Medicinrådet

Medicinrådets vurdering af trastuzumab deruxtecan til behandling af HER2-positiv adenokarcinom i mavesæk eller mavemund

Til patienter med lokalavanceret, ikke-resektabel eller metastatisk adenokarcinom, og som tidligere har fået trastuzumab

Vui

Version 1.1

Dokumentoplysninger	
Godkendt	12. november 2026
Ikrafttrædelsesdato	12. november 2026
Dokumentnummer	262542
Versionsnummer	1.1

Sagsoplysninger	
Lægemiddel	Trastuzumab deruxtecan (Enhertu)
Indikation	Trastuzumab deruxtecan som monoterapi er indiceret til behandling af voksne patienter med fremskredent HER2-positivt adenokarcinom i ventriklen eller den gastroøsofageale overgang (GEJ), som tidligere har fået et trastuzumab-baseret regime.
Lægemiddelfirma	Daiichi Sankyo og AstraZeneca
ATC-kode	L01FD04

Sagsbehandling – version 1.0	
Proces	18-ugers proces
Anmodning modtaget fra ansøger	17. oktober 2025
Aftalt ansøgningstidspunkt og opstart af sagsbehandlingstiden	23. april 2026
Udkast til rapport sendt til Amgros og virksomheden	23. juli 2026
Rådets anbefaling	28. oktober 2026
Sagsbehandlingstid (opgjort i arbejdsdage)	18 uger (90 arbejdsdage) *Der har været to clock-stop i sagen fra den 2. september til den 30. september og fra den 30. september til den 28. oktober 2026, da der skulle være en ny prisforhandling.*
Fagudvalg	Fagudvalget vedrørende kræft i mavesæk og mavemund

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

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

Opsummering

Om Medicinrådets vurdering

Medicinrådet har vurderet trastuzumab deruxtecan (T-DXd, Enhertu) til behandling af voksne patienter med fremskredent HER2-positivt adenokarcinom i mavesæk eller mavemund (også kendt som den gastroøsofageale overgang (GEJ)), som tidligere har fået trastuzumab. Vurderingen omfatter effekt, sikkerhed, omkostningseffektivitet og budgetkonsekvenser og tager udgangspunkt i dokumentation indsendt af Daiichi Sankyo og AstraZeneca.

HER2-positiv adenokarcinom i mavesæk og mavemund

Adenokarcinom i mavesæk og GEJ er en alvorlig og ofte uhelbredelig sygdom med betydelig sygdomsbyrde og dårlig prognose. Mindre end halvdelen af patienterne med metastatisk sygdom er i live ét år efter behandlingsstart. Cirka 20 % af patienterne er HER2-positive, og det estimeres, at omkring 30 patienter årligt i Danmark vil være kandidater til behandling med T-DXd i 2. linje.

Trastuzumab deruxtecan (T-DXd)

T-DXd er et HER2-rettet antistof-lægemiddelkonjugat bestående af trastuzumab koblet til en topoisomerase-I-hæmmer (deruxtecan). Lægemidlet binder til HER2-positive tumorceller, internaliseres og frigiver cytotoksisk stof, hvilket medfører celledød. Behandlingen administreres som intravenøs infusion hver 3. uge indtil progression eller uacceptabel toksicitet.

Nuværende behandling i Danmark

Standard 2. linjebehandling efter progression på trastuzumab-baseret behandling er kemoterapi, primært taxanbaseret behandling (paclitaxel (PTX) eller docetaxel (DTX)) eller irinotecan. I vurderingen anvendes PTX-data fra RAINBOW som repræsentation for effekten af de tre kemoterapier, som anvendes som nuværende standardbehandlinger. Det bemærkes, at kombinationsbehandlingen ramucirumab (RAM) + paclitaxel (PTX) tidligere var betinget anbefalet af Medicinrådet til behandling i 2. linje på baggrund af resultater fra RAINBOW-studiet. Anbefalingen bortfaldt efter opfølgning på baggrund af danske realworld-data, da de observerede overlevelsesresultater ikke kunne bekræfte den forventede effekt, som lå til grund for den betingede anbefaling.

Effekt og sikkerhed

Vurderingen af T-DXd er baseret på en indirekte sammenligning med PTX. Datagrundlaget omfatter to randomiserede fase III-studier: DG04, hvor T-DXd er sammenlignet med RAM + PTX, og RAINBOW, hvor RAM + PTX er sammenlignet med placebo + PTX. Den relative effekt af T-DXd i forhold til PTX er således estimeret ved en indirekte sammenligning (Bucher-analyse) med RAM + PTX som anker.

I DG04-studiet var den mediane samlede overlevelse 14,7 måneder i T-DXd-armen og 11,4 måneder i RAM + PTX-armen, svarende til en forskel på 3,3 måneder og en hazard ratio (HR) på 0,70 (95 % CI: 0,55; 0,90). I studiet modtog 26 % af patienterne i RAM + PTX-armen HER2-rettet behandling efter progression, hvilket ikke var en mulighed i

RAINBOW og heller ikke er standard i dansk klinisk praksis. Der justeres derfor for overkrydsning ved *rank-preserving structural failure time model* (RPSFTM) uden re-censurering. Efter overkrydsningsjustering estimeres HR til [redacted] (95 % CI: [redacted]; [redacted]). Andelen af patienter i live efter 12 måneder var 8,7 %-point højere i T-DXd-armen sammenlignet med RAM + PTX-armen.

Den mediane progressionsfri overlevelse (PFS) var 6,7 måneder i T-DXd-armen og 5,6 måneder i RAM + PTX-armen, svarende til en forskel på 1,1 måned og en HR på 0,74 (95 % CI: 0,59; 0,92). Andelen af progressionsfri patienter efter 6 måneder var 11,1 %-point højere i T-DXd-armen.

I RAINBOW-studiet var den mediane samlede overlevelse (OS) 9,6 måneder i RAM + PTX-armen og 7,4 måneder i placebo + PTX-armen, svarende til en forskel på 2,2 måneder og en HR på 0,81 (95 % CI: 0,68; 0,96). Andelen af patienter i live efter 12 måneder var 10 %-point højere i RAM + PTX-armen. Den mediane PFS var 4,4 måneder i RAM + PTX-armen og 2,9 måneder i placebo + PTX-armen, svarende til en forskel på 1,5 måned og en HR på 0,64 (95 % CI: 0,54; 0,75). Andelen af patienter uden progression efter 6 måneder var 19 %-point højere i RAM + PTX-armen.

Bucher-analysen indikerer, at T-DXd er bedre end PTX for både PFS (HR [redacted]; 95 % CI: [redacted]; [redacted]) og OS (HR [redacted]; 95 % CI: [redacted]; [redacted]). Resultatet er forbundet med væsentlig usikkerhed, da sammenligningen er baseret på studier med forskelle i patientpopulationerne, herunder forskelle i histologi og tumorlokation samt forskel i HER2-overekspression, som var et krav i DG04 men ikke i RAINBOW. Studierne er desuden gennemført med ca. 10 års mellemrum, hvilket medfører forskelle i 1. linjebehandling. Alle disse forhold kan potentielt påvirke behandlingseffekten, men det har ikke været muligt at justere for dem. Endvidere baseres Bucher-analysen på en antagelse om proportionale hazards i både DG04 og RAINBOW. Det vurderes at antagelsen om proportionale hazards er usikker, særligt for RAINBOW-studiet.

Forskellene mellem studierne vanskeliggør en sammenligning af sikkerhedsdata. I DG04 var T-DXd associeret med en højere forekomst af gastrointestinale og hæmatologiske bivirkninger samt interstitiel lungesygdom (ILD) (ca. 14 %), som kan være alvorlig. Taxanbaseret behandling er derimod i højere grad associeret med neuropati. Samlet set er bivirkningsprofilerne forskellige, og den kliniske betydning heraf er forbundet med usikkerhed.

Vurderingen af helbredsrelateret livskvalitet (HRQoL) er baseret på EQ-5D-5L- og EQ-5D-VAS-data fra DG04. HRQoL fremstår overordnet opretholdt under behandling med T-DXd, men datagrundlaget er begrænset, og der foreligger ikke direkte data for den relevante komparator. Resultaterne kan desuden være påvirket af studiets open-label-design, hvilket indebærer en risiko for, at besvarelserne er påvirkede af patienternes forventning til behandlingseffekten.

Omkostningseffektivitet

Medicinrådets hovedanalyse er en *cost-utility*-analyse baseret på en *partitioned survival model* til at estimere omkostningseffektiviteten af T-DXd sammenlignet med standard of care (SoC). For SoC anvendes effekten af PTX som proxy for effekten af hhv. PTX, DTX og irinotecan, som anvendes i dansk klinisk praksis.

Sygdomsforløbet for T-DXd-armen fremskrives på baggrund af observerede PFS- og OS-data for T-DXd fra DG04. Sygdomsforløbet for SoC fremskrives med PFS-data og overkrydsningsjusterede OS-data for RAM + PTX fra DG04, hvorefter kurverne nedjusteres med HR mellem RAM + PTX og PTX for PFS og OS fra RAINBOW med henblik på at fjerne effekten af RAM.

Medicinrådet vurderer, at to parametriske ekstrapolationsmodeller for OS i T-DXd-armen er lige klinisk plausible. Derfor præsenteres resultatet af Medicinrådets analyse som to scenarier, der adskiller sig ved andelen af langtidsoverlevere:

- **Scenarie 1:** OS fremskrives med en generaliseret gamma-fordeling, der estimerer 3- og 5-års rater på hhv. 16 % og 5 %
- **Scenarie 2:** OS fremskrives med en gamma-fordeling, der estimerer tilsvarende rater på hhv. 12 % og 2 %.

De inkrementelle omkostninger af T-DXd sammenlignet med SoC estimeres i begge scenarier til ca. [redacted] DKK. I scenarie 1 estimeres QALY-gevinsten til ca. 0,6 QALY. Det svarer til en inkrementel omkostningseffektivitetsratio (ICER) på ca. [redacted] DKK pr. QALY. Resultaterne af scenarie 1 er præsenteret i Tabel A. I scenarie 2 estimeres QALY-gevinsten til ca. 0,5 QALY, svarende til en ICER på ca. [redacted] DKK pr. QALY. Resultaterne af scenarie 2 er præsenteret i Tabel B.

Resultatet er behæftet med væsentlige usikkerheder relateret til det kliniske datagrundlag (indirekte sammenligning) og fremskrivningsmetode.

Ansøgers anvendte metode til fremskrivning af PFS- og OS-forløb er ikke entydigt den mest valide, da alternative tilgange med andre underliggende antagelser også kunne have været anvendt. Ingen af metoderne kan dog anses for entydigt mere valide end de øvrige, hvorfor ansøgers metode anvendes i begge af Medicinrådets to scenarier. Medicinrådet har testet betydningen i følsomhedsanalyser: 1) ved brug af HR fra Bucher-analysen, hvor T-DXd-armen fortsat baseres på DG04, og PTX-armen estimeres ved at anvende HR på T-DXd-armen, 2) ved direkte fremskrivning af data fra PTX-armen i RAINBOW og 3) ved direkte fremskrivning af data fra RAM + PTX-armen i DG04.

Resultatet af hovedanalysen er robust over for anvendelse af HR fra Bucher-analysen, mens det er følsomt over for anvendelse af separat ekstrapolering af hhv. T-DXd-armen fra DG04 og PTX-armen fra RAINBOW, hvor ICER falder med ca. [redacted] DKK/QALY i scenarie 1 og [redacted] DKK/QALY i scenarie 2, samt overfor anvendelse af separat ekstrapolering af hhv. T-DXd-armen og RAM + PTX-armen fra DG04, hvor ICER stiger med ca. [redacted] DKK/QALY i scenarie 1 og [redacted] DKK/QALY i scenarie 2.

Derudover er resultatet i høj grad følsomt over for ændringer i valg af parametrisk ekstrapolationsmodel for OS i T-DXd-armen. Dette ses ved, at ICER stiger til ca. [redacted]

DKK/QALY, når andelen af patienter i live ændres til ca. 10 % ved år tre (vs. 16 % i scenarie 1 og 12 % i scenarie 2) og ca. 0,2 % ved år fem (vs. 5 % i scenarie 1 og 2 % i scenarie 2). Resultatet er også følsomt overfor ændring i kropsvægt ift. dosering af T-DXd, da ICER stiger til ca. [redacted] DKK/QALY i scenarie 1 og [redacted] DKK/QALY i scenarie 2, når kropsvægten ændres fra 67,7 kg til [redacted] kg. Resultatet er robust over for øvrige ændringer, herunder ændringer i nytteværdier.

Tabel A. Resultatet af Medicinrådets scenarie 1, diskonterede tal

	T-DXd	SoC	Forskel
Totale omkostninger	[redacted]	[redacted]	[redacted]
Totale leveår	1,66	0,96	0,70
Totale QALY	**1,34**	**0,77**	**0,57**

Forskel i omkostninger pr. vundet leveår	**Beregnet med AIP: 813.806 DKK** **Beregnet med SAIP: [redacted] DKK**
Forskel i omkostninger pr. vundet QALY (ICER)	**Beregnet med AIP: 998.575 DKK** **Beregnet med SAIP: [redacted] DKK**

Tabel B. Resultatet af Medicinrådets scenarie 2, diskonterede tal

	T-DXd	SoC	Forskel
Totale omkostninger	[redacted]	[redacted]	[redacted]
Totale leveår	1,51	0,96	0,55
Totale QALY	**1,23**	**0,77**	**0,46**

Forskel i omkostninger pr. vundet leveår	**Beregnet med AIP: 1.033.016 DKK** **Beregnet med SAIP: [redacted] DKK**
Forskel i omkostninger pr. vundet QALY (ICER)	**Beregnet med AIP: 1.244.288 DKK** **Beregnet med SAIP: [redacted] DKK**

Alternativ aftale

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

Budgetkonsekvenser

Medicinrådet estimerer, at anvendelse af T-DXd vil resultere i regionale budgetkonsekvenser på ca. [redacted] DKK i år 5 i begge scenarier. Er analysen udført med AIP, bliver budgetkonsekvenserne ca. 18,4 mio. DKK i år 5.

Indholdsfortegnelse

1. Baggrund 14
1.1 Om vurderingen 14
1.2 HER2-positiv adenokarcinom i mavesæk og mavemund 14
1.3 Trastuzumab deruxtecan (T-DXd) 17
1.4 Nuværende behandling 17

2. Sundhedsøkonomisk model 18
2.1 Analysetype 18
2.2 Modeltype og modelstruktur 19
2.3 Grundantagelser 19

3. Effekt og sikkerhed 20
3.1 Litteratursøgning 20
3.2 Kliniske studier 21
3.2.1 DESTINY-Gastric04 [10] 23
3.2.2 RAINBOW [15] 24
3.3 Population, intervention, komparator og effektmål 25
3.3.1 Population 25
3.3.2 Intervention 28
3.3.3 Komparator 29
3.3.4 Efterfølgende behandling 31
3.3.5 Effektmål 32
3.4 Sammenligning af effekt 33
3.4.1 Analysemetode 33
3.4.2 Oversigt over effektestimater 34
3.4.3 Progressionsfri overlevelse 36
3.4.4 Samlet overlevelse 40
3.5 Sammenligning af sikkerhed 47
3.6 Usikkerheder i datagrundlaget for klinisk effekt og sikkerhed 52

4. Fremskrivning af patientbevægelser 53
4.1 Fremskrivning ved brug af parametriske ekstrapolationsmodeller 53
4.1.1 Fremskrivning af behandlingsvarighed 53
4.2 Opsummering og validitet af fremskrevne patientbevægelser 55

5. Helbredsrelateret livskvalitet 58
5.1 Inkluderede instrumenter for HRQoL 58
5.1.1 EQ-5D-5L og EQ-VAS 58
5.1.1.1 Instrument og studiedesign 58
5.1.1.2 Dataindsamling 58
5.1.1.3 Resultater 59
5.1.2 Medicinrådets vurdering af resultaterne for helbredsrelateret livskvalitet 60

5.2 Nytteværdier 60
5.2.1 Grundlag for beregning af nytteværdier 60
5.2.2 Beregning af nytteværdier 61
5.2.3 Resultater for nytteværdier 61
5.2.4 Medicinrådets vurdering af nytteværdier 62

6. Omkostninger 62
6.1 Lægemiddelomkostninger 63
6.1.1 Lægemiddelomkostninger til efterfølgende behandlinger 65
6.2 Hospitalsomkostninger 66
6.2.1 Administrationsomkostninger 66
6.2.2 Behandlingsmonitorering 66
6.2.3 Uønskede hændelser 68
6.3 Patientomkostninger 70

7. Opsummering af ændringer fra ansøgers sundhedsøkonomiske analyse til Medicinrådets analyse 72

8. Resultat af den sundhedsøkonomiske analyse 73
8.1 Resultat af Medicinrådets analyse ved en alternativ aftale 75
8.2 Medicinrådets følsomhedsanalyser 76

9. Væsentligste usikkerheder i den sundhedsøkonomiske analyse 81

10. Budgetkonsekvenser 82
10.1 Estimat af patientantal og patientoptag 82
10.2 Resultat af budgetkonsekvensanalysen 82

11. Referencer 84

12. Sammensætning af fagudvalg 87

13. Versionslog 88

14. Bilag 89
14.1 Studier inkluderet i ansøgers NMA 89
14.2 Efterfølgende behandling 91
14.3 Responsrater 95
14.4 Schoenfeld residualplots og Log-kumulative hazards 96
14.4.1 Schoenfeld residualplots of Log-kumulative harzards for PFS fra DG04 og RAINBOW 96
14.4.2 Schoenfeld residualplots of Log-kumulative harzards for OS fra DG04 og RAINBOW 99
14.5 Alvorlige uønskede hændelser 103
14.6 Forestplot fra RAINBOW for univariate subgruppeanalyser af OS 105

14.7 Beskrivelse af EQ-5D-5L 105
14.8 Besvarelsesandele for EQ-5D-5L i DG04 106
14.9 Resultater for EQ-5D-5L i DG04 109
14.10 Resultater for EQ-VAS i DG04 111
14.11 Parametriske fordelinger PFS, OS og TTD for RAM + PTX fra DG04 112
14.12 TEAEs for nuværende standardbehandling 113

Om Medicinrådets anbefalinger

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

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

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

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

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

Forpersonen for fagudvalget fremlægger sammen med sekretariatet rapporten for Rådet.

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

Læs mere om Medicinrådets proces og metode for vurdering af nye lægemidler på www.medicinraadet.dk. Se fagudvalgets sammensætning på side 87.

Begreber og forkortelser

AE	*Adverse events (uønskede hændelser)*
AIP	*Apotekernes indkøbspris*
BSA	*Body Surface Area (kropsoverflade)*
CI	*Konfidensinterval (Confidence Interval)*
CNS	*Centralnervesystem (Central Nervous System)*
CPS	*Combined Positive Score*
CR	*Komplet respons (Complete Response)*
DCO	*Data cut-off*
DCR	*Sygdomskontrolrate (Disease Control Rate)*
DEGC	*Dansk EsophagoGastrisk Cancer Gruppe*
DRG	*Diagnose-relaterede grupper (Diagnosis-Related Groups)*
DTX	*Docetaxel*
EMA	*Det Europæiske Lægemiddelagentur (European Medicines Agency)*
EPAR	*European Public Assessment Report*
EORTC QLQ-C30	*European Organisation for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire Core 30*
HR	*Hazard ratio*
HRQoL	*Helbredsrelateret livskvalitet (Health-Related Quality of Life)*
ICER	*Incremental Cost Effectiveness Ratio*
INV	*Investigator vurderet (Investigator-assessed)*
IQR	*Interquartile range*
ITC	*Indirekte sammenligning (Indirect Treatment Comparison)*
ITT	*Intention-to-treat*
KM	*Kaplan-Meier*
LMM	*Lineær mixed model (Linear Mixed Model)*
MAR	*Missing at random*
MedDRA	*Medical Dictionary for Regulatory Activities*
NE	*Not estimable / Ikke estimerbar*
OR	*Odds ratio*
PICO	*Population, intervention, komparator og effektmål (Population, Intervention, Comparator and Outcome)*

PGI-C	*Patient Global Impression of Change*
PGI-S	*Patient Global Impression of Severity*
PP	*Per protocol*
PR	*Delvis respons (Partial Response)*
PSA	*Probabilistisk følsomhedsanalyse*
PTX	*Paclitaxel*
QALY	*Kvalitetsjusteret leveår*
RAM	*Ramucirumab*
RCT	*Randomiseret kontrolleret studie (Randomised Controlled Trial)*
RECIST	*Response Evaluation Criteria In Solid Tumors*
RDI	*Relativ dosisintensitet (Relative Dose Intensity)*
RR	*Relativ risiko*
RPSFTM	*Rank Preserving Structural Failure Time Model*
SAIP	*Sygehusapotekernes indkøbspris*
SmPC	*Summary of Product Characteristics*
SoC	*Standard of Care*
TEAE	*Treatment-Emergent Adverse Event*
TTD	*Time to treatment discontinuation (tid til behandlingsophør)*
VEGF	*Vascular Endothelial Growth Factor*

1. Baggrund

1.1 Om vurderingen

Medicinrådet har vurderet trastuzumab deruxtecan (T-DXd, Enhertu) til behandling af voksne patienter med fremskredent HER2 positivt adenokarcinom i ventriklen (mavesækken) eller den gastroøsofageale overgang (mavemunden, GEJ), som tidligere har fået et trastuzumab-baseret regime.

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

Daiichi Sankyo fik markedsføringstilladelse til indikationen i Europa den 12. december 2022 baseret på fase II-data fra DESTINY-Gastric02, understøttet af DESTINY-Gastric01. Senere fase III-data fra DESTINY-Gastric04 er anvendt i forbindelse med fornyelse af markedsføringstilladelsen, men indgik ikke i grundlaget for den oprindelige godkendelsesbeslutning.

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

1.2 HER2-positiv adenokarcinom i mavesæk og mavemund

Kræft i den øvre gastrointestinal kanal (ECV) inddeles efter tumorlokalisation i henholdsvis mavesækken, GEJ og spiserøret. Ifølge årsrapporten fra Dansk EsophagoGastrisk Cancer Gruppe (DEGC) blev der i 2024 registreret 310, 643 og 299 nye tilfælde af henholdsvis kræft i mavesæk, GEJ og spiserør [1].

Histologisk inddeles sygdommen i planocellulære karcinomer og adenokarcinomer. Planocellulære karcinomer er hyppigst lokaliseret i den øvre og midterste del af spiserøret, mens adenokarcinomer primært forekommer i mavesæk, GEJ eller den nedre del af spiserøret (sidstnævnte klassificeres ofte sammen med GEJ).

ECV adenokarcinomer forekommer hyppigere hos mænd end hos kvinder. Kendte risikofaktorer for adenokarcinomer i GEJ omfatter gastroøsofageal refluks og Barretts øsofagus. For adenokarcinomer i mavesækken er infektion med *Helicobacter pylori* en væsentlig risikofaktor og forekommer hos størstedelen af patienterne [2].

Gennemsnitsalderen ved diagnosetidspunktet for patienter med ECV adenokarcinomer var i 2022 71 år (spænd: 34–95 år) [1]. Upublicerede data fra Rigshospitalet (n=543; 2016–2021) indikerer, at medianalderen ved opstart af livsforlængende behandling er 64,6 år (spænd: 27–91 år).

De hyppigste symptomer ved sygdommen er synkebesvær, opkastninger, træthed, kvalme og betydeligt vægttab. Derudover kan patienterne opleve trykken eller brændende fornemmelse i thorax eller øvre abdomen. Anæmi som følge af tumorblødning kan forekomme [3].

Andelen af danske patienter med ECV-cancer som har påbegyndt systemisk livsforlængende behandling og er i live ét år efter behandlingsstart, var i 2023 på landsplan 45,6 % (95 % CI: 39,5; 51,7) [1]. Dette afspejler, at mindre end halvdelen af patienterne med metastatisk sygdom er i live ét år efter behandlingsstart. Overlevelsen har været svagt stigende i de senere år [1], hvilket blandt andet kan tilskrives introduktionen af immunterapi i 1. linje til patienter med PD-L1-positive tumorer (PD-L1 CPS ≥ 5).

Ved kræft i mavesæk og spiserør har en række biomarkører betydning for behandlingsvalget, herunder PD-L1, HER2 og MMR/MSI- og Claudin 18.2-status. HER2-status anvendes til at identificere patienter, der kan have gavn af HER2-målrettet behandling, idet overekspression af HER2 er forbundet med øget tumorvækst og følsomhed over for anti-HER2-terapier. Omkring 20 % af patienterne med adenokarcinom i mavesæk eller mavemund er positive for HER2 *(human epidermal growth factor receptor 2*) [4]. HER2 er en receptor på celleoverfladen, som regulerer cellevækst. Overekspression eller amplifikation af *ERBB2*-genet kan føre til øget signalering og ukontrolleret celledeling og anvendes derfor som en prædiktiv biomarkør for HER2-målrettet behandling [5]. Disse patienter kan tilbydes trastuzumab i 1. linje i kombination med kemoterapi, hvilket har vist en forbedring i overlevelsen [6–8]. PD-L1-ekspression anvendes som prædiktiv biomarkør for effekt af immunterapi og indgår i vurderingen af, hvilke patienter der kan have gavn af behandling med immuncheckpoint-hæmmere. MMR/MSI-status anvendes ligeledes som prædiktiv biomarkør, hvor tumorer med *deficient mismatch repair* (dMMR) eller høj mikrosatellitinstabilitet (MSI-H) er associeret med øget sandsynlighed for respons på immunterapi og dermed kan have betydning for valg af systemisk behandling. Claudin 18.2 (CLDN18.2)-ekspression anvendes som prædiktiv biomarkør for effekt af den CLDN18.2-rettede antistofbehandling zolbetuximab i 1. linje ved lokalt avanceret inoperabel eller metastatisk HER2-negativ sygdom. Samlet bidrager disse biomarkører til en mere individualiseret behandlingstilgang.

På baggrund af antagelserne i Tabel 1 estimerer ansøger, at ca. 30 patienter årligt vil være kandidater til behandling med T-DXd i 2. eller senere linje efter tidligere trastuzumab-baseret behandling. Det forventes, at T-DXd vil være fuldt implementeret i løbet af det første år efter ibrugtagning jf. Tabel 2.

Tabel 1. Estimeret patientantal

Kræft			%	N	Reference
Mavesæk	Incidens	Opgørelse fra 2024		310	DEGC årsrapport 2025 [1]
	Stadie	Stadie IV	44 %	137	
Spiserør (inklusiv GEJ)	Incidens	Opgørelse fra 2024		643	
	Stadie	Stadie IV	37 %	240	
Mavesæk/spiserør, metastatisk adenokarcinom				377	
HER2-testrate			100 %	377	Antagelse
HER2-positiv		HER2-positiv rate	20 %	75	Antagelse baseret på [4] og Medicinrådets tidligere vurdering [9]
1. linjebehandling		HER2-targeteret behandling i 1. linje	95 %	71	Antagelse baseret på ansøgers kliniske ekspert
2. linjebehandling		Andel som er egnet til 2. linjebehandling	53 %	38	
T-DXd egnethed		Forventeligt behandlet med T-DXd i 2. linje	80 %	30	

Tabel 2. Forventet antal patienter og patientoptag ved implementering af interventionen

	År 1	År 2	År 3	År 4	År 5
Forventet antal patienter	30	30	30	30	30
Patientoptag	100 %	100 %	100 %	100 %	100

1.3 Trastuzumab deruxtecan (T-DXd)

T-DXd (Enhertu) er et HER2-rettet antistof-lægemiddel-konjugat. Lægemidlet er godkendt som monoterapi til voksne patienter med fremskreden HER2-positiv kræft i mavesækken eller GEJ, som tidligere har modtaget et trastuzumab-baseret behandlingsregime. Dokumentationen for effekt og sikkerhed tager udgangspunkt i DESTINY-Gastric04 (DG04)-studiet [10]. T-DXd administreres i henhold til EMA-godkendt doseringsregime som intravenøs infusion [11].

T-DXd består af trastuzumab konjugeret til en topoisomerase-1-hæmmer (deruxtecan) i en drug-antibody ratio på 8:1. Virkningen sker ved, at T-DXd binder sig specifikt til celler, som har proteinet HER2 på overfladen (HER2-positive), hvorefter lægemidlet internaliseres, og deruxtecan frigives intracellulært. Dette medfører DNA-skade og celledød. Efter frigivelse kan deruxtecan desuden diffundere over cellemembraner til nærliggende celler og dermed inducere celledød i disse [11].

T-DXd administreres intravenøst i en dosis på 6,4 mg/kg legemsvægt, givet som intravenøs infusion én gang hver 3. uge (21-dages cyklus) indtil sygdomsprogression eller uacceptabel toksicitet. Håndtering af bivirkninger kan nødvendiggøre midlertidig behandlingspause, dosisreduktion eller permanent seponering af T-DXd [11]. Retningslinjer for dosisreduktion ved bivirkninger er [11]:

- Første dosisreduktion – 5,4 mg/kg
- Anden dosisreduktion – 4,4 mg/kg
- Behov for yderligere dosisreduktion – seponer behandlingen

T-DXd-dosis må ikke optrappes igen, efter dosis er blevet reduceret.

EMA har godkendt T-DXd til flere andre indikationer, som fremgår af EMAs hjemmeside: Enhertu - opinion on variation to marketing authorisation | European Medicines Agency (EMA). Medicinrådet har vurderet flere TDX-d indikationer bl.a. til brystkræft. Medicinrådets anbefalinger fremgår af hjemmesiden: Medicinrådet - Anbefalinger og behandlingsvejledninger

1.4 Nuværende behandling

Behandlingsformålet ved avanceret eller metastatisk adenokarcinom i mavesækken eller GEJ med ikke-kurabel sygdom er at forlænge overlevelsen, forsinke sygdomsprogression og bevare patienternes livskvalitet. Valget af behandling afhænger af patientens almentilstand samt baseret på tumorens behandlingsrelevante biomarkører, herunder HER2-status, PD-L1-ekspression og Claudin18.2-status [12].

Hos patienter med HER2-positiv sygdom, som er egnede til kemoterapi, er 1. linjebehandling trastuzumab i kombination med platin og fluoropyrimidin eventuelt i kombination med immunterapi (pembrolizumab) afhængigt af PD-L1-status [12].

Senere behandlingslinjer kan omfatte yderligere kemoterapi [12].

Ved sygdomsprogression under eller efter 1. linjebehandling kan patienter i fortsat god almentilstand modtage 2. linjebehandling med irinotecan eller en taxanbaseret kemoterapi som docetaxel (DTX) eller paclitaxel (PTX) [12], i følgende dosering og administrationsfrekvens med mulighed for dosisreduktion i alle regimer:

- PTX: 80 mg/m^2 (i.v.) på dag 1, 8, og 15 i en 28-dages serie
- DTX: 75 mg/m^2 (i.v.) én gang hver 3. uge
- Irinotecan: 150-300 mg/m^2 (i.v.) én gang hver 3. uge

Ansøger antager, at 83 % patienter i dag behandles med taxanbaseret kemoterapi. I dansk klinisk praksis anses DTX og PTX som ligeværdige og gives med lidt variation på tværs af landet. For nogle patienter foretrækkes PTX, da det har en bedre toksicitetsprofil, mens DTX for andre er det fortrukne valg, da det kun skal gives hver 3. uge. Detaljer og antagelser vedr. dosering af 2. linjebehandling, der indgår i den videre vurdering og den sundhedsøkonomiske model, er beskrevet i afsnit 3.3.3.

Det bemærkes, at komparator i studiet DG04 er ramucirumab (RAM) i kombination med PTX (RAM + PTX). RAM + PTX har tidligere været en del af dansk klinisk praksis efter en betinget anbefaling fra Medicinrådets forgænger KRIS, baseret på resultaterne fra RAINBOW-studiet. Anbefalingen skete i 2016 som 2. linjebehandling til en subpopulation af patienter med adenokarcinom i GEJ. Anbefalingen var betinget af efterfølgende indsamling af overlevelsesdata fra dansk klinisk praksis [13]. Ved den efterfølgende opfølgning, hvor vurderingsansvaret var overgået til Medicinrådet, blev det vurderet, at de observerede overlevelsesdata ikke svarede til effekten set i RAINBOW-studiet, hvorfor anbefalingen bortfaldt [14]. De danske opfølgningsdata (ikke publiceret) viste en median OS på 7,2 måneder (95 % CI: 3,9; 10,4) blandt 58 patienter behandlet med RAM + PTX. Dette var lavere end den mediane OS observeret i RAM + PTX-armen i RAINBOW-studiet (n = 248), som var 9,6 måneder (95 % CI: 8,5; 10,8) [15]. Der indgik ikke en komparatorgruppe i opfølgningen, og det er derfor ikke muligt at vurdere den relative effekt af RAM + PTX på baggrund af de danske data alene. De danske opfølgningsdata giver således ikke et entydigt grundlag for at vurdere overførbarheden af de relative effektestimater fra RAINBOW til dansk klinisk praksis.

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 T-DXd sammenlignet med *standard of care* (SoC).

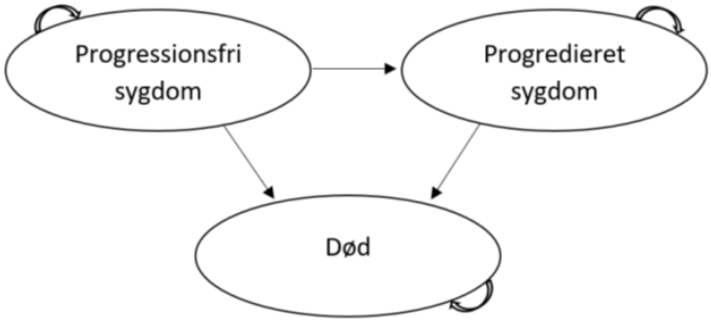
For SoC anvendes effekten af PTX som proxy for effekten af hhv. PTX, DTX og irinotecan, som anvendes i dansk klinisk praksis.

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 (PF), progredieret sygdom (PD) og død, se Figur 1. Alle patienter starter i PF, hvorfra patienterne over tid bevæger sig til stadiet død med mulighed for at tilbringe tid i stadiet PD undervejs. Fra PD kan patienterne udelukkende bevæge sig til det absorberende stadie død.

Tid i hvert stadie estimeres på baggrund af fremskrevne PFS- og OS-data fra hhv. DG04 [10] og RAINBOW [15], se afsnit 3.4.



Figur 1. Illustration af strukturen i den sundhedsøkonomiske model

Fremskrivning af hhv. PFS- og OS-data beskrives i afsnit 3.3.1 og 3.4.4, mens fremskrivning af behandlingsvarighed beskrives i afsnit 4.1.1.

Gennemsnitligt ophold i de enkelte helbredsstadier samt beskrivelse af den samlede validitet af patientbevægelserne fremgår af afsnit 4.2.

Medicinrådets vurdering af modeltype og modelstruktur
Medicinrådet anvender ansøgers valg af modeltype og modelstruktur.

2.3 Grundantagelser

I den sundhedsøkonomiske analyse anvendes et begrænset samfundsperspektiv. Den gennemsnitlige alder for patienterne ved opstart af behandling er [redacted] år, og den anvendte tidshorisont i den sundhedsøkonomiske analyse er 10 år. I analysen fremskrives der ikke efter 10 år, da tidshorisonten vurderes tilstrækkelig til at opfange alle relevante forskelle i omkostninger og effekter mellem de to behandlingsarme.

Ansøger anvender en cykluslængde på 1 uge, og anvender derfor ikke halvcyklus-korrektion. Ansøger har anvendt en årlig diskonteringsrate på 3,5 % samt aldersjusteret nytteværdier (se afsnit 5.2), jf. Medicinrådets metodevejledning.

Ansøger justerer ikke for baggrundsdødelighed, idet dødeligheden i patientpopulationen er højere end i baggrundsbefolkningen.

Medicinrådets vurdering af grundantagelser
Medicinrådet er enige i ansøgers grundantagelser, men som beskrevet i afsnit 1.2 vurderer Medicinrådet, at medianalderen i dansk klinisk praksis er 65 år ved behandlingsopstart. Medicinrådet ændrer derfor startalderen i modellen fra mediant [redacted] år til 65 år (se afsnit 7). Når startalderen øges, vil en eventuel korrektion for baggrundsdødelighed i de estimerede kurver indtræffe tidligere, ligesom aldersjustering af nytteværdierne vil tage udgangspunkt i en højere startalder. I indeværende analyse har justering for baggrundsdødelighed ikke betydning grundet patienternes dårlige prognose, og aldersjustering forventes ikke at have væsentlig betydning, da der kun er tale om en justering på ca. [redacted] år.

Effektestimater, som anvendes i den sundhedsøkonomiske analyse, er fortsat baseret på studiedata fra DG04, hvor patienterne i gennemsnit var [redacted] år ved studiestart. Forskellen mellem studiedata og patienter i dansk klinisk praksis forventes ikke at have betydning for overførbarheden.

3. Effekt og sikkerhed

3.1 Litteratursøgning

Der foreligger ikke studier, hvor T-DXd er sammenlignet med nuværende dansk klinisk praksis. Ansøger har derfor gennemført en systematisk litteratursøgning (SLR) med henblik på at identificere relevante studier til en indirekte sammenligning. På baggrund af den identificerede litteratur vurderer ansøger, at RAINBOW-studiet udgør det mest relevante sammenligningsgrundlag mellem T-DXd evalueret i DG04 og nuværende dansk klinisk praksis, hvor PTX anvendes. DG04 og RAINBOW er således udgangspunktet for vurderingen. Da sammenligningen er indirekte og forbundet med metodiske usikkerheder, har ansøger suppleret analysen med en netværksmetaanalyse (NMA) som foruden RAINBOW inkluderer yderligere 11 studier, der alle undersøger effekten af kemoterapi i 2. behandlingslinje. En tabel med den fulde liste af studierne som indgår i NMA'en fremgår af bilag 14.1.

3.2 Kliniske studier

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

Tabel 3. Studiekarakteristika for DESTINY-Gastric04 [10] og RAINBOW [15]

Studienavn [NCT-nummer]	Population	Intervention	Komparator	Effektmål og opfølgningstid	Anvendt i den sundhedsøkonomiske analyse
DESTINY-Gastric04 (DG04), [NCT04704934]	• Patologisk dokumenteret, inoperabel, lokalt avanceret, recidiverende eller metastatisk mavekræft eller kræft i GEJ • Progredieret under eller efter 1. linjebehandling med et trastuzumab-holdigt regime • HER2-positiv status (defineret som IHC 3+ eller IHC 2+/ISH+) • ECOG PS 0 or 1	T-DXd i.v. med en dose på 6,4 mg/kg hver 3. uge indtil progression	RAM 8 mg/kg på dag 1 og 15 i hver 28-dages cyklus PTX 80 mg/m2 i.v. på dag 1, 8 og 15 i hver 28-dages cyklus	**Primært endepunkt** Samlet overlevelse (OS): Median opfølgningstid 16,8 måneder (T-DXd) vs 14,4 måneder (RAM + PTX) **Sekundære endepunkter:** Progressionsfri overlevelse (PFS) vurderet af investigator iht. RECIST (v. 1.1.) Mediane opfølgningstid 13,7 måneder (T-DXd) vs 8,5 måneder (RAM + PTX) **Andre endepunkter:** Objektiv responsrate (ORR), responsvarighed (DoR), sygdomskontrolrate (DCR) vurderet af investigator iht. RECIST (v. 1.1)	OS og PFS
RAINBOW, [NCT02898077]	• Patienter på 18 år eller derover med fremskreden mavekræft eller kræft i GEJ	RAM 8 mg/kg i.v på dag 1 og 15 + PTX 80 mg/m²	Placebo i.v. på dag 1 og 15 + PTX 80 mg/m² i.v. på dag	**Primært endepunkt** OS	OS og PFS

Studienavn [NCT-nummer]	Population	Intervention	Komparator	Effektmål og opfølgningstid	Anvendt i den sundhedsøkonomiske analyse
	• Sygdomsprogression under eller inden for 4 måneder efter 1. linje kemoterapi (platin plus fluoropyrimidin med eller uden en anthracyklin)	i.v på dag 1, 8, 15 i hver 28-dages cyklus	1, 8, 15 i hver 28-dages cyklus	Median opfølgningstid 7,9 måneder (IQR 4,2–13,0) **Sekundære endepunkter:** PFS vurderet af investigator iht. RECIST (v. 1.1.): Mediane opfølgningstid er ikke angivet.	

Forkortelser: IHC = immunhistokemi; ISH = In situ-hybridisering; DCO = data cutoff; ECOG PS = Eastern Cooperative Oncology Group Performance Status, RAM = ramucirumab; PTX = paclitaxel

3.2.1 DESTINY-Gastric04 [10]

DESTINY-Gastric04 (DG04) er et ublindet, randomiseret fase III-studie, som undersøger effekt og sikkerhed af T-DXd sammenlignet med RAM + PTX hos voksne patienter med inoperabel eller metastatisk HER2-positiv mavekræft eller kræft i GEJ, som har haft sygdomsprogression efter trastuzumab-baseret behandling. Randomiseringen var foretaget i et 1:1-forhold, og overkrydsning var ikke mulig i studieperioden, men efter afslutning af studiet modtog 21 % af patienterne i kontrolarmen T-DXd ved progression.

Studiet blev opstartet den 21. maj 2021 og er endnu ikke afsluttet. Det seneste data cut-off (DCO) er fra 24. oktober 2024. I alt blev 494 patienter inkluderet og randomiseret til enten T-DXd (n= 246) eller RAM + PTX (n= 248). Af disse modtog 244 patienter (99,2 %) i T-DXd-armen og 233 patienter (94,0 %) i komparatorarmen mindst én dosis behandling.

Patientpopulationen består af voksne patienter med verificeret HER2-positiv inoperabel eller metastatisk sygdom efter progression ved 1. linjebehandling med trastuzumab, med god performance status (ECOG 0–1) samt tilstrækkelig knoglemarvs-, nyre- og leverfunktion samt normal blodkoagulationsfunktion inden for 14 dage før randomisering. Studiet ekskluderede blandt andet patienter med interstitiel lungesygdom, betydende kardiovaskulær sygdom, aktive CNS-metastaser eller andre alvorlige komorbiditeter. Randomisering blev stratificeret efter HER2-status efter trastuzumab-behandling (IHC 3+ vs. IHC 2+ og ISH-positiv), geografisk region (Asien (ekskl. Fastlandskina) vs. Vesteuropa vs. Fastlandskina og resten af verden) samt tid til progression under 1. linjebehandling (< 6 måneder vs. ≥ 6 måneder).

Studiets primære endepunkt var OS, som blev defineret som tiden fra randomisering til død af enhver årsag. Studiets sekundære endemål var:

- PFS, som blev defineret som tiden fra randomisering til dokumenteret sygdomsprogression iht. RECIST 1.1 vurderet af investigator
- Sikkerhed, som blev vurderet gennem hyppigheden af uønskede hændelser (AEs), alvorlige uønskede hændelser (SAEs), grad ≥ 3 behandlingsrelaterede AEs, samt andel af patienter med dosisreduktioner og behandlingsophør som følge af bivirkninger
- Helbredsrelateret livskvalitet blev vurderet i DG04 ved brug af EQ-5D-5L (generisk præferencebaseret livskvalitetsinstrument) og EQ-VAS. Derudover blev FACT-Ga (mavekræftspecifikt livskvalitetsinstrument) samt *Patient global impression of severity* (PGI-S) og *Patient global impression of change* (PGI-C) anvendt. Spørgeskemaerne blev udfyldt ved baseline (før behandling) og herefter hver 3. uge frem til dag 64, hvorefter de blev udfyldt hver 6. uge. Derudover blev de udfyldt ved sygdomsprogression og ved behandlingsophør.

Derudover blev følgende endepunkter vurderet:

- Objektiv responsrate (ORR), som blev defineret som andelen af patienter, der opnår enten komplet respons (CR) eller delvis respons (PR), hvor en responsvarighed på ≥ 4 uger.
- Responsvarighed (DoR)
- Sygdomskontrolrate (DCR) vurderet af investigator iht. RECIST (v. 1.1))

Effektanalyserne blev udført i *intention-to-treat*-populationen (ITT). Den mediane opfølgningstid for OS var ved DCO den 24. oktober 2024 på 16,8 måneder i T-DXd-armen og 14,4 måneder i RAM + PTX-armen. Den mediane opfølgningstid for PFS var 13,7 måneder i T-DXd-armen og 8,5 måneder i RAM + PTX-armen.

3.2.2 RAINBOW [15]

RAINBOW er et dobbeltblindet, placebokontrolleret, randomiseret fase III-studie, der har undersøgt effekt og sikkerhed af RAM i kombination med PTX (RAM + PTX) sammenlignet med placebo + PTX hos patienter med tidligere behandlet avanceret mavekræft eller kræft i GEJ. Der var ikke tilladt overkrydsning mellem behandlingsarmene. Randomiseringen blev foretaget i et 1:1-forhold.

Studiet startede den 23. december 2010. Det sidste DCO var den 12. juli 2013. I alt blev 665 patienter inkluderet og randomiseret til RAM + PTX (n=330) eller placebo + PTX (n=335). Blandt disse var der 4 (1,2%) patienter i RAM + PTX-armen der ikke modtog behandlingen, mens det gjaldt 5 (1,5 %) patienter i placebo + PTX-armen.

Patientpopulationen bestod af patienter med metastatisk eller lokalt avanceret inoperabel sygdom med sygdomsprogression under eller kort tid efter 1. linjebehandling med platin- og fluoropyrimidinbaseret kemoterapi. Patienterne havde god performance status (ECOG 0–1) og tilstrækkelig organfunktion. Patienter blev ekskluderet hvis de tidligere havde modtaget 1. linje-kemoterapi uden for platin/fluoropyrimidin-baserede regimer (± antracyklin), havde fået systemisk anti-angiogen behandling, eller havde ukontrolleret hypertension, betydende kardiovaskulær sygdom eller forekomst af CNS-metastaser. Randomiseringen blev stratificeret for geografisk region (region 1: Europa, Israel, Australien og USA, region 2: Argentina, Brasilien, Chile og Mexico, region 3: Japan, Sydkorea, Hong Kong, Singapore og Taiwan), tid til progression efter første dosis af 1. linjebehandling (< 6 måneder vs. ≥ 6 måneder) samt sygdomsmålbarhed (målbar vs. ikke-målbar).

Studiets primære endepunkt var OS, som blev defineret som tiden fra randomisering til død af enhver årsag. Studiets sekundære endemål var:

- PFS som blev defineret som tiden fra randomisering til dokumenteret sygdomsprogression iht. RECIST 1.1 vurderet af investigator
- Sikkerhed, som blev vurderet gennem hyppigheden af AEs, SAEs, grad ≥ 3 behandlingsrelaterede AEs, samt andel af patienter med dosisreduktioner og behandlingsophør som følge af bivirkninger
- Helbredsrelateret livskvalitet blev vurderet ved brug af EORTC QLQ-C30 og EQ-5D i RAINBOW

Derudover blev følgende endepunkter vurderet:

- ORR
- DoR
- DCR vurderet af investigator iht. RECIST (v. 1.1)

Effektanalyserne blev udført i ITT-populationen. Den mediane opfølgningstid for OS var 7,9 måneder, mens den mediane opfølgningstid for PFS ikke er angivet.

3.3 Population, intervention, komparator og effektmål

Tabel 4. Oversigt over PICO i ansøgningen og Medicinrådets vurdering af disse

	Anvendt i sammenligning af effekt og sikkerhed	Medicinrådets vurdering	Anvendt i sundhedsøkonomisk analyse
Population	HER2+ patienter med kræft i mavesæk og mavemund der har fået trastuzumab i tidligere behandlingslinje	Er overordnet sammenlignelig med population i dansk klinisk praksis	Alder opjusteres fra en median på [redacted] år til 65 år, men derudover anvendes samme data som for effekt og sikkerhed.
Intervention	T-DXd	Interventionen svarer til Medicinrådets forventning til behandling med T-DXd	Samme som effekt og sikkerhed
Komparator	PTX	Udgør én af de tre relevante kemoterapier der anvendes i dansk klinisk. PTX vurderes at være rimelig at anvende som proxy for dansk klinisk praksis.	Samme som effekt og sikkerhed
Effektmål	OS, PFS, sikkerhed og HRQoL	Er i overensstemmelse med den forventede dansk klinisk praksis.	Samme som effekt og sikkerhed

3.3.1 Population

Baselinekarakteristika er præsenteret i Tabel 5. På tværs af de to studier er populationerne sammenlignelige med hensyn til basale demografiske karakteristika, mens der også observeres forskelle i sygdomskarakteristika og sygdomsforløb. En væsentlig forskel mellem studierne er, at patienter i DG04 skulle have biopsiverificeret HER2-positiv sygdom efter progression på 1. linjebehandling med et trastuzumabholdigt regime, mens HER2-status ikke blev opgjort i RAINBOW.
Andelen af patienter med tidlig progression (< 6 måneder) under 1. linjebehandling er højere i RAINBOW (ca. 76 %) end i DG04 (ca. 25 %). Desuden har en større andel patienter i RAINBOW intestinal og diffus histologisk subtype, mens en betydelig del af histologien i DG04 ikke er rapporteret. En større andel patienter i RAINBOW har primær tumor i mavesækken (79-80 %) sammenlignet med DG04 (60-62 %). I forlængelse heraf

har patienter i RAINBOW fået gastrektomi sammenlignet med DG04, det gælder både delvis (18-24 % vs. 6-9 %) såvel som fjernelse af hele mavesækken (16-19 % vs. 8 %). Patienterne i DG04 er en smule ældre (median 63-64 år) end i RAINBOW (61 år), og andelen af mænd er generelt højere i DG04 sammenlignet med RAINBOW (76-83 % vs. 69-73 %). Derudover er der også variation mellem studiearmene, som fx andelen af mænd i DG04, hvor der er 76 % i T-DXd-armen vs. 82,7 % i RAM + PTX-armen.

Tabel 5. Patienternes baselinekarakteristika i DG04 [10] og RAINBOW [15], der indgår i den komparative analyse af effekt og sikkerhed

	DG04		RAINBOW	
Studie	**T-DXd (N=246)**	**RAM + PTX (N=248)**	**RAM + PTX (N=330)**	**Placebo + PTX (N=335)**
Mænd (%)	76,0	82,7	69	73
Medianalder (år)	63,2	64,3	61	61
Gennemsnitlig kropsvægt (kg)	67,7	67,7	-	-
Geografi (%)				
Vestlige lande	56,90	56,00	60*	60*
Asien	23,2	24,2	33	34
Resten af verden	19,9	19,8	7	6
ECOG-performance status (%)				
0	39,40	35,50	35	43
1	60,20	63,70	65	57
0 eller 1	99,60	99,2†	100	100
2	0,40	0,40	0	0
HER2-positiv (%)	100	100	-	-
Histologisk subtype (%)				
Intestinal	28	26,60	44	40
Diffus	10,20	7,70	35	40
Blandet	2,40	4	6	4
Ikke rapporteret	58,90	61,70	15‡	16‡
Tumorlokalisation (%)				
Mavesæk	62,20	60,10	80	79
Mavemund	37,80	39,90	20	21
Tilstedeværelse af primærtumor				
Tilstede	-	-	63	62
Ikke tilstede	-	-	37	38
Tid til sygdomsprogression under 1. linjebehandling (%)				
< 6 måneder	24,80	24,60	76	76

Studie	DG04		RAINBOW	
	T-DXd (N=246)	RAM + PTX (N=248)	RAM + PTX (N=330)	Placebo + PTX (N=335)
≥ 6 måneder	75,20	75,40	24	24
Målbar sygdom (%)				
Målbar	-	-	81	81
Ikke-målbar	-	-	19	19
Ophobning af væske i bughulen/ascites (%)				
Ja	-	-	39	32
Nej	-	-	61	68
Metastaser i bughinden/peritoneale metastaser (%)				
Ja	-	-	49	45
Nej	-	-	51	55
Antal metastatiske lokalisationer (%)				
0-1	29,70	30,20	-	-
0-2	-	-	63	69
≥ 2	70,30	69,80	-	-
≥ 3	-	-	37	31
Tidligere fjernelse af hele eller dele af maven/gastrektomi (%)				
Delvis fjernelse af mave	8,5	5,6	24	18
Fjernelse af hele maven	7,7	7,7	16	19
Anden	10,2	10,9	< 1	< 1

Forkortelser: ECOG = Eastern Cooperative Oncology Group

* For RAINBOW svarer Vestlige lande til region 1 (Europa, Israel, Australien og USA).
† I DESTINY-Gastric04 er ECOG PS 0 eller 1 i armen med RAM + PTX (RAM + PTX) 99,2 , fordi 0,4 af patienterne havde ECOG PS 2, og 0,4 manglede ECOG-data.
‡ For RAINBOW svarer Ikke rapporteret under histologisk subtype til studiets kategorier ”ukendt eller ikke tilgængelig”.

Medicinrådets vurdering af population

Medicinrådet vurderer, at studiepopulationerne i DG04 og RAINBOW fremstår sammenlignelige på demografiske karakteristika som alder, køn, geografi og ECOG-performance status. Alder, køn og performancestatus vurderes derudover at være i overensstemmelse med patienter, der behandles i dansk klinisk praksis.

Det bemærkes, at RAINBOW er et ældre studie initieret i 2010, mens DG04 blev initieret i 2021, og at standardbehandlingen i 1. linje ændrede sig i perioden mellem de to studier. Introduktionen af trastuzumab til HER2-positive patienter indebærer, at patienter i DG04 har modtaget HER2-rettet behandling i 1. linje og dermed er bedre behandlet, hvorimod RAINBOW hverken selekterede på eller rapporterede HER2-status og kun 8 % af patienterne havde modtaget forudgående trastuzumab. Det forventes at være forklaringen på, at andelen af patienter med tidlig progression (< 6 måneder) under 1. linjebehandling, er højere i RAINBOW sammenlignet med DG04 (75 % vs. 25 %). I dansk klinisk praksis er forventningen, at T-DXd alene er relevant for HER2-positive patienter, der tidligere har fået trastuzumab, i overensstemmelse med DG04 og indikationen. Det skal dog bemærkes, at inklusion i DG04 forudsatte biopsiverificeret HER2-positiv sygdom efter progression på 1. linjebehandling, hvorimod HER2-status i dansk klinisk praksis typisk bestemmes forud for opstart af 1. linjebehandling og ikke nødvendigvis revurderes ved progression.

For patienter med PD-L1 CPS ≥ 1 er forventningen, at patienterne derudover har fået pembrolizumab som del af 1. linjebehandlingen [16], hvilken forventes at udsætte progressionen yderligere. Det er uklart, hvordan ændringerne i valget af 1. linjebehandling påvirker behandlingseffekten af de enkelte lægemidler i 2. linje.

En større andel patienter i RAINBOW har primær tumor lokaliseret i mavesækken (80 % vs. 60 %), og fordelingen af histologiske subtyper varierer mellem studierne, herunder en højere andel med intestinal og diffus subtype i RAINBOW (40-44 % vs. 27-28 %), mens en betydelig andel (38-40 %) i DG04 ikke er klassificeret. Tumorlokationen adskiller sig i begge studier fra dansk klinisk praksis, hvor kun ca. 44 % af patienterne har tumor med primærlokation i mavesækken [1].

I dansk klinisk praksis i dag vil en endnu større andel af HER2-positive patienter have modtaget både trastuzumab og pembrolizumab i 1. linje, i tråd med resultaterne fra KEYNOTE-811-studiet [8], der viste en markant overlevelsesgevinst ved tillæg af pembrolizumab til kemoterapi og trastuzumab. Det betyder, at den population, der vil være kandidater til T-DXd i 2. linje i dansk praksis, formentlig er bedre behandlet i 1. linje sammenlignet med DG04-populationen.

Samlet set er der betydelige prognostiske forskelle mellem de to studiepopulationer i både patient- og sygdomskarakteristika samt tidligere behandling, som introducerer en usikkerhed i de videre analyser, der ikke kan retningsbestemmes.

3.3.2 Intervention

Som beskrevet i afsnit 1.3 administreres T-DXd intravenøst som infusion i en dosis på 6,4 mg/kg én gang hver tredje uge (21-dages cyklus). Tabel 6 viser dosis, dosisjusteringer i DG04 og håndteringen af disse i den sundhedsøkonomiske model.

Tabel 6. Dosering af T-DXd i DESTINY-Gastric04 (DG04) og i den sundhedsøkonomiske model

	Studie (DG04)	Sundhedsøkonomisk model
Dosis og frekvens	6,4 mg/kg (IV) hver 3. uge. Gennemsnitsvægt: 67,7 kg (fra ansøgers DG04 data on file)	6,4 mg/kg (IV) hver 3. uge. Gennemsnitsvægt: 67,7 kg (fra ansøgers DG04 data on file).
Gennemsnitlig dosis	Den gennemsnitlige relative dosisintensitet (RDI) var [redacted] %* [10], svarende til en gennemsnitlig dosis på [redacted] mg/kg	En gennemsnitlig dosis på [redacted] mg/kg svarende til en samlet dosis på 394 mg baseret på vægtfordelingen (se appendix L i ansøgningen).
Kriterier for behandlingsophør f	Sygdomsprogression eller uacceptabel toksicitet.	Sygdomsprogression eller uacceptabel toksicitet.
Behandlingsvarighed	Median TTD: [redacted] måneder (fra ansøgers DG04 data on file)	Median TTD: [redacted] måneder (ekstrapolationer baseret på DG04 ITT-analysesæt, se Tabel 16).
Dosisjustering	Startdosis for T-DXd var 6,4 mg/kg hver 3. uge (Q3W), med mulighed for dosisreduktion til 5,4 mg/kg eller 4,4 mg/kg ved klinisk signifikant og/eller uacceptabel toksicitet. En relativ dosisintensitet på [redacted] %* blev observeret (fra ansøgers DG04 data on file).	RDI på [redacted] %* fra DG04 [10].
Dosispausering	-	Ikke håndteret.

Note: *RDI = modtaget dosis / planlagt dosis.

Medicinrådets vurdering af intervention

Den anvendte dosering i DG04 er overordnet i overensstemmelse med den forventede anvendelse ved ibrugtagning i dansk klinisk praksis.

3.3.3 Komparator

I dansk klinisk praksis behandles patienter med fremskredent HER2-positivt adenokarcinom i mavesækken eller GEJ i 2. linje med PTX monoterapi, DTX- eller irinotecan monoterapi [12].

Ansøger anvender PTX monoterapi som komparator med udgangspunkt i data fra RAINBOW-studiet [15]. PTX anvendes som proxy for udvalget af behandlinger i 2. linje i dansk klinisk praksis. Doseringen som blev anvendt i RAINBOW samt doseringen anvendt i den sundhedsøkonomiske model, fremgår af Tabel 7.

Tabel 7. Dosering af PTX i RAINBOW-studiet og i den sundhedsøkonomiske model

	Studie (RAINBOW)	Sundhedsøkonomisk model*
Dosis og frekvens	80 mg/m2 (IV) på dag 1, 8, og 15 i 28-dages serier [15]. Overgang til fast dosis er ikke mulig.	80 mg/m2 (IV) hver uge i tre uger efterfulgt af én uges pause. BSA: 1,8 baseret på DG04 [10].
Gennemsnitlig dosis	80 mg/m2 med gennemsnitlig RDI på 90 % [15].	BSA fra DG04 og dosering svarer til en dosis på 142 mg. Med en RDI på 90 % [15] svarer dette til en gennemsnitlig dosis på 128 mg.
Kriterier for behandlingsophør	Indtil sygdomsprogression eller uacceptabel toksicitet.	Indtil progression.
Behandlingsvarighed	Median behandlingsvarighed var 12,0 uger (6,4–20,0) i placeboarmen (placebo + PTX) [15].	Median TTD: [redacted] måneder (ekstrapolationer baseret på RAINBOW PFS HR anvendt på TTD RAM + PTX (DG04) -armen, se Tabel 16).
Dosisjustering	Mellem cykler: Reducer dosis med 10 mg/m² i næste cyklus ved grad 4 hæmatologisk toksicitet eller grad 3 ikke-hæmatologisk PTX-relateret toksicitet (hårtab undtaget). Re-eskalering var ikke mulig. Behandlingen seponeres, hvis dosis skal reduceres til under 60 mg/m² eller ved livstruende PTX-relaterede hændelser [15].	RDI på 90 %. RDI er rapporteret til > 90 % i Roy et al. for DTX / irinotecan [22] og antages tilsvarende for PTX. Definition ikke oplyst.
Dosispausering	Dag 1: Hvis kriterier ikke er opfyldt (laboratorieværdier/toksicitet), udsættes cyklusstart og revurderes ugentligt indtil bedring. Dag 8/15: Hvis kriterier ikke er opfyldt eller ved PTX-relateret toksicitet, udelades PTX den pågældende dag (ingen dosisreduktion inden for samme cyklus). Hvis behandlingspausen bliver > 28 dage medfører det permanent seponering af PTX [15].	Ikke håndteret.

Note: *I den sundhedsøkonomiske model består effektsiden af PTX, mens omkostningssiden består af en såkaldt *"basket"* af lægemidler med PTX, DTX og irinotecan. Den beskrevne dosering for PTX vægtes derfor i overensstemmelse med ansøgers antagelse om en fordeling på 44 % PTX, 39 % DTX og 17 % irinotecan.

Medicinrådets vurdering af komparator
Medicinrådet vurderer, at PTX som monoterapi er en relevant proxy for nuværende standardbehandling i dansk klinisk praksis, hvad angår både effekt og sikkerhed.

3.3.4 Efterfølgende behandling

I både DG04- og RAINBOW-studierne modtog omkring halvdelen af patienterne systemisk behandling efter ophør af studiebehandlingen.

I DG04-studiet modtog 126 patienter i T-DXd-armen (n=246) og 118 patienter i RAM + PTX-armen (n=248) efterfølgende systemisk behandling, svarende til hhv. 51,2 % og 47,6 % af ITT-populationen. Den hyppigste efterfølgende behandling i RAM + PTX-armen var T-DXd (21,0 %), efterfulgt af irinotecan (6,5 %), nivolumab (5,6 %) og disitamab vedotin (4,8 %). I T-DXd-armen var de hyppigste efterfølgende behandlinger PTX (25,6 %), RAM (17,5 %) samt nivolumab (5,7 %) og irinotecan (6,5 %).

I RAINBOW-studiet modtog 158 patienter i RAM + PTX-armen (n=330) og 154 patienter i PTX-armen (n=335) efterfølgende systemisk behandling, svarende til hhv. 48 % og 46 % af ITT-populationen. Den hyppigste efterfølgende behandling i studiet var kemoterapi i begge arme, henholdsvis 48 % i RAM + PTX-armen og 45 % i PTX-armen. Blandt kemoterapier var irinotecan den hyppigst anvendte behandling i begge arme (38 % i RAM + PTX-armen og 35 % i PTX-armen), efterfulgt af fluorouracil (25 % vs. 22 %). Oplysninger om første efterfølgende behandling er præsenteret separat for DG04 og RAINBOW-studiet i bilag 14.2.

Da det ikke er muligt at få RAM, immunterapi (fx nivolumab) eller T-DXd i senere linjer i dansk klinisk praksis, har ansøger tilpasset antagelserne vedrørende omkostningerne til efterfølgende behandling i den sundhedsøkonomiske analyse til en dansk kontekst, jf. Tabel 8. På effektsiden har ansøger justeret for overkrydsning, da 25,8 % af patienterne i RAM + PTX-armen i DG04 fik HER2-rettet behandling (heraf fik 21 % T-DXd og 4,8 fik disitamab vedotin) i efterfølgende linjer, hvilket ikke er standard i dansk klinisk praksis, se afsnit 3.3.1 vedr. overkrydsningsjustering.

Tabel 8. Ansøgers forventning til efterfølgende behandling og antagelser vedr. efterfølgende behandling i den sundhedsøkonomiske analyse

	T-DXd (%)	SoC (%)	Gennemsnitlig behandlingsvarighed	Dosering (Dosis, frekvens og administrationsform	Eventuelle antagelser vedr. dosisjustering og pausering
Andel patienter, der modtager en efterfølgende behandling i 3. linje	50	50	-	-	-
Taxan baseret kemoterapi (PTX)*	73	17	9,37 uger (kilde: DG04 [10])	80 mg/ m^2 (i.v.) én gang ugentligt	-
Irinotecan*	27	83	13,29 uger (kilde: DG04 [10])	250 mg/m^2 (i.v.) hver 3. uge	-

*Procentsatserne angiver fordelingen af patienter, der modtager henholdsvis taxanbaseret kemoterapi og irinotecan, blandt de 50 % af patienterne, som antages at modtage systemisk efterfølgende behandling.

Medicinrådets vurdering af efterfølgende behandling

Medicinrådet anvender ansøgers antagelser vedrørende efterfølgende behandlinger, som de har tilpasset til dansk klinisk praksis i Tabel 8. Det bemærkes, at danske klinikere har erfaring med anvendelse af T-DXd i 3. behandlingslinje via individuel ansøgning til udvalgte patienter. Anvendelsen sker imidlertid ikke systematisk, og det er få patienter, for hvem behandlingen er en mulighed.

3.3.5 Effektmål

Virksomheden har indsendt data for OS, PFS (INV), ORR (INV), DoR (INV), DCR (INV), helbredsrelateret livskvalitet (EQ-5D-5L og EQ-VAS) og sikkerhedsdata.

DCO for DG04 tager udgangspunkt i seneste interim DCO den 24. oktober 2024, der giver en median opfølgningstid for OS på 16,8 måneder i T-DXd-armen og 14,4 måneder i RAM + PTX-armen. Den mediane opfølgningstid for PFS var 13,7 måneder i T-DXd-armen og 8,5 måneder i RAM + PTX-armen. For RAINBOW er der taget udgangspunkt i det finale DCO den 12. juli 2013 med en median opfølgningstid for OS på 7,9 måneder. Den mediane opfølgningstid for PFS i RAINBOW er ikke rapporteret.

Medicinrådets vurdering af effektmål

Data vedr. DoR (INV) og DCR (INV) fremgår alene af bilagene (afnist 9514.3), da Medicinrådet vurderer, at PFS og OS er dækkende for evalueringen af effekt.

3.4 Sammenligning af effekt

3.4.1 Analysemetode

Ansøger tager udgangspunkt i studiet DG04 til evaluering af effekt og sikkerhed for T-DXd, som også ligger til grund for EMAs godkendelse [11]. Da Medicinrådet ikke har anbefalet RAM + PTX, har ansøger med afsæt i deres SLR foretaget en indirekte sammenligning (ITC) af T-DXd og PTX ved anvendelse af studierne DG04 og RAINBOW. Sammenligningen er baseret på Bucher-metode, hvor den relative effekt af T-DXd vs. PTX estimeres indirekte ved at sammenholde behandlingernes respektive effekter i forhold til den fælles komparator RAM + PTX.

Da man hverken i RAINBOW eller i dansk klinisk praksis som standard har mulighed for at modtage HER2-rettet behandling i senere linjer, har ansøger justeret overlevelsesdata for RAM + PTX fra DG04 for behandlingsskift (overkrydsning). Justeringen er foretaget med RPSFTM uden re-censurering, idet 25,8 % af patienterne i RAM + PTX-armen i DG04 har modtaget HER2-rettet behandling som efterfølgende behandling, heraf fik 21 % T-DXd.

Bucher-metoden forudsætter sammenlignelighed mellem studiepopulationerne på effektmodifikatorer, og resultaterne er derfor forbundet med usikkerhed, idet der er forskelle i studiedesign og patientpopulationer mellem DG04 og RAINBOW. Metoden forudsætter desuden proportionale hazards mellem intervention og komparator i både DG04 og RAINBOW. Ansøger har indsendt test for proportionelle hazards ved Schoenfeld residualplots og log-kumulative hazards for DG04 og RAINBOW (jf. afsnit 14.4). De indsendte plots for DG04 er baseret på RAM + PTX-data justeret for overkrydsning.

Ansøger oplyser, at det ikke har været muligt at justere for potentielle effektmodifikatorer, herunder forskelle i tumorlokation.

Ud over Bucher-analysen har ansøger som supplement gennemført en netværksmetaanalyse (NMA), hvor effekten af T-DXd sammenlignes med evidens fra randomiseret fase II-III studier, hvor kemoterapi, der indgår i nuværende dansk klinisk praksis (irinotecan, PTX og DTX), er inkluderet. Også NMA-analysen sker under forudsætning af, at patientpopulationernes effektmodifikatorer er sammenlignelige på tværs af studierne, og at der er proportionale hazards. Listen over inkluderede studier fremgår af 14.1. For detaljer vedr. ansøgers NMA henvises til ansøgningen.

Medicinrådets vurdering af analysemetode
Medicinrådet vurderer, at resultatet af Buchers-analysen kan lægge til grund for vurderingen, men resultatet er forbundet med væsentlig usikkerhed, herunder:

- Anvendelsen af RPSFTM forudsætter bl.a. ensartet behandlingseffekt over tid (*common treatment effect assumption*). Denne antagelse kan ikke verificeres empirisk og kan være udfordret i den aktuelle kliniske kontekst grundet at RAM + PTX ikke er dansk klinisk praksis i dag.
- De indsendte Schoenfeld-residualplots og Log-kumulative hazards (bilag 14.4) indikerer, at de estimerede HR mellem RAM + PTX og PTX for både PFS og OS,

særligt i RAINBOW-studiet, ikke er konstante over tid. Dette bidrager til usikkerhed ved antagelsen om proportionale hazards, og HR-estimaterne for PFS og OS bør derfor fortolkes med forsigtighed, da behandlingernes relative effekt kan variere over tid.

- Betydelige forskelle i patientpopulationernes baselinekarakteristika, herunder histologi, tumorlokation og 1. linjebehandling. Forskellene i 1. linjebehandling afspejler blandt andet, at studierne er gennemført med omkring 10 års mellemrum og kan ligeledes have betydning for patienterne prognose såvel som behandlingseffekt. Blandt potentielle effektmodifikatorer indikerer subgruppeanalyser fra RAINBOW (se forestplot i bilag 14.6), at patienter med tumor i GEJ har større effekt af RAM + PTX vs. PTX på OS (HR: 0,52 (95 % CI: 0,35; 0,78)) sammenlignet med patienter med tumor i mavesækken (HR: 0,90 (95 % CI: 0,74; 1,10)). Konfidensintervallerne er dog overlappende og studiet er ikke dimensioneret til at lave endelige konklusioner baseret på subgruppeanalyser.
- Der er usikkerhed om overførbarheden af overlevelsesdata for RAM + PTX fra RAINBOW til dansk klinisk praksis, hvilket afspejles i Medicinrådets tidligere vurdering af behandlingen beskrevet i 1.4. De danske opfølgningsdata kunne ikke genskabe den overlevelseseffekt, der blev observeret i RAINBOW, men disse data er også behæftet med væsentlig usikkerhed, da de var baseret på en lille stikprøve og uden en komparator.

Selve Bucher-analysen indgår ikke i ansøgers sundhedsøkonomiske analyse. Den sundhedsøkonomiske analyse tager i stedet udgangspunkt i hazard ratioer (HR) fra RAINBOW ganget på RAM + PTX-armen fra DG04. Dette løser dog ikke de underlæggende usikkerheder omkring ovenstående antagelser, herunder proportionale hazards, der potentielt ikke er opfyldt i RAINBOW. Se afsnit 3.4.3 og 3.4.4 vedr. fremskrivningsmetode for PFS og OS.

3.4.2 Oversigt over effektestimater

Tabel 9 indeholder en oversigt over effektestimater i de individuelle studier DG04 og RAINBOW. Resultater fra den indirekte sammenligning af T-DXd vs. PTX fremgår af tabel Tabel 10 og Tabel 11.

Tabel 9. Oversigt over effektmål i DESTINY-Gastric04 [10] og RAINBOW [15]

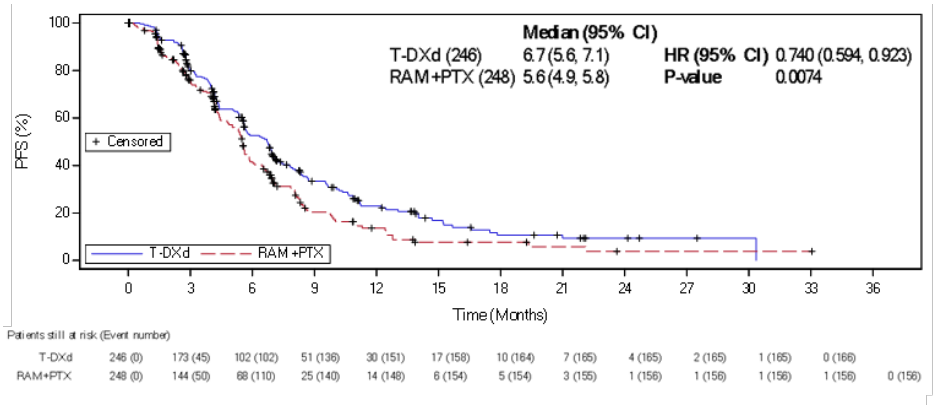
	DESTINY-Gastric04 DCO. 24. oktober 2024			RAINBOW DCO. 12. juli 2013		
Effektmål	**T-DXd N = 246**	**RAM + PTX N = 248**	**Resultat**	**RAM + PTX N= 330**	**Placebo + PTX N=335**	**Resultat**
OS						
Hændelser, n (%)	124 (50,4)	142 (57,3)	-	256 (77,6)	260 (77,6)	-
Median, mdr. (95 % CI)	14,7 (12,1; 16,6)	11,4 (9,9; 15,5)	3,3 mdr.	9,6 (8,5;10,8)	7,4 (6,3; 8,4)	2,2 mdr.
6-mdr. rate, %	83,5	74,4		72 %	57 %	15 %-point
12-mdr. rate, %	57,6	48,9	8,7 %-point	40	30	10%-point
24-mdr. rate, %	29,0	13,9	15,1 %-point	-	-	
Ujusteret HR (95 % CI)	0,70 (0,55; 0,90)			0,80 (0,68; 0,96)		
RPSFTM-justeret HR (95 % CI)	[redacted]					
PFS						
Hændelser, n (%)	166	156	-	-	-	-
Median, mdr. (95 % CI)	6,7 (5,6; 7,1)	5,6 (4,9; 5,8)	1,1 mdr.	4,4 (4,2;5,3)	2,9 (2,8; 3,0)	1,5 mdr.
6-mdr. rate, %	52,6	41,5	11,1 %-point	36	17	19 %-point
9-mdr. rate, %	-	-		22	10	12 %-point
12-mdr. rate, %	22,9	13,6	9,3 %-point	-	-	
HR (95 % CI)	0,74 (0,59; 0,92)			0,64 (0,54; 0,75)		

Forkortelser: HR = Hazard ratio; CI = konfidensinterval; RPSFTM = Rank-preserving structural failure time model; DCO = datacut-off

3.4.3 Progressionsfri overlevelse

I DG04-studiet var den progressionsfri overlevelsesrate 52,6 % efter 6 måneder og 22,9 % efter 12 måneder i T-DXd-armen, sammenlignet med 41,5 % og 13,6 % i RAM + PTX-armen. Behandling med T-DXd reducerede hazarden for sygdomsprogression med 26 % sammenlignet med RAM + PTX (HR (95 % CI): 0,74 (0,59; 0,92)).

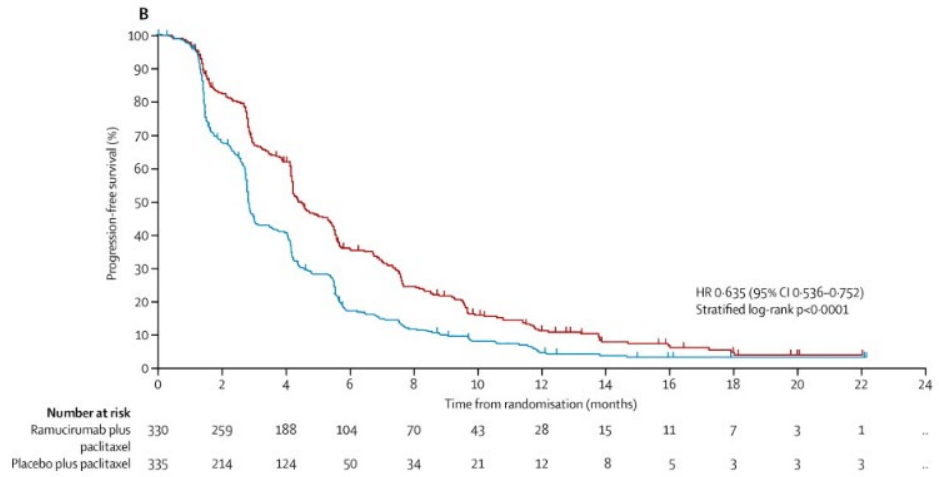
Kaplan-Meier-plots for PFS fremgår af Figur 2.



Figur 2. Kaplan-Meier kurve for PFS fra DESTINY-Gastric04 (DG04), DCO. 24. oktober 2024 [10].

I RAINBOW-studiet var den progressionsfri overlevelsesrate på 36 % efter 6 måneder og 22 % efter 9 måneder i RAM + PTX-armen, sammenlignet med hhv. 17 % og 10 % i placebo + PTX-armen. Behandling med RAM + PTX reducerede hazarden for sygdomsprogression med 36 % sammenlignet med placebo + PTX (HR (95 % CI): 0,64 (0,54; 0,75)).

Kaplan-Meier-plots for PFS fremgår af Figur 3.



Figur 3. Kaplan-Meier kurve for PFS fra RAINBOW, DCO. 12. juli 2013 [15].

Den indirekte sammenligning mellem T-DXd vs. PTX giver en HR på [redacted] ([redacted]; [redacted]), som opsummeret i Tabel 10.

Tabel 10. PFS Resultater fra DG04 og RAINBOW samt fra den indirekte sammenligning af T-DXd vs. PTX

Simpel ITC* PFS		Hazard ratio (95% CI)
DG04	T-DXd vs. RAM + PTX	[redacted]
RAINBOW	RAM + PTX vs. PTX	0,64 (0,54; 0,75)
DG04 og RAINBOW	T-DXd vs. PTX	[redacted]

Forkortelser: PFS = progressionsfri overlevelse
* Bemærk, at T-DXd blev modelleret uafhængigt af RAM + PTX og PTX i den sundhedsøkonomiske analyse

Medicinrådets vurdering af PFS
Data fra DG04 viser, at T-DXd forlænger PFS sammenlignet med RAM + PTX (median forskel: 1,1 måneder), mens data fra RAINBOW viser, at RAM + PTX forlænger PFS sammenlignet med PTX alene (median forskel: 1,5 måneder). Samlet set understøtter de to studier, at T-DXd forlænger PFS sammenlignet med PTX. Resultatet er dog forbundet med usikkerhed, bl.a. som følge af manglende opfyldelse af antagelsen om proportionale hazards samt manglende justering for forskelle i effektmodifikatorer på tværs af studiedesign (herunder 1. linjebehandling) og patientpopulationer (fx histologi og tumorlokation).

Det bemærkes, at PFS i RAM + PTX-armen er numerisk længere i DG04 (median: 5,6 måneder; 95 % CI: 4,2; 5,3) end i RAINBOW (median: 4,4 måneder; 95 % CI: 4,9; 5,8). Dette antages at afspejle ændringer i 1. linjebehandlingen i den mellemliggende periode, hvor trastuzumab er blevet standard til HER2-positive patienter, hvilket kan påvirke overførbarheden af resultaterne mellem studierne. Denne forskel forventes dog som udgangspunkt at påvirke interventions- og komparatorarmen i DG04 ens, hvorfor forholdet mellem intervention og komparator forventes at være uændret. Patienter i dansk klinisk praksis forventes ligeledes at have længere PFS end observeret i PTX-armen i RAINBOW, blandt andet som følge af ibrugtagning af trastuzumab og immunterapi i 1. behandlingslinje.

Fremskrivning af PFS til brug i den sundhedsøkonomiske analyse
For at estimere de forventede helbredsgevinster og omkostninger forbundet med at anvende T-DXd sammenlignet med PTX, er det nødvendigt at fremskrive de observerede data for PFS, da opfølgningen i DG04 og RAINBOW er kortere end den anvendte tidshorisont.

T-DXd fremskrives på baggrund af observeret data fra DG04. PTX fremskrives i to trin:

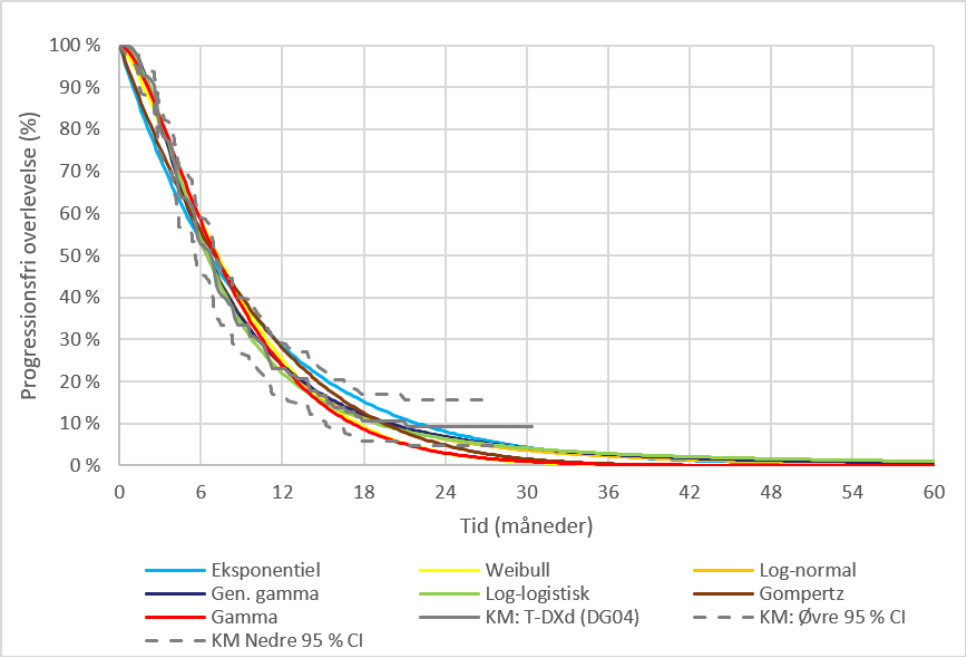
1) RAM + PTX fremskrives på baggrund af PFS-data fra DG04
2) PTX estimeres ved at nedjustere den fremskrevne PFS-kurve for RAM + PTX med HR mellem RAM + PTX og PTX (HR=0,64) fra RAINBOW for at isolere effekten af PTX

Ansøger anvender således ikke den estimerede HR fra den indirekte sammenligning (Bucher-analyse).

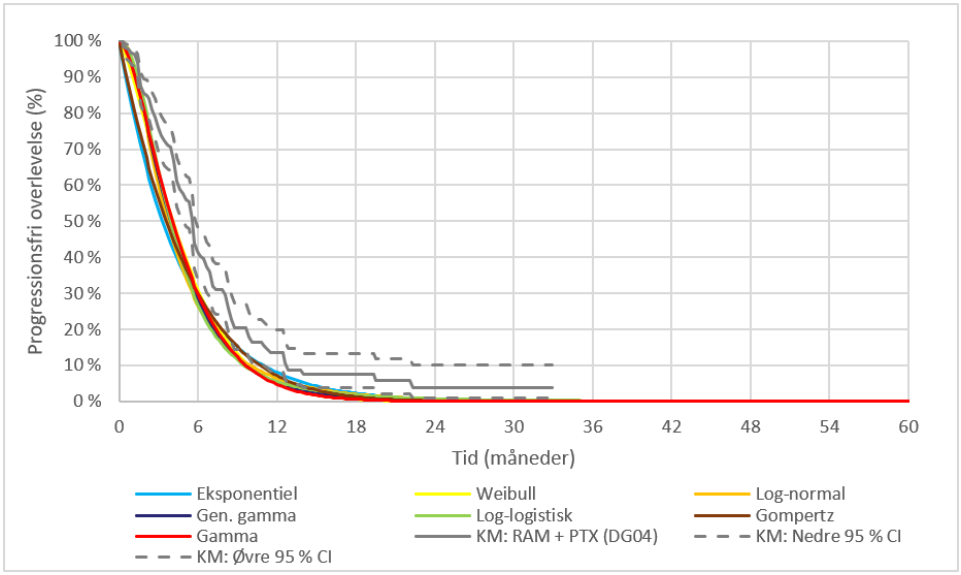
Ansøger fremskriver PFS for henholdsvis T-DXd og RAM + PTX i DG04 med separate (uafhængige) parametriske ekstrapolationsmodeller.

Baseret på argumenter vedrørende både intern (statistisk og visuelt fit) og ekstern validitet (klinisk plausibilitet) har ansøger valgt at fremskrive PFS-data med en generaliseret gamma-fordeling for både T-DXd-armen og RAM + PTX-armen. Ved valg af fordeling har ansøger lagt vægt på, at udglattede hazards for generaliseret gamma-fordelingen først viser en stigende hazard efterfulgt af et plateau i både DG04 og RAINBOW. Ansøger har sammenlignet den generaliserede gamma-fordeling med seks alternative parametriske fordelinger (gamma, eksponentiel, log-normal, log-logistisk, Weibull og Gompertz), se Figur 4 og Figur 5.

Ved valg af generaliseret gamma-fordeling er 1-års PFS-raten ved behandling med T-DXd 24 %, mens 5-års raten er 1 %. For PTX er 1-års raten 5 % og 5-års raten 0 %. De modellerede PFS-forløb i ansøgers analyse fremgår af Figur 6 og Tabel 11.

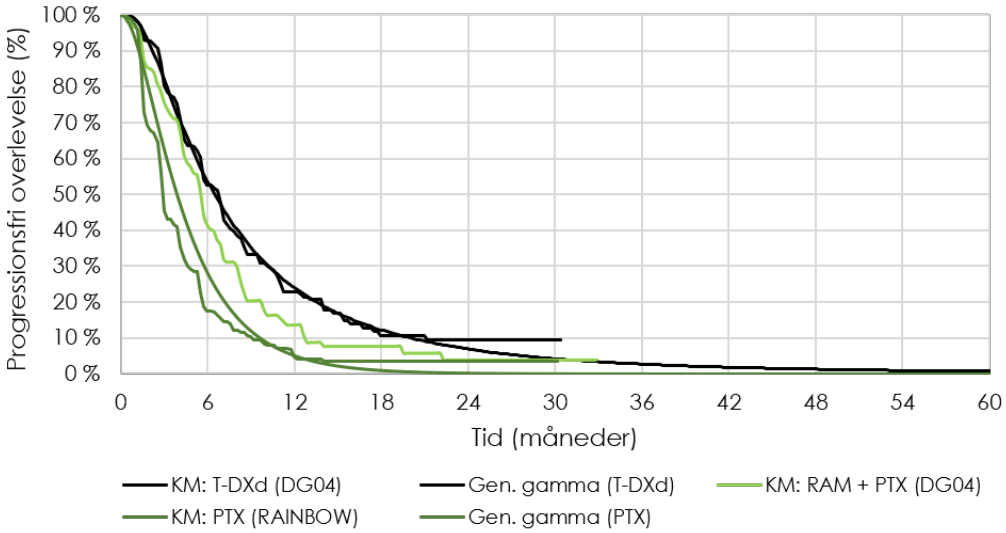


Figur 4. Mulige parametriske fordelinger for progressionsfri overlevelse (PFS) for T-DXd fra DG04-studiet



Figur 5. Mulige parametriske fordelinger for progressionsfri overlevelse (PFS) for PTX

Note: De parametriske modeller er estimeret på baggrund af fremskrivning af RAM + PTX-armen fra DG04, hvor HR fra RAINBOW er ganget på til at udlede PTX-armen. KM-kurven er RAM + PTX-armen fra DG04. I bilag 14.11 sammenholdes de modellerede parametriske fordelinger for RAM + PTX-armen fra DG04 med den tilsvarende KM-kurve. De ekstrapolerede kurver viser et godt fit til den observerede PFS-kurve.



Figur 6. Observerede og ekstrapolerede kurver for progressionsfri overlevelse (PFS) for T-DXd og PTX

Note: Den ekstrapolerede kurve for PTX er estimeret på baggrund af fremskrivning af RAM + PTX-armen fra DG04, hvor HR fra RAINBOW er ganget på til at udlede PTX-armen.

Tabel 11. Estimerede PFS-rater på udvalgte tidspunkter

	Median mdr. (år)	Gns. mdr. (år)	1 år	2 år	3 år	4 år	5 år
T-DXd (gen. gamma)	6,7 (0,6)	9,7 (0,8)	24,0 %	6,9 %	2,7 %	1,2 %	0,7 %
PTX (gen. gamma)	3,9 (0,3)	5,0 (0,4)	5,2 %	0,2 %	0,0 %	0,0 %	0,0 %

Medicinrådets vurdering af fremskrivning af data for PFS
Medicinrådet vurderer, at fremskrivningen af PFS for SoC (PTX) er forbundet med væsentlig usikkerhed, da der ikke er proportionale hazards mellem RAM + PTX og PTX i RAINBOW (se bilag 14.4), og det er usikkert, om HR fra RAINBOW kan overføres til DG04-populationen.

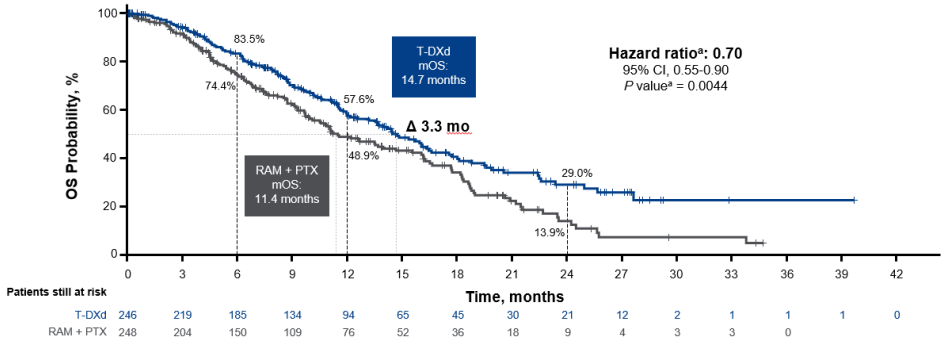
Medicinrådet har, i tillæg til ansøgers fremskrivningsmetode, udført to følsomhedsanalyser. I den første baseres effekten af T-DXd fortsat på data fra DG04, mens effekten af komparator estimeres ved at anvende HR fra Bucher-analysen ganget på T-DXd-armen fra DG04. Dette scenarie forudsætter ligeledes, at antagelsen om proportionale hazards er opfyldt i både DG04 og RAINBOW. I den anden følsomhedsanalyse baseres effekten af T-DXd igen på data fra DG04, mens effekten af komparator baseres direkte på en fremskrivning af PFS-data fra PTX-armen i RAINBOW-studiet. Denne tilgang er ikke afhængig af en antagelse om proportionale hazards, men der er ikke justeret for eventuelle prognostiske variable eller effektmodifikatorer. Det er ikke entydigt, hvilken af de tre tilgange, der er mest valid, da de alle beror på forskellige antagelser. Resultaterne af følsomhedsanalyserne er præsenteret i afsnit 8.2.

Flere parametriske fordelinger vurderes klinisk plausible, men da kurverne ligger tæt på hinanden, og ikke vurderes at have betydning for resultatet, anvender Medicinrådet ansøgers valg af en af generaliseret gamma-fordeling til fremskrivning af PFS i både T-DXd-armen og PTX-armen. PTX-kurven fra RAINBOW ligger lidt under den modellerede PTX-kurve (se Figur 6), hvilket stemmer overens med, at patienter i dag forventes at klare sig bedre i 2. linjebehandling end i 2010-2014, hvor RAINBOW-studiet blev gennemført.

3.4.4 Samlet overlevelse

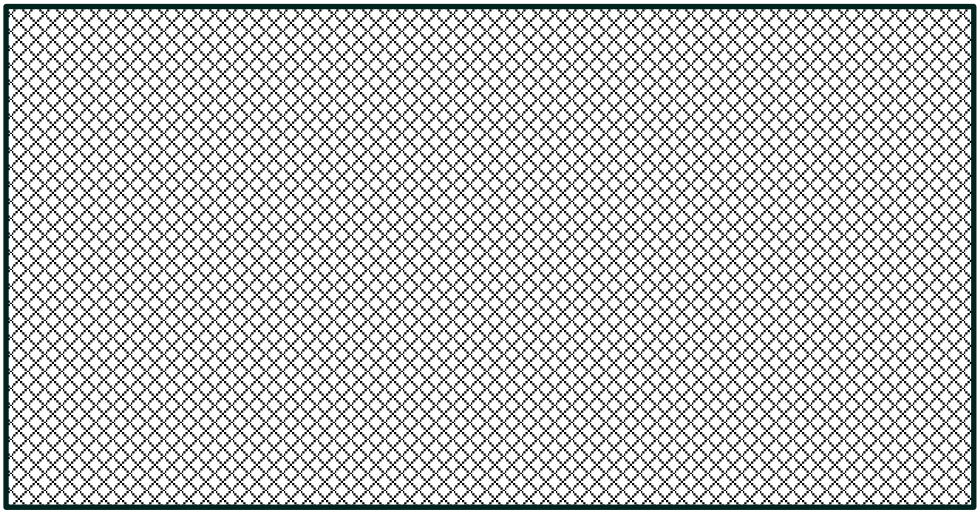
I DG04-studiet ved datacut den 24. oktober 2024 var antallet af hændelser for OS 124 (50,4 %) og 142 (57,3 %) i hhv. T-DXd-armen og RAM + PTX-armen. Den mediane OS var 14,7 måneder i T-DXd-armen og 11,4 måneder i RAM + PTX-armen. Den estimerede samlede overlevelsesrate var 83,5% efter 6 måneder, 57,6 % efter 12 måneder og 29,0 % efter 24 måneder i T-DXd-armen, sammenlignet med 74,4 %, 48,9 % og 13,9 % i RAM + PTX-armen. Behandling med T-DXd reducerede hazarden for død med 30 % sammenlignet med RAM + PTX (HR (95 % CI): 0,70 (0,55; 0,90)).

Kaplan-Meier-kurverne fremgår af Figur 7.



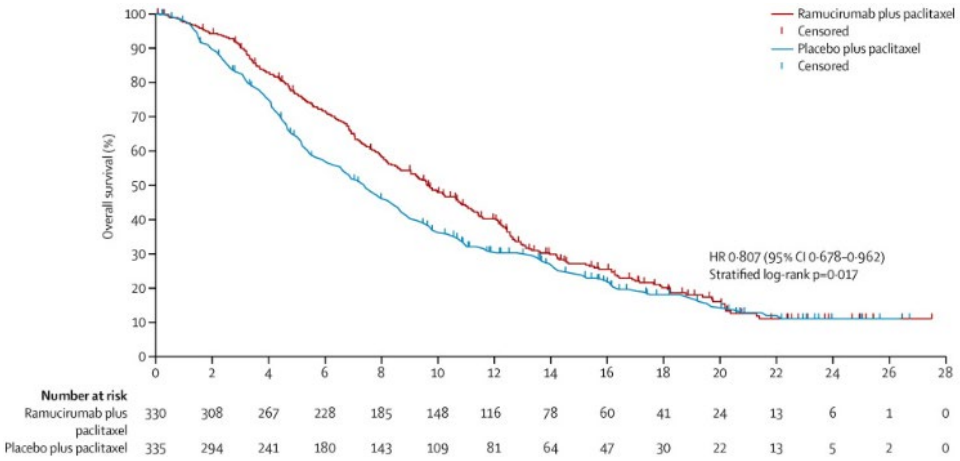
Figur 7. Kaplan-Meier kurve for OS fra DESTINY-Gastric04 (DG04), DCO. 24. oktober 2024 [10]

Patienter i RAM + PTX-armen havde mulighed for at få T-DXd efter progression. I alt modtog 21 % af patienterne i RAM + PTX-armen T-DXd som efterfølgende behandling. Ansøger har derfor justeret for denne overkrydsning ved hjælp af RPSFTM-justering, som fremgår af KM-kurverne på Figur 8. Efter justering fremgår det fortsat, at kurverne adskiller sig tidligt efter randomisering, og der er en statistisk signifikant forskel i risikoen for død mellem armene, hvor behandling T-DXd reducerede hazarden for død med 35 % sammenlignet med RAM + PTX (HR (95 % CI): [redacted] ([redacted])).



Figur 8. Kaplan-Meier kurve for OS fra DESTINY-Gastric04 (DG04) justeret for overkrydsning (uden re-censurering).

Ved datacut den 12. juli 2013 var antallet af hændelser for OS i RAINBOW-studiet 256 (77,6 %) og 260 (77,6 %) i hhv. RAM + PTX-armen og placebo + PTX-armen. Den mediane OS var 9,6 måneder i RAM + PTX-armen, mens den mediane OS var 7,4 måneder i placebo + PTX-armen. Den estimerede OS var 72 % efter 6 måneder og 40 % efter 12 måneder i RAM + PTX-armen, sammenlignet med hhv. 57 % og 30 % i placebo + PTX-armen. KM-kurverne fremgår af Figur 9. Behandling med RAM + PTX reducerede hazarden for død med 20 % sammenlignet med placebo + PTX (HR (95 % CI): 0,81 (0,68; 0,96)).



Figur 9. Kaplan-Meier kurve for OS fra RAINBOW, DCO. 12. juli 2013 [15].

Ved Bucher-analyse for T-DXd vs. PTX er HR [redacted] som opsummeret i Tabel 12.

Tabel 12. OS Resultater fra DG04 og RAINBOW samt fra den indirekte sammenligning af T-DXd vs. PTX

Simpel ITC* OS		Hazard ratio (95% CI)
DG04	T-DXd vs. RAM + PTX	[redacted]
RAINBOW	RAM + PTX vs. PTX	0,81 (0,68; 0,96)
DG04 og RAINBOW	T-DXd vs. PTX	[redacted]

Forkortelser: OS = samlet overlevelse

* Bemærk, at T-DXd blev modelleret uafhængigt af RAM + PTX og PTX i den sundhedsøkonomiske model

Medicinrådets vurdering af OS

Ligesom for PFS viser data for OS i DG04, at T-DXd forlænger OS sammenlignet med RAM + PTX (median forskel 3,3 måneder) og en HR på 0,70 (95 % CI: 0,55; 0,90). Ved RPSFTM-justering for overkrydsning ændres HR til [redacted]. Estimatet er forbundet med usikkerhed (se afsnit 3.4.1). Data fra RAINBOW viser, at RAM + PTX forlænger OS sammenlignet med PTX alene (median forskel 2,2 måneder) og med en HR på 0,81 (95 % CI: 0,68; 0,96). De to studier understøtter hver især, at T-DXd forlænger OS sammenlignet med PTX, når der sammenlignes indirekte via RAM + PTX.

Data fra RAINBOW viser, at RAM + PTX forlænger OS sammenlignet med PTX alene (median forskel 2,2 måneder) og med en HR på 0,81 (95 % CI: 0,68; 0,96). Resultatet er dog forbundet med usikkerhed, bl.a. som følge af manglende opfyldelse af antagelsen om proportionale hazards samt manglende justering for forskelle i prognostiske effektmodifikatorer på tværs af studiedesign (herunder 1. linjebehandling) og patientpopulationer (fx histologi og tumorlokation).

Den mediane OS for RAM + PTX-armen var, ligesom for PFS, længere i DG04 end i RAINBOW (11,4 måneder (95 % CI: 9,9; 15,5) vs. 9,6 måneder (95 % CI: 8,5; 10,8)). Som beskrevet under vurderingen af PFS, vurderes dette at afspejle ændringer i 1. linjebehandlingen siden RAINBOW-studiet. Det forventes, at patienter i dansk klinisk praksis i dag har en længere overlevelse end de 7,4 måneder observeret i PTX-armen i RAINBOW. Dette understøttes af et upubliceret dataudtræk fra Rigshospitalets CURE-database for danske HER2-positive patienter med adenokarcinom i mavesækken eller GEJ behandlet i perioden 2017-2024 (n=56), hvor median OS efter opstart af 2. linjebehandling med nuværende standard kemoterapi var 9,1 måneder. Som for PFS forventes ændringerne dog ikke at påvirke det relative forhold mellem intervention og komparator for RAINBOW.

Fremskrivning af OS til brug i den sundhedsøkonomiske analyse
For at estimere de forventede helbredsgevinster og omkostninger forbundet med at anvende T-DXd sammenlignet med PTX er det nødvendigt at fremskrive de observerede data for OS, da opfølgningen i DG04 og RAINBOW er kortere end den anvendte tidshorisont.

Ligesom for PFS fremskrives OS for T-DXd på baggrund af observeret data fra DG04, og OS for PTX fremskrives i to trin:

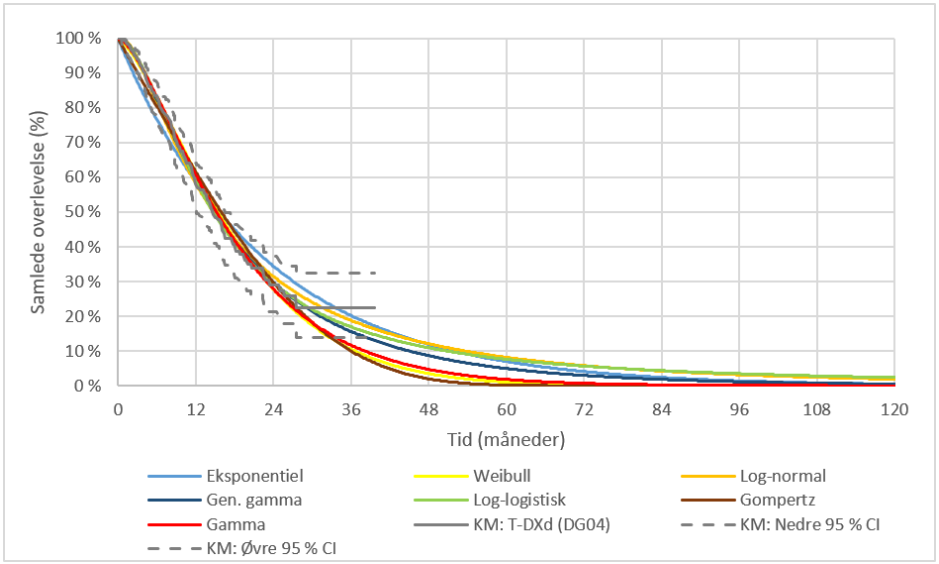
1) RAM + PTX fremskrives på baggrund af overkrydsningsjusterede OS-data fra DG04
2) PTX estimeres ved at nedjustere den fremskrevne OS-kurve for RAM + PTX med HR mellem RAM + PTX og PTX (HR=0,81) fra RAINBOW for at isolere effekten af PTX

HR mellem RAM + PTX og PTX fra RAINBOW anvendes frem til ca. måned 22. Herefter antager ansøger, at PTX har samme hazard for død som den ekstrapolerede RAM + PTX-arm fra DG04. Ansøger begrunder dette med, at OS-kurverne for RAM + PTX og PTX i RAINBOW konvergerer omkring dette tidspunkt, se Figur 9. Ansøger anvender således ikke den estimerede HR fra den indirekte sammenligning (Bucher-analyse).

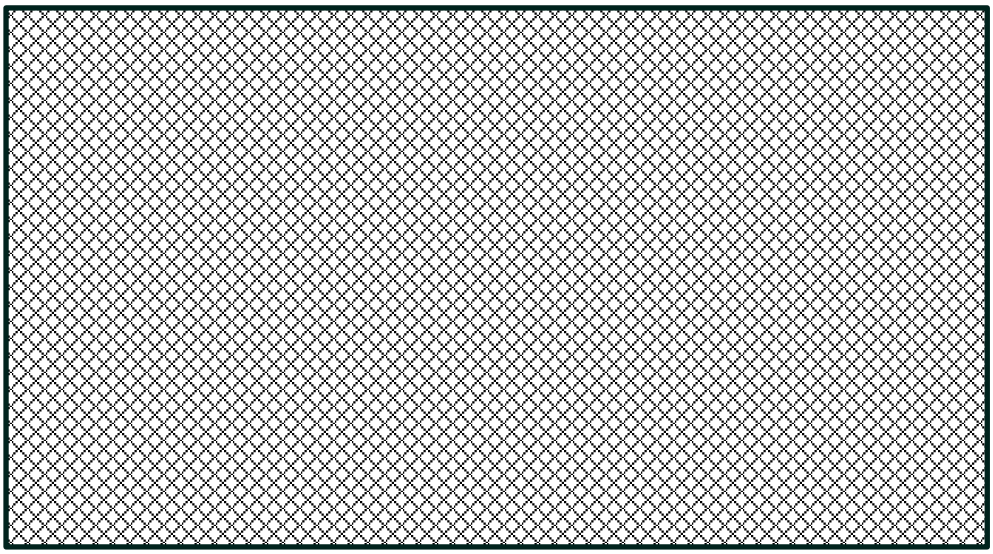
Ansøger fremskriver OS for henholdsvis T-DXd og RAM + PTX i DG04 med separate (uafhængige) parametriske ekstrapolationsmodeller.

Baseret på argumenter vedrørende både intern (statistisk og visuelt fit) og ekstern validitet (klinisk plausibilitet) har ansøger valgt at fremskrive OS-data med en log-normal-fordeling i T-DXd-armen og en gamma-fordeling i RAM + PTX-armen. Ved valg af fordelinger har ansøger lagt vægt på, at udglattede hazards for T-DXd viser en stigende og derefter aftagende hazard over tid, mens hazards for RAM + PTX først er stigende og derefter mere stabil over tid. Ansøger har sammenlignet de valgte fordelinger med seks alternative parametriske fordelinger (se Figur 10 og Figur 11).

Ved valg af generaliseret gamma-fordeling er 1-års OS-raten ved behandling med T-DXd 58 %, mens 5-års raten er 8 %. For PTX-armen er 1-års raten [redacted] % og 5-års raten [redacted] %. De modellerede OS-forløb i ansøges analyse fremgår af Figur 12 og Tabel 13.

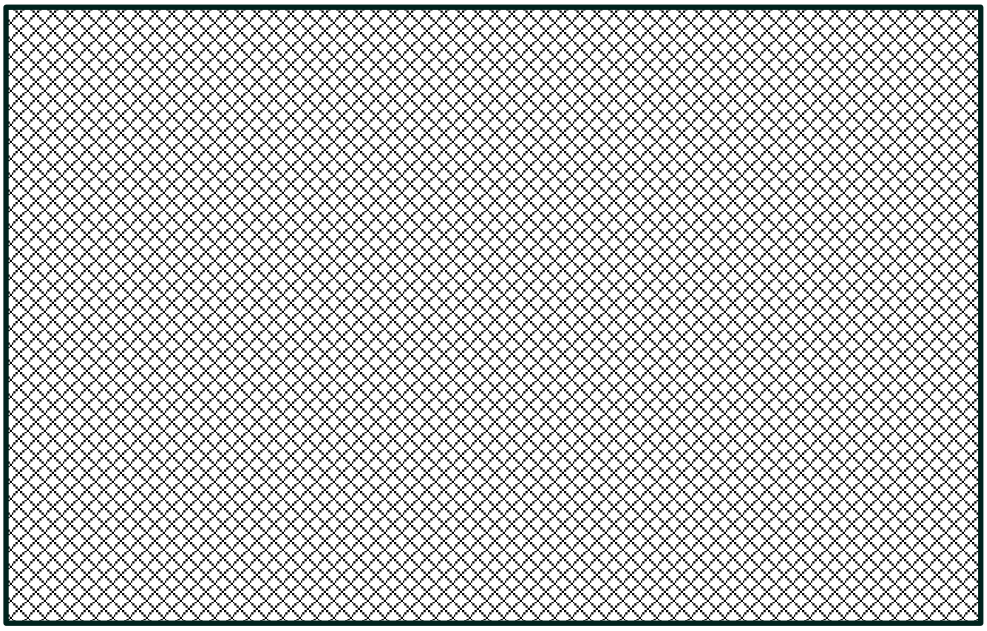


Figur 10. Mulige parametriske fordelinger for OS for T-DXd fra DG04-studiet



Figur 11. Mulige parametriske fordelinger for OS for PTX

Note: De parametriske modeller er estimeret på baggrund af fremskrivning af RAM + PTX-armen fra DG04, hvor HR fra RAINBOW er ganget på til at udlede PTX-armen. KM-kurven er RAM + PTX-armen fra DG04. I bilag 14.11 sammenholdes de modellerede parametriske fordelinger for RAM + PTX-armen fra DG04 med den tilsvarende KM-kurve. De ekstrapolerede kurver viser et godt fit til den observerede PFS-kurve.



Figur 12. Observerede og ekstrapolerede kurver for OS for T-DXd og PTX
Note: Den ekstrapolerede kurve for PTX er estimeret på baggrund af fremskrivning af RAM + PTX-armen fra DG04, hvor HR fra RAINBOW er ganget på til at udlede PTX-armen.

Tabel 13. Estimerede OS-rater på udvalgte tidspunkter

	Median mdr. (år)	Gns. mdr. (år)	1 år	2 år	3 år	4 år	5 år
T-DXd (log-normal)	14,9 (1,2)	24,5 (2,0)	58,3 %	31,6 %	18,9 %	12,1 %	8,2 %
PTX (gamma)	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]

Medicinrådets vurdering af fremskrivning af data for OS
Medicinrådet vurderer, ligesom for PFS, at fremskrivningen af OS for SoC (PTX) er forbundet med væsentlig usikkerhed, da der ikke er proportionale hazards mellem RAM + PTX og PTX i RAINBOW (se bilag 14.4), og det er usikkert, om HR fra RAINBOW kan overføres til DG04-populationen. Derudover er antagelsen om ens hazards mellem PTX og RAM + PTX fra måned 22 og frem også usikker, da der på dette tidspunkt i RAINBOW er få patienter under risiko og ingen observerede hændelser.

PTX-kurven fra RAINBOW ligger lidt under den modellerede PTX-kurve (se Figur 12). Ligesom for PFS, forventes det for OS, at patienter i dag klarer sig bedre i 2. linjebehandling end i 2010-2014, hvor RAINBOW-studiet blev gennemført. Medicinrådet anvender derfor ansøgers valg af fordeling for PTX-armen.

Fremskrivningen af OS for T-DXd-armen baseret på ansøgers valgte ekstrapolationsmodel vurderes derimod ikke at være plausibel. Dette skyldes, at en estimeret samlet overlevelse på ca. 19 % efter tre år vurderes at være overestimeret, og at det ikke anses for klinisk plausibelt, at mere end 5 % af patienterne er i live efter 5 år, som estimeret ved ansøgers valgte log-normal-fordeling (se Tabel 13).

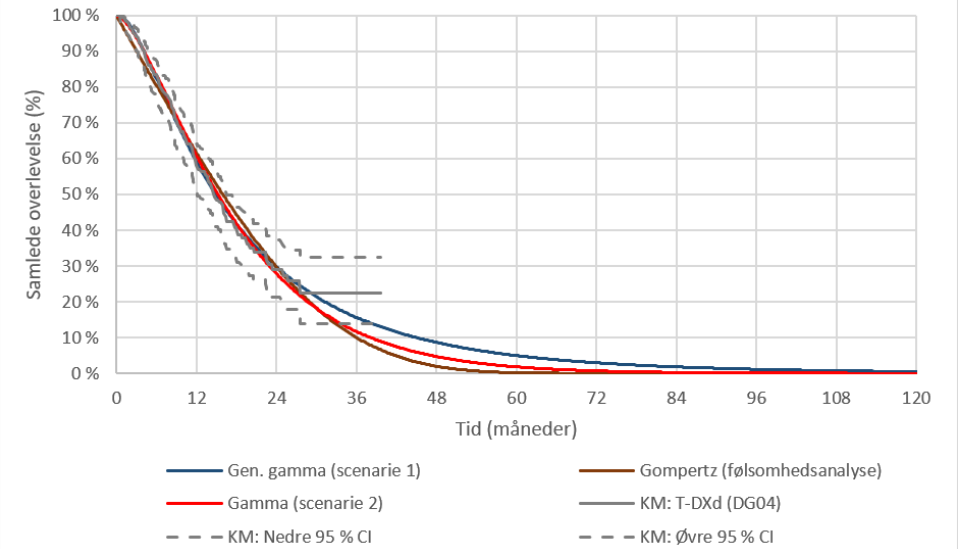
På den baggrund gennemfører Medicinrådet analysen i to scenarier, som adskiller sig ved ekstrapolationsmodel for OS i T-DXd-armen:

- **Scenarie 1**: OS fremskrives med en generaliseret gamma-fordeling, der estimerer 3- og 5-års rater på hhv. 16 % og 5 %
- **Scenarie 2:** OS fremskrives med en gamma-fordeling, der estimerer tilsvarende rater på hhv. 12 % og 2 %.

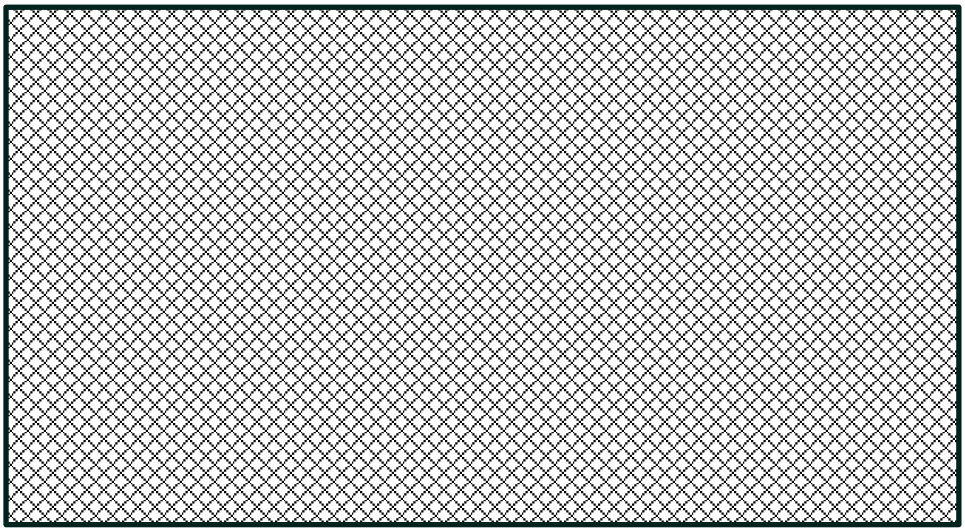
Da det ikke kan udelukkes, at de valgte fordelinger overvurderer langtidsoverlevelsen, udfører Medicinrådet en følsomhedsanalyse, hvor OS fremskrives med en Gompertz-fordeling i T-DXd-armen, som estimerer en 3-års rate på 10 % og en 5-års rate på 0,2 %. Figur 13 viser samlet de parametriske fordelinger for OS i scenarie 1 og scenarie 2 samt følsomhedsanalysen sammen med den observerede OS-kurve fra DG04.

Endvidere udføres der en følsomhedsanalyse for PTX-armen, hvor OS fremskrives med Gompertz-fordelingen. Figur 14 viser samlet den parametriske fordeling for OS i PTX-armen i scenarie 1 og scenarie 2 samt i følsomhedsanalysen sammen med den observerede OS-kurve fra DG04.

Resultaterne af følsomhedsanalyserne er præsenteret i afsnit 8.2.



Figur 13. Sammenligning af klinisk plausible parametriske fordelinger for OS for T-DXd fra DG04-studiet



Figur 14. Sammenligning af klinisk plausibel parametrisk fordeling for OS for PTX

3.5 Sammenligning af sikkerhed

Af Tabel 14 fremgår en oversigt over sikkerhedsdata fra DG04-studiet.

Sikkerhedspopulationen i både DG04 og RAINBOW omfattede alle patienter, der modtog mindst én dosis behandling i løbet af studiet. Uønskede hændelser blev klassificeret i henhold til *Medical Dictionary for Regulatory Activities* (MedDRA), og sværhedsgraden blev vurderet af investigator efter *National Cancer Institute Common Terminology Criteria for Adverse Events* (CTCAE) (version 5.0 i DG04 og version 4.02 i RAINBOW).

Median behandlingsvarighed var 5,4 måneder i T-DXd-armen. I begge studier blev uønskede hændelser registreret løbende i hver behandlingscyklus. I DG04 blev hændelser registreret fra baseline og frem til 47 dage efter sidste dosis af studiebehandlingen. Hændelser, der opstod senere end 47 dage efter behandlingsophør, blev kun registreret, hvis de blev vurderet behandlingsrelaterede.

Sikkerhedspopulationen i DG04 omfattede 244 patienter i T-DXd-armen og 233 patienter i RAM + PTX-armen. I RAINBOW omfattede de tilsvarende populationer 327 patienter i RAM + PTX-armen og 329 patienter i placebo + PTX-armen.

En oversigt over sikkerhedsdata fra DG04 og RAINBOW er præsenteret i Tabel 14. På tværs af studierne rapporterede næsten alle patienter mindst én uønsket hændelse (97,9–100 %) uanset behandlingsarm. Samlet set ses en tendens til, at behandling med RAM + PTX er associeret med en højere forekomst af uønskede hændelser af grad ≥ 3 sammenlignet med T-DXd i DG04 (en forskel på ca. 5,5 procentpoint) og sammenlignet med PTX alene i RAINBOW (en forskel på ca. 19 procentpoint).

I DG04 var der for T-DXd-armen i sammenligning med RAM + PTX en tendens til lavere forekomst af alvorlige uønskede hændelser (41,0 % vs. 44,6 %), uønskede hændelser af grad ≥ 3 (68,4 % vs. 73,8 %) samt dosisreduktioner grundet uønskede hændelser (31,6 % vs. 37,3 %). Tilsvarende data for disse parametre er ikke rapporteret for RAINBOW.

Tabel 14. Oversigt over sikkerhedsdata for sikkerhedspopulationen i DG04 (DCO. 24 oktober 2024) [17] og RAINBOW (DCO. 12. juli 2013) [15]

	DG04		RAINBOW	
	T-DXd (n=244)	RAM + PTX (n=233)	RAM + PTX (n=327)	Placebo + PTX (n= 329)
Alle uønskede hændelser (AE), n (%)	244 (100)	228 (97,9)	324 (99)	322 (98)
Alvorlige AE (SAE), n (%)	100 (41,0)	104 (44,6)	-	-
AE grad ≥ 3, n (%)	167 (68,4)	172 (73,8)	267 (82)	206 (63)
Dosisreduktion grundet AE, n (%)	77 (31,6)	87 (37,3)	-	-
Behandlingsophør grundet AE, n (%)	35 (14,3)	40 (17,2)	39 (12)	38 (11)

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

Noter: TEAE'er blev defineret som enhver bivirkning, der opstod eller forværredes efter første dosis af studiebehandlingen og frem til 47 dage efter sidste dosis; SAE'er med debut ≥ 48 dage efter sidste dosis blev også betragtet som TEAE'er, hvis de blev vurderet som relateret til studiebehandlingen.

Tabel 15 viser en oversigt over uønskede hændelser, der forekom med en hyppighed på mindst 10 % i hver behandlingsarm, uanset grad eller alvorlighedsgrad, sammen med grad ≥ 3 hændelser, der forekom hos ≥ 3 % af patienterne i hver arm i DG04 og RAINBOW.

Af tabellen fremgår det, at T-DXd i DG04-studiet er forbundet med en højere forekomst af gastrointestinale (kvalme, opkast, nedsat appetit og vægttab) og visse hæmatologiske bivirkninger (anæmi og trompocytopeni) samt interstitiel lungesygdom, mens RAM + PTX i højere grad er forbundet med hæmatologisk toksicitet (neutropeni), neuropati (perifer sensorisk neuropati og perifer neuropati) og hypertension. I RAINBOW ses en højere forekomst at bivirkninger af grad 3 relateret til den vaskulære endotheliale vækstfaktor (VEGF)-signalvej (hypertension, proteinuri og blødning) i RAM + PTX-armen sammenlignet med PTX-armen.

Alvorlige bivirkninger (SAE'er) forekom i RAINBOW hos 47 % i RAM + PTX-armen og 42 % i PTX-armen. Dødelige hændelser relateret til TEAE'er forekom hos henholdsvis 12 % og 16 %. Lægemiddelrelaterede dødsfald blev rapporteret hos 6 patienter i RAM + PTX-armen og 5 patienter i PTX-armen, med årsager såsom sepsis, blødning og emboli [15].

Tabel 15. Uønskede hændelser i DG04 [17] og RAINBOW [15]

	DG04				RAINBOW			
	T-DXd (n=244)		RAM + PTX (n=233)		RAM + PTX (n=327)		Placebo + PTX (n= 329)	
	Alle	Grad ≥ 3	Alle	Grad ≥ 3	Alle	Grad ≥ 3	Alle	Grad ≥ 3
Samlet antal patienter med TEAE, n (%)	[redacted]				-	-	-	-
Træthed, n (%)	[redacted]				130 (39,8)	23 (7,0)	106 (32,2)	13 (4,0)
Kvalme, n (%)	[redacted]				115 (35,2)	-*	108 (32,8)	-*
Neutropeni, n (%)	[redacted]				178 (54,4)	133 (40,7)	102 (31,0)	62 (18,8)
Anæmi, n (%)	[redacted]				111 (33,9)	30 (9,2)	117 (35,6)	34 (10,3)
Nedsat appetit, n (%)	[redacted]				131 (40,1)	10 (3,1)	105 (31,9)	13 (4,0)
Diarré, n (%)	[redacted]				106 (32,4)	12 (3,7)	76 (23,1)	-*
Forhøjede transaminaser, n (%)	[redacted]							
Leukopeni, n (%)	[redacted]				111 (33,9)	57 (17,4)	69 (21,0)	22 (6,7)
Trombocytopeni, n (%)	[redacted]				43 (13,1)	-*	-*	-*
Forstoppelse, n (%)	[redacted]				70 (21,4)	-*	71 (21,6)	-*
Opkast, n (%)	[redacted]				88 (26,9)	10 (3,1)	68 (20,7)	12 (3,6)
Hårtab/alopeci, n (%)	[redacted]				107 (32,7)	-*	127 (38,6)	-*
Mavesmerter, n (%)	[redacted]				101 (30,9)	18 (5,5)	67 (20,4)	11 (3,3)
Vægttab, n (%)	[redacted]				45 (13,8)	-*	49 (14,9)	-*
Hypokaliæmi, n (%)	[redacted]							
Hypoalbuminæmi, n (%)	[redacted]							
Feber, n (%)	[redacted]				59 (18,0)	-*	37 (11,2)	-*

	DG04				RAINBOW			
	T-DXd (n=244)		RAM + PTX (n=233)		RAM + PTX (n=327)		Placebo + PTX (n= 329)	
	Alle	Grad ≥ 3	Alle	Grad ≥ 3	Alle	Grad ≥ 3	Alle	Grad ≥ 3
Adjudikeret lægemiddelrelateret interstitiel lungesygdom (ILD), n (%)	[redacted]							
Hoste, n (%)	[redacted]				40 (12,2)	-*	-*	-*
Lymfopeni, n (%	[redacted]							
Muskuloskeletale smerter, n (%)	[redacted]							
Forhøjet basisk fosfatase i blodet, n (%)	[redacted]							
Perifere ødemer, n (%)	[redacted]				82 (25,1)	-*	45 (13,7)	-*
Stomatitis, n (%)	[redacted]				64 (19,6)	-*	-*	-*
Perifer sensorisk neuropati, n (%)	[redacted]				57 (17,4)	-*	36 (10,9)	-*
Perifer neuropati, n (%)	[redacted]				47 (14,4)	10 (3,1)	-*	-*
Hypertension, n (%)	[redacted]				78 (23,9)	46 (14,1)	-*	-*
Næseblødning, n (%)	[redacted]				100 (30,6)	-*	-*	-*
Pneumoni, n (%)	[redacted]							
Sygdomsprogression, n (%)	[redacted]							
Febril neutropeni, n (%)	[redacted]				-*	10 (3,1)	-*	-*
Ophobning af væske i bughulen/ascites n (%)	[redacted]				33 (10,1)	12 (3,7)	-*	13 (4,0)
Asteni	-	-	-	-	69 (21,1)	18 (5,5)	45 (13,7)	-*
Proteinuri	-	-	-	-	54 (16,5)	-*	-*	-*
Rygsmerter	-	-	-	-	39 (11,9)	-*	40 (12,2)	-*
Udslæt	-	-	-	-	35 (10,7)	-*	-*	-*

	DG04				RAINBOW			
	T-DXd (n=244)		RAM + PTX (n=233)		RAM + PTX (n=327)		Placebo + PTX (n= 329)	
	Alle	Grad ≥ 3	Alle	Grad ≥ 3	Alle	Grad ≥ 3	Alle	Grad ≥ 3
Myalgi	-	-	-	-	34 (10,4)	-*	33 (10,0)	-*
Dyspnø	-	-	-	-	42 (12,8)	-*	-*	-*
Hovedpine	-	-	-	-	32 (9,8)	-*	-*	-*
Øvre abdominalsmerter	-	-	-	-	32 (9,8)	-*	35 (10,6)	-*
Hyponatriæmi	-	-	-	-	-*	11 (3,4)	-*	-*
Forringelse af almentilstand	-	-	-	-	-*	11 (3,4)	-*	11 (3,3)
Dehydrering	-	-	-	-	-*	9 (2,8)	-*	-*
Progression af malign neoplasme	-	-	-	-	52 (15,9)	47 (14,4)	60 (18,2)	59 (17,9)

Forkortelser: TEAE = Treatment-Emergent Adverse Events

* Hvis hændelsen ikke opfylder en forekomst på ≥ 10 % (kolonnen for alle grader), samt alle bivirkninger af grad ≥ 3, som forekom hos ≥ 3 % (kolonnen for grad 3 eller højere).

I Bilag 14.5 ses en liste over alle alvorlige uønskede hændelser, som forekom hos ≥ 1 af patienterne i DG04. Data på alvorlige uønskede hændelser i RAINBOW er ikke tilgængeligt.

Da PTX kun udgør ét af tre mulige kemoterapivalg i dansk klinisk praksis, har ansøger i den sundhedsøkonomiske model, i tillæg til data fra RAINBOW, inddraget yderligere sikkerhedsdata for uønskede hændelser af grad ≥ 3. For DTX er sikkerhedsdata baseret på COUGAR-02 [18], mens det for irinotecan er baseret på Thuss-Patience et al. [19] jf. bilag 14.11. Sikkerhedspopulationerne i COUGAR-02 og Thuss-Patience omfatter tilsvarende patienter, der har modtaget mindst én dosis af behandling i løbet af studiet, og uønskede hændelser er vurderet efter *Common Terminology Criteria for Adverse Events* (CTCAE/CTC), hhv. version 3.0 og version 2.0.

Medicinrådets vurdering af sikkerhed

Bivirkningsprofilen for T-DXd adskiller sig på flere væsentlige områder fra taxanbaseret kemoterapi. T-DXd er karakteriseret ved en risiko for ILD, som er en specifik og potentielt alvorlig bivirkning, der ikke tilsvarende ses ved taxaner. ILD forekom hos 19,3 % patienter i DG04 [10], og kan i sjældne tilfælde være fatal [20]. Omvendt er taxanbaseret kemoterapi i højere grad forbundet med perifere neuropatier, som kan være dosisbegrænsende og i nogle tilfælde irreversible, mens dette ikke er et fremtrædende sikkerhedssignal ved T-DXd. Begge behandlinger er associeret med hæmatologisk toksicitet og træthed/udmattelse (fatique), mens T-DXd desuden er karakteriseret ved hyppig kvalme, som kan være langvarig og kræve vedvarende antiemetisk behandling

[20]. Hårtab (alopeci) forekommer hyppigt ved begge behandlinger, men er et mere forventet og klassisk kemoterapi-relateret signal ved taxaner.

Samlet set adskiller sikkerhedsprofilen for T-DXd sig fra den, der ses for kemoterapi, med særlig opmærksomhed på ILD, mens taxaner i højere grad er associeret med klassiske cytotoksiske bivirkninger, herunder neuropati. T-DXd er dog et veletableret lægemiddel i onkologisk praksis, og der foreligger efterhånden betydelig klinisk erfaring med monitorering og håndtering af lægemidlets karakteristiske bivirkninger, herunder ILD.

3.6 Usikkerheder i datagrundlaget for klinisk effekt og sikkerhed

Usikkerhederne i datagrundlaget er primært relateret til, at komparatoren RAM + PTX i DG04 ikke er anbefalet som standard i dansk klinisk praksis, og at der derfor ikke foreligger en direkte sammenligning med en relevant komparator. Den indirekte sammenligning mellem DG04 og RAINBOW er baseret på studier med forskellige designs, studieperioder og patientpopulationer. Særligt forskelle i patientpopulationerne, herunder inklusionskriterier, tidligere behandlinger og prognostiske faktorer reducerer sammenligneligheden og introducerer usikkerhed i de estimerede effekter.

I vurderingen af OS er det nødvendigt at justere for overkrydsning i DG04, idet 26 % af patienterne modtog HER2-rettet behandling i senere linje, hvilket ikke afspejler dansk klinisk praksis. DG04 er desuden ublindet, hvilket kan påvirke adfærd og vurderinger, særligt for patientrapporterede outcomes som HRQoL og symptomer (fx træthed og kvalme).

Som nævnt i afsnit 3.4.1, svækker manglende proportionale hazards og manglende justering for alle relevante prognostiske faktorer såvel som effektmodifikatorer validiteten af den indirekte sammenligning. Ligesom der er usikkerhed omkring merværdien af tillægget af RAM til kemoterapi vurderet på overlevelsen (se afsnit 1.4). For at belyse betydningen af usikkerheden omkring den additive effekt af RAM har Medicinrådet desuden udført en følsomhedsanalyse med udgangspunkt i DG04-data alene. I analysen antages det, at RAM ikke bidrager til komparatorens effekt på PFS og OS. Komparatoren antages dermed at svare til nuværende dansk klinisk praksis, se afsnit 8.2. Da retningen af de øvrige potentielle bias ikke kan bestemmes, er det uklart, hvordan denne usikkerhed påvirker resultatet af den sundhedsøkonomiske analyse.

Yderligere kan det ikke udelukkes, at forskelle i opfølgningsperiode, registreringspraksis og rapporteringsgrad påvirker sammenligneligheden af uønskede hændelser på tværs af studierne.

4. Fremskrivning af patientbevægelser

4.1 Fremskrivning ved brug af parametriske ekstrapolationsmodeller

PFS og OS for T-DXd og PTX er fremskrevet med parametriske ekstrapolationsmodeller, og valg af ekstrapolationsmodel er gennemgået i afsnit 3.4.3 og 3.4.4. I indeværende afsnit gennemgås fremskrivning af behandlingsvarigheden (TTD) for de to behandlingsarme.

4.1.1 Fremskrivning af behandlingsvarighed

For at estimere de forventede omkostninger forbundet med at anvende T-DXd sammenlignet med PTX er det nødvendigt at fremskrive de observerede data for TTD, da opfølgningen i DG04 og RAINBOW er kortere end den anvendte tidshorisont.

Som for PFS og OS, fremskrives TTD for T-DXd på baggrund af observeret data fra DG04, og TTD for PTX fremskrives i to trin:

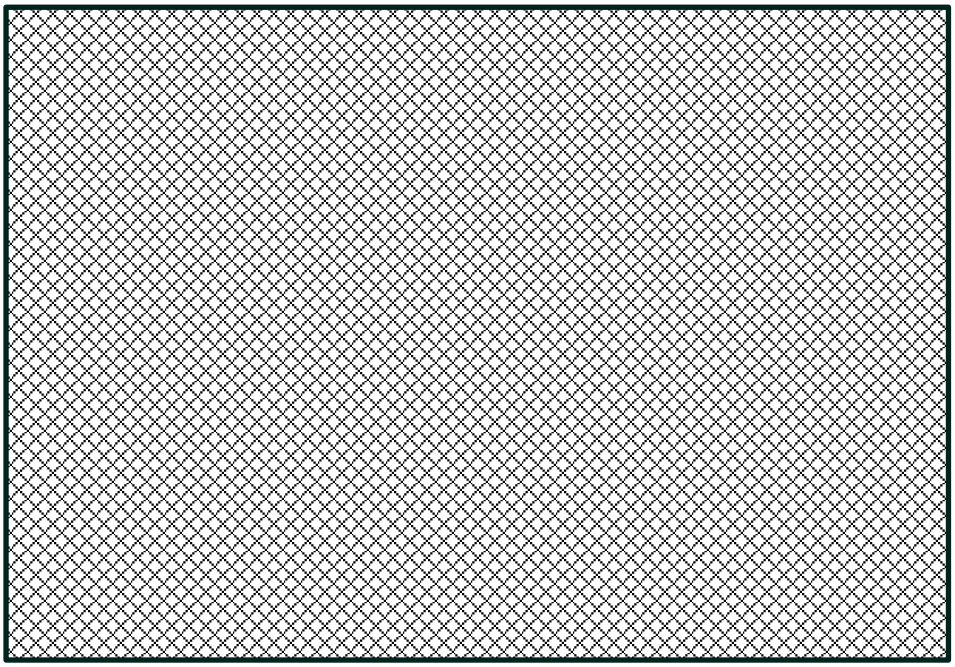
1) RAM + PTX fremskrives på baggrund af TTD-data fra DG04
2) PTX estimeres ved at nedjustere den fremskrevne TTD-kurve for RAM + PTX med HR for PFS mellem RAM + PTX og PTX (HR=0,64) fra RAINBOW for at isolere effekten af PTX

Ansøger anvender således HR for PFS-data fra RAINBOW, som proxy for HR for TTD. Det skyldes, at TTD-data fra RAINBOW ikke er rapporteret.

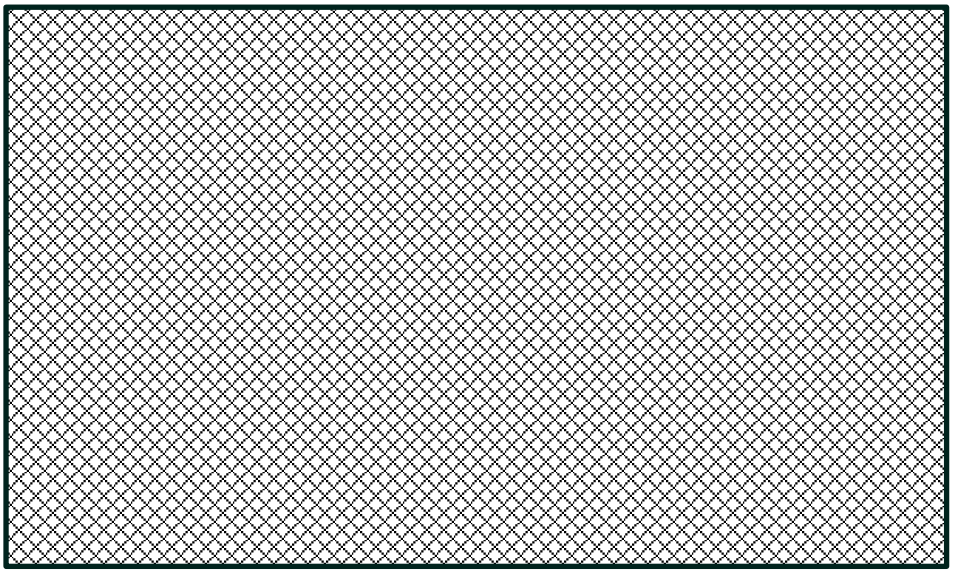
Ansøger fremskriver TTD for henholdsvis T-DXd og RAM + PTX i DG04 med separate (uafhængige) parametriske ekstrapolationsmodeller.

Baseret på argumenter vedrørende både intern (statistisk og visuelt fit) og ekstern validitet (klinisk plausibilitet) har ansøger valgt at fremskrive TTD-data med en generaliseret gamma-fordeling i både T-DXd-armen og RAM + PTX-armen. Ved valg af fordelinger har ansøger lagt vægt på, at udglattede hazards for log-normal-fordelingen viser en stigende og derefter aftagende hazard over tid. Ansøger har sammenlignet de valgte fordelinger med de øvrige parametriske fordelinger, se Figur 15 og Figur 16.

Ved valg af generaliseret gamma-fordeling er 1-års TTD-raten ved behandling med T-DXd [redacted] %, mens 3-årsraten er [redacted] %. For PTX-armen er 1-årsraten [redacted] % og 5-årsraten [redacted] %. De modellerede TTD-forløb i ansøgers analyse fremgår af Tabel 16 og Figur 17.

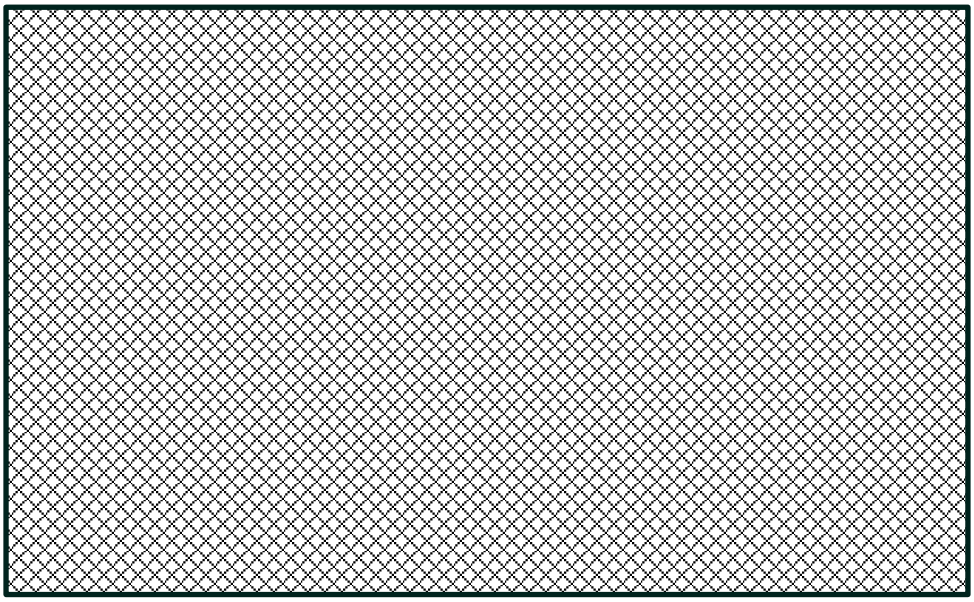


Figur 15. Mulige parametriske fordelinger for behandlingsvarighed (TTD) for T-DXd fra DG04-studiet



Figur 16. Mulige parametriske fordelinger for behandlingsvarighed (TTD) for PTX

Note: De parametriske modeller er estimeret på baggrund af fremskrivning af RAM + PTX-armen fra DG04, hvor HR fra RAINBOW er ganget på til at udlede PTX-armen. KM-kurven er RAM + PTX-armen fra DG04. I bilag 14.3 sammenholdes de modellerede parametriske fordelinger for RAM + PTX-armen fra DG04 med den tilsvarende KM-kurve. De ekstrapolerede kurver viser et godt fit til den observerede PFS-kurve.



Figur 17. Observerede og ekstrapolerede kurver for behandlingsvarighed (TTD) for T-DXd og PTX
Note: Den ekstrapolerede kurve for PTX er estimeret på baggrund af fremskrivning af RAM + PTX-armen fra DG04, hvor HR fra RAINBOW er ganget på til at udlede PTX-armen.

Tabel 16. Estimerede TTD-rater på udvalgte tidspunkter

	Median mdr. (år)	Gns. mdr. (år)	6 mdr.	1 år	1,5 år	2 år	3 år
T-DXd (gen. gamma)	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
PTX (gen. gamma)	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]

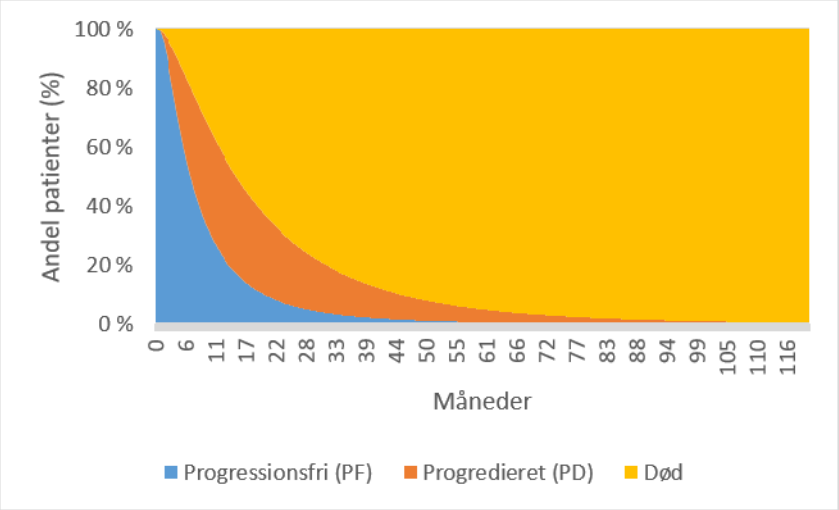
Medicinrådets vurdering af fremskrivning af behandlingsvarighed
Medicinrådet anvender ansøgers tilgang vedr. fremskrivning af behandlingsvarighed, og vurderer, at det er rimeligt at anvende PFS-data som proxy for TTD-data, da patienter, jf. afsnit 3.3.3, behandles indtil progression. Medicinrådet bemærker, at det observerede data er relativt modent, og at de mulige ekstrapolationsmodeller ligger meget tæt, hvorfor der ikke udføres følsomhedsanalyser.

4.2 Opsummering og validitet af fremskrevne patientbevægelser

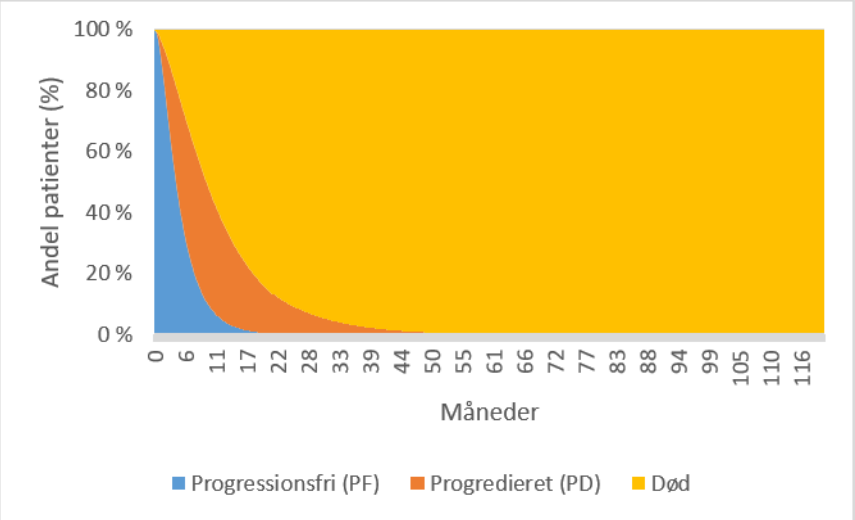
Figur 18 og Figur 19 viser Markov traces for henholdsvis T-DXd -armen og PTX-armen baseret på ansøgers analyse. Ved sammenligning af disse ses det, at patienter i PTX-armen progredierer hurtigere end patienter i T-DXd-armen, hvilket afspejles i en kortere tid i det progressionsfri stadie (PF, blåt areal) for PTX-armen.

Tilsvarende ses det, at patienter i T-DXd-armen i gennemsnit tilbringer længere tid i det progredierede stadie (PD, rødt areal) sammenlignet med patienter i PTX-armen.

Betragtningerne understøttes af Tabel 17, som præsenterer gennemsnitlig tid i PF- og PD-stadiet samt gennemsnitlig behandlingsvarighed i de to behandlingsarme. Af tabellen ses det, at T-DXd er associeret med en overlevelsesgevinst i både PF- og PD-stadiet, hvor gevinsten er større i PD-stadiet end i PF-stadiet.



Figur 18. Ansøgers Markov trace for T-DXd



Figur 19. Ansøgers Markov trace for PTX

Tabel 17. Ansøgers analyse: Modellerede gennemsnit i år, ikke-diskonterede estimater

	T-DXd	PTX	Forskel
Totale leveår	**1,93**	**0,98**	**0,96**
Leveår i PF	0,79	0,40	0,39
Leveår i PD	1,14	0,58	0,56
Behandlingsvarighed	0,68	0,35	0,33

Medicinrådets vurdering af de fremskrevne patientbevægelser
I Medicinrådets analyse fremskrives PFS for T-DXd-armen med samme fordeling som ansøger, mens OS fremskrives med to forskellige fordelinger i henholdsvis scenarie 1 og scenarie 2 (afsnit 3.4.4), som resulterer i færre leveår. Dette medfører kortere tid i PD-stadiet sammenlignet med ansøgers analyse. I disse scenarier reduceres overlevelsesgevinsten i PD-stadiet til 0,36 år i scenarie 1 og til 0,19 år i scenarie 2.

Tabel 18 og Tabel 19 viser den gennemsnitlige tid i de enkelte helbredsstadier og den gennemsnitlige behandlingsvarighed for de to behandlingsarme baseret på Medicinrådets analyse. Samlet set vurderes det, at de alternative ekstrapoleringer af OS resulterer i patientbevægelser, der er mere klinisk plausible end i ansøgers analyse.

Tabel 18. Medicinrådets analyse for scenarie 1: Modellerede gennemsnit i år, ikke-diskonterede estimater

	T-DXd	PTX	Forskel
Totale leveår	1,73	0,98	0,75
Leveår i PF	0,79	0,40	0,39
Leveår i PD	0,94	0,58	0,36
Behandlingsvarighed	0,68	0,35	0,33

Tabel 19. Medicinrådets analyse for scenarie 2: Modellerede gennemsnit i år, ikke-diskonterede estimater

	T-DXd	PTX	Forskel
Totale leveår	1,55	0,98	0,58
Leveår i PF	0,79	0,40	0,39
Leveår i PD	0,77	0,58	0,19
Behandlingsvarighed	0,68	0,35	0,33

5. Helbredsrelateret livskvalitet

5.1 Inkluderede instrumenter for HRQoL

Ansøger har afrapporteret helbredsrelateret livskvalitet (HRQol) målt med EQ-5D-5L og EQ-VAS fra DG04-studiet med en median opfølgningstid på [redacted] måneder (DCO. 24. oktober 2024), se Tabel 20.

Tabel 20. 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: [redacted] måneder* DCO: 24. Okt 2024	Effekt og nytteværdier	DG04, ikke-publiceret data	
EQ-VAS	Median opfølgningstid: [redacted] måneder* DCO: 24. Okt 2024	Effekt	DG04, ikke-publiceret data	

Note: * [redacted] mdr. og [redacted] mdr. for hhv. T-DXd-armen og RAM + PTX-armen. [redacted] mdr. samlet (n=494)

5.1.1 EQ-5D-5L og EQ-VAS

5.1.1.1 Instrument og studiedesign

Ansøger har anvendt EQ-5D-5L og EQ-VAS (se bilag 14.7) indsamlet for ITT-populationen i DG04-studiet. Der foreligger ikke data for HRQoL ved behandling med standardbehandling (PTX). I mangel på relevante data antager ansøger, at patienter behandlet med standardbehandling ikke har bedre HRQoL end den observeret i DG04-studiet.

5.1.1.2 Dataindsamling

EQ-5D-5L blev indsamlet systematisk i DG04-studiet ved flere prædefinerede tidspunkter: ved baseline (cyklus 1, dag 1 før infusion og før øvrige procedurer), herefter hver 3. uge (±3 dage) frem til dag 64 (dag 22, 43 og 64), og efterfølgende hver 6. uge (±3 dage) frem til opfølgningsbesøget ca. 40 dage efter behandling (dag 106 og 148), uafhængigt af eventuelle forsinkelser i behandlingen. Derudover blev data indsamlet ved sygdomsprogression samt ved behandlingsophør, medmindre målingen allerede var gennemført samme dag. Overblik over besvarelsesandele for de målte tidspunkter fremgår af Tabel 44 i bilag 14.7. Besvarelsesandelen er opgjort blandt patienter med en baselinebesvarelse og mindst én efterfølgende besvarelse, som fortsat modtog

studiebehandling eller deltog i det planlagte opfølgningsforløb på det pågældende tidspunkt.

Besvarelsesandelen lå på over 90 % ved alle måletidspunkter.

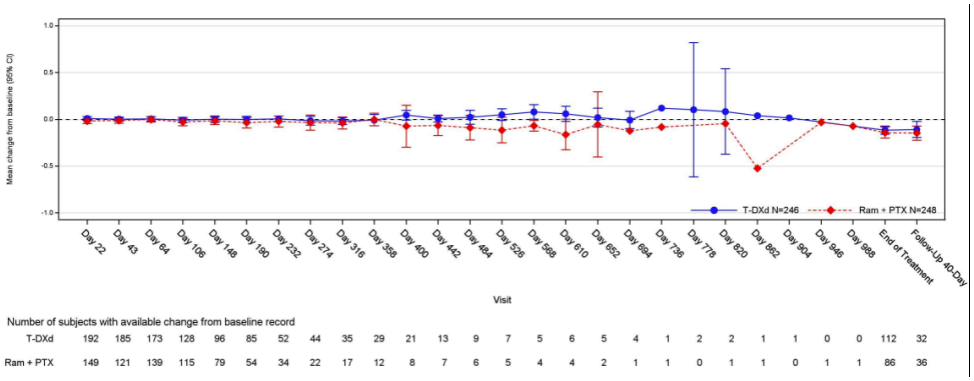
Patientbesvarelserne blev inkluderet, hvis patienten havde mindst én baseline-besvarelse og mindst én efterfølgende besvarelse (244 vs. 248 patienter i hhv. T-DXd- og RAM + PTX-armen). Der er ikke udført justering for manglende data. Antal besvarelser for helbredsstadierne progressionsfri og progredieret sygdom for hver behandlingsarm er præsenteret i Tabel 21.

Tabel 21. Overblik over besvarelser fra DG04 fordelt på helbredsstadier (ikke-publiceret)

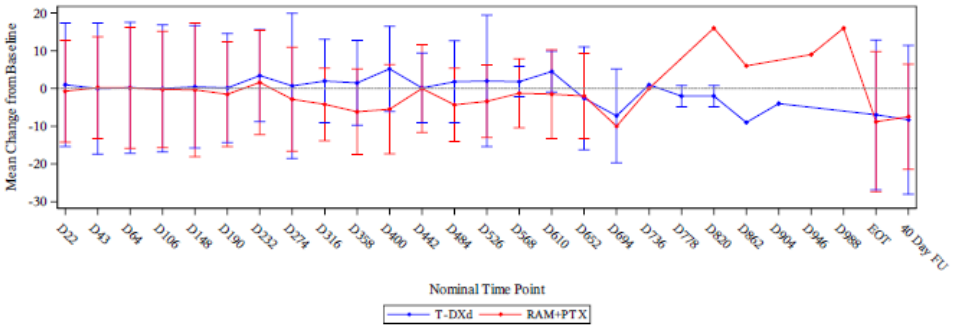
Helbredsstadie	Antal besvarelser i helbredsstadiet N	Antal patienter, der har afgivet minimum én besvarelse i helbredsstadiet N
T-DXd		
Progressionsfri	1421	236
Progredieret	137	109
RAM + PTX		
Progressionsfri	1047	220
Progredieret	120	82

5.1.1.3 Resultater

Resultaterne fremgår af Figur 20 og i tabelform i bilag 14.9 og viser, at HRQoL i begge arme var uændret ift. baseline hen over behandlingsforløbet. Resultaterne for EQ-VAS viser tilsvarende resultater, se Figur 21 og i tabelform i bilag 14.10.



Figur 20. EQ-5D-5L vist som ændring fra baseline over tid (med danske præferencevægte), DCO. 24. oktober 2024.



Figur 21. EQ-VAS vist som ændring fra baseline over tid (med danske præferencevægte), DCO. 24. oktober 2024.

5.1.2 Medicinrådets vurdering af resultaterne for helbredsrelateret livskvalitet

De indsendte data for HRQoL er forbundet med væsentlig usikkerhed, som skyldes flere forhold. For det første stammer HRQoL-data fra DG04, som var ublindet, hvilket kan påvirke patienternes besvarelser. For det andet er datagrundlaget for udviklingen i livskvalitet efter progression sparsomt. Endelig foreligger der ikke data for den relevante komparator, PTX. Medicinrådet vurderer dog, at den nuværende standardbehandling forventeligt har samme HRQoL som RAM + PTX, da både intervention og komparator administreres intravenøst med sammenlignelige administrations- og monitoreringsbehov. Bivirkningsprofilerne for intervention og komparator er forskelligartede, og deres betydning for HRQoL er usikker, men forventes ikke at være meget forskellige. Det bemærkes, at EQ-5D-5L-resultaterne fra DG04 er i god overensstemmelse med tidligere resultater for T-DXd inden for brystkræft [21] hvor EQ-5D-5L tilsvarende ikke tydede på at have negativ påvirkning af den helbredsrelaterede livskvalitet. Medicinrådet vurderer, at HRQoL forventes at falde efter progression, da progression typisk er forbundet med en forværring af patienternes helbredstilstand, men faldet vurderes at være sammenligneligt mellem T-DXd og PTX.

5.2 Nytteværdier

5.2.1 Grundlag for beregning af nytteværdier

Til beregning af nytteværdier anvendes besvarelser fra det generiske instrument EQ-5D-5L indsamlet i DG04. Besvarelserne er konverteret til nytteværdier med danske præferencevægte. Nytteværdierne er aldersjusteret i overensstemmelse med Medicinrådets metodevejledning, så nytteværdierne er aftagende med alderen som følge af den øgede sygelighed og funktionsnedsættelse, der generelt kan være forbundet med en stigende levealder.

Tabel 22. Grundlag for estimering af nytteværdier

Instrument	Præferencevægte	Kilde	Kort beskrivelse
EQ-5D-5L	DK	DG04 [10] Afsnit 5.1.1	Fra samme studie, der informerer klinisk effekt og sikkerhed

5.2.2 Beregning af nytteværdier

Ansøger anvender stadiespecifikke nytteværdier for stadierne progressionsfri (PF) og progredieret sygdom (PD). Ansøger har anvendt en regressionsmodel, hvor stadiet "progression" inkluderes som forklarende variabel, hvorfra den gennemsnitlige nytteværdi for hhv. progressionsfri og progredieret sygdom er udledt. Ansøger antager derfor, at nytteværdierne er behandlingsuafhængige (T-DXd vs. RAM + PTX).

Nytteværdierne er estimeret ved lineære mixed models (LMM), hvor EQ-5D-5L-scores fra alle måletidspunkter (inkl. baseline) indgår som afhængig variabel. Der estimeres to modeller: én med progressionsstatus og én med både progressionsstatus og behandlingsarm som forklarende variable. Begge modeller inkluderer individniveau *random effects* for at tage højde for gentagne målinger hos samme person, og manglende data antages at være *missing-at-random* (MAR). Ansøger anvender modellen uden behandling som endelig model, da analyserne indikerer, at nytteværdier primært drives af sygdomsstatus og ikke behandlingsarm.

Ansøger forventer, at uønskede hændelser vil medføre et fald i HRQoL, som varierer mellem de to behandlingsarme, idet der er rapporteret flere uønskede hændelser ved behandling med T-DXd (jf. afsnit 3.5). Derfor inkluderer ansøger behandlingsspecifikke nyttefald i PF-stadiet. Det samlede nyttefald i hver behandlingsarm beregnes som summen af produktet af frekvens (Tabel 29), nyttefald og varighed. Dette resulterer i et samlet nyttefald på 0,003 i T-DXd-armen og 0,002 i SoC-armen (Tabel 23), som tilskrives første modelcyklus.

5.2.3 Resultater for nytteværdier

Nytteværdierne anvendt i den sundhedsøkonomiske model er præsenteret i Tabel 23. Der ses et fald i nytteværdi ved overgang fra PF-stadiet til PD-stadiet.

Tabel 23. Anvendte nytteværdier

	Nytteværdi [95 % CI]	Instrument, præferencevægt	Kilde og henvisning
PF	[redacted]	EQ-5D-5L, DK	DG04 [10] Afsnit 5.1.1
PD	[redacted]	EQ-5D-5L, DK	DG04 [10] Afsnit 5.1.1

	Nytteværdi [95 % CI]	Instrument, præferencevægt	Kilde og henvisning
Fald i helbredsrelateret livskvalitet (varighed i dage)			
T-DXd	0,003	Baseret på EQ-5D*	Se virksomhedens ansøgning
SoC	0,002	Baseret på EQ-5D*	Se virksomhedens ansøgning

Note: *niveau ukendt

5.2.4 Medicinrådets vurdering af nytteværdier

Medicinrådet vurderer, at datagrundlaget og tilgangen til beregning af nytteværdier, er fyldestgørende, og at nytteværdierne kan anvendes for T-DXd-armen såvel som for PTX-armen. Medicinrådet bemærker dog, at niveauet af de estimerede nytteværdier fremstår højt set i forhold til patienternes symptomer og prognose. Faldet i nytteværdi fra PF til PD vurderes imidlertid plausibelt, da størstedelen af patienterne forventes at opleve symptomforværring ved progression, men størrelsen af dette fald er forbundet med usikkerhed. Derfor udfører Medicinrådet følsomhedsanalyser, hvor nytteværdierne nedjusteres med 5 % i henholdsvis PF- og PD-stadiet, både samtidigt og hver for sig.

Medicinrådet anvender ansøgers estimering af fald i helbredsrelateret livskvalitet i forbindelse med uønskede hændelser, men bemærker at det er usikkert om justeringen i tilstrækkelig grad afspejler størrelsen af og forskellene i bivirkningsprofiler mellem behandlingsarmene. Dog vurderer Medicinrådet, at det ikke har stor betydning for resultaterne og anvender ansøgers tilgang.

6. Omkostninger

I den sundhedsøkonomiske analyse inkluderer ansøger lægemiddelomkostninger, omkostninger til efterfølgende behandling, administrationsomkostninger, omkostninger til sygdomshåndtering, omkostninger til uønskede hændelser og patientomkostninger. Ansøger har ikke inkluderet omkostninger til behandlingsmonitorering.

Som beskrevet i afsnit 3.3.3 anvendes effekten af PTX som proxy for effekten af PTX, DTX og irinotecan, som anvendes i dansk klinisk praksis. På omkostningssiden inkluderes derimod omkostninger til alle tre lægemidler, som vægtes iht. en antaget fordeling på 44 % for PTX, 39 % for DTX og 17 % for irinotecan. Kombinationen af disse tre lægemidler benævnes i det følgende SoC.

Medicinrådets vurdering af inkluderet omkostninger
Medicinrådet vurderer, at ansøger reelt har inkluderet omkostninger til behandlingsmonitorering i analysen, men at disse betegnes som sygdomshåndteringsomkostninger. Medicinrådet har i den opdaterede vejledning vedrørende omkostninger valgt at adskille disse to omkostningselementer (se vejledningen her). Medicinrådet foretager ingen ændringer i ansøgers analyse, men vælger i stedet at beskrive de angivne omkostninger til sygdomshåndtering, som omkostninger til behandlingsmonitorering.

Medicinrådet anvender ansøgers fordeling af lægemidler i SoC, men udfører en følsomhedsanalyse, hvor det udelukkende er DTX, der anvendes i SoC, da PTX og irinotecan anvendes off-label i dansk klinisk praksis, se afsnit 8.2.

6.1 Lægemiddelomkostninger

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

T-DXd doseres, jf. afsnit 3.3.2, vægtbaseret med 6,4 mg pr. kg. Ansøger anvender en gennemsnitsvægt på 67,7 kg baseret på DG04. Ved administration af T-DXd antager ansøger, at hætteglas kan deles perfekt, hvorfor lægemiddelomkostningen pr. administration beregnes som den gennemsnitlige anvendt dosis i mg pr. patient multipliceret med pris pr. mg. Ansøger anvender en relativ dosisintensitet (RDI) på [redacted] % baseret på DG04.

Omkostningerne vægtes herefter med andelen af patienter i behandling i hver tredje modelcyklus (1 uge) baseret på TTD-data (se afsnit 4.1.1). Ansøger har desuden afgrænset TTD-data, således at PFS-data anvendes til estimering af omkostningerne i de cyklusser, hvor TTD overstiger PFS. Omkostningerne tilskrives i starten af hver tredje modelcyklus, hvilket afspejler administrationsfrekvensen for intravenøs behandling med T-DXd.

Dosis for SoC er baseret på de respektive lægemidlers SmPC'er. Dosis justeres med en RDI på 90 % og en kropsoverflade (BSA) på 1,8 m² (baseret på DG04), hvorefter den multipliceres med prisen på den billigste pakning for de enkelte lægemidler i SoC. Omkostningerne vægtes herefter med andelen af patienter i behandling i hver modelcyklus for PTX og hver tredje modelcyklus for DTX og irinotecan, baseret på TTD-data (se afsnit 4.1.1). Dette afspejler administrationsfrekvensen for de intravenøse behandlinger i SoC. Den samlede omkostning for SoC i hver modelcyklus vægtes herefter i overensstemmelse med ansøgers antagelse om sammensætningen af lægemidler i SoC. Tilgangen indebærer desuden en antagelse om perfekt deling af hætteglas mellem patienter, hvilket betyder, at der ikke opstår lægemiddelspild. Ansøger har derudover afgrænset TTD-data således, at PFS-data anvendes til at estimere omkostninger i de cyklusser, hvor TTD overstiger PFS.

Ansøgers antagelser vedr. opgørelse af lægemiddelomkostninger præsenteres i Tabel 24.

Tabel 24. Ansøgers analyse: Antagelser vedr. lægemiddelomkostninger

	Dosis	RDI	Frekvens
T-DXd	6,4 mg/kg	[redacted] %	Hver 3. uge
PTX	80 mg/m^2	90,0 %*	Hver uge
DTX	75 mg/m^2	90,0 %*	Hver 3. uge
Irinotecan	250 mg/m^2	90,0 %*	Hver 3. uge

Note: *RDI er rapporteret til > 90 % i Roy et al. for DTX / irinotecan [22] og antages tilsvarende for PTX.

Medicinrådets vurdering af lægemiddelomkostninger

Medicinrådet har anmodet ansøger om at indsende dosisfordelingen fra DG04, hvilket imidlertid ikke er imødekommet. Ansøger har desuden ikke indsendt data for fordelingen af patienternes BSA og har ikke ønsket at basere beregningerne på en antaget parametrisk fordeling. Medicinrådet vurderer dog, at dette ikke har væsentlig betydning for resultaterne, da en mere detaljeret BSA-fordeling primært vil påvirke mindre forskelle i hætteglasanvendelse og spild for SoC.

Der forventes et vist spild forbundet med SoC, men da lægemidlerne findes i flere pakningsstørrelser, vurderes spildet at være begrænset og indgår derfor ikke i beregningen af omkostninger. Hertil kommer, at lægemiddelomkostningerne for SoC er relativt lave sammenlignet med T-DXd. Medicinrådet bemærker, at PTX i modellen administreres i hver cyklus, mens det i dansk klinisk praksis gives ugentligt i tre uger efterfulgt af en uges pause (jf. afsnit 3.3.3). Medicinrådet justerer derfor modellen, så omkostningerne for PTX vægtes således, at hver fjerde modelcyklus ikke tilskrives omkostninger. Dermed afspejler omkostningerne administrationsfrekvensen i klinisk praksis (se afsnit 7).

Medicinrådet anvender i store træk ansøgers tilgang til beregning af lægemiddelomkostninger, men vurderer, at der vil være spild forbundet med administration af T-DXd. Omfanget af spild afhænger af patientvolumen samt planlægning og koordinering på de enkelte hospitaler. For at afspejle dansk klinisk praksis baserer Medicinrådet estimatet på data fra to danske hospitaler med henholdsvis højt og lavt behandlingsvolumen, i overensstemmelse med tidligere vurderinger af T-DXd [23,24]. På den baggrund estimeres et vægtet gennemsnitligt spild svarende til et merforbrug på ca. 6,5 % pr. administration, som anvendes i hovedanalysen.

Da T-DXd kun findes i én pakningsstørrelse og doseres efter vægt, er det ikke nødvendigt at anvende vægtfordelinger, når spildet er estimeret direkte fra praksis. Medicinrådet beregner derfor lægemiddelomkostningerne som:

$$(gennemsnitsvægt * dosis * pris\ per\ mg) * RDI * 106{,}5\ \%$$

For at teste analysens følsomhed over for ændringer i spild, er der udført to følsomhedsanalyser, hvor spildet af T-DXd antages at være hhv. 5 % og 8 %. Resultatet af følsomhedanalyserne er præsenteret i afsnit 8.2.

Medicinrådet bemærker, at den anvendte gennemsnitsvægt i ansøgers analyse er lavere end i baggrundsbefolkningen (67,7 kg i DG04 [10] vs. 86,6 kg baseret på *Den Nationale Sundhedsprofil* [25]). Forskellen kan blandt andet hænge sammen med, at patientpopulationen typisk har lavere kropsvægt som følge af sygdomsbyrde og tidligere behandling. Dog udfører Medicinrådet en følsomhedsanalyse, hvor dosis udregnes pba. tal fra Sundhedsplatformen for Region Hovedstaden for patienter med ECV-cancer, som har modtaget behandling med immunterapi. Her var gennemsnitsvægten [redacted] kg, se afsnit 8.2.

Endelig udskifter Medicinrådet AIP med sygehusapotekernes indkøbspriser (SAIP).

6.1.1 Lægemiddelomkostninger til efterfølgende behandlinger

Ansøger antager, at 50 % af patienter der forlader PF-stadiet, modtager efterfølgende behandling som tredjelinjebehandling med PTX og irinotecan i begge arme.

Lægemiddelomkostningerne er beregnet ved at multiplicere RDI med dosis og BSA på 1,8 m^2. Dette produkt multipliceres herefter med prisen på den billigste pakning for henholdsvis PTX og irinotecan. Ansøgers antagelser vedrørende beregning af omkostninger til efterfølgende behandling fremgår af Tabel 25.

Ansøger inkluderer administrationsomkostninger til efterfølgende behandling, da både PTX og irinotecan administreres intravenøst på hospitalet.

Tabel 25. Ansøgers analyse: Antagelser vedr. efterfølgende behandling

	Fordeling i T-DXd-armen	Fordeling i SoC	Dosis	RDI	Frekvens	Behandlingsvarighed
PTX	73 %	17 %	80 mg/m^2	90 %*	Hver uge	9,4 uger
Irinotecan	27 %	83 %	250 mg/m^2	90 %*	Hver 3. uge	13,3 uger

Note: *RDI er rapporteret til > 90 % i Roy et al. for irinotecan (uden nærmere definition) [22] og antages tilsvarende for PTX.

Medicinrådets vurdering af lægemiddelomkostninger til efterfølgende behandlinger
Medicinrådet vurderer, at ansøger har tilskrevet omkostninger til efterfølgende behandling til patienter, som forlader PF-stadiet, uden af korrigere for, at en andel PFS-hændelserne er død. Da omkostningerne til efterfølgende behandling er relativt lave og på samme niveau, vil en korrektion for dette have mindre indflydelse på analysens resultater, hvorfor Medicinrådet anvender ansøgers tilgang til beregning af lægemiddelomkostninger til efterfølgende behandling.

Medicinrådet bemærker, at andelen af patienter, der modtager efterfølgende behandling, kan variere mellem behandlingsarmene i dansk klinisk praksis. Det vurderes, at op til 50 % af patienterne i T-DXd-armen vil modtage efterfølgende behandling ved progression. For SoC kan andelen være lavere end 50 %, da patienterne ofte er mere

påvirkede af sygdom og behandling, hvilket kan begrænse muligheden for yderligere behandling.

På trods af dette vurderes ansøgers antagelser at være rimelige og anvendes derfor i Medicinrådets hovedanalyse, idet forskellene forventes at være begrænsede mellem behandlingsarmene. Medicinrådet udfører en følsomhedsanalyse, hvor andelen af patienter, der modtager efterfølgende behandling i SoC, reduceres med 5 %-point. Resultatet af følsomhedsanalysen præsenteres i afsnit 8.2.

6.2 Hospitalsomkostninger

6.2.1 Administrationsomkostninger

Ansøger inkluderer administrationsomkostninger til både T-DXd og SoC, da alle lægemidlerne administreres intravenøst på hospitalet.

For T-DXd indgår omkostninger til administration hver tredje modelcyklus, svarende til administrationsfrekvensen, og vægtes med andelen af patienter i behandling baseret på TTD-data.

For SoC indgår omkostninger til administration hver modelcyklus for PTX og hver tredje modelcyklus for DTX og irinotecan, svarende til den antagne administrationsfrekvens, og vægtes tilsvarende med andelen af patienter i behandling baseret på TTD-data. Den samlede omkostning for SoC i hver modelcyklus vægtes herefter iht. den antagne fordeling af lægemidlerne i SoC.

Ansøgers antagelser vedr. administrationsomkostninger fremgår af Tabel 26.

Tabel 26. Ansøgers analyse: Antagelser vedr. administrationsomkostninger

Administrationsform	Diagnose- og procedurekoder*	DRG-gruppe	Enhedsomkostning, DKK
I.V. administration	DC169M (A), BWAA62 (P)	06MA98, MDC06: 1-dags-gruppe, pat. mindst 7 år	1.729

Medicinrådets vurdering af administrationsomkostninger
Medicinrådet anvender ansøgers antagelser vedr. administrationsomkostninger, men justerer administrationsfrekvensen for PTX i SoC (jf. afsnit 6.1.1), således enhedsomkostningen for administration udelades hver fjerde modelcyklus for PTX, se afsnit 7.

6.2.2 Behandlingsmonitorering

Ansøgers antagelser vedrørende omkostninger til behandlingsmonitorering fremgår af Tabel 27.

Tabel 27. Ansøgers analyse: Antagelser vedr. omkostninger til behandlingsmonitorering

Forløb	Frekvens	Varighed	Diagnose- og procedurekoder*	DRG-gruppe	Enheds-omkostning
CT-scanning	Hver 10. uge	Indtil progression	DC169M (A), UXCD00 (P)	30PR06: CT-scanning, ukompliceret	2,861 DKK
Blodprøve	Hver 3. uge	Indtil progression	-	-	Ikke relevant*
Nyrefunktionstest	Hver 3. uge	Indtil progression	-	-	Ikke relevant*
Leverfunktionstest	Hver 3. uge	Indtil progression	-	-	Ikke relevant*
Konsultation	Hver 5. uge**	Indtil progression	DC169M (A), BVAA32 (P), BVAA30 (P)	06MA98, MDC06, 1-dagsgruppe, pat. mindst 7 år	1.729 DKK

Note: *Antages at være inkluderet i DRG-taksten for administration. **Hver 12. uge indtil død for patienter der har ophørt behandling i PF- og PD-stadiet.

Medicinrådets vurdering af omkostninger til behandlingsmonitorering

Medicinrådet vurderer, at patienter skal møde til separate kontakter for CT-scanning, konsultation og blodprøver (inkl. nyre- og leverfunktionstests), og ikke i forbindelse med behandlingens administration (som antages af ansøger), da bestilling af behandling forudsætter forudgående undersøgelser.

Ansøger har derudover inkluderet omkostninger til konsultation hver 12. uge frem til død for patienter, der ikke er i behandling i PD-stadiet. I Medicinrådets analyse inkluderes disse omkostninger imidlertid ikke, da patienter i PD-stadiet, som ikke længere er i aktiv behandling, typisk afsluttes og overgår til palliativ indsats.

Derudover vurderer Medicinrådet, at patienter i T-DXd-armen bør få foretaget ekkokardiografi (EKKO). Da dette typisk udføres samme dag som CT-scanning, medtager Medicinrådet imidlertid ikke særskilte omkostninger hertil.

Medicinrådet har foretaget flere ændringer i ansøgers tilgang til estimering af omkostninger til behandlingsmonitorering. Medicinrådets antagelser vedr. behandlingsmonitorering er angivet i Tabel 28.

Tabel 28. Medicinrådets analyse: Antagelser vedr. omkostninger til behandlingsmonitorering

Forløb	Frekvens**	Varighed***	Diagnose- og procedurekoder*	DRG-gruppe	Enheds-omkostning
CT-scanning*	Hver 9. uge	Indtil progression	DC169M (A), UXCD00 (P)	30PR06: CT-scanning, ukompliceret	2,861 DKK
Blodprøve*	Hver 3. uge	Indtil progression	DC169M (A), BVAA32 (P), BVAA30 (P)	06MA98, MDC06, 1-dagsgruppe, pat. mindst 7 år	1.729 DKK
Nyrefunktionstest	Hver 3. uge	Indtil progression	-	-	Ikke relevant*
Leverfunktionstest	Hver 3. uge	Indtil progression	-	-	Ikke relevant*
Konsultation*	Hver 9. uge	Indtil progression	DC169M (A), BVAA32 (P), BVAA30 (P)	06MA98, MDC06, 1-dagsgruppe, pat. mindst 7 år	1.729 DKK

Note: *Hver 12. uge for patienter der ikke er i behandling i PF-stadiet. **CT-scanning og konsultation hver 8. uge og blodprøve hver 4. uge for PTX. ***Indtil behandlingsophør for patienter i PF-stadiet, og indtil behandlingsophør eller død for patienter i PD-stadiet.

6.2.3 Uønskede hændelser

Ansøger har inkluderet omkostninger til håndtering af behandlingsrelaterede uønskede hændelser af grad 3 eller højere, som forekom hos ≥ 5 % af patienterne i T-DXd-armen i DG04. For SoC har ansøger tilsvarende inkluderet omkostninger til håndtering af behandlingsrelaterede uønskede hændelser af grad 3 eller højere, som forekom hos ≥ 5 % af patienterne i mindst én af armene behandlet med henholdsvis PTX, DTX og irinotecan i litteraturen (se bilag 14.11), og beregnet disse som et vægtet gennemsnit for hver uønsket hændelse, som beskrevet i afsnit 6. Omkostningerne inkluderes som en engangsomkostning i modellens første cyklus.

Ansøgers antagelser vedr. omkostninger til håndtering af uønskede hændelser fremgår af Tabel 29.

Tabel 29. Ansøgers analyse: Antagelser vedr. omkostninger til håndtering af uønskede hændelser

Uønsket hændelse	Forekomst (%)		Diagnose-koder*	DRG-gruppe	Enheds-omkostning
	T-DXd	SoC			
Anæmi	23,0	8,7	DD649 (A), DC169M (B)	16MA98	2.195
Leukopeni	7,0	6,5	DD728H (A), DC169M (B)	16MA98	2.195
Kvalme	5,3	2,0	-	-	0*
Nedsat neutrofiltal	20,5	14,1	-	-	0*
Interstitiel lungesygdom (ILD) (alle grader)	13,9	0,0	DJ849 (A), DC169M (B)	04MA17	52.462
Træthed	4.1	8,7	-	-	0*
Febril neutropeni	2,9	6,6	DT888N (A), DC169M (B)	16MA98	2.195
Smerter	0,0	5,0	DR529 (A), DC169M (B)	23MA03	5.737
Diarré	1,6	10,2	DK529 (A), DC169M (B)	06MA98	1.729
Opkast	4,1	7,6	DR119C (A), DC169M (B)	06MA98	1.729
Infektion	0,0	5,8	DA449 (A), DC169M (B)	18MA98	2.416
Venstre ventrikeldysfunktion (alle grader)	2,5	0,0	DI509 (A), DC169M (B)	05MA04	43.078

Note: *Antages at være inkluderet i DRG-taksten for administration

Medicinrådets vurdering af omkostninger til håndtering af uønskede hændelser

Medicinrådet anvender ansøgers antagelser vedrørende omkostninger til håndtering af uønskede hændelser. Interstitiel lungesygdom og venstre ventrikeldysfunktion er forbundet med relativt høje omkostninger, da håndteringen ved svære grader typisk kræver indlæggelse. De tilskrevne omkostninger differentierer imidlertid ikke mellem sværhedsgrad, hvilket kan overestimere omkostningerne for T-DXd-armen. Medicinrådet

finder det rimeligt, at der ikke er inkluderet særskilte omkostninger til nedsat neutrofiltal, kvalme og træthed. Nedsat neutrofiltal er ofte asymptomatisk, kvalme vurderes at være dækket af omkostninger relateret til opkast, og der er ikke identificeret relevante meromkostninger forbundet med træthed.

6.3 Patientomkostninger

Ansøger inkluderer patientomkostninger relateret til intravenøs administration og behandlingsmonitorering. Patientomkostningerne omfatter både patientens effektive tid og transporttid i forbindelse med hospitalsbesøg. Ansøger anvender en enhedsomkostning for patienttid på 200 DKK pr. time og transportomkostninger på 150 DKK pr. besøg, jf. Medicinrådets metodevejledning.

Ansøgers antagelser vedrørende patientomkostninger fremgår af Tabel 30.

Tabel 30. Ansøgers antagelser vedr. patientens tidsforbrug

Aktivitet	Frekvens for aktivitet	Patientens tidsforbrug på aktivitet	Patientens transporttid	Note
Intravenøs administration af T-DXd	Hver 3. uge	1 time	90 minutter	-
Intravenøs administration af irinotecan	Hver 3. uge	1,5 time	90 minutter	-
Intravenøs administration af DTX	Hver 3. uge	1 time	90 minutter	-
Intravenøs administration af PTX	Hver uge	3 timer	90 minutter	-
CT-scanning	Hver 10. uge	1 time	90 minutter	-
Konsultation*	Hver 5. uge	1 time	90 minutter	-
Blodprøve, nyrefunktionstest og leverfunktionstest	-	-		Ingen særskilt transporttid, da de foregår samme dag som i.v-administration

Note: *Hver 12. uge indtil død for patienter der har ophørt behandling i PF- og PD-stadiet.

Medicinrådets vurdering af patientomkostninger

Medicinrådet inkluderer patientomkostninger relateret til intravenøs administration, sygdomshåndtering og behandlingsmonitorering. Medicinrådet justerer ansøgers antagelse om patientens tidsforbrug og anvender i stedet et tidsforbrug på 1,5 time pr. administration, da behandlingerne vurderes at have samme administrationstid.

Medicinrådet har foretaget flere ændringer i ansøgers tilgang til estimering af patientomkostninger. Medicinrådets antagelser vedr. patientens tidsforbrug er præsenteret i Tabel 31.

Tabel 31. Medicinrådets antagelser vedr. patientens tidsforbrug

Aktivitet	Frekvens for aktivitet	Patientens tidsforbrug på aktivitet	Patientens transporttid
Intravenøs administration af T-DXd	Hver 3. uge	1,5 time	90 minutter
Intravenøs administration af irinotecan	Hver 3. uge	1,5 time	90 minutter
Intravenøs administration af DTX	Hver 3. uge	1,5 time	90 minutter
Intravenøs administration af PTX	Hver uge i tre uger (28 dages cyklus)	1,5 time	90 minutter
CT-scanning*	Hver 9. uge**	1 time	90 minutter
Konsultation*	Hver 9. uge**	1 time	90 minutter
Blodprøve, nyrefunktionstest og leverfunktionstest*	Hver 3. uge**	30 minutter	90 minutter

Note: *Hver 12. uge for patienter der ikke er i behandling i PF-stadiet. **CT-scanning og konsultation hver 8. uge og blodprøve hver 4. uge for PTX.

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

Medicinrådet har foretaget ændringer til ansøgers oprindelige analyse. Disse fremgår af Tabel 32.

Tabel 32. Forskelle i antagelser mellem ansøgers analyse og Medicinrådets analyse

Antagelser	Ansøger	Medicinrådet	Henvisning
Startalder	[redacted] år	65 år	Afsnit 2.3
Parametrisk fordeling til fremskrivning af OS i T-DXd-armen	Log-normal fordeling	Scenarie 1: Generaliseret gamma-fordeling Scenarie 2: Gamma-fordeling	Afsnit 3.4.4
Administrationsfrekvens for PTX	Hver uge	Hver uge i tre uger efterfulgt af én uges pause (28 dages cyklus)	Afsnit 6.1
Lægemiddelspild for T-DXd	Ekskluderer lægemiddelspild og baseret på vægtfordeling	Inkluderer lægemiddelspild og baseret på data fra to danske hospitaler med merforbrug på 6,5 %	Afsnit 6.1
Behandlingsmonitorering	CT-scanning: hver 10. uge Konsultation: hver 5. uge (og hver 12. uge indtil død for patienter der har ophørt behandling i PF- og PD-stadiet) Ingen særskilt omkostning til blodprøve (inkl. nyre- og leverfunktionstest). Antages at være inkluderet i DRG-taksten for administration.	CT-scanning: hver 9. uge (hver 8. uge for PTX) og hver 12. uge for patienter, der ikke er i behandling i PF-stadiet. Konsultation: hver 9. uge (hver 8. uge for PTX) og hver 12. uge for patienter, der ikke er i behandling i PF-stadiet. Særskilt omkostning til blodprøve (inkl. nyre- og leverfunktionstest) hver 3. uge (hver 4. uge for PTX) og hver 12. uge for patienter, der ikke er i behandling i PF-stadiet.	Afsnit 6.2.2

Antagelser	Ansøger	Medicinrådet	Henvisning
		Ingen monitorering for patienter der har ophørt behandling i PD-stadiet.	
Patientomkostninger	Iht. antagelser vedr. behandlingsmonitorering. Herudover tidsforbrug på 1 time til administration af T-DXd og DTX og tre timer til administration af PTX.	Iht. antagelser vedr. behandlingsmonitorering. Herudover tidsforbrug på 1,5 til administration af alle lægemidler og 30 minutter til blodprøvetagning.	Afsnit 6.3

8. Resultat af den sundhedsøkonomiske analyse

Pga. usikkerhed vedr. langtidsoverlevelsen ved behandling med T-DXd præsenteres resultatet af Medicinrådets analyse som to lige plausible scenarier. I scenarie 1 fremskrives OS med en generaliseret gamma-fordeling, og i scenarie 2 fremskrives OS med en gamma-fordeling.

I scenarie 1 estimeres den gennemsnitlige QALY-gevinst pr. patient til 0,6 QALY (0,7 leveår), mens de inkrementelle omkostninger ca. er [redacted] DKK. Dermed bliver de inkrementelle omkostninger pr. vundet QALY (ICER) ca. [redacted] DKK pr. QALY. I scenarie 2 estimeres den gennemsnitlige QALY-gevinst pr. patient til 0,5 QALY (0,6 leveår), mens de inkrementelle omkostninger ca. er [redacted] DKK, svarende til en ICER på ca. [redacted] DKK pr. QALY.

Er analysen udført med AIP, bliver de inkrementelle omkostninger pr. patient ca. 570.000 DKK i begge scenarier, mens ICER er ca. 1.000.000 DKK pr. QALY i scenarie 1 og 1.245.000 DKK pr. QALY i scenarie 2.

I begge scenarier er de inkrementelle omkostninger primært drevet af lægemiddelomkostningerne for T-DXd. QALY-gevinsten er drevet af, at patienternes tid til progression udskydes ved behandling med T-DXd, samtidig med at patienternes livskvalitet er højere præ-progression end post-progression, samt at T-DXd har en positiv effekt på patienternes overlevelse (se Tabel 33 og Tabel 35).

ICER er højere i scenarie 2 end i scenarie 1 som følge af en lavere QALY-gevinst. Dette skyldes valget af ekstrapolationsmodel, idet scenarie 2 - med uændret PFS - medfører færre samlede leveår og en mindre overlevelsesgevinst i PD-stadiet.

Tabel 33. Resultatet af Medicinrådets analyse for scenarie 1, diskonterede estimater.

	T-DXd	SoC	Forskel
Lægemiddelomkostninger	[redacted]	[redacted]	[redacted]
Administrationsomkostninger	20.881	17.050	3.831
Lægemiddelomkostninger for efterfølgende behandling (inklusive omkostninger til administration)	[redacted]	[redacted]	[redacted]
Behandlingsmonitorering	46.092	27.131	18.961
Håndtering af uønskede hændelser	9.190	1.213	7.977
Patienttid	21.148	13.633	7.515
Totale omkostninger	[redacted]	[redacted]	[redacted]
Leveår i helbredsstadie PF	0,78	0,39	0,38
Leveår i helbredsstadie PD	0,88	0,57	0,32
Totale leveår	**1,66**	**0,96**	**0,70**
QALY i helbredsstadie PF	0,67	0,34	0,33
QALY i helbredsstadie PD	0,67	0,43	0,24
Nyttefald	-0,003	-0,002	-0,001
Totale QALYs	**1,34**	**0,77**	**0,57**

Inkrementelle omkostninger pr. vundet leveår	**Beregnet med AIP: 813.806 DKK** **Beregnet med SAIP: [redacted] DKK**
Inkrementelle omkostninger pr. vundet QALY (ICER)	**Beregnet med AIP: 998.575 DKK** **Beregnet med SAIP: [redacted] DKK**

Tabel 34. Resultatet af Medicinrådets analyse for scenarie 2, diskonterede estimater

	T-DXd	SoC	Forskel
Lægemiddelomkostninger	[redacted]	[redacted]	[redacted]
Administrationsomkostninger	20.879	17.050	3.829
Lægemiddelomkostninger for efterfølgende behandling (inklusive omkostninger til administration)	[redacted]	[redacted]	[redacted]
Behandlingsmonitorering	46.061	27.131	18.930
Håndtering af uønskede hændelser	9.190	1.213	7.977
Patienttid	21.139	13.633	7.506
Totale omkostninger	[redacted]	[redacted]	[redacted]
Leveår i helbredsstadie PF	0,78	0,39	0,38
Leveår i helbredsstadie PD	0,74	0,57	0,17
Totale leveår	**1,51**	**0,96**	**0,55**
QALY i helbredsstadie PF	0,67	0,34	0,33
QALY i helbredsstadie PD	0,56	0,43	0,13
Nyttefald	-0,003	-0,002	-0,001
Totale QALYs	**1,23**	**0,77**	**0,46**
Inkrementelle omkostninger pr. vundet leveår	**Beregnet med AIP: 1.033.016 DKK** **Beregnet med SAIP: [redacted] DKK**		
Inkrementelle omkostninger pr. vundet QALY (ICER)	**Beregnet med AIP: 1.244.288 DKK** **Beregnet med SAIP: [redacted] DKK**		

8.1 Resultat af Medicinrådets analyse ved en alternativ aftale

På grund af usikkerhed om behandlingens effekt har Medicinrådet gennemført en analyse baseret på en alternativ aftale,

[redacted]

Formålet med aftalen er at reducere den økonomiske risiko, hvis den forventede kliniske effekt ikke opnås i klinisk praksis.

[redacted]

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

8.2 Medicinrådets følsomhedsanalyser

Deterministiske følsomhedsanalyser

I både scenarie 1 og scenarie 2 er resultatet af den sundhedsøkonomiske analyse følsomt over for ændringer i metodevalg, da ICER'en falder med ca. [redacted] DKK/QALY i scenarie 1 og [redacted] DKK/QALY i scenarie 2, når PTX-armen fremskrives med de digitaliserede kurver fra RAINBOW, og stiger med ca. [redacted] DKK/QALY i scenarie 1 og [redacted] DKK/QALY i scenarie 2, når RAM + PTX-armen i DG04 fremskrives og anvendes som komparator. Derudover er resultatet også følsomt over for ændringer i fremskrivning af OS i T-DXd-armen, idet ICER'en stiger med ca. [redacted] DKK/QALY i scenarie 1 og [redacted] DKK/QALY i scenarie 2, når valg af ekstrapoleringsmodel ændres til Gompertz, hvor 3- og 5-års overlevelsen er henholdsvis 10 % og 0,2 %. Til sidst er resultatet følsomt over for ændring af kropsvægt, da ICER'en stiger med ca. [redacted] DKK/QALY i scenarie 1 og [redacted] DKK/QALY i scenarie 2, når denne øges til [redacted] kg. Resultatet er robust over for øvrige ændringer, herunder ændringer i nytteværdier, se Tabel 35.

Tabel 35. Resultatet af Medicinrådets følsomhedsanalyse sammenlignet med scenarie 1, DKK.

Parameter	Følsomhedsanalyse	Rationale	Inkrementelle QALY	Inkrementelle omkostninger (DKK)	ICER (+/- absolut forskel fra hovedanalysen)
Resultatet af scenarie 1			**0,57**	[redacted]	[redacted]
Fremskrivning af PFS og OS for SoC (PTX) Afsnit 3.4.3 og 3.4.4	HR fra Bucher-analyserne for hhv. PFS og OS ganges på T-DXd-armen fra DG04 for at	Den valgte fremskrivningsmetode er usikker	0,59	[redacted]	[redacted]

Parameter	Følsomhedsanalyse	Rationale	Inkrement elle QALY	Inkrement elle omkostninger (DKK)	ICER (+/- absolut forskel fra hovedanalysen)
	udlede PTX-armen				
Fremskrivning af PFS og OS for SoC (PTX) Afsnit 3.4.3 og 3.4.4	PTX-armen fremskrives direkte med digitaliserede PFS- og OS-data fra RAINBOW	Den valgte fremskrivningsmetode er usikker	0,66	[redacted]	[redacted]
Fremskrivning af PFS og OS for SoC (PTX) Afsnit 1.4 og 3.6	RAM + PTX fremskrives med PFS- og OS-data fra DG04	Usikkerhed vedr. mereffekten af RAM i tillæg til PTX	0,44	[redacted]	[redacted]
Fremskrivning af OS for T-DXd Afsnit 3.4.4	Gompertz	Flere parametriske fordelinger vurderes klinisk plausible	0,41	[redacted]	[redacted]
Fremskrivning af OS for SoC (PTX) Afsnit 3.4.4	Gompertz	Flere parametriske fordelinger vurderes klinisk plausible	0,60	[redacted]	[redacted]
Nytteværdi i PF-stadiet Afsnit 5.2.4	Nytteværdien nedjusteres med 5 % (fra 0,86 til 0,82)	Der er usikkerhed om niveauet for PF-stadiet og størrelsen af faldet mellem PF- og PD-stadiet	0,55	[redacted]	[redacted]
Nytteværdi i PD-stadiet Afsnit 5.2.4	Nytteværdien nedjusteres med 5 % (fra 0,76 til 0,72)	Der er usikkerhed om niveauet for PD-stadiet og størrelsen af faldet mellem PF- og PD-stadiet	0,56	[redacted]	[redacted]

Parameter	Følsomhedsanalyse	Rationale	Inkrement elle QALY	Inkrement elle omkostninger (DKK)	ICER (+/- absolut forskel fra hovedanalysen)
Nytteværdi i begge stadier Afsnit 5.2.4	Nytteværdierne nedjusteres med 5 % i begge stadier samtidig (til 0,82 i PF og 0,72 i PD)	Der er usikkerhed om niveauet for nytteværdierne	0,54	[redacted]	[redacted]
Fordeling af lægemidler i SoC Afsnit 6	100 % DTX i stedet for en fordeling på 44 % PTX, 39 % DTX og 17 % irinotecan	PTX og irinotecan anvendes off-label i dansk klinisk praksis	0,57	[redacted]	[redacted]
Lægemiddels pild for T-DXd Afsnit 6.1	Spildet sænkes fra 6,5 % til 5 % Spildet øges fra 6,5 % til 8 %	Der er usikkerhed om omfanget af spild ifm. T-DXd i dansk klinisk praksis	0,57	[redacted] [redacted]	[redacted] [redacted]
Patienternes gennemsnitlige kropsvægt Afsnit 6.1	Gennemsnitsvægt ændres pba. tal fra Sundhedsplatformen for Region Hovedstaden: [redacted] kg	Usikkerhed om patienternes gennemsnitlige vægt	0,57	[redacted]	[redacted]
Andel patienter der modtager efterfølgende behandling ved progression i SoC Afsnit 6.1.1	Andelen af patienter der modtager efterfølgende behandling ved progression reduceres fra 50 % til 45 % i SoC-armen	Patienter i SoC kan være mere påvirkede af sygdom og behandling, hvilket kan begrænse muligheden for yderligere behandling	0,57	[redacted]	[redacted]

Tabel 36. Resultatet af Medicinrådets følsomhedsanalyse sammenlignet med scenarie 2, DKK.

Parameter	Følsomhedsanalyse	Rationale	Inkrementelle QALY	Inkrementelle omkostninger (DKK)	ICER (+/- absolut forskel fra hovedanalysen)
Resultatet af scenarie 2			**0,46**	[redacted]	[redacted]
Fremskrivning af PFS og OS for SoC (PTX) Afsnit 3.4.3 og 3.4.4	HR fra Bucher-analyserne for hhv. PFS og OS ganges på T-DXd-armen fra DG04 for at udlede PTX-armen	Den valgte fremskrivningsmetode er usikker	0,48	[redacted]	[redacted]
Fremskrivning af PFS og OS for SoC (PTX) Afsnit 3.4.3 og 3.4.4	PTX-armen fremskrives direkte med digitaliserede PFS- og OS-data fra RAINBOW	Den valgte fremskrivningsmetode er usikker	0,55	[redacted]	[redacted]
Fremskrivning af PFS og OS for SoC (PTX) Afsnit 1.4 og 3.6	RAM + PTX fremskrives med PFS- og OS-data fra DG04	Usikkerhed vedr. mereffekten af RAM i tillæg til PTX	0,32	[redacted]	[redacted]
Fremskrivning af OS for T-DXd Afsnit 3.4.4	Gompertz	Flere parametriske fordelinger vurderes klinisk plausible	0,41	[redacted]	[redacted]
Fremskrivning af OS for SoC (PTX) Afsnit 3.4.4	Gompertz	Flere parametriske fordelinger vurderes klinisk plausible	0,48	[redacted]	[redacted]
Nytteværdi i PF-stadiet Afsnit 5.2.4	Nytteværdien nedjusteres med 5 % (fra 0,86 til 0,82)	Der er usikkerhed om niveauet for PF-stadiet og størrelsen af faldet mellem PF- og PD-stadiet	0,44	[redacted]	[redacted]

Parameter	Følsomhedsanalyse	Rationale	Inkrement elle QALY	Inkrement elle omkostninger (DKK)	ICER (+/- absolut forskel fra hovedanalysen)
Nytteværdi i PD-stadiet Afsnit 5.2.4	Nytteværdien nedjusteres med 5 % (fra 0,76 til 0,72)	Der er usikkerhed om niveauet for PD-stadiet og størrelsen af faldet mellem PF- og PD-stadiet	0,45	[redacted]	[redacted]
Nytteværdi i begge stadier Afsnit 5.2.4	Nytteværdierne nedjusteres med 5 % i begge stadier samtidig (til 0,82 i PF og 0,72 i PD)	Der er usikkerhed om niveauet for nytteværdierne	0,43	[redacted]	[redacted]
Fordeling af lægemidler i SoC Afsnit 6	100 % DTX i stedet for en fordeling på 44 % PTX, 39 % DTX og 17 % irinotecan	PTX og irinotecan anvendes off-label i dansk klinisk praksis	0,46	[redacted]	[redacted]
Lægemiddelspild for T-DXd Afsnit 6.1	Spildet sænkes fra 6,5 % til 5 % Spildet øges fra 6,5 % til 8 %	Der er usikkerhed om omfanget af spild ifm. T-DXd i dansk klinisk praksis	0,46	[redacted] [redacted]	[redacted] [redacted]
Patienternes gennemsnitlige kropsvægt Afsnit 6.1	Gennemsnitsvægt ændres pba. tal fra Sundhedsplatformen for Region Hovedstaden: [redacted] kg	Usikkerhed om patienternes gennemsnitlige vægt	0,46	[redacted]	[redacted]
Andel patienter der modtager efterfølgende behandling ved progression i SoC Afsnit 6.1.1	Andelen af patienter, der modtager efterfølgende behandling ved progression reduceres fra 50 % til 45 % i SoC-armen	Patienter i SoC kan være mere påvirkede af sygdom og behandling, hvilket kan begrænse muligheden for	0,46	[redacted]	[redacted]

Parameter	Følsomhedsanalyse	Rationale	Inkrement elle QALY	Inkrement elle omkostninger (DKK)	ICER (+/- absolut forskel fra hovedanalysen)
		yderligere behandling			

Probabilistisk følsomhedsanalyse

Der er væsentlige strukturelle usikkerheder i den sundhedsøkonomiske analyse grundet det kliniske grundlag, som er baseret på en indirekte sammenligning af T-DXd fra DG04 og PTX fra RAINBOW med forskelle i studiedesign og patientpopulationer. Derfor vurderer Medicinrådet, at det ikke er meningsfuldt at præsentere en PSA.

9. Væsentligste usikkerheder i den sundhedsøkonomiske analyse

Tabel 37 opsummerer de væsentligste usikkerheder ved de estimerede ICER i scenarie 1 og scenarie 2. Uddybende beskrivelser findes i de respektive afsnit angivet i tabellen, mens følsomhedsanalyser fremgår af afsnit 8.2.

Tabel 37. Opsummering af de væsentligste usikkerheder ved den estimerede ICER

Usikkerhed	Beskrivelse	Analyse og betydning for resultatet
Strukturelt		
Relativ effekt på PFS og OS Afsnit 3.4.1	Effekt for T-DXd er evalueret i DG04 med RAM + PTX som komparator. Da Medicinrådet ikke har anbefalet RAM + PTX, har ansøger foretaget en indirekte sammenligning mellem T-DXd og PTX baseret på DG04 og RAINBOW. Resultaterne er forbundet med betydelig usikkerhed, da sammenligningen forudsætter, at effektmodifikatorer er sammenlignelige på tværs af studierne, og at antagelsen om proportionale hazards er opfyldt. Det vurderes ikke, at disse antagelser kan forventes at holde, og der er desuden	Ansøgers anvendte metode til fremskrivning af PFS- og OS-forløb er ikke entydigt den mest valide, da alternative tilgange med andre underliggende antagelser også kunne have været anvendt. Ingen af metoderne kan dog anses for entydigt metodisk korrekte, hvorfor ansøgers metode anvendes i Medicinrådets to scenarier. I tillæg til ansøgers analysetilgang, er der udført tre følsomhedsanalyser:

Usikkerhed	Beskrivelse	Analyse og betydning for resultatet
	indikation for afvigelser fra proportional hazards-antagelsen i RAINBOW-studiet.	HR fra Bucher-analysen anvendes på T-DXd-armen i DG04 for at udlede PTX-armen PTX-armen fremskrives separat og baseres på digitaliserede data fra RAINBOW RAM + PTX fremskrives fra DG04 Den første følsomhedsanalyse resulterer i et fald i ICER på hhv. [redacted] og [redacted] DKK/QALY. Den anden følsomhedsanalyse resulterer i en øgning i ICER på hhv. [redacted] og [redacted] DKK/QALY. Den tredje følsomhedsanalyse resulterer i en øgning i ICER på hhv. [redacted] og [redacted] DKK/QALY.
Parameter		
Den samlede parameterusikkerhed	Der er grundlæggende strukturelle usikkerheder, der ikke kan belyses i scenarier og/eller følsomhedsanalyser	Den probabilistiske følsomhedsanalyse er ikke meningsfuld, og den samlede parameterusikkerhed kan således ikke belyses (se afsnit 8.2).

10. Budgetkonsekvenser

10.1 Estimat af patientantal og patientoptag

Resultatet af Medicinrådets budgetkonsekvensanalyse bygger på patientantal og - optag angivet i afsnit 1.2.

10.2 Resultat af budgetkonsekvensanalysen

Resultaterne af budgetkonsekvensanalysen for de to scenarier ligger meget tæt på hinanden. Derfor præsenteres kun ét samlet resultat, idet estimaterne er identiske, når de omregnes til mio. DKK.

Medicinrådet estimerer, at anvendelse af T-DXd vil resultere i regionale budgetkonsekvenser på ca. [redacted] DKK i år 5. Resultatet er præsenteret i Tabel 38.

Er analysen udført med AIP, bliver budgetkonsekvenserne ca. 18,4 mio. DKK i år 5.

Tabel 38. Budgetkonsekvenser (ikke-diskonterede tal), DKK (mio.)

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

11. Referencer

1. Udarbejdet af DECG og Sundkedsvæsenets Kvalitetsinstitut (SundK). Dansk Esophago-Gastrisk Cancer Database (DEGC) årsrapport 2023-2024. 2025;

2. Karimi P, Islami F, Anandasabapathy S, Freedman ND, Kamangar F. Gastric Cancer: Descriptive Epidemiology, Risk Factors, Screening, and Prevention. Cancer Epidemiol Biomarkers Prev. 2014;23(5):700–13.

3. Symptomer på mavesækskræft - Kræftens Bekæmpelse [internet]. [citeret 25. marts 2026]. Tilgængelig fra: https://www.cancer.dk/mavekraeft-kraeft-i-mavesaekken-ventrikelcancer/symptomer/

4. Rüschoff J, Hanna W, Bilous M, Hofmann M, Osamura RY, Penault-Llorca F, et al. HER2 testing in gastric cancer: a practical approach. Modern Pathology. 2012;25(5):637–50.

5. Boku N. HER2-positive gastric cancer. Gastric Cancer. 2014;17(1):1–12.

6. Hackshaw MD, Bui CL, Ladner A, Tu N, Islam Z, Ritchey ME, et al. Review of survival, safety, and clinical outcomes in HER2+ metastatic gastric cancer following the administration of trastuzumabPost-Trastuzumab Gastric Cancer. Cancer Treatment and Research Communications. 2020;24:100189.

7. Bang Y-J, Van Cutsem E, Feyereislova A, Chung HC, Shen L, Sawaki A, et al. Trastuzumab in combination with chemotherapy versus chemotherapy alone for treatment of HER2-positive advanced gastric or gastro-oesophageal junction cancer (ToGA): a phase 3, open-label, randomised controlled trial. The Lancet. 2010;376(9742):687–97.

8. Janjigian YY, Kawazoe A, Yañez P, Li N, Lonardi S, Kolesnik O, et al. The KEYNOTE-811 trial of dual PD-1 and HER2 blockade in HER2-positive gastric cancer. Nature. 2021;600(7890):727–30.

9. Pembrolizumab (Keytruda) i komb. med trastuzumab og kemoterapi - kræft i mavesæk eller mavemund [internet]. [citeret 13. maj 2026]. Tilgængelig fra: https://medicinraadet.dk/anbefalinger-og-vejledninger/laegemidler-og-indikationsudvidelser/p/pembrolizumab-keytruda-i-komb-med-trastuzumab-og-kemoterapi-kraeft-i-mavesaek-eller-mavemund

10. Shitara K, Van Cutsem E, Gümüş M, Lonardi S, De La Fouchardière C, Coutzac C, et al. Trastuzumab Deruxtecan or RAM plus PTX in Gastric Cancer. N Engl J Med. 2025;393(4):336–48.

11. Enhertu, INN-trastuzumab deruxtecan [internet]. [citeret 30. april 2026]. Tilgængelig fra: https://www.ema.europa.eu/da/documents/product-information/enhertu-epar-product-information_da.pdf

12. Onkologisk behandling af ikke-kurabel cancer i esophagus og ventrikel - DMCG - Danske Multidisciplinære Cancer Grupper [internet]. [citeret 13. maj 2026]. Tilgængelig fra: https://www.dmcg.dk/kliniske-retningslinjer/kliniske-retningslinjer-opdelt-paa-dmcg/esophagus--cardia--og-ventrikelcancer/onkologisk-behandling-af-non-kurabel-cancer-i-esophagus-gej-og-ventrikel/

13. KRIS-anbefalinger [internet]. [citeret 27. maj 2026]. Tilgængelig fra: https://www.regioner.dk/kris/anbefalinger/

14. RAM anbefales ikke længere som standardbehandling ved kræft i overgangen mellem spiserør og mavesæk [internet]. [citeret 13. maj 2026]. Tilgængelig fra: https://medicinraadet.dk/nyheder/2018/RAM-anbefales-ikke-laengere-som-standardbehandling-ved-kraeft-i-overgangen-mellem-spiseror-og-mavesaek

15. Wilke H, Muro K, Van Cutsem E, Oh S-C, Bodoky G, Shimada Y, et al. RAM plus PTX versus placebo plus PTX in patients with previously treated advanced gastric or gastro-oesophageal junction adenocarcinoma (RAINBOW): a double-blind, randomised phase 3 trial. The Lancet Oncology. 2014;15(11):1224–35.

16. DEGC_Onkologisk behandling af ikke-kurabel cancer i esophagus og ventrikel [internet]. [citeret 7. oktober 2025]. Tilgængelig fra: https://www.dmcg.dk/siteassets/kliniske-retningslinjer/opdelt-paa-dmcg/esopagus--cardia--og-ventrikelcancer/degc_onk_palliativ_v3.0_admgodk_090425.pdf

17. AstraZeneca. Clinical study report - Destiny-Gastric04 (DG04).

18. Ford HER, Marshall A, Bridgewater JA, Janowitz T, Coxon FY, Wadsley J, et al. DTX versus active symptom control for refractory oesophagogastric adenocarcinoma (COUGAR-02): an open-label, phase 3 randomised controlled trial. Lancet Oncol. 2014;15(1):78–86.

19. Thuss-Patience PC, Kretzschmar A, Bichev D, Deist T, Hinke A, Breithaupt K, et al. Survival advantage for irinotecan versus best supportive care as second-line chemotherapy in gastric cancer--a randomised phase III study of the Arbeitsgemeinschaft Internistische Onkologie (AIO). Eur J Cancer. 2011;47(15):2306–14.

20. Enhertu, EPAR INN-trastuzumab deruxtecan [internet]. [citeret 9. juni 2026]. Tilgængelig fra: https://www.ema.europa.eu/en/documents/variation-report/enhertu-h-c-005124-ii-0012-epar-assessment-report-variation_en.pdf

21. Curigliano G, Dunton K, Rosenlund M, Janek M, Cathcart J, Liu Y, et al. Patient-reported outcomes and hospitalization data in patients with HER2-positive metastatic breast cancer receiving trastuzumab deruxtecan or trastuzumab emtansine in the phase III DESTINY-Breast03 study. Annals of Oncology. 2023;34(7):569–77.

22. Roy AC, Park SR, Cunningham D, Kang YK, Chao Y, Chen LT, et al. A randomized phase II study of PEP02 (MM-398), irinotecan or DTX as a second-line therapy in patients with locally advanced or metastatic gastric or gastro-oesophageal junction adenocarcinoma†. Annals of Oncology. 2013;24(6):1567–73.

23. Medicinrådet. Trastuzumab deruxtecan (Enhertu) - Brystkræft [internet]. 2023 [citeret 6. maj 2026]. Tilgængelig fra: https://medicinraadet.dk/anbefalinger-og-vejledninger/laegemidler-og-indikationsudvidelser/t/trastuzumab-deruxtecan-enhertu-brystkraeft

24. Medicinrådet. Trastuzumab deruxtecan (Enhertu) - HER2-low brystkræft [internet]. 2024 [citeret 6. maj 2026]. Tilgængelig fra: https://medicinraadet.dk/anbefalinger-og-vejledninger/laegemidler-og-indikationsudvidelser/t/trastuzumab-deruxtecan-enhertu-her2-low-brystkraeft

25. Den Nationale Sundhedsprofil. Gennemsnitshøjden for mænd og kvinder i forskellige aldersgrupper i Danmark 2021.

12. Sammensætning af fagudvalg

Medicinrådets fagudvalg vedrørende kræft i mavesæk og mavemund	
Forperson	**Indstillet af**
Lene Bæksgaard Jensen *Overlæge*	Lægevidenskabelige Selskaber og Dansk Selskab for Klinisk Onkologi
Medlemmer	**Udpeget af**
Mette Karen Nytoft Yilmaz* *Overlæge*	Region Nordjylland
Lise Bech Jellesmark Thorsen *Speciallæge*	Region Midtjylland
Rana Bahij *Afdelingslæge*	Region Syddanmark
Joanna Szpejewska *Overlæge*	Region Sjælland
Jon Kroll Bjerregaard (næstforperson) *Overlæge*	Region Hovedstaden
Line Jarvig *Farmaceut*	Dansk Selskab for Sygehusapoteksledelse
Rasmus Huan Olsen *Afdelingslæge, klinisk lektor*	Dansk Selskab for Klinisk Farmakologi
Mette Kjølhede Nedergaard *Overlæge*	Dansk EsophagoGastrisk Cancer Gruppe (DEGC)
Deltager ikke	Danske Patienter

* Har ikke deltaget i arbejdet med denne vurdering.

13. Versionslog

Version	Dato	Ændring
1.1	12. november 2026	Rettet og tilføjet information om den alternative aftale i opsummeringen og afsnit 8.1.
1.0	28. oktober 2026	Godkendt af Medicinrådet.

14. Bilag

14.1 Studier inkluderet i ansøgers NMA

Tabel 39. Studier inkluderet i ansøgers NMA

Study		Reference(s)
DESTINY-Gastric04 **NCT04704934**		Shitara, Kohei, Eric Van Cutsem, Mahmut Gümüş, Sara Lonardi, Christelle de la Fouchardière, Clélia Coutzac, Jeroen Dekervel et al. "Trastuzumab deruxtecan or RAM plus PTX in gastric cancer." New England Journal of Medicine (2025) (33).
RAINBOW **NCT01170663**		Wilke, Hansjochen, Kei Muro, Eric Van Cutsem, Sang-Cheul Oh, György Bodoky, Yasuhiro Shimada, Shuichi Hironaka et al. "RAM plus PTX versus placebo plus PTX in patients with previously treated advanced gastric or gastro-oesophageal junction adenocarcinoma (RAINBOW): a double-blind, randomised phase 3 trial." The lancet oncology 15, no. 11 (2014): 1224-1235 (10).
Comparators in the NMA		
PTX	**RAINBOW**	Refer to above
	KCSG-ST10-01	Lee KW, Maeng CH, Kim TY, Zang DY, Kim YH, Hwang IG, et al. A Phase III Study to Compare the Efficacy and Safety of PTX Versus Irinotecan in Patients with Metastatic or Recurrent Gastric Cancer Who Failed in First-line Therapy (KCSG ST10-01). Oncologist. 2019 Jan;24(1):18-e24.
	WJOG 4007	Hironaka S, Ueda S, Yasui H, Nishina T, Tsuda M, Tsumura T, et al. Randomized, open-label, phase III study comparing irinotecan with PTX in patients with advanced gastric cancer without severe peritoneal metastasis after failure of prior combination chemotherapy using fluoropyrimidine plus platinum: WJOG 4007 trial. J Clin Oncol. 2013 Dec 10;31(35):4438–44.
	RAMIRIS	Lorenzen S, Thuss-Patience P, Pauligk C, Gökkurt E, Ettrich T, Lordick F, Stahl M, Reichardt P, Sökler M, Pink D, Probst S, Hinke A, Goetze TO, Al-Batran SE. FOLFIRI plus RAM versus PTX plus RAM as second-line therapy for patients with advanced or metastatic gastroesophageal adenocarcinoma with or without prior DTX - results from the phase II RAMIRIS Study of the German Gastric Cancer Study Group at AIO. Eur J

Study		Reference(s)
		Cancer. 2022 Apr;165:48-57. doi: 10.1016/j.ejca.2022.01.015. Epub 2022 Feb 21. PMID: 35202974
DTX	**COUGAR-02**	Ford HE, Marshall A, Bridgewater JA, Janowitz T, Coxon FY, Wadsley J, et al. DTX versus active symptom control for refractory oesophagogastric adenocarcinoma (COUGAR-02): an open-label, phase 3 randomised controlled trial. Lancet Oncol. 2014;15(1):78-86 (34).
	Roy et al. 2013	Roy AC, Park SR, Cunningham D, et al. A randomized phase II study of PEP02 (MM-398), irinotecan or DTX as a second-line therapy in patients with locally advanced or metastatic gastric or gastro-oesophageal junction adenocarcinoma. Ann Oncol 2013; 24: 1567-1573. 2013/02/15. DOI: 10.1093/annonc/mdt002 (37)
Irinotecan	**Thuss-Patience et al. 2011**	Thuss-Patience PC, Kretzschmar A, Bichev D, Deist T, Hinke A, Breithaupt K, et al. Survival advantage for irinotecan versus best supportive care as second-line chemotherapy in gastric cancer--a randomised phase III study of the Arbeitsgemeinschaft Internistische Onkologie (AIO). Eur J Cancer. 2011;47(15):2306-14.
	TRICS	Nishikawa K, Fujitani K, Inagaki H, Akamaru Y, Tokunaga S, Takagi M, et al. Randomised phase III trial of second-line irinotecan plus cisplatin versus irinotecan alone in patients with advanced gastric cancer refractory to S-1 monotherapy: TRICS trial. Eur J Cancer. 2015 May;51(7):808–16.
	WJOG 4007	Hironaka S, Ueda S, Yasui H, Nishina T, Tsuda M, Tsumura T, et al. Randomized, open-label, phase III study comparing irinotecan with PTX in patients with advanced gastric cancer without severe peritoneal metastasis after failure of prior combination chemotherapy using fluoropyrimidine plus platinum: WJOG 4007 trial. J Clin Oncol. 2013 Dec 10;31(35):4438–44.
	KCSG-ST10-01	Lee KW, Maeng CH, Kim TY, Zang DY, Kim YH, Hwang IG, et al. A Phase III Study to Compare the Efficacy and Safety of PTX Versus Irinotecan in Patients with Metastatic or Recurrent Gastric Cancer Who Failed in First-line Therapy (KCSG ST10-01). Oncologist. 2019 Jan;24(1):18-e24.
	TCOG GI-0801/BIRIP	Higuchi K, Tanabe S, Shimada K, Hosaka H, Sasaki E, Nakayama N, et al. Biweekly irinotecan plus cisplatin versus irinotecan alone as second-line treatment for advanced

Study	Reference(s)
	gastric cancer: a randomised phase III trial (TCOG GI-0801/BIRIP trial). Eur J Cancer. 2014;50(8):1437-45 (40).
Sym 2013	Sym SJ, Hong J, Park J, Cho EK, Lee JH, Park YH, Lee WK, Chung M, Kim HS, Park SH, Shin DB. A randomized phase II study of biweekly irinotecan monotherapy or a combination of irinotecan plus 5-fluorouracil/leucovorin (mFOLFIRI) in patients with metastatic gastric adenocarcinoma refractory to or progressive after first-line chemotherapy. Cancer Chemother Pharmacol. 2013 Feb;71(2):481-8. doi: 10.1007/s00280-012-2027-3. Epub 2012 Nov 29. PMID: 23192279.

14.2 Efterfølgende behandling

Tabel 40. Efterfølgende behandling blandt ITT-populationen i DG04 [10]

Efterfølgende behandling	T-DXd (n=246)	RAM + PTX (n=248)
	n (%)	n (%)
Samlet antal patienter, der modtog efterfølgende systemisk kræftbehandling	126 (51,2)	118 (47,6)
BDC 1001	0	1 (0,4)
Bevacizumab	0	1 (0,4)
Brucea javanica oil	0	1 (0,4)
Calcineurin subunit b	0	1 (0,4)
Calcium folinate	5 (2,0)	2 (0,8)
Calcium folinate; fluorouracil; irinotecan	1 (0,4)	0
Calcium folinate; fluorouracil; irinotecan hydrochloride	11 (4,5)	12 (4,8)
Capecitabine	7 (2,8)	0
Capecitabine; cisplatin	1 (0,4)	0
Capecitabine; irinotecan	0	1 (0,4)
Capecitabine; oxaliplatin	1 (0,4)	1 (0,4)
Carboplatin	1 (0,4)	0

Efterfølgende behandling	T-DXd (n=246)	RAM + PTX (n=248)
	n (%)	n (%)
Cisplatin	1 (0,4)	2 (0,8)
Combinations of antineoplastic agents	1 (0,4)	0
Disitamab vedotin	5 (2,0)	12 (4,8)
DTX	4 (1,6)	4 (1,6)
Fluorouracil	10 (4,1)	11 (4,4)
Fluorouracil sodium	1 (0,4)	0
Fluorouracil; folinic acid; oxaliplatin	2 (0,8)	3 (1,2)
Fluorouracil; irinotecan	0	1 (0,4)
Fluorouracil; oxaliplatin	1 (0,4)	0
Folinic acid	2 (0,8)	4 (1,6)
Friquintinib	3 (1,2)	1 (0,4)
Gimeracil; oteracil potassium; tegafur	3 (1,2)	0
GS 181 1	0	1 (0,4)
Immunotherapy	1 (0,4)	1 (0,4)
Investigational drug	5 (2,0)	10 (4,0)
Irinotecan	16 (6,5)	16 (6,5)
Irinotecan hydrochloride	2 (0,8)	7 (2,8)
Irinotecan hydrochloride trihydrate	1 (0,4)	0
Irinotecan hydrochloride trihydrate liposomal	1 (0,4)	0
Levofolinic acid	1 (0,4)	0
Levonorgestrel	0	1 (0,4)
Marsdenia tenacissima stem	0	1 (0,4)
Nivolumab	14 (5,7)	14 (5,6)
Oxaliplatin	10 (4,1)	1 (0,4)

Efterfølgende behandling	T-DXd (n=246)	RAM + PTX (n=248)
	n (%)	n (%)
Oxyfedrine hydrochloride	0	1 (0,4)
PTX	63 (25,6)	8 (3,2)
PTX nanoparticle albumin-bound	13 (5,3)	0
PTX; RAM	13 (5,3)	3 (1,2)
Pembrolizumab	2 (0,8)	2 (0,8)
Pyrotinib maleate	1 (0,4)	1 (0,4)
RAM	43 (17,5)	8 (3,2)
Regorafenib	0	1 (0,4)
Rivoceranib	1 (0,4)	1 (0,4)
Rivoceranib mesylate	1 (0,4)	2 (0,8)
Runimotamab	0	1 (0,4)
Serplulimab	0	1 (0,4)
Sintilimab	5 (2,0)	2 (0,8)
Sulfasalazine	0	1 (0,4)
Tegafur	0	1 (0,4)
Tipiracil	1 (0,4)	0
Tipiracil hydrochloride; trifluridine	11 (4,5)	11 (4,4)
Tipiracil; trifluridine	2 (0,8)	1 (0,4)
Tislelizumab	0	1 (0,4)
Toripalimab	0	1 (0,4)
Trastuzumab	12 (4,9)	8 (3,2)
Trastuzumab deruxtecan	2 (1,2)	52 (21,0)
Trastuzumab mafodotin	0	1 (0,4)
Trifluridine	2 (0,8)	2 (0,8)

Efterfølgende behandling	T-DXd (n=246)	RAM + PTX (n=248)
	n (%)	n (%)
Tumor necrosis factor nos	1 (0,4)	0
Zimberelimab	0	1 (0,4)

Tabel 41. Efterfølgende behandling givet i RAINBOW [15]

	Ramucirumab plus Paclitaxel	Placebo plus Paclitaxel
All patients	(N=330)	(N=335)
Any treatment	158 (48%)	154 (46%)
Biologic	23 (7%)	18 (5%)
Chemotherapy†	158 (48%)	152 (45%)
Irinotecan	124 (38%)	117 (35%)
Fluorouracil	83 (25%)	74 (22%)
Other chemotherapies‡	125 (38%)	113 (34%)
Other	1 (<1%)	7 (2%)
Regions 1 + 2*	(n=221)	(n=221)
Any treatment	83 (38%)	79 (36%)
Biologic	9 (4%)	6 (3%)
Chemotherapy†	83 (38%)	78 (35%)
Irinotecan	63 (29%)	55 (25%)
Fluorouracil	57 (26%)	51 (23%)
Other chemotherapies‡	64 (29%)	53 (24%)
Other	0	1 (<1%)
Region 1 (Europe, Israel, Australia, United States)	(n=198)	(n=200)
Any treatment	76 (38%)	72 (36%)
Biologic	9 (5%)	5 (3%)
Chemotherapy†	76 (38%)	71 (36%)
Irinotecan	57 (29%)	48 (24%)
Fluorouracil	55 (28%)	47 (24%)
Other chemotherapies‡	60 (30%)	50 (25%)
Other	0	1 (<1%)
Region 2 (Argentina, Brazil, Chile, and Mexico)	(n=23)	(n=21)
Any treatment	7 (30%)	7 (33%)
Biologic	0	1 (5%)
Chemotherapy†	7 (30%)	7 (33%)
Irinotecan	6 (26%)	7 (33%)
Fluorouracil	2 (9%)	4 (19%)
Other chemotherapies‡	4 (17%)	3 (14%)
Other	0	0
Region 3 (Japan, South Korea, Hong Kong, Singapore, and Taiwan)	(n=109)	(n=114)
Any treatment	75 (69%)	75 (66%)
Biologic	14 (13%)	12 (11%)
Chemotherapy	75 (69%)	74 (65%)
Irinotecan	61 (56%)	62 (54%)
Fluorouracil	26 (24%)	23 (20%)
Other chemotherapies‡	61 (56%)	60 (53%)
Other	1 (<1%)	6 (5%)

Data are n (%), unless otherwise indicated. *Europe, Israel, Australia, United States, Argentina, Brazil, Chile, and Mexico. †Patients may be in more than one category; ‡Other chemotherapies include anthracyclines, antineoplastic agents, folic acid analogues, nitrogen mustard analogues, non-steroids, cytotoxic antibiotics, platinum compounds, podophyllotoxin derivatives, pyrimidine analogues, and taxanes.

14.3 Responsrater

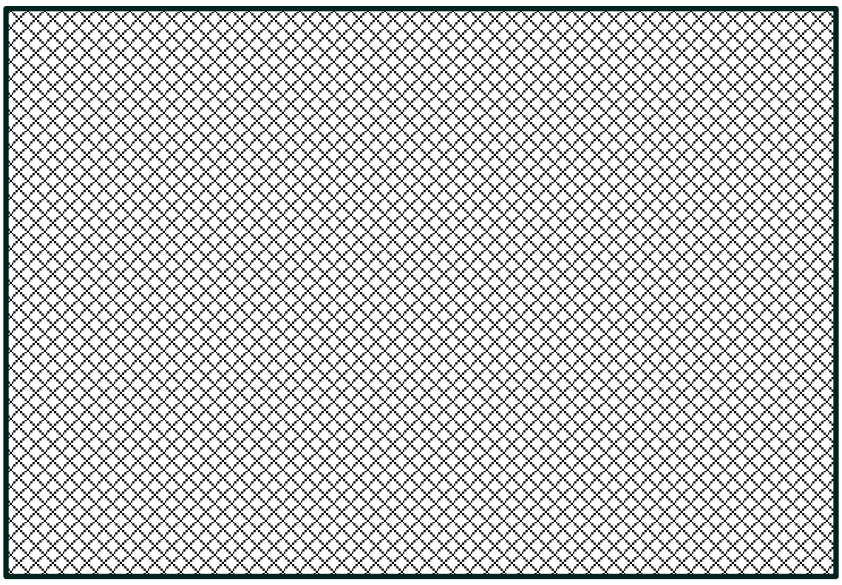
Tabel 42. Responsrater opgjort i DG04 og RAINBOW.

	DG04 [10]			RAINBOW [15]		
Effektmål	**T-DXd N = 246**	**RAM + PTX N = 248**	**Resultat**	**RAM + PTX N= 330**	**Placebo + PTX N=335**	**Resultat**
Respons	**T-DXd N = 246**	**RAM + PTX N = 248**	**Resultat**	**RAM + PTX N= 330**	**Placebo + PTX N=335**	**Resultat**
ORR (95% CI)[a], %	44,3 (37,8-50,9)	29,1 (23,4-35,3)	15,1 %-point (6,1-24,2)	27,9 (23,3; 33,0)	16,1 (12,5; 20,6)	11,8%-point
p-værdi	0,0006					
DoR. median (95% CI), mdr.	7,4 (5,7-10,1)	5,3 (4,1-5,7)		4,4 (IQR: 2,8;7,5)	2,8 (IQR: 1,4;4,4)	
DCR (95% CI), %	91,9 (87,7-95,1)	75,9 (70,0-81,2)	16 %-point	80,0 (75; 84)	63,6 (58; 69)	16,4 %-point
BOR, n (%)						
CR[c]	7 (3,0)	3 (1,3)	0,6	0,3		
PR	97 (41,3)	66 (27,8)	NR	NR		
SD[d]	112 (47,7)	111 (46,8)	NR	NR		
PD	13 (5,5)	22 (9,3)	NR	NR		
NE	6 (2,6)	35 (14,8)	NR	NR		

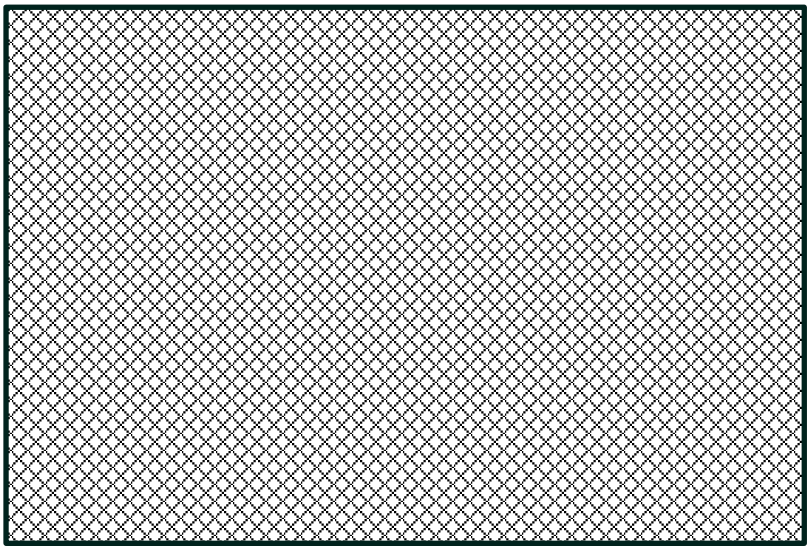
Forkortelser: CI = konfidensinterval; NE = ikke vurderet (not evaluable); NR = ikke rapporteret (not reported); ORR = objektiv responsrate; DoR = responsvarighed; DCR = sygdomskontrolrate; BOR = bedste samlede respons; PR = delvis respons; SD = stabil sygdom; PD = progressiv sygdom

14.4 Schoenfeld residualplots og Log-kumulative hazards

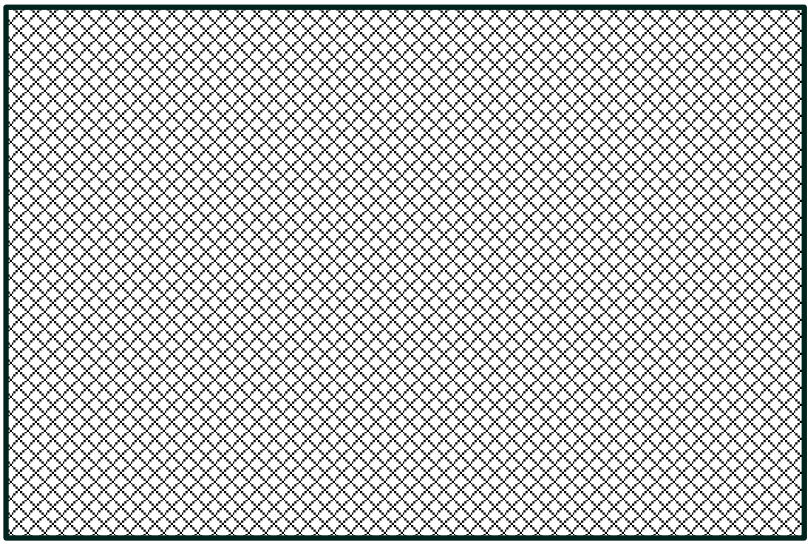
14.4.1 Schoenfeld residualplots of Log-kumulative harzards for PFS fra DG04 og RAINBOW



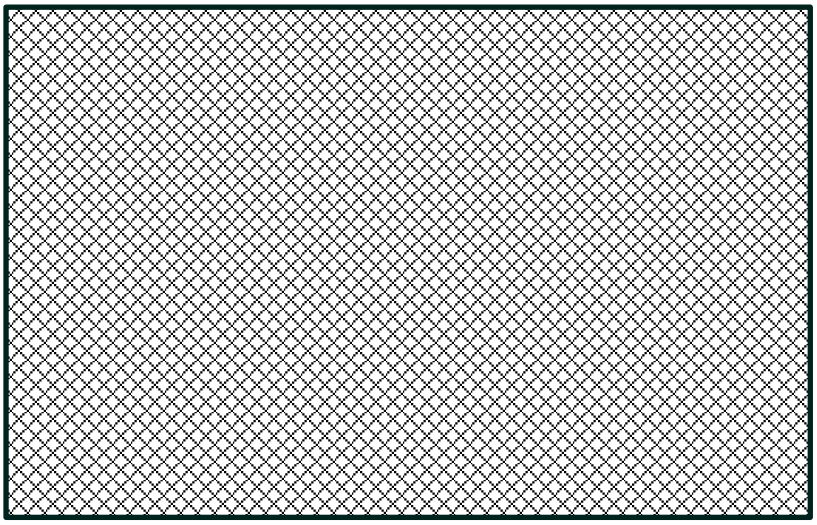
Figur 22 [redacted] (ikke-publiceret figur fra ansøger)



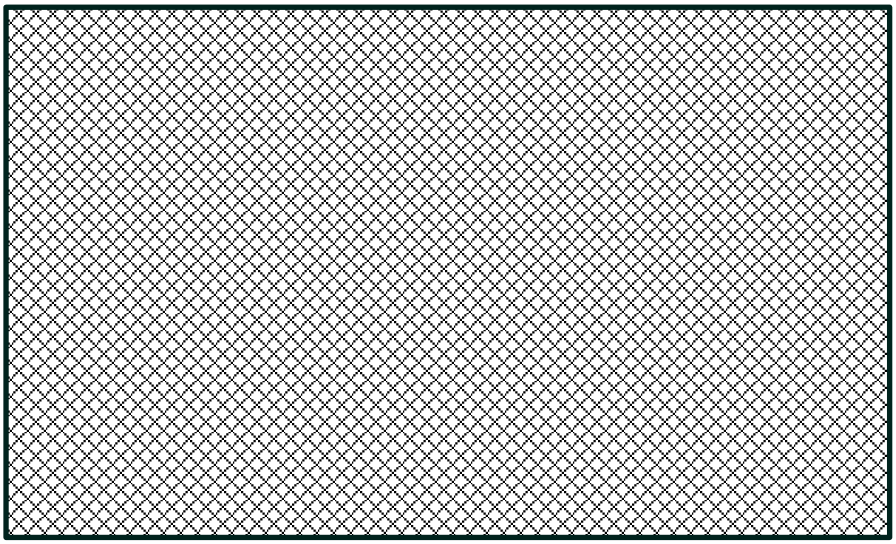
Figur 23 [redacted] (ikke-publiceret figur fra ansøger)



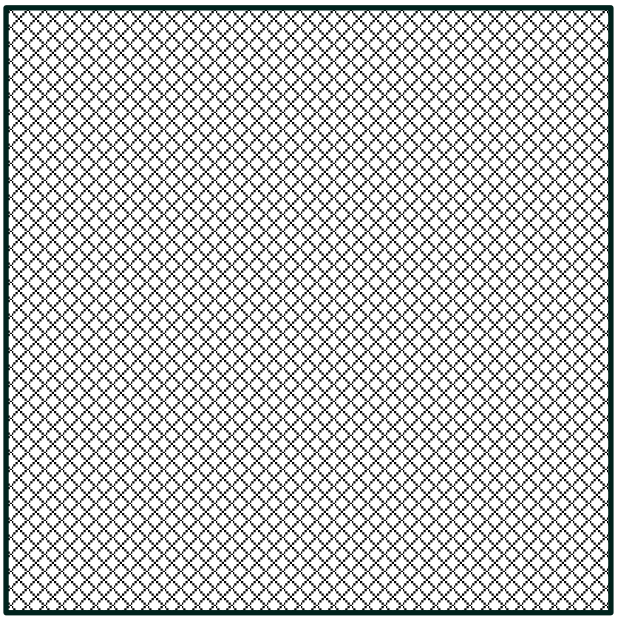
Figur 24 [redacted] (ikke-publiceret figur fra ansøger)



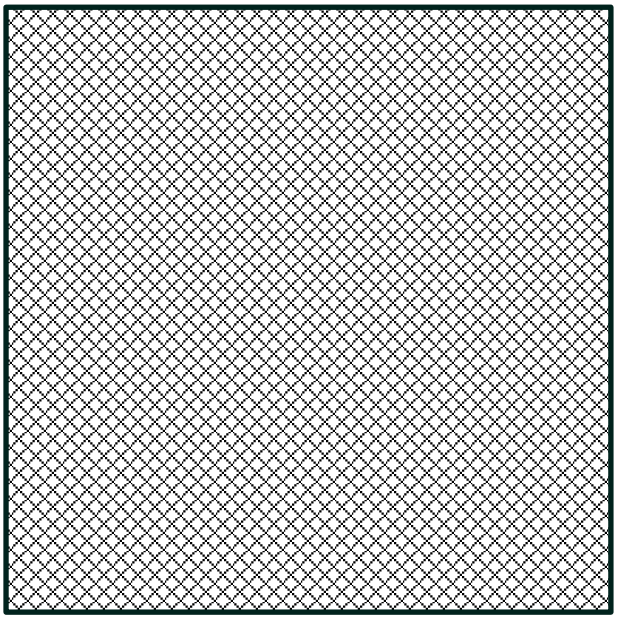
Figur 25 [redacted] (ikke-publiceret figur fra ansøger)



Figur 26 [redacted] (ikke-publiceret figur fra ansøger)

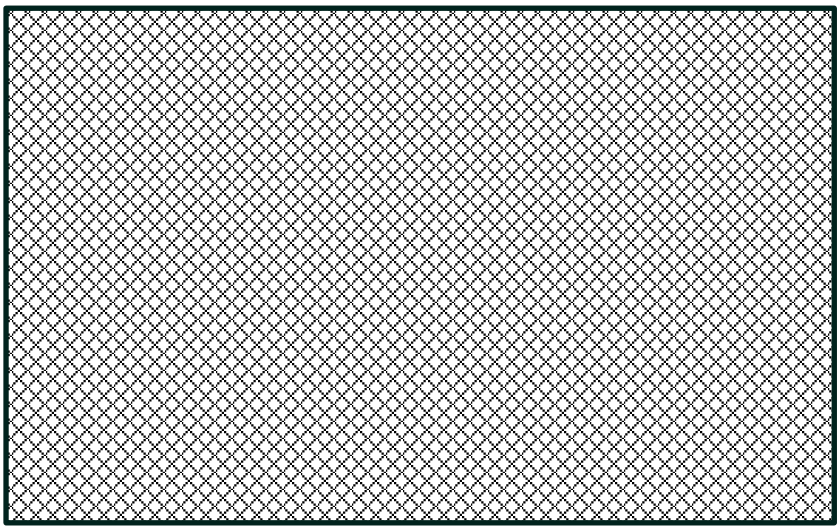


Figur 27 [redacted] (ikke-publiceret figur fra ansøger)

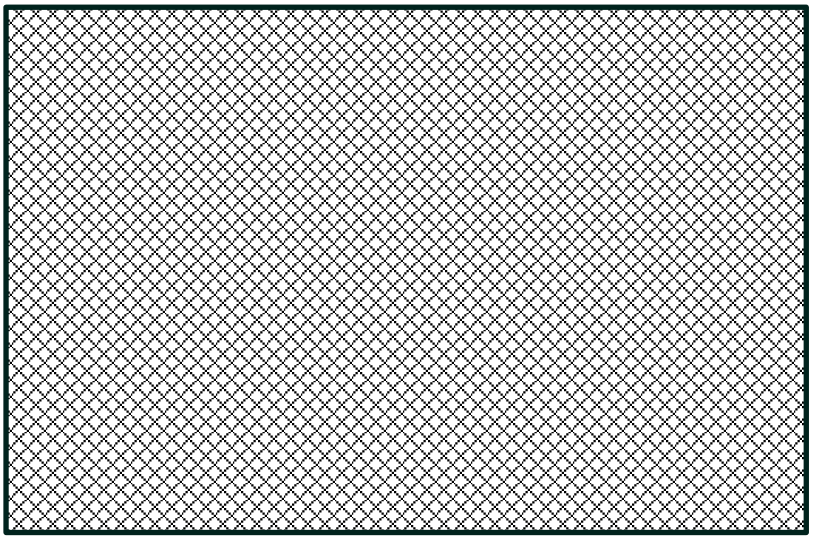


Figur 28 [redacted] (ikke-publiceret figur fra ansøger)

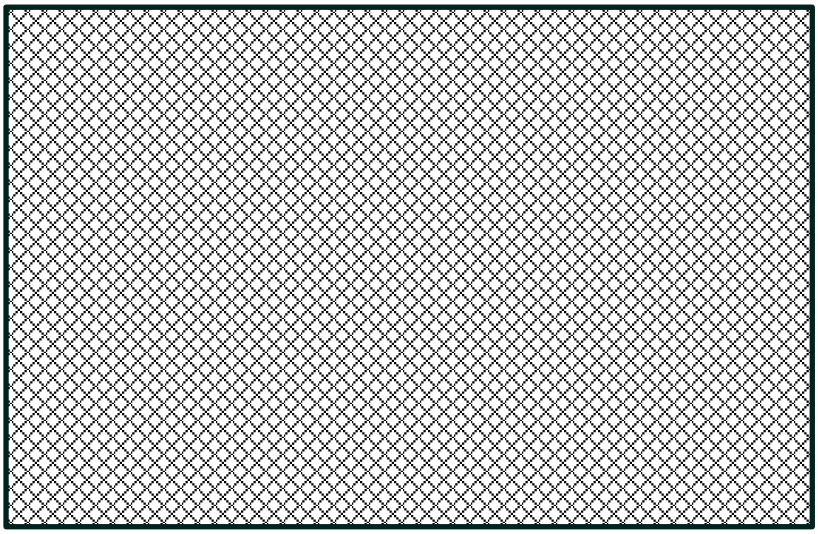
14.4.2 Schoenfeld residualplots of Log-kumulative harzards for OS fra DG04 og RAINBOW



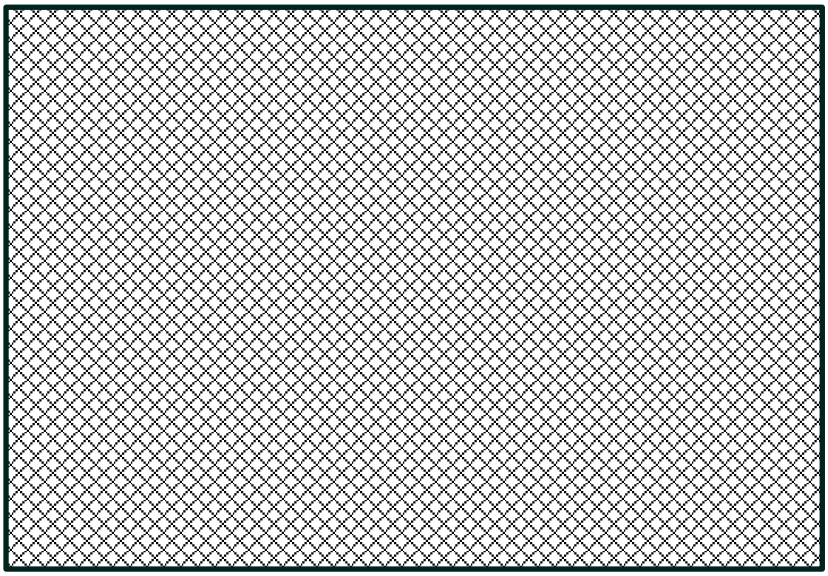
Figur 29 [redacted] (ikke-publiceret figur fra ansøger)



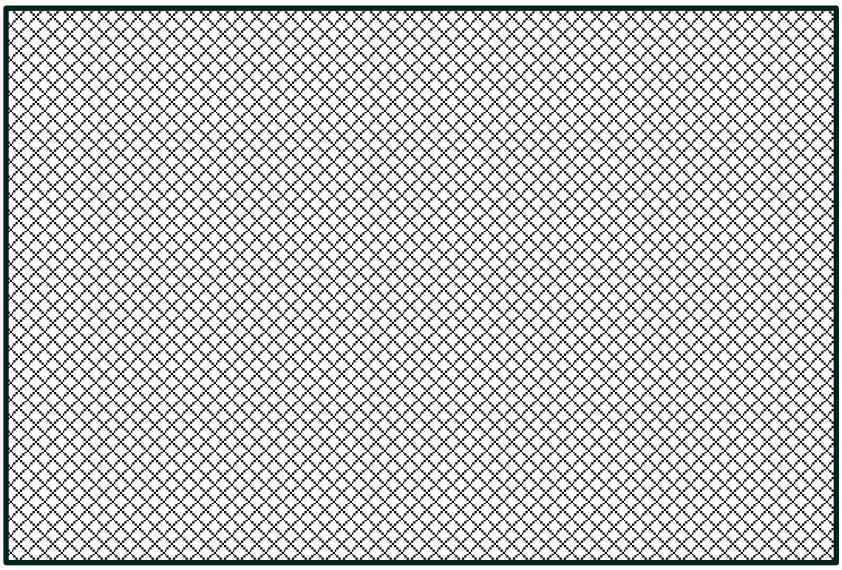
Figur 30 [redacted].
[redacted] (ikke-publiceret figur fra ansøger)



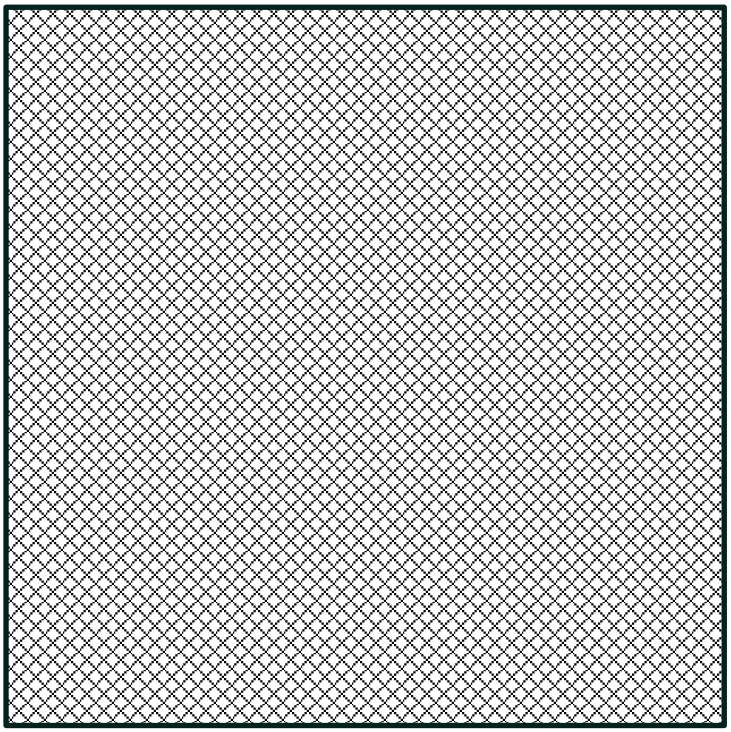
Figur 31 [redacted] (ikke-publiceret figur fra ansøger)



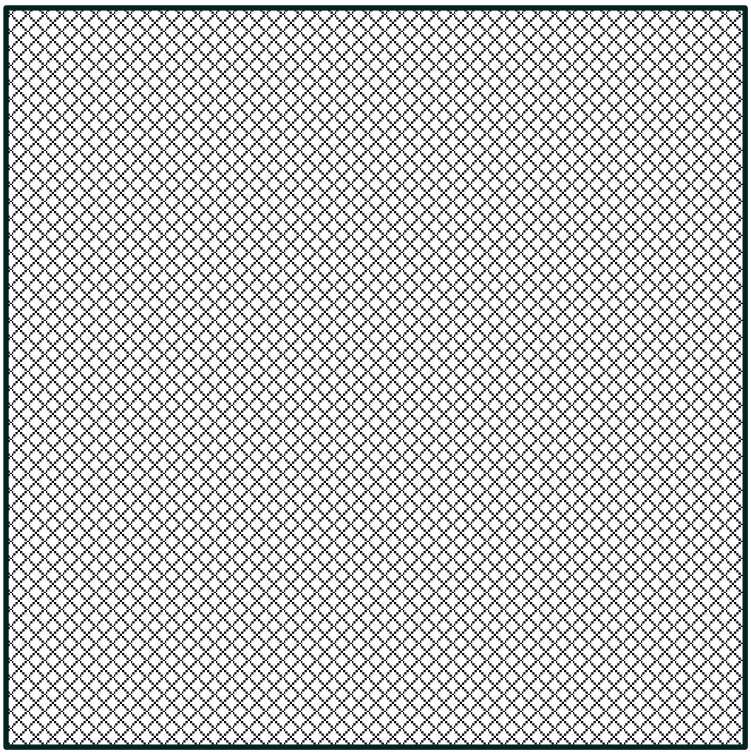
Figur 32 [redacted] (ikke-publiceret figur fra ansøger)



Figur 33 [redacted] (ikke-publiceret figur fra ansøger)



Figur 34 [redacted]. (ikke-publiceret figur fra ansøger)



Figur 35 [redacted] (ikke-publiceret figur fra ansøger)

14.5 Alvorlige uønskede hændelser

Tabel 43. Alvorlige uønskede hændelser, fra DG04 DCO. 24. oktober 2024 [10]

MedDRA Preferred Term or Grouped Terma	Number (%) of subjects	
	T-DXd (n=244)	RAM + PTX (n=233)
Subjects with any serious TEAE	100 (41.0)	101 (43.3)
Anaemia	12 (4.9)	8 (3.4)
Pneumonia	10 (4.1)	8 (3.4)
Vomiting	9 (3.7)	2 (0.9)
Disease progression	8 (3.3)	18 (7.7)
Dysphagia	7 (2.9)	4 (1.7)
Febrile neutropenia	6 (2.5)	6 (2.6)
Adjudicated drug-related ILD	6 (2.5)	6 (2.6)
Dyspnoea	5 (2.0)	2 (0.9)
Haematemesis	4 (1.6)	0
Intestinal obstruction	4 (1.6)	0
Pyrexia	4 (1.6)	1 (0.4)
Upper gastrointestinal haemorrhage	4 (1.6)	6 (2.6)
Abdominal pain	3 (1.2)	3 (1.3)
Ascites	3 (1.2)	8 (3.4)
Death	3 (1.2)	0
Decreased appetite	3 (1.2)	2 (0.9)
Gastrointestinal haemorrhage	3 (1.2)	2 (0.9)
Hypokalaemia	3 (1.2)	0
Nausea	3 (1.2)	1 (0.4)
Neutrophil count decreased	3 (1.2)	6 (2.6)

MedDRA Preferred Term or Grouped Terma	Number (%) of subjects	
	T-DXd (n=244)	RAM + PTX (n=233)
Respiratory failure	3 (1.2)	1 (0.4)
White blood cell count decreased	3 (1.2)	3 (1.3)
Diarrhoea	2 (0.8)	3 (1.3)
Fatigue	2 (0.8)	3 (1.3)
General physical condition abnormal	2 (0.8)	3 (1.3)
COVID-19	1 (0.4)	5 (2.1)
Gastric perforation	1 (0.4)	5 (2.1)
Sepsis	1 (0.4)	4 (1.7)
Tumour haemorrhage	0	3 (1.3)

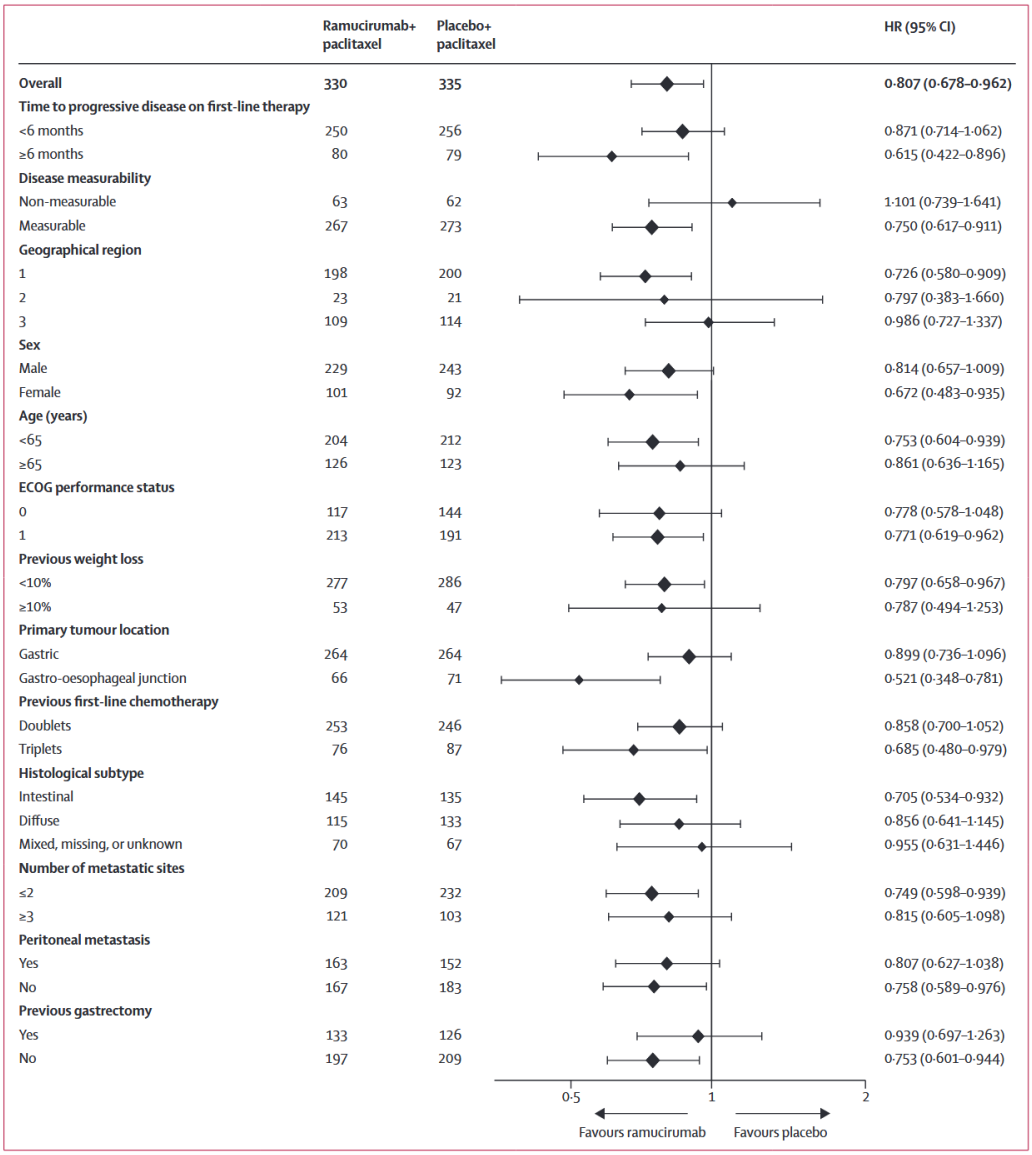
[b]ILD included all adjudicated study drug-related events by the AC, regardless of whether the events were treatment emergent.

Percentages are calculated using the number of subjects in the Safety Analysis Set as the denominator.

TEAEs are sorted by descending frequency in the T-DXd arm.

If a subject has more than one event pr. PT or grouped term, the subject is counted once at each level of summation. AEs were coded using MedDRA v27.1.

14.6 Forestplot fra RAINBOW for univariate subgruppeanalyser af OS



14.7 Beskrivelse af 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 indeksværdi (nytteværdi) 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.

14.8 Besvarelsesandele for EQ-5D-5L i DG04

Tabel 44. Compliance rates for T-DXd: EQ-5D-5L score (ikke-publiceret data fra ansøger)

Timepoint	Number of patients "at risk" at time t (expected number of responses)* N	Number of responses at time t N	Response rate out of patients "at risk" at time t %	Response rate out of patients at randomisation %
Baseline	221	219	99.10%	89.0%
Dag 22	204	203	99.50%	82.5%
Dag 43	194	194	100.00%	78.9%
Dag 64	185	184	99.50%	74.8%
Dag 106	140	140	100.00%	56.9%
Dag 148	107	106	99.10%	43.1%
Dag 190	93	93	100.00%	37.8%
Dag 232	57	57	100.00%	23.2%
Dag 274	49	48	98.00%	19.5%
Dag 316	39	39	100.00%	15.9%
Dag 358	31	31	100.00%	12.6%

Timepoint	Number of patients “at risk” at time t (expected number of responses)* N	Number of responses at time t N	Response rate out of patients “at risk” at time t %	Response rate out of patients at randomisation %
Dag 400	23	23	100.00%	9.3%
Dag 442	15	15	100.00%	6.1%
Dag 484	10	10	100.00%	4.1%
Dag 526	8	8	100.00%	3.3%
Dag 568	6	6	100.00%	2.4%
Dag 610	7	7	100.00%	2.8%
Dag 652	5	5	100.00%	2.0%
Dag 694	[redacted]	[redacted]	100.00%	1.6%
Dag 736	[redacted]	[redacted]	100.00%	0.4%
Dag 778	[redacted]	[redacted]	100.00%	1.2%
Dag 820	[redacted]	[redacted]	100.00%	1.2%
Dag 862	[redacted]	[redacted]	100.00%	0.4%
Dag 904	[redacted]	[redacted]	100.00%	0.4%
Dag 946	NE	[redacted]	NE	0.0%
Dag 988	NE	[redacted]	NE	0.0%
Behandlings afslutning	124	123	99.20%	50.0%
40 dage efter afslutning af behandling	35	34	97.10%	13.8%

*Antallet af patienter i risiko omfatter alle patienter med en evaluerbar baseline og mindst ét evaluerbart opfølgningsspørgeskema

Tabel 45. Compliance rates for RAM + PTX: EQ-5D-5L score (ikke-publiceret data fra ansøger)

Timepoint	Number of patients "at risk" at time t (expected number of responses) * N	Number of responses at time t N	Response rate out of patients "at risk" at time t %	Response rate out of patients at randomisation %
Baseline	204	203	99.50%	81.9%
Dag 22	163	160	98.20%	64.5%
Dag 43	129	128	99.20%	51.6%
Dag 64	147	147	100.00%	59.3%
Dag 106	123	122	99.20%	49.2%
Dag 148	86	85	98.80%	34.3%
Dag 190	59	58	98.30%	23.4%
Dag 232	36	36	100.00%	14.5%
Dag 274	25	24	96.00%	9.7%
Dag 316	18	18	100.00%	7.3%
Dag 358	12	12	100.00%	4.8%
Dag 400	8	8	100.00%	3.2%
Dag 442	7	7	100.00%	2.8%
Dag 484	6	6	100.00%	2.4%
Dag 526	[redacted]	[redacted]	100.00%	2.0%
Dag 568	[redacted]	[redacted]	100.00%	1.6%
Dag 610	[redacted]	[redacted]	100.00%	1.6%
Dag 652	[redacted]	[redacted]	100.00%	0.8%
Dag 694	[redacted]	[redacted]	100.00%	0.4%
Dag 736	[redacted]	[redacted]	100.00%	0.4%
Dag 778	[redacted]	[redacted]	NE	0.0%
Dag 820	[redacted]	[redacted]	100.00%	0.4%

Timepoint	Number of patients “at risk” at time t (expected number of responses) * N	Number of responses at time t N	Response rate out of patients “at risk” at time t %	Response rate out of patients at randomisation %
Dag 862	[redacted]	[redacted]	100.00%	0.4%
Dag 904	[redacted]	[redacted]	NE	0.0%
Dag 946	[redacted]	[redacted]	100.00%	0.4%
Dag 988	[redacted]	[redacted]	100.00%	0.4%
Behandlings afslutning	95	94	98.90%	37.9%
40 dage efter afslutning af behandling	40	40	100.00%	16.1%

* Antallet af patienter i risiko omfatter alle patienter med en evaluerbar baseline og mindst ét evaluerbart opfølgningsspørgeskema

14.9 Resultater for EQ-5D-5L i DG04

Tabel 46. Resultater for EQ-5D-5L (ikke-publiceret data leveret af ansøger)

Tidspunkt	Intervention	Komparator	Forskel
	Gennemsnit (SE)	Gennemsnit (SE)	Forskel (95 % CI)
Baseline	0,87 (0,012)	0,87 (0,012)	0,0025 (-0,031, 0,036)
Dag 22	0,89 (0,012)	0,86 (0,013)	0,025 (-0,011, 0,061)
Dag 43	0,89 (0,012)	0,88 (0,013)	0,012 (-0,024, 0,048)
Dag 64	0,89 (0,011)	0,87 (0,011)	0,016 (-0,016, 0,049)
Dag 106	0,89 (0,014)	0,85 (0,019)	0,038 (-0,0069, 0,084)
Dag 148	0,90 (0,013)	0,86 (0,017)	0,03452 (-0,00780, 0,07685)
Dag 190	0,91 (0,014)	0,86 (0,024)	0,043 (-0,0079, 0,094)
Dag 232	0,93 (0,010)	0,87 (0,022)	0,061 (0,018, 0,10)
Dag 274	0,91 (0,019)	0,85 (0,035)	0,059 (-0,014, 0,13)

Tidspunkt	Intervention	Komparator	Forskel
Dag 316	0,90 (0,018)	0,86 (0,025)	0,036 (-0,028, 0,010)
Dag 358	0,92 (0,020)	0,89 (0,027)	0,029 (-0,045, 0,10)
Dag 400	0,95 (0,016)	0,81 (0,12)	0,14 (-0,011, 0,29)
Dag 442	0,95 (0,011)	0,85 (0,037)	0,10 (0,042,0,16)
Dag 484	0,96 (0,018)	0,84 (0,086)	0,12 (-0,029, 0,27)
Dag 526	0,97 (0,019)	0,79 (0,091)	0,19 (0,024, 0,35)
Dag 568	0,97 (0,021)	0,84 (0,061)	0,13 (0,0056, 0,26)
Dag 610	0,98 (0,011)	0,71 (0,061)	0,26 (0,16, 0,37)
Dag 652	0,96 (0,022)	0,84 (0,0040)	0,11 (0,018, 0,21)
Dag 694	0,93 (0,033)	0,80 (NE)	0,13 (-0,10, 0,36)
Dag 736	0,96 (NE)	0,85 (NE)	0,11 (NE, NE)
Dag 778	0,99 (0,011)	NE (NE)	NE (NE, NE)
Dag 820	0,96 (0,0043)	0,82 (NE)	0,14033 (0,10,0,18)
Dag 862	0,88 (NE)	0,34 (NE)	0,54 (NE, NE)
Dag 904	0,85 (NE)	NE (NE)	NE (NE, NE)
Dag 946	NE (NE)	0,83 (NE)	NE (NE, NE)
Dag 988	NE (NE)	0,79 (NE)	NE (NE, NE)
Behandlings afslutning	0,77 (0,024)	0,75 (0,030)	0,014 (-0,062, 0,089)
40-dage efter afslutning af behandling	0,81 (0,041)	0,78 (0,039)	0,031 (-0,081, 0,14)

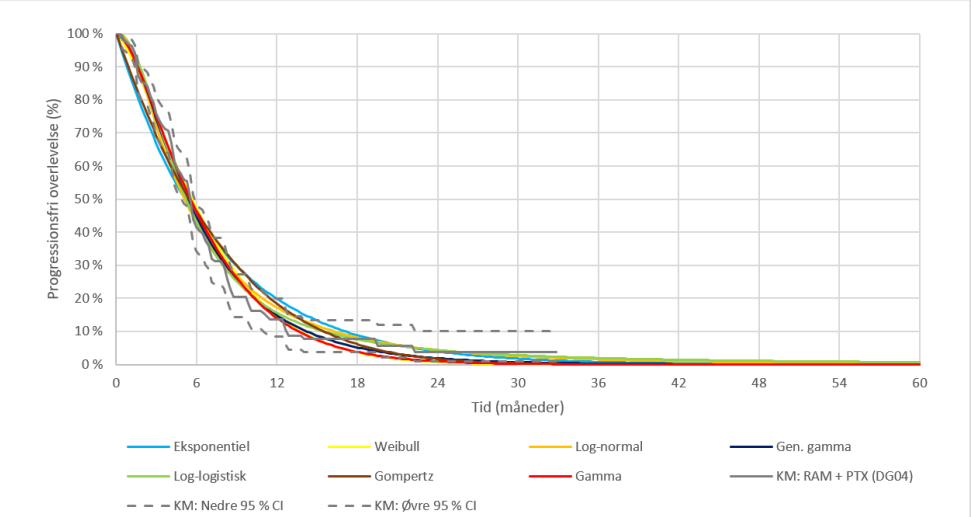
14.10 Resultater for EQ-VAS i DG04

Tabel 47. Resultater fra EQ-VAS, DCO. date: 24. oktober 2024, (ikke-publiceret data fra ansøger)

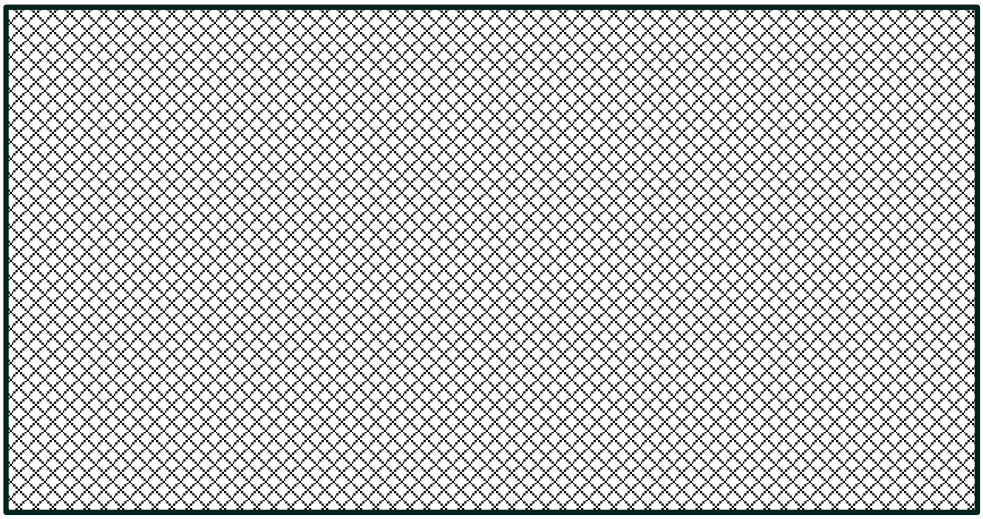
Time point	T-DXd (n=246)	RAM + PTX (n=248)	Difference
	Average (SE)	Average (SE)	Difference (95%CI)
Baseline	75.6 (1.23)	72.9 (1.33)	2.7 (N/A)
Dag 22	76.9 (1.20)	73.2 (1.29)	3.7 (N/A)
Dag 43	77.1 (1.24)	75.6 (1.37)	1.5 (N/A)
Dag 64	77.3 (1.27)	73.7 (1.32)	3.6 (N/A)
Dag 106	78.3 (1.35)	74.4 (1.58)	3.9 (N/A)
Dag 148	79.3 (1.28)	75.4 (1.67)	3.9 (N/A)
Dag 190	79.8 (1.54)	75.6 (1.84)	4.2 (N/A)
Dag 232	84.2 (1.49)	77.2 (1.87)	7.0 (N/A)
Dag 274	79.3 (2.69)	73.7 (3.00)	5.6 (N/A)
Dag 316	79.2 (2.86)	74.1 (3.23)	5.1 (N/A)
Dag 358	82.6 (1.95)	72.1 (4.38)	10.5 (N/A)
Dag 400	85.2 (1.85)	68.6 (6.53)	16.6 (N/A)
Dag 442	84.0 (1.92)	75.9 (5.21)	8.1 (N/A)
Dag 484	83.0 (2.91)	72.7 (6.76)	10.3 (N/A)
Dag 526	80.9 (4.26)	68.8 (9.16)	12.1 (N/A)
Dag 568	80.3 (1.05)	71.8 (8.82)	8.5 (N/A)
Dag 610	83.6 (2.40)	65.0 (10.21)	18.6 (N/A)
Dag 652	79.0 (3.62)	72.5 (2.50)	6.5 (N/A)
Dag 694	76.0 (2.62)	70.0 (N/A)	6.0 (N/A)
Dag 736	90.0 (N/A)	80.0 (N/A)	10.0 (N/A)
Dag 778	85.0 (2.89)	N/A (N/A)	0.0 (N/A)
Dag 820	85.3 (3.18)	85.0 (N/A)	0.3 (N/A)
Dag 862	80.0 (N/A)	75.0 (N/A)	5.0 (N/A)

Time point	T-DXd (n=246)	RAM + PTX (n=248)	Difference
Dag 904	85.0 (N/A)	N/A (N/A)	0.0 (N/A)
Dag 946	N/A (N/A)	78.0 (N/A)	0.0 (N/A)
Dag 988	N/A (N/A)	85.0 (N/A)	0.0 (N/A)
Behandlings afslutning	68.5 (1.91)	68.4 (2.02)	0.1 (N/A)
40 dage efter afslutning af behandling	72.2 (3.05)	70.8 (2.74)	1.4 (N/A)

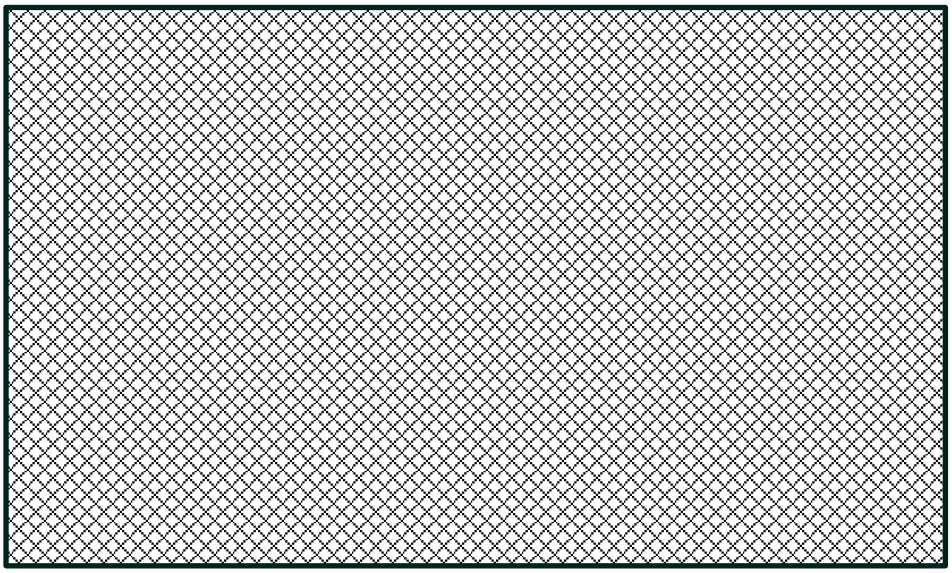
14.11 Parametriske fordelinger PFS, OS og TTD for RAM + PTX fra DG04



Figur 36. Mulige parametriske fordelinger for progressionsfri overlevelse (PFS) for RAM + PTX fra DG04-studiet



Figur 37. Mulige parametriske fordelinger for samlet overlevelse (OS) for RAM + PTX fra DG04-studiet



Figur 38. Mulige parametriske fordelinger for behandlingsvarighed (TTD) for RAM + PTX fra DG04-studiet

14.12 TEAEs for nuværende standardbehandling

Behandlingsrelaterede uønskede hændelser, der forekom i grad 3 eller højere hos ≥ 5 % af patienterne i SoC, anvendt i den sundhedsøkonomiske model.

Event	PTX (%) [15]	DTX (%) [18]	Irinotecan (%) [19]
Anæmi	10,33 %	6,17 %	10,53 %
Leukopeni	6,69 %	0,00 %	21,05 %
Kvalme	2,43 %	0,00 %	5,26 %

Event	PTX (%) [15]	DTX (%) [18]	Irinotecan (%) [19]
Nedsat neutrofiltal	18,84 %	14,81 %	0,00 %
Træthed	5,47 %	16,05 %	0,00 %
Febril neutropeni	2,18 %	7,41 %	15,79 %
Smerter	1,52 %	11,11 %	0,00 %
Diarré	1,52 %	12,96 %	26,32 %
Opkast	3,65 %	12,96 %	5,26 %
Infektion	0,00 %	14,81 %	0,00 %

Medicinrådet

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

+ 45 70 10 36 00
medicinraadet@medicinraadet.dk

www.medicinraadet.dk