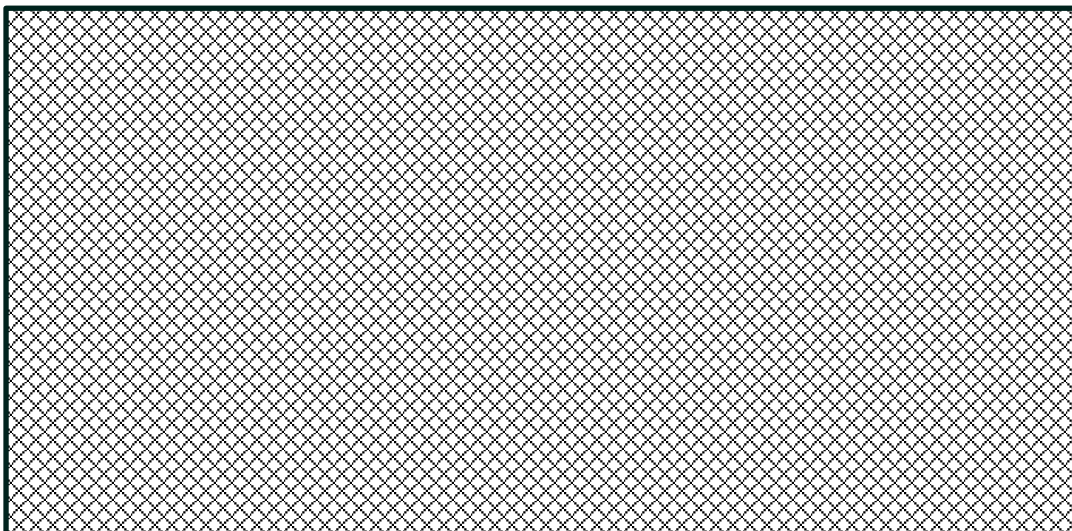
Resultatet i Figur 23 og Figur 24 viser, at der er størst usikkerhed forbundet med parametre, som påvirker QALY-gevinsten, herunder fremskrivning af OS.



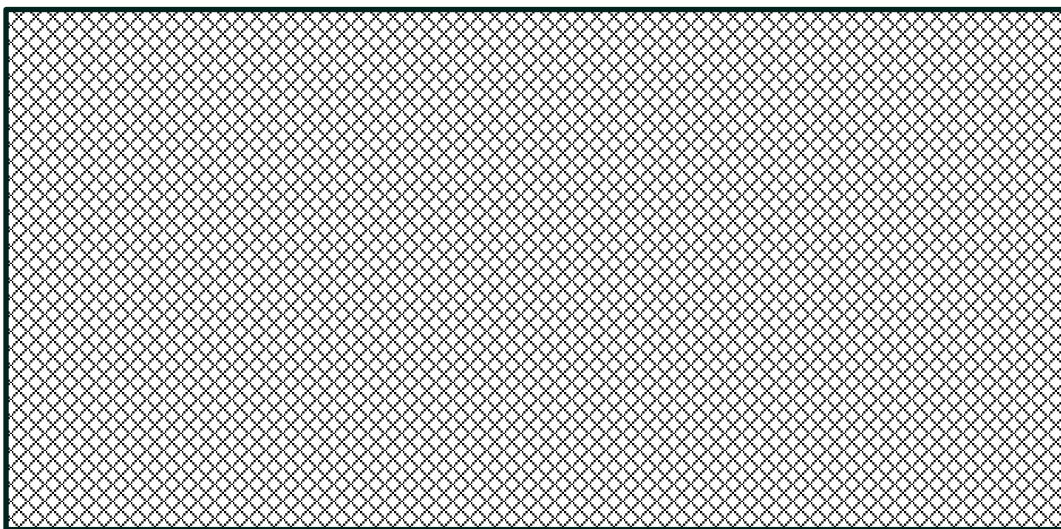
Figur 21. Scenarie 1: Medicinrådets probabilistiske følsomhedsanalyse for sammenligningen mellem SG og TPC



Figur 22. Scenarie 2: Medicinrådets probabilistiske følsomhedsanalyse for sammenligningen mellem SG og TPC



Figur 23. Scenarie 1: Forhold mellem betalingsvillighed (inkrementelle omkostninger pr. QALY) og sandsynlighed for, at SG er omkostningseffektivt ift. TPC



Figur 24. Scenarie 2: Forhold mellem betalingsvillighed (inkrementelle omkostninger pr. QALY) og sandsynlighed for, at SG er omkostningseffektivt ift. TPC

I tolkningen af de præsenterede resultater er det vigtigt at pointere, at PSA'en udelukkende analyserer usikkerheden i parameterestimaterne. Analysen adresserer ikke strukturelle usikkerheder som valg af fremskrivninger af OS. Da disse antagelser kan have betydning for resultatet af den sundhedsøkonomiske analyse, bør resultaterne af PSA'en ses i sammenhæng med de deterministiske følsomhedsanalyser og de øvrigt beskrevne usikkerheder.



8. Væsentligste usikkerheder i den sundhedsøkonomiske analyse

Tabel 28 opsummerer de væsentligste usikkerheder ved den estimerede ICER. Uddybende beskrivelser findes i de respektive afsnit angivet i tabellen, mens følsomhedsanalyser fremgår af afsnit 7.1.

Tabel 28. Opsummering af de væsentligste usikkerheder ved den estimerede ICER

Usikkerhed	Beskrivelse	Analyse og betydning for resultatet
Strukturelt		
Størrelsesorden af OS-gevinst Afsnit 3.4.3	Pga. forskel i effekt mellem TROPiCS-02 og den poolede analyse, hvor OS-data fra TROPiCS-02 indikerer lavere OS-rater i SG-armen end i den poolede analyse, er der usikkerhed vedr. størrelsen af OS-gevinsten ved behandling med SG	Resultatet af den sundhedsøkonomiske analyse præsenteres som to lige plausible scenarier. Det ene scenarie baserer sig på den poolede analyse (scenarie 1) og det andet på digitaliserede data fra TROPiCS-02 (scenarie 2).
Usikkerhed ved overlevelsen i SG-armen Afsnit 3.4.3	Det kan ikke udelukkes at overlevelsen i SG-armen er højere end estimeret i de to scenarier. Medicinrådet belyser denne usikkerhed ved en følsomhedsanalyse i begge scenarier, hvor sandsynligheden for at dø i SG-armen efter 24 måneder sættes lig sandsynligheden for at dø i TPC-armen. Herved konvergerer OS-kurverne i stedet for at krydse. Følsomhedsanalysen afspejler også, at Medicinrådet ikke forventer forskel i sandsynligheden for at dø mellem armene, når patienterne er progredieret og har afsluttet behandling.	I følsomhedsanalysen for scenarie 1 estimeres en stigning i QALY-gevinsten fra 0,21 til 0,23, og ICER'en falder med ca. ■■■ DKK/QALY. I følsomhedsanalysen for scenarie 2 estimeres en stigning i QALY-gevinsten fra 0,14 til 0,19, og ICER'en falder med ca. ■■■ DKK/QALY.
Nytteværdier Afsnit 3.6.3.3.	Frafaldet i rapporteringen af livskvalitetsdata over tid medfører usikkerhed om nytteværdiernes repræsentativitet. Patienter, der fortsat er i stand til at	Der er foretaget en følsomhedsanalyse, hvor nytteværdierne sænkes med en arbitrær værdi på 10 %. I følsomhedsanalysen stiger ICER'en med ca. ■■■



Usikkerhed	Beskrivelse	Analyse og betydning for resultatet
	udfylde spørgeskemaer senere i sygdomsforløbet, må forventes at have et relativt bedre helbred end patienter, der ikke længere bidrager med data. De estimerede nytteværdier kan derfor være overestimeret ift. den nytteværdi, der reelt kan forventes i en population af patienter i 4. behandlingslinje.	DKK/QALY i scenarie 1 og ca. ■■■ DKK/QALY i scenarie 2.
Parameter		
Relativ effekt: OS Afsnit 3.4.3	Der er usikkert hvordan OS-kurverne vil forløbe efter observationsperioden i studiet, og dermed hvad den præcise overlevelsesgevinst vil være	PSA'en viser, at de fleste simuleringer giver en QALY-gevinsten på mellem 0,1 og 0,35

9. Budgetkonsekvenser

9.1 Estimat af patientantal og patientoptag

Resultatet af Medicinrådets budgetkonsekvensanalyse bygger på patientantal og -optag angivet i afsnit 3.3.2.

9.2 Resultat af budgetkonsekvensanalysen

Medicinrådet estimerer, at anvendelse af SG vil resultere i regionale budgetkonsekvenser på ca. ■■■ DKK i år 5. Resultatet er præsenteret i Tabel 29 for scenarie 1 og Tabel 30 for scenarie 2.

Er analysen udført med AIP, bliver budgetkonsekvenserne ca. 5,7 mio. DKK i år 5.



Tabel 29. Budgetkonsekvenser (ikke-diskonterede tal), DKK (mio.) – Scenarie 1

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

Tabel 30. Budgetkonsekvenser (ikke-diskonterede tal), DKK (mio.) – Scenarie 2

	År 1	År 2	År 3	År 4	År 5
Regionale omkostninger ved anbefaling					
Lægemiddelomkostninger	■	■	■	■	■
Øvrige regionale hospitalsomkostninger	■	■	■	■	■
Total ved anbefaling	■	■	■	■	■
Regionale omkostninger ved ikke-anbefaling					
Lægemiddelomkostninger	■	■	■	■	■
Øvrige regionale hospitalsomkostninger	■	■	■	■	■
Total ved ikke-anbefaling	■	■	■	■	■



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



10. Referencer

1. DBCG Kvalitetsdatabase for Brystkræft National årsrapport 2023 For opgørelsesperioden 1. januar 2023 - 31. december 2023. 2024; Tilgængelig fra: https://www.dbcg.dk/images/PDF/Rapporter/DBCG_årsrapport_2023_Publiceret_FINAL.pdf
2. Dahl LS, Celik A, Jensen M-B, Knoop AS, Berg T. 381P Systemic therapies and real-world efficacy in heavily pre-treated ER-positive metastatic breast cancer. ESMO Open [internet]. 2025 [citeret 7. juli 2026];10. Tilgængelig fra: [https://www.esmoopen.com/article/S2059-7029\(25\)00821-X/fulltext](https://www.esmoopen.com/article/S2059-7029(25)00821-X/fulltext)
3. Medicinrådet. Medicinrådets anbefaling vedr. sacituzumab govitecan til behandling af lokalt fremskreden eller metastatisk triple-negativ brystkræft [internet]. 2025 [citeret 3. juli 2026]. Tilgængelig fra: <https://medicinraadet.dk/anbefalinger-og-vejledninger/laegemidler-og-indikationsudvidelser/revurderinger/sacituzumab-govitecan-trodelvy-metastatisk-triple-negativ-brystkraeft>
4. Medicinrådet. Medicinrådets anbefaling vedr. trastuzumab deruxtecan til behandling af voksne patienter med ikke-resektabel eller metastatisk HER2-lav brystkræft [internet]. 2026 [citeret 1. juli 2026]. Tilgængelig fra: <https://medicinraadet.dk/anbefalinger-og-vejledninger/laegemidler-og-indikationsudvidelser/t/trastuzumab-deruxtecan-enhertu-her2-low-brystkraeft>
5. EMA. Trodelvy - opinion on variation to marketing authorisation | European Medicines Agency (EMA) [internet]. 2026 [citeret 2. juli 2026]. Tilgængelig fra: <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/variation/trodelvy>
6. Tolane SM, Bardia A, Marmé F, Cortés J, Schmid P, Loirat D, et al. Final overall survival (OS) analysis from the phase 3 TROPiCS-02 study of sacituzumab govitecan (SG) in patients (pts) with hormone receptor-positive/HER2-negative (HR+/HER2-) metastatic breast cancer (mBC). Journal of Clinical Oncology [internet]. [citeret 9. juli 2026]; Tilgængelig fra: https://ascopubs.org/doi/10.1200/JCO.2023.41.16_suppl.1003
7. Xu B, Wang S, Yan M, Sohn J, Li W, Tang J, et al. Sacituzumab govitecan in HR+HER2- metastatic breast cancer: the randomized phase 3 EVER-132-002 trial. Nat Med. 2024;30(12):3709–16.
8. Gilead. Data-on-file - A Phase 3 Asian Study of Sacituzumab Govitecan (IMMU-132) Versus Treatment of Physician's Choice (TPC) in Subjects with Hormonal Receptor-Positive (HR+)/Human.
9. Medicinrådet. Medicinrådets behandlingsvejledning vedrørende CDK4/6 hæmmere til ER+/HER2- lokalt fremskreden eller metastatisk brystkræft [internet]. 2026 [citeret 29. juni 2026]. Tilgængelig fra: <https://medicinraadet.dk/anbefalinger-og-vejledninger/behandlingsvejledninger-og-laegemiddelrekommandationer/brystkraeft>



10. Early Breast Cancer Trialists' Collaborative Group (EBCTCG), Peto R, Davies C, Godwin J, Gray R, Pan HC, et al. Comparisons between different polychemotherapy regimens for early breast cancer: meta-analyses of long-term outcome among 100,000 women in 123 randomised trials. *Lancet*. 2012;379(9814):432–44.
11. 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.
12. Pedersen RN, Esen BÖ, Mellekjær 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.
13. 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.
14. Medicinrådet. Medicinrådets vurdering af trastuzumab deruxtecan til behandling af ikke-resektabel eller metastatisk ER+/HER2-lav eller ER+/HER2-ultralav brystkræft [internet]. 2026 [citeret 30. juni 2026]. Tilgængelig fra: <https://medicinraadet.dk/anbefalinger-og-vejledninger/laegemidler-og-indikationsudvidelser/t/trastuzumab-deruxtecan-enhertu-metastatisk-erplusher2-lav-eller-erplusher2-ultralav-brystkræft>
15. 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.
16. SATEEN Trial Results in HER2+ Breast Cancer [internet]. 2026 [citeret 21. august 2026]. Tilgængelig fra: <https://oncodaily.com/oncolibrary/breast-oncology/sateen-trial-her2-breast>
17. Gluz O, Xu B, Nanda R, Dasgupta A, Kaushik A, Verret W, et al. Efficacy of sacituzumab govitecan versus treatment of physician's choice in previously treated HR+ and HER2– mBC: a meta-analysis of TROPiCS-02 and EVER-132-002 trials. *Ther Adv Med Oncol*. 2025;17:17588359251320285.
18. Gilead. Data-on-file - Meta-analysis report, TRODELVY® (SACITUZUMAB GOVITECAN-HZIY) HR+/HER2- Metastatic Breast Cancer. 2024;
19. Rugo HS, Bardia A, Marmé F, Cortés J, Schmid P, Loirat D, et al. Overall survival with sacituzumab govitecan in hormone receptor-positive and human epidermal growth factor receptor 2-negative metastatic breast cancer (TROPiCS-02): a randomised, open-label, multicentre, phase 3 trial. *The Lancet*. 2023;402(10411):1423–33.
20. Komenaka IK, Martinez ME, Pennington RE, Hsu C-H, Clare SE, Thompson PA, et al. Race and ethnicity and breast cancer outcomes in an underinsured population. *J Natl Cancer Inst*. 2010;102(15):1178–87.



21. Chu QD, Burton G, Glass J, Smith MH, Li BDL. Impact of race and ethnicity on outcomes for estrogen receptor-negative breast cancers: experience of an academic center with a charity hospital. *J Am Coll Surg*. 2010;210(5):585–92, 592–4.
22. DBCG Kvalitetsdatabase for Brystkræft. National årsrapport 2024. 2025; Tilgængelig fra: https://www.sundk.dk/media/l2rp4h4c/dbcg-a-rsrapport-2024_offentliggjort-version-20250627.pdf
23. Rugo HS, Bardia A, Marmé F, Cortes J, Schmid P, Loirat D, et al. Sacituzumab Govitecan in Hormone Receptor–Positive/Human Epidermal Growth Factor Receptor 2–Negative Metastatic Breast Cancer. *J Clin Oncol*. 2022;40(29):3365–76.
24. Den Nationale Sundhedsprofil. Gennemsnitshøjden for mænd og kvinder i forskellige aldersgrupper i Danmark. Internt dokument. 2021.
25. Medicinrådets vurdering af trastuzumab deruxtecan til behandling af ikke resektabel eller metastatisk ER+/HER2-lav eller ER+/HER2-ultralav brystkræft [internet]. 2026 feb. Tilgængelig fra: <https://medicinraadet.dk/anbefalinger-og-vejledninger/laegemidler-og-indikationsudvidelser/t/trastuzumab-deruxtecan-enhertu-metastatisk-erplusher2-lav-eller-erplusher2-ultralav-brystkræft>
26. Jennings AC, Rutherford MJ, Latimer NR, Sweeting MJ, Lambert PC. Perils of Randomized Controlled Trial Survival Extrapolation Assuming Treatment Effect Waning: Why the Distinction Between Marginal and Conditional Estimates Matters. *Value in Health*. 2024;27(3):347–55.
27. Clinical Review. I: Sacituzumab Govitecan (Trodelvy): CADTH Reimbursement Review: Therapeutic area: HR-positive, HER2-negative advanced or metastatic breast cancer [Internet] [internet]. Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health; 2024 [citeret 4. september 2026]. Tilgængelig fra: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK604443/>
28. Jensen CE, Sørensen SS, Gudex C, Jensen MB, Pedersen KM, Ehlers LH. The Danish EQ-5D-5L Value Set: A Hybrid Model Using cTTO and DCE Data. *Appl Health Econ Health Policy*. 2021;19(4):579–91.
29. Sohn J, Wang S, Yan M, Im S-A, Li W, Wang X, et al. Abstract P2-09-25: Subgroup Analyses From the Phase 3 EVER-132-002 Study of Asian Patients With HR+/HER2-Metastatic Breast Cancer. *Clinical Cancer Research*. 2025;31:P2-09.
30. Gilead. Data-on-file - Survival analysis of KM data (Version 2.0). 2026;
31. Rabin R, and Charro F de. EQ-SD: a measure of health status from the EuroQol Group. *Annals of Medicine*. 2001;33(5):337–43.



11. Sammensætning af fagudvalg

Forvaltningslovens § 4, stk. 2, har været anvendt i forbindelse med udpegning af medlemmer til dette fagudvalg.

Medicinrådets fagudvalg vedrørende brystkræft	
Forperson	Indstillet af
Hanne Melgaard Nielsen <i>Ledende 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 Rønlev <i>Overlæge</i>	Region Syddanmark
Alexey Lodin <i>Afdelingslæge</i>	Region Sjælland
Maria Lendorf (næstforperson) <i>Overlæge</i>	Region Hovedstaden
Philip Højrizi <i>Farmaceut</i>	Dansk Selskab for Sygehusapoteksledelse
Marie Lund <i>Overlæge</i>	Dansk Selskab for Klinisk Farmakologi
Christian Tang Axelsen <i>Speciallæge</i>	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



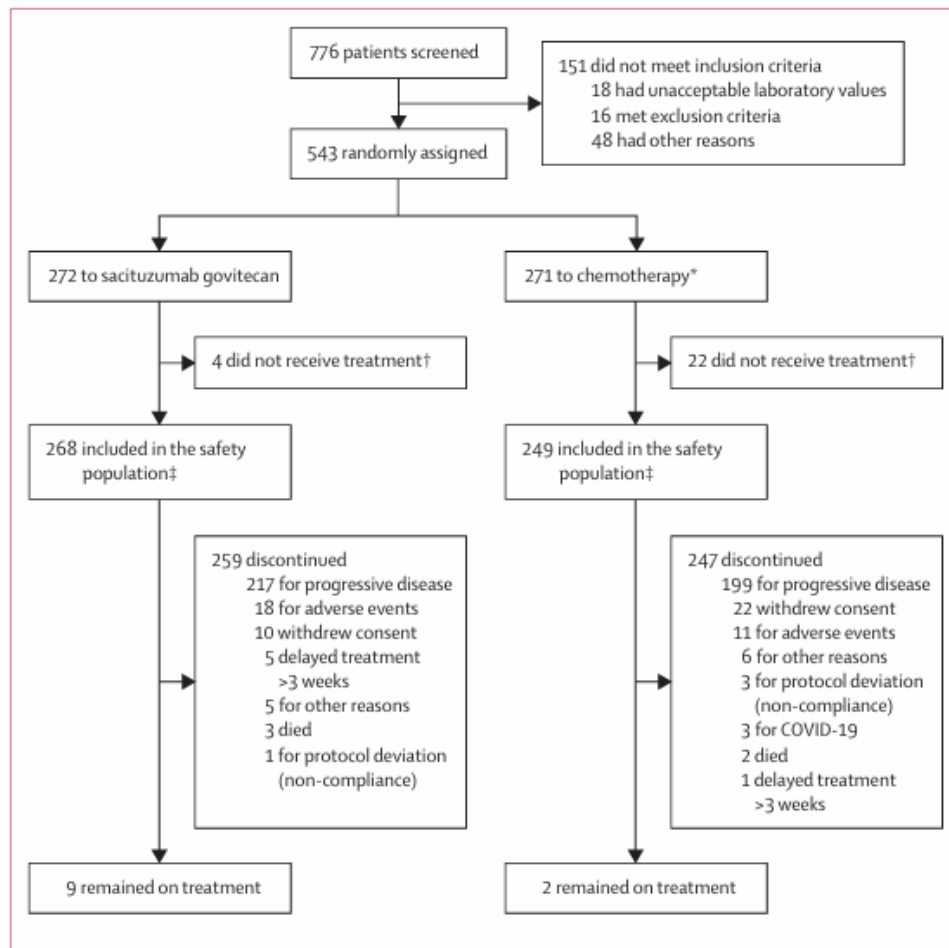
12. Versionslog

Version	Dato	Ændring
1.0	28. oktober 2026	Godkendt af Medicinrådet.



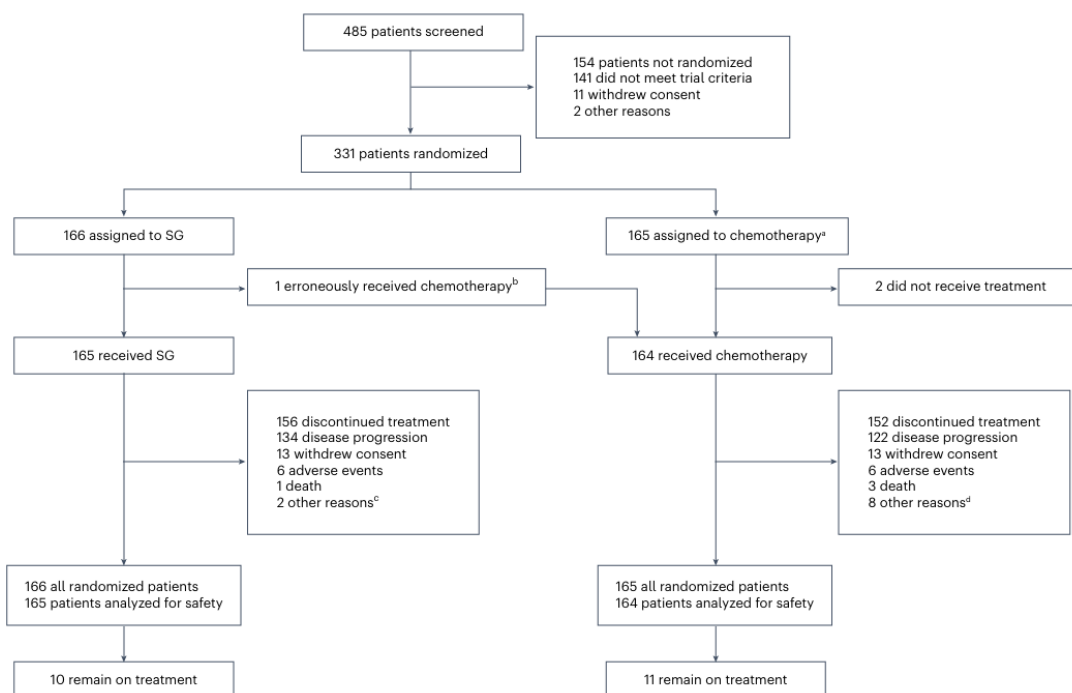
13. Bilag 1

13.1 CONSORT-diagram fra TROPiCS-02 fra data cut-off 1. juli 2022 [19]





13.2 CONSORT-diagram fra EVER-132-002 fra data cut-off 30. april 2023 [7]



13.3 Effektestimater fra TROPiCS-02 og EVER-132-002

13.3.1 Oversigt over effektestimater

Tabel 31. Oversigt over effektmål i TROPiCS-02 (ITT) [19] og subpopulation i EVER-132-002 [7]

TROPiCS-02 (ITT)				EVER-132-002 Subpopulation, der tidligere er behandlet med CDK4/6- hæmmere		
Effektmål	SG N = 272	TPC N = 271	Resultat	SG N = 81	TPC N = 80	Resultat
OS						
Hændelser, n (%)	214 (78,7)	224 (82,7)		60 (74,1)	68 (85,0)	
Median, mdr. (95 % CI)	14,5 (13,0, 16,0)	11,2 (10,2, 12,6)	3,3 mdr.	■	■	■
12-mdr. rate, %	60,9 (54,8– 66,4)	47,1 (41,0– 53,0)		-	-	

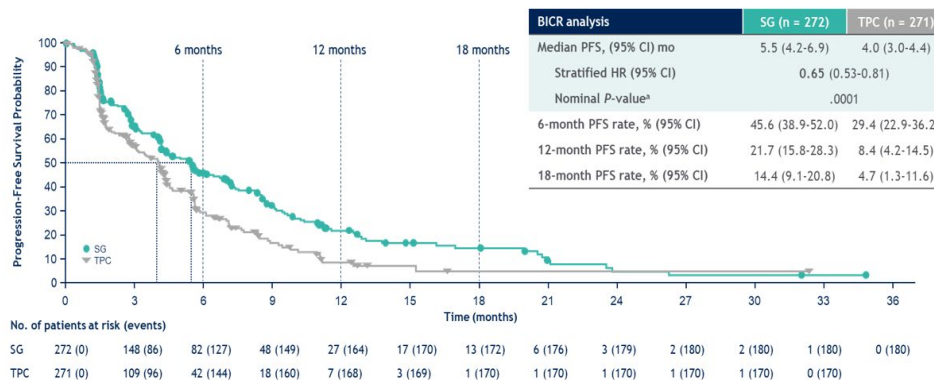


TROPiCS-02 (ITT)				EVER-132-002		
				Subpopulation, der tidligere er behandlet med CDK4/6-hæmmere		
Effektmål	SG N = 272	TPC N = 271	Resultat	SG N = 81	TPC N = 80	Resultat
18 mdr. rate, %	39,2 (33,4–45,0)	31,7 (26,2–37,4)		-	-	
24 mdr. rate, %	25,7 (20,5–31,2)	21,1 (16,3–26,3)		-	-	
HR (95 % CI)	0,79 (0,65; 0,95)					
PFS						
Hændelser, n (%)	180 (66,2)	170 (62,7)		62 (76,5)	60 (75,0)	
Median, mdr. (95 % CI)	5,5 (4,2; 6,9)	4,0 (3,0, 4,4)	1,5 mdr.	4,1 (2,9; 5,6)	2,8 (1,5; 4,1)	1,3 mdr.
6-mdr. rate, %	45,6 (38,9 - 52,0),	29,4 (22,9–36,2)	16,2 %-point	-	-	
12-mdr. rate, %	21,7 (15,8–28,3),	8,4 (4,2–14,5)	13,3 %-point	-	-	
18-mdr. rate, %	14,4 (9,1–20,8	4,7 (1,3–11,6)	9,7 %-point	-	-	-
HR (95 % CI)	0,65 (0,53; 0,81)			0,56 (0,39;0,81)		



13.4 PFS i TROPiCS-02

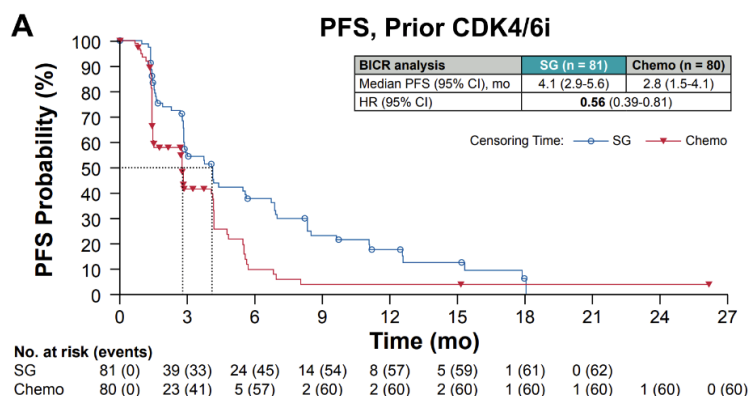
Tabel 31 viser PFS-data og Figur 25 viser KM-plot for PFS for TROPiCS-02.



Figur 25. TROPiCS-02 Kaplan-Meier PFS-kurver (DCO: 1 dec. 2022) [6]

13.5 PFS i EVER-132-002 subpopulation

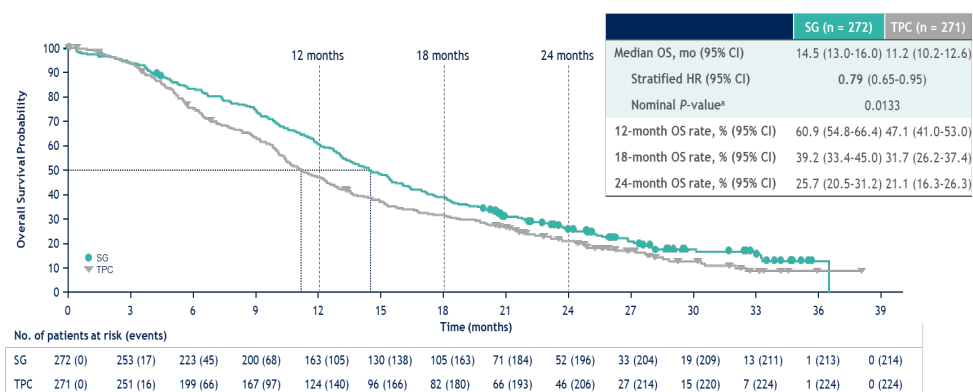
Tabel 31 viser PFS-data og Figur 26 viser KM-plot for PFS for subpopulationen i EVER-132-002.



Figur 26. EVER-132-002 Kaplan-Meier PFS-kurver - subpopulation af patienter tidligere behandlet med CDK4/6-hæmmer i EVER-132-002 [29]

13.6 OS i TROPiCS-02

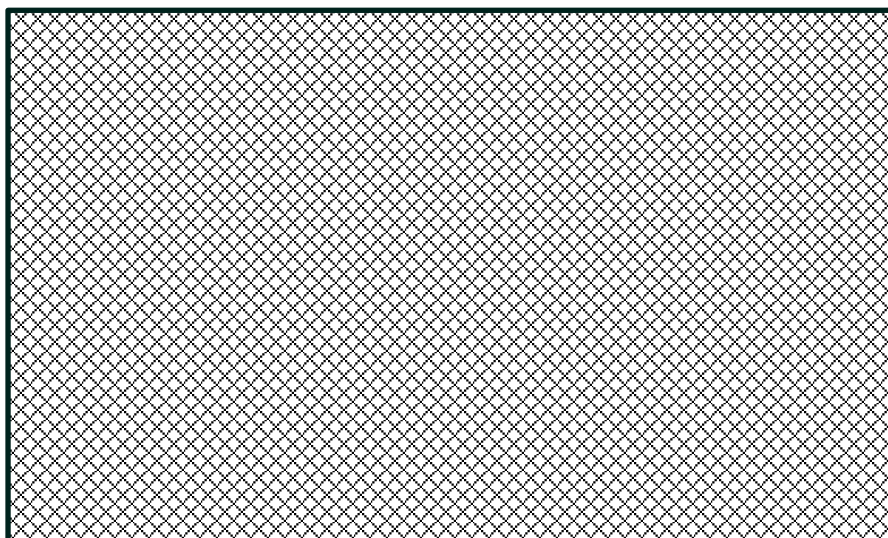
Tabel 31 viser OS-data og Figur 27 viser KM-plot for OS TROPiCS-02.



Figur 27. TROPiCS-02 Kaplan-Meier OS-kurver (DCO: 1 dec. 2022) [6]

13.7 OS i EVER-132-002 subpopulation

Tabel 31 viser OS-data og Figur 28 viser KM-plot for OS for subpopulationen i EVER-132-002.



Figur 28. EVER-132-002 Kaplan Meier OS - subpopulation af patienter tidligere behandlet med CDK4/6-hæmmere (DCO: 12 december 2024) [30]



13.8 Efterfølgende behandling i TROPiCS-02

Tabel 32. Oversigt over efterfølgende behandling i TROPiCS-02

Drug name	SG (N=268)	TPC (N=249)
At least one subsequent anti-cancer therapy	190 (70,9 %)	153 (61,4 %)
Eribulin	76 (28,4 %)	23 (9,2 %)
Gemcitabine	55 (20,5 %)	36 (14,5 %)
Carboplatin	40 (14,9 %)	40 (16,1 %)
Cyclophosphamide	33 (12,3 %)	40 (16,1 %)
Paclitaxel	24 (9,0 %)	25 (10,0 %)
Vinorelbine	29 (10,8 %)	20 (8,0 %)
Fulvestrant	20 (7,5 %)	19 (7,6 %)
Capecitabine	22 (8,2 %)	15 (6,0 %)
Pegylated liposomal doxorubicin hydrochloride	20 (7,5 %)	17 (6,8 %)
Vinorelbine tartrate	11 (4,1 %)	26 (10,4 %)
Doxorubicin	16 (6,0 %)	18 (7,2 %)
Everolimus	12 (4,5 %)	19 (7,6 %)
Fluorouracil	14 (5,2 %)	17 (6,8 %)
Exemestane	10 (3,7 %)	16 (6,4 %)
Liposomal doxorubicin	12 (4,5 %)	14 (5,6 %)
Methotrexate	11 (4,1 %)	12 (4,8 %)
Alpelisib	12 (4,5 %)	9 (3,6 %)
Epirubicin	5 (1,9 %)	14 (5,6 %)
Abemaciclib	9 (3,4 %)	9 (3,6 %)
Etoposide	4 (1,5 %)	12 (4,8 %)
Sacituzumab govitecan	1 (0,4 %)	15 (6,0 %)



Drug name	SG (N=268)	TPC (N=249)
Docetaxel	7 (2,6 %)	8 (3,2 %)
Pembrolizumab	8 (3,0 %)	7 (2,8 %)
Trastuzumab deruxtecan	4 (1,5 %)	11 (4,4 %)
Gemcitabine hydrochloride	7 (2,6 %)	7 (2,8 %)
Paclitaxel nanoparticle albumin-bound	6 (2,2 %)	4 (1,6 %)
Eribulin mesilate	7 (2,6 %)	2 (0,8 %)
Letrozole	5 (1,9 %)	4 (1,6 %)
Tamoxifen	5 (1,9 %)	3 (1,2 %)
Doxorubicin hydrochloride	5 (1,9 %)	2 (0,8 %)
Investigational drug	5 (1,9 %)	2 (0,8 %)
Olaparib	4 (1,5 %)	3 (1,2 %)
Radiotherapy	6 (2,2 %)	1 (0,4 %)
Ixabepilone	2 (0,7 %)	4 (1,6 %)
Vincristine	5 (1,9 %)	1 (0,4 %)
Anastrozole	5 (1,9 %)	0
Mitomycin	1 (0,4 %)	4 (1,6 %)
Other therapeutic products	2 (0,7 %)	3 (1,2 %)
Trastuzumab	0	5 (2,0 %)
Irinotecan	1 (0,4 %)	3 (1,2 %)
Balixafortide	1 (0,4 %)	2 (0,8 %)
Liposomal doxorubicin hydrochloride	1 (0,4 %)	2 (0,8 %)
Neratinib	0	3 (1,2 %)
Talimogene laherparepvec	1 (0,4 %)	2 (0,8 %)
Bevacizumab	1 (0,4 %)	1 (0,4 %)



Drug name	SG (N=268)	TPC (N=249)
Cisplatin	1 (0,4 %)	1 (0,4 %)
Folinic acid	0	2 (0,8 %)
Inavolisib	1 (0,4 %)	1 (0,4 %)
Orin 1001	2 (0,7 %)	0
Pertuzumab	0	2 (0,8 %)
Ribociclib	1 (0,4 %)	1 (0,4 %)
Sacituzumab govitecan hziy	0	2 (0,8 %)
Trastuzumab deruxtecan nxki	2 (0,7 %)	0
Trastuzumab emtansine	0	2 (0,8 %)
9 ing 41	0	1 (0,4 %)
Abbv 155	0	1 (0,4 %)
Antineoplastic agents	1 (0,4 %)	0
Atezolizumab	0	1 (0,4 %)
Denosumab	1 (0,4 %)	0
Dexamethasone	0	1 (0,4 %)
Df 1001	1 (0,4 %)	0
Enzalutamide	1 (0,4 %)	0
Ferumoxytol	0	1 (0,4 %)
Gedatolisib	0	1 (0,4 %)
Gemcitabine;vinorelbine	0	1 (0,4 %)
Idarubicin	1 (0,4 %)	0
Investigational antineoplastic drugs	1 (0,4 %)	0
Megestrol	0	1 (0,4 %)
Megestrol acetate	1 (0,4 %)	0
Methotrexate sodium	1 (0,4 %)	0



Drug name	SG (N=268)	TPC (N=249)
Mgd 013	1 (0,4 %)	0
Milademetan	0	1 (0,4 %)
Neratinib maleate	0	1 (0,4 %)
Niraparib	1 (0,4 %)	0
Nivolumab	0	1 (0,4 %)
Other protein kinase inhibitors	0	1 (0,4 %)
Oxandrolone	0	1 (0,4 %)
Palbociclib	0	1 (0,4 %)
Pazopanib	0	1 (0,4 %)
Pegylated liposomal doxorubicin	1 (0,4 %)	0
Pen 866	1 (0,4 %)	0
Spartalizumab	1 (0,4 %)	0
Taxanes	0	1 (0,4 %)
Trabectedin	0	1 (0,4 %)
Trastuzumab anns	0	1 (0,4 %)
Vaccines	0	1 (0,4 %)
Vinblastine	0	1 (0,4 %)
Vincristine sulfate	0	1 (0,4 %)
Zoledronic acid	1 (0,4 %)	0
Zotatifin	0	1 (0,4 %)



13.9 Efterfølgende behandling i EVER-132-002

Tabel 33. Oversigt over efterfølgende behandling i EVER-132-002

Drug Name	SG (N=165)	TPC (N=164)
At least one subsequent anti-cancer therapy	137 (83,0)	137 (83,5 %)
Abemaciclib	31 (18,8 %)	42 (25,6 %)
Eribulin	30 (18,2 %)	7 (4,3 %)
Eribulin mesilate	32 (19,4 %)	4 (2,4 %)
Fulvestrant	32 (19,4 %)	39 (23,8 %)
Gemcitabine	18 (10,9 %)	23 (14,0 %)
Gemcitabine hydrochloride	20 (12,1 %)	21 (12,8 %)
Exemestane	24 (14,5 %)	25 (15,2 %)
Cisplatin	22 (13,3 %)	27 (16,5 %)
Bevacizumab	27 (16,4 %)	22 (13,4 %)
Capecitabine	27 (16,4 %)	23 (14,0 %)
Doxorubicin	4 (2,4 %)	12 (7,3 %)
Dalpiciclib isethionate	13 (7,9 %)	4 (2,4 %)
Trastuzumab deruxtecan	13 (7,9 %)	12 (7,3 %)
Catequentinib hydrochloride	14 (8,5 %)	11 (6,7 %)
Vinorelbine tartrate	15 (9,1 %)	23 (14,0 %)
Vinorelbine	13 (7,9 %)	13 (7,9 %)
Everolimus	10 (6,1 %)	16 (9,8 %)
Paclitaxel nanoparticle albumin-bound	15 (9,1 %)	11 (6,7 %)
Paclitaxel	11 (6,7 %)	17 (10,4 %)
Letrozole	10 (6,1 %)	13 (7,9 %)
Carboplatin	23 (13,9 %)	10 (6,1 %)



Drug Name	SG (N=165)	TPC (N=164)
Disitamab vedotin	11 (6,7 %)	9 (5,5 %)
Palbociclib	5 (3,0 %)	9 (5,5 %)
Anastrozole	5 (3,0 %)	4 (2,4 %)
Docetaxel	4 (2,4 %)	5 (3,0 %)
Lobaplatin	6 (3,6 %)	3 (1,8 %)
Ribociclib	3 (1,8 %)	4 (2,4 %)
Liposomal doxorubicin hydrochloride	5 (3,0 %)	2 (1,2 %)
Goserelin acetate	6 (3,6 %)	6 (3,7 %)
Etoposide	6 (3,6 %)	6 (3,7 %)
Catequentinib	5 (3,0 %)	5 (3,0 %)
Dalpiciclib	2 (1,2 %)	4 (2,4 %)
Toremifene	2 (1,2 %)	4 (2,4 %)
Toremifene citrate	2 (1,2 %)	4 (2,4 %)
Chidamide	6 (3,6 %)	0
Camrelizumab	4 (2,4 %)	2 (1,2 %)
Leuprorelin acetate	3 (1,8 %)	4 (2,4 %)
Liposomal doxorubicin	3 (1,8 %)	3 (1,8 %)
Albumin human;paclitaxel	2 (1,2 %)	5 (3,0 %)
Tislelizumab	2 (1,2 %)	3 (1,8 %)
Investigational drug (targeted therapy)	3 (1,8 %)	1 (0,6 %)
Bb 1701	3 (1,8 %)	1 (0,6 %)
Mrg 002	3 (1,8 %)	1 (0,6 %)
Shr a1811	0	4 (2,4 %)
Megestrol acetate	0	4 (2,4 %)



Drug Name	SG (N=165)	TPC (N=164)
Investigational drug (cdk4/6)	2 (1,2 %)	2 (1,2 %)
Toripalimab	3 (1,8 %)	1 (0,6 %)
Goserelin	2 (1,2 %)	2 (1,2 %)
Epirubicin hydrochloride	2 (1,2 %)	2 (1,2 %)
Epirubicin	1 (0,6 %)	2 (1,2 %)
Doxorubicin hydrochloride	1 (0,6 %)	2 (1,2 %)
Tamoxifen	3 (1,8 %)	0
Tamoxifen citrate	1 (0,6 %)	2 (1,2 %)
Medroxyprogesterone acetate	2 (1,2 %)	1 (0,6 %)
Leuprorelin	1 (0,6 %)	2 (1,2 %)
Investigational drug (hormonal therapy)	2 (1,2 %)	1 (0,6 %)
Cyclophosphamide;panax ginseng total ginsenoside extract	2 (1,2 %)	1 (0,6 %)
Tegafur;uracil	1 (0,6 %)	2 (1,2 %)
Rivoceranib mesylate	2 (1,2 %)	1 (0,6 %)
Investigational drug (adc)	1 (0,6 %)	1 (0,6 %)
Sacituzumab govitecan	0	2 (1,2 %)
Pf 07220060	2 (1,2 %)	0
Ribociclib succinate	0	2 (1,2 %)
Investigational drug (immunotherapy)	2 (1,2 %)	0
Pembrolizumab	1 (0,6 %)	1 (0,6 %)
Calcium folinate	0	2 (1,2 %)
Fluorouracil;folinic acid;oxaliplatin	1 (0,6 %)	1 (0,6 %)
Gimeracil;oteracil potassium;tegafur	1 (0,6 %)	1 (0,6 %)



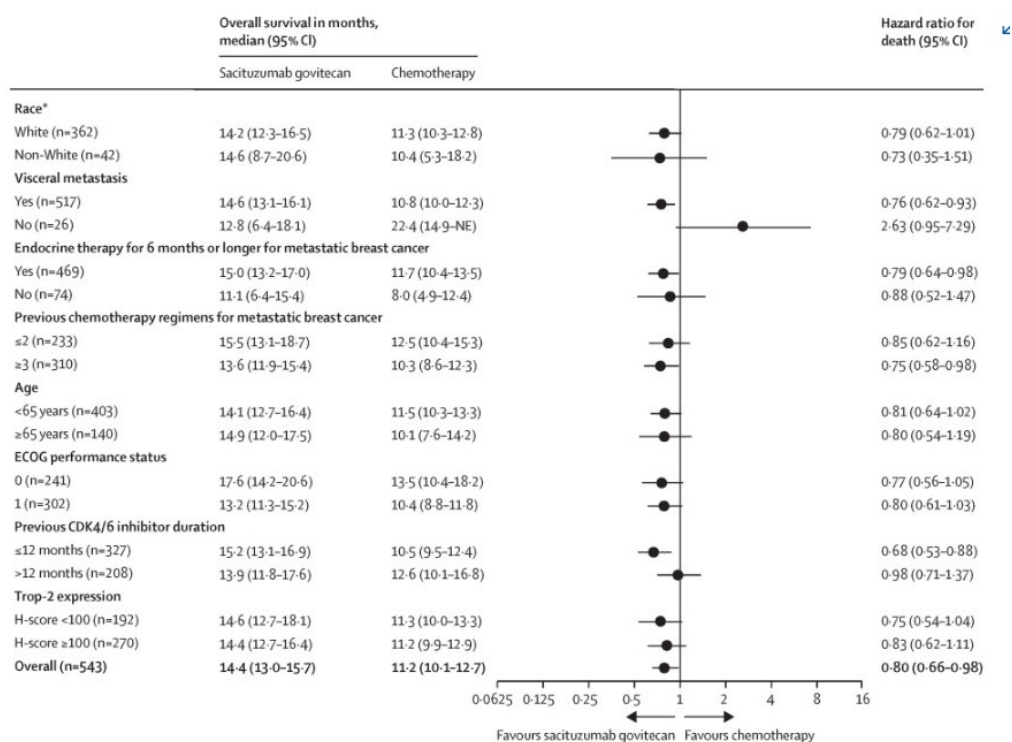
Drug Name	SG (N=165)	TPC (N=164)
Trastuzumab	2 (1,2 %)	0
Olaparib	1 (0,6 %)	1 (0,6 %)
Tqb 3823	1 (0,6 %)	1 (0,6 %)
Pirarubicin hydrochloride	1 (0,6 %)	1 (0,6 %)
Azd 8205	0	1 (0,6 %)
Bat 8006	0	1 (0,6 %)
Bl m02d1	0	1 (0,6 %)
Datopotamab deruxtecan	0	1 (0,6 %)
Other monoclonal antibodies and antibody drug conjugates	0	1 (0,6 %)
Skb 264	0	1 (0,6 %)
Mitoxantrone hydrochloride liposomal	0	1 (0,6 %)
Nedaplatin	1 (0,6 %)	0
Oxaliplatin	0	1 (0,6 %)
Paclitaxel liposome	1 (0,6 %)	2 (1,2 %)
Ixabepilone	1 (0,6 %)	0
Pemetrexed disodium	0	1 (0,6 %)
Tegafur	1 (0,6 %)	0
Temozolomide	1 (0,6 %)	0
Thiotepa	1 (0,6 %)	0
Bicalutamide	1 (0,6 %)	0
Scr 6852	1 (0,6 %)	0
Tqb 3915	0	1 (0,6 %)
Antineoplastic agents (immunotherapy)	0	1 (0,6 %)



Drug Name	SG (N=165)	TPC (N=164)
Inbrx 106	0	1 (0,6 %)
Pd-1/pdl-1 (programmed cell death protein 1/death ligand 1) inhibitors	1 (0,6 %)	0
Investigational drug (investigational therapy)	2 (1,2 %)	3 (1,8 %)
Other therapeutic products	1 (0,6 %)	0
Alectinib hydrochloride	0	1 (0,6 %)
Antineoplastic agents (targeted therapy)	1 (0,6 %)	0
Cetuximab	1 (0,6 %)	0
Pf 07104091	0	1 (0,6 %)
Pt (0506)101	1 (0,6 %)	0
Rivoceranib	1 (0,6 %)	0
Tqb 3728	0	1 (0,6 %)
Vascular endothelial growth factor inhibitors	1 (0,6 %)	0
Fluzoparib	0	1 (0,6 %)
Investigational drug (parp)	0	1 (0,6 %)
Venadaparib	0	1 (0,6 %)
Alpelisib	0	1 (0,6 %)
Inavolisib	1 (0,6 %)	0



13.10 OS subgrubeanalyse fra TROPiCS-02 [19]



13.11 PFS- og OS-data på baggrund af tidligere behandling med en CDK4/6-hæmmer fra TROPiCS-02 [19]



	1L CDK4/6i (n=185)		≥2L CDK4/6i (n=350)	
	SG (n=84)	TPC (n=101)	SG (n=183)	TPC (n=167)
Median progression-free survival, months (95% CI)^{a-c}	4.6 (3.1-6.4)	3.1 (1.7-4.4)	5.8 (4.4-7.3)	4.2 (3.2-5.4)
Hazard ratio (95% CI) ^d	0.64 (0.43-0.94)		0.66 (0.51-0.87)	
Overall survival events, no.	67	74	121	123
Median overall survival, months (95% CI)^e	13.1 (10.5-15.4)	10.1 (8.6-13.5)	15.3 (13.3-18.1)	12.1 (10.5-13.5)
Hazard ratio (95% CI) ^d	0.92 (0.66-1.28)		0.75 (0.58-0.97)	

^aPFS is defined as the number of months (30 days) from the date of randomisation to the date of the first radiological disease progression per RECIST 1.1 or death due to any cause, whichever comes first.

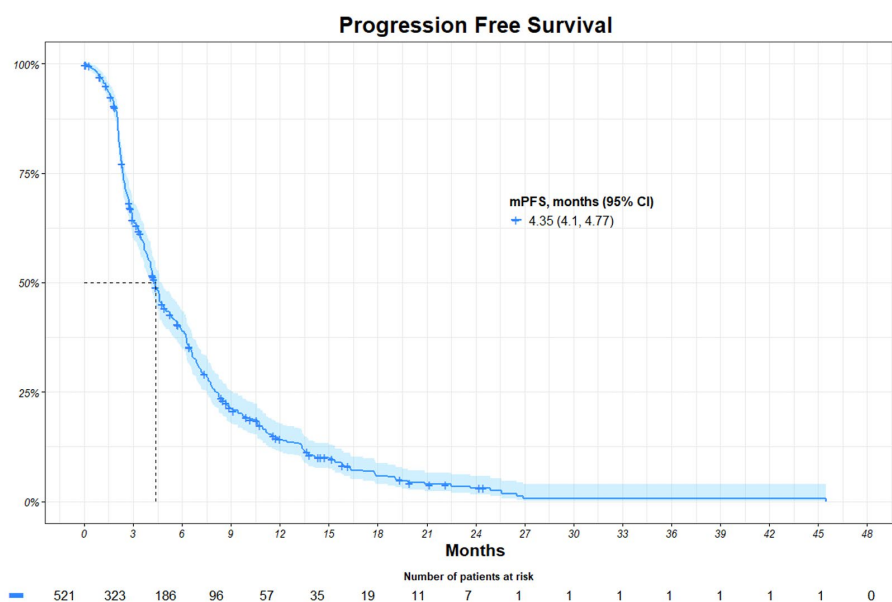
^bCI for median is computed using the Brookmeyer-Crowley method. ^cMedian PFS and OS are from Kaplan-Meier estimates. ^dHazard ratio is from unstratified Cox regression analysis. ^eOS is defined as the number of months (30 days) from date of randomisation to the date of death from any cause. Patients without documentation of death are censored on the date they were last known to be alive.

1L, first line; 2L, second line or greater; CDK4/6i, cyclin-dependent kinase 4/6 inhibitors; OS, overall survival; PFS, progression-free survival; RECIST, response evaluation criteria for solid tumors; SG, sacituzumab govitecan; TPC, treatment of physician's choice.

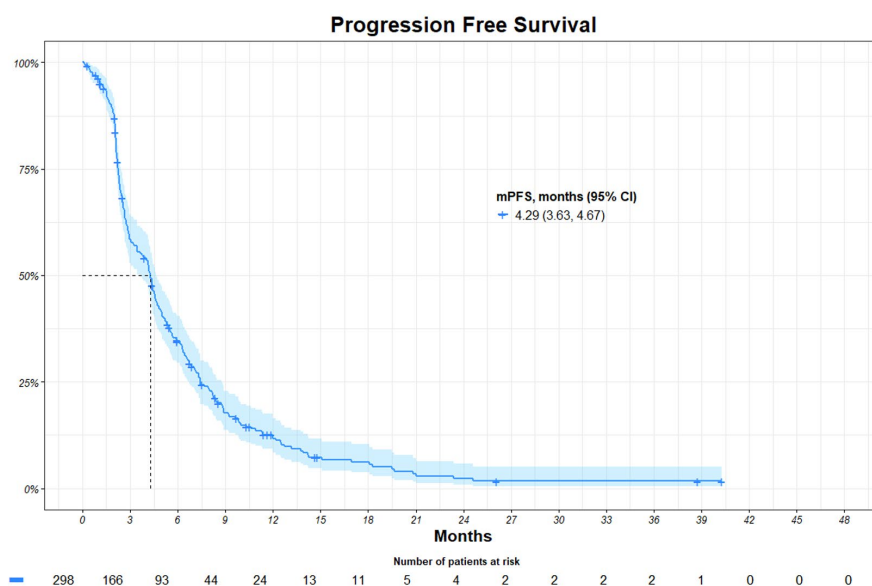


14. Bilag 2

14.1 PFS- og OS-data fra Dahl et al. [2]



Figur 29. KM-plot for PFS for patienter i 4. linje behandling



Figur 30. KM-plot for PFS for patienter i 5. linje behandling



Tabel 34. Oversigt over PFS-rater fra Dahl et al.

	Year 1	Year 2	Year 3	Year 4	Year 5
PFS – Overall patient 4 th line, n= 761 (Dahl et al., 2025)	11.90 %	2.75 %	1.22 %	0.00 %*	N/A
PFS - Overall patient 5 th line, n= 493 (Dahl et al., 2025)	9.96 %	2.27 %	1.60 %	N/A	N/A

15. Bilag 3

15.1 Alvorlige uønskede hændelser

Tabel 35. Treatment Emergent Serious Adverse Events for sikkerhedspopulationen fra den poolet analyse.

System organ class preferred term	SG N=433	TPC N=413
Subjects with any treatment emergent SAE	112 (25,87 %)	80 (19,37 %)
Blood and lymphatic system disorders	37 (8,55 %)	27 (6,54 %)
Febrile neutropenia	18 (4,16 %)	13 (3,15 %)
Neutropenia	15 (3,46 %)	9 (2,18 %)
Anaemia	4 (0,92 %)	2 (0,48 %)
Thrombocytopenia	3 (0,69 %)	3 (0,73 %)
Leukopenia	1 (0,23 %)	0 (0,00 %)
Thrombocytosis	0 (0,00 %)	1 (0,24 %)
Lymphopenia	1 (0,23 %)	0 (0,00 %)
Myelosuppression	1 (0,23 %)	0 (0,00 %)
Cardiac disorders	5 (1,15 %)	2 (0,48 %)
Myocardial infarction	1 (0,23 %)	1 (0,24 %)
Arrhythmia	2 (0,46 %)	0 (0,00 %)
Cardiac failure	0 (0,00 %)	1 (0,24 %)
Myocardial ischaemia	1 (0,23 %)	0 (0,00 %)



System organ class preferred term	SG N=433	TPC N=413
Left ventricular dysfunction	1 (0,23 %)	0 (0,00 %)
Endocrine disorders	1 (0,23 %)	0 (0,00 %)
Secondary adrenocortical insufficiency	1 (0,23 %)	0 (0,00 %)
Eye disorders	1 (0,23 %)	0 (0,00 %)
Blepharospasm	1 (0,23 %)	0 (0,00 %)
Gastrointestinal disorders	40 (9,24 %)	15 (3,63 %)
Diarrhoea	17 (3,93 %)	1 (0,24 %)
Nausea	2 (0,46 %)	5 (1,21 %)
Vomiting	6 (1,39 %)	2 (0,48 %)
Abdominal pain	8 (1,85 %)	3 (0,73 %)
Colitis	4 (0,92 %)	1 (0,24 %)
Neutropenic colitis	5 (1,15 %)	0 (0,00 %)
Enteritis	1 (0,23 %)	1 (0,24 %)
Ascites	1 (0,23 %)	2 (0,48 %)
Gastrooesophageal reflux disease	1 (0,23 %)	0 (0,00 %)
Impaired gastric emptying	1 (0,23 %)	0 (0,00 %)
Large intestine perforation	1 (0,23 %)	0 (0,00 %)
Stomatitis	1 (0,23 %)	1 (0,24 %)
Abdominal distension	1 (0,23 %)	0 (0,00 %)
Constipation	0 (0,00 %)	1 (0,24 %)
Haemorrhoids	1 (0,23 %)	0 (0,00 %)
Ileus	1 (0,23 %)	0 (0,00 %)
Intestinal obstruction	1 (0,23 %)	0 (0,00 %)
Pancreatitis	0 (0,00 %)	1 (0,24 %)



System organ class preferred term	SG N=433	TPC N=413
General disorders and administration site conditions	10 (2,31 %)	8 (1,94 %)
Pyrexia	4 (0,92 %)	4 (0,97 %)
Fatigue	2 (0,46 %)	1 (0,24 %)
General physical health deterioration	1 (0,23 %)	1 (0,24 %)
Asthenia	1 (0,23 %)	1 (0,24 %)
Mucosal inflammation	1 (0,23 %)	0 (0,00 %)
Oedema peripheral	0 (0,00 %)	1 (0,24 %)
Pain	1 (0,23 %)	0 (0,00 %)
Malaise	0 (0,00 %)	1 (0,24 %)
Hepatobiliary disorders	3 (0,69 %)	0 (0,00 %)
Cholangitis	1 (0,23 %)	0 (0,00 %)
Cholangitis acute	1 (0,23 %)	0 (0,00 %)
Hyperbilirubinaemia	1 (0,23 %)	0 (0,00 %)
Hepatic cyst	1 (0,23 %)	0 (0,00 %)
Infections and infestations	37 (8,55 %)	16 (3,87 %)
Pneumonia	6 (1,39 %)	7 (1,69 %)
Urinary tract infection	4 (0,92 %)	2 (0,48 %)
Sepsis	4 (0,92 %)	1 (0,24 %)
COVID-19 pneumonia	2 (0,46 %)	1 (0,24 %)
Pyelonephritis	2 (0,46 %)	1 (0,24 %)
Septic shock	3 (0,69 %)	0 (0,00 %)
Anal abscess	0 (0,00 %)	1 (0,24 %)
COVID-19	4 (0,92 %)	0 (0,00 %)
Clostridium difficile colitis	1 (0,23 %)	0 (0,00 %)



System organ class preferred term	SG N=433	TPC N=413
Clostridium difficile infection	1 (0,23 %)	0 (0,00 %)
Device related infection	1 (0,23 %)	0 (0,00 %)
Diverticulitis	1 (0,23 %)	0 (0,00 %)
Escherichia bacteraemia	1 (0,23 %)	0 (0,00 %)
Herpes zoster disseminated	2 (0,46 %)	0 (0,00 %)
Lower respiratory tract infection viral	1 (0,23 %)	0 (0,00 %)
Mastitis	0 (0,00 %)	1 (0,24 %)
Peritonitis	2 (0,46 %)	0 (0,00 %)
Pneumocystis jirovecii infection	1 (0,23 %)	0 (0,00 %)
Tooth abscess	0 (0,00 %)	1 (0,24 %)
Urosepsis	1 (0,23 %)	0 (0,00 %)
Vascular device infection	1 (0,23 %)	0 (0,00 %)
Wound infection	1 (0,23 %)	0 (0,00 %)
Enterocolitis infectious	1 (0,23 %)	0 (0,00 %)
Febrile infection	1 (0,23 %)	0 (0,00 %)
Localised infection	0 (0,00 %)	1 (0,24 %)
Periodontitis	0 (0,00 %)	1 (0,24 %)
Upper respiratory tract infection	1 (0,23 %)	0 (0,00 %)
Injury, poisoning and procedural complications	3 (0,69 %)	4 (0,97 %)
Compression fracture	0 (0,00 %)	1 (0,24 %)
Fall	0 (0,00 %)	1 (0,24 %)
Femoral neck fracture	0 (0,00 %)	1 (0,24 %)
Femur fracture	1 (0,23 %)	0 (0,00 %)
Pelvic fracture	1 (0,23 %)	0 (0,00 %)
Procedural pneumothorax	0 (0,00 %)	1 (0,24 %)



System organ class preferred term	SG N=433	TPC N=413
Tibia fracture	1 (0,23 %)	0 (0,00 %)
Thoracic vertebral fracture	0 (0,00 %)	1 (0,24 %)
Investigations	4 (0,92 %)	2 (0,48 %)
Blood glucose decreased	1 (0,23 %)	0 (0,00 %)
Liver function test increased	1 (0,23 %)	0 (0,00 %)
Alanine aminotransferase increased	1 (0,23 %)	2 (0,48 %)
Aspartate aminotransferase increased	0 (0,00 %)	2 (0,48 %)
Blood bilirubin increased	1 (0,23 %)	0 (0,00 %)
Metabolism and nutrition disorders	6 (1,39 %)	4 (0,97 %)
Dehydration	2 (0,46 %)	2 (0,48 %)
Hypercalcaemia	2 (0,46 %)	1 (0,24 %)
Decreased appetite	1 (0,23 %)	0 (0,00 %)
Hyperkalaemia	1 (0,23 %)	0 (0,00 %)
Hypokalaemia	0 (0,00 %)	1 (0,24 %)
Musculoskeletal and connective tissue disorders	5 (1,15 %)	5 (1,21 %)
Arthralgia	1 (0,23 %)	1 (0,24 %)
Muscular weakness	0 (0,00 %)	2 (0,48 %)
Osteonecrosis of jaw	1 (0,23 %)	0 (0,00 %)
Bone pain	3 (0,69 %)	0 (0,00 %)
Back pain	0 (0,00 %)	3 (0,73 %)
Neoplasms benign, malignant and unspecified (incl cysts and polyps)	1 (0,23 %)	0 (0,00 %)
Tumour pain	1 (0,23 %)	0 (0,00 %)
Nervous system disorders	3 (0,69 %)	4 (0,97 %)
Headache	0 (0,00 %)	2 (0,48 %)



System organ class preferred term	SG N=433	TPC N=413
Cerebral haemorrhage	1 (0,23 %)	0 (0,00 %)
Cerebral ischaemia	1 (0,23 %)	0 (0,00 %)
Dizziness	0 (0,00 %)	1 (0,24 %)
Epilepsy	0 (0,00 %)	1 (0,24 %)
Nervous system disorder	1 (0,23 %)	0 (0,00 %)
Neuropathy peripheral	1 (0,23 %)	0 (0,00 %)
Transient ischaemic attack	1 (0,23 %)	0 (0,00 %)
Spinal cord compression	1 (0,23 %)	0 (0,00 %)
Product issues	1 (0,23 %)	0 (0,00 %)
Device leakage	1 (0,23 %)	0 (0,00 %)
Psychiatric disorders	1 (0,23 %)	2 (0,48 %)
Confusional state	0 (0,00 %)	2 (0,48 %)
Depression	1 (0,23 %)	0 (0,00 %)
Renal and urinary disorders	4 (0,92 %)	2 (0,48 %)
Acute kidney injury	3 (0,69 %)	1 (0,24 %)
Hydronephrosis	1 (0,23 %)	0 (0,00 %)
Nephrolithiasis	1 (0,23 %)	0 (0,00 %)
Urinary tract obstruction	0 (0,00 %)	1 (0,24 %)
Respiratory, thoracic and mediastinal disorders	11 (2,54 %)	12 (2,91 %)
Dyspnoea	2 (0,46 %)	4 (0,97 %)
Pleural effusion	4 (0,92 %)	6 (1,45 %)
Respiratory failure	1 (0,23 %)	1 (0,24 %)
Cough	1 (0,23 %)	1 (0,24 %)
Pneumothorax	1 (0,23 %)	0 (0,00 %)
Pulmonary embolism	1 (0,23 %)	0 (0,00 %)

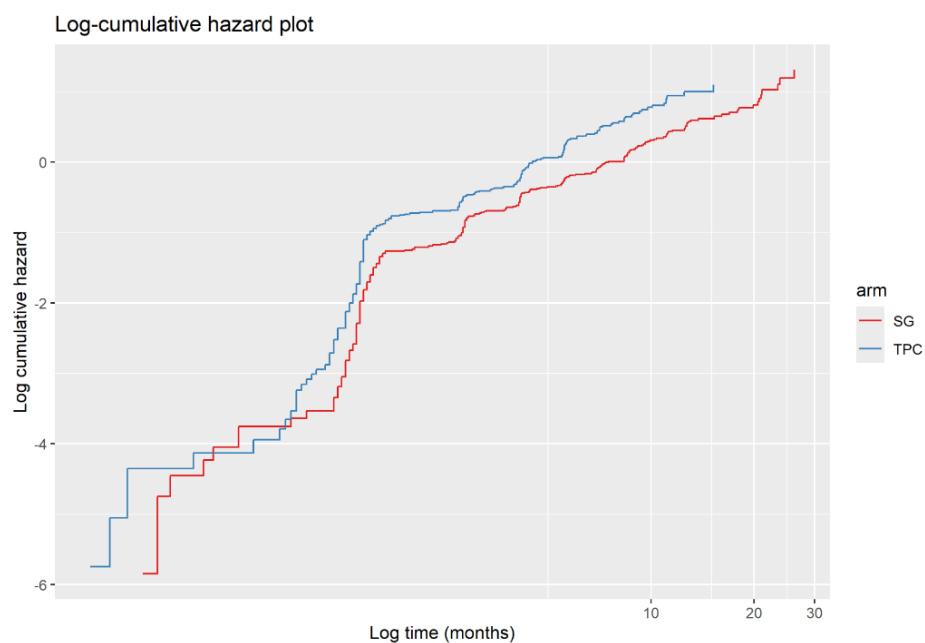


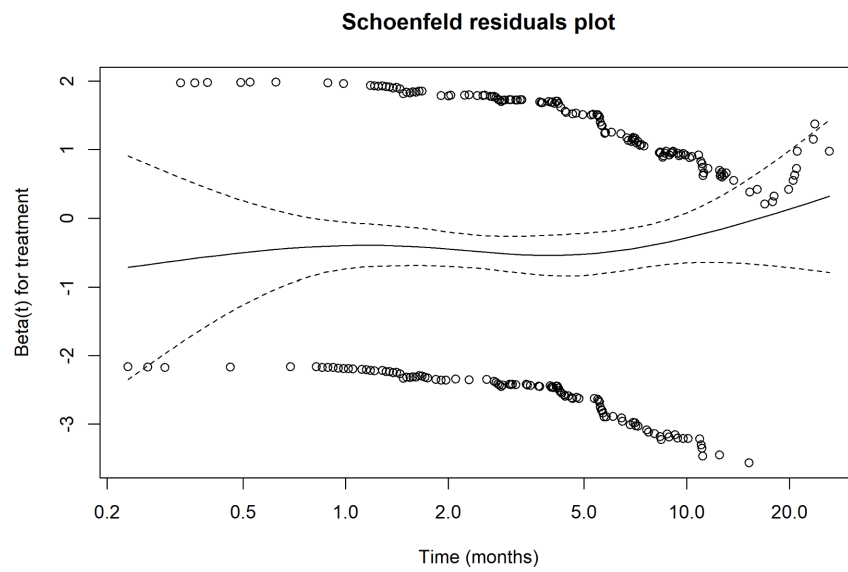
System organ class preferred term	SG N=433	TPC N=413
Asphyxia	0 (0,00 %)	1 (0,24 %)
Interstitial lung disease	1 (0,23 %)	0 (0,00 %)
Skin and subcutaneous tissue disorders	1 (0,23 %)	0 (0,00 %)
Palmar-plantar erythrodysaesthesia syndrome	1 (0,23 %)	0 (0,00 %)
Vascular disorders	6 (1,39 %)	2 (0,48 %)
Embolism	2 (0,46 %)	0 (0,00 %)
Haematoma	1 (0,23 %)	1 (0,24 %)
Hypotension	1 (0,23 %)	1 (0,24 %)
Hypertension	2 (0,46 %)	0 (0,00 %)

Note: Populationen i den poolede analyse er baseret på sikkerhedspopulationen fra TROPiCS-02 SG: N=268; TPC: 249 og EVER-132-002 SG: N=156; TPC=152

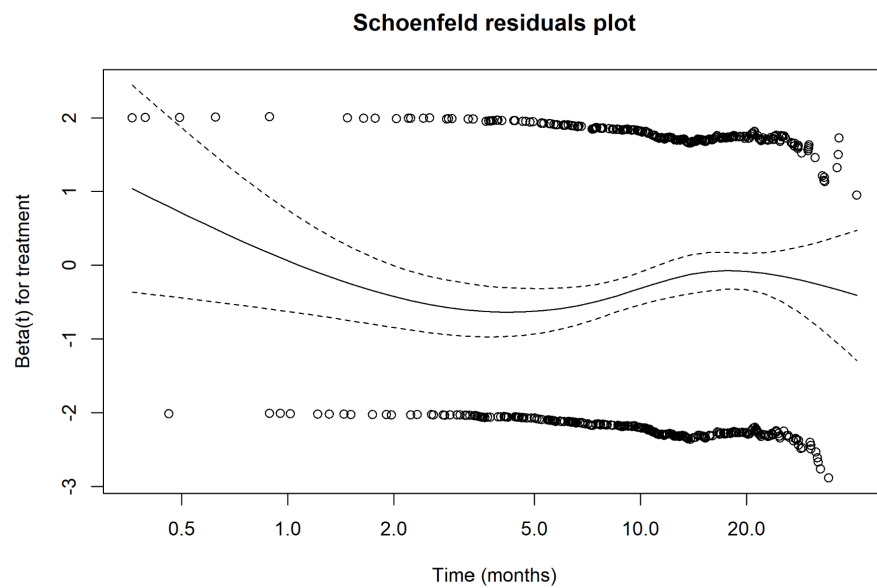
16. Bilag 4

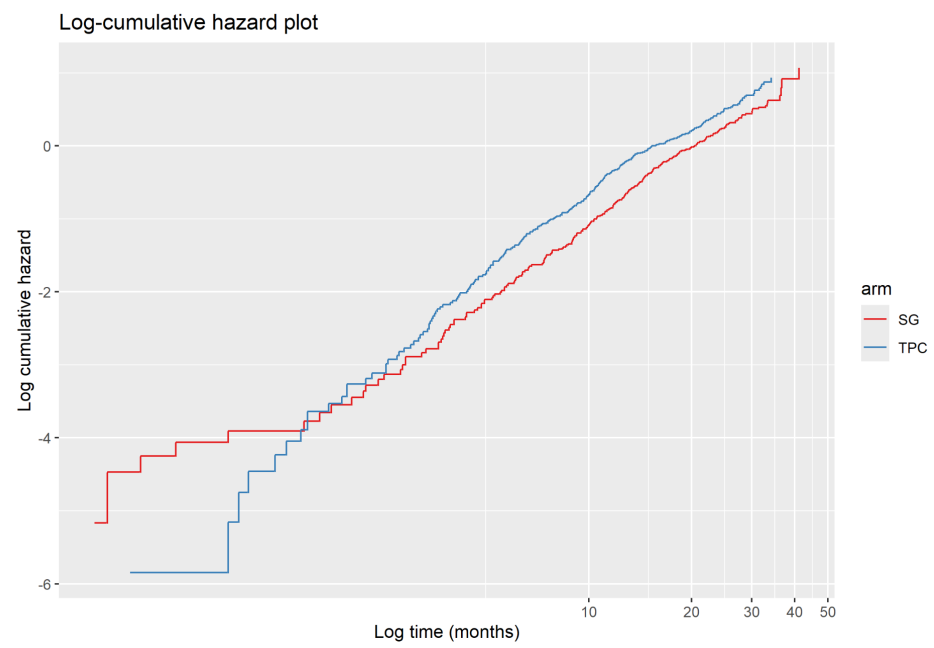
16.1 PFS, poollet analyse – log kumulative hazard plot og Schoenfeld-residual plot





16.2 OS poollet analyse – log kumulative hazard plot og Schoenfeld-residual plot

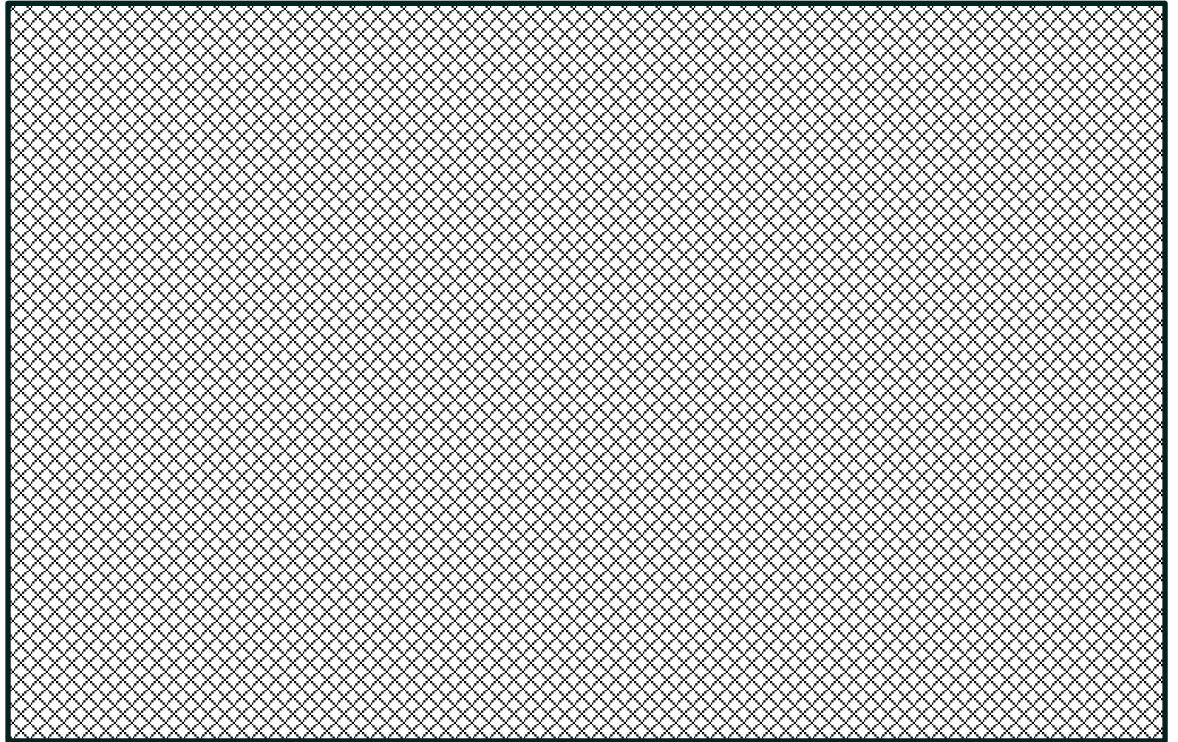




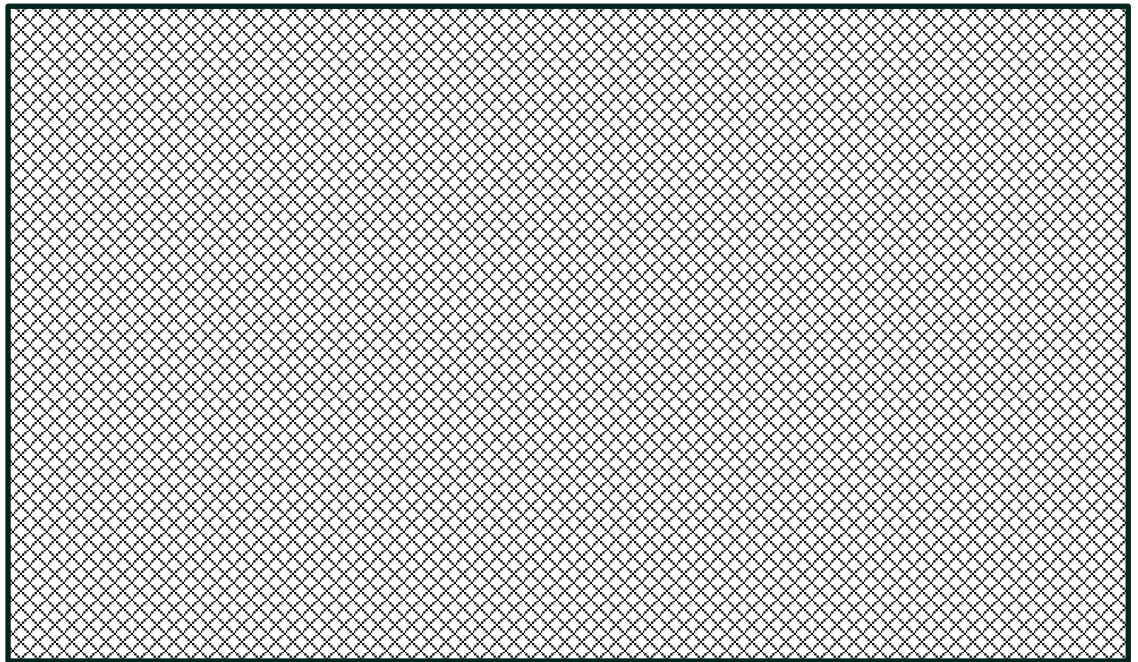


17. Bilag 5

17.1 Ekstrapoleringer OS

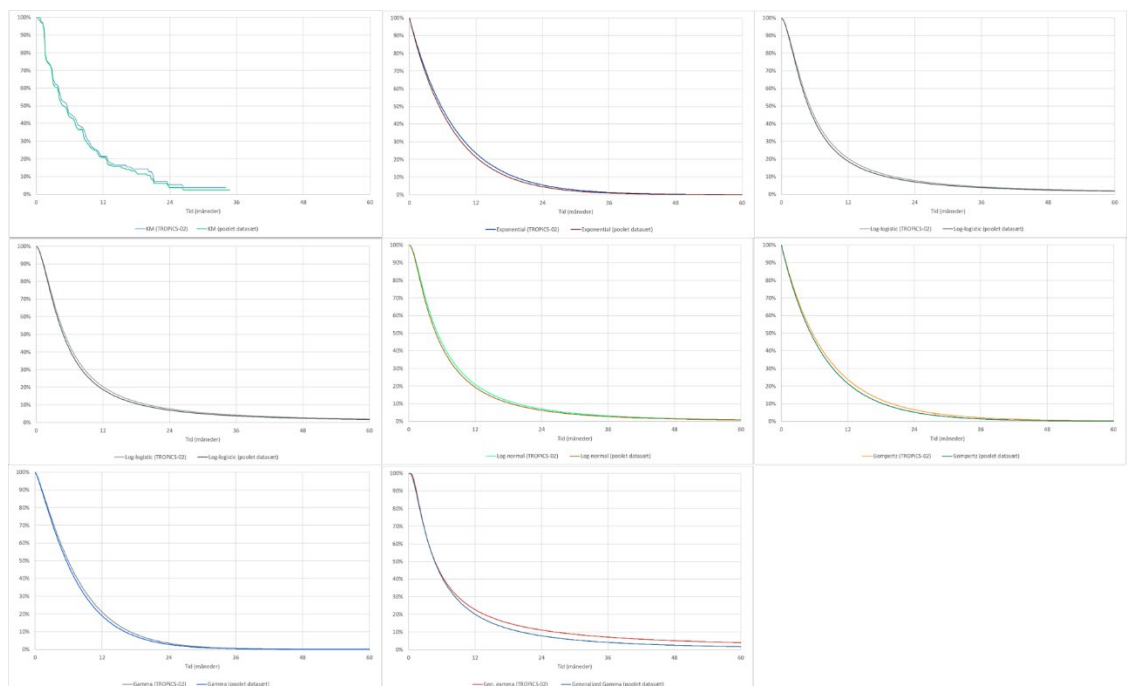


Figur 31. SG OS: Ekstrapoleringer pba. det poolede data (TROPiCS-02 og EVER-132-002) og TROPiCS-02 alene

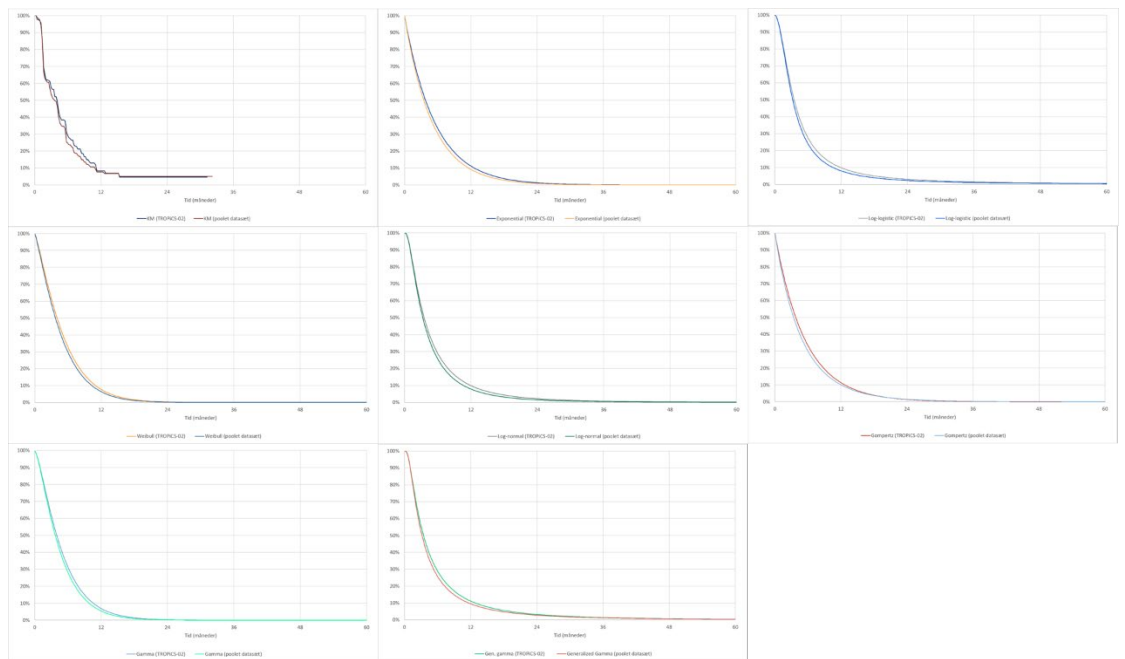


Figur 32. TPC OS: Ekstrapoleringer pba. det poolede data (TROPiCS-02 og EVER-132-002) og TROPiCS-02 alene

17.2 Ekstrapoleringer PFS



Figur 33. SG PFS: Ekstrapoleringer pba. det poolede data (TROPiCS-02 og EVER-132-002) og TROPiCS-02 alene



Figur 34. TPC PFS: Ekstrapoleringer pba. det poolede data (TROPiCS-02 og EVER-132-002) og TROPiCS-02 alene

18. Bilag 6

18.1 Beskrivelse af instrumentet EQ-5D-5L

EuroQol 5-Dimension 5 Level (EQ-5D-5L) er et standardiseret og generisk instrument til måling af helbredsrelateret livskvalitet og består af to dele: EQ-5D-5L indekset og EQ VAS. EQ-5D-5L indekset evaluerer patientens selvrapporterede helbredsrelaterede livskvalitet inden for følgende fem dimensioner:

- Bevægelighed
- Personlig pleje
- Sædvanlige aktiviteter
- Smerte/ubehag
- Angst/depression.

Hver dimension har 5 niveauer fra 1 (ingen problemer) til 5 (ikke i stand til/svære problemer). Skalaen EQ VAS angiver patienternes generelle helbredstilstand på besvarelsestidspunktet 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 patientens generelle opfattelse af deres egen livskvalitet, mens EQ-5D-5L indekset måler livskvaliteten inden for hver af de fem dimensioner



EQ-5D-5L kan anvendes som et præferencebaseret instrument, hvor respondentens svar på de fem dimensioner omregnes til en samlet indekssværdi (nyttéværdi) ved hjælp af præferencevægte, hvor 1 svarer til fuld helbredstilstand og 0 til død, mens negative værdier repræsenterer helbredstilstande vurderet som værre end død.

Præferencevægtene er ideelt set baseret på den danske befolknings vurdering af forskellige helbredstilstande [31].

18.2 Besvarelsesandele på livskvalitetsdata

Tabel 36. Overblik over besvarelser for SG (TROPiCS-02)

Tidspunkt	Antal patienter "at risk"* på tidspunkt t (forventet antal besvarelser) N	Antal besvarelser på tidspunkt t N	Andel besvarelser ud af antal patienter "at risk" på tidspunkt t** %	Andel besvarelser ud af antal patienter ved randomisering*** %
BASELINE	272	250	91,9 %	91,9 %
CYKLUS 2 DAG 1	266	222	83,5 %	81,6 %
CYKLUS 3 DAG 1	264	180	68,2 %	66,2 %
CYKLUS 4 DAG 1	261	165	63,2 %	60,7 %
CYKLUS 5 DAG 1	258	141	54,7 %	51,8 %
CYKLUS 6 DAG 1	253	137	54,2 %	50,4 %
CYKLUS 7 DAG 1	247	118	47,8 %	43,4 %
CYKLUS 8 DAG 1	237	111	46,8 %	40,8 %
CYKLUS 9 DAG 1	227	89	39,2 %	32,7 %
CYKLUS 10 DAG 1	223	83	37,2 %	30,5 %
CYKLUS 11 DAG 1	215	71	33 %	26,1 %
CYKLUS 12 DAG 1	210	64	30,5 %	23,5 %
CYKLUS 13 DAG 1	206	54	26,2 %	19,9 %
CYKLUS 14 DAG 1	198	50	25,3 %	18,4 %
CYKLUS 15 DAG 1	190	45	23,7 %	16,5 %



Tidspunkt	Antal patienter "at risk"* på tidspunkt t (forventet antal besvarelser) N	Antal besvarelser på tidspunkt t N	Andel besvarelser ud af antal patienter "at risk" på tidspunkt t** %	Andel besvarelser ud af antal patienter ved randomisering*** %
CYKLUS 16 DAG 1	180	39	21,7 %	14,3 %
CYKLUS 17 DAG 1	174	38	21,8 %	14,0 %
CYKLUS 18 DAG 1	168	31	18,5 %	11,4 %
CYKLUS 19 DAG 1	159	26	16,4 %	9,6 %
CYKLUS 20 DAG 1	147	25	17 %	9,2 %
CYKLUS 21 DAG 1	141	24	17 %	8,8 %
CYKLUS 22 DAG 1	132	23	17,4 %	8,5 %
CYKLUS 23 DAG 1	128	19	14,8 %	7,0 %
CYKLUS 24 DAG 1	120	17	14,2 %	6,3 %
CYKLUS 25 DAG 1	113	16	14,2 %	5,9 %
CYKLUS 26 DAG 1	108	15	13,9 %	5,5 %
CYKLUS 27 DAG 1	102	15	14,7 %	5,5 %
CYKLUS 28 DAG 1	97	11	11,3 %	4,0 %
CYKLUS 29 DAG 1	95	11	11,6 %	4,0 %
CYKLUS 30 DAG 1	91	11	12,1 %	4,0 %
CYKLUS 31 DAG 1	75	8	10,7 %	2,9 %
CYKLUS 32 DAG 1	72	8	11,1 %	2,9 %
CYKLUS 33 DAG 1	67	7	10,4 %	2,6 %
CYKLUS 34 DAG 1	65	8	12,3 %	2,9 %
CYKLUS 35 DAG 1	58	8	13,8 %	2,9 %
CYKLUS 36 DAG 1	53	9	17 %	3,3 %



Tidspunkt	Antal patienter "at risk"* på tidspunkt t (forventet antal besvarelser) N	Antal besvarelser på tidspunkt t N	Andel besvarelser ud af antal patienter "at risk" på tidspunkt t** %	Andel besvarelser ud af antal patienter ved randomisering*** %
CYKLUS 37 DAG 1	47	9	19,1 %	3,3 %
CYKLUS 38 DAG 1	43	6	14 %	2,2 %
CYKLUS 39 DAG 1	38	6	15,8 %	2,2 %
CYKLUS 40 DAG 1	29	4	13,8 %	1,5 %
CYKLUS 41 DAG 1	26	5	19,2 %	1,8 %
CYKLUS 42 DAG 1	22	4	18,2 %	1,5 %
CYKLUS 43 DAG 1	20	4	20 %	1,5 %
CYKLUS 44 DAG 1	18	3	16,7 %	1,1 %
CYKLUS 45 DAG 1	18	3	16,7 %	1,1 %
CYKLUS 46 DAG 1	14	2	14,3 %	0,7 %
CYKLUS 47 DAG 1	10	2	20 %	0,7 %
CYKLUS 48 DAG 1	8	2	25 %	0,7 %
CYKLUS 49 DAG 1	5	2	40 %	0,7 %
CYKLUS 50 DAG 1	4	2	50 %	0,7 %
CYKLUS 51 DAG 1	3	2	66,7 %	0,7 %
CYKLUS 52 DAG 1	2	2	100 %	0,7 %
CYKLUS 53 DAG 1	2	2	100 %	0,7 %
CYKLUS 55 DAG 1	1	1	100 %	0,4 %
CYKLUS 56 DAG 1	1	1	100 %	0,4 %
AFSLUTNING AF BEHANDLING	217	193	88,9 %	71,0 %
LANGTIDSOPFØLGNING	16	15	93,8 %	5,9 %



*Antal patienter "at risk": Patienter, der ikke er døde eller censoreret før tidspunkt t og dermed forventes at udfylde spørgeskemaet. Patienter, der er ophørt behandling skal tælles med.

**Andel besvarelser ud af patienter "at risk" på tidspunkt t = antal besvarelser på tidspunkt t/antal patienter "at risk" på tidspunkt t.

***Andel besvarelser siden randomisering = antal besvarelser på tidspunkt t/antal patienter ved randomisering.

Tabel 37. Overblik over besvarelser for TPC (TROPiCS-02)

Tidspunkt	Antal patienter "at risk" på tidspunkt t (forventet antal besvarelser) N	Antal besvarelser på tidspunkt t N	Andel besvarelser ud af antal patienter "at risk" på tidspunkt t** %	Andel besvarelser ud af antal patienter ved randomisering*** %
BASELINE	271	234	86,3 %	86,3 %
CYKLUS 2 DAG 1	267	193	72,3 %	71,2 %
CYKLUS 3 DAG 1	266	133	50 %	49,1 %
CYKLUS 4 DAG 1	260	118	45,4 %	43,5 %
CYKLUS 5 DAG 1	255	97	38 %	35,8 %
CYKLUS 6 DAG 1	250	82	32,8 %	30,3 %
CYKLUS 7 DAG 1	236	62	26,3 %	22,9 %
CYKLUS 8 DAG 1	228	55	24,1 %	20,3 %
CYKLUS 9 DAG 1	211	46	21,8 %	17,0 %
CYKLUS 10 DAG 1	199	34	17,1 %	12,5 %
CYKLUS 11 DAG 1	188	27	14,4 %	10,0 %
CYKLUS 12 DAG 1	179	22	12,3 %	8,1 %
CYKLUS 13 DAG 1	174	17	9,8 %	6,3 %
CYKLUS 14 DAG 1	166	14	8,4 %	5,2 %
CYKLUS 15 DAG 1	159	15	9,4 %	5,5 %
CYKLUS 16 DAG 1	143	12	8,4 %	4,4 %
CYKLUS 17 DAG 1	133	8	6 %	3,0 %
CYKLUS 18 DAG 1	126	8	6,3 %	3,0 %



Tidspunkt	Antal patienter ”at risk”* på tidspunkt t (forventet antal besvarelser) N	Antal besvarelser på tidspunkt t N	Andel besvarelser ud af antal patienter ”at risk” på tidspunkt t** %	Andel besvarelser ud af antal patienter ved randomisering*** %
CYKLUS 19 DAG 1	117	7	6 %	2,6 %
CYKLUS 20 DAG 1	111	5	4,5 %	1,8 %
CYKLUS 21 DAG 1	102	5	4,9 %	1,8 %
CYKLUS 22 DAG 1	100	5	5 %	1,8 %
CYKLUS 23 DAG 1	93	5	5,4 %	1,8 %
CYKLUS 24 DAG 1	89	4	4,5 %	1,5 %
CYKLUS 25 DAG 1	87	3	3,4 %	1,1 %
CYKLUS 26 DAG 1	83	3	3,6 %	1,1 %
CYKLUS 27 DAG 1	81	2	2,5 %	0,7 %
CYKLUS 28 DAG 1	77	2	2,6 %	0,7 %
CYKLUS 29 DAG 1	76	2	2,6 %	0,7 %
CYKLUS 30 DAG 1	71	1	1,4 %	0,4 %
CYKLUS 31 DAG 1	68	1	1,5 %	0,4 %
CYKLUS 32 DAG 1	60	1	1,7 %	0,4 %
CYKLUS 33 DAG 1	54	1	1,9 %	0,4 %
CYKLUS 34 DAG 1	51	0	0 %	0,0 %
CYKLUS 35 DAG 1	46	0	0 %	0,0 %
CYKLUS 36 DAG 1	44	0	0 %	0,0 %
CYKLUS 37 DAG 1	37	0	0 %	0,0 %
CYKLUS 38 DAG 1	34	0	0 %	0,0 %
CYKLUS 39 DAG 1	29	0	0 %	0,0 %



Tidspunkt	Antal patienter "at risk"* på tidspunkt t (forventet antal besvarelser) N	Antal besvarelser på tidspunkt t N	Andel besvarelser ud af antal patienter "at risk" på tidspunkt t** %	Andel besvarelser ud af antal patienter ved randomisering*** %
CYKLUS 40 DAG 1	24	0	0 %	0,0 %
CYKLUS 41 DAG 1	18	0	0 %	0,0 %
CYKLUS 42 DAG 1	16	0	0 %	0,0 %
CYKLUS 43 DAG 1	15	0	0 %	0,0 %
CYKLUS 44 DAG 1	13	0	0 %	0,0 %
CYKLUS 45 DAG 1	12	0	0 %	0,0 %
CYKLUS 46 DAG 1	7	0	0 %	0,0 %
CYKLUS 47 DAG 1	4	0	0 %	0,0 %
CYKLUS 48 DAG 1	4	0	0 %	0,0 %
CYKLUS 49 DAG 1	2	0	0 %	0,0 %
CYKLUS 50 DAG 1	2	0	0 %	0,0 %
CYKLUS 51 DAG 1	1	0	0 %	0,0 %
CYKLUS 52 DAG 1	1	0	0 %	0,0 %
CYKLUS 53 DAG 1	1	0	0 %	0,0 %
CYKLUS 55 DAG 1	0	0	0 %	0,0 %
CYKLUS 56 DAG 1	0	0	0 %	0,0 %
AFSLUTNING AF BEHANDLING	198	169	85,4 %	62,4 %
LANGTIDSOPFØLGNING	15	15	100 %	5,5 %

*Antal patienter "at risk": Patienter, der ikke er døde eller censoreret før tidspunkt t og dermed forventes at udfylde spørgeskemaet. Patienter, der er ophørt behandling skal tælles med.

**Andel besvarelser ud af patienter "at risk" på tidspunkt t = antal besvarelser på tidspunkt t/antal patienter "at risk" på tidspunkt t.

***Andel besvarelser siden randomisering = antal besvarelser på tidspunkt t/antal patienter ved randomisering.



Tabel 38. Overblik over besvarelser for SG (EVER-132-002)

Tidspunkt	Antal patienter "at risk"* på tidspunkt t (forventet antal besvarelser) N	Antal besvarelser på tidspunkt t N	Andel besvarelser ud af antal patienter "at risk" på tidspunkt t** %	Andel besvarelser ud af antal patienter ved randomisering*** %
BASLINE	81	80	98,8 %	98,8 %
UGE 4	81	39	48,1 %	48,1 %
UGE 7	81	61	75,3 %	75,3 %
UGE 10	79	36	45,6 %	44,4 %
UGE 13	78	51	65,4 %	63,0 %
UGE 16	77	24	31,2 %	29,6 %
UGE 19	77	41	53,2 %	50,6 %
UGE 22	77	17	22,1 %	21,0 %
UGE 25	77	37	48,1 %	45,7 %
UGE 28	75	12	16 %	14,8 %
UGE 31	71	31	43,7 %	38,3 %
UGE 34	70	8	11,4 %	9,9 %
UGE 37	66	27	40,9 %	33,3 %
UGE 40	64	5	7,8 %	6,2 %
UGE 43	62	20	32,3 %	24,7 %
UGE 46	59	1	1,7 %	1,2 %
UGE 49	59	15	25,4 %	18,5 %
UGE 52	56	0	0 %	0,0 %
UGE 55	56	12	21,4 %	14,8 %
UGE 58	53	0	0 %	0,0 %
UGE 61	53	1	1,9 %	1,2 %



Tidspunkt	Antal patienter "at risk"* på tidspunkt t (forventet antal besvarelser) N	Antal besvarelser på tidspunkt t N	Andel besvarelser ud af antal patienter "at risk" på tidspunkt t** %	Andel besvarelser ud af antal patienter ved randomisering*** %
UGE 67	45	9	20 %	11,1 %
UGE 70	45	1	2,2 %	1,2 %
UGE 79	40	3	7,5 %	3,7 %
UGE 91	37	1	2,7 %	1,2 %
UGE 94	35	1	2,9 %	1,2 %
UGE 103	29	1	3,4 %	1,2 %
UGE 115	23	0	0 %	0,0 %
AFSLUTNING AF BEHANDLING	65	57	87,7 %	70,4 %

*Antal patienter "at risk": Patienter, der ikke er døde eller censoreret før tidspunkt t og dermed forventes at udfylde spørgeskemaet. Patienter, der er ophørt behandling skal tælles med.

**Andel besvarelser ud af patienter "at risk" på tidspunkt t = antal besvarelser på tidspunkt t/antal patienter "at risk" på tidspunkt t.

***Andel besvarelser siden randomisering = antal besvarelser på tidspunkt t/antal patienter ved randomisering.

Tabel 39. Overblik over besvarelser for TPC (EVER-132-002)

Tidspunkt	Antal patienter "at risk"* på tidspunkt t (forventet antal besvarelser) N	Antal besvarelser på tidspunkt t N	Andel besvarelser ud af antal patienter "at risk" på tidspunkt t** %	Andel besvarelser ud af antal patienter ved randomisering*** %
BASELINE	80	78	97,5 %	97,5 %
UGE 4	79	37	46,8 %	46,3 %
UGE 7	76	52	68,4 %	65,0 %
UGE 10	76	22	28,9 %	27,5 %



Tidspunkt	Antal patienter "at risk"* på tidspunkt t (forventet antal besvarelser) N	Antal besvarelser på tidspunkt t N	Andel besvarelser ud af antal patienter "at risk" på tidspunkt t** %	Andel besvarelser ud af antal patienter ved randomisering*** %
UGE 13	75	37	49,3 %	46,3 %
UGE 16	73	12	16,4 %	15,0 %
UGE 19	71	25	35,2 %	31,3 %
UGE 22	70	2	2,9 %	2,5 %
UGE 25	68	15	22,1 %	18,8 %
UGE 28	67	1	1,5 %	1,3 %
UGE 31	65	9	13,8 %	11,3 %
UGE 34	61	1	1,6 %	1,3 %
UGE 37	57	6	10,5 %	7,5 %
UGE 40	55	1	1,8 %	1,3 %
UGE 43	52	3	5,8 %	3,8 %
UGE 46	51	1	2 %	1,3 %
UGE 49	46	2	4,3 %	2,5 %
UGE 52	41	1	2,4 %	1,3 %
UGE 55	40	2	5 %	2,5 %
UGE 58	35	1	2,9 %	1,3 %
UGE 61	35	0	0 %	0,0 %
UGE 67	32	2	6,2 %	2,5 %
UGE 70	32	0	0 %	0,0 %
UGE 79	28	1	3,6 %	1,3 %
UGE 91	22	1	4,5 %	1,3 %



Tidspunkt	Antal patienter "at risk"* på tidspunkt t (forventet antal besvarelser) N	Antal besvarelser på tidspunkt t N	Andel besvarelser ud af antal patienter "at risk" på tidspunkt t** %	Andel besvarelser ud af antal patienter ved randomisering*** %
UGE 94	22	0	0 %	0,0 %
UGE 103	16	1	6,2 %	1,3 %
UGE 115	12	1	8,3 %	1,3 %
AFSLUTNING AF BEHANDLING	66	62	93,9 %	77,5 %

*Antal patienter "at risk": Patienter, der ikke er døde eller censoreret før tidspunkt t og dermed forventes at udfylde spørgeskemaet. Patienter, der er ophørt behandling skal tælles med.

**Andel besvarelser ud af patienter "at risk" på tidspunkt t = antal besvarelser på tidspunkt t/antal patienter "at risk" på tidspunkt t.

***Andel besvarelser siden randomisering = antal besvarelser på tidspunkt t/antal patienter ved randomisering.

Medicinrådets sekretariat

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

+ 45 70 10 36 00
medicinraadet@medicinraadet.dk

www.medicinraadet.dk