Direktoratet for medisinske produkter

Egnethetsvurdering	
ID-nummer	**ID2023_026**
Handelsnavn (virkestoff)	Trodelvy (Sacituzumabgovitecan)
Virkningsmekanisme	Sacituzumabgovitekan (SG) består av et antistoff bundet til legemiddelet SN-38 via en linker (antistoff-legemiddelkonjugat). Antistoffet gjenkjenner og binder seg til TROP-2, et protein som uttrykkes på overflaten til mange brystkreftceller. Når SG bindes til TROP-2 tas medisinen opp av cellen og SN-38 frigis. SN-38 bindes seg til og blokkerer topoisomerase I, et enzym som er involvert i kopiering av DNA nødvendig for celledeling. Ved å blokkere dette enzymet hindres kreftcellene fra å dele seg og de vil etter hvert dø.
Regulatorisk status	Aktuell indikasjonsutvidelse for Trodelvy fikk markedsføringstillatelse (MT) i Europa 22-06-2023.
Aktuell indikasjon	Monoterapi hos voksne med inoperabel eller metastatisk hormonreseptor (HR)-positiv, HER2-negativ brystkreft som har fått endokrinbasert behandling og minst 2 ytterligere systemiske behandlinger i avansert setting.
Dosering	10 mg/kg kroppsvekt, administrert som intravenøs infusjon én gang i uken på dag 1 og dag 8 i behandlingssykluser på 21 dager. Behandling skal fortsette frem til sykdomsprogresjon eller uakseptabel toksisitet.
Forslag	**Anmodning om revurdering**
Innsendt av	Gilead Sciences
Bakgrunn	DMP har tidligere gjennomført en metodevurdering for SG ved aktuell bruk, og det ble 27-05-2024 besluttet av Beslutningsforum for nye metoder å ikke innføre metoden i norske sykehus fordi det ikke var tilbudt en pris som sto i rimelig forhold til dokumentert nytte. Studien som ligger til grunn for den gjennomførte metodevurderingen er den samme studien som ligger til grunn for innvilgelse av MT i Europa (TROPICS-02). Gilead ønsker en revurdering av metoden på bakgrunn av at det foreligger nye kliniske data fra en asiatisk registreringsstudie (EVER-02). Gilead ønsker også at det gjøres en vurdering for en undergruppe av pasienter som tidligere har blitt behandlet med CDK4/6-hemmere i metastatisk setting i 12 måneder eller mindre. Gilead har på forespørsel sendt inn et konfidensielt vedlegg til anmodningen som inkluderer resultater fra EVER-02, et sammenslått datasett fra TROPICS-02 og EVER-02, samt oversikt over pasientkarakteristikker for inkluderte pasienter og informasjon om hvordan subgruppen Gilead ønsker en vurdering av var definert i EVER-02. Brystkreftforeningen har også sendt innspill til metoden hvor de oppfordrer til at det gjøres en ny metodevurdering. De viser til det de oppfatter som feil i den opprinnelige metodevurderingen, og trekker frem at pasientantallet lagt til grunn for SG synes for høyt, sett opp mot antall aktuelle pasienter estimert i metodevurderingen av T-DXd (Enhertu). DMP vil understreke at pasientpopulasjonen aktuell for SG

	ikke er fullstendig den samme som for T-DXd i metodevurderingen det formodentlig vises til. Mens SG er indisert for HR-positiv, HER2-negativ brystkreft, er T-DXd indisert for HER2-lav brystkreft, som er en undergruppe av de HER2-negative. Omtrent 65 % HR-positive/HER2-negative pasienter er HER2-lave (Nye Metoder ID2022_123). DMP har beskrevet i metodevurderingen av SG at pasientantallet også kan være lavere enn estimert, og vil gjerne trekke frem at lederen for Beslutningsforum har vært tydelig på at budsjettkonsekvensene estimert for SG *ikke* hadde betydning for beslutningen da saken ble behandlet i Beslutningsforum[1].
Vurdering fra Direktoratet for medisinske produkter	Relevans av studiepopulasjon Både i EMAs vurdering av MT og DMPs metodevurderinger, er overførbarheten av studieresultater til målpopulasjonen en viktig del av vurderingen. I studier som inkluderer både relevante og mindre relevante populasjoner, vil man som hovedregel sammenligne resultater for subgrupper av populasjoner for å vurdere om effektresultatene for hele studiepopulasjonen eller kun deler av denne skal legges til grunn for vurdering av MT eller metodevurdering. Dersom det foreligger en studie av god kvalitet i en relevant populasjon, som er egnet til å besvare problemstillingen en ønsker å belyse, har hverken EMA (ved vurdering av MT) eller DMP (ved metodevurdering) tradisjon for å legge betydelig vekt på andre studier i mindre relevante populasjoner. TROPICS-02, som er lagt til grunn for metodevurderingen, er en randomisert klinisk studie av god kvalitet som undersøker effekten av SG sammenlignet med relevant komparator for norske forhold, i en studiepopulasjon som består av deltakere fra Europa og Nord-Amerika. EVER-02 er en randomisert klinisk studie med lignende inklusjons- og eksklusjonskriterier, samt utfallsmål, som TROPICS-02, i en asiatisk populasjon. Ikke alle pasientene i EVER-02 hadde mottatt tidligere behandling med CDK4/6-hemmer (slik praksis er i Norge), men randomiseringen var stratifisert på dette, og det er resultater for pasienter tidligere behandlet med CDK4/6-hemmer Gilead ønsker skal inkluderes i et samlet datasett med TROPICS-02. DMP vurderer det som positivt at SG også har vist effekt i en asiatisk populasjon. Dette støtter opp om dataene for effekt og sikkerhet som fra før foreligger for europeisk/amerikansk populasjon og som lå til grunn ved metodevurderingen. DMP vurderer likevel at EVER-02 inkluderer en populasjon som er vesentlig mindre relevant for norske forhold, og mener derfor det ikke er rimelig å skulle gjøre en ny metodevurdering basert på data som belyser de samme problemstillingene som TROPICS-02, men i en mindre relevant populasjon. Subpopulasjon av pasienter som har blitt behandlet i 12 måneder eller mindre med CDK4/6-hemmere Det er i både TROPICS-02 og EVER-02 observert en numerisk bedre respons, relativt til komparator, av SG på PFS og OS hos pasienter som tidligere har blitt behandlet med CDK4/6-hemmer i 12 måneder eller mindre, sammenlignet med de som har fått slik behandling i mer enn 12 måneder. Gilead omtaler disse pasientene som CDK4/6-hemmer "fast progressors".

[1] Medisin mot brystkreft fikk nei: – Veldig skuffet (healthtalk.no)

	I den gjennomførte metodevurderingen har DMP anerkjent at pasienter som progredierer raskt på behandling med CDK4/6-hemmer kan være en klinisk relevant undergruppe, bl.a. basert på innspill fra medisinske fageksperter om at sykdommen kan være mer aggressiv ved rask progresjon på CDK4/6-hemmer. DMP vurderte imidlertid at dataene fra TROPICS-02 ikke er egnet til å konkludere om effekt i en "fast progressors"-populasjon. Dette hovedsakelig fordi pasientpopulasjonen er svært heterogen med tanke på tidligere behandlinger og antall tidligere behandlingslinjer, og at det ikke er kjent hva som var årsaken til at pasientene seponerte behandling med CDK4/6 hemmer tidlig, ettersom det ikke er skilt på seponering på grunn av progresjon versus andre årsaker til at behandlingen ble avsluttet. Studien er heller ikke designet med nødvendig statistisk styrke for å kunne påvise eventuelle forskjeller i effekt mellom ulike subgrupper. Definisjonen av "fast progressors" i EVER-02 er lik som i TROPICS-02, dvs. pasienter som har mottatt behandling med CDK4/6-hemmer i 12 måneder eller mindre. Det er også her heterogenitet med tanke på tidligere behandlinger. Selv om subgruppedataene fra EVER er forbundet med de samme svakhetene som påpekt for TROPICS i metodevurderingen når det kommer til tolkning av effekt i subgruppen, er det en styrke at den samme trenden er observert i to studier.
Anbefaling fra Direktoratet for medisinske produkter (knyttet til metodevurdering)	DMP har opplyst saken i egnethetsvurderingen og tidligere metodevurdering. DMP vurderer at det ikke kan konkluderes med at det er en tydelig effektforskjell mellom undergruppen av pasienter som tidligere har mottatt behandling med CDK4/6-hemmer i ≤12 måneder sammenliknet med pasienter som har mottatt slik behandling >12 måneder, og at det beste for pasientene ville være om ansvarlig legemiddelfirma kunne tilby en pris for SG som gjør det mulig å gjøre behandlingen tilgjengelig for alle pasienter omfattet av godkjent indikasjon. Dersom Bestillerforum likevel ønsker å få belyst kostnadseffektiviteten av SG i subgruppen av pasienter som har blitt behandlet med CDK4/6-hemmer i 12 måneder eller mindre, anbefaler DMP at det bestilles en tilleggsanalyse for subgruppen som benytter samme modell og forutsetninger som tidligere lagt til grunn av DMP (basert på TROPICS-02), men at Gilead supplerer med dokumentasjon som er nødvendig for at DMP skal kunne vurdere framskrivning av effekt over tid i den helseøkonomiske modellen. Det presiseres at en tilleggsanalyse for aktuell subgruppe vil være basert på usikkert datagrunnlag.

Versjonslogg*

Dato	Hva
10.09.2024	Egnethetsvurdering ferdigstilt hos DMP

*Egnethetsvurderinger oppdateres ikke regelmessig. Det kan tilkomme endringer i regulatorisk status og godkjent indikasjonsordlyd. For informasjon om endringer, se Legemiddelsøk.no. Velg «endre dine søkeinnstillinger» for å inkludere ikke markedsførte legemidler.