



# Hurtig metodevurdering for legemidler finansiert i spesialisthelsetjeneste

ID2021\_078

Sacituzumab govitecan (Trodelvy) som monoterapi til behandling av voksne pasienter med inoperabel eller metastatisk trippel-negativ brystkreft som har fått to eller flere tidligere systemiske behandlinger, hvorav minst én av dem for avansert sykdom

Vurdering av innsendt dokumentasjon

08.12.2022

Statens legemiddelverk

## Forord

De regionale helseforetakene har ansvar for det nasjonale systemet for innføring av nye metoder i spesialisthelsetjenesten, Nye metoder. Prinsippene for prioritering i helsetjenesten er angitt i stortingsmelding 34 (2015-2016), "Verdier i pasientens helsetjeneste — Melding om prioritering", vedtatt av Stortinget i 2016. Nye metoder skal bidra til at legemidler som er aktuelle å innføre i spesialisthelsetjenesten blir vurdert på en systematisk måte, og dermed bidra til forsvarlig bruk av ressursene i helsetjenestene. Systemet for Nye metoder har vært lovfestet siden 2019 og er nærmere beskrevet på Nye metoder sine hjemmesider, [nyemetoder.no](http://nyemetoder.no).

Legemiddelverkets rolle er å vurdere enkeltstående legemidler, såkalte hurtige metodevurderinger. En hurtig metodevurdering er en kunnskapsoppsummering basert på kliniske data for effekt og sikkerhet samt kostnader knyttet til det aktuelle legemiddelet. I tillegg vurderes alvorlighetsgraden av den aktuelle sykdommen. Formålet med hurtige metodevurderinger er å utarbeide et grunnlag for å vurdere de tre prioriteringskriteriene nytte, ressursbruk og alvorlighet. For å vurdere nytte og ressursbruk beregnes merkostnaden for hvert "gode leveår" det nye legemidlet gir sammenlignet med dagens behandling. Med et godt leveår mener vi et år med "perfekt" helse, dvs. helt uten sykdom/plager. På fagspråket defineres dette som et kvalitetsjustert leveår (1 QALY) og er en standardisert beregningsmetode som gjør det mulig å sammenligne nytten av ulike behandlinger som brukes mot ulike sykdommer. Legemiddelverket vurderer ikke forholdet mellom effekt og sikkerhet (nytte-risiko-balansen); dette utredes av det europeiske legemiddelbyrået, EMA, under markedsføringstillatelsesprosedyren.

Dokumentasjonsplikten ligger alltid hos legemiddelfirmaet som har markedsføringstillatelse for det aktuelle legemiddelet. Legemiddelverket kan gi veiledning til legemiddelfirmaet og innhente tilleggsopplysninger fra firmaet, det kliniske fagmiljøet og brukere. Legemiddelfirmaet utarbeider vanligvis en helseøkonomisk modell for å beregne forholdet mellom nytte og kostnad, altså kostnaden for et "godt leveår", for det aktuelle legemiddelet. Med utgangspunkt i hva som anses å være mest sannsynlig i forhold til klinisk praksis i Norge vurderer Legemiddelverket forutsetningene som er lagt til grunn i de helseøkonomiske beregningene. Legemiddelverket kan gjøre endringer i legemiddelfirmaets forutsetninger, men utfører vanligvis ikke egne helseøkonomiske analyser.

Beslutningsforum, som er satt sammen av direktørene for de regionale helseforetakene, tar den endelige avgjørelsen om innføring av nye legemidler i spesialisthelsetjenesten etter en samlet vurdering av de tre prioriteringskriteriene. Legemiddelverket har ikke beslutningsmyndighet i systemet for Nye metoder, men metodevurderingsrapportene inngår i beslutningsgrunnlaget. Sykehusinnkjøp HF forhandler pris på nye legemidler i Nye metoder. Hvor mye samfunnet er villig til å betale for et kvalitetsjustert leveår henger sammen med alvorlighetsgraden til sykdommen. I tillegg kan legemidler forbundet med stor usikkerhet/lav kvalitet på tilgjengelig dokumentasjon og/eller hvor det er store budsjettkonsekvenser, gis lavere prioritet.

Noe av informasjonen i Legemiddelverkets rapporter kan være taushetsbelagt. Legemiddelverket vurderer legemiddelfirmaets ønsker om unntak fra offentlighet og tar stilling til om opplysningene er taushetsbelagte (jf. forv.l. §13,1, se [her](#) for retningslinjer). Alle metodevurderingsrapportene publiseres, og er offentlig tilgjengelig på Legemiddelverkets hjemmesider ([www.legemiddelverket.no](http://www.legemiddelverket.no)).

## Vurdering av Trodelvy

### Hva er Trodelvy?

Trodelvy er et legemiddel til behandling av trippel-negativ brystkreft med spredning. Trodelvy inneholder virkestoffet sacituzumab govitecan som består av et antistoff bundet til en cellegift som kan drepe kreftceller. Antistoffet kan gjenkjenne og binde seg til kreftceller og leverer cellegiften til kreftcellene slik at de dør.

Trodelvy gis som intravenøs infusjon i en blodåre tre ganger per måned.

### Hvor alvorlig er sykdommen?

Trippel-negativ brystkreft med spredning er en alvorlig sykdom med dårlig prognose. Trodelvy skal brukes først etter to tidligere behandlinger og pasientene har da få og lite effektive behandlinger tilgjengelig. Fra diagnose var 5-års overlevelse for pasienter i Norge med trippel-negativ brystkreft med spredning 11,8 % i perioden 2017-2021 (1). For pasienter som har sykdomsutvikling etter to tidligere behandlinger er overlevelsen vesentlig dårligere. I studien som ligger til grunn for denne metodevurderingen var median overlevelse ca. 7 måneder for pasientene som ble behandlet med cellegift.

Brystkreft er ofte avhengig av de kvinnelige hormonene progesteron og østrogen samt epidermal vekst faktor (EGF) for å vokse. Trippel-negativ brystkreft mangler reseptorer (mottagere) for progesteron, østrogen og EGF og kreftcellene vokser uavhengig av disse. Det betyr at målrettet behandling som virker ved å blokkere aktiviteten til hormoner og EGF ikke fungerer for trippel-negativ brystkreft, og disse pasientene har færre tilgjengelige behandlingsmuligheter enn pasienter med andre typer brystkreft.

Trippel-negativ brystkreft er i tillegg en aggressiv form for brystkreft, og den rammer oftere yngre kvinner enn andre typer. Trippel-negativ brystkreft er derfor en mer alvorlig sykdom enn andre typer brystkreft (2, 3).

### Hvem kan få behandling med Trodelvy?

Voksne pasienter med inoperabel eller metastatisk (med spredning) trippel-negativ brystkreft, som tidligere har mottatt minst to behandlinger hvorav minst én var for avansert sykdom. Det vil være om lag 50-60 pasienter med denne diagnosen som vil være aktuelle for behandling med Trodelvy hvert år.

### Hvilken nytte har Trodelvy?

Trodelvy er en form for målrettet cellegift som retter seg direkte inn mot kreftcellene ved at cellegiften er festet til et antistoff som binder seg til kreftcellene. Antistoffet binder til et protein (TROP-2) som er lavt uttrykt på flere normale cellyper, men som er mye høyere uttrykt på kreftceller. Dette antistoffet, som kan ha mange enheter av cellegift-molekylet bundet til seg, blir så tatt opp i kreftcellene. Inne i cellen hemmer legemidlet cellens evne til å reparere DNA-skader og gjør at kreftcellen dør. Dette kan bremse forverring eller spredning av kreften (4).

Hva er en metodevurdering? Du kan lese om Legemiddelverkets arbeid med metodevurderinger [her](#).

Hva menes med et *godt leveår*? Du kan lese mer om hva som menes med et godt leveår [her](#).

Hva er trippel-negativ brystkreft med spredning? Du kan lese om brystkreft generelt og trippel-negativ brystkreft med spredning på [helsenorge.no](https://helsenorge.no)

Dagens standardbehandling, som er ulike typer cellegift, virker på lignende måte, men er ikke målrettet. Det er dagens behandling vi sammenligner med når vi vurderer nytten av Trodelvy.

### **Hvordan er nytten av behandlingen undersøkt?**

Nytten av og risikoen ved behandling med Trodelvy ved avansert trippel-negativ brystkreft er undersøkt i den kliniske studien ASCENT. I Norge er bare pasienter som tidligere har mottatt to behandlinger hvorav minst én må ha vært for kreft med spredning, aktuelle for behandling med Trodelvy. Dette var også et av kriteriene for å bli med i den kliniske studien.

I ASCENT-studien ble pasientene trukket ut til å få behandling enten med Trodelvy eller standardbehandling med cellegift (enten kapecitabin, eribulin, vinorelbin eller gemcitabin).

Etter omtrent et og et halvt år så man på hvor mange av pasientene i hver gruppe som hadde hatt effekt av behandlingen, hvor lenge den effekten varte og hvor mange som hadde overlevd. I studien hadde omtrent 1 av 3 pasienter som fikk Trodelvy og 1 av 25 pasienter som fikk cellegift, effekt av behandlingen. Effekt var definert som minst 30 % reduksjon i tumordiameter. For pasientene som fikk Trodelvy, varte effekten lenger og som gruppe levde de om lag 5 måneder lenger enn pasientene som fikk cellegift. Noen pasienter hadde bedre effekt, mens andre pasienter hadde dårligere effekt enn gjennomsnittet.

Legemiddelfirmaet Gilead har laget en modell for å beregne hvordan behandling med Trodelvy påvirker sykdommen og livskvaliteten til personer med trippel-negativ brystkreft med spredning. Modellen prøver å forutsi hva slags effekt behandlingen har så lenge pasientene lever.

### **Legemiddelverkets vurdering av dokumentasjonen**

Legemiddelverket har vurdert studien og beregningsmodellen som legemiddelfirmaet Gilead har laget.

ASCENT-studien som ligger til grunn for denne metodevurderingen er av god kvalitet og Legemiddelverket mener det er en styrke at det er gjennomført en direkte sammenlignende studie som viser effekten av Trodelvy sammenlignet med dagens standardbehandling. Studien viser at pasienter som behandles med Trodelvy lever lenger enn pasienter som får dagens behandling. Legemiddelverket mener effekt og sikkerhet er godt dokumentert i studieperioden (ca. 2 år), men at det er noe usikkerhet knyttet til hvor stor nytte behandlingen med Trodelvy vil ha for norske pasienter over tid.

### **Hva koster Trodelvy?**

Det koster om lag kr 94 000 kroner (ikke inkludert mva.) for en måneds legemiddelbehandling med Trodelvy. I tillegg kommer kostnader knyttet til administrasjon, oppfølging hos spesialist og etterfølgende behandling.

### **Hva er forholdet mellom nytte og kostnad?**

Dokumentasjonen tyder på at pasienter som behandles med Trodelvy lever lenger, men at det er noe mer bivirkninger forbundet med Trodelvy sammenlignet med dagens standardbehandling. Legemiddelprisen per pasient er om lag 94 000 kroner per måned (ikke inkludert mva.) Pasientene blir behandlet frem til sykdomsprogresjon eller uhåndterbar toksisitet.

For å kunne vurdere nytte og kostnad må vi beregne og sammenligne kostnad og effekt ved behandling med Trodelvy og kostnad og effekt av det som anses å være dagens standardbehandling. Dette presenteres som hvor mye det koster at pasientene skal vinne en helsegevinst *tilsvarende* et «godt leveår»<sup>1</sup> ved behandling med Trodelvy sammenlignet med den behandlingen som gis til pasientene med dagens praksis. Med et godt leveår mener vi ett år helt uten sykdom. Dette er en standardisert måte å regne på som gjør det mulig å sammenligne nytten av ulike behandlinger som blir brukt mot ulike sykdommer.

Selv med god behandling vil ikke sykdommen kunne kureres. En person med spredning av trippel-negativ brystkreft vil derfor kunne oppleve kortere levetid og lavere livskvalitet enn en person helt uten sykdom, og vil dermed få færre «gode leveår» enn en helt frisk person. En pasient som får behandling med Trodelvy får i gjennomsnitt en helsegevinst tilsvarende 0,435 ekstra «gode leveår». Vi har beregnet at kostnaden for et «godt leveår» ved behandling med Trodelvy vil være rundt 1,75 millioner kroner med dagens maksimalpriser for de aktuelle legemidlene. Det er ikke fremforhandlet en rabatt for Trodelvy per dagens dato.

### Hvem avgjør om Trodelvy skal tas i bruk?

Legemiddelverkets rolle i evalueringen av sykehusmedisiner er å gi et estimat på forholdet mellom nytte og kostnad, altså kostnaden for et vunnet «godt leveår». Hvor mye det norske samfunnet er villig til å betale for et «godt leveår», er avhengig av hvor alvorlig sykdommen er. Beslutningsforum, som er satt sammen av direktørene for helseforetakene, tar den endelige avgjørelsen om innføring av nye behandlinger i norske sykehus.

---

<sup>1</sup> På fagspråket heter det «kvalitetsjustert leveår»

## 3-siders sammendrag

### Metode

Hurtig metodevurdering av legemiddelet Trodelvy (sacituzumab govitecan). Legemiddelverket har vurdert prioriteringskriteriene knyttet til nytte, ressursbruk og alvorlighet ved bruk av Trodelvy i henhold til ID2021\_078 *En hurtig metodevurdering med en kostnad-nytte vurdering (løp C) for sacituzumab govitecan som monoterapi er indisert til behandling av voksne pasienter med inoperabel eller metastatisk trippel-negativ brystkreft (mTNBK) som har fått to eller flere tidligere systemiske behandlinger, hvorav minst én av dem for avansert sykdom, og godkjent preparatomtale.*

Vurderingen tar utgangspunkt i dokumentasjon innsendt av Gilead.

### Pasientgrunnlag i Norge

En medisinsk fagekspert som Legemiddelverket har vært i kontakt med anslår at 50-60 pasienter med mTNBK vil være aktuelle for behandling med sacituzumab govitecan (SG) hvert år i Norge.

### Alvorlighet og prognosetap

Inoperabel eller metastatisk trippel-negativ brystkreft (mTNBK) er en alvorlig sykdom. Alvorlighetsgraden kan påvirke om kostnadene vurderes å stå i rimelig forhold til nytten av behandlingen. Legemiddelverket har beregnet at mTNBK for denne populasjonen behandlet med kjemoterapi har et absolutt prognosetap (APT) på ca. 22 QALY.

### Behandling i norsk klinisk praksis

Behandling av mTNBK består i hovedsak av ulike kjemoterapiregimer, men kan variere noe ut ifra pasientens molekylære profil og tidligere behandling. Avhengig av PD-L1 uttrykk og BRCA1/2-mutasjonsstatus er immunterapi og PARP hemmer anbefalt før kjemoterapi. Kjemoterapi i rekkefølgen antrasykliner, taksaner, kapecitabin/eribulin og vinorelbin/gemcitabin er anbefalt videre behandling. Valg av kjemoterapi vil avhenge av pasientens tidligere behandling og allmenntilstand.

### Effektdokumentasjon i henhold til norsk klinisk praksis

SG ble sammenlignet med kjemoterapi (behandlers valg mellom kapecitabin, eribulin, vinorelbin og gemcitabin - (treatment of physician's choice/TPC)) i den randomiserte, kontrollerte, fase III-studien ASCENT. ASCENT inkluderte 529 pasienter med mTNBK som hadde mottatt minimum to tidligere systemiske behandlinger hvorav minst én for avansert sykdom. ASCENT-studien viste en klinisk relevant effektfordel av behandling med SG sammenlignet med kjemoterapi, med en utsatt progresjon og forlenget overlevelse. SG hadde en responsrate på 31,1 % mot 4,2 % for kjemoterapi og median progresjonsfri overlevelse i studien var 4,8 mnd. og 1,7 mnd. for henholdsvis SG- og kontroll-armen. Behandling med SG forlenget median overlevelse med 4,9 mnd. fra 6,9 mnd. for kontroll-armen til 11,8 mnd. for SG-armen.

## Sikkerhet

Det er noe mer bivirkninger forbundet med SG sammenlignet med kjemoterapiregimene som utgjorde TPC-armen i ASCENT-studien. Spesielt er andelen pasienter som får alvorlig diaré og nøythropeni økt i SG-armen sammenlignet med TPC-armen. Bivirkningene var generelt håndterbare med kun ca. 5 % av pasientene som seponerte behandling grunnet bivirkninger.

Sikkerheten ved bruk av SG er godt dokumentert gjennom ASCENT-studien.

## Kostnadseffektivitet

Legemiddelverket har vurdert innsendt analyse, og forutsetninger for denne. Legemiddelverket har endret følgende forutsetninger i forhold til Gileads base case analyse:

- Startalderen til pasientgruppen er endret fra 54 år til 56 år
- Endret parametrisering av behandlingsvarighet for intervensjonsarmen (fra eksponentiell til Kaplan-Meier (KM) data med eksponentiell hale)
- Endret parametrisering av behandlingsvarighet for komparatorarmen (fra eksponentiell til KM data)
- Endret progresjonsfri nyttevekter (fra behandlingsspesifikke til samlede nyttevekter i begge behandlingsarmene)
- Inkludert nyttetap knyttet til bivirkninger
- Endret modellering av legemiddelkostnader og administrasjonskostnader i begge behandlingsarmer (fra kostnader per uke til kostnader per dose)
- Inkludert kostnader forbundet med legemiddelsvinn
- Kostnader til SG er oppdatert til gjeldende maksimal AUP per 14. september 2022
- Endret fordeling av legens valgte kjemoterapibehandling basert på klinikerinnspill
- Administrasjonskostnader er endret basert på Legemiddelverkets enhetskostnadsdatabase
- Endret frekvensen av onkolog- og sykepleieroppfølging og EKG per måned
- Kostnader knyttet til onkolog- og sykepleieroppfølging oppdatert basert på enhetskostnadsdatabasen
- Endret fordelingen av etterfølgende behandling (basert på alle pasienter i ASCENT-studien samlet for begge behandlingsarmer)
- Kostnader knyttet til livets slutt er endret basert på enhetskostnadsdatabasen
- Fjernet indirekte kostnader

Resultatene fra analysen Legemiddelverket mener er mest sannsynlig (heretter hovedanalysen), gitt foreliggende dokumentasjon, er følgende:

Tabell 1: Resultater fra Legemiddelverkets hovedanalyse. Basert på pris maksimal AUP uten mva. Per pasient. Diskonterte tall.

	SG	TPC	Differanse
Totale kostnader (NOK)	937 742	177 528	760 214
Totale QALys	0,986	0,551	0,435
Totale leveår	1,531	0,868	0,662
Merkostnad (NOK) per vunnet QALY			NOK 1 748 865
Merkostnad (NOK) per vunnet leveår			NOK 1 148 220

Merkostnad for SG sammenliknet med TPC ved å bruke legemiddelets maksimal AUP er:

1,75 millioner NOK per vunnet kvalitetsjusterte leveår (QALY).

1,15 millioner NOK per vunnet leveår.

Gileads base case analyse avviker fra den Legemiddelverket mener er mest sannsynlig. Resultatene i denne analysen er gjengitt i tabellen under.

Tabell 2: Resultater fra firmaets analyse

	SG	TPC	Differanse
Totale kostnader	963 148	284 314	678 834
Totale QALys	1,012	0,539	0,473
Totale leveår	1,531	0,868	0,662
Merkostnad per vunnet QALY			1 435 736
Merkostnad per vunnet leveår			1 025 305

## Budsjettkonsekvenser

### Konklusjon budsjettkonsekvenser for spesialisthelsetjenestens legemiddelbudsjett:

Basert på data og antagelser over har det blitt estimert at å behandle aktuelle pasienter med Trodelvy (SG) vil ha en total årlig budsjettkonsekvens på 50 millioner NOK inkludert mva. i det det året med størst budsjettkonsekvens. Budsjettberegningene er usikre og forenkede.



**Konklusjon budsjettkonsekvenser for spesialisthelsetjenestens totale budsjett:**

Basert på data og antagelser over har det blitt estimert at å behandle aktuelle pasienter med Trodelvy (SG) vil ha en total årlig budsjettkonsekvens på 54 millioner NOK inkludert mva. i det året med størst budsjettkonsekvens. Budsjettberegningene er usikre og forenklete.

**Legemiddelverkets vurdering**

Legemiddelverket estimerer at merkostnad for behandling med SG sammenlignet med dagens standardbehandling med kjemoterapi er 1 748 865 NOK per vunnet QALY med dagens legemiddelpriser (maksimal AUP uten mva.).

ASCENT-studien som ligger til grunn for denne metodevurderingen er av god kvalitet og Legemiddelverket mener det er styrke at analysen er basert på direkte sammenlignende data. Avansert TNBK er en alvorlig sykdom og PFS og OS data fra ASCENT-studien er relativt modne tross kort oppfølgingstid. Det er allikevel usikkerhet knyttet til framskriving av effekt. Median oppfølgingstid på om lag 18 måneder er kort i forhold til en tidshorisont i modellen på 20 år, og en betydelig andel av QALY-gevinsten oppnås fra et tidsrom det ikke er data på fra studien. Langtidseffekten av SG er usikker og en relativt lav overlevelsesgevinst og høy pris gjør at selv små endringer i framskrevet OS har stor innvirkning på IKER.

# Innholdsfortegnelse

<b>FORORD</b> .....	<b>2</b>
<b>VURDERING AV TRODELVY</b> .....	<b>3</b>
<b>3-SIDERS SAMMENDRAG</b> .....	<b>6</b>
<b>INNHOLDSFORTEGNELSE</b> .....	<b>10</b>
<b>LOGG</b> .....	<b>12</b>
<b>ORDLISTE</b> .....	<b>14</b>
<b>1. BAKGRUNN</b> .....	<b>16</b>
1.1 Problemstilling.....	16
1.2 Metastatisk trippel-negativ brystkreft .....	16
1.3 Alvorlighetsgrad og prognosetap .....	17
1.4 Behandling av inoperabel eller metastatisk trippel-negativ brystkreft.....	18
1.4.1 Behandling med sacituzumab govitecan .....	18
1.4.2 Behandlingsretningslinjer/anbefalinger/norsk klinisk praksis.....	18
1.4.3 Komparator .....	21
1.4.4 Behandling med eribulin .....	21
1.4.5 Behandling med kapecitabin .....	22
1.4.6 Behandling med gemcitabin .....	22
1.4.7 Behandling med vinorelbin .....	23
<b>2 DOKUMENTASJON FOR Å VISE RELATIV EFFEKT</b> .....	<b>24</b>
2.1 Oversikt over relevante, innsendte studier .....	24
<b>3 PICO</b> .....	<b>27</b>
3.1 Pasientpopulasjon.....	27
3.2 Intervensjon .....	30
3.3 Komparator.....	30

<b>3.4 Utfallsmål.....</b>	<b>32</b>
3.4.1 Effekt .....	32
3.4.2 Bivirkninger.....	42
3.4.3 Helsenytte/helsetap .....	44
<b>4 ØKONOMISK ANALYSE .....</b>	<b>50</b>
<b>4.1 Modell, metode og forutsetninger .....</b>	<b>50</b>
4.1.1 Analyseperspektiv .....	51
4.1.2 Kostnader (input data) .....	51
<b>4.2 Resultater .....</b>	<b>59</b>
4.2.1 Firmaets base caseanalyse .....	59
4.2.2 Legemiddelverkets hovedanalyse .....	60
4.2.3 Sensitivitets- og scenarioanalyser .....	62
4.2.4 Legemiddelverkets konklusjon om inkrementell kostnadseffektivitetsratio .....	64
<b>5 BUDSJETTKONSEKVENSER.....</b>	<b>65</b>
<b>6 OPPSUMMERING.....</b>	<b>66</b>
<b>REFERANSER .....</b>	<b>68</b>
<b>APPENDIKS 1 PÅGÅENDE STUDIER PÅ SG TIL BEHANDLING AV BRYSTKREFT .....</b>	<b>70</b>
<b>APPENDIKS 2: FIGURER OG TABELLER FOR EVALUERING AV PARAMETRISERING OG FRAMSKRIVING AV RELATIV EFFEKT .....</b>	<b>72</b>
<b>APPENDIKS 3: ALVORLIGHETSBEREGNINGER.....</b>	<b>77</b>
<b>APPENDIKS 4: BUDSJETTBEREGNINGER.....</b>	<b>81</b>
A.1 Budsjettkonsekvenser .....	81
A.1.2 Estimat av antall pasienter som er aktuelle for behandling .....	81
A.1.3 Estimat av legemiddelkostnad per pasient .....	82
A.1.4 Budsjettkonsekvenser legemiddelkostnader for spesialisthelsetjenesten .....	83
A.2 Budsjettkonsekvenser totalt for spesialisthelsetjenesten.....	84
A.2.2 Estimat av utgifter per pasient .....	84
A.2.3 Budsjettvirkninger totalt for spesialisthelsetjenesten.....	86
<b>VEDLEGG: KOMMENTARER FRA GILEAD SCIENCES AS, LEVERANDØR AV TRODELVY .....</b>	<b>87</b>

## Logg

<b>Bestilling:</b>	<i>ID2021_078: En hurtig metodevurdering med en kostnad-nytte vurdering (løp C) gjennomføres ved Statens legemiddelverk for sacituzumab govitecan som monoterapi er indisert til behandling av voksne pasienter med inoperabel eller metastatisk trippel-negativ brystkreft (mTNBC) som har fått to eller flere tidligere systemiske behandlinger, hvorav minst én av dem for avansert sykdom.</i>
<b>Forslagstiller:</b>	Statens Legemiddelverk
<b>Legemiddelfirma:</b>	Gilead Sciences Norway AS
<b>Preparat:</b>	Trodelvy
<b>Virkestoff:</b>	Sacituzumab Govitecan
<b>Indikasjon:</b>	Trodelvy som monoterapi er indisert til behandling av voksne pasienter med inoperabel eller metastatisk trippel-negativ brystkreft (mTNBK) som har fått to eller flere tidligere systemiske behandlinger, hvorav minst én av dem for avansert sykdom
<b>ATC-nr:</b>	L01FX17

### Prosess

Tidspunkt for MT for legemiddelet/indikasjonutvidelsen	22-11-2021
Dokumentasjon bestilt av Legemiddelverket	21-06-2021
Fullstendig dokumentasjon mottatt hos Legemiddelverket	22-12-2021
Saken tildelt saksutreder(e)	13-05-2022
Medisinsk fagekspert kontaktet for første gang	14-06-2022
LIS kontaktet for første gang av Legemiddelverket.	03-06-2022

Legemiddelverket bedt om ytterligere dokumentasjon	03-06-2022, 10-06-2022, 30-08-2022
Ytterligere dokumentasjon mottatt av Legemiddelverket	09-06-2022, 14-06-2022, 01-09-2022
Rapport ferdigstilt:	08-12-2022
Saksbehandlingstid:	344 dager hvorav 12 dager i påvente av ytterligere opplysninger fra legemiddelfirma. Dette innebærer en reel saksbehandlingstid hos legemiddelverket på 332 dager, hvorav 143 dager i kø i påvente av tildeling til saksbehandler.
Saksutredere:	Beatriz Luís Ida Jonson
Medisinske fagekspert:	Olav Engebråten
Kliniske eksperter har bidratt med avklaringer av sentrale forutsetninger i analysen (bl.a. sammenlignende behandling, pasientgrunnlag og overførbarhet av studiedata til norsk klinisk praksis). Legemiddelverket er ansvarlig for rapportens innhold. Kliniske eksperter har ikke vært involvert i noen konsensusprosess eller hatt noen «peer-review» funksjon ved utarbeidelse av rapporten.	

## Ordliste

5-FU	5-fluorouracil
AIC	Akaike informasjonskriterium
APT	Absolutt prognosetap
ASCO	American Society of Clinical Oncology
AUP	Apotekenes utsalgpris
BIC	Baysiansk informasjonskriterium
BRAC	Breast cancer type
CPS	Combined Positive Score
CUA	Kostnad-per-QALY-analyse
DOR	Responsvarighet
ECOG	Eastern Cooperative Oncology Group
EGF	Epidermal vekst faktor
EKG	Elektrokardiogram
EMA	European Medicines Agency
EQ-5D-3L	EuroQol-five dimension-level 3 questionnaire
ER	Østrogenreseptor
HER-2	Human epidermal vekstfaktor 2- reseptor
HR	Hasardratio
HRQoL	Helserelatert livskvalitet
IKER	Inkrementell kostnadseffektivitetsratio
IPD	Individual patient data

ITT	Intention to treat
KM	Kaplan-Meier
LIS	Legemiddelinnkjøpssamarbeidet
LYG	Life years gained/vunnet leveår
MT	Markedsføringstillatelse
mTNBK	Metastatisk trippel-negativ brystkreft
MVA	Merverdiavgift
NBCG	Norsk Bryst Cancer Gruppe
NSCLC	Ikke-småcellet lungekreft
ORR	Objektiv responsrate
OS	Totaloverlevelse
PARP	Poly (ADP-ribose) polymerase
PD	Progrediert sykdom
PD-L1	Programmed death-ligand 1
PFS	Progresjonsfri overlevelse
PH	Proporsjonal hasard
PR	Progesteronreseptor
PSM	Partitioned survival model
QALY	Kvalitetsjustert leveår
SG	Sacituzumab govitecan
ToT	Behandlingstid
TPC	Treatment of physician's choice
TTD	Tid til behandlingsstopp

# 1. Bakgrunn

## 1.1 Problemstilling

I metodevurderingen vurderes prioriteringskriteriene knyttet til alvorlighet, nytte og ressursbruk.

Statens legemiddelverk har, i henhold til bestilling ID2021\_078 i Bestillerforum 21.06.2021, gjennomført en hurtig metodevurdering med en kostnad-nytte vurdering (løp C) for sacituzumab govitecan som monoterapi til behandling av voksne pasienter med inoperabel eller metastatisk trippel-negativ brystkreft (mTNBC) som har fått to eller flere tidligere systemiske behandlinger, hvorav minst én av dem for avansert sykdom.

Innsendt dokumentasjon er i henhold til indikasjonen som fikk markedsføringstillatelse (MT) 22.11.2021, og i tråd med bestillingsordlyden over. Dokumentasjonen baserer seg på den randomiserte, kontrollerte studien ASCENT, hvor sacituzumab govitecan (SG) ble sammenliknet med behandlerens valg av kjemoterapi (treatment of physician's choice/TPC) som sto mellom monoterapi med enten eribulin, vinorelbin, kapecitabin eller gemcitabin for pasienter med inoperabel eller metastatisk trippel-negativ brystkreft (mTNBK).

Gilead har levert en kostnad-per-QALY-analyse (CUA) som belyser kostnadseffektiviteten av SG sammenliknet med kjemoterapi (eribulin, vinorelbin, kapecitabin eller gemcitabin).

## 1.2 Metastatisk trippel-negativ brystkreft

Brystkreft er den mest vanlige kreftformen hos kvinner, den utgjør 22 % av alle nye kreftdiagnoser hos kvinner. Forekomsten er økende, og brystkreft rammer hovedsakelig kvinner over 50 år. I 2021 fikk 3991 norske kvinner denne diagnosen. Krefttypen er sjelden hos menn og i 2021 fikk 32 menn diagnosen brystkreft. Brystkreft kan ha et svært varierende forløp, fra langsomt voksende tumorer som holder seg til brystkjertelen uten å spre seg, til raskt voksende tumorer med tidlig fjernmetastasering (spredning til andre deler av kroppen) (1, 5).

Trippel-negativ brystkreft (TNBK) er en undergruppe som forekommer hos 10-15 % av pasientene, og kjennetegnes av mangel på østrogenreseptor (ER), progesteronreseptor (PR) og human epidermal vekstfaktor 2- reseptor (HER-2) på kreftcellene. Uten disse hormonreseptorene er ikke kreftcellene direkte avhengige av østrogen for å dele seg og hormon-blokkerende behandling er uten effekt. Fordi kreftcellene også mangler HER-2, en reseptor for vekststimulerende signaler, er heller ikke målrettet behandling mot HER-2 effektiv som behandling for denne kreftformen. Det er dermed færre tilgjengelige behandlingsmuligheter for TNBK enn for andre subtyper av brystkreft. TNBK er i tillegg en noe mer aggressiv sykdom, som oftere sprer seg, og TNBK rammer også en større andel yngre kvinner sammenliknet med andre subtyper av brystkreft (2, 3).

Metastatisk brystkreft innebærer at celler fra en brystkreftsvulst har spredd seg til organer utenfor brystet og nærliggende lymfeknuter, slik som til lymfeknuter lenger unna brystet, skjelett, lever, lunger og hjerne. Dette blir også betegnet som brystkreft med spredning til andre organer, eller som brystkreft med fjernspredning. Inoperabel eller metastatisk TNBK er en uhelbredelig sykdom og målet med behandlingen vil være å begrense sykdommen, lindre smerte og andre komplikasjoner, og forlenge livet (2).



### 1.3 Alvorlighetsgrad og prognosetap

Avansert TNBK er en alvorlig sykdom, og pasientpopulasjonen har i dag få alternativer til effektiv behandling. TNBK er en aggressiv form for brystkreft, og den rammer oftere yngre kvinner enn andre typer brystkreft. Diagnosen er alvorlig og er forbundet med tap av livskvalitet og mange tapte leveår. Nytte- og kostnadskriteriene skal vurderes opp mot alvorligheten til den aktuelle tilstanden/sykdommen. Alvorlighetsgraden kan påvirke om kostnadene vurderes å stå i rimelig forhold til nytten av behandlingen.

Legemiddelverket benytter en kvantitativ metode for å beregne alvorlighetsgraden for pasienter med inoperabel eller metastatisk trippel-negativ brystkreft. Nærmere omtale finnes i Appendiks 2: Alvorlighetsberegninger.

Beregning av alvorlighetsgrad ut ifra dagens behandling tilsier et absolutt prognosetap på ca. 22 QALY.

## 1.4 Behandling av inoperabel eller metastatisk trippel-negativ brystkreft

### 1.4.1 Behandling med sacituzumab govitecan

- **Indikasjon**  
Monoterapi hos voksne med inoperabel eller metastatisk trippel-negativ brystkreft (mTNBK) som har fått 2 eller flere tidligere systemiske behandlinger, hvorav minst én for avansert sykdom.
- **Virkningsmekanisme**  
SG er et antistoff-konjugert legemiddel som består av; hRS7, et humanisert antistoff som binder trophoblast celleoverflate antigen (TROP-2) og legemidlet SN-38, den aktive metabolitten til irinotekan, en topoisomerase I-hemmer. SG binder celler som uttrykker TROP-2 og blir internalisert i cellen der SN-38 frigis. SN-38 interagerer med topoisomerase I, og hindrer re-ligering av topoisomerase I-induserte DNA-trådbrudd. DNA skadene fører til at kreftcellene dør.
- **Dosering**  
10 mg/kg gitt som i.v. infusjon på dag 1 og dag 8 i hver 21 dagers syklus.  
Gis til sykdomsprogresjon eller uakseptabel toksisitet oppstår.  
Før hver dose anbefales forebyggende behandling mot infusjonsrelaterte reaksjoner og kjemoterapiindusert kvalme og oppkast (CINV).
- **Bivirkninger**  
De vanligste bivirkningene hos pasienter behandlet med SG var: diaré (64,5 %), kvalme (64,2 %), nøythropeni (64,2 %), fatigue (52,5 %), alopeci (44,3 %), anemi (43,2 %), oppkast (38,0 %), forstoppelse (36,3 %), nedsatt appetitt (28,1 %), hoste (22,7 %) og smerte i abdomen (20,8 %).

For utfyllende informasjon, se preparatomtalen til Trodelvy (4).

### 1.4.2 Behandlingsretningslinjer/anbefalinger/norsk klinisk praksis

Det foreligger nasjonalt handlingsprogram med retningslinjer for behandling av pasienter med brystkreft sist oppdatert i mars 2022 (6).

Handlingsprogrammet beskriver at avansert brystkreft er uhelbredelig og all behandling er palliativ, med mål om å hindre sykdomsprogresjon, lindre symptomer og forlenge overlevelsen.

Behandling av mTNBK består i hovedsak av ulike kjemoterapiregimer. Kirurgi er vanligvis begrenset, men kan være aktuelt for å opprettholde lokal kontroll. Strålebehandling kan gis mot metastaser for å lindre plager og/eller for å stoppe lokal tumorvekst.

Introduksjonen av moderne systemisk behandling synes å ha forlenget overlevelsen hos pasienter med metastatisk sykdom og mange pasienter kan ha nytte av flere behandlingslinjer. Hvordan behandlingsforløpet for den enkelte pasient vil bli, avhenger både av effekt av den enkelte behandling, toksisitet og pasientens allmenntilstand.

I tråd med ASCO guidelines bør utgangspunktet være at et kjemoterapiregime gis inntil progresjon, dersom tolerert tilfredsstillende, da dette kan bedre overlevelsen. Men dette må balanseres mot toksisitet og livskvalitet. Korte pauser og fleksibilitet i behandlingsopplegget vurderes på individuelt grunnlag.

### *Førstelinjebehandling*

Hos pasienter med tidligere ubehandlet, metastatisk trippel-negativ brystkreftsykdom og PD-L1 positiv status, anbefales atezolizumab, en sjekkpunkthemmer, i kombinasjon med nab-paklitaksel.

Pembrolizumab, en annen sjekkpunkthemmer, er et alternativ, da i kombinasjon med enten paklitaksel eller nab-paklitaksel.

Kriterier for bruk av sjekkpunkthemmer:

- tidligere ikke mottatt kjemoterapi for metastatisk sykdom
- PD-L1 uttrykk i tumor, påvist  $\geq 1$  % PD-L1 positive immunceller i tumor (ved atezolizumab) eller CPS $\geq 10$  (ved pembrolizumab)

For pasienter hvor behandling med atezolizumab eller pembrolizumab ikke er aktuelt:

De to mest effektive enkeltgrupper av kjemoterapi i behandlingen av metastatisk brystkreft er antrasykliner og taksaner. Det er usikkert om det har noen betydning hvilken rekkefølge disse anvendes i, men i Norge er det vanlig å bruke antrasyklinholdige regimer som førstelinjebehandling.

Hvis pasienten har fått antrasyklinholdig adjuvant/neoadjuvant behandling < 12 måneder tidligere, anbefales bruk av taksaner.

For pasienter som har fått både antrasykliner og taksaner i adjuvant setting med metastaser innen 12 måneder er det lite trolig at gjentatt bruk av noen av disse kjemoterapiene være til nytte. I disse tilfellene anbefales eribulin, kapecitabin, gemcitabin, vinorelbin eller karboplatin.

For pasienter med en kimcelle BRCA-mutasjon anbefales PARP hemmer og karboplatin.

### *Andrelinjebehandling*

Hvis man har benyttet antrasyklinholdig regime som første linje, anbefales et taksanholdig regime. Hvis taksaner ble benyttet som førstelinje, anbefales kapecitabin, eribulin eller vinorelbin.

### *Tredjelinjebehandling*

Indikasjonen bør vurderes nøye. Avhengig av hva som har blitt benyttet i tidligere linjer kan et av følgende være aktuelt:

- Kapecitabin,
- Eribulin
- Vinorelbin
- Gemcitabin
- Karboplatin

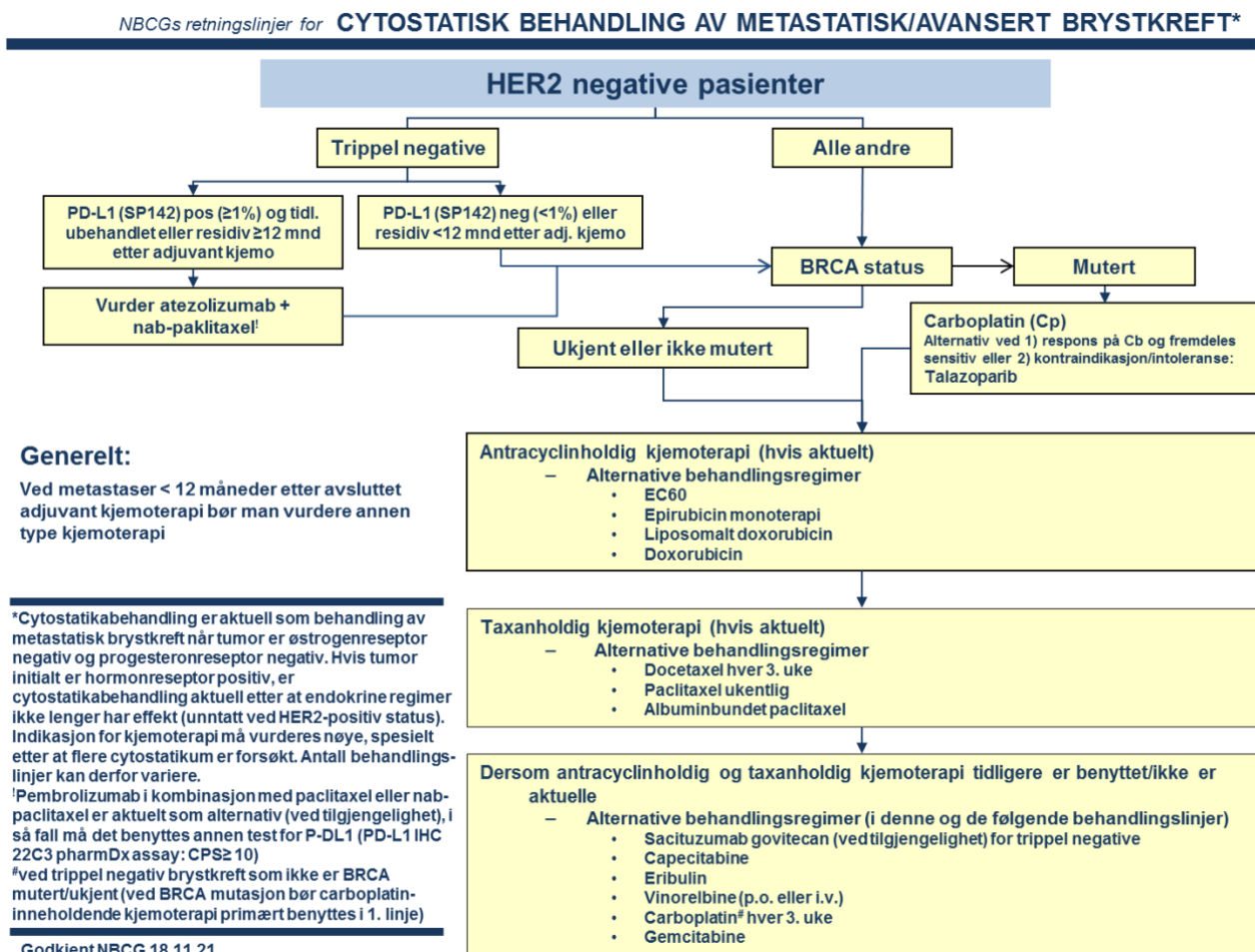
Handlingsprogrammet nevner også SG som en behandlingsmulighet spesielt rettet mot trippel-negative pasienter. Norsk Bryst Cancer Gruppe (NBCG) har konkludert med at medikamentet er et viktig nytt behandlingstilskudd for trippel-negative pasienter (ved innføring i nye metoder).

### *Spesielle forhold for BRCA-muterte pasienter*

I handlingsprogrammet anbefales PARP hemmer (talazoparib eller olaparib) til pasienter med BRCA1/2-mutasjon, som fortsatt er platinum-sensitive.

Kliniker har gitt innspill på at pasienter med BRCA-mutasjon vil bli tilbudt både PARP hemmer og karboplatin før pasienten er aktuell for SG.

Figur 1 viser en skjematisk fremstilling av behandlingsretningslinjene for mTNBK.



Figur 1 Retningslinjer for cytostatisk behandling av metastatisk/avansert brystkreft (6).

I den skjematiske fremstillingen er SG plassert i siste linje sammen med kjemoterapiregimene som utgjorde kontroll-armen i ASCENT-studien. Endelig indikasjonsordlyd for SG åpner for at SG kan inngå i behandlingsalgoritmen tidligere enn vist i Figur 1. Pasienter med mTNBK er en heterogen gruppe og en medisinsk fagekspert har gitt innspill om at SG vil kunne inngå flere steder i behandlingsalgoritmen og har anslått følgende fordeling av pasienter:

- Etter atezolizumab – om lag 30 %
- Etter PARP hemmer (for BRCA-muterte) – om lag 6 %
- Etter karboplatin (for BRCA-muterte) – om lag 3 %
- Etter antrasykliner – om lag 30 %
- Etter taksaner – om lag 30 %

Den kliniske ekspertene har videre spilt inn at de ulike kjemoterapiregimene er relativt sammenlignbare når det gjelder effekt og sikkerhet. Effekten er ansett som litt bedre for antrasykliner og taksaner, men dette kan også være fordi de benyttes tidligere i forløpet når pasienten har noe bedre prognose.

### **1.4.3 Komparator**

Komparator i norsk klinisk praksis vil også kunne omfatte andre kjemoterapiregimer (antrasykliner, taksaner og karboplatin), men en medisinsk fagekspert har spilt inn at behandling med SG sjelden vil bli gitt i stedet for, men heller etter antrasykliner, taksaner og karboplatin. Basert på klinikerinnspill godtar Legemiddelverket innsendt komparator. Relevant komparator for denne metodevurderingen er dermed eribulin, kapecitabin, gemcitabin eller vinorelbin.

### **1.4.4 Behandling med eribulin**

- *Indikasjon*  
Behandling av voksne pasienter med liposarkom og behandling av voksne pasienter med lokal eller metastatisk spredning av brystkreft som har progrediert etter minst én kjemoterapikur mot avansert sykdom. Tidligere behandling skal ha omfattet et antrasyklin og et taksan som adjuvans eller i forbindelse med metastaserende sykdom, med mindre slik behandling var uegnet for pasienten.
- *Virkningsmekanisme*  
Eribulin er en syntetisk analog av halikondrin B, som er en hemmer av mikrotubulidynamikk. Eribulin hemmer mikrotubulis vekstfase uten å påvirke avkortingsfasen, og sekvenserer tubulin til ikke-produktive aggregater. En tubulinbasert antimitosemekanisme, som medfører blokkering av G2/M celledyklus og brudd i mitosestråder gir til slutt celledød ved apoptose etter langvarig og irreversibel mitoseblokkering.
- *Dosering*  
1,23 mg/m<sup>2</sup> administreres intravenøst 2-5 minutter på dag 1 og 8 i hver 21 dagers syklus.
- *Bivirkninger*  
De vanligst rapporterte bivirkningene relatert til eribulin er benmargssuppresjon, manifestert som nøytropeni, leukopeni, anemi, trombocytopeni med påfølgende infeksjoner. Ny eller forverret perifer nevropati er også rapportert. Gastrointestinale bivirkninger, manifestert som anoreksi, kvalme, oppkast, diaré, forstoppelse og stomatitt, er blant rapporterte bivirkninger. Andre bivirkninger omfatter tretthet (fatigue), alopeci, økte leverenzymmer, sepsis og syndrom med smerter i muskler og skjelett.

For utfyllende informasjon, se preparatomtalen til Halaven (7).

### 1.4.5 Behandling med capecitabin

- **Indikasjon**  
Behandling ved tarmkreft, ventrikkelkreft og som monoterapi til behandling av pasienter med lokalavansert eller metastatisk brystkreft hvor kjemoterapi med taksaner og antrasykliner har sviktet eller ikke er indisert.
- **Virkningsmekanisme**  
Capecitabin er et prodrug til 5-fluorouracil (5-FU) og virker som antimetabolitt i DNA-syntesen. Inkorporeringen av 5-FU interfererer med DNA-syntesen og hemmer RNA- og proteinsyntesen, noe som gir ubalansert vekst og celledød. Effekten er tydeligst på de celler som prolifererer hurtigst og metaboliserer 5-FU raskest. Enzymet som gir den endelige omdannelsen til 5-FU, tymidinfosforylase, finnes vanligvis i høyere konsentrasjon i tumorvev enn i normalt vev.
- **Dosering**  
Anbefalt dosering er 1250 mg/m<sup>2</sup> to ganger daglig (morgen og kveld; total daglig dose = 2500 mg/m<sup>2</sup>) i 14 dager fulgt av 7 dagers opphold.
- **Bivirkninger**  
De hyppigste rapporterte og/eller klinisk relevante behandlingsrelaterte bivirkningene var gastrointestinale forstyrrelser (spesielt diaré, kvalme, oppkast, abdominale smerter, stomatitt), hånd-fot syndrom (palmar plantar erythrodysestesi), kronisk tretthet, asteni, anoreksi, kardiotoksisitet, forverring av nyrefunksjonen hos de med eksisterende nedsatt nyrefunksjon, og trombose/emboli.

For utfyllende informasjon, se preparatomtalen til Capecitabin Accord (8).

### 1.4.6 Behandling med gemcitabin

- **Indikasjon**  
Blærekreft, bukspyttkjertelkreft, ikke-småcellet lungekreft (NSCLC), ovarialkreft og til behandling av pasienter med lokalt tilbakevendende eller metastatisk brystkreft som ikke kan fjernes kirurgisk. Tidligere kjemoterapi bør ha omfattet et antrasyklin, med mindre dette er klinisk kontraindisert.
- **Virkningsmekanisme**  
Gemcitabin er en nukleosidanalog som virker som en antimetabolitt i DNA-syntesen. Gemcitabin er et såkalt «prodrug» som metaboliseres til en av to mulige nukleosider (dFdCDP eller dFdCTP) som begge virker ved å hemme DNA-syntesen og dermed hindre cellevekst og indusere celledødsprosessen apoptose.
- **Dosering**  
Anbefalt gemcitabindose er 1000 mg/m<sup>2</sup> gitt som 30-minutters intravenøs infusjon på dag 1, 8 og 15 i hver 28 dagers syklus (6).
- **Bivirkninger**  
De hyppigst rapporterte bivirkningene forbundet med gemcitabinbehandling omfatter: kvalme med eller uten oppkast, økte levertransaminaser (ASAT/ALAT) og alkalisk fosfatase, proteinuri og hematuri, dyspné, allergisk hudutslett oppstår hos omtrent 25 % av pasienten og er forbundet med kløe hos 10 % hos pasientene. Dosebegrensende bivirkninger er reduksjoner i trombocyt-, leukocyt- og granulocytantall.

For utfyllende informasjon, se preparatomtalen til Gemcitabin Accord (9).

### **1.4.7 Behandling med vinorelbin**

- *Indikasjon*

Til behandling av ikke-småcellet lungekreft (NSCLC) og pasienter med metastatisk brystkreft (stadium 4), som monoterapi, der antrasyklin- og taksan-inneholdende kjemoterapi har sviktet eller ikke er hensiktsmessig.

- *Virkningsmekanisme*

Hemmer polymerisering av tubulin, virker på mitotiske mikrotubuli, og påvirker bare aksonale mikrotubuli ved høy konsentrasjon. Vinorelbin blokkerer mitose i G2-M-fase, og forårsaker celledød i interfase eller i neste mitose.

- *Dosering*

Vinorelbin gis vanligvis som intravenøs infusjon ved 25-30 mg/m<sup>2</sup> kroppsoverflate én gang i uken.

- *Bivirkninger*

De hyppigst rapporterte bivirkningene er benmargsdepresjon med nøyttropeni, anemi, nevrologiske lidelser, gastrointestinal toksisitet med kvalme, oppkast, stomatitt og forstoppelse, forbigående forhøyede leverfunksjonsprøver, alopeci og lokal flebitt.

For utfyllende informasjon, se preparatomtalen til Navirel (10).

## 2 Dokumentasjon for å vise relativ effekt

Trodlevy fikk markedsføringstillatelse i Norge 22.11.2021 til behandling av voksne pasienter med inoperabel eller metastatisk trippel-negativ brystkreft (mTNBK) som har fått to eller flere tidligere systemiske behandlinger, hvorav minst én av dem for avansert sykdom. Dokumentasjonsgrunnlaget for effekt og sikkerhet ved markedsføringstillatelsen av SG er basert på ASCENT-studien (IMMU-132-05) med underbyggende data fra den innledende fase I/II studien IMMU-132-01. Det er effektdata fra ASCENT-studien som benyttes i Gileads helseøkonomiske analyse.

Gilead har gjennomført et systematisk litteratursøk i relevante databaser for å identifisere studier på farmakologisk behandling av lokalavansert eller metastatisk TNBK hos pasienter som tidligere har mottatt minst to tidligere behandlinger. Søkeresultatet ga ingen relevante resultater og er ikke videre beskrevet i denne metodevurderingen. Søkestrategi, valg av studier og resultater er dokumentert.

### 2.1 Oversikt over relevante, innsendte studier

Følgende studier ble identifisert, og er relevante for metodevurderingen:

Tabell 3 Oversikt over relevante, innsendte studier

Studie (akronym, id nr.)	Populasjon	Intervensjon	Sammenlikning/kontrollarmen	Primære utfallsmål	Sekundære utfallsmål
<b>ASCENT (IMMU-132-05)</b> Fase III <a href="#">(NCT02574455)</a>	Voksne pasienter med inoperabel lokalavansert eller metastatisk TNBK med tilbakefall etter $\geq 2$ tidligere behandlingslinjer hvorav minst 1 var for avansert sykdom N = 529	Sacituzumab Govitecan 10 mg/kg (IV) På dag 1 og 8 i hver 21-dagerssyklus	TPC (behandlers valg; eribulin, kapecitabin, gemcitabin eller vinorelbin)	Progresjonsfri overlevelse (PFS) (kun pasienter uten hjernemetastase)	PFS (ITT-populasjonen) Totaloverlevelse (OS) Responstrate (ORR) Responsvarighet (DOR) Tid til respons (TTR) Livskvalitet (QoL) Sikkerhet
<b>IMMU-132-01</b> Fase I/II <a href="#">(NCT01631552)</a>	Voksne pasienter med epitelkreft. Relevant for denne metodevurderingen er subgruppen med mTNBK med tilbakefall etter $\geq 2$ tidligere behandlingslinjer for metastatisk sykdom N = 108	Sacituzumab Govitecan 10 mg/kg (IV) På dag 1 og 8 i hver 21-dagerssyklus	Ingen (enarmet studie)	Sikkerhet Responstrate	Responsvarighet Tid til respons Klinisk nytte (komplett/ delvis respons eller stabil sykdom) PFS OS



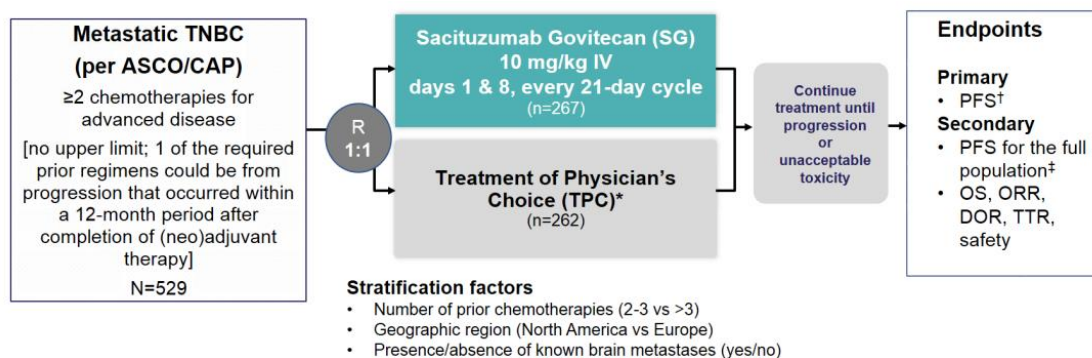
## IMMU-132-01

IMMU-132-01 var en åpen, enarmet fase I/II studie som evaluerte effekt og sikkerhet av SG i pasienter med ulike former for avansert epitelial kreft, inkludert mTNBK. Studien inkluderte 108 pasienter med mTNBK som tidligere hadde mottatt  $\geq 2$  tidligere behandlingslinjer.

## ASCENT (IMMU-132-05)

ASCENT var en internasjonal åpen, kontrollert, randomisert, fase-III, multisenterstudie som inkluderte totalt 529 pasienter med inoperabel lokalavansert eller metastatisk TNBK i perioden fra november 2017 til september 2019. Studien ble avsluttet tidlig i mars 2020 etter råd fra datamonitoreringskomiteen (Data and Safety Monitoring Committee) på grunn av overbevisende bevis for effekt av SG.

Studien inkluderte voksne pasienter med avansert TNBK som tidligere hadde mottatt minst to systemiske behandlinger (ingen øvre grense) hvorav minst én var for avansert sykdom. Pasientene ble randomisert 1:1 til å motta enten SG eller TPC, stratifisert på antall tidligere behandlingslinjer, geografisk område og hvorvidt de hadde hjernemetastaser. Figuren under viser studiedesign for ASCENT-studien.



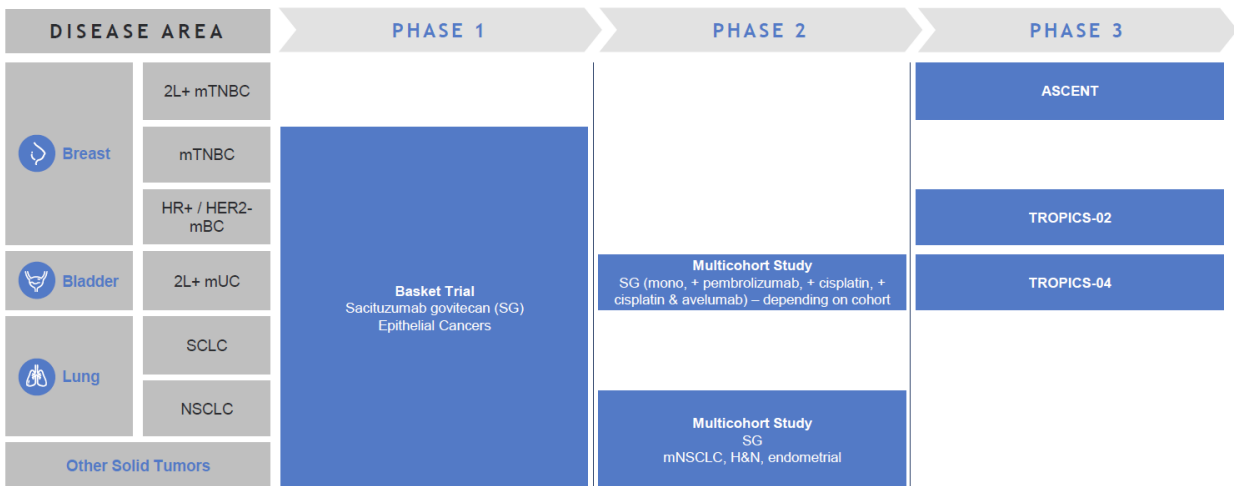
\*TPC: eribulin, vinorelbine, gemcitabine, or capecitabine. <sup>†</sup>PFS measured by an independent, centralized, and blinded group of radiology experts who assessed tumor response using RECIST 1.1 criteria in patients without brain metastasis. <sup>‡</sup>The full population includes all randomized patients (with and without brain metastases). Baseline brain MRI only required for patients with known brain metastasis. ASCO/CAP, American Society of Clinical Oncology/College of American Pathologists; DOR, duration of response; DSMC, Data Safety Monitoring Committee; IV, intravenous; mTNBC, metastatic triple-negative breast cancer; ORR, objective response rate; OS, overall survival; PFS, progression-free survival; R, randomization; RECIST, Response Evaluation Criteria in Solid Tumors; TTR, time to response.

Figur 2 Studiedesign for ASCENT-studien (11)

## Studier som pågår

Gilead har sendt inn en skjematisk figur (Figur 3) som viser tidligere og pågående studier for SG.

## Sazituzumab Govitecan Pipeline



Figur 3 Pågående studier for SG (Gilead, innsendt dokumentasjon)

I tillegg til studiene i figuren over pågår det også en rekke studier på SG i kombinasjon med andre legemidler til behandling av brystkreft (se Appendiks 1 Pågående studier på SG til behandling av brystkreft).

### Legemiddelverkets vurdering av innsendt klinisk dokumentasjon

Legemiddelverket mener det er en styrke at det er gjennomført en randomisert, kontrollert, fase III-studie mot relevant komparator. Endepunktene fra ASCENT-studien - OS, PFS og ORR - er relevante endepunkter for klinisk praksis ved vurdering av effekt, og Legemiddelverket vurderer data fra ASCENT som relevant for å dokumentere relativ klinisk effekt. Studien var åpen, noe som kan påvirke opplevd behandling og øker risikoen for systematiske feil. Det gjelder spesielt livskvalitetsdata, et endepunkt som er rapportert av pasienten. PFS ble vurdert av en uavhengig blindet komité, og dette reduserer faren for bias.

## 3 PICO<sup>2</sup>

### 3.1 Pasientpopulasjon

#### Norsk klinisk praksis

Godkjent indikasjon for SG er som monoterapi til behandling av voksne pasienter med inoperabel eller metastatisk trippel-negativ brystkreft (mTNBK). Pasientene skal tidligere ha mottatt 2 eller flere systemiske behandlinger, hvorav minst én må være for avansert sykdom.

#### Innsendt klinisk dokumentasjon (i forhold til klinisk praksis)

ASCENT-studien inkluderte pasienter som tidligere hadde mottatt minst to systemiske behandlinger (ingen øvre grense), hvorav minst én var for avansert sykdom. Tidligere neoadjuvant eller adjuvant behandling for mer begrenset sykdom kvalifiserte som ett av de tidligere regimene dersom utvikling av avansert sykdom oppsto innen 12 måneder etter at kjemoterapibehandlingen var avsluttet. Alle pasientene hadde tidligere mottatt taksanbehandling, med mindre dette ikke var indisert. PARP-hemmer var tillatt som en av de tidligere behandlingene for pasienter med en BRCA1/2-mutasjon. Antall tidligere behandlingslinjer for pasientene i ASCENT varierte fra 2 til 17 med median 4 tidligere linjer. 13 % av pasientene i gruppen med SG hadde fått bare 1 tidligere linje med systemisk behandling for metastatisk sykdom. De vanligste tidligere kjemoterapibehandlingene var syklofosamid (83 %), antrasykliner (83 %) taksaner (paklitaksel 78 % og docetaksel 35 %), karboplatin (65 %) og kapecitabin (67 %). Det var 29 % av pasientene som tidligere hadde fått PD-1/PD-L1-behandling (4).

Tabellen under viser pasientkarakteristika for hele ITT (intention to treat)-populasjonen i ASCENT-studien.

---

<sup>2</sup> Patients, Intervention, Comparator, Outcome.

Tabell 4 Pasientkarakteristika fra ASCENT-studien for ITT-populasjonen (Gilead, innsendt dokumentasjon)

Characteristic	TRODELVY® (n=267)	TPC (n=262)
Female sex	265 (99)	262 (100)
Median age, years (range)	54 (27, 82)	53 (27, 81)
Race		
White	215 (81)	203 (78)
Black	28 (11)	34 (13)
Asian	13 (5)	9 (3)
Other	11 (4)	16 (6)
ECOG PS		
0	121 (45)	108 (41)
1	146 (55)	154 (59)
BRCA1/2 mutation status		
Positive	20 (8)	23 (9)
Negative	150 (56)	146 (56)
TNBC at initial diagnosis		
Yes	192 (72)	180 (69)
No	75 (28)	82 (31)
Number of prior systemic therapies		
Median (range)	4 (2, 17)	4 (2, 14)
Mean (SD)	5 (2)	5 (2)
2 therapies	33 (12)	32 (12)
3 therapies	66 (25)	60 (23)
≥4 therapies	168 (63)	170 (65)
Setting of prior systemic therapies		
Adjuvant	161 (60)	148 (57)
Neoadjuvant	124 (46)	125 (48)
Metastatic	258 (97)	260 (99)
Locally advanced disease	10 (4)	5 (2)
Types of prior treatments		
Systemic chemotherapy or immunotherapy	267 (100)	262 (100)
Surgery	252 (94)	250 (95)
Radiotherapy (non-brain)	223 (84)	206 (79)
Most common prior chemotherapy		
Cyclophosphamide	221 (83)	216 (82)
Paclitaxel	204 (76)	210 (80)
Capecitabine	171 (64)	183 (70)
Carboplatin	164 (61)	179 (68)
Doxorubicin	142 (53)	141 (54)
Docetaxel	101 (38)	83 (32)
Prior use of PD-1/PD-L1 inhibitors	79 (30)	74 (28)
Most common sites of disease*		
Lung only	131 (49)	115 (44)
Liver	107 (40)	114 (44)
Bone	62 (23)	63 (24)
Mediastinal lymph nodes	61 (23)	68 (26)
Axillary lymph nodes	59 (22)	78 (30)

### **Innsendt helseøkonomisk modell (i henhold til klinisk dokumentasjon og klinisk praksis)**

Pasientpopulasjonen i den helseøkonomiske modellen er basert på ITT-pasientpopulasjonen i ASCENT-studien. Ved modellstart er pasientene 54 år, tilsvarende medianalderen i ASCENT-studien. Gilead har benyttet 71 kg som gjennomsnittskroppsvekt og 1,78 m<sup>2</sup> som gjennomsnittskroppsoverflate i den helseøkonomiske analysen, begge hentet fra ASCENT-studien.

### **Legemiddelverkets vurdering**

En norsk medisinsk fagekspert bekrefter at pasientene i ASCENT-studien er representative for populasjonen som vil være aktuell for behandling med SG i norsk klinisk praksis.

Ifølge data fra Kreftregisteret for perioden 2013-2017, var gjennomsnittsalderen for TNBK 62 år ved diagnosetidspunkt for stadium III (lokalavansert), mens for stadium IV (metastatisk) var gjennomsnittsalderen 63 år. I en tidligere metodevurdering av mTNBK, som vurderte behandling med PD-L1 i en tidligere linje enn aktuell populasjon i denne metodevurderingen, ble en gjennomsnittsalder på 56 år lagt til grunn, i samråd med kliniske eksperter. For den aktuelle populasjonen i denne metodevurderingen, som har mottatt minst to tidligere behandlinger hvorav minst én for avansert sykdom, har en medisinsk fagekspert anslått gjennomsnittsalder til 58 år. Dette er litt over gjennomsnittsalderen i studien, som var 54 år. På bakgrunn av data fra Kreftregisteret, tidligere vurderinger for mTNBK-pasienter og klinikerinnspill velger Legemiddelverket å endre startalderen i de helseøkonomiske analysene til 56 år.

Pasientpopulasjonen i norsk klinisk praksis antas å være litt eldre og sykere enn populasjonen i studien. En medisinsk fagekspert har spilt inn at om lag 20 % av aktuelle norske pasienter antas å ha ECOG 2, mens pasienter med ECOG≥2 ikke er inkludert i studien. Dette kan medføre litt dårligere effekt for den norske populasjonen sammenlignet med det som er sett i studien, men det er usikkert. Samtidig har klinikerne spilt inn at antall tidligere behandlingslinjer pasientene vil ha mottatt før de er aktuelle for Trodelvy antas å gå ned mot 2-3 over tid (mot median 4 i studien). Dette kan medføre noe bedre effekt for den norske pasientpopulasjonen sammenlignet med det som er sett i studien.

En medisinsk fagekspert har gitt innspill om at pasienter i norsk klinisk praksis vil være aktuelle for behandling med SG etter tidligere behandling med atezolizumab (30 %), antrasykliner (30 %) og/eller taksaner (30 %). I studien var alle pasientene tidligere behandlet med taksaner, nesten alle (83 %) var tidligere behandlet med antrasykliner og ca. en tredjedel (29 %) var tidligere behandlet med PD-1/PD-L1 hemmer. Data fra ASCENT-studien er derfor godt egnet til å belyse potensiell effekt av SG for den aktuelle populasjon i norsk klinisk praksis med hensyn på tidligere behandling.

I overkant av 10 % av pasientene i ASCENT-studien hadde hjernemetastaser. Disse pasientene har dårligere prognose enn pasientpopulasjonen med mTNBK for øvrig og de hadde også dårligere effekt av SG enn resten av populasjonen i ASCENT. EMA slo imidlertid fast i den regulatoriske godkjenningen at pasienter med hjernemetastaser også kan ha nytte av behandling med SG, spesielt på perifere metastaser. En norsk medisinsk fagekspert anslår at andelen av pasienter med hjernemetastaser som er aktuelle for behandling med SG i Norge vil ligge under 5 %.

Legemiddelverket vurderer pasientpopulasjonen fra ASCENT som representativ for den aktuelle pasientpopulasjonen i norsk klinisk praksis.

## 3.2 Intervensjon

### Norsk klinisk praksis

Det er forventet at SG vil bli brukt i henhold til indikasjon og godkjent preparatomtale frem til sykdomsprogresjon eller uhåndterbar toksisitet.

### Innsendt klinisk dokumentasjon (i forhold til klinisk praksis)

Pasientene i intervensjonsarmen i ASCENT fikk SG administrert i henhold til godkjent preparatomtale, 10 mg/kg kroppsvekt, som intravenøs infusjon på dag 1 og dag 8 i 21-dagers behandlingssykluser frem til sykdomsprogresjon eller uakseptabel toksisitet.

### Innsendt helseøkonomisk modell (i henhold til klinisk dokumentasjon og klinisk praksis)

I den helseøkonomiske modellen er behandling med SG inkludert med dosering i henhold til ASCENT og preparatomtale. Behandlingsvarigheten modelleres basert på tid til behandlingsstopp (TTD) fra ASCENT. Kaplan-Meier (KM) data for TTD ble parametrisert og framskrevet. Se kapittel 3.4.1 for nærmere beskrivelse.

### Legemiddelverkets vurdering

Behandlingen med SG i ASCENT-studien og i den helseøkonomiske modellen er i tråd med indikasjon og godkjent preparatomtale. Legemiddelverket godtar dosering av intervensjonen.

Legemiddelverket mener det er fornuftig å legge behandlingsvarighet fra studien til grunn i modellen, men velger å endre modellering av behandlingsvarighet fra fullparametrisert eksponentiell funksjon til KM-data med en framskrevet hale da KM-data for behandlingens lengde fra ASCENT var nesten komplett. Se kapittel 3.4.1 for nærmere beskrivelse.

## 3.3 Komparator

### Norsk klinisk praksis

Endelig indikasjonsordlyd for SG åpner for at SG kan inngå i behandlingsalgoritmen i andre linje for behandling av avansert sykdom i de tilfellene der pasienten har mottatt systemisk behandling i et tidligere stadium. Hvis pasienten diagnostiseres med avansert sykdom, vil SG kunne inngå i tredje linje. Ifølge handlingsprogrammet er det flere aktuelle komparatorer, i hovedsak ulike typer kjemoterapi som gis sekvensielt inntil uakseptabel toksisitet eller sykdomsprogresjon. Behandling og oppfølging ved brystkreft er i stadig økende grad persontilpasset, og det vil variere i hvilken linje pasienten vil være aktuell for SG avhengig av tidligere behandling og individuelle markører som PD-L1 uttrykk og BRCA-mutasjon. Antrasyklinholdig- og taksanholdig kjemoterapi er ansett som de mest effektive kjemoterapiregimene og disse anbefales i første linje til pasienter med mTNBK som ikke er aktuelle for immunterapi eller PARP hemmere. Videre anbefales behandling med kapecitabin, eribulin, vinorelbin, karboplatin og gemcitabin. En medisinsk fagekspert har gitt innspill på at det er kapecitabin og eribulin av disse som er mest brukt. Videre har Legemiddelverket fått bekreftet at de ulike kjemoterapiregimene har sammenlignbar effekt og sikkerhet. Selv om effekt er ansett som litt bedre for antrasykliner og taksaner enn for de øvrige regimene

kan dette også være fordi disse benyttes tidligere i behandlingsforløpet når pasientene har bedre prognose.

### **Innsendt klinisk dokumentasjon (i forhold til klinisk praksis)**

Pasientene i ASCENT-studien ble behandlet med behandlers valg av kjemoterapi. Fordelingen mellom de ulike alternativene var: 53 % eribulin, 20 % vinorelbin, 15 % gemcitabin og 13 % kapecitabin. Legemidlene ble dosert etter godkjent preparatomtale med unntak av kapecitabin der dosen i studien var på 1125 mg/m<sup>2</sup> to ganger daglig, mens det i godkjent preparatomtale er anbefalt en dose på 1250 mg/m<sup>2</sup> to ganger daglig. Dette stemmer imidlertid overens med klinisk praksis da doseringen i preparatomtalen er noe høy og det ikke er alle pasienter som tåler en slik dosering. Behandling ble gitt frem til progresjon eller uhåndterbar toksisitet.

### **Innsendt helseøkonomisk modell (i henhold til klinisk dokumentasjon og klinisk praksis)**

Doseringen fra ASCENT-studien ble brukt av Gilead i deres base case modell. Fordelingen av legens valgte kjemoterapibehandling er ikke basert på studien, men på innspill fra klinikere Gilead var i kontakt med. Fordelingen i den innsendte helseøkonomiske modellen var: 50 % kapecitabin, 30 % vinorelbin, 15 % eribulin og 5 % gemcitabin. Behandlingsvarigheten modelleres basert på tid til behandlingsstopp (TTD) fra ASCENT. Kaplan-Meier (KM) data for TTD ble parametrisert og framskrevet. Se kapittel 3.4.1 for nærmere beskrivelse.

### **Legemiddelverkets vurdering**

Indikasjonsordlyden åpner for at SG kan tas i bruk før antrasykliner og taksaner, slik at disse også blir aktuelle komparatorer. En medisinsk fagekspert har bekreftet at antall tidligere behandlingslinjer for pasientene som vil være aktuelle for SG ved innføring vil være 4-5 slik gjennomsnittet er i studien, mens det over tid vil gå ned mot 2-3. Legemiddelverket vurderer, etter innspill fra en medisinsk fagekspert om at de ulike kjemoterapiregimene har relativt sammenlignbar effekt og sikkerhet, at de ulike kjemoterapiregimene som en forenkling kan sidestilles. Legemiddelverket godtar derfor at det er de fire kjemoterapiene som utgjorde TPC-armen i ASCENT-studien som er komparator i den helseøkonomiske modellen, men påpeker at det er en mulig kilde til usikkerhet rundt estimat av relativ effekt og dermed IKER estimatet. En medisinsk fagekspert Legemiddelverket har konferert med har anslått følgende fordeling av de ulike kjemoterapiregimene i norsk klinisk praksis: 40 % eribulin, 40 % kapecitabin, 10 % vinorelbin og 10 % gemcitabin. Legemiddelverket har valgt å legge denne fordelingen til grunn i modellen. Legemiddelverket legger også til grunn innsendt dosering av kapecitabin som avviker noe fra anbefalt dose i preparatomtalen. Den kliniske eksperten har bekreftet at behandlingen i studien er relativt sammenfallende med norsk klinisk praksis, og Legemiddelverket velger derfor å bruke den doseringen som ligger til grunn for effekten av behandlingen inn i modellen.

Ettersom Kaplan Meier-data for behandlingsslengden med TPC var komplett, mener Legemiddelverket at det ikke er behov for parametrisk ekstrapolering av behandlingsslengden.

## 3.4 Utfallsmål

### 3.4.1 Effekt

#### Innsendt klinisk dokumentasjon

Legemiddelverket har i innsendt dokumentasjon kun fått effektdata fra det første datakuttet (11. mars 2020) fra ASCENT-studien. Oppdaterte data fra datakuttet 25. februar 2021 har Legemiddelverket hentet fra offentlig tilgjengelige kilder.

#### Progresjonsfri overlevelse (PFS)

Ved datakutt 11. mars 2020, hadde 71 % av pasientene i SG-armen og 65 % av pasientene i TPC-armen hatt en PFS hendelse, etter en median oppfølgingstid på 17,7 måneder. Median progresjonsfri overlevelse var 4,8 måneder (95% KI: 4,1 – 5,8) i SG-armen og 1,7 måneder (95% KI: 1,5 – 2,5) i TPC-armen med en hasardratio (HR) på 0,43 (95% KI: 0,35 – 0,54,  $p < 0,001$ ). Grunnen til at det er flere som har progrediert i SG-armen enn i TPC-armen, på tross av at SG har bedre effekt på PFS enn TPC er at det var over 10 % av pasientene i TPC-armen som ikke mottok studiebehandling. Disse pasientene ble inkludert i effektanalysene og ble sensurert for PFS.

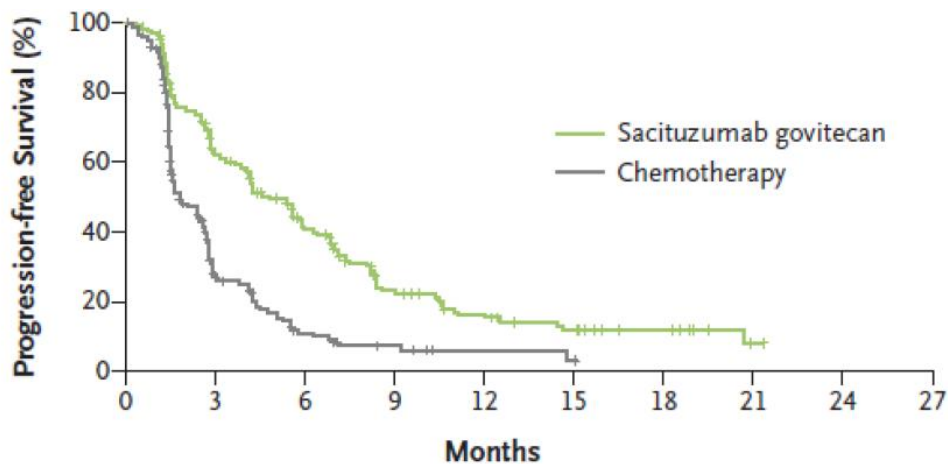
Oppdaterte data fra siste datakutt 25. februar 2021 inkluderte 11 måneder lenger oppfølgingstid for de siste 17 pasientene som fortsatt sto på behandling (SG) ved første datakutt og resultatene samsvarte med resultatene fra det tidligere datakuttet.

Tabell 5 Progresjonsfri overlevelse (PFS), resultater fra ASCENT for ITT populasjonen (Gilead, innsendt dokumentasjon og (4))

	Datakutt 11. mars 2020		Datakutt 25. februar 2021	
	SG (n= 267)	TPC (n= 262)	SG (n= 267)	TPC (n= 262)
Hendelser, n (%)	190 (71)	171 (65)	191 (71,5)	171 (65,3)
Median PFS, mnd. (95% KI)	4,8 (4,1 – 5,8)	1,7 (1,5 – 2,5)	4,8	1,7
HR (95% KI)	0,43 (0,35 – 0,54), $p < 0,0001$		0,41 (0,33 – 0,52), $p < 0,0001$	

Kaplan-Meier (KM) kurver er vist i figuren under.



**No. at Risk**

Sacituzumab govitecan	267	145	82	38	23	14	8	1
Chemotherapy	262	41	13	6	2	1	0	0

CI=confidence interval; ITT=intention-to-treat; PFS=progression-free survival.

Figur 4 KM kurver for PFS, resultater fra ASCENT for ITT populasjonen, datakutt 11. mars 2020 (Gilead, innsendt dokumentasjon)

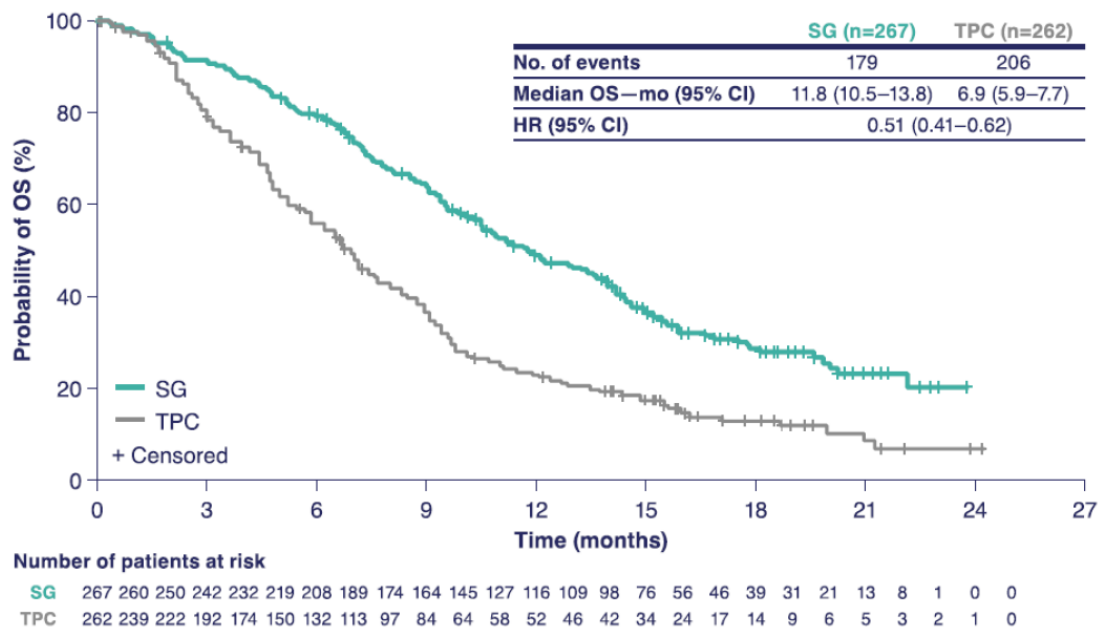
**Totaloverlevelse (OS)**

Ved datakutt mars 2020, var 67 % av pasientene i SG-armen og 79 % av pasientene i TPC-armen døde, etter en median oppfølgingstid på 17,7 måneder. Median totaloverlevelse var 11,8 måneder (95% KI: 10,5 – 13,8) i SG-armen og 6,9 måneder (95% KI: 5,9 – 7,7) i TPC-armen med en hasardratio (HR) på 0,51 (95% KI: 0,41 - 0,62). Også for OS samsvarte resultatene fra det siste datakuttet (februar 2021) med det første (mars 2020), som vist i Tabell 6 og Figur 6.

Tabell 6 Totaloverlevelse (OS), resultater fra ASCENT for ITT populasjonen (Gilead, innsendt dokumentasjon og NICE)

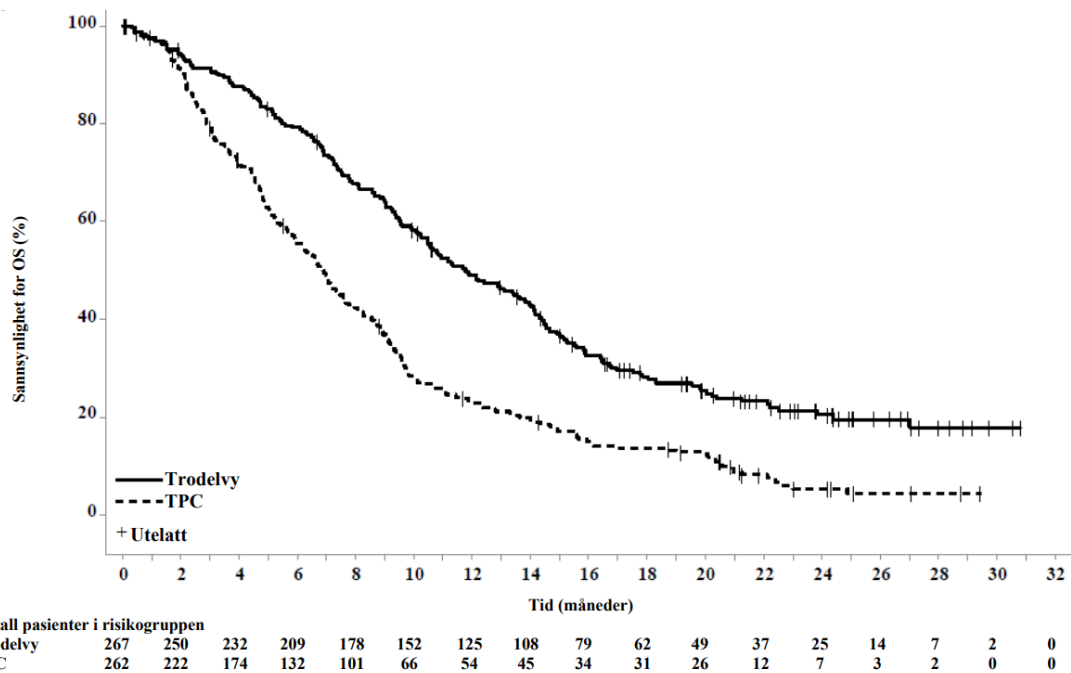
	Datakutt 11. mars 2020		Datakutt 25. februar 2021	
	SG (n= 267)	TPC (n= 262)	SG (n= 267)	TPC (n= 262)
Hendelser, n (%)	179 (67,0)	206 (78,6)	201 (75,3)	222 (84,7)
Median OS, mnd. (95% KI)	11,8 (10,5 – 13,8)	6,9 (5,9 – 7,7)	11,8 (10,5 – 13,8)	6,9 (5,9 – 7,7)
HR (95% KI)	0,51 (0,41 – 0,62)		0,51 (0,42 – 0,63)	

Kaplan-Meier (KM) kurver fra de to datakuttene er vist i figurene under.



CI=confidence interval; HR=hazard ratio; ITT=intention-to-treat; OS=overall survival; SG=sacituzumab govitecan (TRODELVY®); TPC=treatment of physician's choice.

Figur 5 KM kurver for OS, resultater fra ASCENT for ITT populasjonen, datakutt 11. mars 2020 (Gilead, innsendt dokumentasjon)



Figur 6 KM kurver for OS, resultater fra ASCENT for ITT populasjonen, datakutt 25. februar 2021 (4).

Subgruppeanalyser viser en relativt konsistent behandlingseffekt av SG sammenlignet med TPC for pasienter på tvers av ulike aldersgrupper, tidligere behandlingslinjer og hvorvidt pasienten hadde viscerale metastaser.

#### Responstrate (ORR) og responsvarighet (DOR)

Responstrate er definert som andelen pasienter som får enten komplett eller delvis respons etter satte responskriterier (RECIST v1.1) vurdert av en uavhengig komité. Behandling med SG ga en responstrate på 31,1 % for pasientene i ASCENT-studien. Dette var signifikant bedre enn responstraten for TPC, som var på 4,2 %.

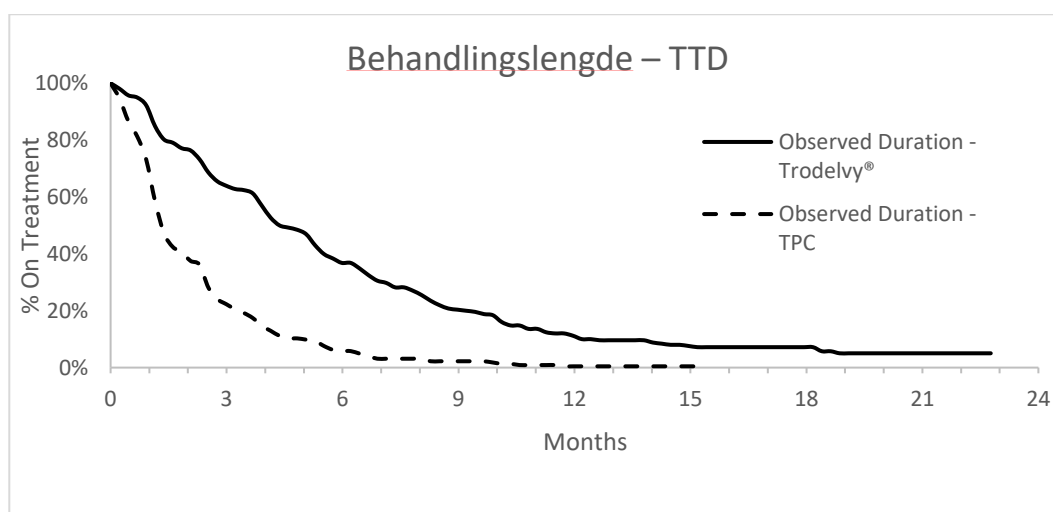
Varigheten av responsen (DOR) var også bedre for behandling med SG enn for TPC, med median DOR på 6,3 mnd. for SG og 3,6 mnd. for TPC.

*Tabell 7 Responstrate (ORR) og responsvarighet (DOR), resultater fra ASCENT for ITT populasjonen (Gilead, innsendt dokumentasjon)*

Datakutt 11. mars 2020	<b>SG (n= 267)</b>	<b>TPC (n= 262)</b>
ORR, n (%)	83 (31,1)	11 (4,2)
ORR p-verdi	P < 0.0001	
Median DOR, mnd. (95% KI)	6.3 (5.5, 9.0)	3.6 (2.8, NE)
DOR p-verdi	P = 0.0569	

#### Behandlingstid

Behandlingstid er oppgitt som «time to treatment discontinuation» (TTD) og data på behandlingstid fra ASCENT-studien er komplette for TPC-armen og nesten komplette i SG-armen. Ingen pasienter i TPC-armen og bare 17 pasienter i SG-armen sto fortsatt på behandling ved datakuttet mars 2020 (11). Median behandlingstid var 4,4 måneder for SG og 1,3 måneder for TPC. Kaplan-Meier (KM) kurver er vist i figuren under.



*Figur 7 KM kurver for behandlingstid fra ASCENT-studien, datakutt 11. mars 2020 (Gilead, innsendt dokumentasjon)*

### Pasienter med hjernemetastaser

Pasienter med hjernemetastaser har dårligere prognose enn pasientpopulasjonen med avansert TNBK for øvrig. For pasienter med hjernemetastaser var responsraten og median PFS numerisk bedre for pasientene i SG-armen (n=32) sammenlignet med pasientene i TPC-armen (n=29). Responsraten var 3 % i SG-armen og 0 % i TPC-armen. Median PFS var 2,8 mnd. i SG-armen og 1,6 mnd. i TPC-armen. Overlevelsen var derimot lenger for pasientene i TPC-armen, med median overlevelse på 6,8 mnd. i SG-armen og 7,5 mnd. i TPC-armen. Allikevel var HR for OS 0,87 (95 % KI: 0,47 – 1.63) noe som kan indikere bedre effekt av SG også for OS. Pasientene med hjernemetastaser i TPC-armen hadde også lenger median OS enn ITT-populasjonen i TPC-armen (7,5 mnd. vs 6,9 mnd.), noe som ikke er klinisk plausibelt. Dette understreker usikkerheten i analyser gjort med så få pasienter og den store variasjonen gjør tolkningen av effekten av SG for pasienter med hjernemetastaser vanskelig. EMA slo imidlertid fast i den regulatoriske godkjenningen at resultatene ikke indikerer en skadelig effekt av SG i forhold til TPC for pasienter med hjernemetastase. Videre konkluderte EMA med at selv om effekten av SG i hjernen er usikker, kan pasienter med hjernemetastaser ha nytte av behandling med SG, spesielt på perifere metastaser.

### **Innsendt helseøkonomisk modell.**

Effektdata i *partitioned survival*-modellen er basert på ASCENT, datakutt 11. mars 2020 med median oppfølgingstid på 17,7 måneder. Ved dette datakuttet var OS-data relativt modne da 73% (385/529) av pasientene var døde.

I den helseøkonomiske modellen er de kliniske dataene for OS, PFS og behandlingsvarighet (TOT) framskrevet utover oppfølgingstiden i ASCENT ved å tilpasse parametriske kurver til KM dataene. Gilead har valgt parametriske funksjoner ut fra vurdering av proporsjonal hasard, intern validitet (visuell og statistisk passform (laveste AIC/ BIC) og ekstern validitet (klinisk plausibilitet og generell dødelighet). Følgende funksjoner ble vurdert: eksponentiell, Weibull, loglogistisk, lognormal, generalisert gamma og Gompertz. I modellen kan det velges blant alle disse funksjonene, enten fullparametrisert eller som KM data med parametriske hale. Gilead har valgt fullparametrisering med følgende funksjoner i sitt base case:

- TTD SG: eksponentiell
- TTD TPC: eksponentiell
- PFS SG: loglogistisk
- PFS TPC: loglogistisk
- OS SG: loglogistisk
- OS TPC: loglogistisk

Gitt tilgjengeligheten av individuelle pasientdata (IPD) og de forskjellige virkningsmekanismene til SG og TPC, ble parametriske overlevelsesmodeller tilpasset hver behandlingsarm.

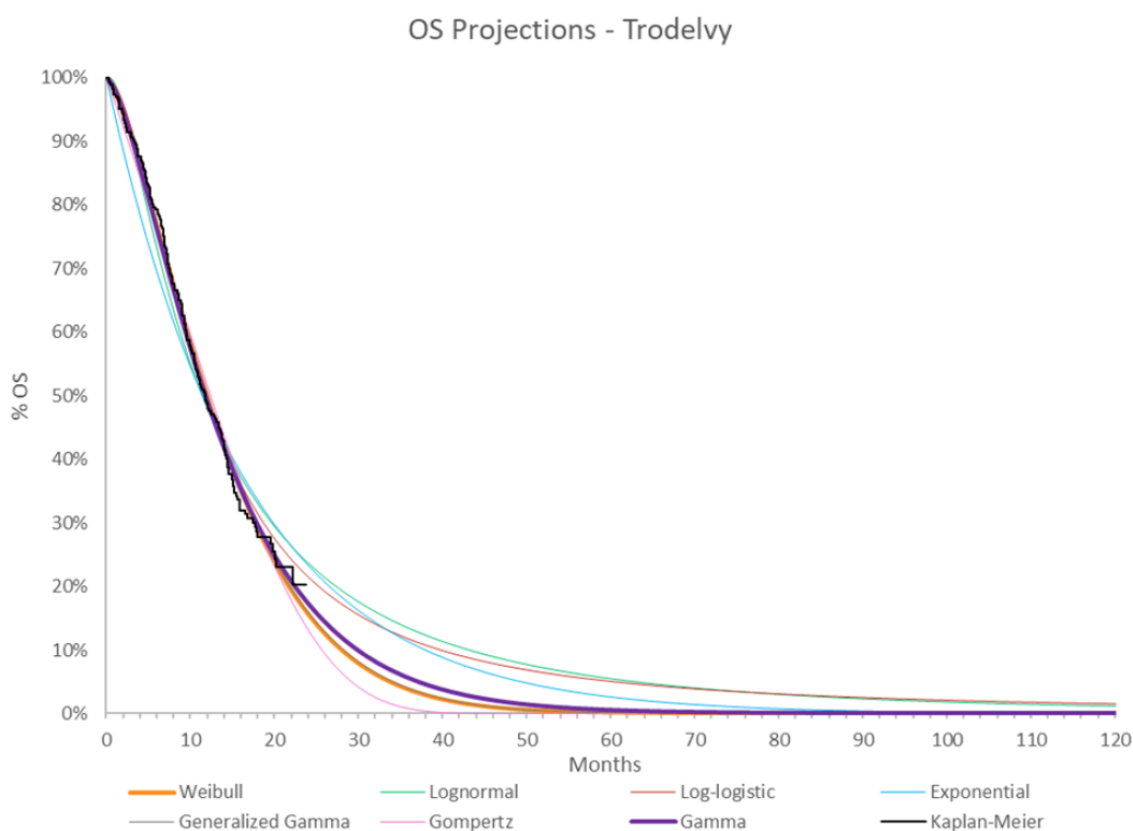
### **Ekstrapolering av totaloverlevelse (OS)**

Basert på diagnostiske plot (Figur 18 og Figur 17 i Appendiks 2) konkluderer Gilead med at antagelsen om proporsjonal hasard (PH) er noe brutt og argumenterer videre for at en konstant behandlingseffekt ikke er klinisk plausibel. Gilead valgte derfor en uavhengig parametriske overlevelsesfunksjon til hver arm.

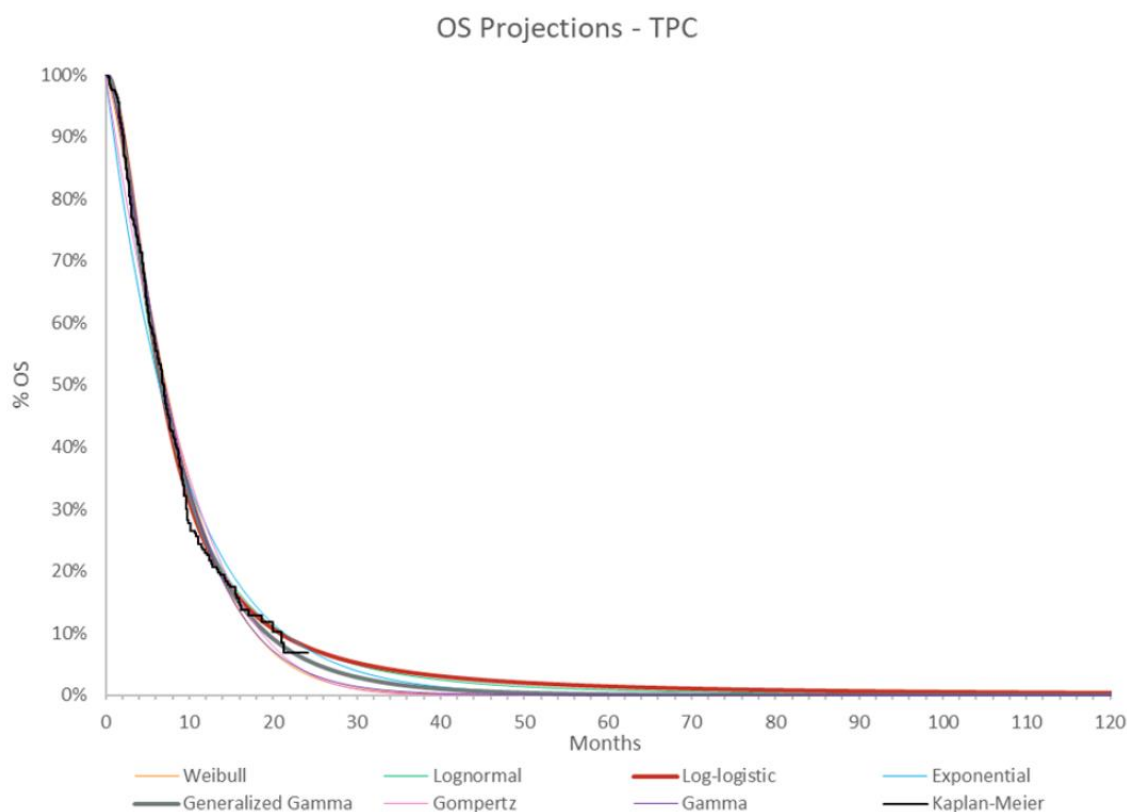
Gilead presenterte AIC/BIC for vurdering av kurvetilpasning til KM dataene, og disse er vist per behandlingsarm og summert i

Tabell 34 i Appendiks 2. Gilead beskriver at basert på summerte AIC-/BIC-verdier for de to behandlingsarmene er loglogistisk best tilpasset. Videre argumenterer Gilead for at de andre funksjonene, i tillegg til å ha dårligere statistisk tilpasning (basert på AIC/BIC), også mangler klinisk validitet. Gilead mener videre at utviklingen av hasarden (risiko for å dø, se Figur 19 i Appendiks 2) for eksponentiell-, Weibull- og gamma-funksjonene viser en konstant behandlingseffekt, noe som mangler klinisk validitet. De påpeker også at generalisert gamma- og Gompertz-funksjonene viser en økende hasard som i tillegg øker mer for SG enn for TPC, slik at risikoen for å dø er høyere i SG-armen enn i TPC-armen etter ca. 27 måneder, noe som står i kontrast med data fra ASCENT-studien. I sum mener Gilead at den loglogistiske modellen er den best tilpassede kurven for å beskrive trenden i hasarden som vist i Figur 19 i Appendiks 2. Gilead valgte derfor loglogistisk i begge armer.

Figurene under viser visuell tilpasning av de parametriske kurvene til KM-data for OS fra ASCENT.



Figur 8 Framskrevet OS - ekstrapolering med ulike fordelinger for Trodelvy, KM data fra ASCENT, datakutt 11 mars 2020 (Gilead, innsendt dokumentasjon)

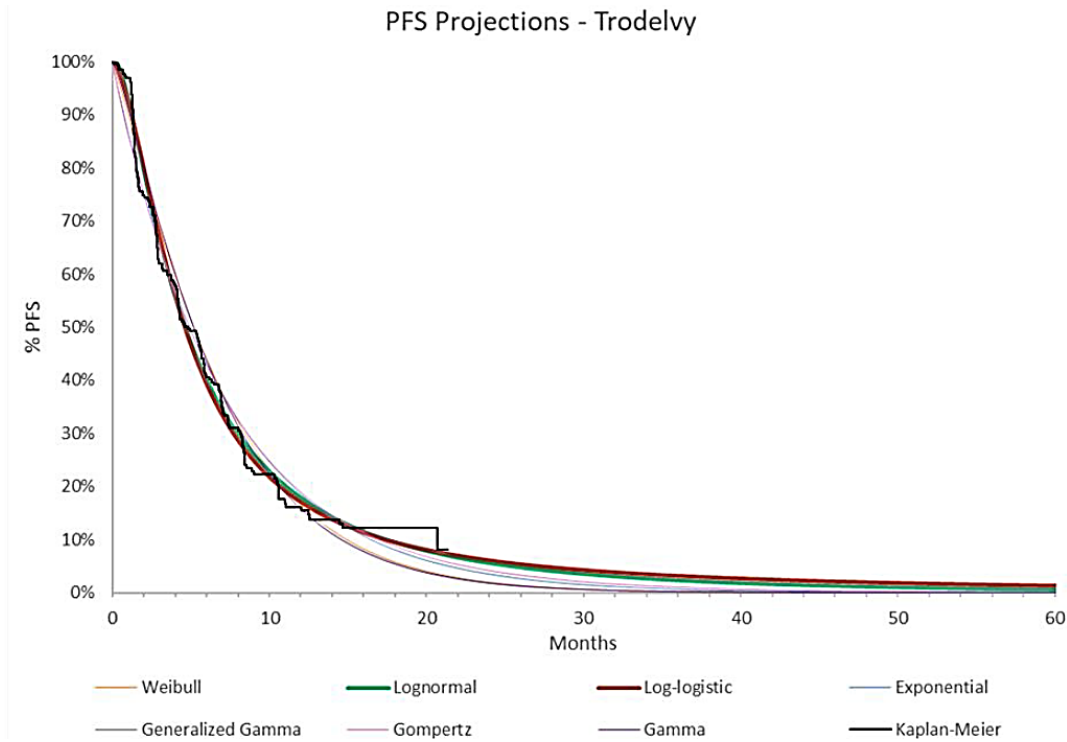


Figur 9 Framskrevet OS - ekstrapolering med ulike fordelinger for TPC, KM data fra ASCENT, datakutt 11 mars 2020 (Gilead, innsendt dokumentasjon)

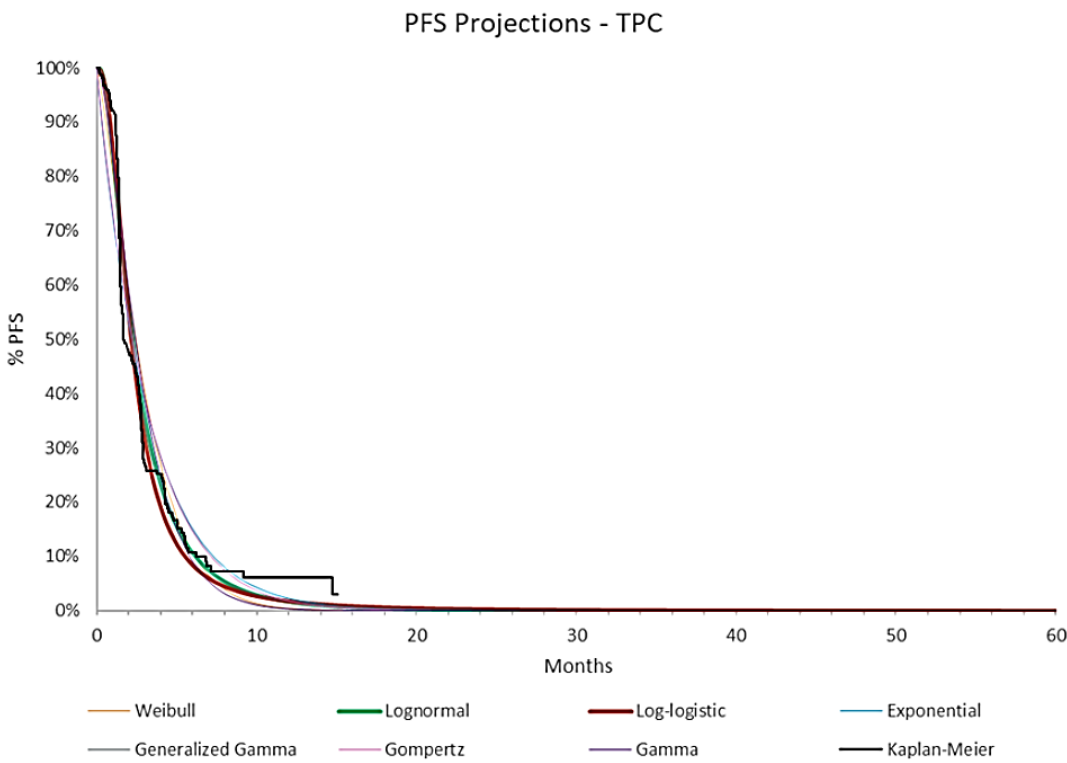
### **Ekstrapolering av progresjonsfri overlevelse (PFS)**

Gilead har undersøkt PH-antagelsen gjennom (log-) kumulative hasard plott (Figur 21 i Appendiks 2), Schoenfeld residualer, global test, samt tidsavhengig hasardratio plott og konkludert med at antagelsen ikke holder. Følgelig tilpasset Gilead en uavhengig parametrisk overlevelsesfunksjon til hver arm.

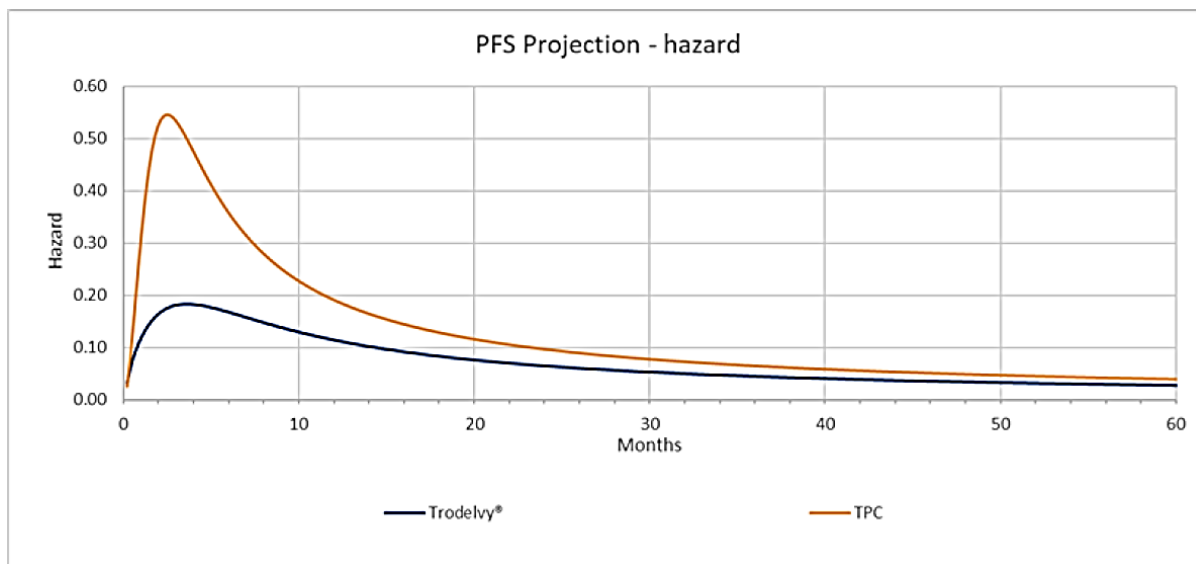
Gilead brukte AIC/BIC for vurdering av kurvetilpasning til KM dataene, og disse er vist per behandlingsarm og summert i Tabell 35 i Appendiks 2. Gilead valgte å se på summerte AIC/BIC verdier for de to armene og valgte loglogistisk for begge armer basert på den matematiske passformen og visuell tilpasning til KM-kurvene (Figur 10 og Figur 11). Videre ble den loglogistiske modellen vist som den best tilpassede kurven for å beskrive den mest plausible trenden i hasarden som vist Figur 12.



Figur 10 Framskrevet PFS - ekstrapolert med ulike fordelinger for Trodelvy (Gilead, innsendt dokumentasjon)



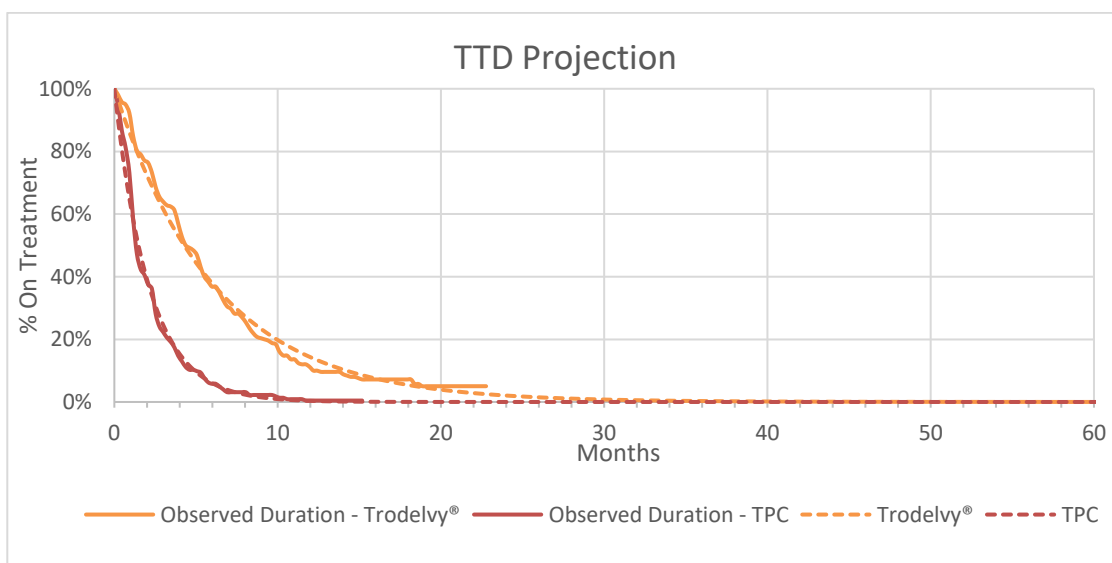
Figur 11 Framskrevet PFS - ekstrapolert med ulike fordelinger for TPC (Gilead, innsendt dokumentasjon)



Figur 12: Progresjonsrisiko over tid med loglogistisk fordeling (Gilead, innsendt dokumentasjon)

### Ekstrapolering av behandlingstid (TTD)

Gilead mener at Weibull, eksponentiell, gamma, og generalisert gamma gir de beste statistiske passformer dvs. laveste AIC (Akaike -informasjonskriterium) og BIC (Bayesiansk informasjonskriterium) og gode visuelle passformer. AIC/BIC for vurdering av kurvetilpasning er presentert i Tabell 36 i Appendiks 2. Gilead valgte eksponentiell parametrisering for begge armer, som vises i Figur 13.



Figur 13: Langvarig TTD-ekstrapolering med eksponentiell brukt i Gileads base case



## Legemiddelverkets vurdering

### Ekstrapolering av OS

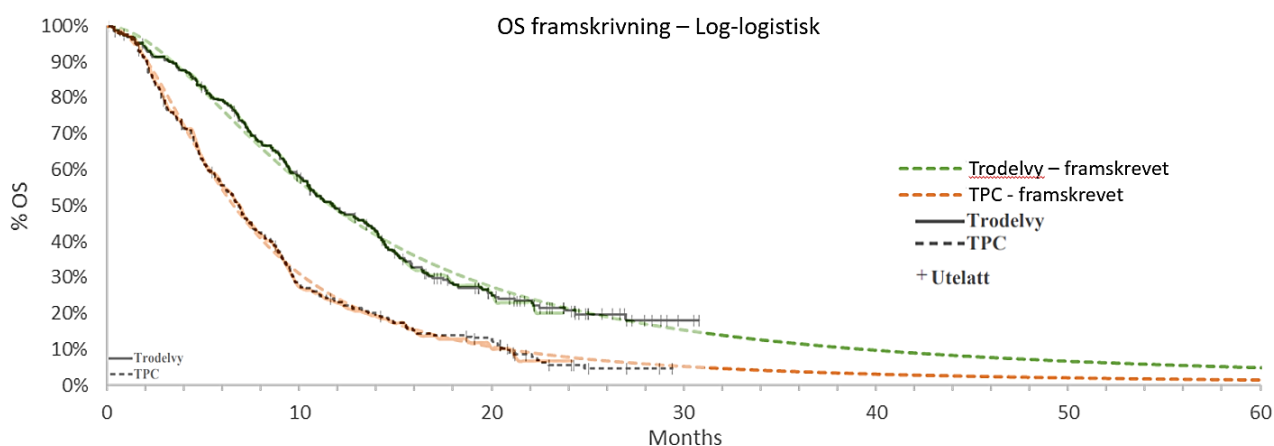
Data for OS fra ASCENT-studien er relativt modne, og det kan legges mer vekt på tilpasningen av parametriske funksjoner til KM data (intern validitet) enn med umodne data. En vurdering av klinisk plausibilitet av framskrivning er likevel viktig. Legemiddelverket mener Gilead har godt dokumenterte og rimelige vurderinger rundt kurvevalg. En samlet vurdering av AIC/BIC, visuell tilpasning til KM data og smoothed hasard gir støtte til loglogistisk framskrivning.

Legemiddelverket mener allikevel at det er noe usikkerhet rundt valg av OS kurve:

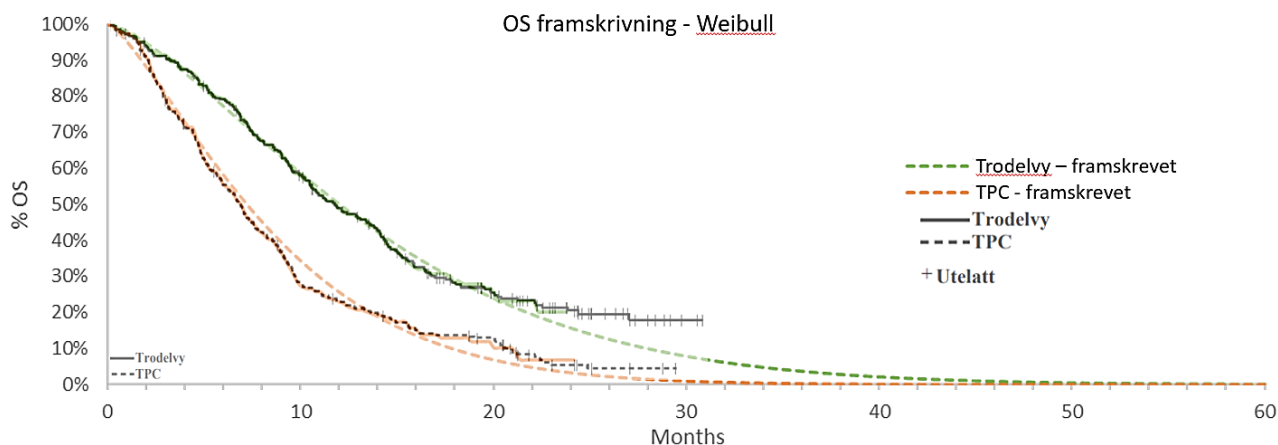
- Det er lite variasjon i AIC/BIC-verdiene, flere av de testede funksjonene for OS framskrivning er godt tilpasset KM dataene og for SG-armen alene er det Weibull som har laveste AIC/BIC verdier.
- Loglogistisk fordeling er godt tilpasset studiedata basert på smoothed hasard, men det er usikkerhet knyttet til den tilsynelatende nedgangen i hasard etter 14 måneder grunnet det lave antallet pasienter i den fasen av studien (se Figur 20 i Appendiks 2).

En medisinsk fagekspert Legemiddelverket har kontaktet mener at det er plausibelt med en 5 års overlevelse rundt 5%, men kanskje litt lavere. Dette stemmer overens med loglogistisk framskrivning (se Tabell 37 i Appendiks 2), og klinikeren vurderte OS scenarior med Weibull som for pessimistisk. Samtidig viser data fra et nyere datakutt at loglogistisk fordeling er bedre tilpasset overlevelsen rapportert senere i studien (se Figur 14 og Figur 15).

Valg av OS kurve har stor effekt på analysens resultat, og de fleste andre tilgjengelige funksjonene gir relativt stor økning i IKER fordi de predikerer lavere langtidsoverlevelse og dermed lavere QALY-gevinst. Basert på en vurdering av innspill fra en medisinsk fagekspert kombinert med oppdaterte data og de statistiske kriteriene for tilpassing, velger Legemiddelverket å beholde loglogistisk ekstrapolering av OS for begge behandlingsarmene og belyser framskrivning med Weibull i begge armene for OS som scenarioanalyse (se kap. 4.2.3).



Figur 14: Kaplan-Meier kurver med data fra seneste datakutt (2021) og loglogistisk framskrivning av OS



Figur 15: Kaplan-Meier kurver med data fra seneste datakutt (2021) og Weibull framskrivning av OS

#### Ekstrapolering av PFS

PFS-dataene fra ASCENT var modne og en endring i modellering har ikke så mye å si for IKER. Legemiddelverket godtar Gileads valg av loglogistisk for begge armer for modellering av progresjonsfri overlevelse.

#### Ekstrapolering av TTD

Behandlingstid-data fra ASCENT for TPC-armen var komplette. Derfor mener Legemiddelverket at parametrisering og framskrivning for TPC-armen ikke var nødvendig. KM dataene ble brukt direkte inn i den helseøkonomiske modellen.

For SG-armen, velger Legemiddelverket å bruke KM data med en eksponential hale siden KM-data var nesten komplette.

### 3.4.2 Bivirkninger

#### Innsendt klinisk dokumentasjon

Sikkerhet ble vurdert for alle pasienter fra ASCENT-studien som mottok minst én dose av SG eller TPC (n = 258 for SG og n = 224 for TPC). Bivirkninger ble rapportert av 99,6 % av pasientene i SG-armen og 97,8 % av pasientene i TPC-armen. Bivirkningene var av alvorlighetsgrad 3 eller høyere hos 45 % av pasientene i SG-armen og hos 32 % i TPC-armen.

Bivirkninger som var spesielt frekvente ved behandling med SG sammenlignet med TPC var:

- Diaré (65,1 % mot 17,0 %)
- Nøytropeni (64,0 % mot 43,8 %)
- Kvalme (62,4 % mot 30,4 %)
- Fatigue (51,6 % mot 39,7 %)
- Alopecia (46,9 % mot 16,1 %)
- Anemi (39,5 % mot 27,7 %)
- Forstoppelse (37,2 % mot 23,2 %)
- Oppkast (33,3 % mot 16,1 %)

Andelen pasienter med bivirkninger som ledet til dosereduksjoner var 22,1 % for SG og 26,3 % for TPC og for behandlingspauser var andelen henholdsvis 62,8 % og 38,8 %.

Andelen pasienter med bivirkninger som ledet til seponering av behandling var lik i begge armene, på om lag 5 %.

Tabell 8 Andeler pasienter med bivirkninger i ASCENT-studien (Gilead, innsendt dokumentasjon)

Event	TRODELVY® (n=258)	TPC (n=224)
Any TEAE	257 (99.6)	219 (97.8)
Any treatment-related TEAE	252 (97.7)	192 (85.7)
Any serious TEAE	69 (26.7)	63 (28.1)
Any treatment-related serious TEAE	39 (15.1)	19 (8.5)
Any TEAE leading to permanent study drug discontinuation	12 (4.7)	12 (5.4)
Any treatment-related TEAE leading to permanent study drug discontinuation	5 (1.9)	6 (2.7)
Any TEAE leading to study drug interruption	162 (62.8)	87 (38.8)
Any TEAE leading to death	1 (0.4)	3 (1.3)
Any treatment-related TEAE leading to death	0	1 (0.4)

Note: Data are reported as n (%).

TEAE=treatment-emergent adverse event; TPC=treatment of physician's choice.

### Innsendt helseøkonomisk modell

Inklusjon av bivirkninger i den helseøkonomiske modellen er knyttet til kostnader som gjelder for behandlingen/håndteringen av bivirkningen. Modellen inneholder også muligheten for å inkludere nyttetap ved det å oppleve de ulike bivirkningene (se kap. 3.4.3). I den helseøkonomiske modellen blir alle bivirkninger av grad 3 eller 4, og med forekomst  $\geq 3$  % i ASCENT-studien inkludert. Tabell 9 viser bivirkningene av grad 3/4 fra ASCENT-studien som Gilead har inkludert i den helseøkonomiske modellen.

Tabell 9: Bivirkninger av grad 3 eller 4 fra ASCENT-studien

Adverse event	Frequency Trodelvy®	Frequency TPC
Neutropenia	55.4%	35.3%
Diarrhoea	11.2%	0.9%
Leukopenia	10.5%	6.3%
Anaemia	9.7%	5.8%
Febrile neutropenia	5.8%	2.7%
Fatigue	4.3%	8.5%
Dyspnoea	3.9%	5.4%
Hypophosphataemia	3.5%	1.3%
Pneumonia	3.5%	2.7%
Nausea	3.1%	0.4%
Pulmonary embolism	1.9%	3.1%
Pleural effusion	0.8%	4.0%

### Legemiddelverkets vurdering

Det var mer bivirkninger assosiert med SG-behandling sammenlignet med dagens standard kjemoterapi-behandling, spesielt var alvorlig nøytropeni og alvorlig diaré mer vanlig hos pasienter behandlet med SG. EMA har vurdert at sikkerhetsprofilen til SG sammenlignet med TPC er ugunstig. Andelen pasienter som avsluttet behandling grunnet bivirkninger var derimot ikke høyere for SG enn for TPC og bivirkningene er generelt mulige å behandle med dosemodifikasjoner og granulocyt-kolonistimulerende faktor (G-CSF) behandling.

Gileads modellering med kun bivirkninger av grad  $\geq 3$  som forekommer hos  $\geq 3\%$  av pasientene anses som tilstrekkelig for metodevurderingen.

### 3.4.3 Helsenytt/helsetap

#### Innsendt dokumentasjon

Helsenytte presentert i modellen er basert på nyttevekter samlet inn fra pasientene i ASCENT-studien. Helsenytte ble dokumentert ved bruk av det kreftspesifikke instrumentet EORTC QLQ-C30. Helserelatert livskvalitet (HRQoL) ble i ASCENT-studien målt på dag 1 i behandlingen, ved starten på hver behandlingssyklus og ved avslutning av studien. Livskvalitetsvektene fra EORTC QLQ-C30 er konvertert til EQ-5D-3L basert på algoritmene som er beskrevet i Longworth et al. (12) og det er benyttet britiske tariffier. Deretter ble nyttevektene beregnet ved bruk av lineære «blandet effekt» modeller med kontroll for baseline-verdier og pasientspesifikke tilfeldige effekter. Det var 411 personer med 2 496 observasjoner som ble inkludert i regresjonsanalyse: 233 pasienter i intervensjonsarmen og 178 pasienter i kontrollarmen. Tabellen under viser hvor ofte livskvalitetsdataene ble samlet samt antall observasjoner og nytteverdiene per visitt for hele populasjonen.

Tabell 10: Antall målinger av livskvalitet per syklus

Visit name	Trodelvy®		TPC		Total	
	Available	EQ-5D	Available	EQ-5D	Available	EQ-5D
	N (%)	Mean (SD)	N (%)	Mean (SD)	N (%)	Mean (SD)
Baseline	233 (100.0)	0.672 (0.221)	178 (100.0)	0.649 (0.214)	411 (100.0)	0.662 (0.218)
Cycle 2 Day 1	217 (93.1)	0.686 (0.220)	153 (86.0)	0.614 (0.252)	370 (90.0)	0.656 (0.236)
Cycle 3 Day 1	183 (78.5)	0.753 (0.159)	92 (51.7)	0.675 (0.194)	275 (66.9)	0.727 (0.175)
Cycle 4 Day 1	174 (74.7)	0.747 (0.163)	70 (39.3)	0.683 (0.170)	244 (59.4)	0.728 (0.167)
Cycle 5 Day 1	143 (61.4)	0.738 (0.183)	46 (25.8)	0.705 (0.166)	189 (46.0)	0.730 (0.179)
Cycle 6 Day 1	135 (57.9)	0.733 (0.174)	35 (19.7)	0.682 (0.201)	170 (41.4)	0.723 (0.181)
Cycle 7 Day 1	118 (50.6)	0.747 (0.186)	21 (11.8)	0.648 (0.272)	139 (33.8)	0.732 (0.203)
Cycle 8 Day 1	105 (45.1)	0.748 (0.173)	16 (9.0)	0.640 (0.225)	121 (29.4)	0.734 (0.183)
Cycle 9 Day 1	85 (36.5)	0.756 (0.152)	10 (5.6)	0.666 (0.172)	95 (23.1)	0.746 (0.155)
Cycle 10 Day 1	80 (34.3)	0.750 (0.163)	9 (5.1)	0.673 (0.132)	89 (21.7)	0.742 (0.161)
Cycle 11 Day 1	68 (29.2)	0.746 (0.172)	6 (3.4)	0.728 (0.133)	74 (18.0)	0.745 (0.168)
Cycle 12 Day 1	63 (27.0)	0.733 (0.171)	5 (2.8)	0.698 (0.140)	68 (16.5)	0.730 (0.168)
Cycle 13 Day 1	49 (21.0)	0.755 (0.170)	4 (2.2)	0.728 (0.131)	53 (12.9)	0.753 (0.167)
Cycle 14 Day 1	43 (18.5)	0.710 (0.247)	5 (2.8)	0.642 (0.115)	48 (11.7)	0.703 (0.236)
Cycle 15 Day 1	39 (16.7)	0.727 (0.213)	3 (1.7)	0.607 (0.266)	42 (10.2)	0.718 (0.215)
Cycle 16 Day 1	29 (12.4)	0.694 (0.236)	2 (1.1)	0.740 (0.086)	31 (7.5)	0.697 (0.228)
Cycle 17 Day 1	25 (10.7)	0.750 (0.164)	1 (0.6)	0.688 (NA)	26 (6.3)	0.747 (0.161)
Cycle 18 Day 1	20 (8.6)	0.772 (0.133)	1 (0.6)	0.701 (NA)	21 (5.1)	0.769 (0.131)
Cycle 19 Day 1	20 (8.6)	0.710 (0.196)	1 (0.6)	0.704 (NA)	21 (5.1)	0.709 (0.191)
Cycle 20 Day 1	21 (9.0)	0.761 (0.165)	1 (0.6)	0.704 (NA)	22 (5.4)	0.759 (0.161)
Cycle 21 Day 1	18 (7.7)	0.741 (0.195)	1 (0.6)	0.704 (NA)	19 (4.6)	0.739 (0.190)
Cycle 22 Day 1	14 (6.0)	0.698 (0.235)	0 (0.0)	NA	14 (3.4)	0.698 (0.235)
Cycle 23 Day 1	14 (6.0)	0.726 (0.177)	0 (0.0)	NA	14 (3.4)	0.726 (0.177)
Cycle 24 Day 1	10 (4.3)	0.743 (0.144)	0 (0.0)	NA	10 (2.4)	0.743 (0.144)
Cycle 25 Day 1	8 (3.4)	0.685 (0.089)	0 (0.0)	NA	8 (1.9)	0.685 (0.089)
Cycle 26 Day 1	6 (2.6)	0.750 (0.187)	0 (0.0)	NA	6 (1.5)	0.750 (0.187)
Cycle 27 Day 1	4 (1.7)	0.730 (0.095)	0 (0.0)	NA	4 (1.0)	0.730 (0.095)
Cycle 28 Day 1	4 (1.7)	0.741 (0.082)	0 (0.0)	NA	4 (1.0)	0.741 (0.082)
Cycle 29 Day 1	4 (1.7)	0.826 (0.093)	0 (0.0)	NA	4 (1.0)	0.826 (0.093)
Cycle 30 Day 1	5 (2.1)	0.755 (0.132)	0 (0.0)	NA	5 (1.2)	0.755 (0.132)
Cycle 31 Day 1	1 (0.4)	0.744 (NA)	0 (0.0)	NA	1 (0.2)	0.744 (NA)
Cycle 32 Day 1	1 (0.4)	0.723 (NA)	0 (0.0)	NA	1 (0.2)	0.723 (NA)
Cycle 33 Day 1	1 (0.4)	0.737 (NA)	0 (0.0)	NA	1 (0.2)	0.737 (NA)
End of Treatment	163 (70.0)	0.635 (0.252)	143 (80.3)	0.546 (0.280)	306 (74.5)	0.593 (0.269)

Nyttevekter fra den lineære «blandet effekt» modellen som Gilead leverte er presentert i Tabell 11, Tabell 12 og Tabell 13.

Tabell 11: Nyttevekter basert på behandlingsarm

Predictor	Mean	SD	95% LCI	95% UCI
TRODELVY®	0.693	0.01	0.673	0.713
TPC	0.607	0.012	0.583	0.632

LCI: lower limit of confidence interval, SD: standard deviation, TPC: treatment of physician's choice, UCI: upper limit of confidence interval

Tabell 12: Nyttevekter basert på helsetilstand

Predictor	Mean EQ-5D	SD	95% LCI	95% UCI
PF	0.676	0.008	0.66	0.693
PD	0.619	0.01	0.6	0.638

Abbreviations: LCI = lower limit of confidence interval; PD = progressed disease; PF = progression-free; SD = standard deviation; UCI = upper limit of confidence interval

Tabell 13: Nyttevekter basert på behandlingsarm i hver helsetilstand

Predictor	Number of Patients	Number of Observations	Coefficient	SE	95% LCI	95% UCI
PF in TRODELVY® arm	229	1442	<b>0.710</b>	0.010	0.690	0.730
PF in TPC arm	161	411	<b>0.626</b>	0.013	0.601	0.651
PD in TRODELVY® arm	137	348	<b>0.653</b>	0.012	0.631	0.676
PD in TPC arm	107	169	<b>0.569</b>	0.013	0.543	0.596

LCI: lower limit of confidence interval, PD: progressed disease, PF: progression free; SE: standard error; UCI: upper limit of confidence interval

### Bivirkninger

For å beregne tapte QALYs per behandlingsarm har Gilead hentet nyttetap per bivirkning fra litteraturen (Tabell 14). Mindre alvorlige bivirkninger og bivirkninger som færre enn 3% av pasientene opplever har Gilead valgt å ikke modellere.

For å beregne tapte QALYs per bivirkning har Gilead multiplisert nyttetapet som er rapportert i litteraturen med frekvensrate fra ASCENT-studien. Gilead har antatt at varigheten av hver bivirkning er 1 uke. Gilead anvender QALY-tapet som en engangshendelse i modellen, verdien per behandlingsarm er presentert i Tabell 15.

Tabell 14: Nyttetap knyttet til grad 3+ bivirkninger (Gilead, innsendt dokumentasjon)

	Results [CI]	Assumed duration	Comments/source
Neutropenia	-0.124	1 week	NICE TA423 (13)
Diarrhea	-0.103	1 week	Lloyd et al. (14)
Leukopenia	-0.003	1 week	NICE TA423
Anaemia	-0.01	1 week	NICE TA423
Febrile neutropenia	-0.15	1 week	Lloyd et al.
Fatigue	-0.115	1 week	Lloyd et al.
Dyspnea	-0.027	1 week	NICE TA423
Hypophosphatemia	-0.15	1 week	No data. Assumed the same as the greatest decrement
Pneumonia	-0.15	1 week	No data. Assumed the same as the greatest decrement
Nausea	-0.103	1 week	Lloyd et al.
Pulmonary embolism	-0.15	1 week	No data. Assumed the same as the greatest decrement
Pleural effusion	-0.15	1 week	No data. Assumed the same as the greatest decrement

CI: Confidence interval

Tabell 15: Aggregerte tapte QALYs for grad 3+ bivirkninger per behandlingsarm (årlig)

Treatment	Total Disutility
Trodelvy®	-0,002
TPC	-0,001

### Innsendt helseøkonomisk modell

Livskvalitetsdata som ble målt direkte i ASCENT-studien er benyttet i den innsendte helseøkonomiske modellen. Verdiene for livskvalitetsdataene er presentert i Tabell 16. Gilead har, i sitt base case, benyttet nyttevekter for progresjonsfri og progrediert helsetilstand, der progresjonsfri nyttevekter er behandlingsspesifikke. Behandlingseffekt variabelen i PFS var statistisk signifikant. Gilead mener at dette i all hovedsak kan skyldes at flere pasienter i intervensjonsarmen opplevde høyere ORR, og igjen redusert

tumorbyrde, enn i komparatorarmen, gitt at avslutning av behandling grunnet bivirkninger var lignende for begge behandlingsarmer.

Gilead har inkludert nyttetap relatert til bivirkninger i en scenario analyse, men ikke i sitt base case.

Tabell 16: Nyttevekter brukt i den helseøkonomiske modellen (Gilead, innsendt dokumentasjon)

	Results [CI]	From the Instrument	To the instrument
Progression free – Trodelvy®	0.710 [0.690-0.730]	EORTC-QLQ-C30	EQ-5D-3L*
Progression free – TPC	0.626 [0.601-0.651]	EORTC-QLQ-C30	EQ-5D-3L*
Progressed	0.619 [0.600-0.638]	EORTC-QLQ-C30	EQ-5D-3L*

CI: Confidence interval, TPC: Treatment of physician's choice, \*UK value set

#### Aldersjustering

Gilead har aldersjustert alle nyttevekter som brukes i den helseøkonomiske modellen i tråd med Legemiddelverkets retningslinjer (15) som igjen er beregnet etter Stavem et al. (2018) (16).

#### Legemiddelverkets vurdering

Legemiddelverket mener det er en styrke at livskvalitetsdata er hentet direkte fra ASCENT-studien, den samme kliniske studien som ligger til grunn for dokumentasjonen av relativ effekt. Gilead har aldersjustert nyttevektene i henhold til Legemiddelverkets retningslinjer. Konverteringen fra det kreftsspesifikke instrumentet EORTC QLQ-C30 til EQ-5D-3L var ikke forklart i innsendt dokumentasjon, det var kun henvist til en algoritme som fungerer til dette formålet. Videre godtar Legemiddelverket verdsettingen av nyttevekter med britiske tariffer, noe som er i tråd med Legemiddelverkets retningslinjer (15), samt tidligere metodevurderinger på terapiområdet.

Legemiddelverket aksepterer regresjonslikningene som ligger til grunn for beregning av nyttevektene, selv om dokumentasjonen levert fra Gilead ikke var tilstrekkelig til å vurdere om alle forutsetningene til bruk av en lineær «blandet effekt» modell er oppfylt (se krav i Legemiddelverkets retningslinjer, kap. 7). Dette gjør at likningene ikke kan anses som validert til bruk i framtidige metodevurderinger.

Pasientene som mottok SG hadde en høyere helserelatert livskvalitet enn de som mottok legens valgte kjemoterapi behandling (TPC). ASCENT-studien er en åpen studie, der pasientene vet hvilket legemiddel de vil motta. Dette gir risiko for bias i de pasientrapporterte utfallsmålene, siden kjennskap om mottatt behandling potensielt kan ha en innvirkning på pasientenes besvarelser. EMA konkluderte med at livskvalitet målt i ASCENT-studien viste lignende resultater for begge armer med unntak av en signifikant forverring når det gjaldt diaré for SG-armen, men at troverdigheten til livskvalitetsdata er lav på grunn av åpent studiedesign (11). På grunn av faren for bias godtar Legemiddelverket som regel ikke differensierte nytteverdier for samme helsetilstand basert på åpne studier. Legemiddelverket mener at det ikke er godt nok dokumentert hvorfor behandling med SG skal gi bedre livskvalitet sammenlignet med TPC-armen for



samme helsestadier. Legemiddelverket velger derfor å bruke samlede nyttevekter i begge behandlingsarmene i sin hovedanalyse. Dette betyr at nytteverdier for stadiene progresjonsfri og progrediert sykdom blir henholdsvis 0,676 og 0,619 uavhengig av behandlingsarm.

Siden nyttevektene er like i begge behandlingsarmene og bivirkningsbyrden med SG er høyere enn med TPC (se kap. 3.4.2), har Legemiddelverket valgt å inkludere nyttetap knyttet til grad 3+ bivirkninger i hovedanalysen. Å inkludere nyttetap relatert til bivirkninger i modellen har svært lav innvirkning på IKER (ca. 2 000 kr).

## 4 Økonomisk analyse

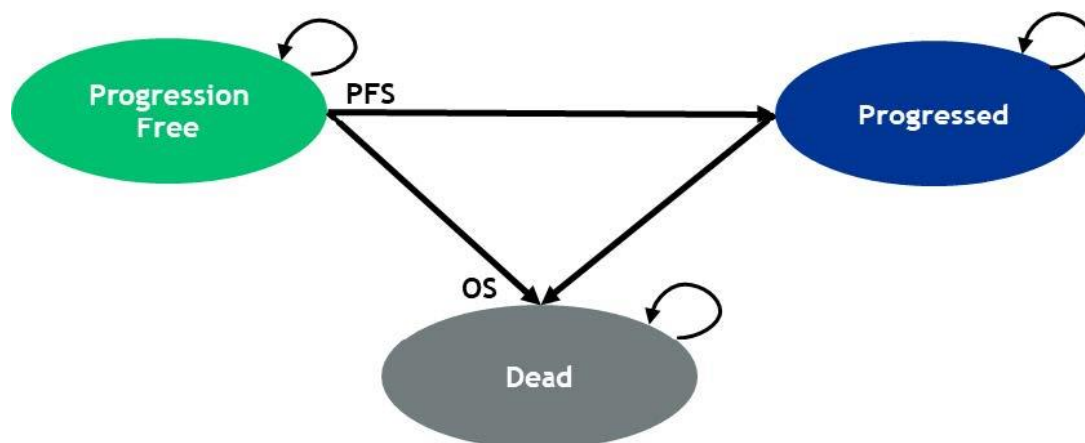
I den økonomiske analysen sammenlignes sacituzumab govitecan med legens valgte kjemoterapi behandling (TPC= eribulin, vinorelbin, capecitabin, og gemcitabin) for behandling av pasienter med inoperabel eller metastatisk trippel-negativ brystkreft som har fått to eller flere tidligere systemiske behandlinger, hvorav minst én av dem for avansert sykdom i en kostnad per QALY-analyse.

### 4.1 Modell, metode og forutsetninger

#### Modellbeskrivelse

Gilead har levert en helseøkonomisk analyse basert på studiedata fra ASCENT-studien.

Den innleverte helseøkonomiske analysen er basert på en kohort-modell av typen *partitioned survival model* (PSM). PSM har tre helsetilstander: progresjonsfri (PFS), progrediert sykdom (PD) og død.



Figur 16: Partition survival model, kilde Gilead.

Denne typen modell estimerer antall pasienter som til enhver tid oppholder seg i en av de tre helsestadiene (PFS, PPD eller død). Følgende formler (der OS er totaloverlevelse og PFS er progresjonsfri overlevelse) er benyttet for å beregne kumulativ sannsynlighet for overlevelse, der  $P(\text{PFS})$  står for sannsynligheten for å være i progresjonsfri helsetilstand og  $P(\text{OS})$  står for sannsynligheten for å være i live:

$$PF = P(\text{PFS})$$

$$Død = 1 - P(\text{OS})$$

$$PD = P(\text{OS}) - P(\text{PFS})$$

Parametriseringen av PFS og OS er oppsummert og vurdert i kapittel 3.4.1. Legemiddelkostnader og administrasjonskostnader er tilknyttet behandlingsarmen og andel pasienter under behandling.

Kostnader for etterfølgende behandling er tilknyttet behandlingsarmen og andel pasienter som har progrediert sykdom. Nyttevekter (3.4.3) er tilknyttet alle helsetilstandene og behandlingsarmene.

Resultatene fra den helseøkonomiske analysen presenteres i kostnader per QALY (kvalitetsjusterte leveår) og per LYG (Life years gained/vunnet leveår).

Gilead har benyttet gjennomsnittsalder på 54 år som startalder, 71,1 kg som gjennomsnittskroppsvekt og 1,78 m<sup>2</sup> som gjennomsnittskroppsoverflate i den helseøkonomiske analysen.

Modellen benytter en ukentlig sykluslengde med halvsykluskorrigerings. Den årlige diskonteringsraten er satt til 4 % for kostnader og helsegevinster, i henhold til Legemiddelverkets retningslinjer.

### Legemiddelverkets vurdering

Legemiddelverket vurderer at Gilead har valgt en modelltype som er egnet til å beskrive sykdomsforløpet. Modellen er transparent, og Legemiddelverket kan endre og utforske viktige parametere i modellen.

#### 4.1.1 Analyseperspektiv

Analysen til Gilead er gjort i et utvidet helsetjenesteperspektiv. Analyseperspektivet inkluderer pasientenes helserelaterte livskvalitet og leveår og både direkte og indirekte helsekostnader forbundet med sykdommen.

Tidshorizonten i modellen er satt til 20 år, med mulighet for å utforske andre tidshorisonter (1 – 30 år).

### Legemiddelverkets vurdering

Legemiddelverket godkjenner valgene som Gilead har tatt med hensyn til analyseperspektivet, diskontering, halvsykluskorrigerings og tidshorizont.

#### 4.1.2 Kostnader (input data)

Gilead har i sitt base case lagt inn direkte kostnader for legemiddelbruk og administrasjon, sykdomsoppfølging, etterfølgende behandling ved progresjon, håndtering av bivirkninger, kostnader i forbindelse med livets slutt, samt transportkostnader knyttet til reiser til og fra oppfølgingstimer, og pasienters og pårørendes tidsbruk i forbindelse med oppfølgingstimer.

### Direkte kostnader

#### Legemiddelkostnader

##### Innsendt dokumentasjon

Legemiddelprisene per pakke/enhet i Gileads base case er basert på apotekets maksimale utsalgspris (AUP) uten merverdiavgift (Tabell 17). Gilead antar deling av hetteglass (ingen svinn).

Tabell 17: Legemiddelpriser inkludert i modellen av Gilead. Maksimal AUP uten mva. NOK.

	Strength	Pack size	Unit cost (NOK)*	Source
Trodelvy®	10 mg/ml	20 ml	9,873.10	GILEAD
Eribulin (IV)	0.44 mg/ml	2 ml	3,251.84	SLV [17]
Vinorelbine (IV)	10 mg/ml	1 ml	170.24	SLV [17]
Gemcitabine (IV)	200 mg	1	310.16	SLV [17]
Capecitabine (Oral)	150 mg	60	289.92	SLV [17]

Doseregimet for intervensjon og komparator benyttet for beregning av kostnader i den helseøkonomiske modellen er basert på data fra ASCENT-studien:

**Intervensjon:** SG doseres avhengig av vekt.

**Komparator:** behandling med legens valgte kjemoterapi (monoterapi med eribulin, vinorelbine, gemcitabine, eller capecitabine) doseres avhengig av kroppsoverflate. Legemiddelkostnadene i komparatorarmen er avhengig av andelen som mottar de ulike legemidlene. Fordelingen av de ulike legemidlene i komparatorarmen er listet opp i Tabell 18. I sitt base case, brukte Gilead en fordeling basert på tilbakemelding fra kliniske eksperter.

Tabell 18: Fordeling av legens valgte kjemoterapi behandling (TPC) (Gilead, innsendt dokumentasjon)

TPC	Distribution	Source	Distribution	Source
Eribulin (IV)	53.1%	ASCENT	15.0%	Clinical expert
Vinorelbine (IV)	19.8%		30.0%	
Gemcitabine (IV)	14.5%		5.0%	
Capecitabine (Oral)	12.6%		50.0%	

SG og de ulike behandlingene i komparatorarmen har ulike behandlingssykluser (se kapittel 1.4.1 og 1.4.3 for beskrivelse av behandlingssyklus til hver behandling). Gilead har valgt å beregne legemiddelkostnader per uke i begge studiearmen i modellen.

Behandlingsvarighet er framskrevet for hver av armene basert på observert TTD fra ASCENT-studien, der TTD for TPC er beregnet samlet for alle pasienter i TPC-armen uavhengig av type kjemoterapi (se kapittel 3.4.1 for nærmere beskrivelse).

Relativ doseintensitet av SG ble registrert i ASCENT-studien, men doseintensitet av TPC ble ikke registrert i studien og Gilead har antatt at det er 100% (Tabell 19).

Tabell 19: Doseintensitet (Gilead, innsendt dokumentasjon)

Treatment	Mean relative dose intensity	Source
Trodelvy®	94.2%	ASCENT CSR
Eribulin (IV)	100%	Assumption
Vinorelbine (IV)	100%	Assumption
Gemcitabine (IV)	100%	Assumption
Capecitabine (Oral)	100%	Assumption

### Legemiddelverkets vurdering av legemiddelkostnader

De totale legemiddelkostnadene for både intervensjon og komparator er avhengig av behandlingsregime, behandlingsvarighet og etterlevelse. Gilead har valgt å bruke kostnader per uke i modellen fremfor den faktiske fordelingen av kostnader som påløper i uke 1 og uke 2 i hver behandlingssyklus på 3 uker (det er behandlingspause i uke 3 i hver syklus). Dette vil medføre en undervurdering av legemiddelkostnadene. Kostnaden for SG i hver 3 ukers syklus (NOK 66 117) når delt på 3 uker, resulterer i NOK 22 039 per uke.

Pasienter som døde eller sluttet på behandling i uke 3 av behandlingssyklusen vil med Gileads beregningsmåte kun bli tildelt en legemiddelkostnad på NOK 44 078 på tross av å ha fått behandling i begge de to første ukene med en reell kostnad på 66 117. Derfor har Legemiddelverket valgt å endre måten legemiddelkostnader i begge behandlingsarmer er modellert til å samsvare med når pasienter får behandling, og benytter kostnader per dose (ikke per uke).

Legemiddelverkets hovedanalyse legger til grunn fordelingen av legens valgte kjemoterapi behandling som tilsvarer norsk klinisk praksis som angitt i tabellen under, som begrunnet i kap. 3.3

Tabell 20: Fordeling av legens valgte kjemoterapi behandling (TPC) i norsk klinisk praksis

Legemiddel	Andel i norsk klinisk praksis
Eribulin	40%
Vinorelbin	10%
Gemcitabin	10%
Capecitabin	40%

Legemiddelverket har oppdatert prisen på SG til maksimal AUP som gjelder per 14. september 2022. SG har ikke rabatterte priser per nå.

Ifølge en medisinsk fagekspert er det vanskelig å koordinere behandlingen for alle pasienter. Derfor aksepterer Legemiddelverket ikke Gilead sin vurdering om deling av hetteglass (ingen svinn) og regner derfor med svinn både for SG og TPC i sin hovedanalyse. Det vil si at hele hetteglass av et preparat som trenges for en dose går med ved behandling. Antall hetteglass som behøves per dose er beregnet fra normalfordelingen av vekt eller kroppsoverflate for pasientene i ASCENT-studien.

Som beskrevet i kap. 3.4.1 endrer Legemiddelverket behandlingsvarighet til å være basert på observert TTD fra ASCENT-studien i begge armene og med en framskrevet hale i intervensjonsarmen.

Gilead har antatt en relativ doseintensitet på 100% for kjemoterapiregimene som utgjør kontrollarmen, Legemiddelverket vurderer dette som ikke plausibelt, da disse kjemoterapiene er forbundet med bivirkninger som i klinisk praksis vil medføre dosejusteringer og behandlingspauser. Hvis doseintensiteten for TPC er lavere i klinisk praksis, vil IKER bli undervurdert ved en antagelse om 100%. I og med at kjemoterapi er relativt billig behandling, vil endringer i doseintensitet for TPC allikevel ha liten innvirkning på analysen og Legemiddelverket velger å godta innsendt doseintensitet.

### **Administrasjonskostnader**

I tillegg til legemiddelkostnadene er kostnader forbundet med administrasjon inkludert i den helseøkonomiske modellen. I modellen er det angitt at alle legemidler bortsett fra kapecitabin administreres intravenøst (IV). Kapecitabin inntas oralt og administrasjonskostnaden for dette er satt til 0. Gilead antar at administrasjonen av IV behandling koster 1 404 NOK den første gangen og 468 NOK de gangene etter hvis behandlingen administreres mer enn en gang i hver behandlingssyklus. Gilead legger til grunn administrasjonskostnader per uke i begge studiearmene i modellen.

### **Legemiddelverkets vurdering av administrasjonskostnader**

Legemiddelverket endrer kostnaden for infusjon til 3 185 kr i hovedanalysen, basert på enhetskostnadsdatabasen (17). Administrasjon av infusjon tar med tidsbruk for helsepersonell,

produksjon på apotek, engangsutstyr, kostnader for tilleggsmedisasjon og overheadkostnader. I tillegg har Legemiddelverket valgt å endre måten administrasjonskostnader i begge behandlingsarmer er modellert til å samsvare med når pasienter får behandling, og benytter kostnader per infusjon (ikke per uke).

### **Kostnader for oppfølging/monitorering av sykdommen**

Kostnader knyttet til oppfølging og monitorering av sykdommen avhenger av hvilken helsetilstand pasientene oppholder seg i og hvilken behandling pasientene får. Antatt forbruk av ulike helsetjenester er basert på informasjon fra en norsk medisinsk fagekspert. Tabell 21 oppsummerer ressursbruk per måned og kostnader som er knyttet til oppfølging og monitorering og kildene de er hentet fra.

*Tabell 21: Kostnader knyttet til oppfølging og monitorering av sykdommen som er inkludert i den helseøkonomiske modellen fra Gilead. Frekvens per måned*

Resource item	Frequency PF		Frequency PPS		Source	Unit cost (NOK)	Source
Oncologist visit	1		1		Clinical expert	860	Enhetskostnader 2020 [18, 19]*
Clinical nurse specialist	1		1		Clinical expert	504	Enhetskostnader 2020 [18, 19]*
<b>Monitoring</b>							
	<b>Trodelvy®</b>	<b>TPC</b>	<b>Trodelvy®</b>	<b>TPC</b>			
CT scan	0.33	0.33	0.33	0.33	Clinical expert	2,310	Aleris [20]
Full blood count	1.5	2	2	2	Clinical expert	128	Normal tariffen Legeforeningen (2020 - 2021) [21] - 701a
Liver function	1	1	1	1	Clinical expert	320	Normal tariffen Legeforeningen (2020 - 2021) [21] - 712, 708b
Renal function	1	1	1	1	Clinical expert	364	Normal tariffen Legeforeningen (2020 - 2021) [21] - 708a, 708e, 712
ECG	0	0.33	0.33	0.33	Clinical expert	252	Normal tariffen Legeforeningen (2020 - 2021) [21] - 707
Metabolic panel	1	1	1	1	Clinical expert	100	Normal tariffen Legeforeningen (2020 - 2021) [21] - 708a, 708e

\*The calculation of an hourly cost was based on the Enhetskostnadsdatabase using an updated average salary for 2020 [19]. This cost is assumed to be representative for the year 2021.

CT: Computed tomography, ECG: Electrocardiogram, PF: Progression free, PPS: Progressed, TPC: Treatment of physician's choice

### **Legemiddelverkets vurdering av kostnader for oppfølging/monitorering av sykdommen**

Ifølge klinikere Legemiddelverket har vært i kontakt med, får pasientene 0,5 – 0,7 oppfølgingstimer hos onkolog per måned, det vil si litt sjeldnere enn én gang per måned som antatt av Gilead. Videre er

sykepleieroppfølging litt hyppigere enn antatt av Gilead, mens EKG stort sett aldri gjøres med mindre pasienten har symptomer, noe som er sjeldent. Legemiddelverket endrer derfor frekvensen av onkologoppfølging til 0,6 ganger per måned, sykepleieroppfølging til 1,4 ganger per måned, og EKG til 0 ganger.

Legemiddelverket har oppdatert Enhetskostnadsdatabasen etter at Gilead sendte inn dokumentasjonen og endrer derfor kostnader for onkolog oppfølgingstimer til 736 NOK (legebek - Spesialist (unntatt i allmennmedisin)) og for spesialsykepleieroppfølging til 574 NOK.

Legemiddelverket hadde foretrukket at kostnadene for CT scan hadde vært hentet fra DGR kodelisten, men det finnes ikke en DRG kode for bare CT scan. Derfor aksepterer Legemiddelverket enhetskostnaden fra privat aktør i denne metodevurderingen. Kostnader for oppfølging/monitorering har ikke blitt vurdert i detalj av Legemiddelverket og kan ikke uten videre brukes i framtidige metodevurderinger.

Legemiddelverket har valgt å legge Gilead sine kostnadsanslag til grunn.

#### **Kostnader knyttet til etterfølgende behandling**

Gilead har tatt med legemiddel- og administrasjonskostnader for etterfølgende behandlinger i modellen. Dosering, administrasjonsmåte, enhetskostnader og andel pasienter som fikk hvert legemiddel er presentert i Tabell 22. Behandlingsvarighet for etterfølgende behandling er basert på ASCENT-studien. Fordeling av alle pasienter som fikk etterfølgende behandling i ASCENT-studien uavhengig av behandlingsarm ble brukt for TPC-armen i den innsendte modellen. Fordeling av pasienter som Gilead har brukt for SG-armen i modellen er basert på innspill fra klinikere. Gilead antar deling av hetteglass (ingen svinn) og 100% etterlevelse.

Tabell 22: Dosering, administrasjonsmåte og enhetskostnader til etterfølgende behandling (Gilead, innsendt dokumentasjon)

Unit cost (NOK)	Dose	Proportion of patients (%) TPC†	Proportion of patients (%) Trodelvy®†	Cycle length	Treatment duration (weeks)†	Unit cost (NOK)*
Paclitaxel (IV)	175 mg/m <sup>2</sup>	9.8	0	3 weeks	14	3,426.88
Carboplatin (IV)	400 mg/m <sup>2</sup>	9.1	0	4 weeks	12.9	2,240.72
Doxorubicin (IV)	400 mg/m <sup>2</sup>	10.6	0	3 weeks	8.7	464.40
Eribulin (IV)	0.44 mg/ml	12.1	10	3 weeks	11.2	3,251.84
Vinorelbine (IV)	10 mg/ml	7.0	20	1 week	9.8	170.24
Cyclophosphamide (IV)	400 mg/m <sup>2</sup>	5.1	10	1 week	7.6	163.52
Gemcitabine (IV)	200 mg	8.1	0	4 weeks	15.6	310.16
Capecitabine (oral)	150 mg	6.6	50	3 weeks	10.6	289.92
Total		68.4	90			

\* Pharmacy selling price (PSP/AUP) excluding value added tax (VAT). †As seen in ASCENT and estimated by Norwegian clinical expert.

Kostnader knyttet til etterfølgende behandling som Gilead brukte i sitt base case vises i Tabell 23. Kostnadene er ganget med andel pasienter som progredierer per uke i modellen.

Tabell 23: Kostnader til etterfølgende behandling per uke brukt i Gilead sitt base case

Treatment	Sub. Tx Cost
Trodelvy®	NOK 14 586,63
TPC	NOK 20 402,79

Legemiddelverket har etterspurt en oversikt over etterfølgende behandling fra ASCENT-studien separat for hver behandlingsarm. Gilead har levert en analyse av etterfølgende behandling for kun SG-armen i ASCENT-studien. 163 av 222 pasienter som avsluttet behandling med intervensjonen, fikk etterfølgende behandling. Andel pasienter som fikk ulike typer etterfølgende behandling i SG-armen i ASCENT er presentert i Tabell 24.

Tabell 24: Andel pasienter i intervensjonsarmen som har progrediert og får etterfølgende behandling (18).

n (%)	Discontinued SG due to PD (n=222)
Any post-progression therapy <sup>a</sup>	163 (73)
Eribulin <sup>b</sup>	70 (32)
Carboplatin <sup>c</sup>	34 (15)
Capecitabine	34 (15)
Gemcitabine <sup>d</sup>	33 (15)
Vinorelbine <sup>e</sup>	21 (9)
Liposomal doxorubicin <sup>f</sup>	21 (9)
Paclitaxel	18 (8)
Atezolizumab <sup>g</sup>	15 (7)
Paclitaxel albumin	14 (6)

Assessed in the intent-to-treat population of patients randomized to receive SG, who discontinued treatment due to PD. Patients who have received more than one medication are counted once under each medication.

<sup>a</sup> WHO Drug Dictionary (WHODrug Global B3 201909) was used for coding. <sup>b</sup> Combined terms include the agents eribulin and eribulin mesilate. <sup>c</sup> Combined terms include the agents carboplatin and carboplatin; gemcitabine. <sup>d</sup> Combined terms include the agents gemcitabine, gemcitabine hydrochloride, carboplatin; gemcitabine, and cisplatin; gemcitabine hydrochloride. <sup>e</sup> Combined terms include the agents vinorelbine tartrate and vinorelbine. <sup>f</sup> Combined terms include the agents pegylated liposomal doxorubicin hydrochloride, liposomal doxorubicin hydrochloride, and pegylated liposomal doxorubicin. <sup>g</sup> Atezolizumab was received as monotherapy.

PD, progressive disease; SG, sacituzumab govitecan; TNBC, triple-negative breast cancer.

### Legemiddelverkets vurdering av kostnader knyttet til etterfølgende behandling

På oppfordring fra Legemiddelverket sendte Gilead inn en oppdatert fordeling av etterfølgende behandling, men kun for SG-armen i ASCENT-studien og behandlingsvarighet ble ikke levert for den nye fordelingen. Legemiddelverket har valgt å ikke bruke den opprinnelig innsendte fordelingen av etterfølgende behandling, der etterfølgende behandling i Trodelvy-armen baserte seg på innspill fra medisinske fageksperter. Fordelingen av etterfølgende behandling i ASCENT-studien ble samlet inn for alle pasienter i studien uavhengig av behandlingsarm, og Legemiddelverket har brukt denne fordelingen for begge armer i sine beregninger. Legemiddelverket har oppdatert administrasjonskostnader for de ulike etterfølgende behandlingene i henhold til enhetskostnadsdatabasen og inkluderer også svinn. Kostnader per uke knyttet til etterfølgende behandling som Legemiddelverket brukte i hovedanalysen ble dermed 31 531,40 NOK for hver av armene.



### **Bivirkningskostnader**

Det er inkludert kostnader ved behandling av bivirkninger av grad 3 og 4 som ble rapportert i ASCENT-studien. Kostnadene ved behandling av bivirkninger skal reflektere konsultasjon og tester som er nødvendig for å følge opp bivirkningene. Bivirkningene er modellert som engangskostnader. Tabell 25 viser tilhørende kostnader for de ulike bivirkningene.

Tabell 25: Bivirkningskostnader brukt i Gilead sin modell

Adverse event	Assumption	Unit cost (NOK)	Source
Neutropenia	Outpatient care and blood transfusion (916O Poliklinisk konsultasjon vedr sykdommer ved bloddannelse eller i immunsystemet; 816R Transfusjon av fullblod eller røde blodlegemer)	7,101 NOK	[13] DRG 2021
Diarrhoea	2 Specialist visits and one blood test/analysis (2 x 3ad Konsultasjon hos spesialist + 701a Taking av prøver til laboratorieundersøkelse på legens kontor eller innsending til medisinsk laboratorium + 706f Hematologisk analyse med celleteller)	1,770 NOK	Normaltariffen 2021
Leukopenia	Outpatient care and blood transfusion (916O Poliklinisk konsultasjon vedr sykdommer ved bloddannelse eller i immunsystemet; 816R Transfusjon av fullblod eller røde blodlegemer)	7,101 NOK	[13] DRG 2021
Anaemia	Outpatient care and blood transfusion (916O Poliklinisk konsultasjon vedr sykdommer ved bloddannelse eller i immunsystemet; 816R Transfusjon av fullblod eller røde blodlegemer)	7,101 NOK	[13] DRG 2021
Febrile neutropenia	Fever of unknown cause (different levels of complications): 419 Feber av ukjent årsak >17 år m/bk; 420 Feber av ukjent årsak >17 år u/bk	44,710 NOK	[13] DRG 2021
Fatigue	2 Specialist visits and one blood test/analysis (2 x 3ad Konsultasjon hos spesialist + 701a Taking av prøver til laboratorieundersøkelse på legens kontor eller innsending til medisinsk laboratorium + 706f Hematologisk analyse med celleteller)	1,770 NOK	Normaltariffen 2021
Dyspnoea	2 Specialist visits and one blood test/analysis (2 x 3ad Konsultasjon hos spesialist + 701a Taking av prøver til laboratorieundersøkelse på legens kontor eller innsending til medisinsk laboratorium + 706f Hematologisk analyse med celleteller)	1,770 NOK	Normaltariffen 2021
Hypophosph-ataemia	2 Specialist visits, blood test/analysis and blood transfusion (2 x 3ad Konsultasjon hos spesialist + 701a Taking av prøver til laboratorieundersøkelse på legens kontor eller innsending til medisinsk laboratorium + 706f Hematologisk analyse med celleteller + 816R Transfusjon av fullblod eller røde blodlegemer)	5,928 NOK	Normaltariffen 2021
Pneumonia	Pneumonia (different levels of complications) – 89 Lungebetennelse og pleuritt >17 år m/bk; 90 Lungebetennelse og pleuritt >17 år u/bk	50,854 NOK	[13] DRG 2021
Nausea	2 Specialist visits and one blood test/analysis (2 x 3ad Konsultasjon hos spesialist + 701a Taking av prøver til laboratorieundersøkelse på legens kontor eller innsending til medisinsk laboratorium + 706f Hematologisk analyse med celleteller)	1,770 NOK	Normaltariffen 2021
Pulmonary embolism	Pulmonary embolism (78 Lungeemboli, luftemboli og fettembolisyndrom)	49,989 NOK	[13] DRG 2021
Pleural effusion	Findings and symptoms from respiratory organs (different levels of complication): 99 Funn og symptomer fra åndedretsorganer m/bk; 100 Funn og symptomer fra åndedretsorganer u/bk)	30,134 NOK	[13] DRG 2021

Kostnadene er beregnet på bakgrunn av bivirkningsfrekvensene (Tabell 9) fra ASCENT-studien. De totale bivirkningskostnadene, fordelt på behandlingsarm er presentert i Tabell 26.

Tabell 26: Totale kostnader for bivirkninger, fordelt på behandlingsarm som i Gileads base case

Treatment	Cost
Trodelvy®	NOK 11 547,72
TPC	NOK 9 041,12

### Legemiddelverkets vurdering av bivirkningskostnader

Legemiddelverket aksepterer Gilead modellering av bivirkningskostnader i modellen.

### Kostnader i forbindelse med livets slutt

Gilead benyttet en engangskostnad forbundet med død i den helseøkonomiske modellen, basert på legemiddelproducents beregninger i metodevurdering for trastuzumabemtansin (19), som igjen er basert på Kovacevic et al. (2015) (20). Det er beregnet en engangskostnad i den helseøkonomiske modellen på 129 262 NOK som er tilskrevet alle pasientene som dør.

### Legemiddelverkets vurdering av kostnader knyttet til livets slutt

Kostnader i forbindelse med livets slutfase er ikke i tråd med Legemiddelverkets enhetskostnadsdatabase. Kostnaden er endret til 64 218 kr.

### Indirekte kostnader

#### Innsendt dokumentasjon

I sin hovedanalyse har Gilead inkludert kostnader for pasienters og pårørendes tidsbruk og reisekostnader i forbindelse med oppfølging av sykdommen. Tabell 27 viser gjennomsnittslønn i Norge og transportkostnader som ble brukt til å estimere kostnader.

Tabell 27: Kostnader i forbindelse med tidsbruk (Gilead, innsendt dokumentasjon)

Item	Cost (NOK)	Description	Source
Patients (hourly rate)	461	Lønn (inkl. avgifter og sosiale kostnader) - Per time	Enhetskostnader 2020 [18, 19]*
Carers (hourly rate)	461	Lønn (inkl. avgifter og sosiale kostnader) - Per time	Enhetskostnader 2020 [18, 19]*
Transportation costs (round trip)	1,200	Pasientreise - 600 kr/one way, will be doubled as per SLV regulations	Enhetskostnader 2020 [18, 19]*†

\*The calculation of an hourly cost was based on the 'Enhetskostnadsdatabasen' using an updated average salary for 2020 [19]. This cost is assumed to be representative for the year 2021. †Inflated to 2021 (September) - Inflation rate: 1.02738

Gilead antar at hvert besøk til en kliniker for monitorering tilsvarer en tidsbruk på fire timer for pasienten og hvert besøk til sykepleier tilsvarer to timer. Videre er det antatt at 100% av pasientene og 50% av

pårørende møter opp til legebesøk når pasienten er i progresjonsfri tilstand, mens 100% av pasientene og 100% av pårørende møter opp til alle legebesøk når pasienten er i progrediert tilstand (Tabell 28).

Tabell 28: Pasienters og pårørendes tidsbruk (Gilead, innsendt dokumentasjon)

Health state	Trodelvy® - Progression free survival		TPC - Progression free survival		Progressed disease	
	Patients (%)	Carers (%)	Patients	Carers	Patients	Carers
Use of time (h) per month	6 (100%)	6 (50%)	6 (100%)	6 (50%)	6 (100%)	6 (100%)

### Legemiddelverkets vurdering

Legemiddelverket mener at indirekte kostnader er relevante hvis de dokumenterer forskjeller i tidsbruk og/eller reisetid mellom intervensjon og komparator for å få behandlingen med legemidlene vi sammenlikner (se Legemiddelverkets retningslinjer, kap. 9.2 og 9.3.2). Gilead har inkludert tidsbruk og reisekostnader knyttet til monitorering, i modellen, men ikke tidsbruk og reisekostnader knyttet til behandling. I tillegg, er det usikkerhet rundt hvor mange timer som brukes for besøk til lege og sykepleier og om pårørende møter opp på oppfølgingstimene. Legemiddelverket inkluderer derfor ikke de innsendte indirekte kostnadene i modellen og setter disse til 0 i hovedanalyse. Dette gjør at IKER reduseres med ca. 128 000 NOK per QALY.

## 4.2 Resultater

### 4.2.1 Firmaets base caseanalyse

Resultatene fra Gileads base case analyse er gjengitt i tabellen under.

Tabell 29: Kostnad per vunne kvalitetsjusterte leveår (QALY) og vunnet leveår fra firmaets analyse. Basert på maksimal AUP uten mva. per pasient. Diskonterte tall.

	Sacituzumab govitecan	TPC	Differanse
Totale kostnader	963 148	284 314	678 834
Totale QALYs	1,012	0,539	0,473
Totale leveår	1,531	0,868	0,662
Merkostnad per vunnet QALY			1 435 736
Merkostnad per vunnet leveår			1 025 305

#### **4.2.2 Legemiddelverkets hovedanalyse**

Legemiddelverket har vurdert innsendt analyse, og forutsetninger for denne. Legemiddelverket har endret følgende forutsetninger i forhold til base case analysen til leverandøren:

- Startalderen til pasientgruppen er endret fra 54 år til 56 år
- Endret parametrisering av behandlingsvarighet for intervensjonsarmen (fra eksponentiell til KM data med eksponentiell hale)
- Endret parametrisering av behandlingsvarighet for komparatorarmen (fra eksponentiell til KM data)
- Endret progresjonsfri nyttevekter (fra behandlingsspesifikke til samlede nyttevekter i begge behandlingsarmene)
- Inkludert nyttetape knyttet til bivirkninger
- Endret modellering av legemiddelkostnader og administrasjonskostnader i begge behandlingsarmer (fra kostnader per uke til kostnader per dose)
- Inkludert kostnader forbundet med legemiddelsvinn
- Kostnader til SG er oppdatert til gjeldende maksimal AUP per 14. september 2022
- Endret fordeling av legens valgte kjemoterapi behandling i komparatorarm basert på klinikerinnspill
- Administrasjonskostnader er endret basert på Legemiddelverkets enhetskostnadsdatabase
- Endret frekvensen av onkolog- og sykepleieroppfølging og EKG per måned
- Kostnader knyttet til onkolog- og sykepleieroppfølging oppdatert basert på enhetskostnadsdatabasen
- Endret fordelingen av etterfølgende behandling i intervensjonsarmen (fra basert på klinisk innspill til basert på alle pasienter i ASCENT-studien samlet for begge behandlingsarmer)
- Kostnader knyttet til livets slutt er endret basert på enhetskostnadsdatabasen
- Fjernet indirekte kostnader

Tabell 30: Endring i forutsetninger fra firmaets grunnanalyse til Legemiddelverkets hovedanalyse. Tilhørende endring i IKER.

	Gilead – Base case	Legemiddelverket - hovedanalyse	Begrunnelse	Endring i IKER fra Gileads analyse (NOK per QALY). Ved maksimal AUP.
Startalderen	54 år	56 år	Kapittel 3.1	+ 40
TTD parametrisering for intervensjon	Eksponentiell	KM-data med eksponentiell hale	Kapittel 3.4.1	+ ca. 34 000
TTD parametrisering for komparator	Eksponentiell	KM-data	Kapittel 3.4.1	- ca. 630
Livskvalitetsvektorer PFS	Behandlings-spesifikke nyttevektorer	Like nyttevektorer i begge armer	Kapittel 3.4.3	+ ca. 123 000
Nyttetap knyttet til bivirkninger	Ekskludert	Inkludert	Kapittel 3.4.3	+ ca. 2 000
Modellering av legemiddel- og administrasjonskostnader	Kostnader per uke	Kostnader per dose/infusjon	Kapittel 4.1.2	+ ca. 40 000
Svinn	Nei	Ja	Kapittel 4.1.2	+ ca. 187 000
Kostnader til sacituzumab govitecan	9 873 kr eks. mva.	9 849 kr eks. mva.	Kapittel 4.1.2	- ca. 3 000
TPC fordeling	eribulin 15 %, vinorelbin 30 %, gemcitabin 5 %, kapecitabin 50 %	eribulin 40 %, vinorelbin 10 %, gemcitabin 10 %, kapecitabin 40 %	Kapittel 4.1.2	- ca. 25 000
Administrasjonskostnader	1 404 kr den første gangen og 468 kr etter	3 185 kr	Kapittel 4.1.2	+ ca. 63 000
Oppfølging og monitorering	1 onkolog besøk, 1 sykepleier besøk, og 0,33 EKG per måned	0,6 onkolog besøk, 1,4 sykepleier besøk, og 0 EKG per måned	Kapittel 4.1.2	- ca. 13 000
Kostnader knyttet til onkolog- og sykepleieroppfølging	Onkolog besøk 860 kr, sykepleier besøk 504 kr	Onkolog besøk 736 kr, sykepleier besøk 574 kr	Kapittel 4.1.2	- ca. 900
Etterfølgende behandling fordeling i intervensjonsarmen	eribulin 10 %, paclitaxel 0 %, karboplatin 0 %, gemcitabin 0 %, kapecitabin 50 %, doxorubicin 0 %, vinorelbin 20 %, cyclophosphamide 10 %	eribulin 12,1 %, paclitaxel 9,8 %, karboplatin 9,1 %, gemcitabin 8,1 %, kapecitabin 6,6 %, doxorubicin 10,6 %, vinorelbin 7 %, cyclophosphamide 5,1 %	Kapittel 4.1.2	+ ca. 7 000
Kostnader knyttet til livets slutt	129 262 kr	64 218 kr	Kapittel 4.1.2	+ ca. 4 000
Indirekte kostnader	Inkludert	Ekskludert	Kapittel 4.1.2	- ca. 117 000

## Resultater Legemiddelverkets hovedanalyse:

Tabell 31: Kostnad per vunne kvalitetsjusterte leveår (QALY) og vunne leveår. Basert på Maksimal AUP uten mva. Per pasient. Diskonterte tall.

	Sacituzumab govitecan	TPC	Differanse
Totale kostnader (NOK)	937 742	177 528	NOK 760 214
Totale QALYs	0,986	0,551	0,435
Totale leveår	1,531	0,868	0,662
Merkostnad (NOK) per vunnet QALY			NOK 1 748 865
Merkostnad (NOK) per vunnet leveår			NOK 1 148 220

### 4.2.3 Sensitivitets- og scenarioanalyser

#### Sensitivitetsanalyser

Gilead har utført deterministiske sensitivitetsanalyser (DSA). Parameterne som har størst påvirkning på IKER i Gilead sin basecase analyse er tidshorisont og parametrisering av OS og TTD.

#### Scenarioanalyser

Legemiddelverket har også utforsket strukturell usikkerhet knyttet til Legemiddelverkets hovedanalyse ved å utføre scenarioanalyser. Disse er presentert i Tabell 32 under.

Tabell 32: Scenarioanalyser på Legemiddelverkets hovedanalyse

	Parameter	Legemiddelverkets hovedanalyse	Scenario analyse	IKER i scenarioanalysene (Maks. AUP) (+/- absolutt endring fra hovedanalysen)
	<b>Legemiddelverkets scenarioer</b>	<b>Se [4.2.2] for alle endringer/forutsetninger</b>	-	<b>NOK 1 748 865</b>
1	Varighet av behandlingseffekt	Tidshorisont på 20 år	Tidshorisont på 10 år	NOK 1 843 679 (kr 94 814)
2	Varighet av behandlingseffekt	Behandlingseffekt holder seg over tid	HR=1 etter tre år	NOK 1 824 171 (kr 75 306)
3	OS ekstrapolering	Loglogistisk for begge armene	Weibull for begge armene	NOK 2 589 335 (kr 840 470)
4	TTD ekstrapolering	KM-data med en eksponentiell hale	Behandling til progresjon for intervensjonsarmen (TTD = PFS)	NOK 2 313 086 (kr 564 221)
5	Kostnader	100% svinn	50% svinn	NOK 1 645 903 (-kr 102 962)
6	Modellering av nyttevekter	Samlede nyttevekter i begge behandlingsarmene	Separate nyttevekter per behandlingsarm for progresjonsfri	NOK 1 610 260 (-kr 138 605)

Alle parametere som er variert i scenarioanalysene over, har stor innvirkning på IKER. De valgene med størst innvirkning på IKER er OS ekstrapolering med Weibull for begge armene og TTD som behandling til progresjon for intervensjonsarmen. Hvert av scenariene er diskutert under.

#### Varighet av behandlingseffekt:

- Tidshorison på 10 år  
Gilead har i innsendt modell satt tidshorisonen til 20 år. Avansert TNBK er en alvorlig sykdom hvor pasientpopulasjonen har kort forventet levetid og en medisinsk fagekspert har gitt innspill på at det vil være få om noen som er i live etter 10 år. Legemiddelverket velger derfor å belyse effekten av å sette tidshorisonen til 10 år på IKER estimatet som da går opp med ca. 100 000 kr per QALY.
- HR = 1 etter tre år  
Ekstrapolering av OS og PFS med log-logistisk fordeling fører til en effektfordel for SG-armen som holder seg over tid. Med bakgrunn i en median oppfølgingstid på 18 mnd. vurderer Legemiddelverket langtidseffekten av SG som usikker. Videre har den kliniske eksperten gitt innspill på at selv loglogistisk fordeling gir den mest plausible langtidsoverlevelsen sammenlignet med Weibull fordelingen så er det sannsynlig at overlevelsen er noe lavere enn 5 % etter 5 år. Legemiddelverket belyser denne usikkerheten i en scenarioanalyse ved å sette HR til 1 etter 3 år, der det ikke lenger er noen pasienter som står på behandling, slik at effektfordelen av SG i forhold til TPC ved dette tidspunktet fjernes. Dette medfører at IKER går opp med rundt 75 000 kr per QALY.

#### OS ekstrapolering:

- Weibull for begge armene  
Gilead har basert valg av parametriseringsfunksjon for framskrivning av OS data på AIC/BIC verdier og visuell tilpasning til hasardplot. For SG-armen er det Weibull og ikke loglogistisk fordeling som gir lavest AIC/BIC verdier og basert på visuell tilpasning kan Weibull være like sannsynlig som loglogistisk. Legemiddelverket har valgt å godta loglogistisk fordeling da en denne ga god statistisk tilpasning og hadde best visuell tilpasning til KM-kurven med oppdaterte OS data fra et senere datakutt (se Figur 14). I tillegg har en medisinsk fagekspert gitt innspill om at loglogistisk er det mest sannsynlige scenarioet i en sammenligning av loglogistisk og Weibull. Klinikeren mente at framskrivning av OS basert på Weibull gir et for pessimistisk scenario, samtidig som loglogistisk fordeling gir en OS som kanskje er noe optimistisk, men allikevel mest sannsynlig av de to. Valg av parametriseringsfunksjon har stor innvirkning på IKER, som øker med nesten 840 000 kr per QALY ved valg av Weibull fremfor loglogistisk fordeling.

#### TTD ekstrapolering:

- Behandling til progresjon for intervensjonsarmen  
Preparatomtalen til SG beskriver at behandling med SG skal gis inntil sykdomsprogresjon eller uhåndterbar toksisitet. Behandlingsvarighet (TTD) i modellen er basert på KM-data fra studien og reflekterer en til dels stor andel pasienter med behandlingspauser (61 %) og dosereduksjoner (26 %) i SG-armen. Det er vanskelig å vite hvor godt pasientpopulasjonen i studien reflekterer aktuell populasjon i norsk klinisk praksis. Legemiddelverket har derfor belyst innvirkning på IKER med

behandling til progresjon basert på parametriserte PFS data fra ASCENT-studien i en scenarioanalyse. Dette har stor innvirkning på IKER som øker med over 550 000 kr per QALY. Legemiddelverket vurderer KM data på TTD fra studien som et vesentlig mer sannsynlig scenario da det er bivirkninger forbundet med behandling med SG som etter all sannsynlighet vil føre til dosereduksjoner og behandlingspauser også i norsk klinisk praksis.

#### Kostnader:

- 50% svinn

En norsk medisinsk fagekspert som Legemiddelverket har snakket med, har gitt innspill om at det vil bli vanskelig å koordinere behandling for alle pasienter som er aktuelle for SG og at det derfor vil bli noe svinn. Hvor stor andel svinn det faktisk vil være er vanskelig å anslå og Legemiddelverket har derfor valgt å legge svinn til grunn i sitt grunnscenario og belyser i et scenario effekten av 50 % svinn (det vil si at kun 50% av doseringer har deling av hetteglass). Med 50 % svinn går IKER ned med om lag 100 000 kr per QALY.

#### Modellering av nyttevekter:

- Separate nyttevekter per behandlingsarm for progresjonsfri tilstand

ASCENT-studien er en åpen studie, noe som gir risiko for bias i de pasientrapporterte utfallsmålene, siden kjennskap om mottatt behandling kan ha en innvirkning på pasientenes besvarelser. Dette reduserer troverdigheten til livskvalitetsdataene. Legemiddelverket velger derfor å bruke samlede nyttevekter i begge behandlingsarmene i sin hovedanalyse og belyser i en scenarioanalyse effekten av separate nyttevekter for de to armene. Ved bruk av separate nyttevekter går IKER ned med nesten 140 000 kr per QALY.

#### **4.2.4 Legemiddelverkets konklusjon om inkrementell kostnadseffektivitetsratio**

I hovedanalysen er merkostnad for SG sammenlignet med behandler valg av kjemoterapi:

1,75 millioner NOK per vunnet kvalitetsjusterte leveår (QALY) med dagens legemiddelpriser basert på maksimal AUP uten mva.

1,15 millioner NOK per vunnet leveår med dagens legemiddelpriser basert på maksimal AUP uten mva.



## 5 Budsjettkonsekvenser

Budsjettvirkningen for år 1-5 etter innføring basert på antagelsen om at metoden vil bli anbefalt for bruk av de regionale helseforetakene og evt. implementert i retningslinjene til Helsedirektoratet er beregnet. En ser derfor på to scenarier:

- Metoden blir anbefalt for bruk av de regionale helseforetakene – for indikasjonen denne rapporten dreier seg om
- Metoden blir ikke anbefalt for bruk.

Budsjettvirkningen blir differansen mellom budsjettvirkningene i de to scenariene.

### Konklusjon budsjettkonsekvenser for spesialisthelsetjenestens legemiddelbudsjett:

Basert på data og antagelser over har det blitt estimert at å behandle aktuelle pasienter med Trodelvy (sacituzumab govitecan) vil ha en total årlig budsjettkonsekvens på 50 millioner NOK inkludert mva. i det året med størst budsjettkonsekvens. Budsjettberegningene er usikre og forenklete.

### Konklusjon budsjettkonsekvenser for spesialisthelsetjenestens totale budsjett:

Basert på data og antagelser over har det blitt estimert at å behandle aktuelle pasienter med Trodelvy (sacituzumab govitecan) vil ha en total årlig budsjettkonsekvens på 54 millioner NOK inkludert mva. i det året med størst budsjettkonsekvens. Budsjettberegningene er usikre og forenklete.

### Konklusjon budsjettkonsekvenser for helse- og omsorgstjenesten samlet:

Budsjettkonsekvenser totalt for helse og- omsorgstjenesten, utover kostnader i spesialisthelsetjenesten, antas å være ubetydelige og er ikke vurdert.

## 6 Oppsummering

Legemiddelverket har utført en metodevurdering av sacituzumab govitecan (SG) til behandling av voksne pasienter med inoperabel eller metastatisk trippel-negativ brystkreft som har fått to eller flere tidligere systemiske behandlinger, hvorav minst én av dem for avansert sykdom. Vurderingen er i henhold til markedsført indikasjon og bestillingen fra Bestillerforum RHF. Behandling med sacituzumab govitecan er sammenliknet med behandlerens valg av kjemoterapi (eribulin, kapecitabin, gemcitabin, eller vinorelbin).

### *Legemiddelverket har vurdert nytte:*

Effekten av SG for mTNBK pasienter ble etablert i ASCENT-studien, en randomisert, kontrollert fase III-studie som sammenlignet effekten av SG med behandlerens valg av kjemoterapi (TPC). Totalt ble 529 pasienter inkludert i studien. Behandling med SG forlenget median tid til progresjon med 3,1 mnd. sammenlignet med TPC (Median PFS 4,8 mnd. (95% KI: 4,1 – 5,8) for SG vs. 1,7 mnd. (95% KI: 1,5 – 2,5) for TPC) og ga en median overlevelsesgevinst på 4,9 mnd. (11,8 mnd. (95% KI: 10,5 – 13,8) for SG vs. 6,9 mnd. (95% KI: 5,9 – 7,7) for TPC). I Legemiddelverkets hovedanalyse er gjennomsnittlig mereffekt av SG sammenlignet med TPC beregnet til 0,4 QALY.

### *Legemiddelverket har vurdert ressursbruk:*

I den helseøkonomiske analysen er det inkludert kostnader for legemidlene, administrasjon av legemidler, sykdomsoppfølging, håndtering av bivirkninger, samt kostnader i forbindelse med livets slutt. Gjennomsnittlig total kostnad for et behandlingstiløp med SG er ca. 938 000 NOK per pasient (diskontert). Dette gir en gjennomsnittlig merkostnad på 760 000 NOK per pasient sammenlignet med TPC.

I Legemiddelverkets hovedanalyse er IKER om lag 1,7 millioner NOK per QALY basert på maksimal AUP (uten mva.). Det er hovedsakelig prisen for SG som driver de økte kostnadene forbundet med den nye behandlingen.

### *Legemiddelverket har vurdert alvorlighet:*

Avansert TNBK er en alvorlig sykdom, og pasientpopulasjonen har i dag få alternativer til effektiv behandling. TNBK er en aggressiv form for brystkreft, og den rammer oftere yngre kvinner enn andre typer brystkreft. Diagnosen er alvorlig og er forbundet med tap av livskvalitet og mange tapte leveår. ASCENT-studien viser at median overlevelse for pasienter behandlet med kjemoterapi med median fire tidligere behandlingstiløp bare er rundt syv måneder. Legemiddelverket har beregnet et absolutt prognosetap for relevant pasientpopulasjon på ca. 22 QALY.

### *Legemiddelverket har vurdert usikkerhet:*

ASCENT-studien som ligger til grunn for denne metodevurderingen er av god kvalitet og Legemiddelverket mener det er en styrke at analysen er basert på direkte sammenlignende data.

Avansert TNBK er en alvorlig sykdom og PFS og OS data fra ASCENT-studien er relativt modne tross kort oppfølgingstid. Dette gir mindre usikkerhet rundt framskrivning av effekten på behandlingstid, PFS og til dels også OS. Legemiddelverket vurderer allikevel at det er noe usikkerhet knyttet til resultatene,

spesielt til langtidseffekten av SG. Median oppfølgingstid på om lag 18 måneder er kort i forhold til en tidshorison i modellen på 20 år, og en betydelig andel av QALY-gevinsten oppnås fra et tidsrom det ikke er data på fra studien. Langtidseffekten av SG er usikker og en relativt lav overlevelsesevinst og høy pris gjør at selv små endringer i framskrevet OS har stor innvirkning på IKER. Legemiddelverket har belyst denne usikkerheten i ulike scenarioanalyser (se 4.2.3) som ser på effekten av å endre funksjon for framskrivning, tidshorisonen og effekten av SG over tid etter at behandling er avsluttet. En medisinsk fagekspert har gitt innspill om at få, om noen, vil være i live etter 10 år og Legemiddelverket vurderer at det er lite sannsynlig, gitt virkningsmekanismen for SG, at det er en forlenget effekt av SG utover behandlingstiden. Å endre tidshorisonen til 10 år og å endre risikoen for å dø slik at den er lik for de to armene etter 3 år, når ingen lenger står på behandling øker til sammen IKER-estimatet med ca. 170 000 NOK per QALY. Legemiddelverket mener derfor at valgt tidshorison og anslag på varighet av behandlingseffekt isolert sett kan bidra til å underestimere IKER noe i hovedanalysen.

*Legemiddelverket har vurdert budsjettvirkninger:*

Basert på data og antagelser som angitt i denne utredningen, har det blitt estimert at å behandle aktuelle pasienter med Trodelvy (SG) vil ha en total årlig budsjettkonsekvens på om lag 54 millioner NOK inkludert mva. i det budsjettåret med høyest budsjettvirkning (år 3 etter innføringen) basert på maksimale AUP priser. Budsjettberegningene er usikre og forenklete.

Statens legemiddelverk, 08-12-2022

Elisabeth Bryn  
enhetsleder

Beatriz Luís  
Ida Jonson

## Referanser

1. Kreftregisteret. Årsrapport 2021 med resultater og forbedringstiltak fra Nasjonalt kvalitetsregister for brystkreft. 2022 (ISBN: 978-82-473-0106-7).
2. Brystkreftforeningen. Trippel-negativ brystkreft. 2022 [Available from: <https://www.brystkreftforeningen.no/om-brystkreft/trippel-negativ-brystkreft/>].
3. American Cancer Society. Triple-negative Breast Cancer. [Available from: <https://www.cancer.org/cancer/breast-cancer/about/types-of-breast-cancer/triple-negative.html>].
4. Statens Legemiddelverk. Trodelvy - preparatomtale. 2022. [Available from: [https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/trodelvy-epar-product-information\\_no.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/trodelvy-epar-product-information_no.pdf)].
5. Kreftlex. Brystkreft. 2022 [Available from: <https://kreftlex.no/Brystkreft>].
6. Helsedirektoratet. Nasjonalt handlingsprogram med retningslinjer for diagnostikk, behandling og oppfølging av pasienter med brystkreft. 2022 [Available from: [https://www.helsedirektoratet.no/retningslinjer/brystkreft-handlingsprogram/Brystkreft%20E2%80%93%20Nasjonalt%20handlingsprogram%20med%20retningslinjer%20for%20diagnostikk,%20behandling%20og%20oppf%C3%B8lging.pdf/\\_attachement/inline/54aa081b-9a76-409b-850f-abf657174663:ab33a788ac75510aca73ae3ea1c2805dee434810/Nasjonalt%20handlingsprogram%20for%20pasienter%20med%20brystkreft.pdf](https://www.helsedirektoratet.no/retningslinjer/brystkreft-handlingsprogram/Brystkreft%20E2%80%93%20Nasjonalt%20handlingsprogram%20med%20retningslinjer%20for%20diagnostikk,%20behandling%20og%20oppf%C3%B8lging.pdf/_attachement/inline/54aa081b-9a76-409b-850f-abf657174663:ab33a788ac75510aca73ae3ea1c2805dee434810/Nasjonalt%20handlingsprogram%20for%20pasienter%20med%20brystkreft.pdf)].
7. Statens Legemiddelverk. Halaven - preparatomtale. 2022. [Available from: [https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/halaven-epar-product-information\\_no.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/halaven-epar-product-information_no.pdf)].
8. Statens Legemiddelverk. Capecitabine Accord - preparatomtale. 2021 [Available from: [https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/capecitabine-accord-epar-product-information\\_no.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/capecitabine-accord-epar-product-information_no.pdf)].
9. Statens Legemiddelverk. Gemcitabine Accord - preparatomtale. 2020. [Available from: <https://www.legemiddelsok.no/layouts/15/Preparatomtaler/Sp/10-8088.pdf>].
10. Statens Legemiddelverk. Navirel - preparatomtale. 2020. [Available from: <https://www.legemiddelsok.no/layouts/15/Preparatomtaler/Sp/05-3576.pdf>].
11. European Medicines Agency (EMA). Trodelvy: EPAR - Rublic assessment report 2021 [Available from: [https://www.ema.europa.eu/en/documents/assessment-report/trodelvy-epar-public-assessment-report\\_en.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/assessment-report/trodelvy-epar-public-assessment-report_en.pdf)].
12. Longworth L, Yang Y, Young T, Mulhern B, Hernandez Alava M, Mukuria C, et al. Use of generic and condition-specific measures of health-related quality of life in NICE decision-making: a systematic review, statistical modelling and survey. Health Technol Assess. 2014;18(9):1-224.
13. National Institute for Health and Care Excellence. Eribulin for treating locally advanced or metastatic breast cancer after 2 or more chemotherapy regimens (TA423). 2016. [Available from: <https://www.nice.org.uk/guidance/TA423>].
14. Lloyd A, Nafees B, Narewska J, Dewilde S, Watkins J. Health state utilities for metastatic breast cancer. Br J Cancer. 2006;95(6):683-90.
15. Statens Legemiddelverk. Retningslinjer for dokumentasjonsgrunnlag for hurtig metodevurdering av legemidler. 2021 [Available from: <https://legemiddelverket.no/offentlig->

[finansiering/dokumentasjon-for-metodevurdering/retningslinjer-for-dokumentasjonsgrunnlag-for-hurtig-metodevurdering-av-legemidler.](#)

16. Stavem K, Augestad LA, Kristiansen IS, Rand K. General population norms for the EQ-5D-3 L in Norway: comparison of postal and web surveys. *Health Qual Life Outcomes*. 2018;16(1):204.

17. Statens legemiddelverk. Enhetskostnadsdatabase 2022 [Available from:

<https://legemiddelverket.no/offentlig-finansiering/dokumentasjon-for-metodevurdering/enhetskostnadsdatabase>.

18. Cortés J, et al. . Post-Progression Therapy Outcomes in Patients From the Phase 3 ASCENT Study of Sacituzumab Govitecan in Metastatic Triple-Negative Breast Cancer 2022 [Available from: [https://aacrjournals.org/cancerres/article/82/4\\_Supplement/P5-16-15/681395/Abstract-P5-16-15-Post-progression-therapy](https://aacrjournals.org/cancerres/article/82/4_Supplement/P5-16-15/681395/Abstract-P5-16-15-Post-progression-therapy)].

19. Statens Legemiddelverk. Hurtig metodevurdering av trastuzumabemtansin (Kadcyla) til adjuvant monoterapibehandling av HER2-positiv tidlig brystkreft hos pasienter med invasiv restsykdom i brystet og/eller lymfeknuter etter neoadjuvant taksanbasert og HER2-rettet behandling. 2020 [Available from:

[https://nyemetoder.no/Documents/Rapporter/ID2019\\_053\\_Trastuzumabemtansin\\_Kadcyla\\_brystkreft%20subgruppe%20-%20hurtig%20metodevurdering%20offentlig%20versjon.pdf](https://nyemetoder.no/Documents/Rapporter/ID2019_053_Trastuzumabemtansin_Kadcyla_brystkreft%20subgruppe%20-%20hurtig%20metodevurdering%20offentlig%20versjon.pdf).

20. Kovacevic A, Dragojevic-Simic V, Rancic N, Jurisevic M, Gutzwiller FS, Matter-Walstra K, et al. End-of-life costs of medical care for advanced stage cancer patients. *Vojnosanit Pregl*. 2015;72(4):334-41.

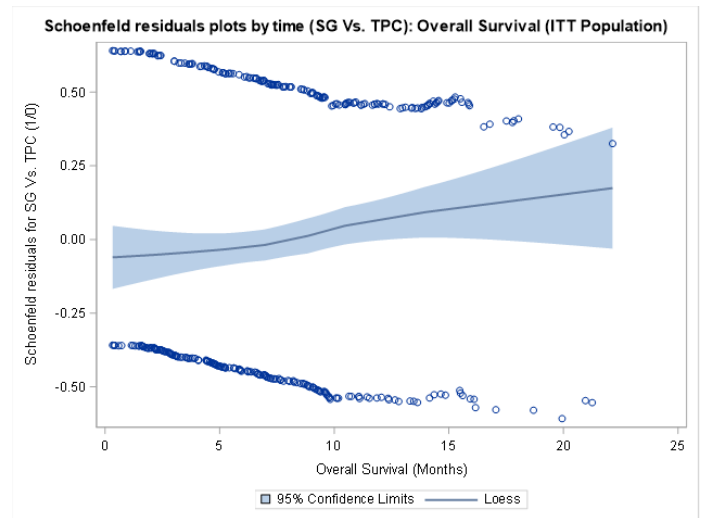
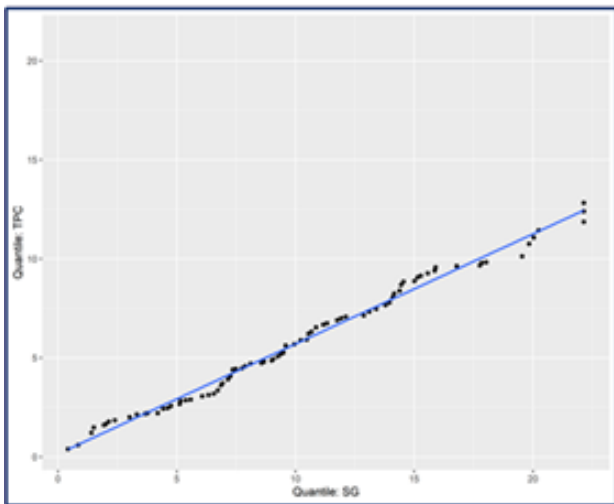
## Appendiks 1 Pågående studier på SG til behandling av brystkreft

Tabell 33 Oversikt over pågående studier på SG til behandling av brystkreft

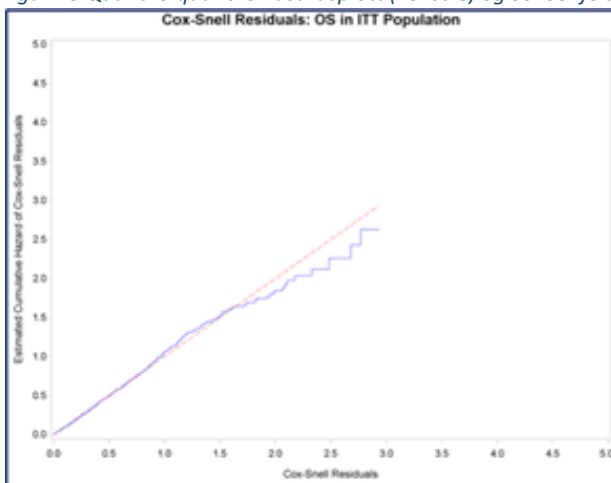
Study title	Conditions	Interventions	Phase	NCT number	Study Completion
Study of Sacituzumab Govitecan-hziy and Pembrolizumab Versus Treatment of Physician's Choice and Pembrolizumab in Patients With Previously Untreated, Locally Advanced Inoperable or mTNBC	Triple Negative Breast Cancer PD-L1 Positive	Drug: Sacituzumab Govitecan-hziy Drug: Pembrolizumab Drug: Paclitaxel (and 3 more...)	Phase 3	NCT05382286	Feb 2027
Atezolizumab + Sacituzumab Govitecan to Prevent Recurrence in TNBC (ASPRIA)	Breast Cancer Triple Negative Breast Cancer Residual Cancer Circulating Tumor DNA	Drug: Atezolizumab Drug: Sacituzumab govitecan	Phase 2	NCT04434040	Dec 30, 2025
Sacituzumab Govitecan +/- Pembrolizumab in mTNBC	Breast Cancer, Triple Negative Breast Cancer PD-L1 Negative	Drug: Sacituzumab Govitecan Drug: Pembrolizumab	Phase 2	NCT04468061	April 1, 2027
Study to Evaluate Sacituzumab Govitecan in Combination With Talazoparib in Patients With mBC	Breast Cancer	Drug: Talazoparib Drug: Sacituzumab Govitecan	Phase 1 Phase 2	NCT04039230	Oct 31, 2024
Alpelisib And Sacituzumab Govitecan For Treatment Of Breast Cancer	Breast Cancer	Drug: Alpelisib Drug: Sacituzumab govitecan	Phase 1	NCT05143229	June 2024
A Study of Sacituzumab With Chemoimmunotherapy to Treat Advanced TNBC After Prior Therapies	Advanced Triple Negative Breast Cancer	Biological: N-803 Biological: PD-L1 t-haNK Drug: Sacituzumab Govitecan-Hziy Drug: Cyclophosphamide	Phase 1 Phase 2	NCT04927884	October 2028
Trilaciclib in Patients Receiving Sacituzumab Govitecan-hziy for TNBC	Triple Negative Breast Cancer	Drug: Trilaciclib Drug: Sacituzumab Govitecan-hziy	Phase 2	NCT05113966	July 2024
Study to Evaluate the Safety and Efficacy of Magrolimab Combination Therapy in Adults With Unresectable, Locally Advanced or Metastatic TNBC	Triple-Negative Breast Cancer	Biological: Magrolimab Drug: Nab-Paclitaxel Drug: Paclitaxel Drug: Sacituzumab govitecan	Phase 2	NCT04958785	January 2025
Avelumab With Binimetinib, Sacituzumab Govitecan, or Liposomal Doxorubicin in Treating Patients With Stage IV or Unresectable, Recurrent TNBC	Stage III Breast Cancer Stage IIIA Breast Cancer Stage IIIB Breast Cancer (and 6 more...)	Biological: Anti-OX40 Antibody PF-04518600 Drug: Avelumab Drug: Binimetinib (and 3 more...)	Phase 2	NCT03971409	July 30, 2023
A Study Evaluating the Efficacy and Safety of Multiple Immunotherapy-Based Treatment Combinations in Patients With Metastatic or Inoperable Locally Advanced TNBC	Triple Negative Breast Cancer	Drug: Capecitabine Drug: Atezolizumab Drug: Ipatasertib (and 7 more...)	Phase 1 Phase 2	NCT03424005	Sept 1, 2023
Study of Sacituzumab Govitecan-hziy Versus Treatment of Physician's Choice in Patients With Previously Untreated mTNBC	Triple Negative Breast Cancer Breast Cancer PD-L1 Negative	Drug: Sacituzumab Govitecan-hziy Drug: Paclitaxel Drug: nab-Paclitaxel (and 2 more...)	Phase 3	NCT05382299	May 2027
Sacituzumab Govitecan In TNBC	Invasive Breast Cancer Triple Negative Breast Cancer	Drug: Sacituzumab Govitecan Drug: Pembrolizumab	Phase 2	NCT04230109	Oct 30, 2025

	ER-Negative Breast Cancer (and 2 more...)				
Sacituzumab Govitecan +/- Pembrolizumab In HR+ / HER2 - MBC	Invasive Breast Cancer Metastatic Breast Cancer HR-Positive Breast Cancer HER2-negative Breast Cancer	Drug: Pembrolizumab Drug: Sacituzumab Govitecan	Phase 2	NCT04448886	June 1, 2027
Testing Sacituzumab Govitecan Therapy in Patients With HER2-Negative Breast Cancer and Brain Metastases	Anatomic Stage IV Breast Cancer AJCC v8 Invasive Breast Carcinoma Metastatic HER2 Negative Breast Carcinoma (and 2 more...)	Biological: Sacituzumab Govitecan	Phase 2	NCT04647916	Feb 2025

## Appendiks 2: Figurer og tabeller for evaluering av parametrisering og framskriving av relativ effekt



Figur 18 Quantile-quantile hasardsplott (venstre) og Schoenfeld residualplott (høyre) fra ASCENT (Gilead, innsendt dokumentasjon)



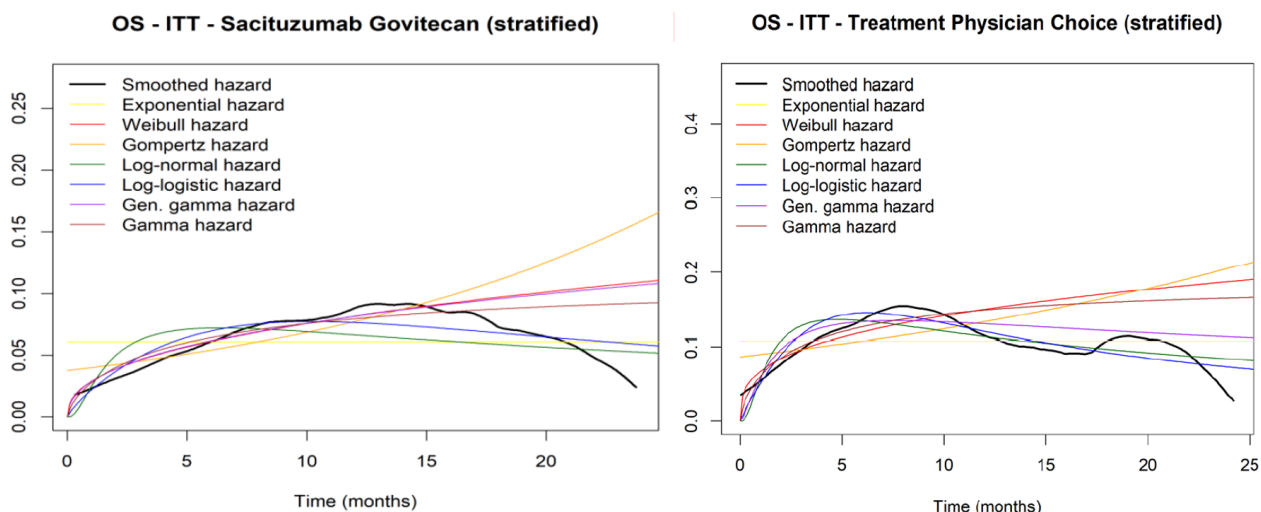
Figur 17 Cox-Snell residual plot av OS fra ASCENT. Ikke-diagonal kurve bryter med PH-antagelsen (Gilead, innsendt dokumentasjon).



Tabell 34: AIC/BIC verdier for OS fra ASCENT for intervensjonsarmen og komparatorarmen. (Gilead, innsendt dokumentasjon)

Distribusjon	AIC			BIC			Mean OS Trodelvy®	Mean OS TPC	Difference OS
	Trodelvy*	TPC†	Total‡	Trodelvy*	TPC†	Total‡			
Exponential	163.52	130.58	294.10	167.09	134.13	311.22	16.34	9.17	7.17
Weibull	140.19	110.81	251.00	147.32	117.00	265.22	14.09	8.70	5.39
Lognormal	157.77	104.33	262.1	164.90	111.42	276.32	18.93	9.68	9.25
Log-logistic	144.50	99.80	244.30	151.63	106.9	258.53	18.91	10.07	8.84
Gompertz	146.90	126.17	273.07	154.03	133.26	287.26	13.42	8.69	4.73
Generalised gamma	142.22	102.72	244.94	152.89	113.33	266.22	14.14	9.04	5.10
Gamma	140.80	105.41	246.21	147.92	112.50	260.42	14.67	8.78	5.89

AIC: Akaike information criterion, BIC: Bayesian information criterion, TPC: Treatment of physician's choice, PFS: progression free survival \*/+1200 was subtracted from the AIC/BIC for ease of interpretation, ‡2400 was subtracted from the AIC/BIC for ease of interpretation.



Figur 19: Smoothed hazard plot av de observerte OS-dataene fra ASCENT med plott av hasardfunksjoner for ulike fordelinger

Tabell 35: AIC/BIC verdier for PFS fra ASCENT for intervensjonsarmen og komparatorarmen. (Gilead, innsendt dokumentasjon)

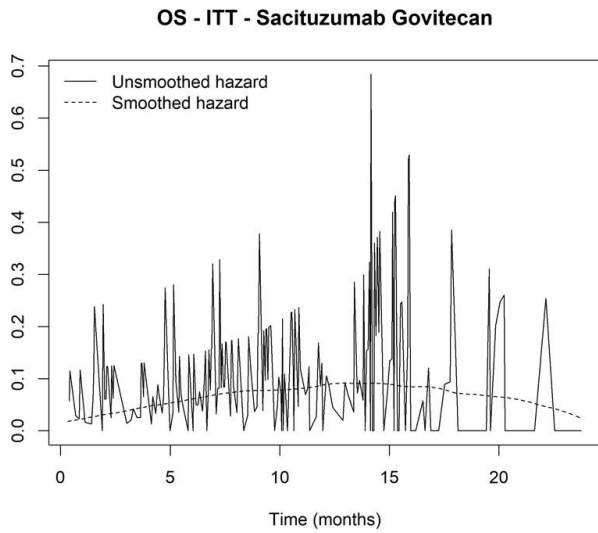
		AIC			BIC			Mean PFS Trodelvy®	Mean PFS TPC	Difference PFS
Distribution	Trodelvy*	TPC†	Total‡	Trodelvy*	TPC†	Total‡				
Exponential	29.20	138.70	167.90	32.8	142.2	175.0	7.08	3.14	3.94	
Weibull	26.20	120.00	146.20	33.4	127.0	160.4	6.80	2.99	3.81	
Lognormal	3.50	82.40	85.90	10.6	89.5	100.1	7.68	3.00	4.68	
Log-logistic	6.40	70.10	76.50	13.5	77.2	90.7	8.16	2.85	5.31	
Gompertz	31.00	140.50	171.50	38.2	147.5	185.7	7.33	3.15	4.18	
Generalised gamma	5.50	84.40	89.90	16.1	95.0	111.1	7.68	3.00	4.68	
Gamma	21.80	104.9	126.70	28.90	112.00	140.90	6.79	2.94	3.85	

AIC: Akaike information criterion, BIC: Bayesian information criterion, TPC: Treatment of physician's choice, PFS: progression free survival, \*1100 was subtracted from the AIC/BIC for ease of interpretation, †600 was subtracted from the AIC/BIC for ease of interpretation, ‡1700 was subtracted from the AIC/BIC for ease of interpretation.

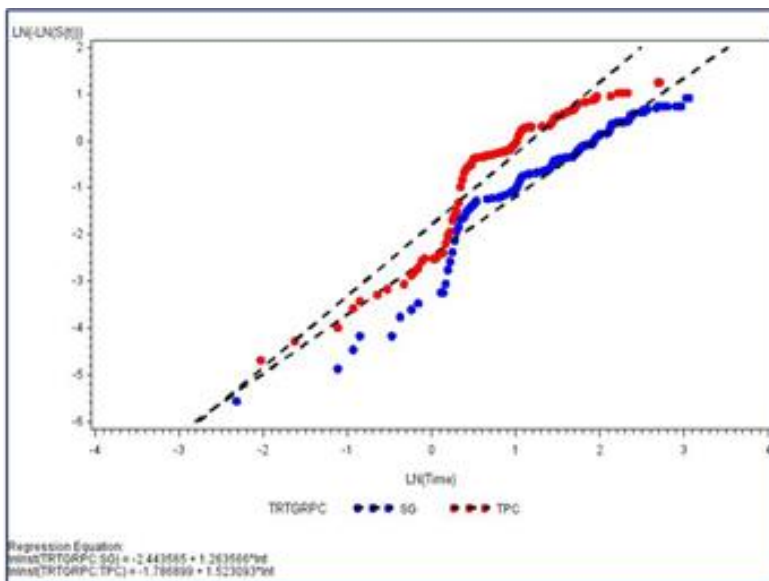
Tabell 36: AIC/BIC verdier for TTD fra ASCENT for intervensjonsarmen og komparatorarmen. (Gilead, innsendt dokumentasjon)

	AIC			BIC			Mean TTD Trodelvy®	Mean TTD TPC	Difference TTD
Distribution	Trodelvy*	TPC†	Total‡	Trodelvy*	TPC†	Total‡			
Weibull	1.4	90.6	92	8.5	97.4	105.9	6.07	2.12	3.95
Log-normal	30.8	123	153.8	37.9	129.7	167.6	7.46	2.44	5.02
Log-logistic	8.1	103	111.1	15.2	109.7	124.9	7.81	2.55	5.26
Exponential	1.4	89.3	90.7	4.9	92.7	97.6	6.12	2.11	4.01
Generalized Gamma	1.8	90.9	92.7	12.4	101.1	113.5	6.12	2.11	4.01
Gompertz	3.4	91.2	94.6	10.5	97.9	108.4	6.19	2.17	4.02
Gamma	0.6	90	90.6	7.6	96.7	104.3	6.13	2.13	4.00

AIC: Akaike information criterion, BIC: Bayesian information criterion, TPC: Treatment of physician's choice, TTD: time to treatment discontinuation \*1360 was subtracted from the AIC/BIC for ease of interpretation, †700 was subtracted from the AIC/BIC for ease of interpretation.



Figur 20: Unsmoothed og smoothed hasard plot av de observerte OS-dataene fra ASCENT



Figur 21: (Log-) kumulative hasard plott av PFS fra ASCENT. Ikke-parallele kurver bryter med PH-antagelsen

Tabell 37: Andel pasienter som er i live fra ASCENT (KM-data OS), og de to mest plausible funksjonsformene, på ulike tidspunkter i den helseøkonomiske modellen.

Funksjonell form	KM-data		Weibull		Log-logistisk	
	SG	TPC	SG	TPC	SG	TPC
6 måneder	79,4 %	56,7 %	77,8 %	58,9 %	77,3 %	55,3 %
12 måneder	49,6 %	23,2 %	50,7 %	26,2 %	49,2 %	24,5 %
24 måneder	20,2 %	6,8 %	16,1 %	3,5 %	21,7 %	7,9 %
3 år	-	-	3,9 %	0,3 %	11,8 %	3,8 %
5 år	-	-	0,1 %	≈0 %	5 %	1,5 %
10 år	-	-	0 %	≈0 %	1,5 %	0,4 %
20 år	-	-	0 %	0 %	0,4 %	0,1 %

## Appendiks 3: Alvorlighetsberegninger

Legemiddelverket benytter en kvantitativ metode for å gradere alvorlighetsgrad beregnet ut i fra dagens behandling med TPC.

Legemiddelverkets beregninger tar utgangspunkt i absolutt prognosetap (APT). APT er det gjennomsnittlige helsetapet målt i udiskonterte kvalitetsjusterte leveår (QALYs) som følge av sykdommen/tilstanden uten den nye behandlingen.

Beregningen av absolutt prognosetap skjer i trinn:

1. Først defineres gjennomsnittsalder ved behandlingsstart i den aktuelle norske pasientgruppen som er under vurdering for det nye behandlingstilbudet. Vi benevner alderen A. Beregning av alder for aktuell pasientpopulasjon er basert på alder i ASCENT-studien, klinikerinnspill og en tidligere metodevurdering for samme populasjon, se kap. 3.1 Gjennomsnittsalder på pasienter som vil være aktuelle for behandling med SG er 56 år.
2. Gjennomsnittlig antall forventede gjenværende QALYs (udiskonterte) beregnes for den generelle befolkningen med samme alder som pasientgruppens gjennomsnittsalder. Vi benevner dette  $QALY_{SA}$ . Vi har brukt dødelighetsdata for den norske befolkningen fra Statistisk sentralbyrå (2019) i beregning av forventet gjenværende levetid for ulike aldre<sup>3</sup>. Dette er kombinert med aldersspesifikke livskvalitetsdata for en gjennomsnittsbefolkning, for beregning av kvalitetsjustert gjenværende levetid for ulike aldre. Vi har brukt norske aldersspesifikke livskvalitetsdata for en gjennomsnittsbefolkning, med britiske befolkningsbaserte EQ-5D-verdsettingstariffer, basert på Stavem et al (2018)<sup>4</sup>. Tabell A 2 viser forventede gjenværende kvalitetsjusterte leveår fordelt etter alder hos gjennomsnittsbefolkningen og er basert på kildene nevnt over.
3. Gjennomsnittlig prognose for den aktuelle norske pasientgruppen beregnes. Prognosen er forventet gjenværende QALYs (udiskonterte) for pasientgruppen med dagens standardbehandling. Vi benevner dette  $P_A$ . Prognosen er basert på simulering av behandling med komparator i den helseøkonomiske modellen i denne metodevurderingen.
4. Det absolutte prognosetapet (APT) er forskjellen mellom forventet antall gjenværende QALYs for den generelle befolkningen med samme alder (punkt 2) og forventet antall gjenværende QALYs for pasientgruppen med dagens standardbehandling (punkt 3).

$$APT = QALY_{SA} - P_A$$

---

<sup>3</sup> SSB. Dødelighetstabeller, 2019 [Available from: <https://www.ssb.no/befolkning/statistikker/dode>.

<sup>4</sup> Stavem K, Augestad LA, Kristiansen IS, Rand K. General population norms for the EQ-5D-3 L in Norway: comparison of postal and web surveys. Health and quality of life outcomes. 2018;16(1):204.

Tabell A 1: Beregnet alvorlighetsgrad

Alder	A	56
Forventede gjenværende QALYs for gjennomsnittspopulasjon uten sykdommen (udiskontert)	QALY <sub>SA</sub>	22,7
Forventet gjenværende QALYs med sykdom uten den nye behandlingen (udiskontert) (prognose)	P <sub>A</sub>	0,6
<b>Antall mistede QALYs som følge av sykdom (absolutt prognosetap)</b>	<b>APT</b>	<b>22,1</b>

Beregning av alvorlighetsgrad ut i fra dagens behandling tilsier et absolutt prognosetap på ca. 22QALY.

### Forventede gjenværende QALYs i den generelle befolkningen.

Tabellen under viser hhv. forventede gjenværende QALYs og (helserelaterte) livskvalitetsvekter fordelt på alder for den generelle befolkningen. Forventede gjenværende QALYs er basert på dødelighetsdata for norsk befolkning fra Statistisk sentralbyrå<sup>5</sup> og de aldersspesifikke livskvalitetsvektene i høyre kolonne.

Legemiddelverket har oppdatert livskvalitetsvektene<sup>6</sup> for den generelle befolkningen med de nylig publiserte normtallene til Stavem et al<sup>7</sup>. Befolkningsutvalget er representativt for hele Norge, og data er av nyere dato enn de tidligere brukte normtallene fra Sverige<sup>8</sup>, men antallet respondenter er lavere. De nye livskvalitetsvektene er som tidligere verdsatt med befolkningsbaserte EQ-5D-tariffer (UK)<sup>9</sup>.

De norske normtallene dekker aldersgruppen fra 19 til 97. Livskvalitetsvektene (verdier i parentes) for aldersgruppene 19-50 år har vi hentet direkte fra Stavem *et al* (16), delt inn i aldersgruppene 19-30 (0,906), 31-40 (0,870), og 41-50 (0,846). Aldersgruppene 51-70<sup>10</sup> (0,811) og 71-80 (0,808) er beregnet med vektet snitt<sup>11</sup> av rådata fra Stavem et al<sup>12</sup>. For aldersgruppen over 80 år bruker vi rådata fra Stavem et al, som gir en vekt på 0,730. Et brattere fall i livskvalitet etter fylte 80 år sammenlignet med fall i livskvalitet mellom 50 og 80 år har støtte i funnene i Tromsøundersøkelsen (T7, upublisert) og i helserelaterte livskvalitetsstudier fra Europa<sup>13</sup>. Legemiddelverket antar som tidligere en noe høyere livskvalitet i aldersgruppen 0 til 19 år og bruker samme påslaget (0,02) for å beregne denne (0,926).

<sup>5</sup> SSB. Dødelighetstabeller [Available from: <https://www.ssb.no/befolkning/statistikker/dode>].

<sup>6</sup> Vi har fulgt samme strategi for beregninger og ekstrapoleringer av de norske normtallene som for de tidligere brukte svenske normtallene.

<sup>7</sup> Stavem K, Augestad LA, Kristiansen IS, Rand K. General population norms for the EQ-5D-3 L in Norway: comparison of postal and web surveys. *Health and quality of life outcomes*. 2018;16(1):204.

<sup>8</sup> Burstrom K, Johannesson M, Diderichsen F. Swedish population health-related quality of life results using the EQ-5D. *Quality of life research : an international journal of quality of life aspects of treatment, care and rehabilitation*. 2001;10(7):621-35.

Sun S, Irestig R, Burstrom B, Beijer U, Burstrom K. Health-related quality of life (EQ-5D) among homeless persons compared to a general population sample in Stockholm County, 2006. *Scand J Public Health*. 2012;40(2):115-25.

<sup>9</sup> Dolan P. Modeling valuations for EuroQol health states. *Medical care*. 1997;35(11):1095-108.

<sup>10</sup> I Stavem *et al* er livskvalitetsvektene i aldersgruppa 51-60 lavere enn for gruppa 61-70. Tilsvarende svingninger er ikke sett i andre studier, og Legemiddelverket har jevnet ut livskvalitetsvektene ved å lage et vektet snitt for hele gruppa.

<sup>11</sup> I rådata er livskvalitetsvektene beregnet i 5-årsintervall; snittet er vektet etter andelen respondenter i hver aldersgruppe.

<sup>12</sup> Stavem- personlig kommunikasjon

<sup>13</sup> Janssen MF, Szende A, Cabases J, Ramos-Goni JM, Vilagut G, Konig HH. Population norms for the EQ-5D-3L: a cross-country analysis of population surveys for 20 countries. *The European journal of health economics : HEPAC : health economics in prevention and care*. 2019;20(2):205-16.

Konig HH, Heider D, Lehnert T, Riedel-Heller SG, Angermeyer MC, Matschinger H, et al. Health status of the advanced elderly in six European countries: results from a representative survey using EQ-5D and SF-12. *Health and quality of life outcomes*. 2010;8:143.

Mangen MJ, Bolkenbaas M, Huijts SM, van Werkhoven CH, Bonten MJ, de Wit GA. Quality of life in community-dwelling Dutch elderly measured by EQ-5D-3L. *Health and quality of life outcomes*. 2017;15(1):3.

Tabell A 2: Forventede gjenværende QALYs og livskvalitetsvekter i den generelle befolkning

Alder	Forventede gjenværende QALYs	Livskvalitetsvekter	Alder	Forventede gjenværende QALYs	Livskvalitetsvekter	Alder	Forventede gjenværende QALYs	Livskvalitetsvekter
0	70,9	0,926	36	38,8	0,870	72	11,6	0,808
1	70,2	0,926	37	37,9	0,870	73	11,0	0,808
2	69,2	0,926	38	37,1	0,870	74	10,4	0,808
3	68,3	0,926	39	36,2	0,870	75	9,8	0,808
4	67,4	0,926	40	35,4	0,870	76	9,2	0,808
5	66,5	0,926	41	34,6	0,846	77	8,7	0,808
6	65,6	0,926	42	33,7	0,846	78	8,1	0,808
7	64,6	0,926	43	32,9	0,846	79	7,5	0,808
8	63,7	0,926	44	32,1	0,846	80	7,0	0,808
9	62,8	0,926	45	31,3	0,846	81	6,5	0,730
10	61,9	0,926	46	30,5	0,846	82	6,0	0,730
11	61,0	0,926	47	29,7	0,846	83	5,6	0,730
12	60,0	0,926	48	28,9	0,846	84	5,2	0,730
13	59,1	0,926	49	28,1	0,846	85	4,9	0,730
14	58,2	0,926	50	27,3	0,846	86	4,5	0,730
15	57,3	0,926	51	26,5	0,811	87	4,1	0,730
16	56,4	0,926	52	25,7	0,811	88	3,8	0,730
17	55,4	0,926	53	25,0	0,811	89	3,5	0,730
18	54,5	0,926	54	24,2	0,811	90	3,2	0,730
19	53,6	0,906	55	23,5	0,811	91	3,0	0,730
20	52,7	0,906	56	22,7	0,811	92	2,8	0,730
21	51,9	0,906	57	22,0	0,811	93	2,6	0,730
22	51,0	0,906	58	21,2	0,811	94	2,4	0,730
23	50,1	0,906	59	20,5	0,811	95	2,2	0,730
24	49,2	0,906	60	19,8	0,811	96	2,0	0,730
25	48,3	0,906	61	19,1	0,811	97	1,8	0,730
26	47,4	0,906	62	18,3	0,811	98	1,8	0,730
27	46,6	0,906	63	17,7	0,811	99	1,6	0,730
28	45,7	0,906	64	17,0	0,811	100	1,5	0,730
29	44,8	0,906	65	16,3	0,811	101	1,5	0,730
30	43,9	0,906	66	15,6	0,811	102	1,4	0,730
31	43,0	0,870	67	14,9	0,811	103	1,3	0,730
32	42,2	0,870	68	14,2	0,811	104	1,0	0,730
33	41,3	0,870	69	13,6	0,811	105	0,8	0,730
34	40,5	0,870	70	12,9	0,811			
35	39,6	0,870	71	12,3	0,808			



## Appendiks 4: Budsjettberegninger

### A.1 Budsjettkonsekvenser

Budsjettkonsekvensene deles i tre:

- Legemiddelkostnader for spesialisthelsetjenesten
- Andre relaterte kostnader for spesialisthelsetjenesten
- Andre relaterte kostnader i helse- og omsorgstjenesten

Legemiddelverket velger å kun beregne de to første scenariene i denne metodevurderingen. Dette er fordi Legemiddelverket mener at beregning av budsjettkonsekvensene av virkningen utover spesialisthelsetjenesten ikke vil være av stor budsjettmessig betydning.

- 1) Legemiddelkostnadene for spesialisthelsetjenesten: Denne analysen inneholder legemiddelkostnader i den aktuelle behandlingslinjen og legemiddelkostnader til etterfølgende behandling
- 2) Andre relaterte kostnader utover legemiddelkostnadene for spesialisthelsetjenesten: Denne analysen tar hensyn til legemiddelkostnader, kostnader til etterfølgende behandling, men også administrasjonskostnader, kostnader knyttet til annet ressursbruk, bivirkningskostnader, og terminale kostnader i denne omgangen.

#### A.1.2 Estimat av antall pasienter som er aktuelle for behandling

Legemiddelverket har estimert et pasientantall som er basert på innspill fra en medisinsk fagekspert med klinisk praksis i et norsk sykehus. Den kliniske eksperten anslår at det er omtrent 50 – 60 nye pasienter årlig som vil være aktuelle for behandling med SG innenfor gjeldende indikasjon. Behandling med SG er indisert til pasienter som har mottatt minst 2 tidligere behandlingslinjer, det er derimot ingen øvre begrensning på antall behandlingslinjer pasienten kan ha mottatt. I ASCENT var median antall tidligere behandlingslinjer 4, noe en medisinsk fagekspert har bekreftet at også vil gjelde for norsk klinisk praksis ved innføring. I de første årene etter innføring, vil SG bli gitt til alle aktuelle pasienter, også de som har mottatt langt flere enn 2 tidligere behandlinger. Etter disse første årene vil alle pasienter med flere enn 2-3 tidligere behandlinger allerede ha fått behandling og nye pasienter vil være aktuelle når de har mottatt 2 tidligere linjer. Antall nye pasienter per år estimeres redusert fra 60 til 50 når alle aktuelle pasienter som har mottatt flere enn to behandlingslinjer har fått SG.

Antall pasienter som forventes å bli behandlet med Trodelvy (SG) samt antall pasienter som forventes å bli behandlet med konkurrerende legemidler i de første fem årene, presenteres i Tabell 1. Dette gjelder for situasjonen der Trodelvy (SG) besluttes å tas i bruk. Dersom legemidlet til vurdering ikke blir tatt i bruk, er antall pasienter som anslått i Tabell 2.

Tabell 1: Antall pasienter som er forventet å bli behandlet med Trodelvy og behandler valg av kjemoterapi over den neste femårs-perioden – dersom Trodelvy tas i bruk.

	År 1	År 2	År 3	År 4	År 5
Trodelvy (SG)	25	60	60	50	50
TPC (eribulin, capecitabin, gemcitabin, vinorelbin)	0	0	0	0	0

Tabell 2: Antall pasienter som er forventet å bli behandlet med Trodelvy og behandler valg av kjemoterapi den neste femårs-perioden – dersom Trodelvy IKKE tas i bruk.

	År 1	År 2	År 3	År 4	År 5
Trodelvy (SG)	0	0	0	0	0
TPC (eribulin, capecitabin, gemcitabin, vinorelbin)	25	60	60	50	50

Pasientantall som Gilead og Legemiddelverket antar er noe forskjellige (se Tabell 1 og Tabell 3). Legemiddelverkets estimat støttes av en medisinsk fagekspert.

Tabell 3: Antall pasienter som Gilead forventer å bli behandlet med Trodelvy over den neste femårs-perioden – dersom Trodelvy tas i bruk.

<b>NORWAY</b>	<b>2022</b>	<b>2023</b>	<b>2024</b>	<b>2025</b>	<b>2026</b>
<b>Trodelvy patients</b>	<b>9</b>	<b>13</b>	<b>21</b>	<b>25</b>	<b>25</b>

### **A.1.3 Estimat av legemiddelkostnad per pasient**

Tabell 4 viser de gjennomsnittlige totale legemiddelkostnadene per pasient som starter behandling i den aktuelle linjen og i etterfølgende linje, hentet direkte fra den helseøkonomiske modellen, for år 1 til 5.

Tabell 4: Legemiddelutgifter gjennomsnittlig per pasient per år – dersom Trodelvy blir tatt i bruk. Udiskonterte tall, i NOK maksimal AUP inkludert mva.

	År 1	År 2	År 3	År 4	År 5
Trodelvy (SG), legemiddelutgift per pasient som starter behandlingen i år 1	795 782	110 146	29 337	4 101	619
Trodelvy (SG), legemiddelutgift per pasient som starter behandlingen i år 2		795 782	110 146	29 337	4 101
Trodelvy (SG), legemiddelutgift per pasient som starter behandlingen i år 3			795 782	110 146	29 337
Trodelvy (SG), legemiddelutgift per pasient som starter behandlingen i år 4				795 782	110 146
Trodelvy (SG), legemiddelutgift per pasient som starter behandlingen i år 5					795 782
TPC (eribulin, capecitabin, gemcitabin, vinorelbin)	0	0	0	0	0

Tabell 5: Legemiddelutgifter gjennomsnittlig per pasient per år – dersom Trodelvy IKKE blir tatt i bruk. Udiskonterte tall, i NOK maksimal AUP inkludert mva.

	År 1	År 2	År 3	År 4	År 5
TPC (eribulin, capecitabin, gemcitabin, vinorelbin), legemiddelutgift per pasient som starter behandlingen i år 1	70 033	416	18	5	2
TPC (eribulin, capecitabin, gemcitabin, vinorelbin), legemiddelutgift per pasient som starter behandlingen i år 2		70 033	416	18	5
TPC (eribulin, capecitabin, gemcitabin, vinorelbin), legemiddelutgift per pasient som starter behandlingen i år 3			70 033	416	18
TPC (eribulin, capecitabin, gemcitabin, vinorelbin), legemiddelutgift per pasient som starter behandlingen i år 4				70 033	416
TPC (eribulin, capecitabin, gemcitabin, vinorelbin), legemiddelutgift per pasient som starter behandlingen i år 5				0	70 033
Trodelvy (SG)	0	0	0	0	0

#### **A.1.4 Budsjettkonsekvenser legemiddelkostnader for spesialisthelsetjenesten**

De følgende beregninger tar hensyn til legemiddelkostnader (SG hvis det får offentlig finansiering, og TPC hvis SG ikke får offentlig finansiering) og kostnader til etterfølgende behandling. Budsjettkonsekvensene er basert på udiskonterte kostnader og inklusjon av merverdiavgift.

Tabell 6: Forventet budsjettvirkning på spesialisthelsetjenestens legemiddelbudsjett av produkt ved aktuell indikasjon (i NOK maksimal AUP, inkludert mva.)

	År 1	År 2	År 3	År 4	År 5
Trodelvy (SG) får offentlig finansiering	19 894 561	50 500 588	55 089 117	48 260 614	47 318 163
Trodelvy (SG) får ikke offentlig finansiering	1 750 828	4 212 382	4 227 383	3 527 804	3 523 875
<b>Budsjettvirkning av anbefaling</b>	18 143 733	46 288 206	50 861 734	44 732 810	43 794 288

Konklusjon budsjettkonsekvenser for spesialisthelsetjenestens legemiddelbudsjett:

Basert på data og antagelser over har det blitt estimert at å behandle aktuelle pasienter med Trodelvy (SG) vil ha en total årlig budsjettkonsekvens på 50 millioner NOK inkludert mva. i det budsjettåret med høyest budsjettvirkning, som er det tredje året etter innføringen. Budsjettberegningene er usikre og forenklete.

## **A.2 Budsjettkonsekvenser totalt for spesialisthelsetjenesten**

Budsjettkonsekvensene totalt for spesialisthelsetjenesten inkluderer konsekvensene for spesialisthelsetjenestens legemiddelbudsjett, som ble beregnet i foregående avsnitt. Under vises beregningen av budsjettkonsekvensene av virkningene på legemiddelkostnader og andre relaterte kostnader utover legemiddelkostnadene til spesialisthelsetjenesten (legemiddelkostnader og kostnader til etterfølgende behandling), som i denne metodevurderingen er administrasjonskostnader, kostnader for oppfølging/monitorering av sykdommen, bivirkningskostnader, og kostnader i forbindelse med livets slutt.

### **A.2.2 Estimat av utgifter per pasient**

Tabell 7 viser de gjennomsnittlige totale kostnadene per pasient hentet direkte fra den helseøkonomiske modellen, for år 1 til 5.

Tabell 7: Utgifter per pasient per år etter kostnadskomponent (legemiddelutgifter og andre relaterte kostnadskomponenter for spesialisthelsetjenesten) – dersom Trodelvy blir tatt i bruk.

	År 1	År 2	År 3	År 4	År 5
Trodelvy (SG) samlede utgifter for spesialisthelsetjenesten per pasient som starter behandlingen i år 1	920 312	147 362	43 291	10 525	4 338
Trodelvy (SG) samlede utgifter for spesialisthelsetjenesten per pasient som starter behandlingen i år 2		920 312	147 362	43 291	10 525
Trodelvy (SG) samlede utgifter for spesialisthelsetjenesten per pasient som starter behandlingen i år 3			920 312	147 362	43 291
Trodelvy (SG) samlede utgifter for spesialisthelsetjenesten per pasient som starter behandlingen i år 4				920 312	147 362
Trodelvy (SG) samlede utgifter for spesialisthelsetjenesten per pasient som starter behandlingen i år 5					920 312
TPC (eribulin, capecitabin, gemcitabin, vinorelbin)	0	0	0	0	0

Tabell 8: Utgifter per pasient per år etter kostnadskomponent (legemiddelutgifter og andre relaterte kostnadskomponenter for spesialisthelsetjenesten) – dersom Trodelvy IKKE blir tatt i bruk.

	År 1	År 2	År 3	År 4	År 5
TPC (eribulin, capecitabin, gemcitabin, vinorelbin) samlede utgifter for spesialisthelsetjenesten per pasient som starter behandlingen i år 1	164 795	16 372	4 557	2 045	1 137
TPC (eribulin, capecitabin, gemcitabin, vinorelbin) samlede utgifter for spesialisthelsetjenesten per pasient som starter behandlingen i år 2		164 795	16 372	4 557	2 045
TPC (eribulin, capecitabin, gemcitabin, vinorelbin) samlede utgifter for spesialisthelsetjenesten per pasient som starter behandlingen i år 3			164 795	16 372	4 557
TPC (eribulin, capecitabin, gemcitabin, vinorelbin) samlede utgifter for spesialisthelsetjenesten per pasient som starter behandlingen i år 4				164 795	16 372
TPC (eribulin, capecitabin, gemcitabin, vinorelbin) samlede utgifter for spesialisthelsetjenesten per pasient som starter behandlingen i år 5					164 795
Trodelvy (SG)	0	0	0	0	0

### A.2.3 Budsjettvirkninger totalt for spesialisthelsetjenesten

Tabell 9: Forventet budsjettvirkning totalt for spesialisthelsetjenesten dersom Trodelvy tas i bruk til aktuell indikasjon.

	År 1	År 2	År 3	År 4	År 5
<b>Trodelvy tas i bruk:</b>	23 007 798	58 902 768	65 142 717	57 717 896	56 721 073
Hvorav: Legemiddelkostnader for spesialisthelsetjenesten	19 894 561	50 500 588	55 089 117	48 260 614	47 318 163
Hvorav: Andre relaterte kostnader for spesialisthelsetjenesten	3 113 237	8 402 180	10 053 600	9 457 283	9 402 910
<b>Minus:</b>					
<b>Trodelvy tas ikke i bruk</b>	4 119 874	10 296 993	10 983 927	9 546 585	9 482 866
Hvorav: Legemiddelkostnader for spesialisthelsetjenesten	1 750 828	4 212 382	4 227 383	3 527 804	3 523 875
Hvorav: Andre relaterte kostnader for spesialisthelsetjenesten	2 369 047	6 084 611	6 756 544	6 018 781	5 958 992
<b>= Budsjettvirkning av anbefaling</b>	18 887 924	48 605 775	54 158 790	48 171 312	47 238 206

Kostnadene i spesialisthelsetjenesten utover legemiddelkostnadene dersom Trodelvy får offentlig finansiering er små sammenlignet med legemiddelkostnadene som undersøkes.

Konklusjon budsjettkonsekvenser for helse- og omsorgstjenesten samlet:

Basert på data og antagelser over har det blitt estimert at å behandle aktuelle pasienter med Trodelvy (sacituzumab govitecan) vil ha en total årlig budsjettkonsekvens rundt 54 millioner NOK inkludert mva. i det året med størst budsjettvirkning, som er det tredje året etter innføring. Budsjettberegningene er usikre og forenklete.

## VEDLEGG: Kommentarer fra Gilead Sciences AS, leverandør av Trodelvy

### Overordnet innspill

Generelt mener vi at rapporten er godt skrevet og fanger mange av de viktige elementene på en relevant måte. Som vedlegget viser finnes det langtidsoverlevende, som trekker i retning av log-logistisk overlevelseskurve, og spesielt med toårsdataene vises det tydelig at en Weibull-kurve vil undervurdere forventet overlevelse i betydelig grad.

### Konstruktivt innspill 1

Ascent-studien omfattet innhenting av livskvalitet i selve studien, hvilket vanligvis er sett på som en styrke, som også nevnt av Legemiddelverket selv. De progresjonsfrie behandlingsspesifikke nyttevektene var ulike, til fordel for Trodelvy. Legemiddelverket argumenterer så for at det er usikkerhet gjennom mulig bias gjennom åpent studiedesign, og beslutter på bakgrunn av denne usikkerheten å sette disse nyttevektene like, uten at det er ført noen argumentasjon for hvorfor de skal være like. I tillegg til dette legges så til nyttetap knyttet til grad 3+ bivirkninger i analysen, selv om det er all mulig grunn til å tro at disse nyttetapene allerede er fanget opp gjennom de pasientrapporterte nyttevektene.

Forskjellen i pasientnytte mellom de to behandlingsarmene under progresjonsfri overlevelse var basert på statistisk signifikant faktisk målte forskjeller i ASCENT-studien. Behandlingsavslutning grunnet bivirkninger var ganske lik mellom armene, omtrent 5%, noe som indikerer at forskjellen kommer fra den betydelig forbedrede responsen på behandling med Trodelvy sammenlignet med komparator. Objektiv responsrate for Trodelvy var 31,1% for Trodelvy mot 4,2% for komparator. En signifikant høyere andel Trodelvy pasienter opplevde redusert kreftbyrde sammenlignet med pasienter behandlet med komparator.

Gilead er her uenig med Legemiddelverkets vurdering, og vi mener Legemiddelverkets posisjon savner saklig grunnlag.

### Konstruktivt innspill 2

Det er velkjent at sykehusene benytter såkalt vial deling ved pasientbehandling ute i klinikkene, for å utnytte ressursene best mulig. Dess større pasientgrupper, dess enklere er dette å få til. Legemiddelverket antyder at bruken av Trodelvy vil øke noe over tid, og i den sammenheng mener Gilead at det er usannsynlig at det ikke vil forekomme noe vial deling, slik kliniske eksperter også bekrefter. Det er således etter vårt syn for konservativt å sette vial deling til null, og dette overdriver forventede kostnader til behandling med Trodelvy.

### Konstruktivt innspill 3

Legemiddelverket regner med merverdiavgift når budsjetteffekt vurderes. Sykehusene betaler ikke merverdiavgift, og når en situasjon der en sammenligner budsjettkonsekvenser med og uten innføring av nytt legemiddel, vil det å ta med merverdiavgift overdrive budsjetteffekten. Se

<https://www.helsedirektoratet.no/tema/finansiering/andre-finansieringsordninger/noytral-merverdiavgift-for->

[helseforetak/Veiledningstekster%20n%C3%B8ytral%20merverdiggavgift.pdf/\\_attachment/inline/50e60ee0-47f7-49e7-952d-12edcb1d3a91:048d58a0f40962d143fc6d2c28b6a489737d86a0/Veiledningstekster%20n%C3%B8ytral%20merverdiggavgift.pdf](helseforetak/Veiledningstekster%20n%C3%B8ytral%20merverdiggavgift.pdf/_attachment/inline/50e60ee0-47f7-49e7-952d-12edcb1d3a91:048d58a0f40962d143fc6d2c28b6a489737d86a0/Veiledningstekster%20n%C3%B8ytral%20merverdiggavgift.pdf) og <https://www.ssb.no/helse/artikler-og-publikasjoner/lavere-kostnader-pa-grunn-av-momsfritak>

## VEDLEGG

Mougalian et al; Clinical benefit of treatment with eribulin mesylate for metastatic triple-negative breast cancer: Long-term outcomes of patients treated in the US community oncology setting; Cancer Medicine. 2018;7:4371–4378.