

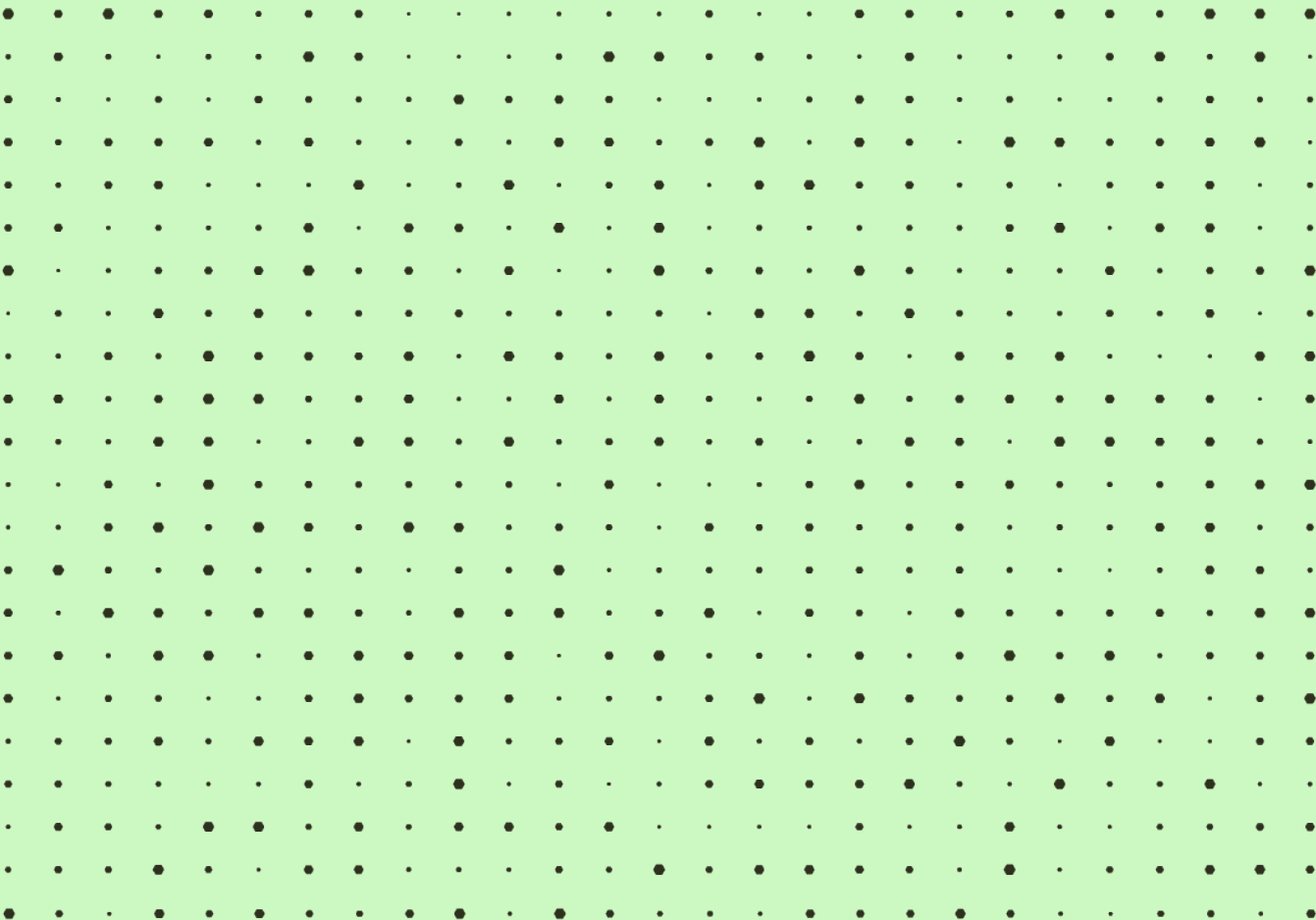
Metodevurdering av enkeltlegemiddel finansiert i spesialisthelsetjenesten

Sacituzumabgovitekan (Trodelvy)

til behandling av voksne pasienter med inoperabel eller metastatisk hormonreseptor (HR)-positiv, HER2-negativ brystkreft som har fått endokrinbasert behandling og minst to ytterligere systemiske behandlinger i avansert setting.

ID2023_026

19.04.2024



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.

Før et nytt legemiddel kan tas i bruk i spesialisthelsetjenesten, må det foreligge en beslutning om innføring av Beslutningsforum. Dette er et beslutningsorgan satt sammen av direktørene for de regionale helseforetakene. Beslutningsforum tar den endelige avgjørelsen om innføring av nye legemidler i spesialisthelsetjenesten etter en samlet vurdering av de tre prioriteringskriteriene nytte, ressursbruk og alvorlighet. Direktoratet for medisinske produkter (DMP) rolle er å gjennomføre metodevurderinger som belyser prioriteringskriteriene ved den aktuelle bruken. Metodevurderingen inngår som del av beslutningsgrunnlaget til Beslutningsforum.

Legemidlets rettighetshaver har ansvar for å sende inn nødvendig dokumentasjon til DMP før metodevurdering, i henhold til bestilling fra Bestillerforum. DMP kan gi veiledning til legemiddelfirmaet.

Nytten måles ved hvor mange gode leveår den nye behandlingen i gjennomsnitt gir for pasienter i den aktuelle pasientgruppen sammenliknet med relevant behandlingspraksis. Med et godt leveår menes et år med "perfekt" helse, dvs. helt uten sykdom/plager, på fagspråket definert som et kvalitetsjustert leveår (1 QALY). Dette er en standardisert beregningsmetode som gjør det mulig å sammenligne nytten av ulike behandlinger som brukes mot ulike sykdommer.

Ressursbruk beregnes med utgangspunkt i gjennomsnittlig legemiddelkostnad og øvrig ressursbruk i helse- og omsorgstjenesten, sammenliknet med relevant behandlingspraksis.

Alvorlighet måles ved hvor mange gode leveår pasienter i den aktuelle gruppen i gjennomsnitt taper ved fravær av behandlingen som vurderes.

DMP vurderer det innsendte datagrunnlaget for kliniske utfall, alvorlighet, angitt ressursbruk, forutsetninger for analysen og de presenterte analyseresultater. DMP kan ved behov innhente tilleggsopplysninger hos legemidlets rettighetsinnehaver, det kliniske fagmiljøet og brukere, og kan foreta egne beregninger av kostnader og kostnadseffektivitet. DMP vurderer ikke forholdet mellom effekt og sikkerhet (nytte-risiko-balansen). Dette utredes av det europeiske legemiddelbyrået (EMA) under prosedyren for markedsføringstillatelse.

DMP har ikke beslutningsmyndighet i systemet for Nye metoder, men metodevurderingsrapportene inngår i beslutningsgrunnlaget til Beslutningsforum. Sykehusinnkjøp HF forhandler pris på nye legemidler i Nye metoder. Prisen for et legemiddel påvirker kostnaden for behandling, og dermed kostnaden per kvalitetsjusterte leveår. Hvor mye samfunnet er villig til å betale for et kvalitetsjustert leveår henger sammen med alvorlighetsgraden til sykdommen.

Noe av informasjonen i DMPs rapporter kan være taushetsbelagt. DMP 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 DMPs hjemmeside (www.DMP.no).

Forenklet oppsummering

Hvorfor gjør vi metodevurderinger?

Metodevurdering av legemidler er et viktig verktøy for å sikre forsvarlig og rettferdig bruk av samfunnets ressurser. Stortinget har bestemt hvilke kriterier som skal ligge til grunn for prioriteringer i helsevesenet. En metodevurdering belyser prioriteringskriteriene alvorlighet, nytte og ressursbruk ved å ta i bruk en ny behandling blant norske pasienter.

Det europeiske legemiddelbyrået (EMA) har fra før vurdert at Trodelvy har en nytte som sannsynligvis overstiger risikoen ved bruk. I metodevurderingen er det relativ nytte og merkostnad av Trodelvy, sammenlignet med dagens behandling i Norge, som blir undersøkt. Nyten måles ved hvor mange «gode leveår»¹ den nye behandlingen i gjennomsnitt gir for pasienter sammenlignet med dagens behandling. «Merkostnad» inkluderer legemiddelkostnad og øvrig ressursbruk i helse- og omsorgstjenesten knyttet til ny behandling sammenlignet med dagens behandling.

DMPs metodevurdering tar utgangspunkt i dokumentasjon innsendt av legemiddelselskapet Gilead.

Hva er Trodelvy?

Trodelvy er et legemiddel til behandling av pasienter med hormonreseptor (HR) positiv/human epidermal vekstfaktor reseptor (HER2) 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 infusjon (drypp i en blodåre) på sykehus tre ganger per måned. Behandlingen gis så lenge den virker og tåles av pasienten.

Hvor alvorlig er sykdommen?

Pasienter som har brystkreft med spredning, lever kortere og har en dårligere livskvalitet sammenlignet med den generelle befolkningen i Norge. Pasienter med brystkreft som har spredt seg har også en dårligere prognose enn brystkreftpasienter totalt sett, og sykdommen kan som regel ikke helbredes.

Hvem kan få behandling med Trodelvy hvis legemidlet innføres i norske sykehus?

Denne metodevurderingen gjelder voksne pasienter:

- med HR-positiv/HER2-negativ brystkreft som har spredt seg til andre deler av kroppen og ikke kan opereres vekk, og
- som har forsøkt en behandling med hormonterapi og minst to tidligere behandlinger med cellegift for sykdommen.

Dette utgjør opptil 300 pasienter i året i Norge.

Hvordan er nytten av Trodelvy undersøkt?

Den generelle nytten av, og risikoen ved, behandling med Trodelvy ved brystkreft med spredning er undersøkt i kliniske studier. I hovedstudien ble pasientene tilfeldig valgt ut til å få behandling enten med Trodelvy eller med ulike typer cellegift. I studien så man på hvor lenge pasientene i hver gruppe lever uten sykdomsutvikling, hvor lenge pasientene lever totalt sett, hvordan behandlingen påvirker livskvalitet og hvilke bivirkninger pasientene opplever. Resultatene viser at pasientene som fikk behandling med Trodelvy levde lengre uten tilbakefall av sykdommen enn pasienter som fikk cellegift. I «typiske tilfeller» (median) levde pasientene som ble behandlet med Trodelvy 5,5 måneder uten tilbakefall mot 4 måneder

¹ På fagspråket heter det «kvalitetsjustert leveår»

for de som fikk cellegift. Pasientene som ble behandlet med Trodelvy levde også totalt sett lengre enn de som ble behandlet med cellegift. I «typiske tilfeller» (median) levde pasientene som ble behandlet med Trodelvy 15,4 måneder mot 11,2 måneder for de som fikk cellegift. Det ser ut til å være litt flere bivirkninger ved behandling med Trodelvy enn ved behandling med cellegift.

Legemiddelfirmaet har laget en modell for å beregne hvordan behandling med Trodelvy påvirker sykdommen og livskvaliteten til personer med HR-positiv/HER2-negativ brystkreft med spredning. Modellen prøver å forutsi hva slags nytte behandlingen har så lenge pasientene lever.

DMPs vurdering av dokumentasjonen

I dag behandles aktuelle pasienter i Norge med ulike typer cellegift. Derfor er dette sammenligningsgrunnlaget når vi skal vurdere nytten av Trodelvy for norske pasienter. Det er en styrke at sammenligningsgrunnlaget i hovedstudien for Trodelvy også var cellegift. DMP har vurdert den kliniske dokumentasjonen og beregningsmodellen som legemiddelfirmaet har levert.

Dokumentasjonen er av god kvalitet, og er egnet for metodevurderingen. DMP mener det er noen utfordringer ved å vurdere hvilken nytte behandling med Trodelvy vil ha for norske pasienter. Dette er fordi det ikke finnes data på hvilken effekt Trodelvy vil ha på å hindre tilbakefall av sykdom og/eller død når den gis etter behandling med Enhertu, et annet legemiddel som gis til brystkreftpasienter.

Hva koster behandling med Trodelvy?

Det koster om lag 128 000 kroner, inkludert merverdiavgift, for en måneds legemiddelbehandling med Trodelvy. Behandlingen kan gis så lenge den virker og tåles av pasienten. Beregningsmodellen inkluderer også kostnader knyttet til administrasjon av legemidlene, oppfølging hos spesialist, håndtering av bivirkninger og annen støttebehandling, slik som granulocyt-stimulerende faktor.

Det foreligger rabatterte priser for flere av legemidlene som inngår i analysen. Rabattene er unntatt offentlighet etter ønske fra legemiddelfirmaene. Merkestnad for Trodelvy sammenliknet med cellegift med disse konfidensielle prisene, vil komme frem i et separat dokument som oversendes til aktører med tjenstlig behov for denne informasjonen.

Hva er forholdet mellom nytte og kostnad?

For å kunne vurdere relativ nytte og kostnad må vi beregne og sammenligne effekt og kostnad ved behandling med Trodelvy og effekt og kostnad av dagens standardbehandling. Dette presenteres som hvor mye det koster at pasientene skal vinne et «godt leveår»² ved behandling med Trodelvy sammenliknet med dagens behandling. 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. Det er alltid færre «gode leveår» enn antall år pasienten faktisk lever siden de som har en sykdom sjelden vil ha perfekt livskvalitet.

Dokumentasjonen tyder på at pasienter som behandles med Trodelvy lever lenger, men at det er flere bivirkninger ved behandling med Trodelvy enn ved behandling med cellegift. Effekten er god i oppfølgingsperioden i den kliniske studien, men det er fortsatt knyttet litt usikkerhet til langtidsoverlevelse. Det må vi ta hensyn til når vi vurderer forholdet mellom nytte og kostnad.

Vi har beregnet at kostnaden for et «godt leveår» ved behandling med Trodelvy, vil være rundt 3 400 000 kroner. Beregningene viser at Trodelvy kan gi 0,20 flere «gode leveår» sammenliknet med kjemoterapi.

² På fagspråket heter det «kvalitetsjustert leveår»

Hvem avgjør om Trodelvy skal tas i bruk?

DMPs rolle i evalueringen av sykehusmedisiner er å gi et estimat på forholdet mellom nytte og kostnad, altså kostnaden for et «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.

Sammendrag

Metode

Metodevurdering av legemiddelet sacituzumabgovitekan (Trodely). Direktoratet for medisinske produkter (DMP) har gjennom en helseøkonomisk analyse vurdert prioriteringskriteriene alvorlighet, nytte og ressursbruk, samt usikkerhet i dokumentasjonen og budsjettkonsekvenser. Det europeiske legemiddelbyrået (EMA) har vurdert at sacituzumabgovitekan har en nytte som overstiger risikoen ved bruk, og Europakommisjonen har utstedt utvidelse av markedsføringstillatelsen til den aktuelle indikasjonen. For metodevurderingen er det relativ nytte og merkostnad av den nye metoden sammenlignet med dagens behandlingsalternativ i norsk klinisk praksis som er relevant. DMPs vurdering tar utgangspunkt i dokumentasjon innsendt av Gilead.

Oversikt over metodevurderingen	
Bestilling	ID2023_026: En hurtig metodevurdering med en kostnad-nytte-vurdering (løp C) gjennomføres ved Statens legemiddelverk ³ for sacituzumabgovitekan (Trodely) til behandling av inoperabel eller metastatisk HR+, HER2-negativ brystkreft hos voksne som tidligere har mottatt endokrinbasert behandling og minst to ytterligere systemiske behandlinger for metastatisk sykdom.
Legemiddelfirma	Gilead Sciences
Preparat	Trodely
Virkestoff	Sacituzumabgovitekan (SG)
ATC-kode	L01FX17
Aktuell indikasjon	Trodely som monoterapi er indisert til behandling av voksne pasienter med inoperabel eller metastatisk hormonreseptor (HR)-positiv, HER2-negativ brystkreft som har fått endokrinbasert behandling og minst to ytterligere systemiske behandlinger i avansert setting
Virkningsmekanisme	Sacituzumabgovitekan (SG) består av et antistoff bundet til legemiddelet SN-38 via en linker (antistoff-legemiddelkonjugat [ADC]). Antistoffet gjenkjenner og binder seg til TROP-2, et protein som uttrykkes på overflaten til mange brystkreftceller. Når SG bindes til TROP-2 tas medisinen opp av cellen (internaliseres) og SN-38 frigis. SN-38 bindes seg til og blokkerer topoisomerase I, et enzym som er involvert i kopiering av DNA nødvendig for celledeling. Ved å blokkere dette enzymet hindres kreftcellene fra å dele seg og de vil etter hvert dø.
Dosering	10 mg/kg kroppsvekt, administrert som intravenøs infusjon én gang i uken på dag 1 og dag 8 i behandlingssykluser på 21 dager. Behandling skal fortsette frem til sykdomsprogresjon eller uakseptabel toksisitet.
Helseøkonomisk analyse vurdert av DMP	Ja ☒ Type: Kostnad-per-QALY Nei ☐

³ Statens legemiddelverk ble Direktoratet for medisinske produkter 01-01-2024.

Rabatterte legemiddelpriser	Det foreligger forhandlede rabatterte legemiddelpriser på et eller flere av legemidlene i analysen. Resultater basert på disse konfidensielle prisene vil fremkomme i et separat dokument som oversendes til aktører med tjenstlig behov for denne informasjonen.
-----------------------------	---

Sykdom

Inoperabel eller metastatisk HR-positiv, HER2-negativ brystkreft som har fått minst to tidlige linjer med systemisk behandling	
Om sykdommen	Brystkreft rammer først og fremst kvinner over 50 år, og median alder ved diagnostetidspunkt er 62 år. Omtrent 70 % av alle brystkreftpasienter er HR-positiv/HER2-negativ. Lokalavansert og inoperabel/metastatisk brystkreft er de mest avanserte formene, og tilsvarer i hovedsak kreft i stadium III og IV. Det finnes ingen kurativ behandling ved inoperabel/metastatisk brystkreft, og prognosen er dårlig for disse pasientene. For perioden 2018–2022 var fem års relativ overlevelse 39,1 % for pasienter med fjernspredning.
Pasientgrunnlag i Norge	Norske medisinske fageksperter som har gitt innspill til metoden, anslår at opptil 300 pasienter årlig kan være aktuelle for behandling med SG. Medisinske fageksperter kommenterer samtidig at dette anslaget kan være noe høyt gitt at SG benyttes i 3.-4. linje etter kjemoterapi, men at de ikke har et mer eksakt estimat.
Behandling i norsk klinisk praksis	Inoperabel/metastatisk brystkreft behandles individuelt. Aktuelle behandlingsformer er strålebehandling, endokrin behandling samt annen målrettet behandling og kjemoterapi. Pasienter som er aktuelle for behandling med SG vil som oftest ha fått CDK4/6 hemmer, deretter to linjer med kjemoterapi etterfulgt i noen tilfeller av tillegg med trastuzumab derukstekan (T-DXd; Enhertu). SG vil som hovedregel plassere seg etter trastuzumab derukstekan (T-DXd; Enhertu) i norsk klinisk praksis og være aktuell som behandling i 3.-5. linje. Dagens standardbehandling for disse pasientene er kjemoterapi, og flere ulike regimer kan være aktuelle.

Helseøkonomisk analyse

Beskrivelse av den helseøkonomiske analysen DMP har lagt til grunn	
Populasjon	Pasienter med inoperabel eller metastatisk HR-positiv, HER2-negativ brystkreft som har fått endokrinbasert behandling og minst to ytterligere systemiske behandlinger i avansert setting
Intervensjon	Sacituzumabgovitekan (SG)
Komparator	Behandlers valg av kjemoterapi (TPC)
Utfall	QALYs, leveår, ressursbruk
Hovedkilde til effektdata	TROPiCS-02 (IMMU-132-09): Kontrollert, randomisert, åpen, internasjonal, fase 3 studie
Analyseperspektiv	Helsetjenesteperspektiv
Tidshorisont	Livstid, tilsvarende 30 år

DMP har vurdert innsendt helseøkonomisk analyse fra Gilead og forutsetningene for denne. DMP har gjennomført egne analyser med utgangspunkt i denne. Resultatene fra analysen DMP mener er mest sannsynlig, er presentert i tabellen under. Resultater vises per pasient, basert på diskonterte tall og maksimal AUP uten mva. for alle legemidler som inngår i analysen.

	Sacituzumabgovitekan	TPC	Differanse
Totale kostnader (NOK)	995 568	301 896	693 672
Totale QALYs	1,21	1,00	0,20
Totale leveår	1,64	1,37	0,27
Merkostnad (NOK) per vunnet QALY			3 434 020
Merkostnad (NOK) per vunnet leveår			2 559 675

Vurdering av prioriteringskriteriene, budsjettkonsekvenser og usikkerhet ved innføring av den nye metoden

DMPs vurdering av nytte:

Effekt og sikkerhet av SG sammenlignet med behandlers valg av kjemoterapi (TPC: eribulin, vinorelbin, kapcitabin, gemcitabin) til behandling av metastatisk brystkreft er dokumentert i den åpne, randomiserte fase 3 studien TROPiCS-02. Studien inkluderte 543 pasienter. Basert på innspill fra medisinske fageksperter har DMP konkludert med at TPC er relevant komparator.

Resultatene fra studien viste at SG forlenger median overlevelse med 3,3 måneder sammenlignet med TPC. Overlevelsedata er modne med en median OS på 14,5 (KI: 13,0 – 16,0) måneder i SG armen sammenlignet med 11,2 (KI: 10,2 – 12,6) måneder i TPC armen.

En subgruppeanalyse viser en numerisk bedre respons i pasientgruppen som har fått behandling med CDK4/6 hemmer i mindre enn 12 måneder (definert som «fast progressors» av Gilead) sammenlignet med pasientgruppen som har fått behandling med CDK4/6 hemmer i mer enn 12 måneder. DMP bemerker at studien var ikke designet med nødvendig statistisk styrke for å kunne påvise effektforskjeller mellom ulike subgrupper. De to subpopulasjonene er også heterogene, spesielt med tanke på tidligere behandlinger og antall tidligere behandlingslinjer, og det skilles ikke på seponering på grunn av progresjon versus andre årsaker til at behandlingen ble avsluttet etter mindre enn 12 måneder. Medisinske fageksperter har spilt inn at de ikke kommer til å skille på disse to subgruppene i norsk klinisk praksis. Basert på dette, har ikke DMP belyst denne subgruppen ytterligere.

I DMPs hovedanalyse estimeres det at pasienter som behandles med SG i gjennomsnitt får 0,20 flere gode leveår (QALY) sammenlignet med pasienter som behandles med TPC. SG gjør at pasientene lever lengre.

De vanligste behandlingsrelaterte uønskede hendelsene for pasienter behandlet med SG var neutropeni, diaré, kvalme, alopecia, fatigue og anemi. Resultater fra TROPiCS-02 viser at SG har høyere forekomst av bivirkninger enn kjemoterapi. De medisinske fagekspertene erfarer at SG ikke er veldig forskjellig fra kjemoterapi, dvs. bivirkninger og toksisitet som stammer fra kjemoterapi ser ikke ut til å bli redusert ved behandling med SG. DMP benytter samlede nyttevekter og har valgt å inkludere nytteetap knyttet til grad 3/4 av uønskede hendelser som forekom i flere enn 5 % av pasientene i hovedanalysen.

DMPs vurdering av ressursbruk:

Legemiddelkostnaden for en måneds behandling med SG er om lag 102 000 NOK, basert på maksimal AUP uten mva. I den helseøkonomiske analysen er det også inkludert kostnader forbundet med administrasjon, monitorering/oppfølging, håndtering av uønskede hendelser og kostander for palliativ behandling. Gjennomsnittlig total legemiddelkostnad for et behandlingsløp med SG er ca. 640 000 NOK per pasient (diskontert). Dette er 600 000 NOK mer per pasient sammenlignet med totalkostnadene estimert for behandling med komparator (TPC: eribulin, vinorelbin, kapcitabin, gemcitabin).

DMP har estimert at merkostnad for SG sammenliknet med komparator (TPC: eribulin, vinorelbin, kapcitabin, gemcitabin) basert på maksimal AUP uten mva. for alle legemidler som inngår i analysen er: 3,4 mill NOK per vunnet kvalitetsjusterte leveår (QALY)
2,6 mill NOK per vunnet leveår

DMPs vurdering av alvorlighet:

Alvorlighetsgraden kan påvirke om kostnadene vurderes å stå i rimelig forhold til nytten av behandlingen. DMP har beregnet at HR-positiv, HER2-negativ metastatisk brystkreft for denne populasjonen behandlet med kjemoterapi har et absolutt prognosetap (APT) på ca. 18-22 QALY.

DMPs vurdering av budsjettvirkninger:

DMP har estimert at budsjettvirkningen for sykehusene ved å ta i bruk SG ved behandling av inoperabel eller metastatisk HR-positiv, HER2 negativ brystkreft vil være om lag 225 millioner NOK per år i det femte budsjettåret, basert på maksimal AUP med mva. for alle legemidler som inngår i analysen. Budsjettberegningene er usikre og forenklete.

DMPs vurdering av usikkerhet:

TROPiCS-02 studien er godt egnet som dokumentasjonsgrunnlag for en metodevurdering. SG er sammenlignet direkte med relevant komparator (utprøvers valg av kjemoterapi) i en randomisert klinisk studie, og dataene for PFS og OS er modne. Videre vurderer medisinske fageksperter at pasientene i TROPiCS-02 er representative for aktuelle norske pasienter. DMP vurderer derfor at det er liten usikkerhet

i estimatet for relativ effekt mellom SG og dagens behandling i den perioden studien varte (ca. 35 måneder). Modne data reduserer også usikkerheten i ekstrapoleringen av PFS og OS. Medisinske fageksperter har spilt inn at SG er forventet å plassere seg etter trastuzumab derukstekan (T-DXd; Enhertu) i behandlingssekvensen. Antistoffene trastuzumab og sacituzumab binder seg til ulike antigen på celleoverflaten, henholdsvis HER2 og TROP2, men kjemoterapikomponentene i de to legemidlene binder seg begge til og hemmer topoisomerase 1. Det er foreløpig ikke tilgjengelige data på bruk av SG etter T-DXd i denne populasjonen og det er derfor knyttet usikkerhet til potensielle resistensmekanismer ved bruk av SG i denne spesifikke sekvensen. DMP mener dette er en usikkerhet knyttet til den kliniske nytten av metoden. En medisinsk fagekspert mener dette vil håndteres i klinikken ved at pasienter som opplever kryssresistens raskt vil avslutte behandlingen med SG.

Selv om dokumentasjonen er basert på nokså modne data er IKER betydelig sensitiv for ekstrapolering av OS. DMP har ikke mottatt dokumentasjon som understøtter sannsynlighet for langtidsoverlevende av pasienter behandlet med SG, men det er ikke helt usannsynlig at noen få pasienter fortsatt kan være i live etter 5 år. DMP har håndtert denne usikkerheten i sin analyse ved å benytte «scenario averaging» av to plausible framskrivninger av OS-kurvene.

Det er også usikkerhet knyttet til dosering i klinisk praksis. DMP har derfor belyst en lavere doseintensitet (82,5 %) enn den som ble registrert i den kliniske studien (92 %) i en scenarioanalyse som resulterer i en IKER på om lag 3 200 000 NOK, en endring fra DMP sin hovedanalyse på omtrent -270 000.

Innholdsfortegnelse

FORORD.....	2
FORENKLET OPPSUMMERING.....	4
SAMMENDRAG	7
Metode	7
Sykdom	8
Helseøkonomisk analyse	9
Vurdering av prioriteringskriteriene, budsjettkonsekvenser og usikkerhet ved innføring av den nye metoden	9
INNHALDSFORTEGNELSE	12
LISTE OVER TABELLER.....	15
LISTE OVER FIGURER	17
LOGG.....	18
ORDLISTE	20
1 BAKGRUNN	21
1.1 Oversikt over oppdraget	21
1.1.1 Intervensjon.....	21
1.1.2 Oppdragsramme.....	21
1.2 Inoperabel eller metastatisk HR-positiv, HER2-negativ brystkreft	22
1.3 Behandling av inoperabel eller metastatisk HR-positiv, HER2-negativ brystkreft i norsk klinisk praksis	23
1.4 Forventet plassering av sacituzumabgovitekan (SG) i behandlingsalgoritmen.....	24
2 KLINISK EVIDENSGRUNNLAG	25
2.1 Identifikasjon av relevante kliniske studier	25
2.2 Oversikt over relevante, innsendte studier	26
3 ANALYSEMETODE OG PICO.....	28
3.1 Problemstilling	28
3.2 Helseøkonomisk modell	28

3.3	Pasientpopulasjon.....	30
3.3.1	Innsendt klinisk dokumentasjon.....	30
3.3.2	Innsendt helseøkonomisk modell.....	33
3.3.3	Norsk klinisk praksis	33
3.3.4	DMPs vurdering.....	33
3.4	Intervensjon.....	35
3.4.1	Innsendt dokumentasjon sett i sammenheng med norsk klinisk praksis	35
3.4.2	Implementering av intervensjon i den helseøkonomiske modellen	36
3.4.3	DMPs vurdering.....	36
3.5	Komparator.....	39
3.5.1	Innsendt dokumentasjon sett i sammenheng med norsk klinisk praksis	39
3.5.2	Implementering av komparator(er) i den helseøkonomiske modellen.....	40
3.5.3	DMPs vurdering.....	41
3.6	Kliniske utfallsmål	43
3.6.1	Relativ effekt	43
3.6.2	Uønskede medisinske hendelser.....	51
3.6.3	Livskvalitet	52
3.7	Ressursbruk, kostnader og øvrige input i helseøkonomisk modell	56
3.7.1	Legemiddelkostnader for intervensjon og komparator	56
3.7.2	Andre relevante legemiddelkostnader.....	58
3.7.3	Administrasjonskostnader.....	61
3.7.4	Kostnader ved uønskede hendelser	62
3.7.5	Monitorering og oppfølging	64
3.7.6	Øvrige kostnader	65
4	ANALYSERESULTATER.....	67
4.1	Kostnad-per-QALY analyse	67
4.1.1	Firmaets grunnanalyse	67
4.1.2	DMPs hovedanalyse	67
4.1.3	Analyser av usikkerhet.....	70
4.2	DMPs vurdering av inkrementell kostnadseffektivitetsratio	72
4.3	Alvorlighetsgrad og prognosetap	73
5	BUDSJETTBEREGNINGER	74
5.1	Estimat av antall pasienter aktuelle for behandling med Trodelvy ved HR-positiv, HER2-negativ inoperabel eller metastatisk brystkreft i Norge.....	74
5.2	Estimat av legemiddelkostnad per pasient.....	75
5.3	Budsjettkonsekvenser	75
5.3.1	Budsjettkonsekvenser for spesialisthelsetjenestens legemiddelbudsjett.....	75
5.3.2	Budsjettkonsekvenser for spesialisthelsetjenesten	76
	REFERANSER	78

APPENDIKS 1: UNDERSØKELSER AV PARAMETRISK KURVETILPASNING	80
APPENDIKS 2: DOKUMENTASJON AV LIVSKVALITET	98
APPENDIKS 3: ALVORLIGHETSBEREGNINGER.....	101
APPENDIKS 4: DETALJERTE BUDSJETTBEREGNINGER.....	104

Liste over tabeller

Tabell 1. Intervensjonen denne metodevurderingen gjelder.....	21
Tabell 2. Oppdragsrammen for metodevurderingen.....	22
Tabell 3. Oversikt over innsendte studier relevante for metodevurderingen (kilde: Gilead og (6))	26
Tabell 4. Hovedtrekk ved den helseøkonomiske modellen.	29
Tabell 5. Baseline pasientkarakteristika fra TROPiCS-02 (6, 7)	31
Tabell 6. Oversikt over tidligere behandling for pasientpopulasjonen fra TROPiCS-02 (6, 7)	32
Tabell 7. Pasientkarakteristika som inngår som variabler i den helseøkonomiske modellen (kilde: Gilead).	33
Tabell 8. Karakteristikk ved intervensjon (Kilde: Gilead, (9), medisinske fageksperter)	35
Tabell 9. Karakteristikk ved komparator(er) ((Kilde: Gilead, (10-13) og medisinske fageksperter)	39
Tabell 10. Resultater fra utvalgte endepunkt i TROPiCS-02 studien (kilde: Gilead og (6).	43
Tabell 11. Framskrivning av PFS i Gilead sin grunnanalyse (kilde: innsendt dokumentasjon).	45
Tabell 12. Oversikt over Gilead sin grunnanalyse.	48
Tabell 13. Uønskede hendelser av grad 3/4 med forekomst $\geq 5\%$ som er inkludert i den helseøkonomiske modellen (kilde: Gilead)	52
Tabell 14. Nyttevekter inkludert i Gileads grunnanalyse (Kilde: Gilead)	54
Tabell 15. Nyttevekter inkludert i DMPs hovedanalyse (Kilde: Gilead)	56
Tabell 16. Nyttetap grad 3/4 av uønskede hendelser inkludert i DMPs hovedanalyse (Kilde: Gilead)	56
Tabell 17. Legemiddelkostnader for intervensjon og komparator i den helseøkonomiske analysen. Priser med maksimal AUP uten mva.	57
Tabell 18. Kostnader relatert til etterfølgende behandling, maksimal AUP uten mva.	59
Tabell 19. Fordeling av etterfølgende behandling i Gilead sin grunnanalyse (kilde: TROPiCS-02/Gilead) ..	60
Tabell 20. Kostnader relatert til ko-medisinering, maksimal AUP uten mva.	61
Tabell 21. Administrasjonskostnader inkludert i Gileads grunnanalyse	62
Tabell 22. Forutsetninger i Gileads grunnanalyse for modellering av kostander forbundet med håndtering av bivirkninger (kilde: Gilead).	63
Tabell 23. Totale kostnader relatert til uønskede behandlingsrelaterte hendelser, per pasient, i de to behandlingsarmene (kilde:Gilead)	64
Tabell 24. Forutsetninger i Gileads grunnanalyse for modellering av kostander forbundet med monitorering og oppfølging	64
Tabell 25. Forutsetninger i Gileads grunnanalyse for modellering av kostander forbundet med monitorering og oppfølging.	65
Tabell 26. Kostand ved livets slutfase.	66
Tabell 27. Kostnad per vunnet kvalitetsjusterte leveår (QALY) og per vunnet leveår i firmaets grunnanalyse. Basert på maksimal AUP uten mva. Per pasient. Diskonterte tall.	67
Tabell 28. Enkeltvis virkning på IKER av endringene DMP gjør i Gilead sin grunnanalyse, og som inngår i DMPs hovedanalyse. Basert på maksimal AUP uten mva. Per pasient. Diskonterte tall.	68
Tabell 29. Kostnad per vunne kvalitetsjusterte leveår (QALY) og vunne leveår i DMPs hovedanalyse. Basert på 'scenario averaging' med maksimal AUP uten mva. Per pasient. Diskonterte tall.	69
Tabell 30. DMP sensitivitetsanalyser med utgangspunkt i DMP hovedanalyse	70
Tabell 31. Scenarioanalyser på DMPs hovedanalyse basert på maksimal AUP uten mva.	71
Tabell 32. DMPs beregning av absolutt prognosetap (APT).	73
Tabell 33. Antall nye pasienter de første fem årene lagt til grunn i DMPs budsjettberegninger.	75
Tabell 34. Legemiddelutgifter per pasient for SG og komparator (TPC: eribulin og kapcitabin). Maksimal AUP. inkl. mva. Udiskontert.	75

Tabell 35. Forventet budsjettvirkning på spesialisthelsetjenestens legemiddelbudsjett av Trodelvy til behandling av HR-positiv, HER2-negativ inoperabel eller metastatisk brystkreft (NOK, maksimal AUP inkludert mva.)	76
Tabell 36. Forventet budsjettvirkning på spesialisthelsetjenestens budsjett ved innføring av Trodelvy til behandling av HR-positiv, HER2-negativ inoperabel eller metastatisk brystkreft (NOK, maksimal AUP inkludert mva.)	76
Tabell 37. Dokumentasjon levert av Gilead for vurdering av parametrisk kurvetilpasning av forløpsdata, sett opp mot DMPs retningslinjer	80
Tabell 38. Fit statistics for the standard set of survival models: time to treatment discontinuation (kilde: Gilead)	81
Tabell 39 Fit statistics for the stratified fits of the standard parametric distributions: progression free survival	83
Tabell 40. Fit statistics for the stratified fits of the standard parametric distributions: overall survival	86
Tabell 41. Generelle leveranser av dokumentasjon for livskvalitet, levert av Gilead, sett opp mot DMPs retningslinjer/krav til klinisk dokumentasjon for livskvalitet.....	98
Tabell 42. Generelle leveranser av dokumentasjon for livskvalitet, levert av Gilead, sett opp mot DMPs retningslinjer/krav til beskrivelse av hvordan kliniske data for livskvalitet har blitt implementert i helseøkonomisk modell	98
Tabell 43. Legemiddelutgifter (NOK, maksimal AUP inkludert mva.) per år – dersom Trodelvy blir tatt i bruk	104
Tabell 44. Legemiddelutgifter (NOK, maksimal AUP inkludert mva.) per år – dersom Trodelvy IKKE blir tatt i bruk.	105

Liste over figurer

Figur 1. Behandlingsalgoritme ved inoperabel/metastatisk HER2-negativ brystkreft (3).....	24
Figur 2. Illustrasjon av partitional survival model (kilde: Gilead).....	28
Figur 3. Kaplan-Meier kurver for TTD (kilde: Gilead).	38
Figur 4. Kaplan-Meier kurver for TTD (kilde: Gilead)	42
Figur 5. Kaplan-Meier kurve for PFS i TROPiCS-02, vurdert ved BIRC i ITT populasjonen (kilde: Gilead)	44
Figur 6. Kaplan-Meier kurver for PFS. Kilde: TROPiCS-02	45
Figur 7. Kaplan-Meier kurve for totaloverlevelse i TROPiCS-02 studien (kilde: Gilead)	46
Figur 8. Subgruppe analyse for totaloverlevelse. Datakutt desember 2022. (kilde: Gilead).....	47
Figur 9. Kaplan-Meier kurver for OS med loglogistisk parametrisert kurve benyttet i Gileads grunnanalyse. (Kilde: TROPiCS-02 og Gilead)	48
Figur 10. OS kurve ekstrapolert fra måned 20 med gammafunksjon (Kilde: TROPiCS-02, Gilead). DMPs grunnanalyse reflekterer et gjennomsnitt av estimerte kostander og nytte estimert av framskriving med loglogistisk (som vises i Figur 9) og gammafunksjon.	50
Figur 11. Gjennomsnitt EQ-5D-3L indeks score per behandlingssyklus (kilde: Gilead).	53
Figur 12. Log cumulative hazard plot of SG and TPC from TROPiCS-02 - PFS	82
Figur. 13 Shoenfeld residuals of SG and TPC from TROPiCS-02 - PFS	82
Figur 14. Quantile-Quantile plot of SG and TPC from TROPiCS-02 - PFS	83
Figur 15 Predicted hazard based on the lognormal distribution.	84
Figur 16. The smoothed hazard from TROPiCS-02.....	84
Figur 17. Log cumulative hazard plot of SG and TPC from TROPiCS-02 - OS	85
Figur 18. Shoenfeld residuals of SG and TPC from TROPiCS-02 - OS	85
Figur 19. Quantile-Quantile plot of SG and TPC from TROPiCS-02 – OS.....	86
Figur 20. Diagnostic plots for the exponential distribution - OS.....	87
Figur 21. Diagnostic plots for the Weibull distribution - OS	88
Figur 22. Diagnostic plots for the Gompertz distribution - OS.....	88
Figur 23. Diagnostic plots for the loglogistic distribution - OS.....	89
Figur 24. Diagnostic plots for the lognormal distribution - OS	89
Figur 25. Projected survival curves overlayed the Kaplan-Meier data from TROPiCS-02 - OS	90
Figur 26. Projected survival curves long-term overlayed the Kaplan-Meier data from TROPiCS-02 - OS	90
Figur 27. The smoothed hazard from TROPiCS-02.....	91
Figur 28. Predicted hazard based on the loglogistic distribution.	91
Figur 29. Predicted hazard based on the generalised gamma distribution.	92
Figur 30. Predicted hazard based on the gamma distribution.....	92
Figur 31. Predicted hazard OS – The exponential distribution	93
Figur 32. Predicted hazard OS – The Gompertz distribution	94
Figur 33. Predicted hazard OS – The Weibull distribution	95
Figur 34. Predicted hazard OS – The lognormal distribution.....	96
Figur 35. Predicted hazard based on investigation distributions and smoothed hazard from TROPiCS-02. 97	

Logg

Tidslogg for oppdraget	
Beskrivelse	Dato/antall dager
Tidspunkt for indikasjonsutvidelsen	22-06-2023
Oppdrag gitt av Bestillerforum RHF	20-03-2023
Dokumentasjon mottatt hos DMP	10-10-2023
Medisinske fageksperter rekruttert til saken	18-12-2023
Saken tildelt saksutreder(e)	25-10-2023
Medisinske fageksperter involvert i saken fra og med	20-12-2023
Rapport ferdigstilt	19-04-2024
Total tid hos DMP ⁴	192 dager
Herunder:	
Tid i påvente av opplysninger fra legemiddelfirma	33 dager
Saksbehandlingstid hos DMP⁵	159 dager
Herunder ⁶ :	
Tid i påvente av rekruttering av medisinske fageksperter	69 dager
Tid i kø i påvente av tildeling til saksutreder(e)	15 dager

⁴ Tid fra mottatt dokumentasjon til ferdigstilling av rapport.

⁵ Tid fra mottatt dokumentasjon til ferdigstilling, fratrullet tid i påvente av opplysninger og tilbakemelding fra legemiddelfirma

⁶ Tid i påvente av rekruttering av medisinske fageksperter og tid i kø i påvente av tildeling til saksutreder(e) kan overlappe.

Medisinske fagekspertter rekruttert til oppdraget	
Navn	Tilknytning
Sindre Hesjestad Molvær	Helse Vest
Olav Engebråten	Helse Sør-Øst
Medisinske fagekspertter har bidratt med avklaringer av sentrale forutsetninger i analysen (bl.a. sammenlignende behandling, pasientgrunnlag og overførbarhet av studiedata til norsk klinisk praksis). DMP er ansvarlig for rapportens innhold. Medisinske fagekspertter har ikke vært involvert i noen konsensusprosess eller hatt noen «peer-review» funksjon ved utarbeidelse av rapporten	

DMP		
Navn	Rolle i metodevurderingen	Stillingstittel
Hana Mikami Salyga	Saksutreder	Rådgiver
Anne Jorunn Stokka	Saksutreder	Seniorrådgiver
Beatriz Luís	Saksveileder	Seniorrådgiver
Randi Krontveit	Kvalitetssikring	Seniorrådgiver
Ingrid Albert	Kvalitetssikring	Seniorrådgiver
Hilde Røshol	Kvalitetssikring	Seniorrådgiver
Elisabeth Bryn	Har godkjent endelig rapport	Enhetsleder

Ordliste

Ordliste	
APT	Absolutt prognosetap
AIC	Akaike information criterion
AUP	Apotekenes utsalgspris
BIC	Bayesian information criterion
G-CSF	Granulocytt-stimulerende faktor
HER2	Human epidermal vekstfaktor reseptor 2
HR-positiv	Hormonreseptor-positiv
IKER	Inkrementell kostnadseffektivitetsratio
MVA	Merverdiavgift
OS	Totaloverlevelse
PFS	Progresjonsfri overlevelse
QALY	Kvalitetsjustert leveår
RDI	Relativ doseintensitet
SG	Sacituzumabgovitekan
T-DXd	Trastuzumab derukstekan
TPC	Behandlers valg av kjemoterapi

1 Bakgrunn

1.1 Oversikt over oppdraget

I metodevurderingen vurderes prioriteringskriteriene alvorlighet, nytte og ressursbruk, samt usikkerhet i dokumentasjonen og budsjettkonsekvenser. Det europeiske legemiddelbyrået (EMA) har vurdert at sacituzumabgovitekan (Trodelyv) til behandling av inoperabel eller metastatisk HR-positiv, HER2-negativ brystkreft har en nytte som overstiger risikoen ved bruk, og Europakommisjonen har utstedt markedsføringstillatelse for indikasjonsutvidelsen. For metodevurderingen er det relativ nytte og merkostnad av den nye metoden sammenlignet med dagens behandlingsalternativ i norsk klinisk praksis som er relevant. DMPs vurdering tar utgangspunkt i dokumentasjon innsendt av Gilead Sciences Nordic.

1.1.1 Intervensjon

Tabell 1. Intervensjonen denne metodevurderingen gjelder.

Sakituzumabgovitekan (Trodelyv)	
Indikasjon relevant for metodevurderingen	Trodelyv som monoterapi er indisert til behandling av voksne pasienter med inoperabel eller metastatisk hormonreseptor (HR)-positiv, HER2-negativ brystkreft som har fått endokrinbasert behandling og minst to ytterligere systemiske behandlinger i avansert setting.
Andre godkjente indikasjoner og status i Nye metoder	ID2021_078: Trodelyv som monoterapi til behandling av voksne pasienter med inoperabel eller metastatisk trippelnegativ brystkreft (mTNBC) som har fått to eller flere tidligere systemiske behandlinger, hvorav minst én av dem for avansert sykdom. Besluttet innført 19.06.2023.
Virkningsmekanisme	Sacituzumabgovitekan (SG) består av et antistoff bundet til legemiddelet SN-38 (antistoff-legemiddelkonjugat [ADC]). Antistoffet gjenkjenner og binder seg til TROP-2, et protein som uttrykkes på overflaten til mange brystkreftceller. Når SG bindes til TROP-2 tas medisinen opp av cellen (internaliseres) og SN-38 frigis. SN-38 bindes seg til og blokkerer topoisomerase I, et enzym som er involvert i kopiering av DNA nødvendig for celledeling. Ved å blokkere dette enzymet hindres kreftcellene fra å dele seg og de vil etter hvert dø.
Dosering ved relevant indikasjon	10 mg/kg kroppsvekt, administrert som intravenøs infusjon én gang i uken på dag 1 og dag 8 i behandlingssykluser på 21 dager. Behandling skal fortsette frem til sykdomsprogresjon eller uakseptabel toksisitet.

1.1.2 Oppdragsramme

Tabellen under oppsummerer bestillingen og rammen for metodevurderingen. Metoden er en indikasjonsutvidelse og fikk utvidet markedsføringstillatelse 22-06-2023. Bestillingen er i samsvar med godkjent indikasjon.

Tabell 2. Oppdragsrammen for metodevurderingen.

Oversikt over oppdragsrammen		
Bestilling	ID2023_026: En hurtig metodevurdering med en kostnad-nytte vurdering (løp C) gjennomføres ved Statens legemiddelverk ⁷ for sacituzumabgovitekan (Trodelvy) til behandling av inoperabel eller metastatisk HR+, HER2-negativ brystkreft hos voksne som tidligere har mottatt endokrinbasert behandling og minst to ytterligere systemiske behandlinger for metastatisk sykdom.	
Analysetype	Kostnad-per-QALY, budsjettkonsekvensanalyse	
PICO definert av bestillingen		
	Beskrivelse	Kapittel for utredning
Populasjon	Hele populasjonen omfattet av godkjent indikasjon	Kapittel 3.3
Intervensjon	Sacituzumabgovitekan (SG)	Kapittel 3.4
Komparator	Behandlers valg av kjemoterapi (TPC)	Kapittel 3.5
Utfallsmål	PFS, OS, EQ-5D (QALYs), ressursbruk	Kapittel 0

Innsendt dokumentasjon fra Gilead baserer seg på den randomiserte, internasjonale, multisenter, åpne fase 3 studien TROPiCS-02. Innsendt dokumentasjon og studiedata er av god kvalitet og egnet for en kostnad-per-QALY analyse.

1.2 Inoperabel eller metastatisk HR-positiv, HER2-negativ brystkreft

Brystkreft er ondartede forandringer som oppstår i brystkjertelvevet og den vanligste kreftformen blant kvinner i Norge. I 2022 ble 23 menn og 4 224 kvinner diagnostisert med brystkreft for første gang (1). Sykdommen rammer først og fremst kvinner over 50 år og median alder ved diagnosetidspunkt er 62 år for perioden 2016-2020 (2). Brystkreft er en heterogen sykdom og karakteriseres ved et svært variert forløp; fra raskt voksende tumorer med tidlig fjernmetastasering, til langsomt voksende tumorer som holder seg til brystkjertelen uten å metastasere. Lokalavansert og inoperabel/metastatisk brystkreft er de mest avanserte formene, og tilsvarer i hovedsak kreft i stadium III og IV. Ved metastatisk kreft har kreften spredt seg til andre deler av kroppen, som oftest lunger, lever, hjerne og skjelett. Det finnes ingen kurativ behandling ved metastatisk brystkreft, og prognosen er dårlig for disse pasientene. For perioden 2018–2022 var fem års relativ overlevelse 39,1 % for pasienter med fjernspredning (2), men i angitt periode og etterpå, er det tatt i bruk flere nye typer legemidler for denne gruppen. 92,5 % er fortsatt i live etter 5 år dersom man ser på alle diagnostiserte brystkrefttilfeller uavhengig av stadium (2).

Brystkreft kan kategoriseres i forskjellige subtyper basert på ulike kombinasjoner og uttrykk av hormonreseptor (HR) og human epidermal vekstfaktor reseptor 2 (HER2) på celleoverflaten. Alle nye tilfeller av brystkreft undersøkes i dag for overuttrykk av disse biomarkørene som vil gi informasjon om sykdommen og styre valg av systemisk behandling. Omtrent 70 % av alle brystkreftpasienter er HR-positiv/HER2-negativ (2).

⁷ Statens legemiddelverk ble Direktoratet for medisinske produkter 01-01-2024

Den aktuelle pasientpopulasjonen for denne metodevurderingen omfatter pasienter med inoperabel eller metastatisk HR-positiv, HER2-negativ brystkreft. Medisinske fageksperter har gitt innspill på at opptil 300 pasienter kan være aktuelle for denne metoden.

1.3 Behandling av inoperabel eller metastatisk HR-positiv, HER2-negativ brystkreft i norsk klinisk praksis

Det foreligger et nasjonalt handlingsprogram med retningslinjer for diagnostikk, behandling og oppfølging av pasienter med brystkreft, sist oppdatert januar 2023 (3).

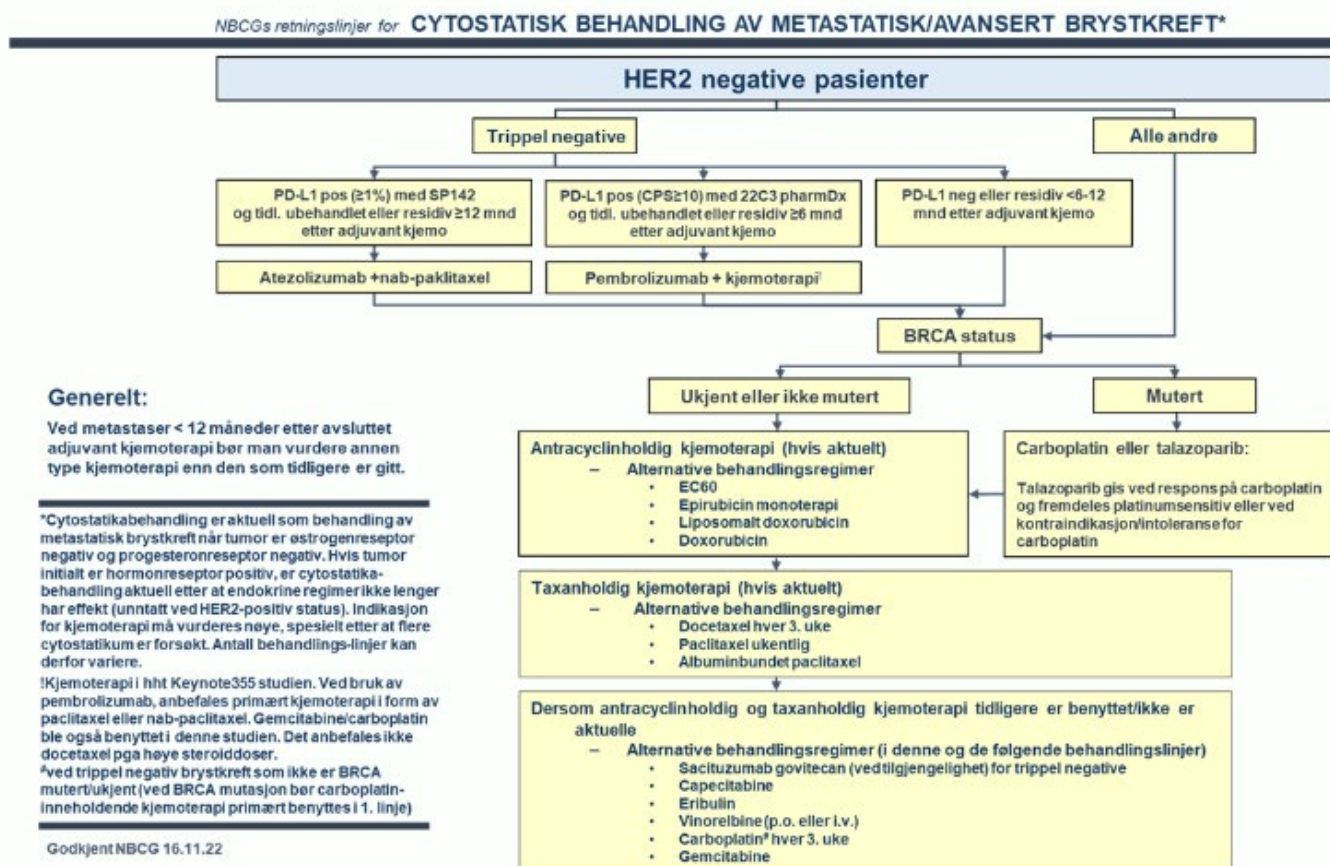
Inoperabel/metastatisk brystkreft behandles individuelt. Aktuelle behandlingsformer er strålebehandling, endokrin behandling samt annen målrettet behandling og kjemoterapi. Målet med systemisk behandling av inoperabel/metastatisk brystkreft er å hindre sykdomsprogresjon og å lindre symptomer med så liten toksisitet som mulig, samt om mulig, forlenge overlevelsen (3).

Retningslinjene beskriver behandling av HER2-negativ (som inkluderer pasientgruppen med HER2-lav brystkreft) metastatisk brystkreft, oppsummert i figuren under.

Behandlingsalgoritmen som skissert i Figur 1 er aktuell for HR-positiv, HER2-negativ inoperabel/metastatisk brystkreft når endokrine regimer ikke lengre har effekt (3). For hovedandelen av HR-positive pasienter («alle andre» i Figur 1) vil endokrin behandling i kombinasjon med CDK4/6-hemmer være førstevalget i metastatisk setting. Etterfølgende behandling vil være en ny runde med endokrin behandling for omtrent 50 % av pasientene, mens den andre halvparten får kjemoterapibehandling. I norsk klinisk praksis er både antracyklinholdige og taksanholdige regimer aktuell i førstelinje kjemoterapi, men hvis pasienten har fått tilbakefall (<1 år) i adjuvant setting med disse regimene så gis ikke samme type kjemoterapibehandling igjen. Ved tilbakefall senere enn et år etter adjuvant kjemoterapi (eller i tilfeller hvor kjemoterapi ikke ble benyttet i adjuvant setting), som gjelder de fleste pasientene, så vil pasientene ved indikasjon for kjemoterapi bli behandlet enten med antracykliner eller taksanholdig kjemoterapi, ofte paclitaxel. Andrelinje kjemoterapibehandling vil variere, og påvirkes av hva pasienten har fått i tidligere linje(r). Merk at figuren ikke har blitt oppdatert etter innføring (01.11.2023) av trastuzumab derukstekan (T-DXd; Enhertu) til behandling av pasienter med inoperabel eller metastaserende HER2-lav brystkreft som har fått tidligere kjemoterapi ved metastaserende sykdom eller fått sykdomstilbakefall under eller innen 6 måneder etter fullført adjuvant kjemoterapi (4). Det er sannsynlig at T-DXd etableres som standard behandling i denne linjen for pasienter med HER2-lav brystkreft.

Medisinske fageksperter påpeker at alle kjemoterapiregimene skissert i Figur 1 er, i litt ulikt omfang, i bruk i norsk klinisk praksis. Behandlingsrekkefølgen kan variere noe fra sykehus til sykehus, erfaring med de ulike regimene samt pasientens almenntilstand, og kan derfor avvike fra den skisserte sekvensen i figuren.

En liten andel av brystkreftpasientene har en mutasjon i BRCA-genet og behandles målrettet med poly - ADP ribose polymerase (PARP) hemmer i første linje. Deretter behandles disse pasientene som beskrevet i Figur 1.



Figur 1. Behandlingsalgoritme ved inoperabel/metastatisk HER2-negativ brystkreft (3).

1.4 Forventet plassering av sacituzumabgovitekan (SG) i behandlingsalgoritmen

For pasienter med inoperabel eller metastatisk HR-positiv, HER2-negativ brystkreft vil SG, i tråd med indikasjonsordlyden, være aktuell etter endokrinbasert behandling og minst to ytterligere systemiske behandlinger i avansert setting. Indikasjonen er tilsvarende indikasjonsordlyden for trippel negativ brystkreft (besluttet innført juli 2023) (5), med unntak av at pasientene også skal ha fått endokrin terapi for sin HR-positive sykdom. Det betyr at den aktuelle metoden er en utvidelse til å gjelde brystkreftpasienter i metastatisk setting uavhengig av HR-status.

Enhertu er nylig innført til behandling av HER2 lav metastatisk brystkreft etter en linje med kjemoterapi, og vil nok etablere seg som standard behandling i denne linjen.

Pasienter som er aktuelle for behandling med SG vil som hovedregel ha fått CDK4/6 hemmer, som i dag er standard førstelinjebehandling for pasienter med hormonreseptor positiv brystkreft. Etterfølgende behandling vil være to linjer med kjemoterapi (som oftest taksaner og antracykliner), eventuelt T-DXd for pasienter med HER2-lav metastatisk brystkreft. Medisinske fageksperter kommenterer at det vil være litt glidning hvor SG kommer inn i behandlingsalgoritmen, men som hovedregel vil den plassere seg etter T-DXd i norsk klinisk praksis og være aktuell som behandling i 3.-5. linje. Dagens standardbehandling for disse pasientene er kjemoterapi, og som beskrevet i kapittel over er det flere ulike regimer som kan være aktuelle.

DMPs konklusjon om komparator

DMP mener relevant komparator for denne metoden er kjemoterapi, og flere ulike regimer kan være aktuelle.

2 Klinisk evidensgrunnlag

2.1 Identifikasjon av relevante kliniske studier

Gilead har gjennomført systematiske litteratursøk i relevante databaser. Søkestrategi, søkeresultat og seleksjon av studier er tilstrekkelig dokumentert. Litteratursøket ble gjennomført i november 2021 og supplert januar 2023. Ingen relevante studier utover TROPiCS-02 ble identifisert.

2.2 Oversikt over relevante, innsendte studier

Tabell 3. Oversikt over innsendte studier relevante for metodevurderingen (kilde: Gilead og (6))

TROPiCS-02 (IMMU-132-09)	
Studie ID	NCT03901339
Design	Kontrollert, randomisert, åpen fase 3 studie
Studielokasjon	Internasjonal; 91 studiesenter i Nord-Amerika og Europa
Populasjon	<u>Viktige inklusjonskriterier</u> • HR-positiv, HER2-negativ (IHC 0, IHC 1+ eller IHC 2+/ISH–) metastatisk brystkreft • Refraktær eller tilbakefall etter minst to, men ikke flere enn fire tidligere systemiske kjemoterapiregimer for metastatisk sykdom (en av disse kunne være i neoadjuvant eller adjuvant setting dersom progresjon eller residiv oppsto innen 12 måneder etter at kjemoterapibehandling var fullført) • Tidligere behandlet med i noen setting: et taksan, en endokrinbehandling, en CDK4/6-hemmer • ECOG 0-1 Randomiseringen ble stratifisert basert på antall tidligere kjemoterapiregimer for metastatisk sykdom (2 kontra 3-4), visceral metastase (ja kontra nei), endokrinbehandling i metastatisk setting i minst 6 måneder (ja kontra nei) N = 543
Intervensjon	SG 10 mg/kg kroppsvekt, administrert som intravenøs infusjon én gang i uken på dag 1 og dag 8 i behandlingssykluser på 21 dager. Behandling skal fortsette frem til sykdomsprogresjon eller uakseptabel toksisitet.
Komparator	Behandlers valg av kjemoterapi (TPC: eribulin, vinorelbin, gemcitabin, kapecitabin)
Primært endepunkt	Progresjonsfri overlevelse (PFS) vurdert av en blindet uavhengig sentral komité (BIRC) etter RECIST v1.1.
Viktige sekundære endepunkter	Totaloverlevelse (OS), Objektiv respons rate (ORR), Varighet av respons (DOR), Sikkerhet, Helserelatert livskvalitet
Observasjonstid	Opptil 3 år
Datakutt	Siste og endelige datakutt: desember 2022 Interimanalyse: juli 2022 Første datakutt (primæranalysen): januar 2022
Ligger studien til grunn for EMA sin vurdering av markedsføringstillatelse?	Ja

Det er også gjennomført en fase 3 studie (EVER-132-002) i Asia, i en asiatisk populasjon. Denne studien var ikke en del av dokumentasjonsgrunnlaget og DMP har ikke vurdert denne studien.

Det pågår studier med SG i både neoadjuvant (SG + pembrolizumab), adjuvant (SG monoterapi) og første linje metastatisk setting (SG monoterapi) for pasienter med HR-positiv, HER2-negativ brystkreft. Disse er ikke direkte relevant for denne metodevurdering og vil ikke bli ytterligere beskrevet eller presentert.

DMPs vurdering

TROPiCS-02 som ligger til grunn for indikasjonsutvidelsen av markedsføringstillatelsen for SG er en randomisert fase 3 studie vurdert av EMA. Komparator i studien er relevant. DMP vurderer at data fra TROPiCS-02 kan være egnet som dokumentasjonsgrunnlag for å gjøre en helseøkonomisk analyse. Studiens overførbarhet til norske forhold vurderes i Kapittel 2.2.

3 Analysemetode og PICO

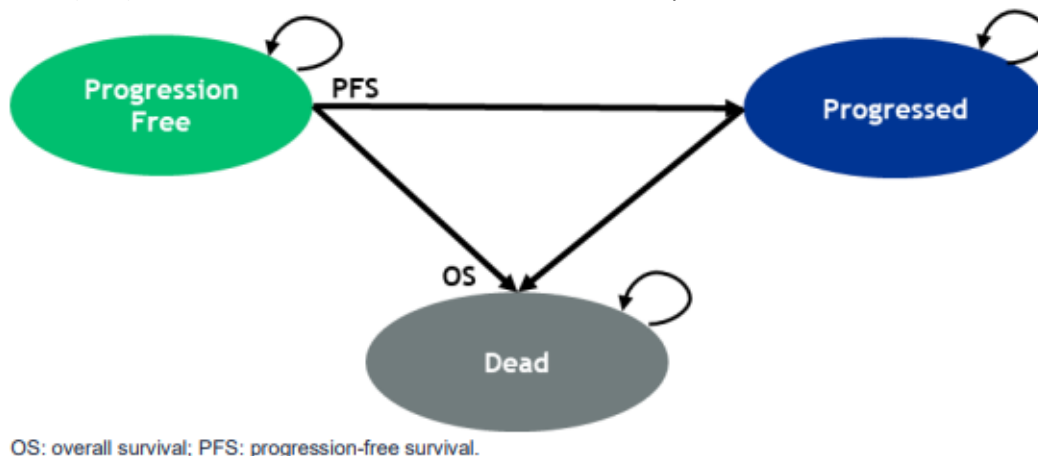
3.1 Problemstilling

For å estimere kostnadseffektiviteten av SG, har Gilead levert en kostnad-per-QALY analyse hvor SG sammenlignes med TPC for behandling av pasienter med HR-positiv, HER2-negativ metastatisk brystkreft. Resultatene fra analysen skal belyse prioriteringskriteriene nytte og ressursbruk, og ligger til grunn i beregningen av alvorlighet av metastatisk HR-positiv, HER2-negativ brystkreft.

3.2 Helseøkonomisk modell

Den innsendte helseøkonomiske analysen er en modell av typen partitioned survival modell. Modellen (se Figur 2) består av 3 helsetilstander som representerer ulike sykdomsstadier ved metastatisk brystkreft:

- *Progression free (PF, progresjonsfri)*: I dette stadiet har pasienten stabil sykdom og får behandling med enten SG eller komparator (behandling valgt av utprøver: eribulin, vinorelbin, gemcitabin eller kapecitabin). Alle pasienter starter i denne helsetilstanden.
- *Progressed (PD, progrediert sykdom)*: I dette stadiet har pasienter opplevd progresjon av sykdommen, og er tatt av den opprinnelige behandlingen.
- *Dead (død)*: Et absorberende stadium. I dette stadiet er pasienten død.



Figur 2. Illustrasjon av partitional survival model (kilde: Gilead).

Følgende formles (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:

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

$$Død = 1 - P(\text{OS})$$

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

Tabell 4. Hovedtrekk ved den helseøkonomiske modellen.

Tema	Beskrivelse
Modelltype	Partitioned survival model
Halvsykluskorrigerings	Ja
Sykluslengde	En uke (7 dager)
Diskonteringsrate	4 % for både helsegevinster og kostnader
Perspektiv	Helsetjenesteperspektiv
Tidshorisont	30 år (livstid)

I den helseøkonomiske modellen inngår effektdata fra TROPiCS-02. Behandlingsvarighet og de kliniske effektdataene for PFS og OS er framskrevet med parametriske forløpsdatakurver for å estimere relevante kostnader og andel pasienter i helsestadiene *progression free*, *progressed* og *dead* gjennom modellens tidshorisont på 30 år.

Følgende parametriske kurver er tilgjengelig i modellen: Weibull, lognormal, log-logistisk, eksponentiell, generalisert gamma, Gompertz, og gamma. I tillegg er det mulig å velge KM-kurvene fra TROPiCS-02 uten ekstrapolering og KM-kurver med ekstrapolert hale fra et egendefinert «switch point» i innsendt modell. Gilead sin generelle metode for vurdering av parametrisk kurvetilpasning av forløpsdata til KM-dataene fra TROPiCS-02, sett opp mot DMPs retningslinjer, er vist i Appendiks 1.

DMPs vurdering

Modellstrukturen er godt beskrevet i innlevert dokumentasjon fra Gilead. Modellen i Excel er fleksibel og DMP har mulighet til å utforske og validere majoriteten av inputdata som inngår. Etter DMPs vurdering er den innsendte helseøkonomiske modellen hensiktsmessig for å belyse kostnadseffektiviteten av SG sammenlignet med TPC til behandling HR-positiv, HER2-negativ metastatisk brystkreft. Modellen er av en type som ofte er brukt for å belyse kostnadseffektiviteten av behandlinger for avansert kreftsykdom.

En tidshorisont på 30 år i vurderingen av SG kan virke noe lang, Gileads valgte parametrisering for OS anslår noe overlevelse også utover 30 år. Det er noe usikkerhet knyttet til langtidsoverlevelse og det er ikke helt usannsynlig at noen få pasienter fortsatt kan være i live etter 5 år i pasientpopulasjonen behandlet med SG (se Kapittel 3.6.1.2). DMP vurderer at tidshorisonten i modellen kunne vært forkortet til 20 år, men velger å beholde det tilsvarende som i Gilead sin grunnanalyse (30 år).

Behandlingslandskapet har endret seg over tid, overlevelsen har økt for den aktuelle pasientgruppen, og en eventuell endring til 20 år har liten innvirkning på resultatet i analysen med DMPs forutsetninger for parametrisering av OS lagt til grunn.

DMPs konklusjon om helseøkonomisk modell

DMP vurderer at den innsendte helseøkonomiske modellen er godt egnet til å analysere sykdoms- og behandlingsforløpet, med hensikt å belyse kostnadseffektiviteten av SG.

Analyseperspektivet, diskonteringsraten og halvsykluskorrigerer er i tråd med DMPs retningslinjer. Sykluslengden er rimelig. Firma har i innsendelsen levert tilstrekkelig med dokumentasjon til å kunne vurdere modellen videre med hensyn til framskrivning av relevante effektresultater.

3.3 Pasientpopulasjon

3.3.1 Innsendt klinisk dokumentasjon

I TROPiCS-02 var demografi og baseline pasientkarakteristika generelt godt balansert mellom de to studiearmene. Tabell 5 viser en oversikt over karakteristika ved pasientpopulasjonen, fordelt på de to armene.

BRCA status var ikke et inklusjonskriterium i TROPiCS-02, og status mangler for 288 (53 %) av pasientene. 5,9 % av pasientene hadde positiv BRCA mutasjonsstatus og 41,1 % var negative.

Tabell 5. Baseline pasientkarakteristika fra TROPiCS-02 (6, 7)

	SG N = 272	TPC N = 271
Median alder (min, maks)	57 (29-86)	55 (48-63)
Andel kvinner, n (%)	270 (99)	268 (99)
Geografisk region, n (%)		
Nord-Amerika	115 (42,3 %)	114 (42,1 %)
Europa	157 (57,7 %)	157 (57,9 %)
Etnisitet/Rase (%)		
Hvit	184 (68)	178 (66)
Svart	8 (3)	13 (4)
Asiatisk	11 (4)	5 (2)
Ikke spesifisert	69 (25)	70 (26)
ECOG status - antall pasienter (%)		
0	116 (43)	126 (46)
1	156 (57)	145 (54)
Metastase – antall pasienter (%)		
Visceral	259 (95)	258 (95)
Lever	229 (84)	237 (87)
Hjerne	11 (4 %)	14 (5,2 %)
De-novo MBC	78 (29)	60 (22)

Tabellen under viser oversikt over tidligere behandlinger for pasientene i TROPiCS-02 studien. Inklusjon i studien krevde at pasientene var refraktære eller hadde fått tilbakefall etter minst to, men ikke flere enn fire tidligere systemiske kjemoterapiregimer for metastatisk sykdom (en av disse kunne være i neoadjuvant eller adjuvant setting dersom progresjon eller residiv oppsto innen 12 måneder etter at kjemoterapibehandling var fullført). Andre inklusjonskriterier var tidligere behandling med et taksan, en endokrinbehandling, en CDK4/6-hemmer; alle uavhengig av setting.

Tabell 6. Oversikt over tidligere behandling for pasientpopulasjonen fra TROPiCS-02 (6, 7)

	SG N = 272	TPC N = 271
Kjemoterapi i (neo)adjuvant setting, n (%)	173 (64)	184 (68)
Endokrin behandling i metastatisk setting > 6 mnd, n (%)	235 (86)	234 (86)
Tidligere behandling med CDK 4/6 hemmer, n (%)		
≤ 12 måneder	161 (59)	166 (61)
> 12 måneder	106 (39)	102 (38)
ukjent	5 (2)	3 (1)
Median tidligere kjemoterapieregimer i metastatisk setting, n (%)		
0	1 (<1)	0
1	8 (3)	2 (1)
2	104 (38)	118 (43)
≥3	159 (58)	151 (56)
Median tidligere kjemoterapi regimer, n (maks, min)	4 (1-9)	4 (2-7)
Tidligere systemisk kreftbehandling per terapiklasse i metastatisk setting, n (%)		
Endokrin behandling	268 (99)	269 (99)
CDK4/6 hemmer	267 (98)	270 (>99)
Måltrettet behandling	181 (67)	172 (63)
Immunterapi	21 (8)	15 (6)
Kjemoterapi	271 (>99)	271 (100)
Vanligste tidligere kjemoterapi-regimer i metastatisk setting, n (%)		
Kapicitabin	221 (81)	232 (86)
Paklitaksel	174 (64)	147 (54)
Eribulin	95 (35)	88 (33)
Minst en tidligere behandling med antracykliner, n (%)		
Neo/adjuvant setting	145 (53,3 %)	159 (58,7 %)
Metastatisk setting	108 (39,7 %)	94 (34,7 %)

3.3.2 Innsendt helseøkonomisk modell

Pasientkarakteristika i den helseøkonomiske analysen baserer seg på den europeiske populasjonen i TROPiCS-02 (n = 315 [58 %]) (se Tabell 7). I Gilead sin grunnanalyse utforskes kostnadseffektiviteten ved innføring av SG i forhold til behandling med TPC til hele populasjonen som indikasjonsordlyden inoperabel eller metastatisk HR+, HER2-negativ brystkreft som tidligere har mottatt endokrinbasert behandling og minst to ytterligere systemiske behandlinger for metastatisk sykdom omfatter.

Tabell 7. Pasientkarakteristika som inngår som variabler i den helseøkonomiske modellen (kilde: Gilead).

Variabel	Inputvariabel	Kilde
Startalder (år)	56,4	Median for europeisk populasjon i TROPiCS-02
Kroppsvekt (kg)	66,5	Europeisk populasjon i TROPiCS-02
Kroppsareal (m ²)	1,7	Europeisk populasjon i TROPiCS-02

Den innsendte dokumentasjonen fra Gilead inkluderer også en scenarioanalyse hvor kostnadseffektiviteten av SG i forhold til behandling med TPC undersøkes for subpopulasjon CDK 4/6 «fast progressors» (pasienter som har blitt behandlet 12 måneder eller mindre med CDK4/6 hemmer). Se kapittel 3.6.1 for beskrivelse og diskusjon av denne subgruppen.

3.3.3 Norsk klinisk praksis

Hovedandelen av pasienter aktuelle for behandling med SG i angitt indikasjon vil ha mottatt endokrin behandling og flere linjer med kjemoterapi i metastatisk setting.

Ifølge Kreftregisteret er median alder for norske brystkreftpasienter ved diagnosetidspunkt 62 år (2). Medisinske fageksperter DMP har vært i kontakt med angir median alder for norske pasienter som faller innenfor aktuell indikasjon til å variere mellom 55-61 år.

3.3.4 DMPs vurdering

Medisinske fageksperter bekrefter at pasientpopulasjonen i den kliniske studien TROPiCS-02 som ligger til grunn for denne metodevurderingen er representativ for populasjonen i norsk klinisk praksis, men påpeker samtidig mindre forskjeller: I norsk klinisk praksis vil man også behandle noen pasienter med ECOG 2, dette må vurderes individuelt basert på funksjonsstatus. Det var forholdsvis få pasienter som kun hadde skjelettmetastaser i den kliniske studien, men det er knyttet usikkerhet til hvordan dette vil være i en norsk pasientpopulasjon.

Median antall tidligere behandlinger i TROPiCS-02 var 4 (1-9) og ifølge medisinske fageksperter samsvarer dette med aktuell populasjonen i norsk klinisk praksis. De fleste pasientene i norsk klinisk praksis vil ha fått paklitaxel i en tidligere linje slik at denne andelen vil være høyere enn det som ble rapportert i den kliniske studien. I norsk klinisk praksis blir ikke pasientene behandlet med immunterapi, så her er det noe avvik fra pasientpopulasjonen i den kliniske studien, og færre pasienter i norsk klinisk praksis vil ha fått målrettet behandling. Dette kan endre seg nå etter at trastuzumab derukstekan (T-DXd; Enhertu) har blitt innført for pasienter med HER2-lav sykdom. Medisinske fageksperter bekrefter at totalt sett er fordeling og type tidligere behandling representativ for norsk klinisk praksis.

Median alder (56,5 år) for input i den helseøkonomiske analysen er hentet fra den europeiske populasjonen i TROPiCS-02 studien og faller innenfor aldersspennet (55-61 år) som medisinske fageksperter har anslått som relevant for norsk klinisk praksis. DMP velger derfor å legge til grunn samme input alder som Gilead i den helseøkonomiske analysen. Endring av alder viser seg å ha liten påvirkning på IKER. I en tidligere metodevurdering av T-DXd til behandling av HER2-lav metastatisk brystkreft etter minst en tidligere linje med kjemoterapi anslo medisinske fageksperter alderen for norske pasienter som faller innunder den aktuelle indikasjonen, til å være omtrent 61 år. Medisinske fageksperter involvert i denne metodevurderingen mener samme alder kan legges til grunn i alvorlighetsberegninger for SG til inoperabel eller metastatisk HR+, HER2-negativ brystkreft som tidligere har mottatt endokrinbasert behandling og minst to ytterligere systemiske behandlinger for metastatisk sykdom.

I den helseøkonomiske analysen er det benyttet en kroppsvekt på 66,5 kg som representerer den europeiske populasjonen i TROPiCS-02 studien. Medisinske fageksperter erfarer at vekten til kvinnene ikke er veldig påvirket av sykdommen. Gjennomsnittsvekten blant norske kvinner i 2021 var 71,6 kg for alle over 18 år. DMP endrer derfor vekten i hovedanalysen til 71,6 kg basert på tilbakemeldinger fra medisinske fageksperter, samt tall fra relevant register. Dette er også i tråd med tidligere metodevurderinger for metastatisk brystkreft (4, 8).

DMPs konklusjon om pasientpopulasjon

DMP legger i hovedsak til grunn det samme som Gilead i den helseøkonomiske analysen, men endrer kroppsvekt i analysen til bedre å samsvare med pasienter i norsk klinisk praksis. For beregning av alvorlighet/absolutt prognosetap legger DMP til grunn et spenn på 55-61 år (se Kapittel 4.3).

3.4 Intervensjon

3.4.1 Innsendt dokumentasjon sett i sammenheng med norsk klinisk praksis

Tabell 8. Karakteristikk ved intervensjon (Kilde: Gilead, (9), medisinske fageksperter)

	Klinisk dokumentasjon	Helseøkonomisk modell	Norsk klinisk praksis
Dosering	10 mg/kg på dag 1 og 8 i en kontinuerlig 21-dagers syklus opptil progresjon eller uakseptabel toksisitet	10 mg/kg på dag 1 og 8 i en kontinuerlig 21-dagers syklus	Medisinske fageksperter bekrefter at administrasjon og dosering av SG stort sett vil være i henhold til preparatomtale. Anbefalt dosering er 10 mg/kg, på dag 1 og 8 i en kontinuerlig 21-dagers syklus frem til sykdomsprogresjon eller uakseptabel toksisitet.
Administrasjonsform	Intravenøs infusjon	Intravenøs infusjon	Intravenøs infusjon
Behandlingsvarighet	Median 4,1 måneder i TROPiCS-02	Median 4,3 måneder Uavhengig modellert, fullparametrisert med eksponensiell funksjon	Til progresjon eller uakseptabel toksisitet
Relativ doseintensitet	Gjennomsnitt 92 (± 12) %	Gjennomsnitt RDI 77,5 % er basert på innspill fra Gilead sin kliniske ekspert I modellen er det også justert for dose-forsinkelse og denne parameteren er beregnet, basert på individdata, til 93,9 %	Medisinske fageksperter mener det er rimelig å anta samme doseintensitet som i den kliniske studien, dvs 92 %. Dette er basert på erfaring med ko-medisinering med G-CSF som vil øke toleransen for SG.
Premedisinering og/eller samtidig behandling	G-CSF (granulocyt-stimulerende faktor: 54,1 %.	Ikke inkludert	Preparatomtalen anbefaler at G-CSF administreres ved alvorlig neutropeni. Medisinske fageksperter erfarer, foreløpig basert på få pasienter, at med ko-medisinering med G-CSF så går doseintensiteten opp og anslår opp til 50 % av pasientene behandlet med SG vil kunne få G-

			CSF i tillegg. Fagekspertene påpeker at dette tallet er usikkert og i metastatisk setting vil en ofte velge dosereduksjon før G-CSF ved utfordringer med neutropeni.
Etterfølgende behandling	Kapecitabin (7,8 %) Karboplatin (7,0 %) Cyclofosfamid (5,9 %) Doxorubicin (18,2 %) Eribulin (29,8 %) Gemcitabin (15,2 %) Paclitaxel (11,7 %) Vinorelbin (14,0 %) Alpelisib + Fulvestrant (3,5 %) Cyclofosfamid + Epirubicin (1,9 %) Etoposid (1,5 %) Everolimus + Exemestan (2,7 %) Trastuzumab Deruxtecan (1,9 %)	Samme som i klinisk dokumentasjon	Kjemoterapi er mest relevant som etterfølgende behandling. Eribulin er mest vanlig og gis til 20-25 % av pasientene. Medisinske fagekspertene antar at om lag 75 - 80 %, mulig færre i de senere linjene, av pasienter er aktuelle for etterfølgende behandling.

3.4.2 Implementering av intervensjon i den helseøkonomiske modellen

Ved datakutt for første interimanalyse, 01-7-2022, hadde 96,6 % av pasientene i SG armen avsluttet behandlingen. I Gilead sin grunnanalyse er behandlingsvarigheten (TTD) av SG fullparametrisert ved bruk av eksponentiell funksjon. Gilead har basert sitt kurvevalg på resultat fra AIC (se Appendiks 1) og visuell tilpasning. Tester for proporsjonal hasard og accelerated failure time av TTD-kurvene er ikke levert.

Den innsendte helseøkonomiske analysen tar hensyn til doseintensitet og doseforsinkelse («dose delay»). Doseintensiteten i grunnanalysen er basert på innspill fra kliniske eksperter som Gilead har konsultert og doseforsinkelse er basert på observasjoner fra TROPiCS-02 studien. Firma beskriver i den innsendte dokumentasjonen at parameteren for doseforsinkelse fanger opp doser som har blitt utsatt eller droppet på grunn av tolerabilitet.

Fordeling og behandlingsslengde av etterfølgende behandling i den helseøkonomiske modellen er basert på TROPiCS-02 studien. Kun legemidler som ble gitt til ≥ 3 % eller mer av pasientene som etterfølgende behandling i TROPiCS-02 er inkludert i analysen.

3.4.3 DMPs vurdering

Det er forventet at bruk og dosering av SG til behandling av inoperable eller metastatisk HR-positiv, HER2-negativ brystkreft vil være i henhold til preparatomtalen. SG til behandling av trippel negativ brystkreft i tilsvarende linje ble nylig besluttet innført (juni 2023). Erfaringen med SG i norsk klinisk praksis er derfor begrenset, så eventuelle avvik fra anbefalinger i preparatomtalen er foreløpig ikke erfart.

Preparatomtalen til SG anbefaler at G-CSF administreres ved alvorlig neutropeni. G-CSF har så langt ikke vært gitt i norsk klinisk praksis i brystkreft metastatisk setting og bivirkningen neutropeni har blitt håndtert gjennom dosejusteringer. Dette er også årsaken til at G-CSF ikke ble inkludert i den helseøkonomiske analysen i den forrige metodevurderingen av SG til trippel negativ metastatisk brystkreft (5). I Gilead sin grunnanalyse er kostnader for ko-medisinering med G-CSF (granulocyt-stimulerende faktor) for håndtering av neutropeni ikke inkludert (se kapittel 3,7 for beregning av kostnader).

Medisinske fageksperter har etter hvert tatt G-CSF i bruk sammen med SG når det er klinisk relevant og erfarer, foreløpig basert på få pasienter, at med ko-medisinering med G-CSF så går doseintensiteten opp. Basert på disse erfaringene anslår de at opptil 50 % av pasientene behandlet med SG vil kunne få G-CSF i tillegg. Ko-medisinering med G-CSF vil da øke toleransen for SG og doseintensiteten vil gå opp også i klinisk praksis sammenlignet med det som vil være tilfelle uten bruk av G-CSF. Samtidig påpeker fagekspertene at man i metastatisk setting ofte velger dosereduksjon før G-CSF og dette anslaget er derfor beheftet med usikkerhet og kan være en del lavere. Basert på disse innspillene mener DMP det er riktig å inkludere G-CSF i den helseøkonomiske analysen og benytter samme andel som i den kliniske studien, dvs. 54,1 %, men påpeker at det er knyttet usikkerhet til denne størrelsen.

Det er vanlig praksis og DMP er derfor enig i og godt kjent med at det i helseøkonomiske analyser justeres for relativ doseintensitet av intervensjon og komparator, siden disse sjelden administreres til 100 %. Justeringen gjøres ved å benytte data fra den kliniske studien eller etter innspill fra medisinske fageksperter. DMP har derimot ikke tidligere erfart at det i tillegg justeres for doseforsinkelser og utelatelser (fordi dette typisk inngår som en komponent i relativ doseintensitet) som beskrevet i Tabell 8. Det har vært krevende å forstå hvordan disse beregningene er gjort.

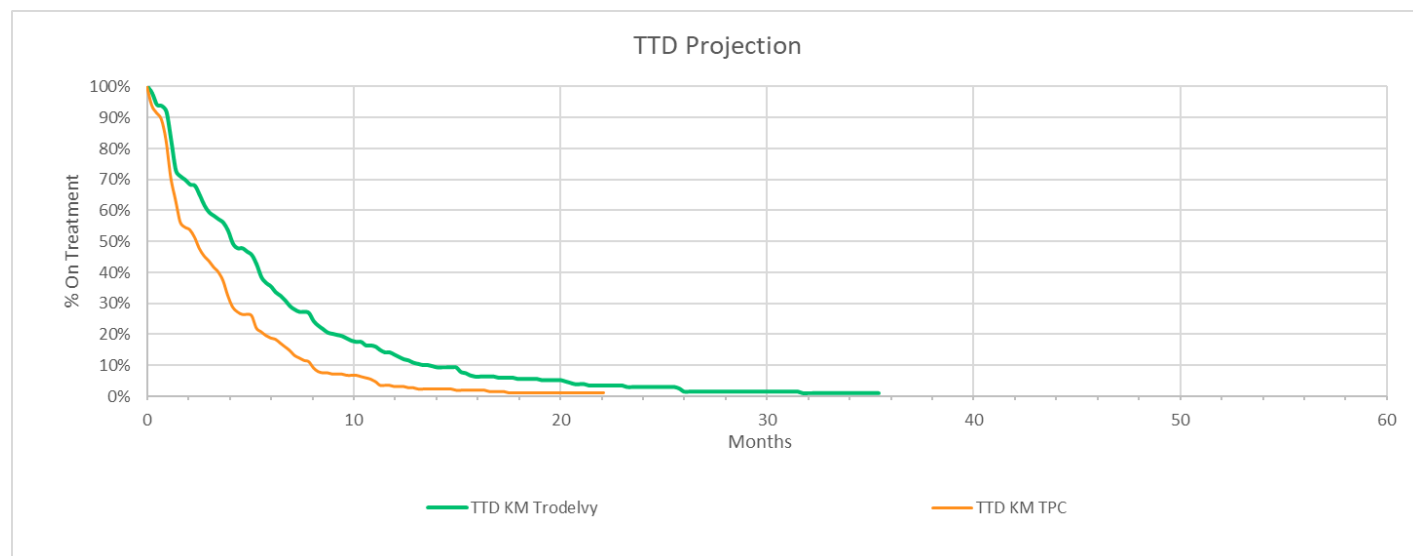
Basert på erfaring med ko-medisinering med G-CSF som beskrevet over, mener de medisinske fagekspertene at doseintensitet i klinisk praksis vil gå noe opp når man sammenligner med og uten komedisinering med G-CSF, men er usikre på om den vil være like høy som i den kliniske studien, dvs. 92 %. DMP belyser en lavere doseintensitet (RDI 82,5 %) i en scenarioanalyse basert på et estimatanslag i området 80-85% av en medisinsk fagekspert. Doseintensitet i studien TROPiCS-02 var definert som følgende: den kumulative dosen mottatt (mg/kg)/den totale tildelte doseringen (mg/kg). Kumulativ dose er definert som summen av alle dosene pasienten mottar i løpet av studieperioden. Den totale planlagte dosen for hver pasient er definert som planlagt dosering multiplisert med antall doser som var planlagt for den gitte behandlingsperioden. Basert på definisjonen over er DMP sin forståelse at beregnet relativ doseintensitet fra TROPiCS-02 vil fange opp doser som har blitt utelatt. DMP har derfor endret relativ doseintensitet i den helseøkonomiske modellen til det som ble benyttet i studien (92 %). Justering av dose for doseforsinkelser/utelatte doser («dose delay») er ikke inkludert i DMPs hovedanalyse ettersom dette er tatt hensyn til i parameteren for doseintensitet, som beskrevet over. DMP har imidlertid benyttet «dose delay» justeringsfaktoren for justering av administrasjonskostnader, da dette ikke reflektertes i parameteren for doseintensitet.

Summen av etterfølgende behandling som er listet i Tabell 8 utgjør mer enn 100 %. Gilead forklarer dette med at pasientene kan ha fått mer enn en behandling og kombinasjon av behandlinger utover det som er listet i tabellen. DMP har gjennomgått listen med etterfølgende behandling sammen med medisinske fageksperter. De kommenterer at flere av legemidlene som er benyttet i den kliniske studien ikke er aktuelle som etterfølgende behandling i norsk klinisk praksis (karboplatin, karboplatin + gemcitabine, cyclofosamid og vinorelbin) og andre er brukt i svært liten grad. Videre anslår de at omtrent 20-25 % av pasientene behandlet med SG vil motta eribulin i etterfølgende behandlingslinje, ikke så ulikt det som ble gitt i studien (

Tabell 8). Pasientene fra de to behandlingsarmene vil i all hovedsak motta samme etterfølgende behandling med unntak av andel eribulin, og det er vanskelig å liste en detaljert oversikt og fordeling av behandlinger og varighet. DMP har undersøkt utslaget av å endre etterfølgende behandling, men både

behandlingslengde og fordeling av legemiddelelene har liten betydning for resultatet (IKER). DMP har derfor valgt å ikke endre disse parameterne i modellen siden disse er hentet fra den kliniske studien, og med det ivaretas også intern validitet.

DMP har ikke etterspurt Gilead om ytterlig dokumentasjon av tester for kurvevalg for ekstrapolering av TTD. Det vurderes at ytterlig dokumentasjon ikke er nødvendig tatt i betraktning at dataene fra TROPiCS-02 er modne nok til å bruke KM-kurvene uten ekstrapolering. DMP har derfor i sin hovedanalyse benyttet KM-kurvene for TTD uten ekstrapolering. Analyser utført av DMP viser at denne endring fra Gilead sin grunnanalyse gir et minimalt utslag på IKER (Tabell 28).



Figur 3. Kaplan-Meier kurver for TTD (kilde: Gilead).

DMPs konklusjon om intervensjon

DMP inkluderer ko-medisinering med G-CSF i sin hovedanalyse og benytter relativ doseintensitet som beregnet i den kliniske studien. Justering for doseforsinkelser/doseutelatelser, med «dose delay» justeringsfaktor inkluderes for administrasjonskostnader i DMP sin hovedanalyse.

DMP vurderer at TTD KM-kurvene fra TROPiCS-02 er modne nok til å brukes uten ekstrapolering. KM-kurvene fra TROPiCS-02 uten ekstrapolering er lagt til grunn i DMPs hovedanalyse.

3.5 Komparator

3.5.1 Innsendt dokumentasjon sett i sammenheng med norsk klinisk praksis

Tabellen under beskriver de ulike kjemoterapieregimene (eribulin, vinorelbin, gemcitabin, kapecitabin) som var tillatt i komparatorarmen i TROPiCS-02 studien.

Tabell 9. Karakteristikk ved komparator(er) ((Kilde: Gilead, (10-13) og medisinske fageksperter)

	Klinisk dokumentasjon	Helseøkonomisk modell	Norsk klinisk praksis
Dosering	Eribulin: 1,23 mg/m ² på dag 1 og 8 i en tre ukers syklus Vinorelbin: 25 mg/m ² én gang i uken Gemcitabin: 800-1200 mg/m ² i tre uker i en fire ukers syklus Kapecitabin: 1000-1125 mg/m ² to ganger daglig i to uker etterfulgt av en uke pause	Eribulin: 1,23 mg/m ² på dag 1 og 8 i en tre ukers syklus Vinorelbin: 25 mg/m ² én gang i uken Gemcitabin: 1000 mg/m ² i tre uker i en fire ukers syklus Kapecitabin: 1125 mg/m ² to ganger daglig i to uker etterfulgt av en uke pause	Anbefalt dosering iht. preparatomtalen og pasientene behandles til progresjon eller uakseptabel toksisitet. Dosering samsvarer med klinisk studie bortsett fra kapecitabin hvor anbefalt startdose er 1250 mg/m ² to ganger daglig
Administrasjonsform	Intravenøs, bortsett fra kapecitabin som administreres oralt	Intravenøs, bortsett fra kapecitabin som administreres oralt	Administreres iht preparatomtale
Behandlingsvarighet	Median 2,3 måneder i TROPiCS-02	Median 2,4 måneder	
Relativ doseintensitet (RDI; %) Dose forsinkelse	Ikke oppgitt	Gjennomsnitt RDI 77,5 % for alle, basert på innspill fra Gilead sin kliniske ekspert I modellen er det også justert for dose-forsinkelse og utelatelse, og denne parameteren er beregnet, basert på individdata, for hver kjemoterapi: eribulin (93,7 %), vinorelbin (92,4 %), gemcitabin (92,4 %), kapecitabin (98,5 %).	En medisinsk fagekspert mener det er rimelig å anta samme doseintensitet som benyttet i den helseøkonomiske modellen, dvs. 77,5 %
Fordeling av de ulike behandlingene	Eribulin: 48 % Vinorelbin: 23,2 % Gemcitabin: 20,7 % Kapecitabin: 8,1 %	Eribulin: 25 % Vinorelbin: 22,5 % Gemcitabin: 22,5 % Kapecitabin: 30 % Fordelingen er basert på innspill fra Gilead sin kliniske ekspert	Ifølge medisinske fageksperter er kjemoterapi standardbehandling og det vil primært være eribulin og kapecitabin som er relevante komparatorer.

			Fagekspertene antar en 50-50 fordeling mellom disse to.
Premedisinering og/eller samtidig behandling	G-CSF bruk: 34,1 %	Ikke inkludert	Benyttes ikke i dag i norsk klinisk praksis i denne settingen
Etterfølgende behandling	Kapecitabin (5,1%) Carboplatin (8,4%) Cyclofosfamid (7,6%) Doxorubicin (16,9%) Eribulin (8,8%) Gemcitabin (9,6%) Paclitaxel (10,8%) Trodelvy (7,6%) Vinorelbin (16,9%) Alpelisib + Fulvestrant (2,0%) Cyclofosfamid + Epirubicin (3,2%) Etoposid (4,5%) Everolimus + Exemestan (4,0%) Trastuzumab Deruxtecan (3,2%)	Samme som for klinisk dokumentasjon	Kjemoterapi er mest relevant som etterfølgende behandling. Medisinske fagekspertar antar at 75 - 80 %, mulig færre i de senere linjene, av pasienter er aktuelle for etterfølgende behandling.

3.5.2 Implementering av komparator(er) i den helseøkonomiske modellen

Komparator som ligger til grunn for denne metodevurderingen er utprøvers valg av kjemoterapi hvor tillatte regimer var eribulin, vinorelbin, gemcitabin og kapecitabin med fordeling i den kliniske studien som beskrevet i Tabell 9. Gilead har etter innspill fra en klinisk ekspert endret fordelingen av de ulike kjemoterapiregimene i komparatorarmen for å tilpasse til antatt bruk i norsk klinisk praksis.

Den innsendte helseøkonomiske analysen tar hensyn til doseintensitet og doseforsinkelse («dose delay»). Doseintensiteten i grunnanalysen er basert på innspill fra klinisk ekspert som Gilead har konsultert og doseforsinkelse er basert på observasjoner fra TROPiCS-02 studien. Firma beskriver i den innsendte dokumentasjonen at parameteren for doseforsinkelse fanger opp doser som har blitt utsatt eller utelatt på grunn av tolerabilitet.

Ved datakutt for første interimanalyse, 01-7-2022, hadde 99,2 % av pasientene i TPC armen avsluttet behandlingen. I firmas grunnanalyse er behandlingsvarigheten (TTD) av TPC fullparametrisert ved bruk av eksponentiell funksjon. Firma har basert sitt kurvevalg på resultat fra AIC (se Appendiks 1) og visuell tilpasning. Tester for proporsjonal hasard og accelerated failure time av TTD-kurvene er ikke levert.

Fordeling og behandlingsslengde av etterfølgende behandling er basert på TROPiCS-02 studien og ble validert av en klinisk ekspert som Gilead har konferert (se Tabell 9). Kun legemidler som ble gitt til ≥ 3 % eller mer av pasientene som etterfølgende behandling i TROPiCS-02 er inkludert i den helseøkonomiske analysen.

3.5.3 DMPs vurdering

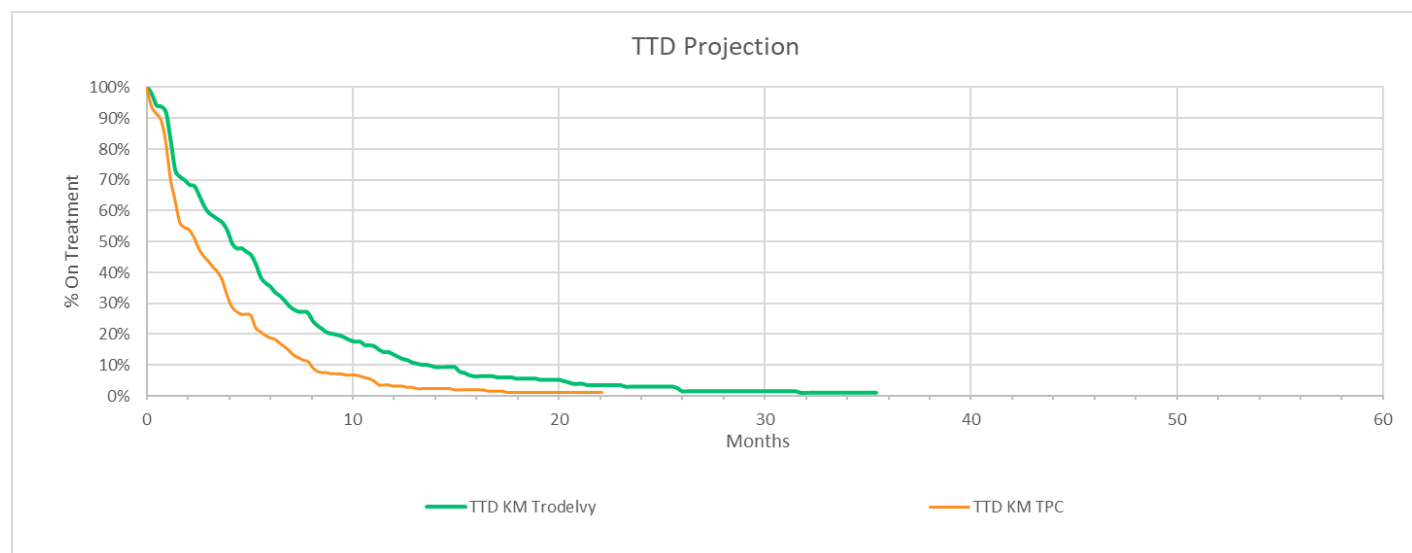
Gileads fordeling av komparatorlegemidlene avviker fra innspill fra medisinske fageksperter DMP har konferert med som mener det primært vil være eribulin og kapecitabin som er relevante i komparatorarmen. De antar en 50-50 fordeling mellom disse to. Både vinorelbin og gemcitabin er mindre relevante i den aktuelle settingen i norsk klinisk praksis. Utover disse to er det ikke så mange flere kjemoterapiregimer å velge mellom i denne settingen, dvs. behandlingslinje 3 – 5, da de fleste relevante regimene har blitt benyttet i tidligere linjer. Medisinske fageksperter understreker at bruk av andre kjemoterapiregimer ikke vil påvirke klinisk effekt i særlig grad. Dette er også i tråd med tidligere innspill Legemiddelverket (nå DMP) har fått i andre metodevurderinger for sammenlignbare indikasjoner for metastatisk brystkreft (4, 5). DMP velger å legge til grunn fordelingen som anslått av de to fagekspertene ved beregning av kostnader i den helseøkonomiske modellen, dvs. 50 % eribulin og 50 % kapecitabin.

Behandling med kjemoterapi kan resultere i alvorlig neutropeni. G-CSF har så langt ikke vært gitt i norsk klinisk praksis i metastatisk setting for brystkreft for håndtering av denne bivirkningen, og neutropeni har blitt håndtert gjennom dosejusteringer. Medisinske fageksperter bekrefter at G-CSF ikke vil bli gitt sammen med kjemoterapi i denne settingen fremover heller. DMP velger derfor, i tråd med Gilead, å ikke inkludere kostnader knyttet til ko-medisinering med G-CSF for komparatorarmen.

DMP har diskutert Gileads bruk av dosejustering og utelatelse av doser under kapittel 3.4.3 DMPs vurdering av intervensjon og velger, basert på samme vurdering, å ikke inkludere parameter for dosejustering og utelatelse (utover justering for relativ doseintensitet) for de ulike komparatorene. Relativ doseintensitet benyttet i den helseøkonomiske modellen ble ikke registrert i studien og er etter innspill fra Gilead sin kliniske ekspert. En medisinsk fagekspert DMP har fått innspill fra mener at relativ doseintensitet som er benyttet i innsendt helseøkonomisk modell, dvs. 77,5 % for eribulin og kapecitabin, er et realistisk estimat. DMP velger derfor å legge til grunn samme relative doseintensitet som Gilead i modellen.

Som for SG-armen utgjør summen av etterfølgende behandling som er listet i Tabell 9 mer enn 100 %. Gilead forklarer dette med at pasientene kan ha fått mer enn en behandling og kombinasjon av behandlinger utover det som er listet i tabellen. DMP har gjennomgått listen med etterfølgende behandling sammen med medisinske fageksperter. De kommenterer, som for SG-armen, at flere av legemidlene som er benyttet i den kliniske studien ikke er aktuelle som etterfølgende behandling i norsk klinisk praksis (karboplatin, karboplatin + gemcitabin, cyclofosamid og vinorelbin) og andre er brukt i svært liten grad. Basert på dokumentasjon fra den kliniske studien, har Gilead i tillegg lagt til grunn at 7,6 % av pasientene får SG som etterfølgende behandling i komparatorarmen. Selv om dette var tilfelle i den kliniske studien velger DMP i den helseøkonomiske analysen å ikke inkludere kostnader forbundet med SG som etterfølgende behandling i komparatorarmen, siden denne ikke er innført eller i bruk i norsk klinisk praksis i aktuell populasjon og behandlingslinje. DMP mener videre at det å inkludere SG som etterfølgende behandling i komparatorarmen medfører en uriktig skjevhet i kostnadsbildet mellom de to armene, og samtidig er andel pasienter som får SG relativt lav (7,6 %) slik at dette vil ikke vil ha utslag av betydning på effektstørrelsen. Ved å ta ut andelen pasienter som fikk SG i TPC armene øker IKER med om lag 144 000 NOK. Ifølge medisinske fageksperter vil pasientene fra de to behandlingsarmene i all hovedsak motta samme etterfølgende behandling med unntak av eribulin, som gis til flere pasienter i intervensjonsarmen. Utover det er det vanskelig å liste en detaljert oversikt og fordeling av etterfølgende behandlinger og varighet, men fordelingen er relativt lik mellom de to armene (Tabell 8 og Tabell 9). DMP har undersøkt utslaget av å endre etterfølgende behandling utover SG, men både behandlingens lengde og fordeling av legemidlene har liten betydning for resultatet (IKER). DMP har derfor valgt å ikke endre disse parameterne i modellen, på lik linje som for intervensjonen, siden disse er hentet fra den kliniske studien.

DMP har ikke etterspurt Gilead om ytterlig dokumentasjon av tester for kurvevalg for ekstrapolering av TTD. Det vurderes at ytterlig dokumentasjon ikke er nødvendig tatt i betraktning at dataene fra TROPiCS-02 er modne nok til å bruke KM-kurvene uten ekstrapolering. DMP har i sin hovedanalyse benyttet KM-kurvene for TTD uten ekstrapolering. Analyser utført av DMP viser at denne endring fra Gilead sin grunnanalyse gir et minimalt utslag på IKER (Tabell 28).



Figur 4. Kaplan-Meier kurver for TTD (kilde: Gilead)

DMPs konklusjon om komparator

DMP inkluderer ikke ko-medisinerer med G-CSF i sin hovedanalyse og legger til grunn samme relative doseintensitet som Gilead benyttet i den helseøkonomiske modellen. Justering for doseforsinkelser/doseutelatelser, med «dose delay» justeringsfaktor inkluderes for administrasjonskostnader i DMP sin hovedanalyse.

DMP vurderer at TTD KM-kurvene fra TROPiCS-02 er modne nok til å brukes uten ekstrapolering. KM-kurvene fra TROPiCS-02 uten ekstrapolering er lagt til grunn i DMPs hovedanalyse.

3.6 Kliniske utfallsmål

Relativ effekt, uønskede hendelser (sikkerhet) og helserelatert livskvalitet i den helseøkonomiske modellen for SG sammenlignet med TPC er basert på resultater for ITT populasjonen fra fase 3 studien TROPiCS-02. Studien er presentert i Kapittel 2.

3.6.1 Relativ effekt

Tabell 10 viser resultater fra utvalgte effektendepunkter i studien, og er hentet fra endelig datakutt (desember 2022) for PFS og OS og interimanalyse (juli 2022) for ORR og DOR. I den helseøkonomiske modellen inngår følgende utfallsmål for relativ effekt: progresjonsfri overlevelse (PFS) og totaloverlevelse (OS) fra ITT populasjonen i TROPiCS-02. Sammenhengen mellom relativ effekt i klinisk dokumentasjon og modellert relativ effekt i helseøkonomisk modell er beskrevet og vurdert i kapitlene under for utfallsmålene PFS og OS.

Tabell 10. Resultater fra utvalgte endepunkt i TROPiCS-02 studien (kilde: Gilead og (6)).

Tabell 10: Resultater fra utvalgte endepunkter i MKRONES 02 studien (Kilde: Gleditsch et al. 2017)

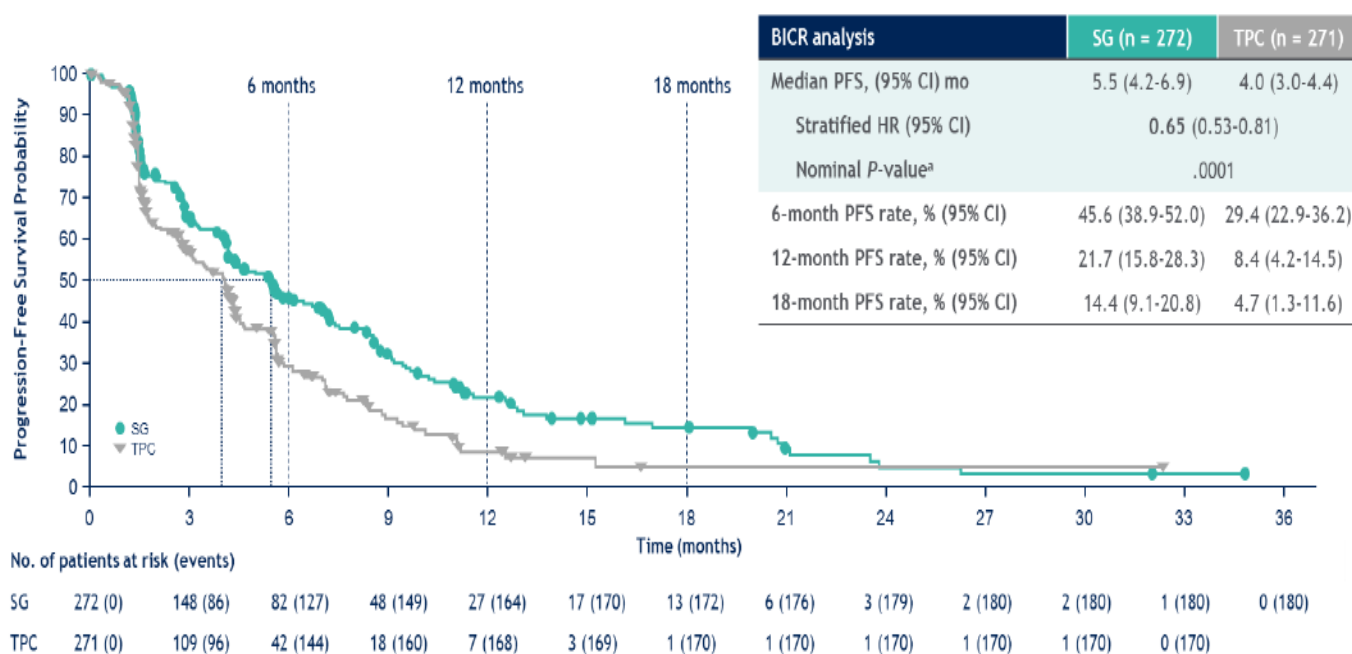
	SG n = 272	TPC n = 271
Progresjonsfri overlevelse (PFS) vurdert av BICR*		
Antall hendelser, (%)	180 (66,2)	170 (62,7)
Median PFS, måneder (95 % KI)	5,5 (4,2 – 6,9)	4,0 (3,0 - 4,4)
Hasardratio, HR (95 % KI)	0,65 (0,53 – 0,81) (p = 0,001)	
Total overlevelse (OS)		
Antall hendelser (%)	214 (78,7)	224 (82,7)
Median OS, måneder (95 % KI)	14,5 (13,0 – 16,0)	11,2 (10,2 – 12,6)
Hasardratio, HR (95 % KI)	0,79 (0,65 – 0,95, p = 0,0133)	
Objektiv responsrate (ORR) vurdert av BIRC*		
Antall respondere (%), (95 % KI)	57 (21,0)	38 (14,0)
Odds ratio (95 % KI)	1,834 (1,24 – 2,7, p = 0,0024)	
Varighet av respons (DOR) vurdert av BIRC*		
Median DOR (95 % KI)	8,1 (6,7 – 9,1)	5,6 (3,8 – 7,9)
6 måneder (95 % KI)	70,9 (56,2 – 81,4)	46,3 (26,9 – 63,7)
12 måneder (95 % KI)	26,8 (13,7 – 41,8)	12,6 (2,6 – 30,9)

*Blindet, uavhengig, sentralisert evalueringsgruppe

3.6.1.1 Progresjonsfri overlevelse (PFS)

Innsendt klinisk dokumentasjon

Ved siste datakutt (desember 2022) for effektanalysen hadde pasientene blitt fulgt opp 34,8 måneder i SG armen og 32,3 måneder i TPC armen for PFS analysen. Median PFS, vurdert av BIRC, var 5,5 måneder (95 % KI: 4,2-6,9) i SG-armen sammenlignet med 4,0 måneder (95 % KI: 3,0-4,4) i TPC-armen. Hasardratio var 0,65 (95 % KI: 0,53-0,81, $p = 0,001$) (Figur 5). PFS data er modne med 180 (66,2 %) i hendelser i SG-armen og 170 (62,7 %) hendelser i komparatorarmen. Ved primærdatakutt var 37,5 % av pasientene i SG-armen og 41,3 % av pasientene i TPC armen sensurert.



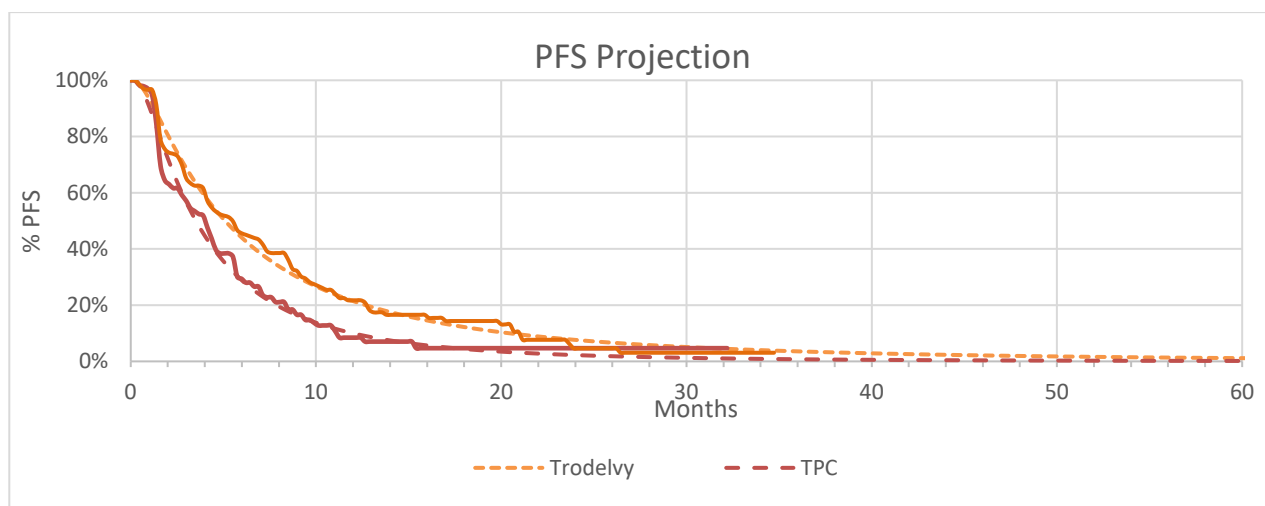
Figur 5. Kaplan-Meier kurve for PFS i TROPiCS-02, vurdert ved BIRC i ITT populasjonen (kilde: Gilead)

Implementering av PFS i helseøkonomisk modell

Ved siste datakutt hadde 66,2 % og 62,7 % av pasientene i henholdsvis intervensjons- og komparatorarmen opplevd en PFS hendelse (progresjon eller død). I Gilead sin grunnanalyse er PFS fullparametrisert ved bruk av log-normal funksjon. Tabell 11 viser hvilke undersøkelser Gilead har gjort for å støtte opp om sine valg for framskrivning av PFS utover den observerte studieperioden:

Tabell 11. Framskrivning av PFS i Gilead sin grunnanalyse (kilde: innsendt dokumentasjon).

Gilead sin analyse	
Grunnanalyse	Modellert uavhengig med fullparametrisering av KM-data ved bruk av lognormal funksjon.
Kurvevalg basert på:	
Proporsjonal hasard (PH)	Testing av proporsjonal hasard-antagelsen gjennom log-kumulativt hasardplott og Schoenfeld residualplott. Plottene er vist i Appendiks 1.
Accelerated failure time (AFT)	Testing av om accelerated failure time (AFT) modell er passende gjennom Quantile-Quantile-plot. Plott er vist i Appendiks 1
Vurdering av ekstrapolering	AIC og visuell inspeksjon av plott for predicted hazard og smoothed hazard ga grunnlag for kurvevalg, se Appendiks 1



Figur 6. Kaplan-Meier kurver for PFS. Kilde: TROPiCS-02

Gilead har valgt å parametrisere PFS kurvene for SG og TPC individuelt, tatt i betraktning at effekten av behandling med SG vurderes å ikke være konstant over tid. Dette støttes også av tester av proporsjonal hasard-antagelsen som Gilead har levert (se Appendiks 1). Ekstrapoleringen antar ingen konstant akselerasjonsfaktor eller hasard ratio.

DMPs vurdering

PFS dataene er modne og DMP vurderer derfor at det er hensiktsmessig å bruke KM-kurvene direkte, uten ekstrapolering i hovedanalysen. Se DMPs vurdering under kapittel 3.6.1.2 for diskusjon av effekt i TROPiCS-02.

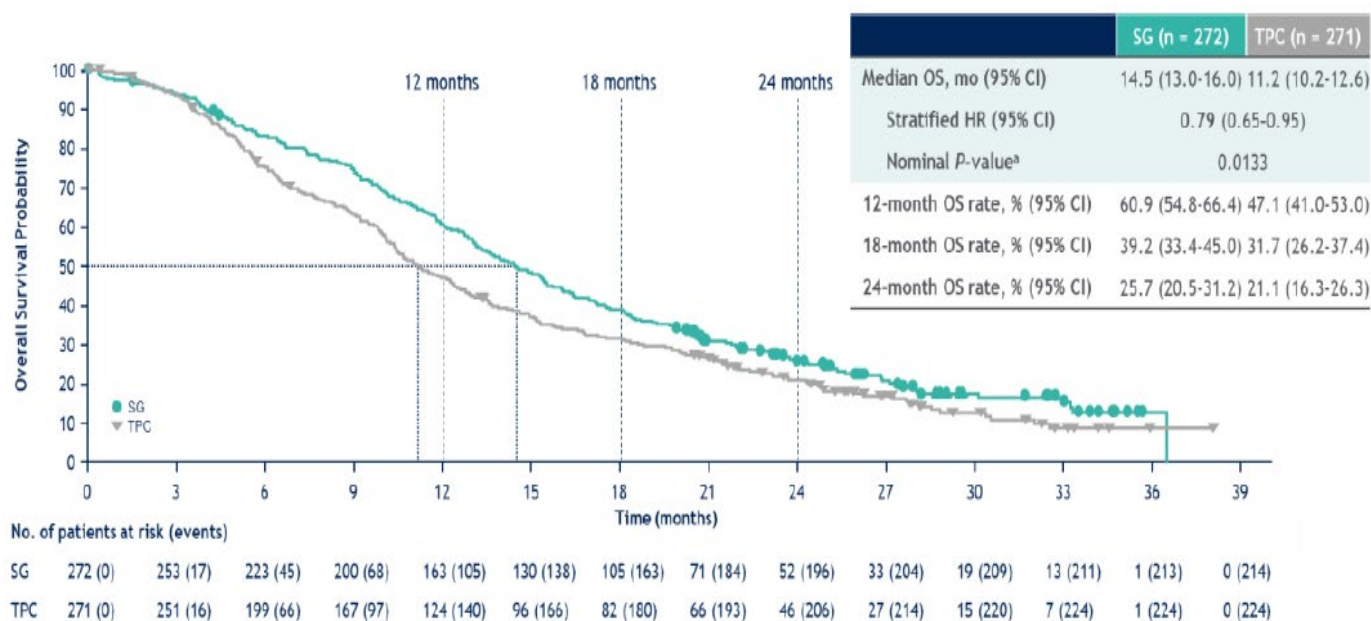
DMPs konklusjon om framskrivning av PFS

DMP vurderer at PFS KM-kurvene fra TROPiCS-02 er modne nok til å brukes uten ekstrapolering. KM-kurvene fra TROPiCS-02 uten ekstrapolering er lagt til grunn i DMPs hovedanalyse.

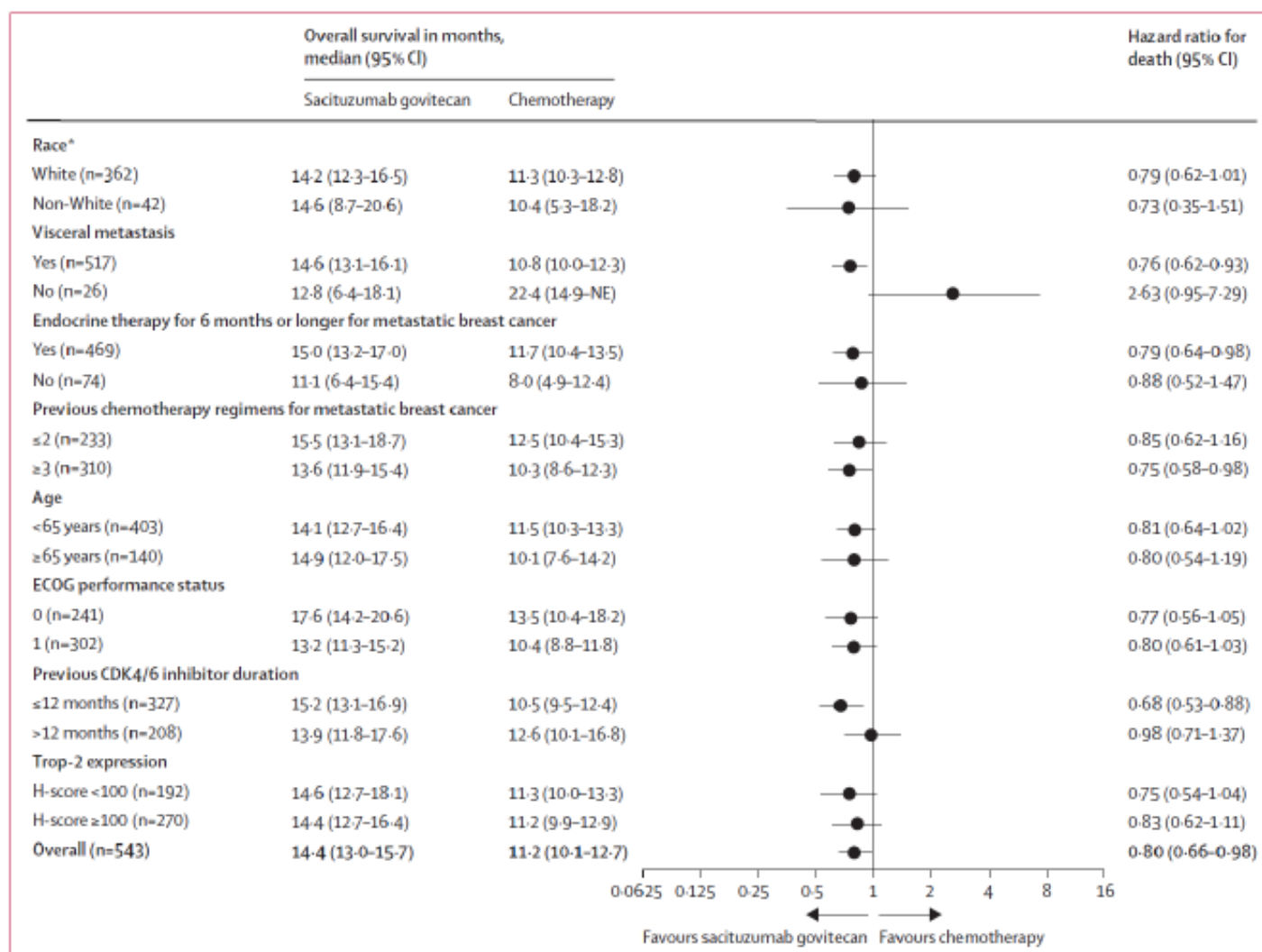
3.6.1.2 Totaloverlevelse (OS)

Innsendt klinisk dokumentasjon

Ved siste datakutt (desember 2022) for overlevelsesanalysen hadde pasientene blitt fulgt opp inntil 36,3 måneder i SG armen og 37,9 måneder i TPC armen. Overlevelsesdata fra siste datakutt er modne med 214 (78,7 %) hendelser i SG armen og 224 (82,7 %) hendelser i TPC armen. Median OS er 14,5 måneder (95 % KI: 13-16) i SG armen og 11,2 måneder (95 % KI: 10,2-12,6) i TPC armen. Hasardratio er 0,79 (95 % KI: 0,65-0,95; $p = 0,0133$).



Figur 7. Kaplan-Meier kurve for totaloverlevelse i TROPiCS-02 studien (kilde: Gilead)



Note: HRs presented in subgroup analyses are unadjusted.

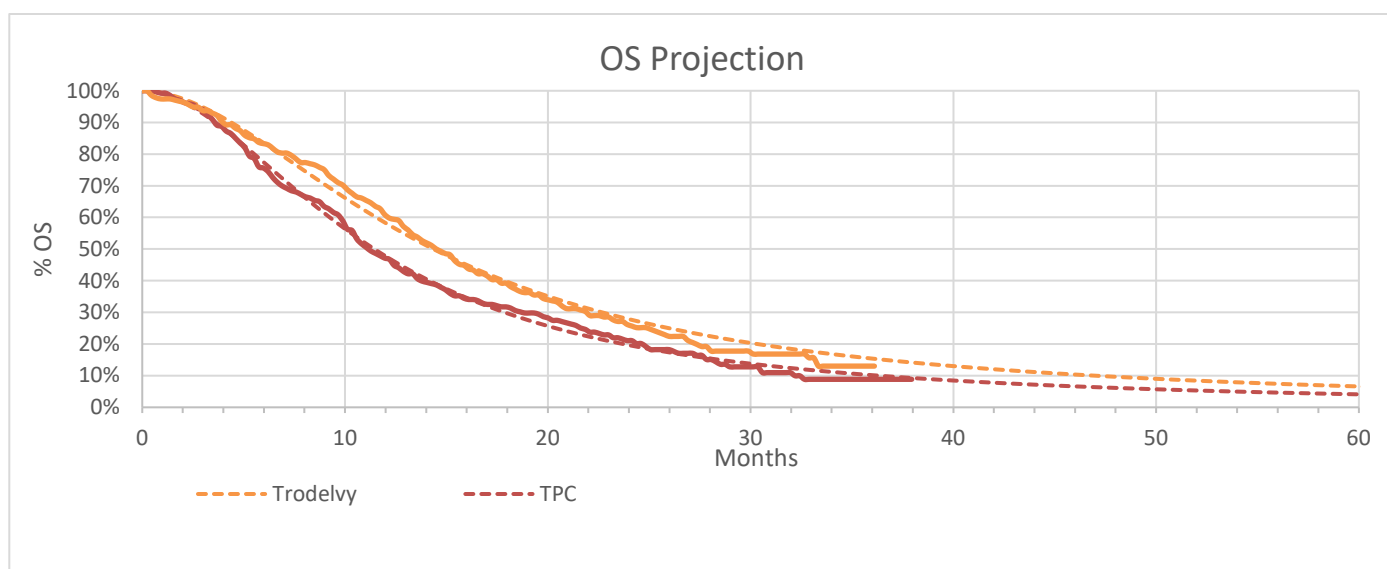
Figur 8. Subgruppe analyse for totaloverlevelse. Datakutt desember 2022. (kilde: Gilead)

Implementering av OS i helseøkonomisk modell

Ved siste datakutt var 13,5 % og 8,8 % av pasientene i henholdsvis intervensjons- og komparatorarmen uten hendelse («at risk»). I firmas grunnanalyse er OS fullparametrisert ved bruk av log-logistisk funksjon i begge armene. Som for PFS-kurvene er OS-kurvene for Trodelvy og TPC parametrisert uavhengig. Tabell 12 viser hvilke undersøkelser Gilead har gjort for å støtte opp om sine valg for framskrivning av OS utover den observerte studieperioden:

Tabell 12. Oversikt over Gilead sin grunnanalyse.

Gilead sin analyse	
Grunnanalyse	Modellert uavhengig med fullparametrisering av KM-data ved bruk av log-logistisk funksjon
Kurvevalg basert på:	
Proporsjonal hasard (PH)	Testing av proporsjonal hasard-antagelsen gjennom log-kumulativt hasardplott og Schoenfeld residualplott. Plottene er vist i Appendiks 1.
Accelerated failure time (AFT)	Testing av om accelerated failure time (AFT) modell er passende gjennom Quantile-Quantile-plot. Plott er vist i Appendiks 1.
Vurdering av ekstrapolering	AIC, visuell inspeksjon av plott for predicted hazard og smoothed hazard, samt innspill fra medisinske fageksperter ga grunnlag for kurvevalg, se Appendiks 1.



Figur 9. Kaplan-Meier kurver for OS med loglogistisk parametrisert kurve benyttet i Gileads grunnanalyse. (Kilde: TROPiCS-02 og Gilead)

OS-kurvene for SG og TPC er parametrisert uavhengig av hverandre. Ut fra de utforskede funksjonene viser goodness-of-fit statistics med AIC at parametrisering med generalised gamma, gamma og loglogistisk funksjon har god tilpassing. Gilead har ut av de tre funksjonene valgt å ekstrapolere OS med log-logistisk funksjon i sin grunnanalyse og begrunner sitt kurvevalg med at den antatte hasard over tid ved parametrisering med log-logistisk funksjon sammenlignet med den observerte hendelsesraten i TROPiCS-02 er mest klinisk plausibelt (Appendiks 1).

DMPs vurdering

Effektdataene for både PFS og OS er modne. I TROPiCS-02 var 78,7 % av pasientene i SG armen og 82,7 % av pasientene i TPC armen døde ved 36 måneder. Medisinske fageksperter mener at effekten målt i TROPiCS-02 studien er klinisk relevant.

Overlevelsesanalyser fra utvalgte subgrupper er presentert i Figur 8 og er i all hovedsak konsistent med hovedanalysen, men med noen få unntak. For pasienter uten viscerale metastaser er det målt en dårligere effekt med en HR på 2,63, men denne gruppen består av kun 26 pasienter så det er ikke mulig å

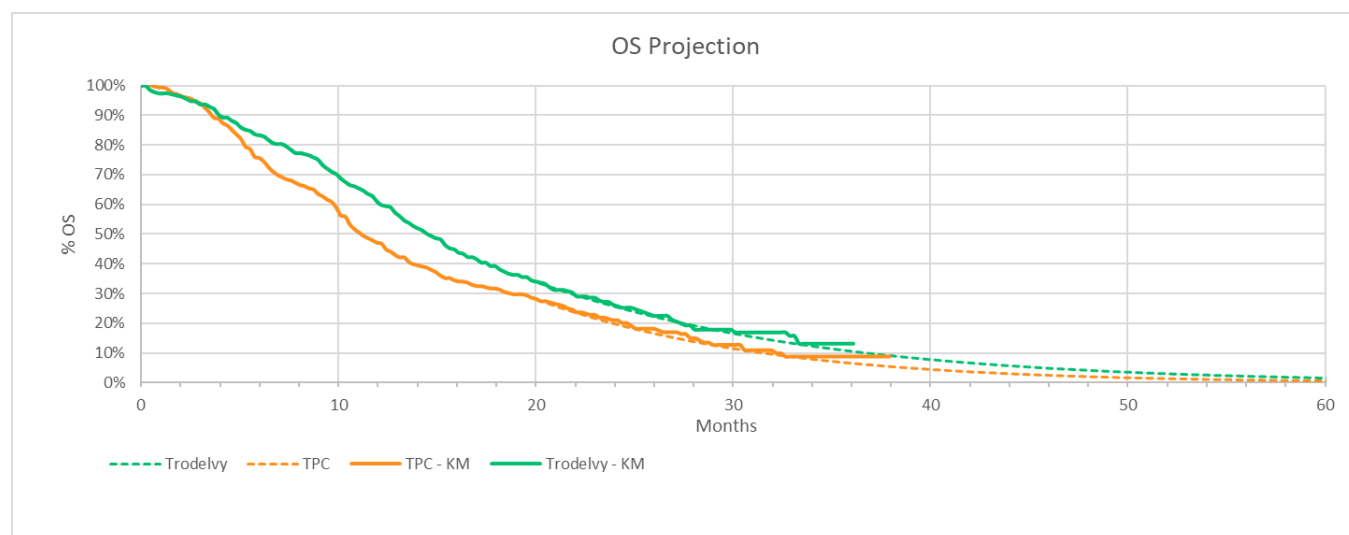
konkludere basert på disse funnene. Subgruppeanalysen viser også en numerisk bedre respons i pasientgruppen (n = 327) som har fått behandling med CDK4/6 hemmer i mindre enn 12 måneder (definert som «fast progressors» av Gilead) sammenlignet med pasientgruppen (n = 208) som har fått behandling med CDK4/6 hemmer i mer enn 12 måneder. Gilead mener funnene er kliniske relevante og har belyst subgruppen som har blitt behandlet i mindre enn 12 måneder med CDK4/6 hemmer i en scenarioanalyse. Subgruppen var predefinert. DMP påpeker at TROPiCS-02 ikke var designet med nødvendig statistisk styrke for å kunne påvise eventuelle forskjeller i effekt mellom ulike subgrupper. I tillegg var pasientpopulasjonen i studien heterogen med tanke på tidligere behandlinger og antall tidligere behandlingslinjer ved baseline. Det er heller ikke kjent hva som var årsaken til at pasientene seponerte behandling med CDK4/6 hemmer tidlig, her ≤ 12 måneder, og det skilles ikke på seponering på grunn av progresjon versus andre årsaker til at behandlingen ble avsluttet. DMP mener derfor bruken av begrepet «fast progressors» er misvisende for denne settingen, og at det ikke er mulig basert på tilgjengelige data å konkludere på effektstørrelse og ulikheter i subgruppeanalyser, men utelukker ikke at det kan være klinisk relevante forskjeller. Medisinske fageksperter erfarer at sykdommen er mer aggressiv ved rask progresjon på CDK4/6 hemmer, men er også klare på at de på nåværende tidspunkt ikke kommer til å skille på disse to subgruppene i norsk klinisk praksis for behandling med SG i relevant indikasjon. EMA trekker heller ikke frem denne subgruppen i sin rapport (6). I artikkelen som omhandler overlevelsesanalysen for TROPiCS-02 beskriver forfatterne disse forskjellene, og peker på at plassering av CDK 4/6 hemmer i behandlingssekvensen kan påvirke resultatet og at det kan være en mulig forklaring på forskjellene i effekt mellom de to subgruppene (14). Hverken EMA eller denne artikkelen diskuterer pasientgruppen «fast progressors». Basert på dette mener DMP det er riktig å ikke belyse denne subgruppen ytterligere.

Trastuzumab derukstekan (T-DXd, Enhertu) er nylig innført til behandling av inoperabel eller metastatisk HER2-lav brystkreft hos pasienter som har fått tidligere kjemoterapi ved metastaserende sykdom eller fått sykdomstilbakefall under eller innen 6 måneder etter fullført adjuvant kjemoterapi (4). Det er foreløpig ikke tilgjengelige data på bruk av SG etter T-DXd i denne populasjonen og det er derfor knyttet noe usikkerhet til hvordan effekten vil være i pasienter som har fått T-DXd. Dette ble heller ikke undersøkt i den kliniske studien TROPiCS-02. Antistoffene trastuzumab og sacituzumab binder seg til ulike antigen på celleoverflaten, henholdsvis HER2 og TROP2, men kjemoterapikomponentene i de to legemidlene binder seg begge til og hemmer topoisomerase 1, og potensielle resistensmekanismene er per nå uavklarte. De to kjemoterapikomponentene er ikke identiske medikamenter, men har antatt lik virkningsmekanisme. Medisinske fageksperter mener at eventuell utvikling av resistensmekanismer per nå er en usikkerhet, men ikke er et problem; man vil i løpet av et par sykluser kunne finne ut om det eventuelt er et resistensproblem som gjør at SG ikke har effekt i denne behandlingssekvensen. I utredningsrapporten fra EMA (EPAR) løftes også denne problemstillingen. DMP mener dette er en usikkerhet knyttet til den kliniske nytten av metoden. En medisinsk fagekspert mener, som beskrevet over, at dette vil håndteres i klinikken ved at pasienter som opplever kryssresistens raskt vil avslutte behandlingen med SG.

DMP er enig med Gilead i at resultatet fra «goodness-of-fit statistics» med AIC viser at parametrisering med generalised gamma, gamma og log-logistisk funksjon har god tilpassing. DMP er uenig i at ekstrapolering med log-logistisk funksjon er den mest kliniske plausible av de tre funksjonene. Det framkommer av dokumentasjonen og rapporten at for eksempel ingen av de glattede hasardsplottene gir fullstendig tilpasning til glattet hasard fra studien. Det er viktig å ta hensyn til begrensingene som ligger i et glattet hasardsplott, spesielt mot slutten av oppfølgingstiden da variasjonen i hasard er stor på grunn av få pasienter igjen at risk (se Figur 35, Appendiks 1). Visuell inspeksjon av parametrisering av OS-kurvene ved log-logistisk funksjon ser ut til å overestimere den totale overlevelsen, spesielt for SG-armen fra rundt måned 20 (se Figur 9). Til sammenligning viser den parametriserte kurven ved gamma-funksjon en visuelt bedre tilpasning (Figur 10). DMP vurderer at parametrisering av totaloverlevelse med log-logistisk funksjon trolig er for optimistisk, mens parametrisering med gamma funksjon trolig er litt for

konserverativ. DMP har ikke mottatt dokumentasjon som understøtter at en av funksjonene er mer plausibel enn den andre og vurderer at total overlevelse kan ligge et sted mellom de to parametriserte OS-kurvene. En medisinsk fagekspert sier at det ikke kan utelukkes at noen få av pasientene i SG-armen fortsatt vil kunne være i live fem år etter studiestart. I metodevurderingen av T-DXd (Enhertu) til behandling av pasienter med inoperabel eller metastatisk HER2-lav brystkreft antok medisinske fageksperter at det er sannsynlig at 10 %-20 % av pasientene fortsatt vil kunne være i live etter 5 år (4) . Dette anslaget er nok noe høyt for SG som, hvis metoden innføres, sannsynligvis vil plassere seg i en senere linje sammenlignet med T-DXd. Totalt sett støtter disse innspillene fra det medisinske fagmiljøet opp om at 5-års overlevelse for SG-armen sannsynligvis ligger et sted mellom de to fremskrivningskurvene vist i Figur 9 og Figur 10.

Basert på denne vurderingen har DMP i sin hovedanalyse benyttet «scenario averaging» av to scenarier hvor OS ekstrapoleres med to ulike parametriske funksjoner. OS ekstrapoleres ved log-logistisk funksjon som et plausibelt scenario og gamma funksjon som et annet plausibelt scenario. Hovedanalysen reflekterer derfor et gjennomsnittlig estimat av kostander og nytte av OS-kurver ekstrapolert med gamma- og log-logistiskfunksjon (vektet 50:50). For begge scenarioene benyttes KM-kurvene fram til måned 20 og uavhengig parametriserte OS-kurver for SG og TPC ut over måned 20. Måned 20 er valgt basert på en markant økning i antall sensureringer etter dette tidspunktet (Figur 7), og med det øker også usikkerheten i datagrunnlaget.



Figur 10. OS kurve ekstrapolert fra måned 20 med gammafunksjon (Kilde: TROPiCS-02, Gilead). DMPs grunnanalyse reflekterer et gjennomsnitt av estimerte kostander og nytte estimert av framskrivning med loglogistisk- (som vises i Figur 9) og gammafunksjon.

DMPs konklusjon om framskrivning av OS

DMP godtar ikke Gileads valg av funksjon for parametrisering av OS-kurvene og har i egen hovedanalyse benyttet «scenario averaging» av to scenarier hvor OS ekstrapoleres med to ulike parametriske funksjoner. OS ekstrapoleres ved log-logistisk funksjon som et plausibelt scenario og gamma funksjon som et annet plausibelt scenario.

3.6.2 Uønskede medisinske hendelser

Innsendt klinisk dokumentasjon

Sikkerhetspopulasjonene består av alle pasientene i ITT populasjonen fra TROPiCS-02 som fikk minst en dose studielegemiddel (SG eller TPC), totalt 517 pasienter. Det ble ikke identifisert noen nye sikkerhetssignaler for SG enn det som allerede er rapportert for intervensjonen i andre brystkreftstudier (9).

De mest vanlige behandlingsrelaterte uønskede hendelsene i TROPiCS-02 studien var, for henholdsvis SG og TPC, neutropeni (70 % vs 54 %), diaré (57 % vs 16 %), kvalme (55 % vs 31 %), alopecia (46 % vs 16 %), fatigue (37 % vs 29 %) og anemi (34 % vs 25 %). De vanligste uønskede hendelsene av grad 3 eller høyere er presentert i Tabell 13.

De hyppigst rapporterte alvorlige bivirkningene hos pasienter behandlet med SG var febril nøytropeni (4,8 %), diaré (3,9 %), nøytropeni (2,6 %) og pneumoni (2 %).

Seponering av behandlingen på grunn av behandlingsrelaterte uønskede hendelser forekom hos 6,7 % av pasientene i SG armen og 4,4 % av pasientene i TPC armen. Dosereduksjon på grunn av behandlingsrelaterte uønskede hendelser forekom hos 33,6 % av pasientene i SG armen og 32,9 % av pasientene i TPC-armen. Doseavbrudd på grunn av behandlingsrelaterte uønskede hendelser forekom hos 66,4 % av pasientene i SG armen og 43,8 % av pasientene i TPC armen.

Innsendt helseøkonomisk modell

Den innsendte helseøkonomiske modellen inkluderer uønskede hendelser av grad 3 og 4 som forekom hos ≥ 5 % av pasientene i minst en av studiearmene i TROPiCS-02 studien. Tabell 13 viser en oversikt over inkluderte uønskede hendelser.

Gilead har ikke inkludert nyttetap som følge av uønskede hendelser i sin grunnanalyse, men belyst dette i en scenarioanalyse. Dette er drøftet i kapittel 3.6.3. Gilead har inkludert alle kostnader som følge av uønskede hendelser i syklus 1 i den helseøkonomiske modellen. Kostnader er presentert i Kap. 3.7.5.

Tabell 13. Uønskede hendelser av grad 3/4 med forekomst $\geq 5\%$ som er inkludert i den helseøkonomiske modellen (kilde: Gilead)

Uønskede hendelser	SG (n = 268)	TPC (n = 249)
Anemi	7,5 %	3,6 %
Fatigue	6,0 %	3,6 %
Diaré	10,1 %	1,2 %
Leukopeni	8,6 %	6,0 %
Neutropeni	51,5 %	39,0 %
Febril neutropeni	6,0 %	4,4 %

DMPs vurdering

DMP vurderer ikke om sikkerhetsprofilen til SG er akseptabel sett opp mot forventet nytte, da dette er vurdert av EMA gjennom prosedyren for innvilgelse av markedsføringstillatelse. For metodevurderingen er det forskjeller mellom intervensjon og komparator i forekomst av bivirkninger med særlig betydning for livskvalitet og/eller ressursbruk, og hvordan dette ivaretas i den helseøkonomiske modellen, som er mest relevant.

EMA har vurdert sikkerhetsprofilen til SG sammenlignet med TPC som ugunstig, spesielt for neutropeni og diaré grad 3/4. EMA mener allikevel at bivirkningsprofilen er håndterbar gjennom behandling med granulocytstokoloniserende faktor (G-CSF) og dosemodifikasjoner. Så langt har ikke de medisinske fagekspertene erfart at diaré er et veldig utbredt problem, men de understreker samtidig at de har behandlet relativt få pasienter til å kunne konkludere på dette. Det erfares også at SG ikke er veldig forskjellig fra kjemoterapi, dvs. bivirkninger og toksisitet som stammer fra kjemoterapi ser ikke ut til å bli redusert ved behandling med SG. Basert på dette mener fagekspertene at helserelatert livskvalitet ikke vil være veldig forskjellig mellom pasientene som får SG sammenlignet med de som får kjemoterapi.

DMPs konklusjon om uønskede medisinske hendelser

DMP legger til grunn det samme som Gilead med hensyn til hvordan bivirkninger er inkludert i den helseøkonomiske modellen.

3.6.3 Livskvalitet

Innsendt klinisk dokumentasjon

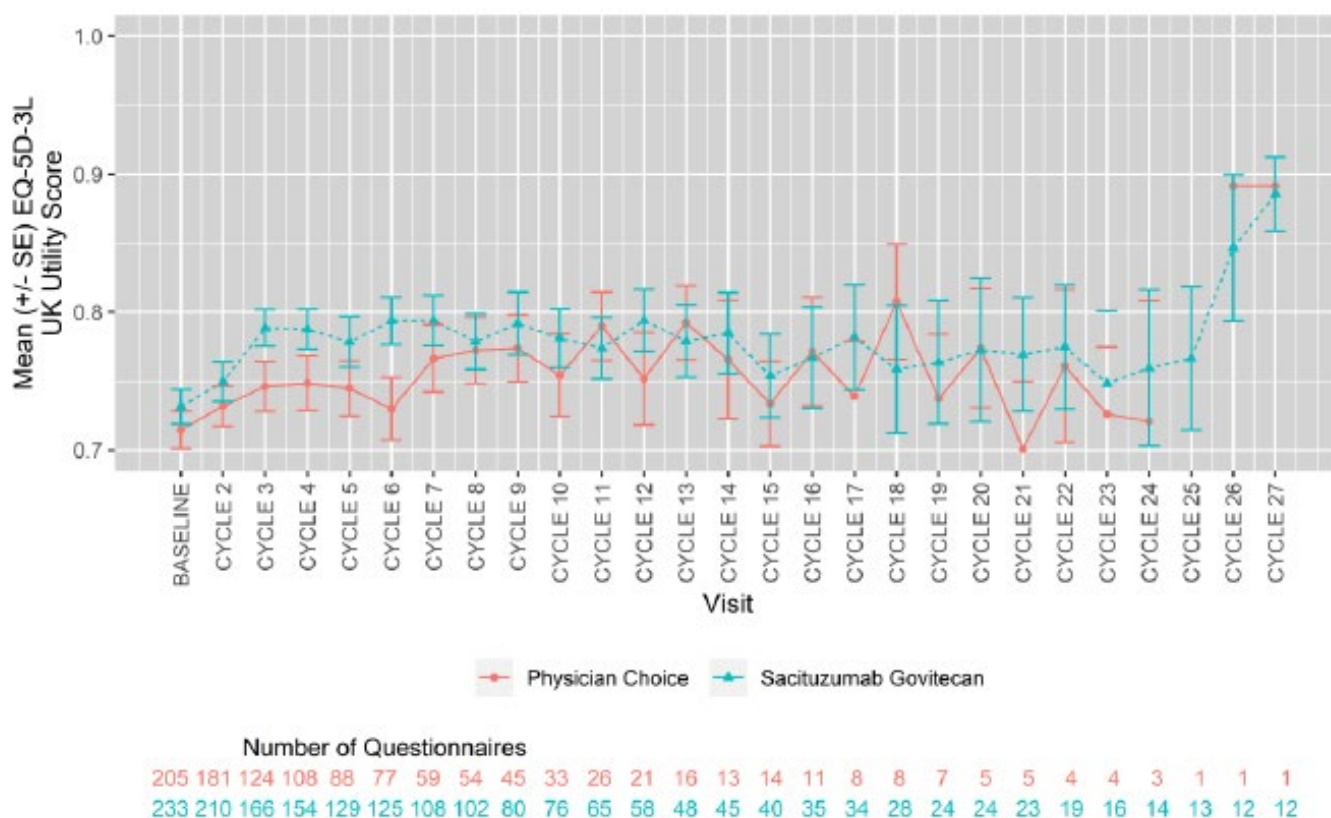
Generelle leveranser av dokumentasjon for livskvalitet, levert av Gilead, sett opp mot DMPs retningslinjer/krav til klinisk dokumentasjon for livskvalitet, er vist i Appendiks 2.

Data for helserelatert livskvalitet ble samlet inn direkte i TROPiCS-02 studien ved bruk av det kreftspesifikke instrumentet EORTC QLQ-C30 og det generiske instrumentet EQ-5D-5L. EORTC QLQ-C30 var det primære pasientrelaterte utfallsmålet (PRO), for livskvalitetsmålingene mens EQ-5D-5L var eksplorativt.

For EORTC QLQ-C30 målingene ble det vist en statistisk signifikant lengre tid til første forverring for pasientene i SG armen sammenlignet med TPC armen for de to domeneene helserelatert livskvalitet (QOL) og fatigue.

Alle pasientene i ITT populasjonen som hadde en EQ-5D-5L måling ved baseline i tillegg til minst en måling senere i studieperioden, ble inkludert i studiepopulasjonen for måling av livskvalitet (EQ-5D-5L populasjonen), dvs. totalt 445 pasienter. Noen av besvarelsene manglet en EQ-5D-5L komponent slik at 233 pasienter i SG armen og 205 pasienter i TPC armen (82 %), totalt 2 856 observasjoner, ble til slutt inkludert i livskvalitetssanalysen (regresjonsmodell).

Helserelatert livskvalitet (EQ-5D-5L) ble målt ved hvert planlagte besøk. I SG armen ble det målt en økning i livskvalitet (nyttevekter) gjennom syklus 2 og 3 for deretter å holde seg stabil frem til syklus 15. Etter syklus 15 var det færre respondere (17 %) og dataene er mer usikre. I TPC armen økte nyttevekten gradvis fra syklus 2 frem til syklus 9. I syklus 9 var det 22 % respondere og dataene er mer usikre utover i studieperioden. Gjennomsnittlige nyttevekter var høyere i SG armen sammenlignet med TPC armen frem til syklus 7, etter syklus 7 er dataene mer usikre og det er ingen klar trend (Figur 11).



Figur 11. Gjennomsnitt EQ-5D-3L indeks score per behandlingssyklus (kilde: Gilead).

Innsendt helseøkonomisk modell

Den helseøkonomiske modellen har to stadier hvor det er benyttet nyttevekter. Modellen gir flere muligheter for å modellere helserelatert livskvalitet:

1. Livskvalitetsvekter knyttet til helsetilstanden progresjonsfri (PF), avhengig eller uavhengig av behandling.
2. Livskvalitetsvekter knyttet til helsetilstanden progrediert, avhengig eller uavhengig av hvilken behandling som ble gitt i helsetilstanden PF.
3. Kombinasjoner av de overnevnte.

Generelle leveranser av dokumentasjon for livskvalitet, levert av Gilead, sett opp mot DMPs retningslinjer/krav til beskrivelse av hvordan kliniske data for livskvalitet har blitt implementert i helseøkonomisk modell, er vist i Appendiks 2.

I den innsendte helseøkonomiske modellen har Gilead brukt EQ-5D målinger fra TROPICS-02. Resultater fra 5L ble konvertert 3L-verdier etter metoden til Hernandez Alava (15) og det er benyttet britiske tariffer. EQ-5D-3L nyttevekter ble beregnet ved bruk av «mixed effects» lineær regresjonsmodell. 233 pasienter i SG armen og 205 pasienter i TPC armen med totalt 2 856 observasjoner ble inkludert i regresjonsanalysen av nyttevekter.

Gilead har utforsket flere modeller hvor kombinasjon av følgende variabler har blitt testet:

- Behandlingsarm (SG eller Komparator)
- Progresjonsstatus (progresjonsfri eller progrediert)
- Bivirkninger av grad 3 eller høyere (ved måletidspunkt)

En mer detaljert definisjon av variablene presenteres i Appendiks 2. Modellene er også justert for baseline verdier for nyttevektene (sentrert på gjennomsnittsverdien for den aktuelle populasjonen) for å justere for forskjeller mellom baseline verdier. Regresjonsmodellen brukt i Gileads sin grunnanalyse kontrolleres for progresjonsstatus og behandlingsarm.

Nyttevektene som er inkludert i den helseøkonomiske modellen er presentert i Tabell 14. Gilead har benyttet behandlingsspesifikke nyttevekter i sin grunnanalyse for progresjonsfri helsetilstand. For helsetilstanden progrediert har de benyttet nyttevekt uavhengig av behandling. Gilead argumenterer med at type behandling antas å være en viktig faktor i måling av helserelatert livskvalitet i progresjonsfri tilstand. Det er også mulig å inkludere nyttetap som følge av uønskede hendelser i analysen. Verdier for nyttetap som følge av uønskede hendelser er hentet fra litteraturen. Gilead har ikke inkludert nyttetap spesifikt som følge av uønskede hendelser i grunnanalysen, og begrunner dette med at det fanges opp ved å bruke behandlingsspesifikke nyttevekter.

Tabell 14. Nyttveakter inkludert i Gileads grunnanalyse (Kilde: Gilead)

	Progresjonsfri (PF)	Progrediert (PD)
SG	0,761 ± 0,006	0,723 ± 0,008
TPC	0,738 ± 0,007	0,697 ± 0,009
Samlet	0,751 ± 0,005	0,712 ± 0,007

Nyttevektene er aldersjustert ved bruk av en multiplikativ metode (16) og aldersspesifikke livskvalitetsvekter basert på Stavem et al (17).

DMPs vurdering

Det er en styrke at livskvalitetsdata i modellen er målt direkte i den kliniske studien TROPiCS-02 som også ligger til grunn for dokumentasjon av relativ effekt. Bruk av EQ-5D og konvertering fra 5L til 3L baserer seg på metoden til Hernandez Alava (15) og er i tråd med DMP sine retningslinjer.

Dokumentasjonen er delvis mangelfull, og det mangler blant annet dokumentasjon på regresjonsmodell, metode og datainnsamling. DMP har vurdert at det ikke er behov for å etterspørre ytterligere dokumentasjon i dette tilfellet.

Gilead legger til grunn behandlingsspesifikke nyttevekter for progresjonsfri tilstand i sin grunnanalyse. DMP påpeker i sine retningslinjer at for å akseptere ulike behandlingsspesifikke livskvalitetsvekter, bør forskjeller i helserelatert livskvalitet være vist i kliniske studier (16). Ulike behandlingsspesifikke livskvalitetsvekter bør ha en klinisk forklaring. I TROPiCS-02 studien var EQ-5D-5L et eksplorativt endepunkt og studien var ikke designet for å kunne påvise eventuelle statistiske signifikante forskjeller i helserelatert livskvalitet mellom SG-armen og TPC-armen i progresjonsfri tilstand. I tillegg var TROPiCS-02 en åpen studie, og både pasienter og behandlere visste hvilken behandling som ble gitt, noe som gir risiko for skjevhet. Pasientene som fikk SG hadde en høyere målt helserelatert livskvalitet enn pasientene som fikk TPC, men disse dataene må, basert på den åpne studiedesignen, tolkes med varsomhet. EMA uttrykker i sin rapport også bekymring knyttet til validiteten av de pasientrelaterte utfallsmålene på grunn av det åpne studiedesignet og velger, basert på det, å ikke inkludere disse dataene i produktinformasjonen (6).

Medisinske fageksperter erfarer at SG ikke er veldig forskjellig fra kjemoterapi, dvs. at bivirkninger og toksisitet som stammer fra kjemoterapi ikke ser ut til å bli redusert ved behandling med SG. I tillegg har EMA vurdert sikkerhetsprofilen til SG sammenlignet med TPC som ugunstig.

DMP velger, basert på argumentene over, å benytte samlede nyttevekter i sin hovedanalyse i begge helsestadiene. Dette er også i tråd med Legemiddelverket (nå DMP) sin konklusjon i den forrige metodevurdering av SG til behandling av trippel negativ metastatisk brystkreft (5) hvor intervensjonen ble sammenlignet med TPC i en åpen studie. Siden DMP benytter samlede nyttevekter i sin hovedanalyse og bivirkningsprofilen er ulik i de to studiearmene velger DMP å inkludere nyttetap knyttet til grad 3/4 av uønskede hendelser som forekom i flere enn 5 % av pasientene i hovedanalysen.

Nyttevektene benyttet i DMPs hovedanalyse er basert på innlevert regresjonsmodell fra Gilead som kontrolleres for progresjonsstatus og bivirkninger. En mer detaljert beskrivelse av regresjonsmodellen presenteres i Appendiks 2.

Tabell 15. Nyttevekter inkludert i DMPs hovedanalyse (Kilde: Gilead)

	Progresjonsfri (PF)	Progresdiert (PD)
	0,7584	0,7173

Tabell 16. Nyttetap grad 3/4 av uønskede hendelser inkludert i DMPs hovedanalyse (Kilde: Gilead)

	Resultater [KI]	Antatt varighet	Kommentar/kilder
Neutropeni	-0,124	1 uke	NICE TA423
Diaré	-0,103	1 uke	Lloyd et al,
Leukopeni	-0,003	1 uke	NICE TA423
Anemi	-0,01	1 uke	NICE TA423
Asteni/Fatigue	-0,115	1 uke	Lloyd et al,
Kvalme	-0,103	1 uke	Lloyd et al,
Lymfopeni	-0,003	1 uke	Antatt som for leukopeni

DMPs konklusjon om helsenytte/helsetap

DMP godtar ikke Gileads valg av behandlingsspesifikke nyttevekter for modellering av nytte. DMP velger å benytte samlede nyttevekter i sin hovedanalyse i begge helsestadiene og inkluderer nytteforbivirkninger.

3.7 Ressursbruk, kostnader og øvrige input i helseøkonomisk modell

3.7.1 Legemiddelkostnader for intervensjon og komparator

Innsendt dokumentasjon

Legemiddelprisene for komparatorregimene (TPC) i Gilead sin innsendte grunnanalyse er basert på apotekets maksimale utsalgspris (maksimal AUP) uten merverdiavgift (mva.) slik gjeldende retningslinjer krever. Pris for SG er basert på Gileads antatte rabatterte legemiddelpris. DMP har oppdatert pakningsprisen for SG til maksimal AUP uten merverdiavgift (mva.). Tabellen under oppsummerer legemiddelpriser (maksimal AUP, uten mva.) og forutsetninger Gilead har lagt til grunn i sin analyse for beregning av legemiddelkostnad av SG og TPC.

Tabell 17. Legemiddelkostnader for intervensjon og komparator i den helseøkonomiske analysen. Priser med maksimal AUP uten mva.

Behandling	Paknings- størrelse og form	Dose (mg)	Kostnad pr. pakning (NOK)	Relativ dose- intensitet (RDI)	Fordeling i behandlings- arm	Gjennom- snitts kostnad pr. syklus a 1 uke (NOK)
SG	200 mg, Pulver til konsentrat til infusjonsvæs- ke, oppløsning	200	9 848,96	77.5%	100 %	18 770,74
TPC					100 %	1 792,52
Eribulin	Hetteglass 1x2 ml, Injeksjonsvæs- ke, oppløsning	0,44 mg/ ml	3251,84	77,5%	25 %	4 377,79
Vinorelbin	Hetteglass 5 ml, Konsentrat til infusjonsvæs- ke, oppløsning	10 mg/ ml	735,20	77,5%	22,5 %	656,14
Gemcitabin	Hetteglass 1x20 ml, Konsentrat til infusjonsvæs- ke	100 mg/ ml	2824,8	77,5%	22,5 %	1 890,78
Kapcitabin	Tablett, filmdrasjert 120 stk	500 mg	1754,56	77,5%	30 %	416,70

DMPs vurdering

I Gileads grunnanalyse er kostnaden for SG basert på antatt rabattert pris. DMP har endret prisen for SG til maksimal AUP uten mva. både i Gileads grunnanalyse som presenteres under og i DMPs hovedanalyse. Som beskrevet i 3.4 har DMP også endret antagelsen om doseintensitet av SG til rapporterte tall fra TROPiCS-02 studien og kun inkludert «dose delay» justeringsfaktoren for administrasjonskostnader.

Videre antas det deling av hetteglass for 10 % av pasientene i Gileads grunnanalyse. Som ved tidligere metodevurderinger (ID2022_123 og ID2021_078) aksepterer DMP ikke antagelsen om deling av

hetteglass og med det redusert svinn. DMP mener at svinn vil forekomme i norsk klinisk praksis, og velger som hovedregel ikke å anta deling av hetteglass. Legemiddelverket (nå DMP) har vært i kontakt med Sykehusapoteket på Radiumhospitalet som opplyser at det i dag ikke praktiseres rutinemessig deling av hetteglass. Systemet med lukket legemiddelsøyfe, som er implementert i Helse Sør-Øst, tillater i utgangspunktet heller ikke deling. I Gileads grunnanalyse beregnes legemiddelkostnader som pris per mg da det antas ingen svinn og deling av hetteglass. Modellen gir også mulighet til å utforske antagelsen om svinn og ingen deling av hetteglass. I dette tilfellet bregnes legemiddelkostnadene som pris per hetteglass. DMP har i sin hovedanalyse inkludert svinn og godtar ikke deling av hetteglass.

I Gileads grunnanalyse beregnes legemiddelkostnader som gjennomsnittskostnad per **modell**syklus. Legemiddelkostnader for en hel **behandlings**syklus er delt på selve lengden av behandlingssyklusen (f.eks. for SG vil dette tilsi 3 uker). Denne kostnaden er deretter summert ut den hele behandlingssyklusen for hver enkelt modellsyklus. På grunn av at beregningen av **kostnad per modellsyklus** ikke tar direkte hensyn til uker der pasienten ikke mottar en dose kan dette forårsake et unøyaktig kostnadsbilde av legemiddelkostnader i relasjon til hvor i behandlingssyklusen behandlingssyklusen inntreffer. Lignende tilnærming var antatt i Gileads innleverte analyse av SG til tidligere indikasjon (ID2021_078). Som også beskrevet i ID2021_078 fører denne metodikken til et unøyaktig kostnadsestimat og er derfor en tilnærming DMP vil fraråde. I Gileads innsendte modell er det også mulighet til å utforske scenario hvor faktiske legemiddelkostnader for hver enkelt modellsyklus er beregnet og syklus hvor pasienten ikke mottar behandling tas hensyn til. Dette er en tilnærming som DMP aksepterer og baserer seg på i sin hovedanalyse.

DMPs konklusjon om legemiddelkostnader for intervensjon og komparator

DMP legger i hovedsak til grunn det samme som Gilead, men endrer følgende:

- Pris for SG oppdateres til maksimal AUP uten mva. Dette er også oppdatert i Gilead sin grunnanalyse som presenteres i denne rapporten.
- Relativ doseintensitet for SG endres til det som er rapportert i TROPiCS-02 studien (se kapittel 3.4).
- «Dose delay» justeringsfaktoren inkludert kun for administrasjonskostnader i DMPs hovedanalyse (se kapittel 3.4).
- DMP godtar ikke antagelsen om deling av hetteglass.
- DMP godtar ikke Gileads beregning av legemiddelkostnader per **modell**syklus.

3.7.2 Andre relevante legemiddelkostnader

Innsendt dokumentasjon

Kostnader for etterfølgende behandling er inkludert i Gilead sin analyse. Gilead har tatt utgangspunkt i TROPiCS-02 studien og inkludert legemidler som ble brukt av $\geq 3\%$ av pasientene i minst ett av behandlingsarmene. Kostnader relatert til etterfølgende behandling tar utgangspunkt i gjennomsnittskostnad per modellsyklus som estimeres med samme beregningsmetode som for intervensjon og komparator. Gjennomsnittskostnad per modellsyklus blir deretter konvertert til et vektet kostnadsestimat som tar hensyn til fordelingen av pasienter på de ulike legemidlene og respektive behandlingssykluslengder. Modellen gir ikke samme mulighet for etterfølgende behandling som for intervensjon og komparator å utforske modellering av faktiske legemiddelkostnader for hver enkelt modellsyklus. Tabellene under oppsummerer kostnadene for de andre relevante legemidlene (Tabell 18) og de overnevnte forutsetningene for beregning av kostnader for etterfølgende behandling (Tabell 19) som inngår i analysen.

Tabell 18. Kostnader relatert til etterfølgende behandling, maksimal AUP uten mva.

Legemidler	Pakningsstørrelse og form	Styrke	Kostnad pr. pakning (NOK)
Paklitaksel	Hetteglass 1x100 mg, Pulver til infusjonsvæske, dispersjon	5 mg/ ml	2 628
Karboplatin	Hetteglass 1x60 ml, Konsentrat til infusjonsvæske, oppløsning	10 mg/ ml	2 978
Doxorubicin	Hetteglass 1x100 ml, Konsentrat til infusjonsvæske, oppløsning	2 mg/ ml	1 770,48
Syklofosamid	Hetteglass 1x200 mg Pulver til injeksjonsvæske, oppløsning,	200 mg	57,68
Syklofosamid	Tablett, Blisterpakning 100 stk	50 mg	294,24
Alpelisib	Blisterpakning 56 stk, Tablett	150 mg	42 389,28
Fulvestrant	Ferdigfylt sprøyte 5 ml Kanyler 1 stk, Injeksjonsvæske, oppløsning	250 mg/5 ml	2 089,12
Epirubicin	Hetteglass 1x50 ml Injeksjonsvæske, oppløsning,	2 mg/ml	1 328,08
Etoposid	Hetteglass 1x5 ml, Konsentrat til infusjonsvæske, oppløsning	20 mg/ml	145,04
Everolimus	Blisterpakning 30 stk, Tablett	10 mg	25 818
Eksemestan	Blisterpakning 100 stk, Tablett	25 mg	1 222,08
Trastuzumab derukstekan	Hetteglass 1x100 mg, Pulver til konsentrat til infusjonsvæske, oppløsning	100 mg	17 872,8

Tabell 19. Fordeling av etterfølgende behandling i Gilead sin grunnanalyse (kilde: TROPiCS-02/Gilead)

Legemidler	Fordeling av etterfølgende behandling		Behandlingslengde (uker)	
	SG	TPC	SG	TPC
Tidligere behandlet med				
Eribulin	29,8 %	8,8 %	23,7	23,0
Gemcitabin	15,2 %	9,6 %	18,8	22,0
Kapecitabin	7,8 %	5,1 %	35,5	40,6
Vinorelbin	14,0 %	16,9 %	11,2	15,9
Paklitaksel	11,7 %	10,8 %	18,5	23,4
Karboplatin	7,0 %	8,4 %	9,3	13,5
Doxorubicin	18,2 %	16,9 %	20,9	17,0
Syklofosamid	5,9 %	7,6 %	8,0	20,9
SG	0,0 %	7,6 %	0,0	35,5
Alpelisib + Fulvestrant	3,5 %	2,0 %	26,3	11,6
Syklofosamid + Epirubicin	1,9 %	3,2 %	14,8	27,7
Etoposid	1,5 %	4,5 %	7,2	15,6
Everolimus + Eksemestan	2,7 %	4,0 %	18,1	25,7
Trastuzumab Derukstekan	1,9 %	3,2 %	30,4	34,6

DMPs vurdering

DMP har utforsket betydningen av kostnaden for etterfølgende behandling for resultatet og gjennomgått listen med etterfølgende behandling sammen med medisinske fageksperter. Fagekspertene kommenterer at flere av legemidlene som er benyttet i den kliniske studien ikke er aktuelle som etterfølgende behandling i norsk klinisk praksis (karboplatin, karboplatin + gemcitabin, syklofosfamid og vinorelbin) og andre er brukt i svært liten grad. Basert på dokumentasjon fra den kliniske studien, har Gilead i tillegg lagt til grunn at 7,6 % av pasientene får SG som etterfølgende behandling i komparatorarmen. Selv om dette var tilfelle i den kliniske studien velger DMP i den helseøkonomiske analysen å ikke inkludere kostnader forbundet med SG som etterfølgende behandling i komparatorarmen, siden denne ikke er innført eller i bruk i norsk klinisk praksis i aktuell populasjon og behandlingslinje. DMP har ikke endret forutsetninger for beregning av kostnader for etterfølgende behandling utover antagelse om SG som etterfølgende behandling ettersom legemidlene utover SG har liten betydning for resultatet på grunn av de lave legemiddelkostnadene.

I Gilead sin grunnanalyse er kostnader for ko-medisinering med G-CSF (granulocyt-stimulerende faktor) ikke inkludert. Preparatomtalen til SG anbefaler at G-CSF administreres ved alvorlig neutropeni. DMP har valgt å inkludere kostnader for ko-medisinering med G-CSF i SG armen basert på innspill fra medisinske fageksperter (se kapittel 3.4.3 DMPs vurdering). I DMPs hovedanalyse benyttes samme andel av pasienter som mottok G-CSF som i den kliniske studien, dvs. 54,1 %.

Tabell 20. Kostnader relatert til ko-medisinering, maksimal AUP uten mva.

Legemidler	Pakningsstørrelse og form	Styrke	Kostnad pr. pakning (NOK)
G- CSF: filgrastim	Ferdigfylt sprøyte 5x0,5 ml, Injeksjons-/infusjonsvæske,	48 mill E/0,5 ml	2 506,24

DMPs konklusjon om andre relevante legemiddelkostnader

DMP legger til grunn i hovedsak det samme som Gilead, men endrer antagelsen om SG som etterfølgende behandling i TPC-armen og inkluderer kostnader for ko-medisinering med G-CSF i SG-armen.

3.7.3 Administrasjonskostnader

Innsendt dokumentasjon

Administrasjonskostnader er inkludert i Gileads grunnanalyse. Enhetsprisene er hentet fra DMPs enhetskostandsdatabase. Ingen administrasjonskostnader er antatt for legemidlene som gis per oralt.

Tabell 21. Administrasjonskostnader inkludert i Gileads grunnanalyse

Administrasjonsmetode	Enhetskostnad (NOK)	Kilde
Intravenøst	3 368,77	NoMA Enhetskostnader V1.3, "Administrasjon - Intravenøs". Inflated to end of year 2022 (with a price increase from 2021 to 2022 of 5.77 percent)
Subkutan	247,50	NoMA Enhetskostnader V1.3, "Subcutaneous". Inflated to end of year 2022 (with a price increase from 2021 to 2022 of 5.77 percent).
Håndtering av spesiell oral kjemoterapi, for ondartet sykdom	0	Antatt å være 0

DMPs vurdering

DMP godtar Gilead sin modellering av administrasjonskostnader.

DMPs konklusjon om administrasjonskostnader

DMP godtar Gilead sin modellering av administrasjonskostnader.

3.7.4 Kostnader ved uønskede hendelser**Innsendt dokumentasjon**

Kostnader forbundet med håndtering av bivirkninger er inkludert i Gileads grunnanalyse. Bivirkninger av grad 3/4 som var rapportert i $\geq 5\%$ av populasjonen i TROPiCS-02 studien er inkludert i den helseøkonomiske analysen. Kostnad for bivirkninger modelleres som et vektet kostnadsestimat som tar hensyn til andelen av pasienter som opplevde bivirkninger for de respektive behandlingsarmene (se Tabell 23).

Tabell 22. Forutsetninger i Gileads grunnanalyse for modellering av kostander forbundet med håndtering av bivirkninger (kilde: Gilead).

Uønskede hendelser	% av pasienter som opplevde bivirkninger (SG), TROPiCS-02	% av pasienter som opplevde bivirkninger (TPC), TROPiCS-02	Enhets kostnad	Kilde
Anemi	7,5%	3,6%	4 774	DRG lister 2023, code 816R "Transfusjon av fullblod eller røde blodlegemer", 0.102 x NOK 46,806
Asteni/tretthet	6%	3,6%	1 326	Den Norske legeforening. Normaltariffen: "2ad - Konsultasjon hos allmennpraktiserende lege" + "2dk - Tillegg for allmennlege som har fått godkjent videre- og etterutdanningsprogram i henhold til spesialistreglene i allmennmedisin i Norge i løpet av siste 5 år. Taksten gjelder også de5 første årene etter at legen er godkjent spesialist i allmennmedisin i Norge første gang" + "706f - Hematologisk analyse med celleteller (trombocyttnmåling, differensialtelling og MCV)"
Diaré	10,1%	1,2%	1 326	Den Norske legeforening. Normaltariffen: "2ad - Konsultasjon hos allmennpraktiserende lege" + "2dk - Tillegg for allmennlege som har fått godkjent videre- og etterutdanningsprogram i henhold til spesialistreglene i allmennmedisin i Norge i løpet av siste 5 år. Taksten gjelder også de5 første årene etter at legen er godkjent spesialist i allmennmedisin i Norge første gang" + "706f - Hematologisk analyse med celleteller (trombocyttnmåling, differensialtelling og MCV)"
Leukopeni	8,6%	6%	4 774	DRG lister 2023, code 816R "Transfusjon av fullblod eller røde blodlegemer", 0.102 x NOK 46,806
Nøytropeni/lavt antall nøytrofiler	51,5%	39%	4 774	DRG lister 2023, code 816R "Transfusjon av fullblod eller røde blodlegemer", 0.102 x NOK 46,806
Febril nøytropeni	6%	4,4%	52 797	DRG lister 2023, code 419 "Feber av ukjent årsak >17 år m/bk", 1.128 x NOK 46,806

Tabell 23. Totale kostnader relatert til uønskede behandlingsrelaterte hendelser, per pasient, i de to behandlingsarmene (kilde:Gilead)

Total kostnad (NOK)	
SG	6 608,54
TPC	4 706,89

DMPs vurdering

Som det presenteres i Tabell 23 er forskjellen mellom kostnader for håndtering av uønskede hendelser for intervensjon og komparator på rundt 2 000 NOK. DMP har ikke undersøkt nærmere antagelsene og modelleringen som ligger til grunn for kostandene ved uønskede hendelser ettersom det vurderes at dette har liten betydning for det totale resultatet.

DMPs konklusjon om kostnader ved uønskede hendelser

DMP legger til grunn det samme som Gilead. Det vurderes at kostnadene ved uønskede hendelser har liten betydning for det totale resultatet. DMP har derfor ikke undersøkt nærmere antagelsene og modelleringen som ligger til grunn i den helseøkonomiske analysen.

3.7.5 Monitorering og oppfølging

Innsendt dokumentasjon

Kostnader for monitorering og oppfølging er inkludert i Gileads grunnanalyse. I Tabell 24 og Tabell 25 presenteres enhetskostnadene og forutsetningene fra Gileads grunnanalyse.

Tabell 24. Forutsetninger i Gileads grunnanalyse for modellering av kostander forbundet med monitorering og oppfølging

	Årlig frekvens PF	Årlig frekvens PFs	Enhetskostnad (NOK)	Kilde
Onkolog	6	6	1 031,2	NoMA Enhetskostnader V1.3, "Liggedøgn - Spesialist". Inflated to end of year 2022 (with a price increase from 2021 to 2022 of 5.76 percent)
Sykepleier spesialist	16,8	16,8	607,09	NoMA Enhetskostnader V1.3, "Liggedøgn - Spesialist". Inflated to end of year 2022 (with a price increase from 2021 to 2022 of 5.76 percent)

Tabell 25. Forutsetninger i Gileads grunnanalyse for modellering av kostnader forbundet med monitorering og oppfølging.

	SG månedlig frekvens	TPC månedlig frekvens	Alle behandlinger månedlig frekvens	Enhetskostnad (NOK)	Kilde
CT undersøkelse	0,5	0,5	0,5	2 480	Evidia pricelist. Code: CT
Blodprøver	1,45	1,45	1,45	279	Den Norske legeforening. Normaltariffen. Codes: 701a+706f x2
Lever funksjons test	2,90	2,90	2,90	192	Den Norske legeforening. Normaltariffen. Codes: 701a+708b x2
Nyrefunksjons test	2,90	2,90	2,90	250	Den Norske legeforening. Normaltariffen. Codes: 701a+708b + 708b x2
ECG undersøkelse	0,18	0,25	0	750	Den Norske legeforening. Normaltariffen. Codes: 10b +129g x2
MRI undersøkelse	0,5	0,5	0,5	3 100	Evidia pricelist. Code: MR

DMPs vurdering

Medisinske fageksperter kommenterer at blodprøver tas hver 2,5-3 uke og nyre/leverfunksjonstest dekkes av denne. DMP har ikke undersøkt nærmere antagelsene og modelleringen knyttet til kostnader forbundet med monitorering og oppfølging ettersom det vurderes at dette har liten betydning for det totale resultatet.

DMPs konklusjon om kostnader forbundet med monitorering og oppfølging

DMP legger til grunn det samme som Gilead. Det vurderes at kostnadene forbundet med monitorering og oppfølging har liten betydning for det totale resultatet, og DMP har derfor ikke undersøkt nærmere antagelsene og modelleringen som ligger til grunn i den helseøkonomiske analysen.

3.7.6 Øvrige kostnader**Innsendt dokumentasjon**

Gilead har valgt å inkludere kostnader for livets slutfase (kostnader for palliativ behandling) i sin helseøkonomiske analyse og benytter kostnaden fra DMPs enhetskostandsdatabase.

Tabell 26. Kostand ved livets slutfase.

Enhetskostand (NOK)	Kilde
65 502,02	NoMA Enhetskostnader V1.3, "Livets slutfase" (2022)

DMPs vurdering

DMP godtar Gileads valg å inkludere kostnader for palliativ behandling og modellering i den innsendte modellen.

DMPs konklusjon om øvrige kostnader

DMP godtar inklusjon av kostander for palliativ behandling.

4 Analyseresultater

4.1 Kostnad-per-QALY analyse

Her presenteres resultater basert på maksimal AUP uten mva. for alle legemidler som inngår i analysen. Det foreligger forhandlede rabatterte legemiddelpriser på et eller flere av legemidlene i analysen. Resultater med konfidensielle priser er i et separat dokument som oversendes til aktører med tjenstlig behov for denne informasjonen.

4.1.1 Firmaets grunnanalyse

DMP har i analysen som presenteres under oppdatert prisen for SG fra konfidensiell pris til maksimal AUP uten mva.

Tabell 27. Kostnad per vunnet kvalitetsjusterte leveår (QALY) og per vunnet leveår i firmaets grunnanalyse. Basert på maksimal AUP uten mva. Per pasient. Diskonterte tall.

	SG	TPC	Differanse
Totale kostnader (NOK)	829 294	333 173	496 121
Totale QALYs	1,33	1,05	0,28
Totale leveår	1,81	1,45	0,36
Merkostnad (NOK) per vunnet QALY			1 764 793
Merkostnad (NOK) per vunnet leveår			1 377 065

4.1.2 DMPs hovedanalyse

Basert på DMPs vurderinger i kapitlene over har DMP utført en egen hovedanalyse. Som beskrevet i kapittel 3.6.1.2 har DMP i hovedanalysen valgt å benytte «scenario averaging» av to scenario hvor OS-ekstrapoleres med to ulike parametriske funksjoner. OS-ekstrapoleres ved log-logistisk funksjon som et plausibelt scenario og gamma funksjon som et annet plausibelt scenario. Hovedanalysen reflekterer derfor et gjennomsnittlig estimat av kostnader og nytte som generes når OS-kurvene ekstrapoleres fra måned 20 med gamma- og logistiskfunksjon (vektet 50:50). KM-kurvene er blitt benyttet til måned 20.

Andre forutsetningene endret fra Gilead sin grunnanalyse:

- Endring av antatt kroppsvekt fra 66,5 kg til 71,6 kg
- Doseintensitet av SG endres fra 77,5% til 92%.
- «Dose delay» justeringsfaktoren inkluderes kun for administrasjonskostnader.
- Det antas at 54,1% av SG populasjonen vil bli ko-medisinert med C-GSF.
- Fordelingen av komparatorlegemidlene endres til 50 % eribulin og 50 % kapecitabin.
- SG som etterfølgendebehandling for pasienter i komparatorarmen godtas ikke.
- TTD KM-kurvene fra TROPiCS-02 benyttes uten ekstrapolering.
- PFS KM-kurvene fra TROPiCS-02 benyttes uten ekstrapolering.
- Behandlingsspesifikke nyttevekter godtas ikke. Like nyttevekter i samme helsetilstand for intervensjon og komparator benyttes og nyttetap knyttet til grad 3/4 av uønskede hendelser inkluderes i DMPs hovedanalyse.
- Antagelse om deling av hetteglass inkluderes ikke.

- Modellering av legemiddelkostnader (intervensjon og komparator) endres fra gjennomsnitt per modellsyklus til faktiske kostnader per modellsyklus.

I tabellen under presenteres effekten av de ulike endringene DMP har gjort med utgangspunkt i Gilead sin grunnanalyse. Effekten av de ulike endringene presenteres enkeltvis, ikke aggregert. Endring i de ulike forutsetningene kan påvirke hverandre i samme retning eller motvirke hverandre. Det er dermed ikke mulig å summere alle endringene i tabellen under.

Tabell 28. Enkeltvis virkning på IKER av endringene DMP gjør i Gilead sin grunnanalyse, og som inngår i DMPs hovedanalyse. Basert på maksimal AUP uten mva. Per pasient. Diskonterte tall.

Forutsetning	Gilead sin grunnanalyse	DMPs hovedanalyse	Begrunnet i kapittel	IKER (± endring) (NOK)
IKER i Gilead sin grunnanalyse				1 764 793
Doseintensitet SG	77,5 %	92 %	Kapittel 3.4	2 014 995 (+250 202)
Ko-medisinerer med C-GSF (SG populasjonen)	Ikke inkludert	Inkludert (54,1%)	Kapittel 3.4	1 849 326 (+84 533)
«Dose delay» justering	Inkludert for både legemiddel og administrasjonskostnader	Inkluderes kun for administrasjonskostnader	Kapittel 3.4 og 3.5	Kr1 869 684 (+104 891)
Fordeling av komparator	Eribulin: 25 % Vinorelbin: 22,5 % Gemcitabin: 22,5 % Kapecitabin: 30 %	Eribulin: 50 % Vinorelbin: 0 % Gemcitabin: 0 % Kapecitabin: 50 %	Kapittel 3.5	1 770 382 (+5 589)
Etterfølgende behandling TPC-arm	SG: 7,6 %	SG: 0 %	Kapittel 3.5	1 909 255 (+144 462)
Ekstrapolering TTD KM-kurve	Parametrisert med eksponentiell funksjon	Uten parametrisering	Kapittel 3.4 og 3.5	1 760 282 (-4 511)
Ekstrapolering PFS KM-kurve	Parametrisert med lognormal funksjon	Uten parametrisering	Kapittel 3.6.1.1	1 791 395 (+26 602)
Ekstrapolering OS KM-kurve	Parametrisert med loglogistisk funksjon	«Scenario averaging»: -Ekstrapolert fra måned 20 med gammafunksjon - Ekstrapolert fra måned 20 med loglogistisk	Kapittel 3.6.1.2	2 248 826 (+484 033) Hvor endring av kun ekstrapolering med loglogistisk fra måned 20 utgjør: 2 063 845 (+299 052)

Nyttevekter	Behandlingsspesifikke	Like nyttevekter i samme helsetilstand for intervensjon og komparator + nyttetap for uønskede hendelser	Kapittel 3.6.3	1 842 731 (+77 938)
Deling av hetteglass	Inkluderes (10 %)	Inkluderes ikke	Kapittel 3.7.1	1 791 932 (+27 139)
Modellering legemiddelkostnader (intervensjon og komparator)	Gjennomsnitt per modellsyklus	Faktiske kostander per modellsyklus	Kapittel 3.7.1	1 797 673 (+32 880)
Kroppsvekt	66,5 kg	71,6 kg		1 773 070 (+8 276)

Resultater fra DMPs hovedanalyse:

Tabell 29. Kostnad per vunne kvalitetsjusterte leveår (QALY) og vunne leveår i DMPs hovedanalyse. Basert på 'scenario averaging' med maksimal AUP uten mva. Per pasient. Diskonterte tall.

	Sacituzumabgovitekan	TPC	Differanse
Totale kostnader (NOK)	995 568	301 896	693 672
Totale QALYs	1,21	1,00	0,20
Totale leveår	1,64	1,37	0,27
Merkostnad (NOK) per vunnet QALY			3 434 020
Merkostnad (NOK) per vunnet leveår			2 559 675

4.1.3 Analyser av usikkerhet

Sensitivitetsanalyser

I tabellen under presentertes resultatene fra utførte enveis sensitivitetsanalyser. For parametere uten konfidensintervall ble parameterne testet med et intervall på $\pm 20\%$.

I enveis sensitivitetsanalyser basert på DMPs hovedanalyse betyr følgende parametere mest for modellresultatene:

- Legemiddelpris SG
- Nyttevekter PF
- Kostnad for administrasjon

Tabell 30. DMP sensitivitetsanalyser med utgangspunkt i DMP hovedanalyse

Parameter		Nedre terskel ($\pm$ endring fra DMP hovedanalyse) (NOK)	Øvre terskel ($\pm$ endring fra DMP hovedanalyse) (NOK)
IKER i DMPs hovedanalyse (NOK)		3 434 020	
1	Legemiddelpris SG	2 798 415 (-635 605)	4 067 625 (+633 605)
2	Nyttevekter PF 95% CI [0,74514, 0,77166]	3 478 218 (+44 198)	3 388 982 (-45 038)
3	Kostnader administrasjon	3 390 429 (-43 591)	3 475 611 (+41 591)

Scenarioanalyser

DMP ønsker å belyse usikkerhet knyttet til forutsetningene i analysen av kostnadseffektivitet som kan tenkes å ha betydning for beslutningen om SG skal innføres eller ikke. I tabellen under presenteres ulike plausible scenarioanalyser knyttet til DMPs hovedanalyse.

Tabell 31. Scenarioanalyser på DMPs hovedanalyse basert på maksimal AUP uten mva.

Parameter/ forutsetning		DMPs hovedanalyse	Scenario- analyse	IKER i scenarioanalyse (± endring) (NOK)
IKER i DMPs hovedanalyse				3 434 020
1	Ekstrapolering OS	«Scenario averaging»: -Ekstrapolert fra måned 20 med gammafunksjon - Ekstrapolert fra måned 20 med loglogistisk og tidshorisont 30 år	Log-logistisk fra måned 20, tidshorisont 30år	3 119 335 (-314 685)
			Log-logistisk fra måned 20, tidshorisont 10 år	3 377 823 (-56 197)
			Gamma fra måned 20, tidshorisont 30år	3 819 368 (+385 348)
			Uten ekstrapolering	4 978 234 (+1 544 214)
2	Doseintensitet SG	92 %	82,5 %	3 159 731 (- 274 289)
3	Etterfølgende behandling TPC-arm	SG: 0 %	SG: 7,6 %	2 879 277 (-554 743)

Beskrivelse av scenarioanalyser:

1. **Ekstrapolering av OS:** som presentert i tabellen over er IKER betydelig sensitiv for ekstrapolering av OS. DMP har i hovedanalysen valgt å legge til grunn ekstrapolering av OS gjennom «scenario averaging» av et scenario hvor OS ekstrapoleres ved log-logistisk og et scenario hvor OS ekstrapoleres ved gamma funksjon. I scenarioanalysene belyser DMP hvordan valg av parametrisert funksjon for ekstrapolering påvirker resultatet enkeltvis. Pasientens langtidsoverlevelse (nytte) har en betydelig innvirkning på det totale resultatet (IKER). Som diskutert i kapittel 3.6.1.2 er ekstrapolering ved log-logistisk funksjon trolig for optimistisk da det, selv om andelen er liten, er noen få pasienter i live selv etter 34 år fra behandlingsstart, mens gamma viser bedre visuell tilpasning, men kan være for konservativ. Utover påvirkning på leveår og QALY, påvirkes endringene av ekstrapolering kun kostnader for monitorering og oppfølging.
Tidshorisont: DMP har i hovedanalysen lagt til grunn samme tidshorisont som Gilead, dvs 30 år. Den relevante pasientpopulasjonen har dårlig prognose og det er ikke plausibelt at pasientene lever så lenge med sykdommen som den loglogistisk parametriserte OS kurven estimerer. DMP har belyst dette med å endre tidshorisont fra 30 år til 10 i en analyse som legger til grunn parametrisering med loglogistisk funksjon. Dette påvirker nytten og IKER er i dette scenariet tilnærmet lik som i DMP sin hovedanalyse.
2. **Doseintensitet SG:** Det kan tenkes at Gileads antatte doseintensitet som ikke legger til grunn ko-medisinering med C-GSF er lavere enn doseintensiteten som vil bli relevant for norsk klinisk praksis hvor SG vil bli ko-medisinert med C-GCF. DMP har i hovedanalysen lagt til grunn samme doseintensitet som det som var rapportert i TROPICS-02 studien og i scenarioanalysen undersøkt

doseintensitet av SG på 82,5%, basert på innspill fra medisinske fageksperter. Scenarioanalysen illustrerer at IKER også er betydelig sensitiv for doseintensitet noe som er knyttet til prisen av SG. Utslaget på IKER er naturligvis mindre når man legger til grunn rabattert pris av SG.

3. **Etterfølgende behandling:** Siden studien som ligger til grunn for metodevurdering tillot SG som påfølgende behandling i komparatorarmen belyser DMP betydningen av å beholde SG som påfølgende behandling i komparatorarmen og dermed også intern validitet. Legemiddelprisen på SG driver kostnadene i analysen og dette påvirker derfor IKER en del.

4.2 DMPs vurdering av inkrementell kostnadseffektivitetsratio

I hovedanalysen er merkostnad for SG sammenlignet med komparatorregimene (TPC), basert på maksimal AUP uten mva., om lag:

3 400 000 NOK per vunnet kvalitetsjusterte leveår (QALY)

2 600 000 NOK per vunnet leveår

DMP har utført scenarioanalyser for å belyse usikkerheten knyttet til DMPs hovedanalyse. IKER er blant annet betydelig sensitiv for ekstrapolering av OS. DMP vurderer at blant de utforskede parametriske funksjoner viser ekstrapolering med log-logistisk og gamma funksjon best tilpasning, men ekstrapolert langtidsoverlevelse med log-logistisk funksjon er trolig for optimistisk og gamma trolig for konservativ. DMP har ikke mottatt dokumentasjon som understøtter at en av funksjonene er mere plausibel enn den andre og vurderer at faktisk total overlevelse kan ligge et sted mellom de to parametriserte OS-kurvene.

Det er også usikkerhet knyttet til dosering i klinisk praksis. DMP har derfor belyst en lavere doseintensitet (82,5 %) enn den som ble registrert i den kliniske studien (92 %) i en scenarioanalyse som resulterer i en IKER på om lag 3 200 000 NOK, en endring fra DMP sin hovedanalyse på omtrent -270 000.

Medisinske fageksperter har spilt inn at SG er forventet å plassere seg etter trastuzumab derukstekan (T-DXd; Enhertu) i behandlingssekvensen. Antistoffene trastuzumab og sacituzumab binder seg til ulike antigen på celleoverflaten, henholdsvis HER2 og TROP2, men kjemoterapikomponentene i de to legemidlene binder seg begge til og hemmer topoisomerase 1. Det er foreløpig ikke tilgjengelige data på bruk av SG etter T-DXd i denne populasjonen og det er derfor knyttet usikkerhet til potensielle resistensmekanismene ved bruk av SG i denne spesifikke sekvensen. En medisinsk fagekspert mener dette vil håndteres i klinikken ved at pasienter som opplever kryssresistens raskt vil avslutte behandlingen med SG.

4.3 Alvorlighetsgrad og prognosetap

Nytte- og kostnadskriteriene skal vurderes opp mot alvorligheten av den aktuelle tilstanden. Alvorlighetsgraden påvirker om kostnadene vurderes å stå i rimelig forhold til nytten av behandlingen. Ved høy alvorlighet aksepteres høyere ressursbruk i forhold til nytten enn ved lavere alvorlighet.

DMP benytter en kvantitativ metode for å beregne alvorlighetsgraden for pasienter behandlet med komparatorregimene (TPC). Nærmere omtale finnes i Appendiks 3.

Tabell 32. DMPs beregning av absolutt prognosetap (APT).

Alder	A	55-61
Forventede gjenværende QALYs for gjennomsnittspopulasjon uten sykdommen (udiskontert)	QALY _{SA}	23,5-19,1
Forventet gjenværende QALYs med sykdom uten den nye behandlingen (udiskontert) (prognose)	P _A	1,1-1,1
Antall mistede QALYs som følge av sykdom (absolutt prognosetap)	APT	22-18

Beregning av alvorlighetsgrad ut ifra dagens behandling tilsier et absolutt prognosetap på ca. 18-22 QALY.

5 Budsjettberegninger

5.1 Estimat av antall pasienter aktuelle for behandling med Trodelvy ved HR-positiv, HER2-negativ inoperabel eller metastatisk brystkreft i Norge

I 2022 ble 4224 pasienter diagnostisert med brystkreft (1). Det finnes ikke tall for pasienter med metastatisk brystkreft.

Gilead legger til grunn i sine budsjettberegninger at omtrent 20 pasienter årlig vil være aktuelle for behandling med SG i aktuell indikasjon. For å komme frem til dette tallet har Gilead tatt utgangspunkt i at omtrent 500 pasienter med HR+/HER2- metastatisk brystkreft får CDK4/6- hemmer (4) og at omtrent 53 % får etterfølgende kjemoterapi (hentet fra firma sitt anslag i Enhertu HER2-lav rapporten (4)). Basert på behandling i 2. linje, antagelser om hvem som er aktuelle for behandling i kombinasjon med antatt markedsandel antar Gilead at omtrent 20 pasienter årlig vil være aktuelle for behandling med SG i relevant indikasjon.

Gilead mener videre at pasientantallet som Legemiddelverket (nå DMP) estimerte for behandling med Enhertu i HER2-lave pasienter tilsier et lavt antall pasienter aktuelle for Trodelvy. Det er uklart for DMP hvordan behandling med Trodelvy er påvirket av Enhertu behandling her siden Trodelvy er forventet å plassere seg etter Enhertu i behandlingsalgoritmen, se kapittel 1.4.

Årlig dør 600 pasienter av metastatisk brystkreft i Norge ifølge medisinske fageksperter. Kreftregisteret rapporterte om totalt 591 brystkreftdødsfall i 2021 (18) . Omtrent 70 % av disse er hormonreseptor positive, dvs. 420 pasienter. Medisinske fageksperter anslår, basert på disse tallene, at opptil 300 pasienter årlig kan være aktuelle for behandling med SG i den gitte indikasjonen.

Anslaget på pasientantall fra de medisinske fagekspertene er veldig mye høyere enn Gilead sitt anslag. Innspillet fra de to medisinske fagekspertene er ikke ulikt pasientantallet (240 pasienter) som ble lagt til grunn for Enhertu til behandling av HR-positiv/HER2-lav metastatisk brystkreft, og var basert på innspill fra flere medisinske fageksperter (4). Det er samtidig viktig å påpeke at dette tallet den gang var heftet med usikkerhet, og det er foreløpig ikke tilgjengelige tall på hvor mange pasienter som blir behandlet med Enhertu årlig i den relevante indikasjonen, men størrelsesordenen er forventet rimelig. Den aktuelle pasientpopulasjon for metoden under vurdering inkluderer hele den HER2-negative populasjonen (dvs. basert på diagnostikk definert som HER2-negative og HER2-lave [~65 %]), altså en del flere pasienter enn for «Enhertu HER2-lav populasjon». Samtidig vil Trodelvy plassere seg etter Enhertu i behandlingslinjen og det er forventet at noen pasienter vil falle fra. Medisinske fageksperter kommenterer også at dette anslaget kan være noe høyt gitt at SG benyttes i 3.-4. linje etter kjemoterapi, men at de ikke har et mer eksakt estimat. Dette tatt i betraktning så mener DMP at 300 pasienter årlig kan legges til grunn for behandling med Trodelvy dersom metoden innføres, se Tabell 33.

. Det er viktig å påpeke at det er knyttet usikkerhet til dette anslaget, men det er i tråd med det som ble lagt til grunn for metodevurderingen med Enhertu.

Tabell 33. Antall nye pasienter de første fem årene lagt til grunn i DMPs budsjettberegninger.

	År 1	År 2	År 3	År 4	År 5
Antall pasienter årlig som vil bli behandlet med Trodelvy, dersom Trodelvy blir innført	300	300	300	300	300
Antall pasienter årlig som vil bli behandlet med komparator (TPC: eribulin og kapcitabin), dersom Trodelvy blir innført	0	0	0	0	0
Antall pasienter årlig som vil bli behandlet med (TPC: eribulin og kapcitabin) dersom Trodelvy IKKE blir innført	300	300	300	300	300

5.2 Estimat av legemiddelkostnad per pasient

DMP har hentet utgifter per pasient per år for de første fem årene fra den helseøkonomiske modellen som representerer DMPs hovedanalyse. Kostnadene er inkludert merverdiavgift (mva.) og er udiskonterte.

Tabell 34. Legemiddelutgifter per pasient for SG og komparator (TPC: eribulin og kapcitabin). Maksimal AUP. inkl. mva. Udiskontert.

	År 1	År 2	År 3	År 4	År 5
Trodelvy	683 378	99 966	22 592	0	0
Komparator (TPC: eribulin og kapcitabin)	52 944	2 667	0	0	0

5.3 Budsjettkonsekvenser

Budsjettkonsekvensene deles i to:

- Legemiddelkostnader for spesialisthelsetjenesten
- Kostnader for spesialisthelsetjenesten samlet

Her presenteres budsjettresultater basert på maksimal AUP inkludert mva. for alle legemidler som inngår i analysen. Det foreligger forhandlede rabatterte legemiddelpriser på et eller flere av legemidlene i analysen. Resultater med konfidensielle priser er i et separat dokument som oversendes til aktører med tjenstlig behov for denne informasjonen.

5.3.1 Budsjettkonsekvenser for spesialisthelsetjenestens legemiddelbudsjett

Budsjettkonsekvensene er basert på udiskonterte kostnader og inkludert merverdiavgift. DMP har lagt til grunn pasientantall som vist i Tabell 33 i Kap. 5.1, mens legemiddelkostnadene per pasient er som vist i Tabell 34 i Kap. 5.2.

De estimerte budsjettvirkningene for spesialisthelsetjenestens legemiddelbudsjett ved innføring av metoden er presentert i Tabell 35.

Tabell 35. Forventet budsjettvirkning på spesialisthelsetjenestens legemiddelbudsjett av Trodelvy til behandling av HR-positiv, HER2-negativ inoperabel eller metastatisk brystkreft (NOK, maksimal AUP inkludert mva.).

	År 1	År 2	År 3	År 4	År 5
Trodelvy blir innført	205 millioner	235 millioner	242 millioner	242 millioner	242 millioner
Trodelvy blir ikke innført	16 millioner	17 millioner	17 millioner	17 millioner	17 millioner
Budsjettvirkning av anbefaling	189 millioner	218 millioner	225 millioner	225 millioner	225 millioner

Konklusjon for spesialisthelsetjenestens legemiddelbudsjett

De totale budsjettvirkningene er estimert til omtrent 225 millioner NOK i det femte budsjettåret, basert på maksimal AUP inkludert mva. Budsjettberegningene er usikre og forenklete, og vil være avhengig av antall pasienter som ender opp med å motta behandlingen.

5.3.2 Budsjettkonsekvenser for spesialisthelsetjenesten

Tabell 36. Forventet budsjettvirkning på spesialisthelsetjenestens budsjett ved innføring av Trodelvy til behandling av HR-positiv, HER2-negativ inoperabel eller metastatisk brystkreft (NOK, maksimal AUP inkludert mva.).

Budsjettkonsekvenser for spesialisthelsetjenesten	År 1	År 2	År 3	År 4	År 5
Trodelvy blir innført	220 millioner	252 millioner	259 millioner	259 millioner	259 millioner
<i>Hvorav: Legemiddelkostnader for spesialisthelsetjenesten</i>	205 millioner	235 millioner	242 millioner	242 millioner	242 millioner
<i>Hvorav: Andre kostander utover legemiddelkostnader for spesialisthelsetjenesten</i>	15 millioner	17 millioner	18 millioner	18 millioner	18 millioner
Trodelvy blir ikke innført	21 millioner	22 millioner	22 millioner	22 millioner	22 millioner
<i>Hvorav: Legemiddelkostnader for spesialisthelsetjenesten</i>	16 millioner	17 millioner	17 millioner	17 millioner	17 millioner
<i>Hvorav: Andre kostander utover legemiddelkostnader for spesialisthelsetjenesten</i>	5 millioner	5 millioner	5 millioner	5 millioner	5 millioner
Budsjettvirkning av anbefaling	199 millioner	230 millioner	237 millioner	237 millioner	237 millioner
<i>Hvorav: Legemiddelkostnader for spesialisthelsetjenesten</i>	189 millioner	218 millioner	225 millioner	225 millioner	225 millioner
<i>Hvorav: Andre kostander utover legemiddelkostnader for spesialisthelsetjenesten</i>	10 millioner	12 millioner	12 millioner	12 millioner	12 millioner

De totale budsjettvirkningene er estimert til omtrent 237 millioner NOK i det femte budsjettåret, basert på maksimal AUP inkludert mva. Budsjettberegningene presentert i

Tabell 36 tar hensyn til legemiddelkostnader for Trodelvy og komparator (eribulin og kapecitabin) og administrasjonskostnader. Budsjettberegningene er usikre og forenklete, og vil være avhengig av antall pasienter som ender opp med å motta behandlingen.

Direktoratet for medisinske produkter, 19-04-2024

Elisabeth Bryn
Enhetsleder

Hana Mikami Salyga
Anne Jorunn Stokka
Saksutredere

Referanser

1. Krefregisteret. Cancer in Norway 2022. Cancer incidence, mortality, survival and prevalence in Norway [Available from: https://www.krefregisteret.no/globalassets/cancer-in-norway/2022/cin_report-2022.pdf].
2. Krefregisteret. INSPIRE:brystkreft. Medikamentell kreftbehandling 2022 [Available from: https://www.krefregisteret.no/globalassets/bilder/ansatte_portrettbilder/inspire_brystkreft_medikamentell-kreftbehandling_publicert_07_04_2022_hele.pdf].
3. Helsedirektoratet. Nasjonalt handlingsprogram med retningslinjer for diagnostikk, behandling og oppfølging av pasienter med brystkreft [Available from: <https://nbcgblog.files.wordpress.com/2023/02/11.01.2023-nasjonalt-handlingsprogram-for-brystkreft-19.-utgave-publicert-11.01.23.pdf>].
4. Legemiddelverk S. Trastuzumabderukstekan (Enhertu) - Indikasjon IV. Monoterapi til behandling av voksne med inoperabel eller metastaserende HER2-lav brystkreft som har fått tidligere kjemoterapi ved metastaserende sykdom eller fått sykdomstilbakefall under eller innen 6 måneder etter fullført adjuvant kjemoterapi - ID2022_123 2023 [Available from: <https://www.nyemetoder.no/metoder/trastuzumabderukstekan-enhertu-indikasjon-iv/>].
5. Legemiddelverk S. Sacituzumab govitecan (Trodelvy). Monoterapi indisert til behandling av voksne med inoperabel eller metastatisk trippelnegativ brystkreft (mTNBC) som har fått to eller flere tidligere systemiske behandlinger, hvorav minst én av dem for avansert sykdom - ID2021_078 [Available from: https://www.nyemetoder.no/4afb52/siteassets/documents/rapporter/id2021_078_sacituzumab-govitecan_trodelvy_inoper.el.metas.3neg.brystkreft-subgru._hmv_kun-off.-versjon.pdf].
6. Agency EM. European Public Assessment Report - Trodelvy [Available from: https://www.ema.europa.eu/en/documents/variation-report/trodelvy-h-c-005182-ii-0020-epar-assessment-report-variation_en.pdf].
7. Rugo HS, Bardia, A., Marme, F., Cortes, J., Schmid, P., Loirat, D., Tredan, O., Ciruelos, E., Dalenc, F., Pardo, P. G., Jhaveri, K. L., Delaney, R., Fu, O., Lin, L., Verret, W., Tolaney, S. M. Sacituzumab Govitecan in Hormone Receptor-Positive/Human Epidermal Growth Factor Receptor 2-Negative Metastatic Breast Cancer. J Clin Oncol. 2022;40(29):3365-76.
8. Legemiddelverk S. Hurtig metodevurdering for legemidler finansiert i spesialisthelsetjeneste
ID2022_041: Trastuzumabderukstekan (Enhertu) til behandling av pasienter med inoperabel eller metastatisk HER2-positiv brystkreft som har fått ett eller flere tidligere anti-HER2-baserte regimer 2022 [Available from: https://www.nyemetoder.no/4a8143/siteassets/documents/rapporter/id2022_041_trastuzumabderukstekan_enhertu_hurtig-metodevurdering_offentlig-versjon_oppdateret-05.10.2022.pdf].
9. Legemiddelverk S. Preparatomtale - Trodelvy [Available from: https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/trodelvy-epar-product-information_no.pdf].
10. Legemiddelverk S. Preparatomtale - Eribulin [Available from: https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/halaven-epar-product-information_no.pdf].
11. Legemiddelverk S. Preparatomtale - kapecitabin [Available from: https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/capecitabine-accord-epar-product-information_no.pdf].
12. Legemiddelverk S. Preparatomtale - kapecitabin.

13. Legemiddelverk S. Preparatomtale - gemcitabin [Available from: https://www.legemiddelsok.no/_layouts/15/Preparatomtaler/Spc/10-8088.pdf.
14. Rugo HS, Bardia, A., Marme, F., Cortes, J., Schmid, P., Loirat, D., Tredan, O., Ciruelos, E., Dalenc, F., Gomez Pardo, P., Jhaveri, K. L., Delaney, R., Valdez, T., Wang, H., Motwani, M., Yoon, O. K., Verret, W., Tolane, S. M. Overall survival with sacituzumab govitecan in hormone receptor-positive and human epidermal growth factor receptor 2-negative metastatic breast cancer (TROPiCS-02): a randomised, open-label, multicentre, phase 3 trial. *Lancet*. 2023;402(10411):1423-33.
15. Hernandez-Alava M, Pudney S. Mapping between EQ-5D-3L and EQ-5D-5L: A survey experiment on the validity of multi-instrument data. *Health Econ*. 2022;31(6):923-39.
16. Legemiddelverk S. Submission Guidelines for single technology assessments of medicinal products [Available from: <https://www.dmp.no/globalassets/documents/offentlig-finansiering-og-pris/dokumentasjon-til-metodevurdering/submission-guidelines-nov-23.pdf>.
17. Stavem K, Augestad, Liv A., Kristiansen, Ivar S., Rand, Kim. 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.
18. Kreftregisteret. Temaside: Brystkreft [Available from: <https://www.kreftregisteret.no/Temasider/kreftformer/Brystkreft/>.
19. 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.

Appendiks 1: Undersøkelser av parametrisk kurvetilpasning

Generelt

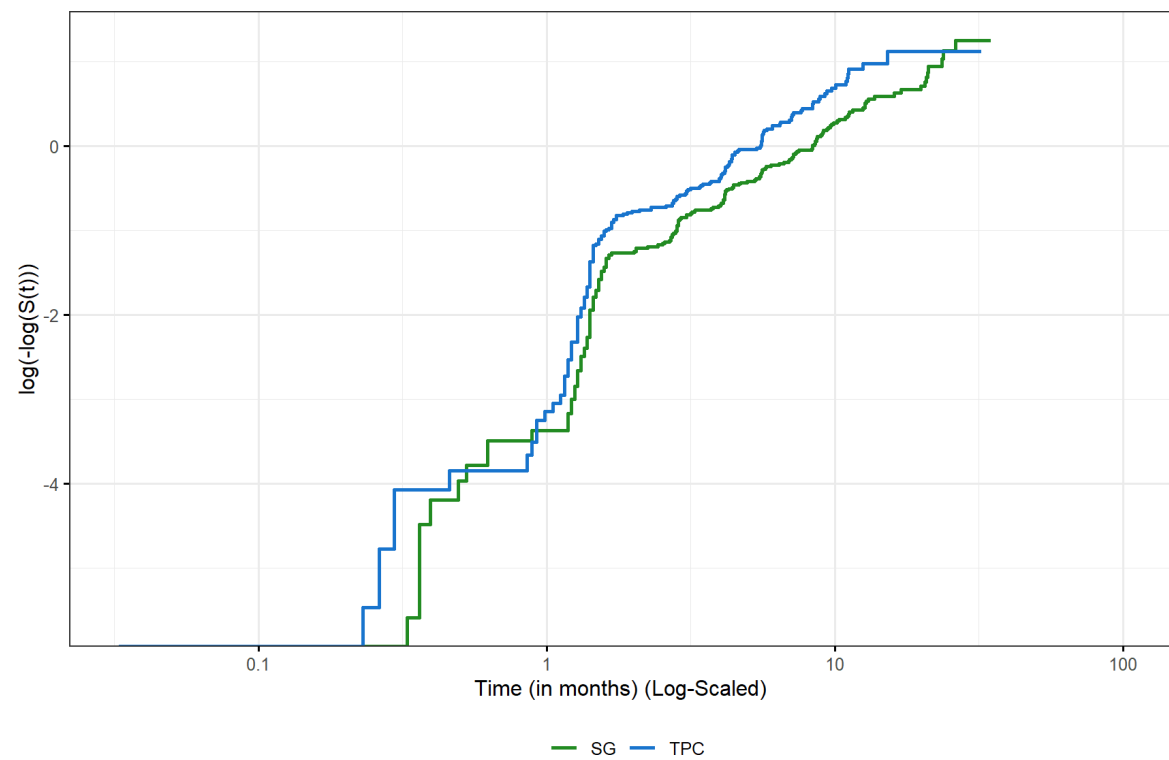
Tabell 37. Dokumentasjon levert av Gilead for vurdering av parametrisk kurvetilpasning av forløpsdata, sett opp mot DMPs retningslinjer

Krav til metode/dokumentasjon iht. Legemiddelmiddeilverkets retningslinjer	Levert av Gilead
Teste antagelsen om proporsjonal hasard og accelerated failure time modell (for alle parametriserte endepunkter) ved: <i>Log-kumulativ hasardplott</i> <i>Schoenfeld residualplott</i> <i>Quantile-Quantile-plot</i>	Delvis. Kun levert for PFS og OS.
Beregne goodness-of-fit parameter (for alle parametriserte endepunkter) ved: <i>Akaike Information Criterion (AIC)</i> <i>Bayesian Information Criterion (BIC)</i>	Delvis. Firma hare bare levert for AIC
Visuelt vurdere tilpasningen mellom Kaplan-Meierdata fra TROPiCS-02 og de ulike parametriske kurvene	Ja
Vurdere uglattet og glattet plott av hasardraten fra TROPiCS-02 (for alle parametriserte endepunkter)	Delvis. Kun levert for PFS og OS.
Vurdere klinisk og biologisk plausibilitet av de framskrevne kurvene for endepunktene ved hjelp av: <i>Eksterne data (f.eks. registerdata, resultater fra studier i tidligere faser, sammenlignbare metodevurderinger, etc.)</i> <i>Innspill fra medisinske fageksperter med kjennskap til norsk klinisk praksis</i>	Ja

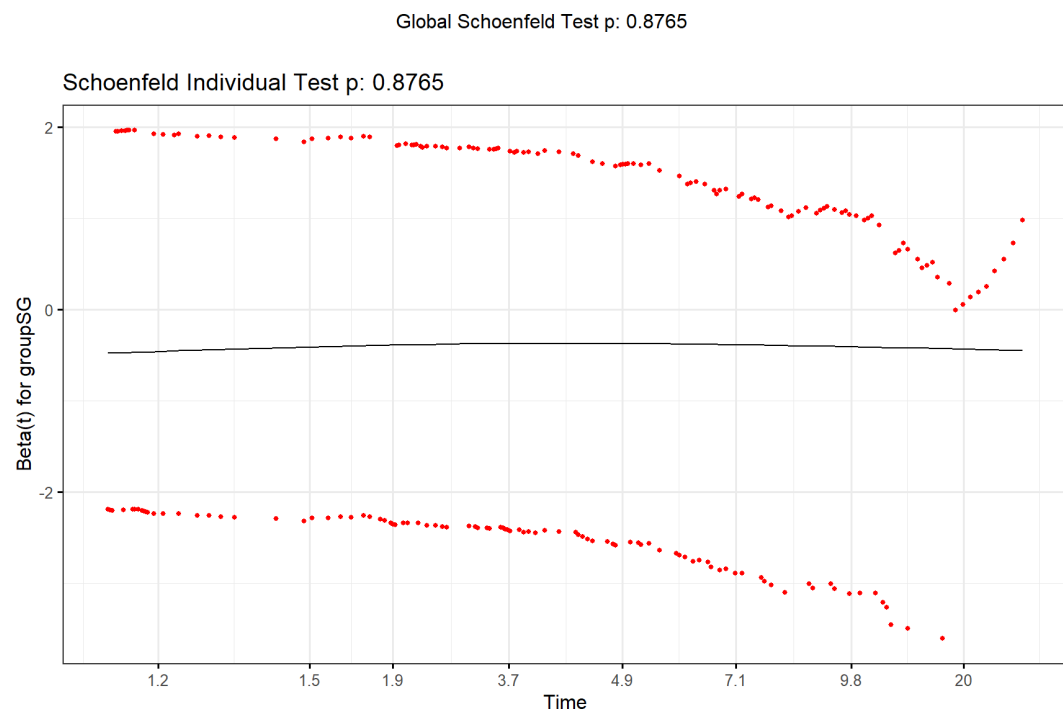
Behandlingsvarighet, TTD

Tabell 38. Fit statistics for the standard set of survival models: time to treatment discontinuation (kilde: Gilead)

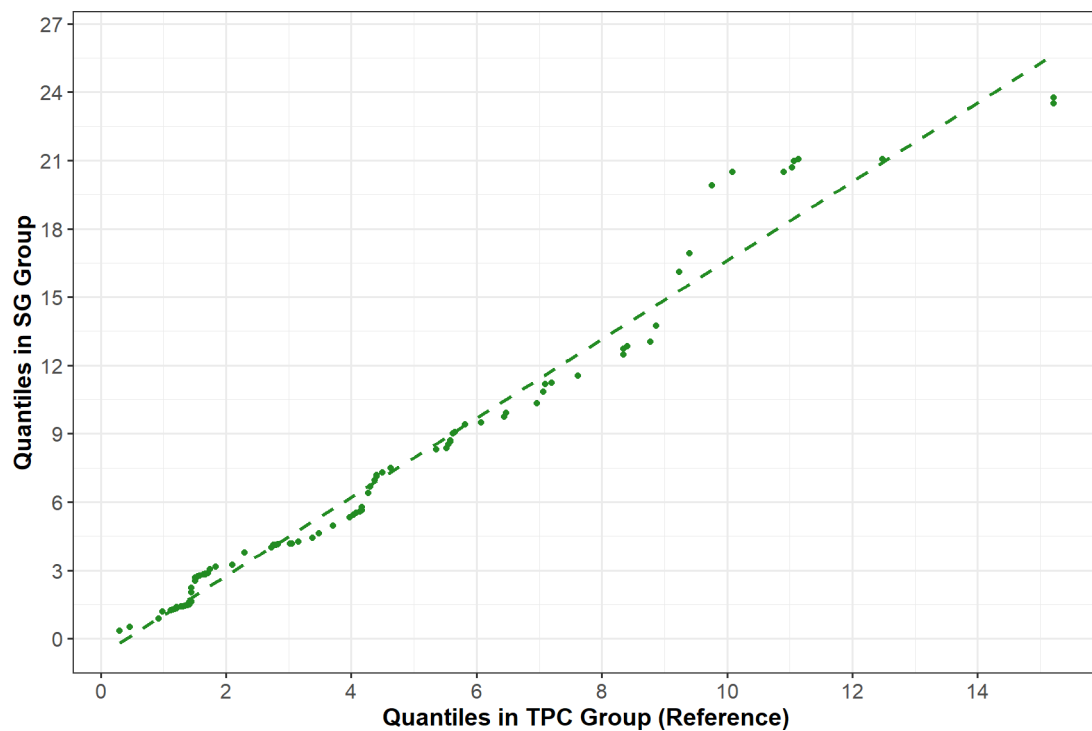
Distribution	AIC, SG	Δ AICmin, SG	TPC	Δ AICmin, TPC	Δ AICmin, Total
Weibull	1475.61	1.9	1132.901	1.7	3.6
Log-normal	1503.98	30.3	1176.342	45.2	75.4
Log-logistic	1490.31	16.6	1153.731	22.6	39.2
Exponential	1474.03	0.3	1131.155	0.0	0.3
Generalized Gamma	1475.56	1.8	1134.458	3.3	5.1
Gompertz	1473.72	0.0	1132.092	0.9	0.9
Gamma	1475.95	2.2	1133.057	1.9	4.1

PFS

Figur 12. Log cumulative hazard plot of SG and TPC from TROPiCS-02 - PFS



Figur. 13 Shoenfeld residuals of SG and TPC from TROPiCS-02 - PFS



Figur 14. Quantile-Quantile plot of SG and TPC from TROPICS-02 - PFS

Tabell 39 Fit statistics for the stratified fits of the standard parametric distributions: progression free survival

Distribution	AIC, SG	Δ AICmin, SG	AIC, TPC	Δ AICmin, TPC	Δ AICmin, Total
Weibull	1118.87	23.1	909.039	28.5	51.6
Lognormal	1095.75	0.0	880.561	0.0	0.0
Loglogistic	1104.01	8.3	886.360	5.8	14.1
Exponential	1118.87	23.1	914.796	34.2	57.4
Generalized gamma	1097.15	1.4	881.633	1.1	2.5
Gompertz	1120.40	24.7	916.680	36.1	60.8
Gamma	1115.97	20.2	902.394	21.8	42.1

AIC: Akaike information criterion; TPC: treatment of physician's choice

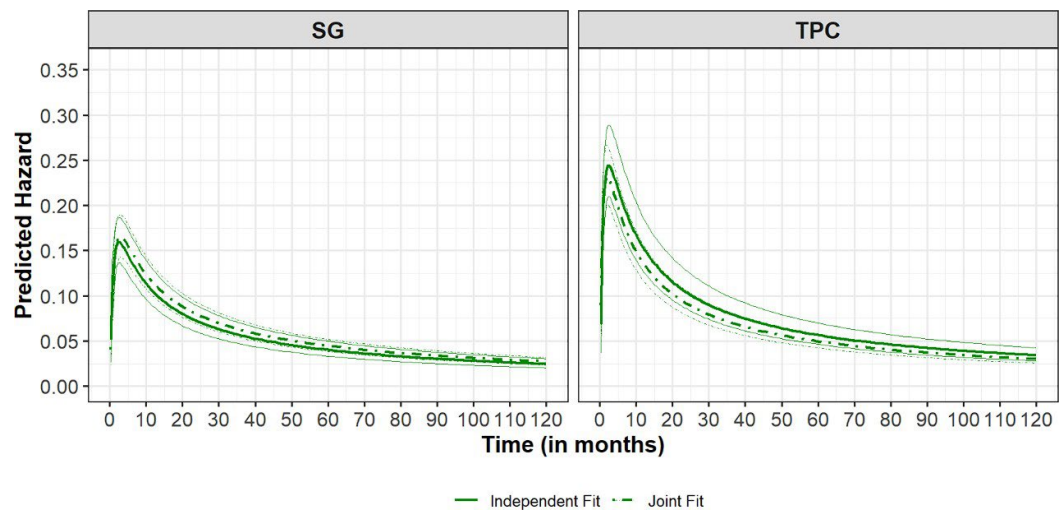


Figure 15 Predicted hazard based on the lognormal distribution.

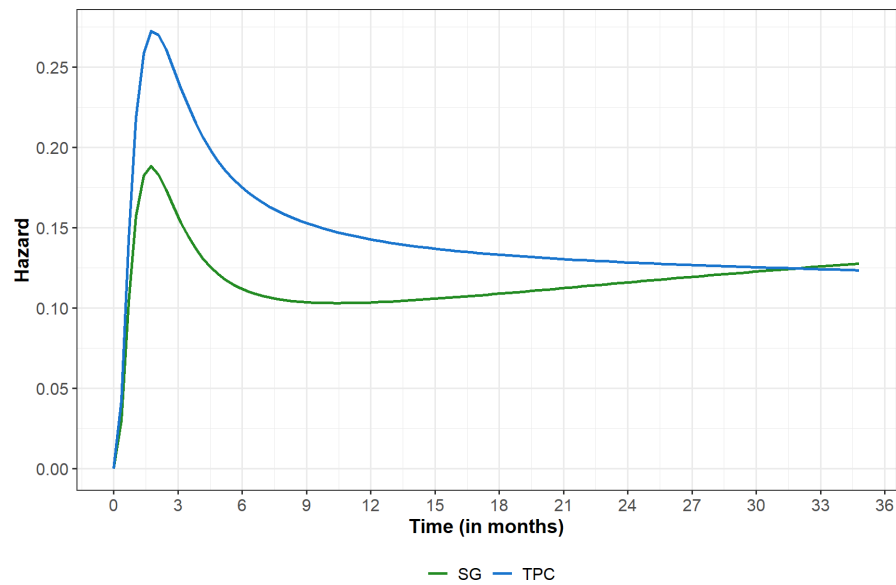
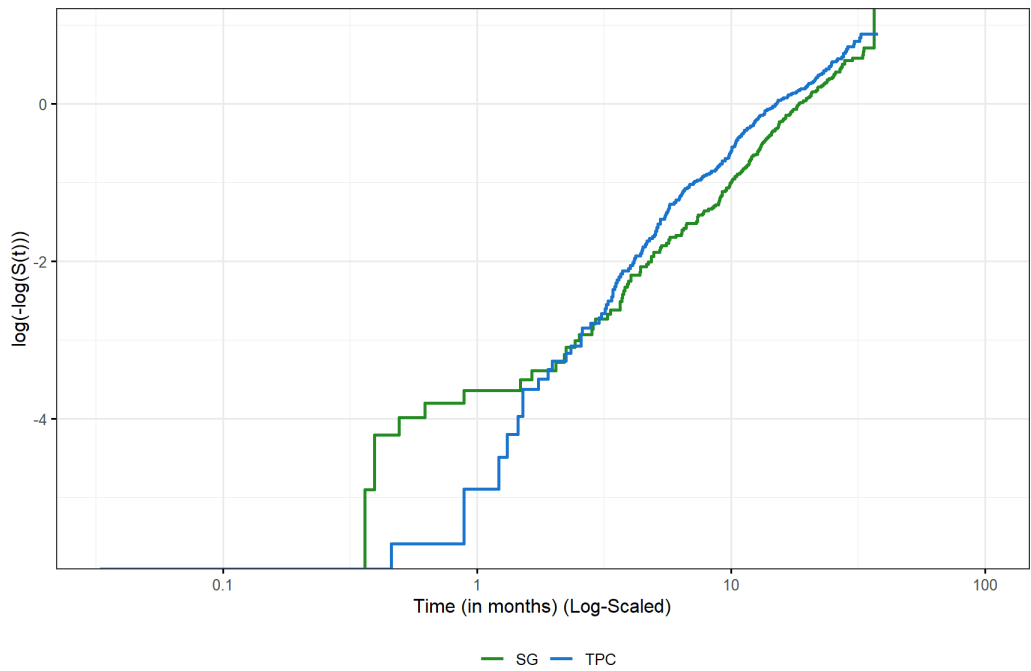
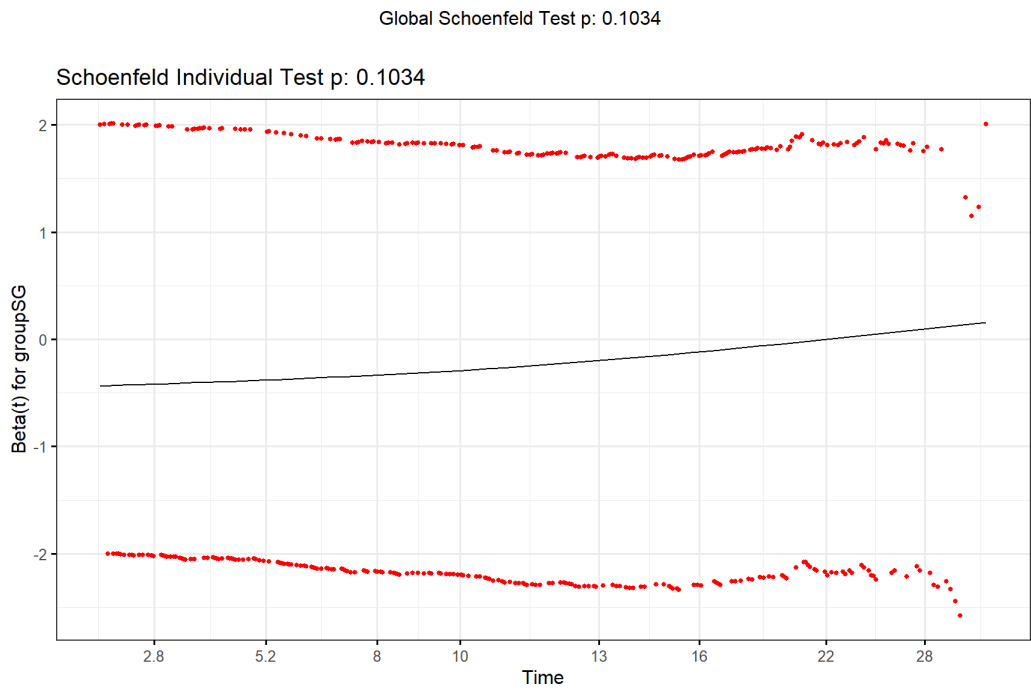


Figure 16. The smoothed hazard from TROPiCS-02

OS

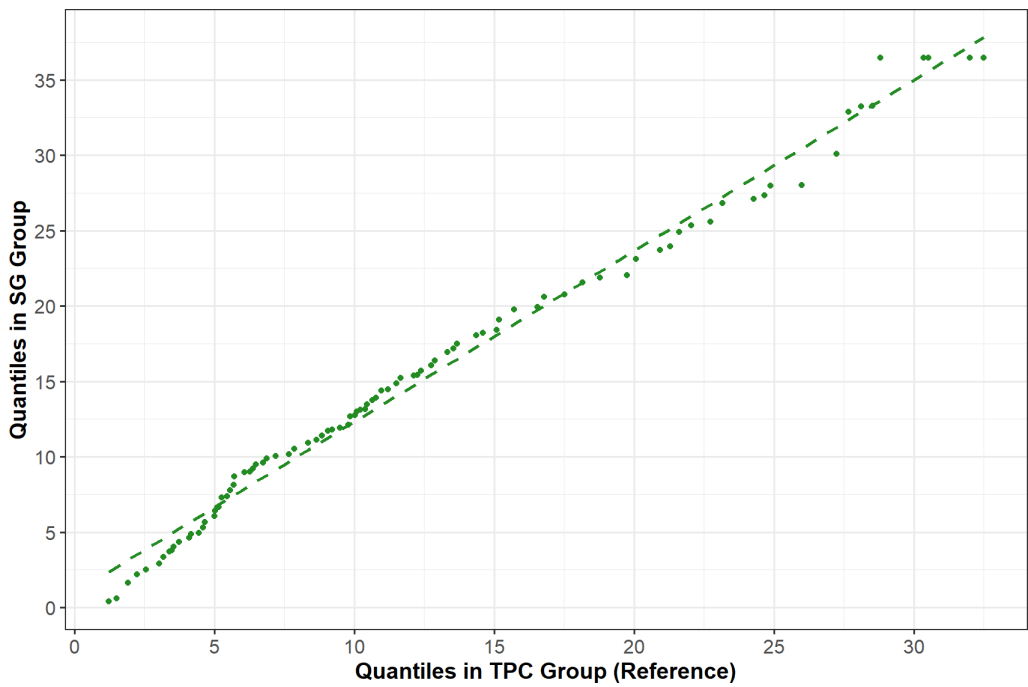


Figur 17. Log cumulative hazard plot of SG and TPC from TROPiCS-02 - OS



Figur 18. Shoenfeld residuals of SG and TPC from TROPiCS-02 - OS

SG: Sacituzumab govitecan, OS: Overall survival



Figur 19. Quantile-Quantile plot of SG and TPC from TROPiCS-02 – OS.

Tabell 40. Fit statistics for the stratified fits of the standard parametric distributions: overall survival

Distribution	AIC, SG	Δ AICmin, SG	AIC, TPC	Δ AICmin, TPC	Δ AICmin, Total
Weibull	1676.79	0.0	1672.931	10.7	10.7
Lognormal	1707.19	30.4	1662.583	0.3	30.7
Loglogistic	1684.40	7.6	1662.269	0.0	7.6
Exponential	1703.76	27.0	1696.179	33.9	60.9
Generalized gamma	1678.77	2.0	1662.772	0.5	2.5
Gompertz	1685.29	8.5	1688.848	26.6	35.1
Gamma	1677.83	1.0	1667.093	4.8	5.9

AIC: Akaike information criterion; TPC: treatment of physician's choice

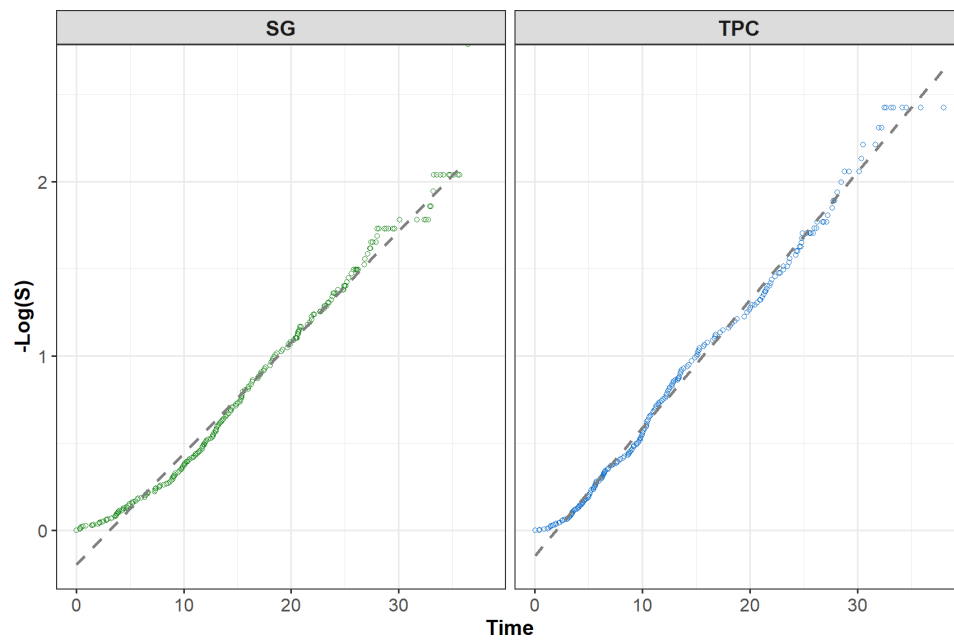
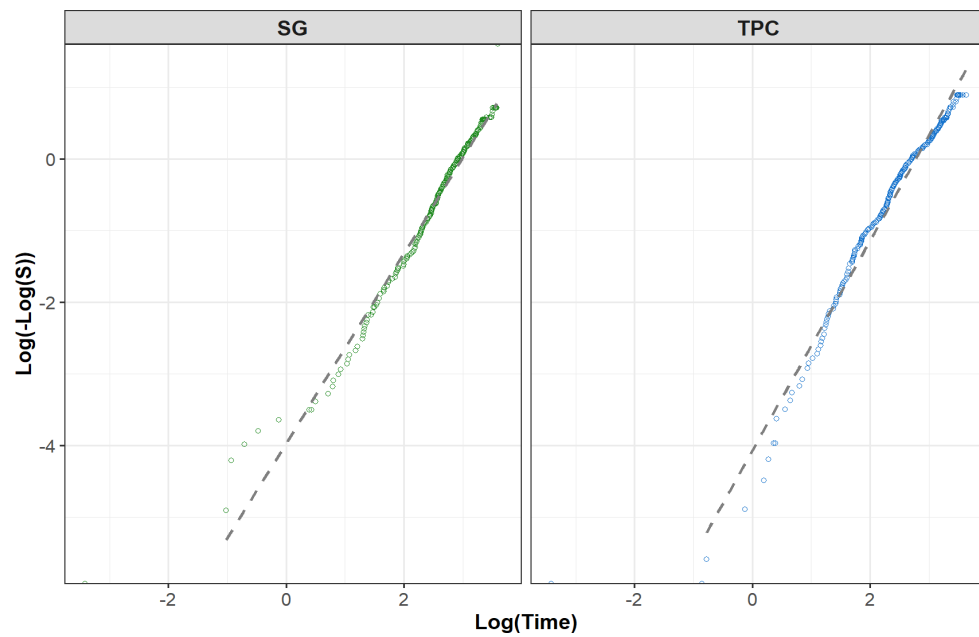
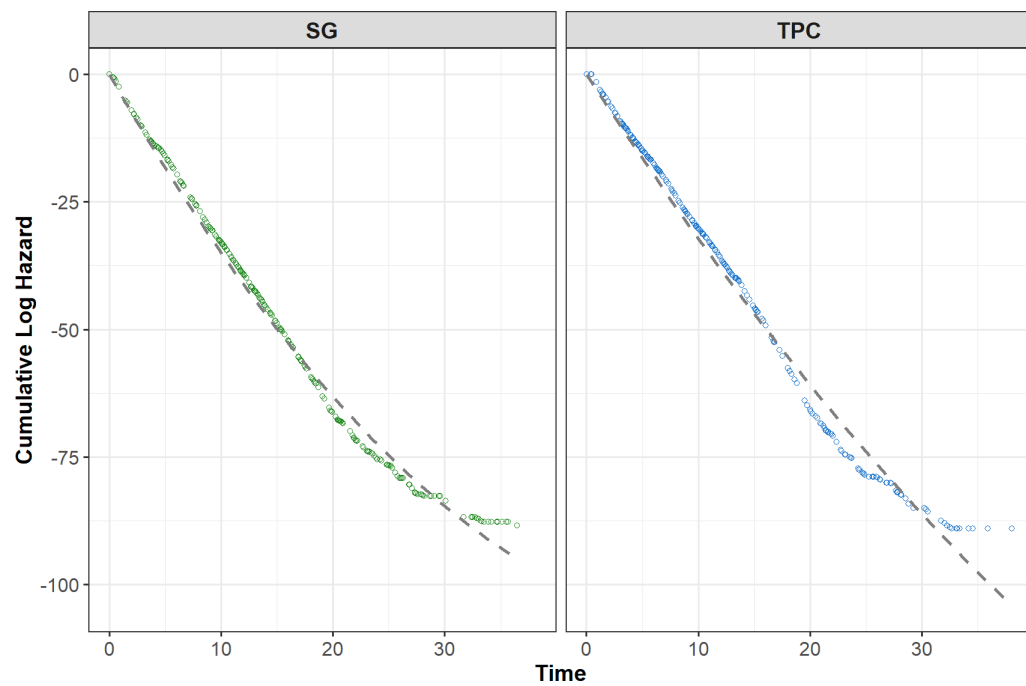


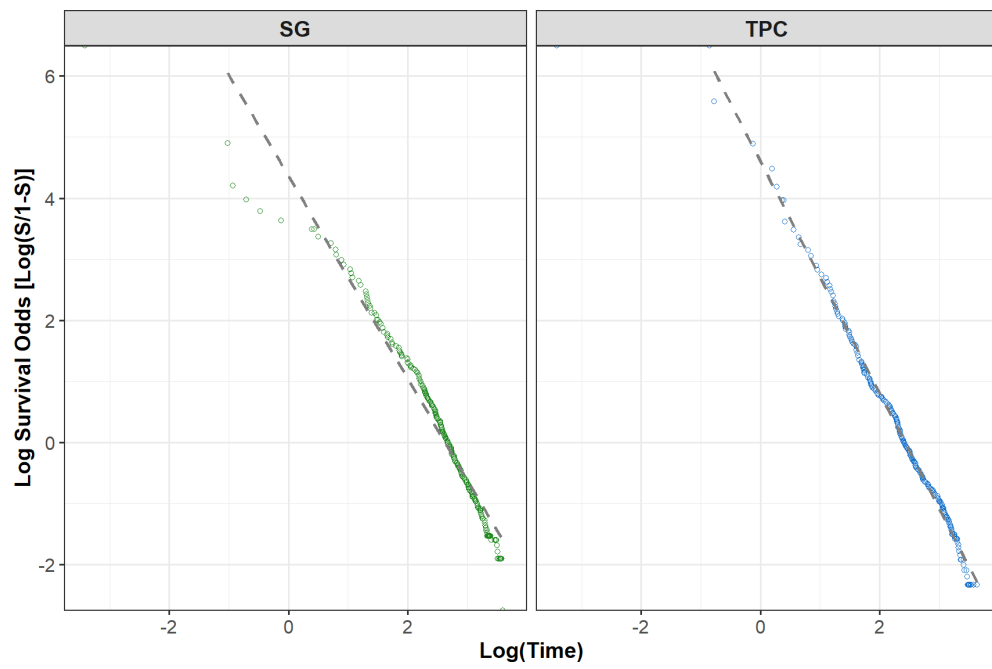
Figure 20. Diagnostic plots for the exponential distribution - OS



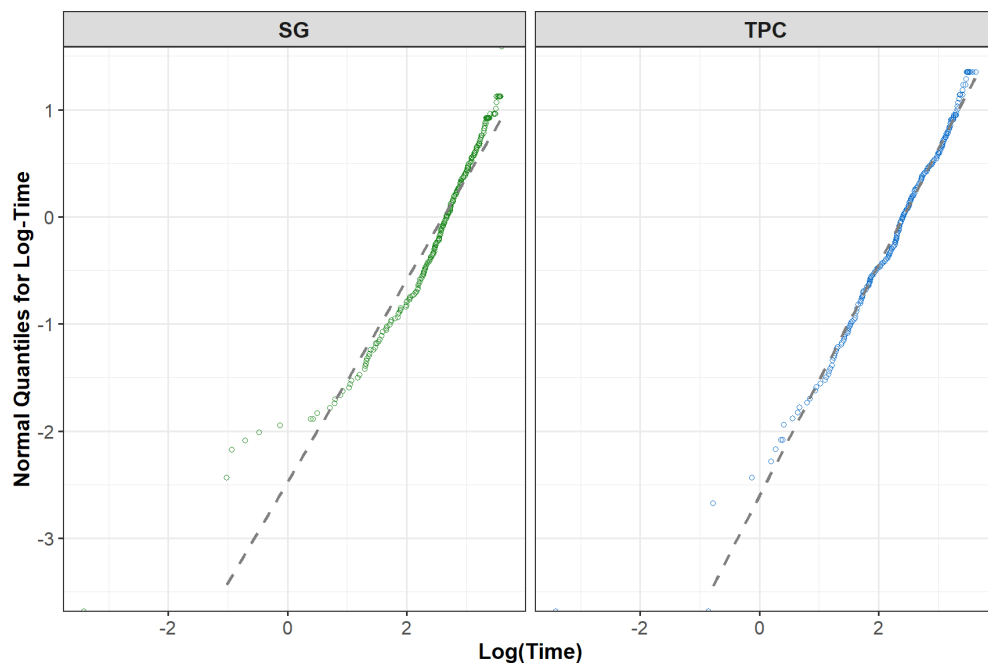
Figur 21. Diagnostic plots for the Weibull distribution - OS



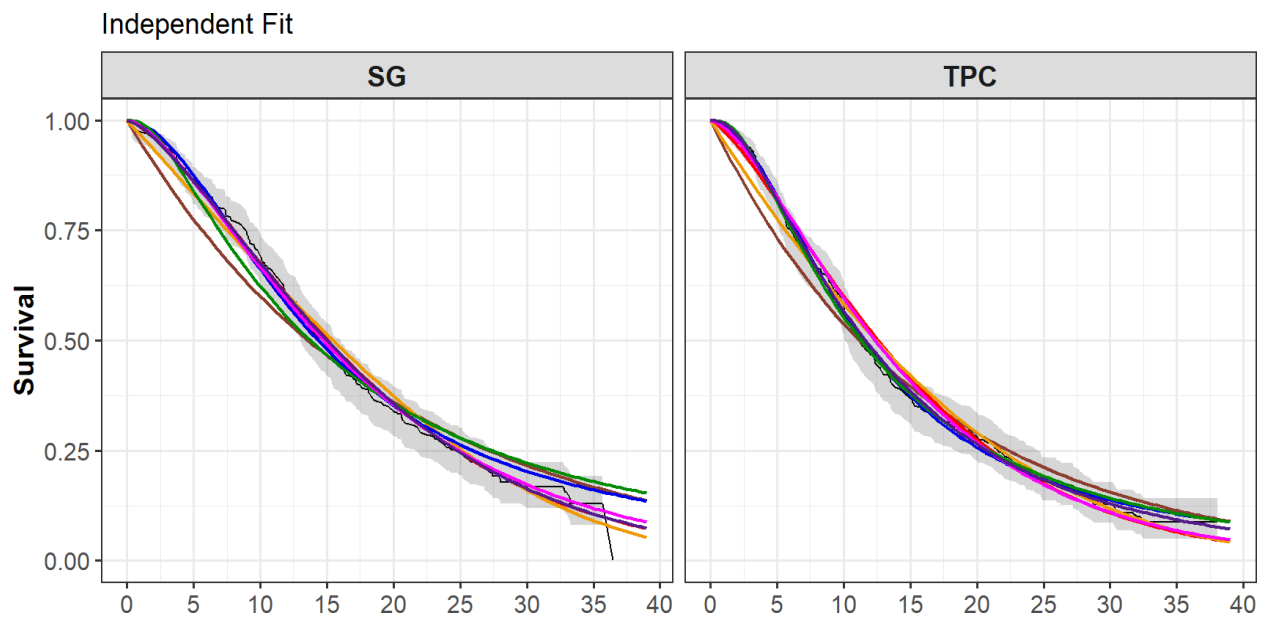
Figur 22. Diagnostic plots for the Gompertz distribution - OS



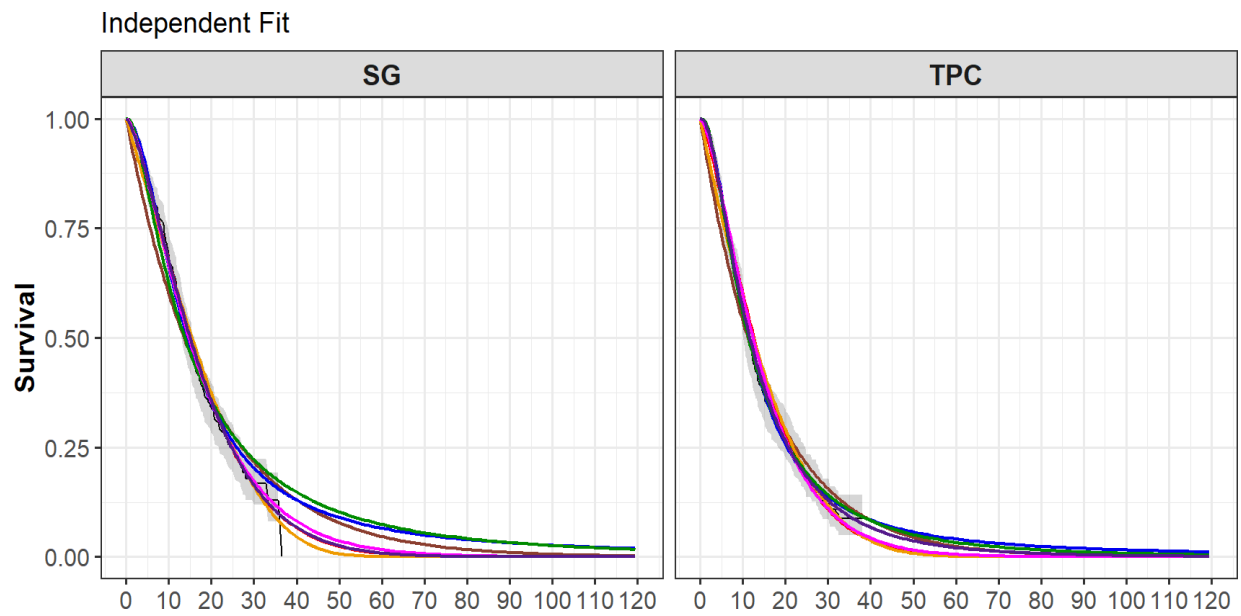
Figur 23. Diagnostic plots for the loglogistic distribution - OS



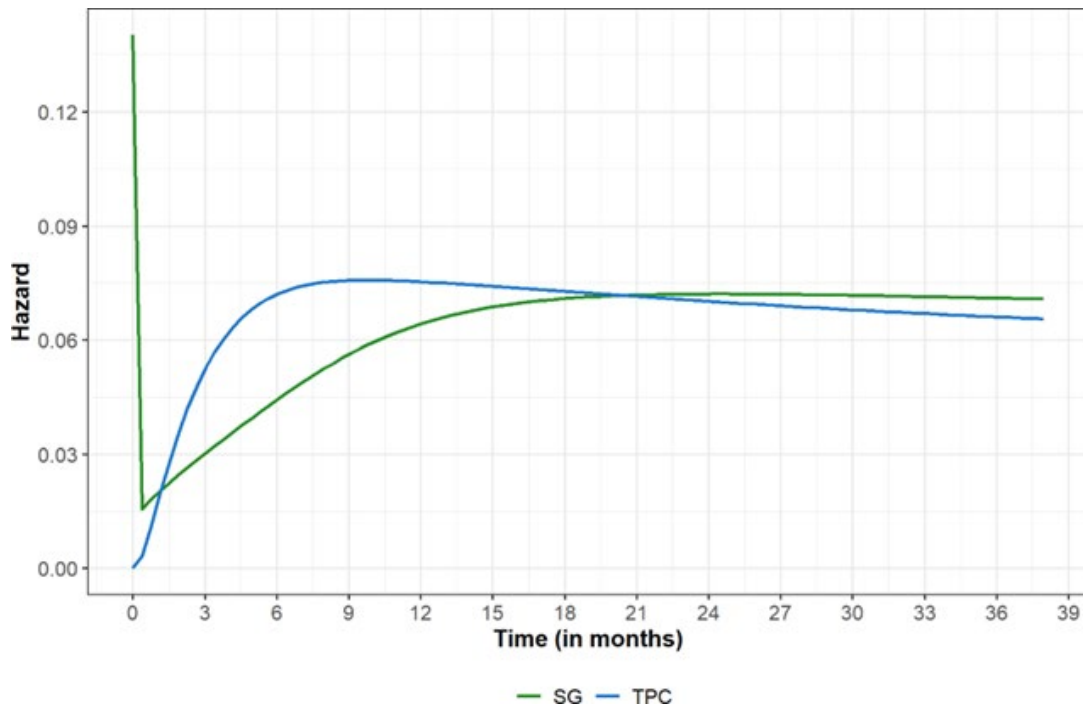
Figur 24. Diagnostic plots for the lognormal distribution - OS



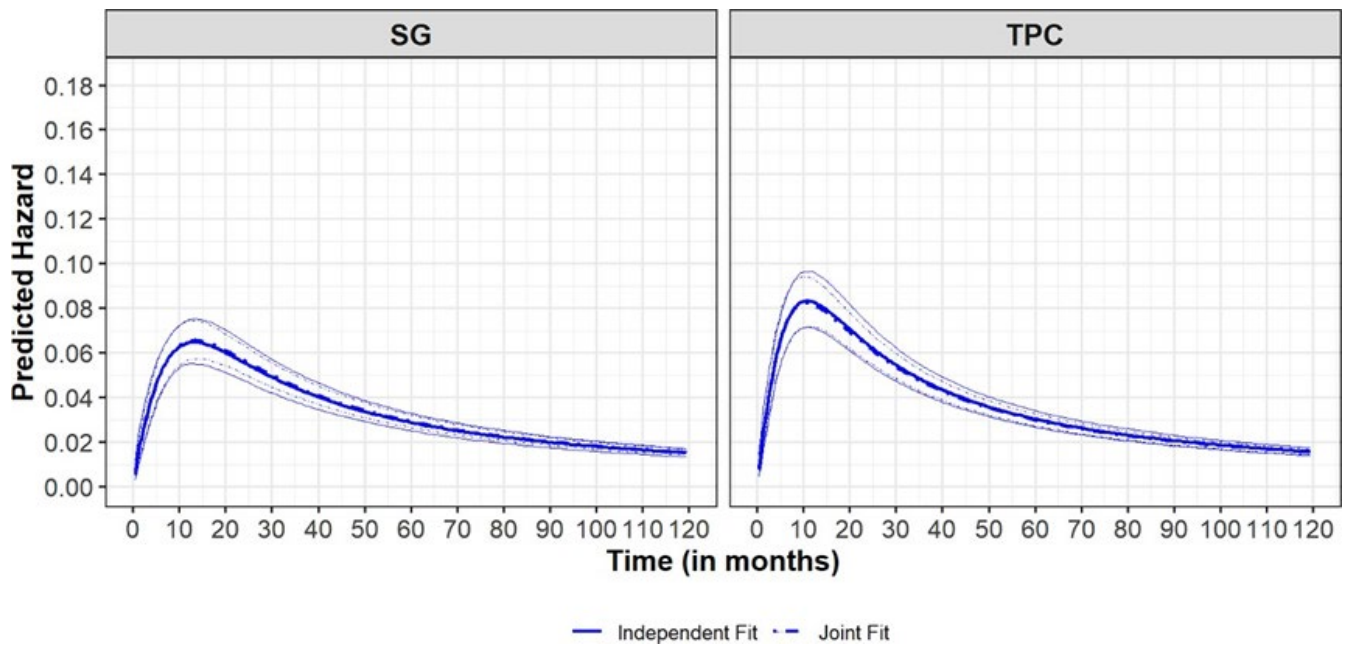
Figur 25. Projected survival curves overlayed the Kaplan-Meier data from TROPiCS-02 - OS



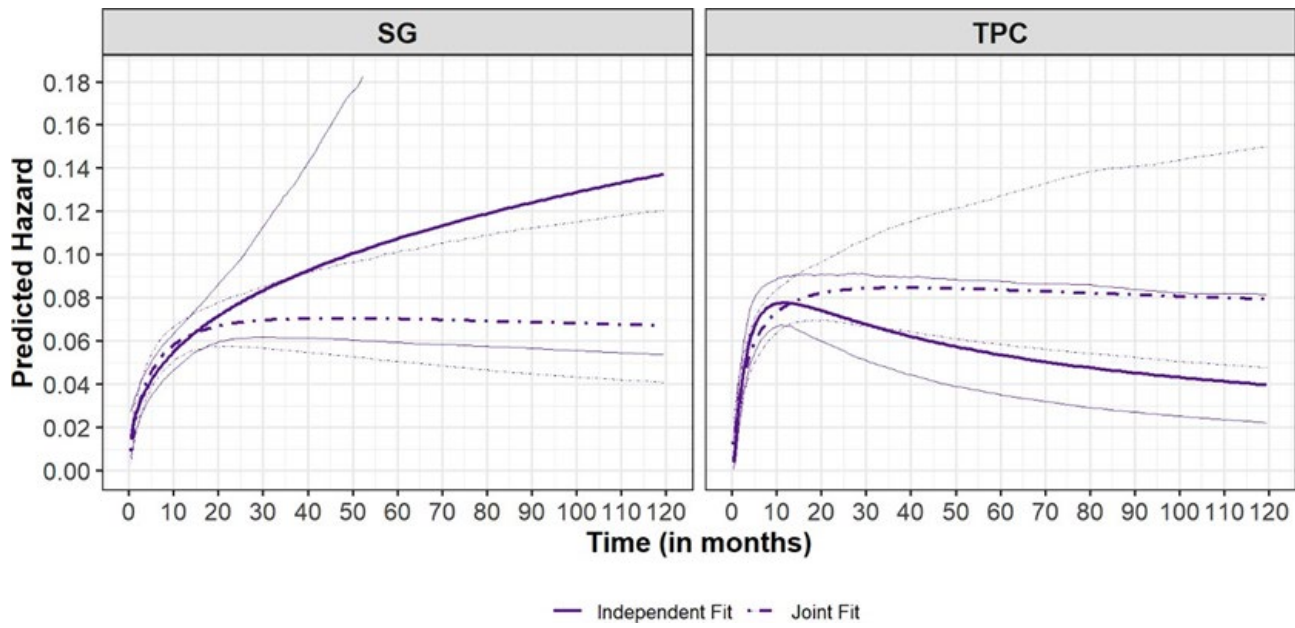
Figur 26. Projected survival curves long-term overlayed the Kaplan-Meier data from TROPiCS-02 - OS



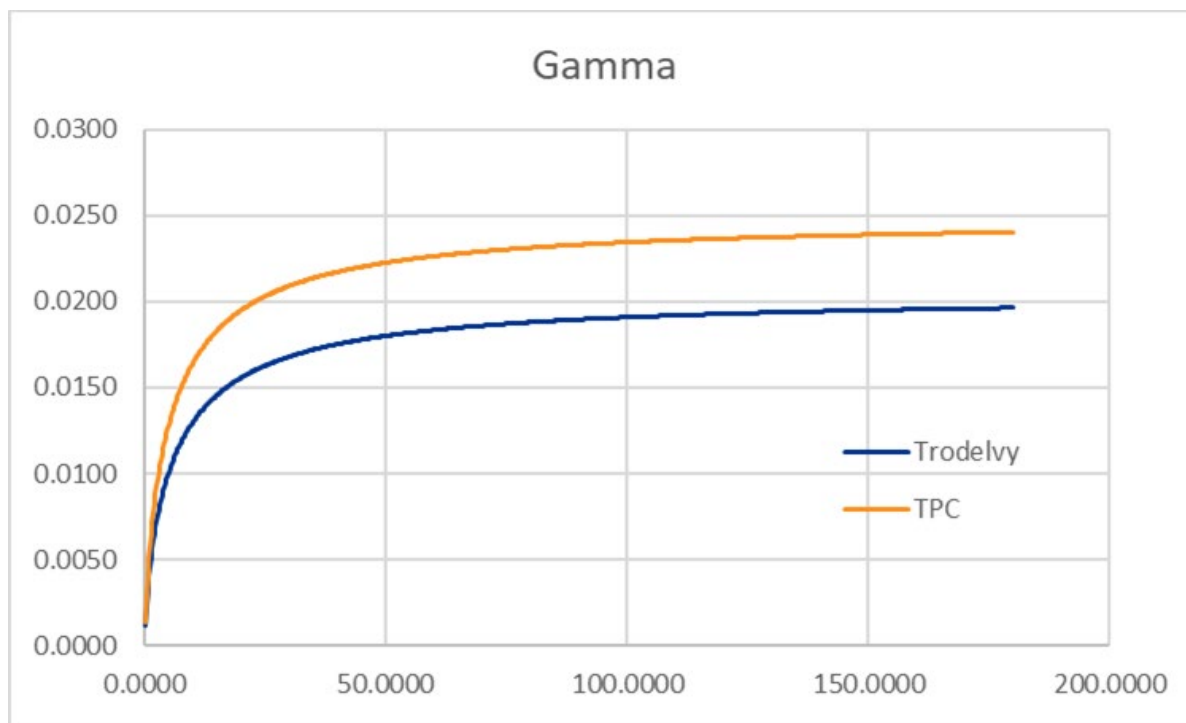
Figur 27. The smoothed hazard from TROPiCS-02



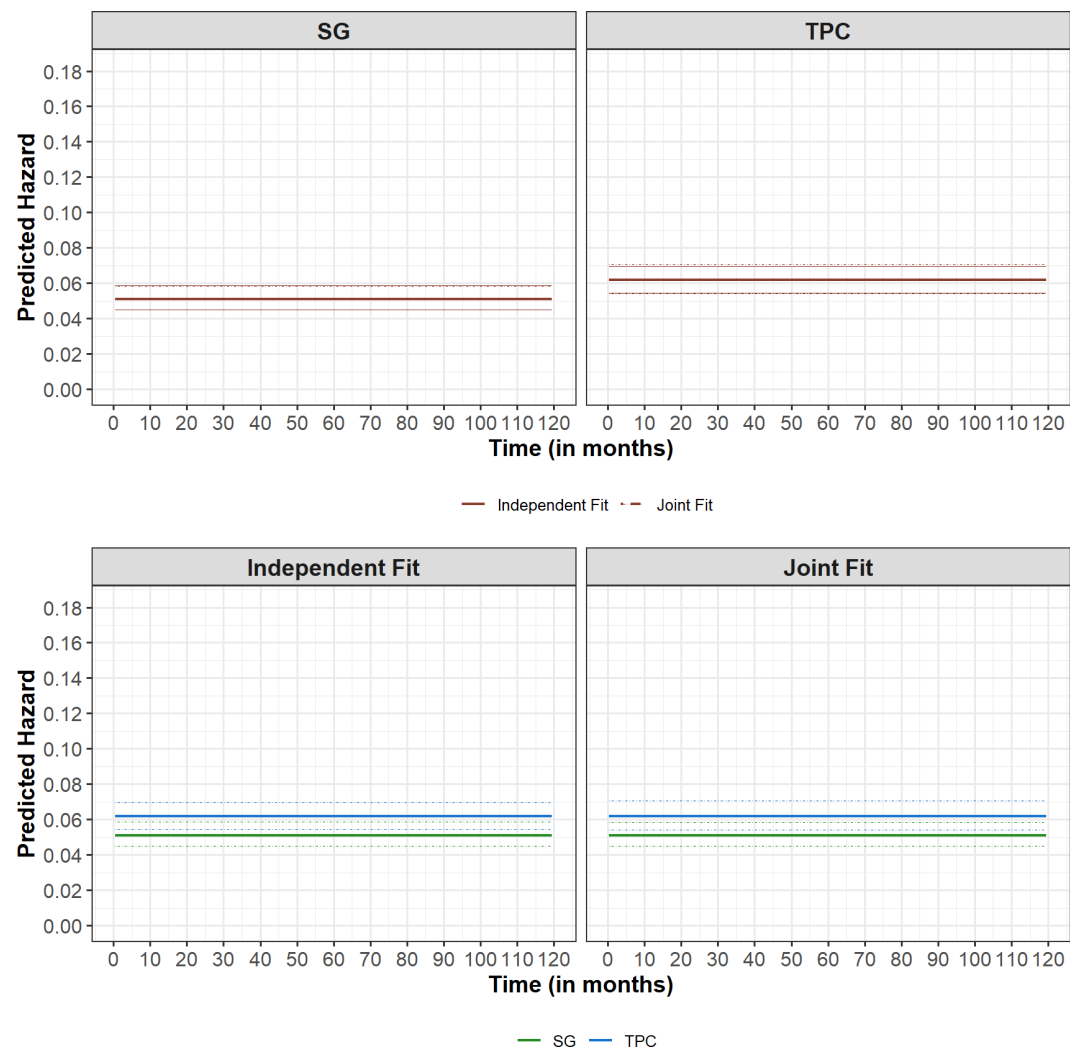
Figur 28. Predicted hazard based on the loglogistic distribution.



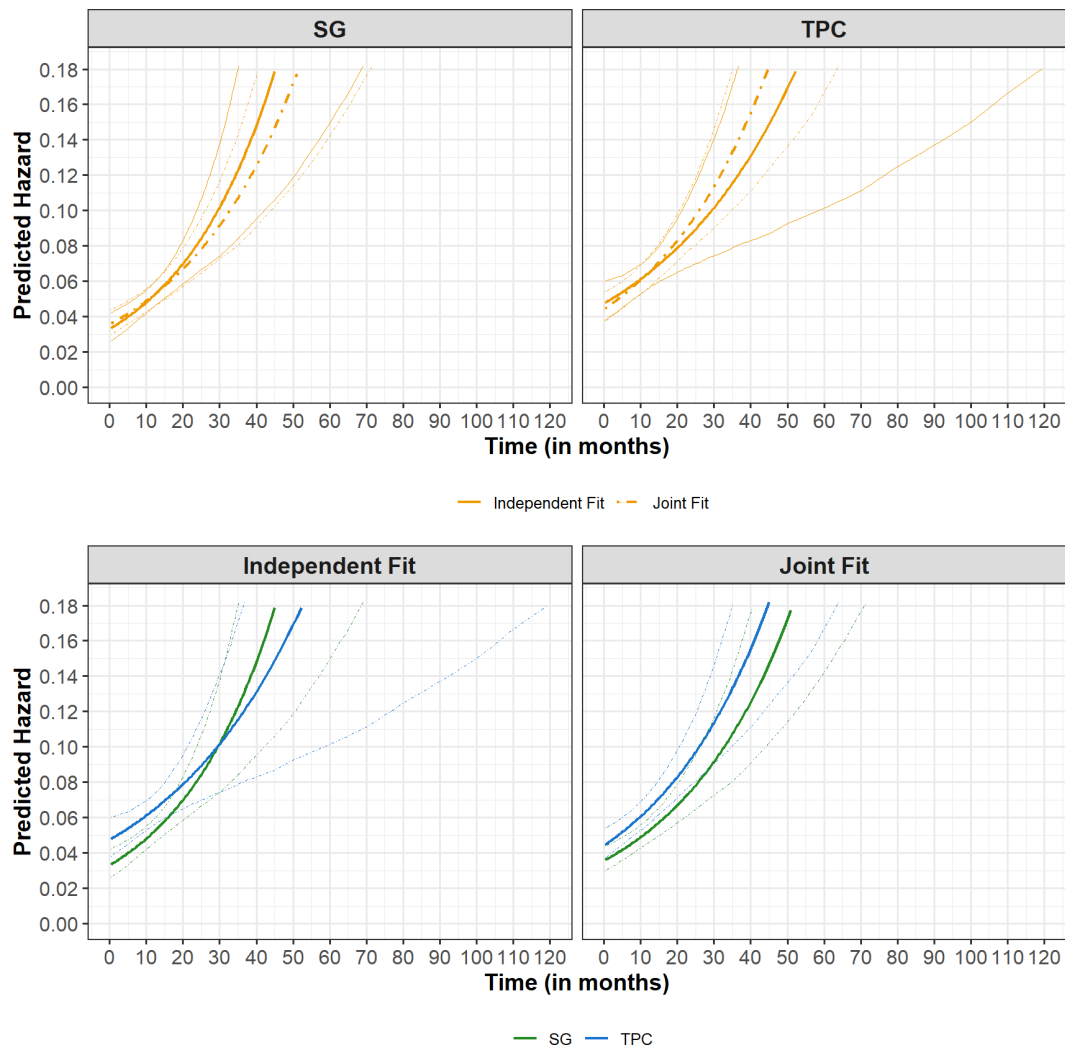
Figur 29. Predicted hazard based on the generalised gamma distribution.



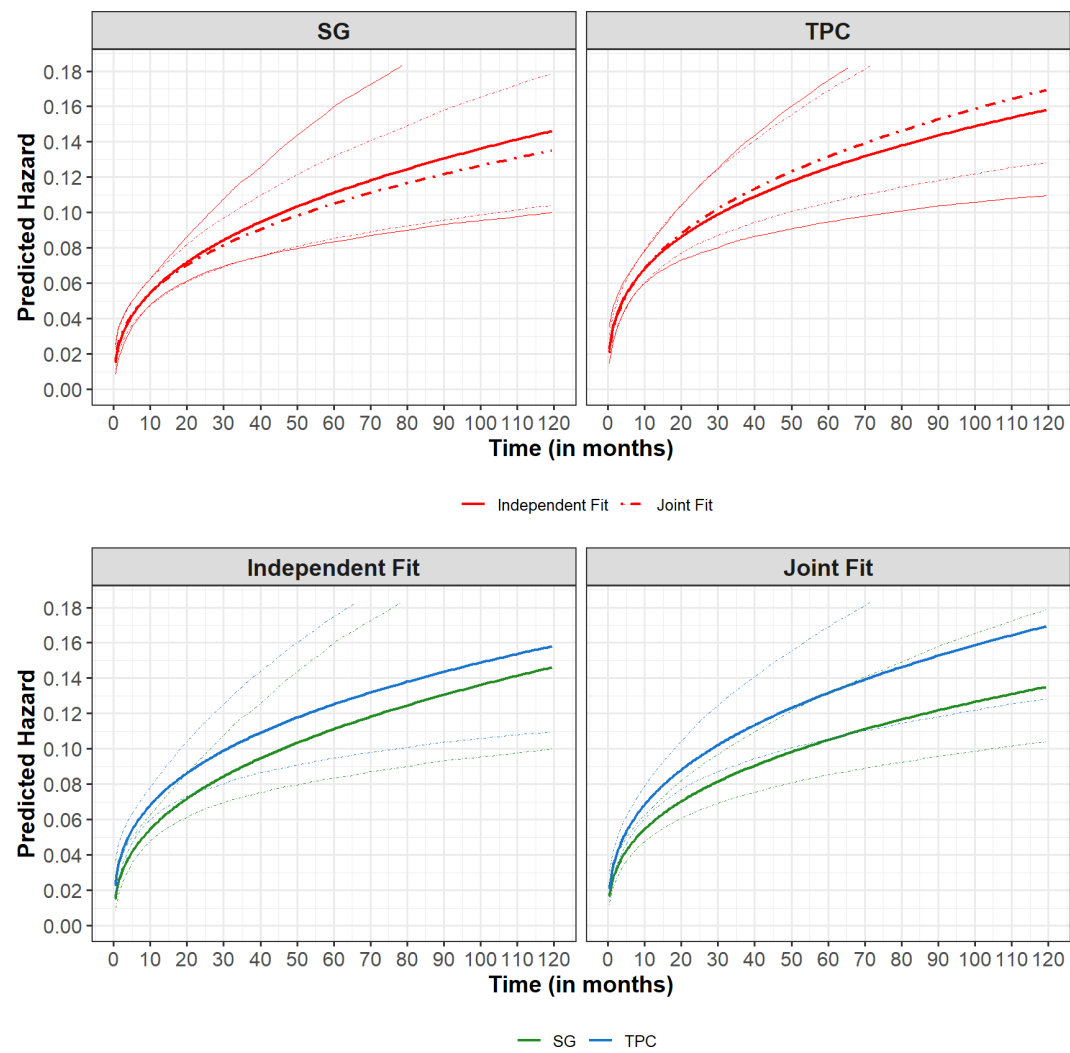
Figur 30. Predicted hazard based on the gamma distribution.



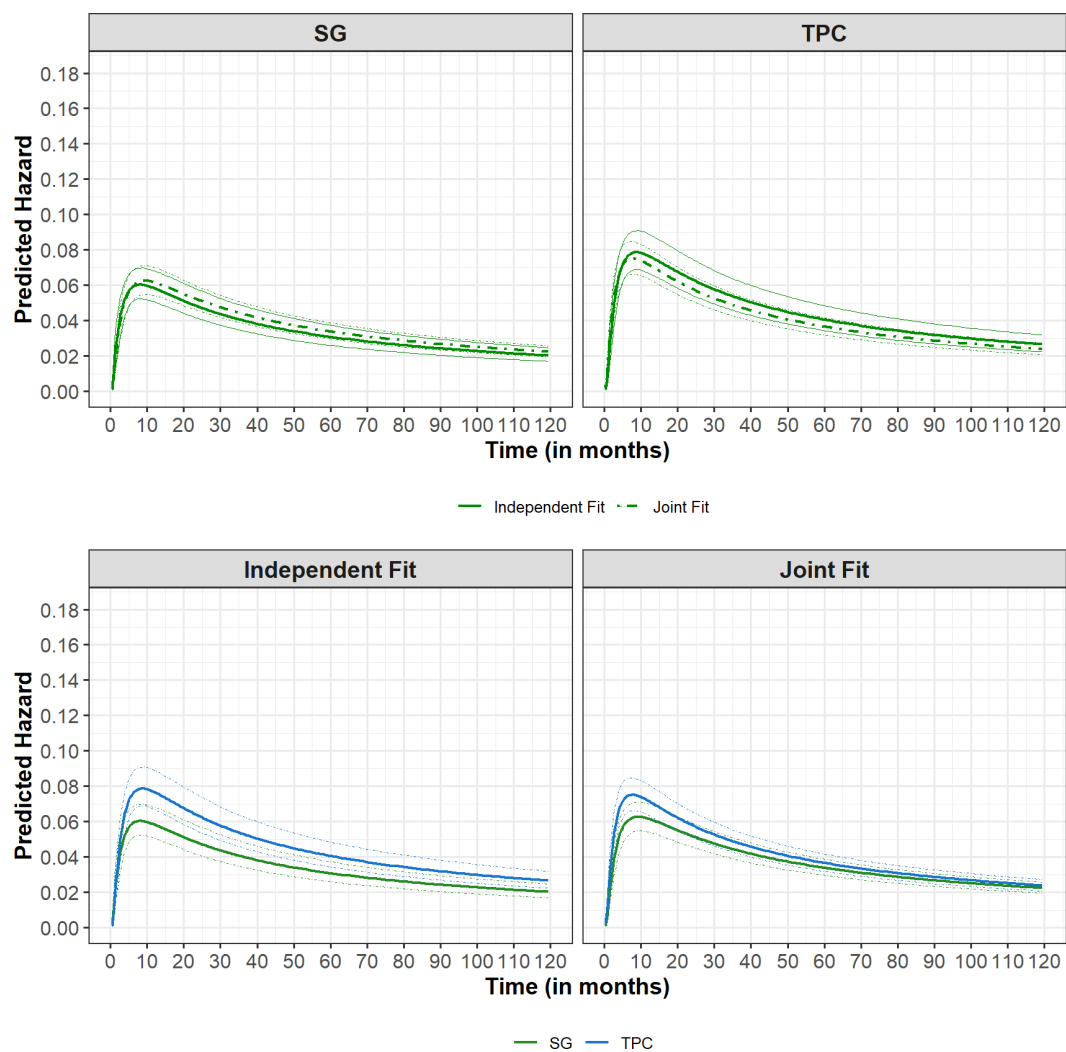
Figur 31. Predicted hazard OS – The exponential distribution



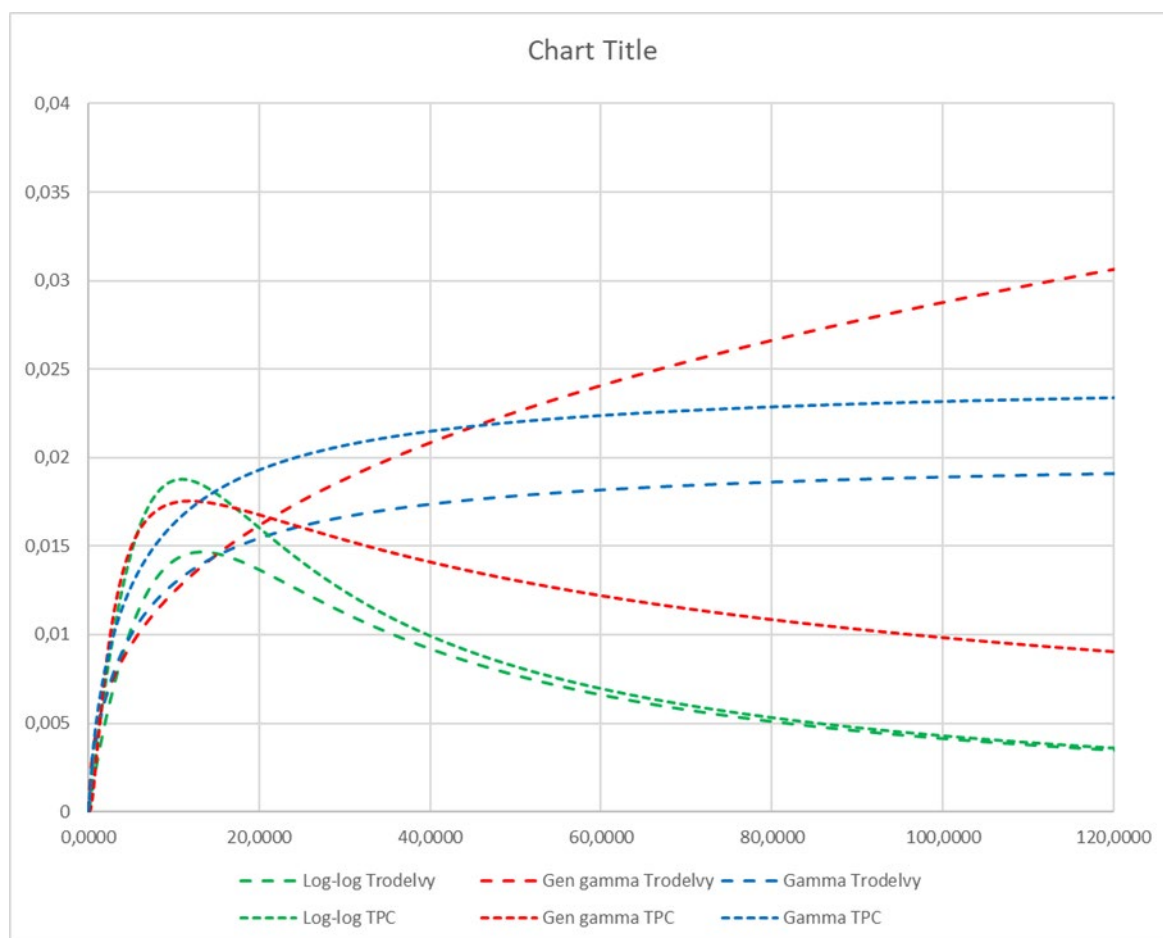
Figur 32. Predicted hazard OS – The Gompertz distribution



Figur 33. Predicted hazard OS – The Weibull distribution



Figur 34. Predicted hazard OS – The lognormal distribution



Figur 35. Predicted hazard based on investigation distributions and smoothed hazard from TROPiCS-02

Appendiks 2: Dokumentasjon av livskvalitet

Tabell 41. Generelle leveranser av dokumentasjon for livskvalitet, levert av Gilead, sett opp mot DMPs retningslinjer/krav til klinisk dokumentasjon for livskvalitet

Krav til dokumentasjon iht. Legemiddelmiddeverkets retningslinjer	Levert av Gilead?
Oversikt over hvor mange personer som svarte på studiens måleinstrument(er) (etterlevelsesheter ved hvert målepunkt for hver behandlingsarm), inkludert grunner for manglende etterlevelse og evt. forskjeller i personer som svarte vs. ikke svarte, skal være levert.	Delvis levert, foruten begrunnelser for manglende etterlevelse
Håndtering av manglende data, inkludert beskrivelse av ev. mønster, forutsetninger bak og metoder for imputering, skal være redegjort for	Nei

Tabell 42. Generelle leveranser av dokumentasjon for livskvalitet, levert av Gilead, sett opp mot DMPs retningslinjer/krav til beskrivelse av hvordan kliniske data for livskvalitet har blitt implementert i helseøkonomisk modell

Krav til dokumentasjon iht. Legemiddelmiddeverkets retningslinjer	Levert av Gilead
Valg av statistisk modell for livskvalitetsanalysene (f.eks. regresjonsmodell) skal være beskrevet, inkludert full modellering med begrunnelser for valg av variabler og korrelasjonsstruktur	Ja
Antagelser for den statistiske modellen for livskvalitetsanalysene (f.eks. homoskedastisitet, normalitet av residualler, uavhengighet ved ikke-hierarkiske modeller, lineære sammenhenger mellom prediktor og utfall) skal være beskrevet	Nei

Definisjon av kovariater inkludert i regresjonssanalysen

Time-dependent Covariates	Derivation Definition
Progression status based on ICR: Progression free (PF) Progressed disease (PD)	Time-varying covariate taking values: PF: from baseline until date of progression or censoring PD: from date of progression onward Unknown: for those individuals who did not experience progression, the progression status will be defined as "unknown" from the date of censoring onward. EQ-5D measurements with "unknown" progression status will not be used in the analyses.
Ongoing any grade 3 or higher AE	Time-varying covariate taking values: No: from baseline until occurrence of any grade 3 or higher AE Yes: from start until resolution of any grade 3 or higher AE

Results of the mixed-effects linear regression used in the base case analysis

Resultat fra regresjonsanalysen brukt i Gileads grunnanalyse

Term	Value	SE	p-value
Intercept	0.7121	0.0084	<0.00001
Base centred EQ-5D	0.6778	0.0340	<0.00001
PD_Trodelvy_PF	0.0492	0.0081	<0.00001
PD_TPC_PF	0.0262	0.0096	0.006

PD: Progressed disease, PF: Progression free, SE: Standard error

M5 - Baseline Utility + PD + AEs

Multivariate utility analyses, including progression status and currently experiencing an grade 3+ AE while adjusting for baseline utility, indicated significantly lower utility in patients after progression and for those currently experiencing an AE (Table 63). According to this model, utility decreased significantly by 0.0410 ($p<0.000001$) because of progression and by 0.0466 ($p<0.000001$) because patients experienced an AE.

These coefficients translate into a PF and AE-free utility of 0.7584, a progression-free while experiencing an AE utility of 0.7118, and a progressive-disease utility value of 0.7173 for a patient with average baseline utility.

Multivariate utility model including baseline utility, PD, and AEs

Predictor	Coefficient	SE	p-value
Intercept	0.7584	0.0068	<0.000001
EQ-5D-3L utility score at baseline (centred)	0.6761	0.0340	<0.000001
Progression Status (PD vs. PF)	-0.0410	0.0069	<0.000001
*Adverse Event Grade 3+ (Yes vs. No)	-0.0466	0.0091	<0.000001

*Currently experiencing an adverse event at the time of the questionnaire
EQ-5D-3L: EuroQol five-dimension three-level; PD: progressive disease; PF: progression-free; SE: standard error

Appendiks 3: Alvorlighetsberegninger

DMP benytter en kvantitativ metode for å gradere alvorlighetsgrad beregnet ut ifra dagens behandling med kjemoterapi (TPC). DMPs 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. Kilder for alder er
- 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 (2022) i beregning av forventet gjenværende levetid for ulike aldre⁸. 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)⁹. Tabell 1A 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).
- 5) $APT = QALY_{SA} - P_A$

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 sentralbyrå¹⁰ og de aldersspesifikke livskvalitetsvektene i høyre kolonne. DMP har oppdatert livskvalitetsvektene¹¹ for den generelle befolkningen med de nylig publiserte normtallene til Stavem et al¹². Befolkningsutvalget er representativt for hele Norge, og data er av nyere

⁸ SSB. Dødelighetstabeller, 2022 [Available from: <https://www.ssb.no/befolkning/statistikker/dode>.

⁹ 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.

¹⁰ SSB. Dødelighetstabeller [Available from: <https://www.ssb.no/befolkning/statistikker/dode>.

¹¹ Vi har fulgt samme strategi for beregninger og ekstrapoleringer av de norske normtallene som for de tidligere brukte svenske normtallene.

¹² 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.

dato enn de tidligere brukte normtallene fra Sverige¹³, men antallet respondenter er lavere. De nye livskvalitetsvektene er som tidligere verdsatt med befolkningsbaserte EQ-5D-tariffer (UK)¹⁴.

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* (19), delt inn i aldersgruppene 19-30 (0,906), 31-40 (0,870), og 41-50 (0,846). Aldersgruppene 51-70¹⁵ (0,811) og 71-80 (0,808) er beregnet med vektet snitt¹⁶ av rådata fra Stavem *et al*¹⁷. 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 Europa¹⁸. DMP 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).

¹³ 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.

¹⁴ Dolan P. Modeling valuations for EuroQol health states. *Medical care*. 1997;35(11):1095-108.

¹⁵ 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 DMP har jevnet ut livskvalitetsvektene ved å lage et vektet snitt for hele gruppa.

¹⁶ I rådata er livskvalitetsvektene beregnet i 5-årsintervall; snittet er vektet etter andelen respondenter i hver aldersgruppe.

¹⁷ Stavem- personlig kommunikasjon

¹⁸ 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 1: Forventede gjenværende QALYs og livskvalitetsvektorer i den generelle befolkning

Age	Expected remaining QALYs	HSUV	Age	Expected remaining QALYs	HSUV	Age	Expected remaining QALYs	HSUV
0	70,7	0.926	36	38,5	0.870	72	11,4	0.808
1	69,9	0.926	37	37,6	0.870	73	10,8	0.808
2	69,0	0.926	38	36,8	0.870	74	10,1	0.808
3	68,1	0.926	39	35,9	0.870	75	9,5	0.808
4	67,2	0.926	40	35,1	0.870	76	9,0	0.808
5	66,2	0.926	41	34,3	0.846	77	8,4	0.808
6	65,3	0.926	42	33,4	0.846	78	7,8	0.808
7	64,4	0.926	43	32,6	0.846	79	7,3	0.808
8	63,5	0.926	44	31,8	0.846	80	6,7	0.808
9	62,5	0.926	45	31,0	0.846	81	6,2	0.730
10	61,6	0.926	46	30,2	0.846	82	5,8	0.730
11	60,7	0.926	47	29,4	0.846	83	5,4	0.730
12	59,8	0.926	48	28,6	0.846	84	5,0	0.730
13	58,9	0.926	49	27,8	0.846	85	4,6	0.730
14	57,9	0.926	50	27,0	0.846	86	4,2	0.730
15	57,0	0.926	51	26,2	0.811	87	3,9	0.730
16	56,1	0.926	52	25,4	0.811	88	3,6	0.730
17	55,2	0.926	53	24,7	0.811	89	3,3	0.730
18	54,3	0.926	54	23,9	0.811	90	3,0	0.730
19	53,4	0.906	55	23,2	0.811	91	2,8	0.730
20	52,5	0.906	56	22,5	0.811	92	2,5	0.730
21	51,6	0.906	57	21,7	0.811	93	2,3	0.730
22	50,7	0.906	58	21,0	0.811	94	2,1	0.730
23	49,8	0.906	59	20,3	0.811	95	2,0	0.730
24	48,9	0.906	60	19,5	0.811	96	1,8	0.730
25	48,0	0.906	61	18,8	0.811	97	1,7	0.730
26	47,2	0.906	62	18,1	0.811	98	1,6	0.730
27	46,3	0.906	63	17,4	0.811	99	1,5	0.730
28	45,4	0.906	64	16,7	0.811	100	1,3	0.730
29	44,5	0.906	65	16,0	0.811	101	1,3	0.730
30	43,6	0.906	66	15,3	0.811	102	1,1	0.730
31	42,7	0.870	67	14,6	0.811	103	1,1	0.730
32	41,9	0.870	68	14,0	0.811	104	1,0	0.730
33	41,0	0.870	69	13,3	0.811	105	0,7	0.730
34	40,2	0.870	70	12,6	0.811	106	0,4	0.730
35	39,3	0.870	71	12,0	0.808			

Appendiks 4: Detaljerte budsjettberegninger.

Tabell 43. Legemiddelutgifter (NOK, maksimal AUP inkludert mva.) per år – dersom Trodelvy blir tatt i bruk

	År 1	År 2	År 3	År 4	År 5
Trodelvy legemiddelutgift for kohorten som starter behandlingen i år 1	205 013 363	29 989 935	6 777 571	0	0
Trodelvy, legemiddelutgift for kohorten som starter behandlingen i år 2		205 013 363	29 989 935	6 777 571	0
Trodelvy, legemiddelutgift for kohorten som starter behandlingen i år 3			205 013 363	29 989 935	6 777 571
Trodelvy legemiddelutgift for kohorten som starter behandlingen i år 4				205 013 363	29 989 935
Trodelvy, legemiddelutgift for kohorten som starter behandlingen i år 5					205 013 363
Komparator (TPC: eribulin og kapcitabin), legemiddelutgift for kohorten som starter behandlingen i år 1	0	0	0	0	0
Komparator (TPC: eribulin og kapcitabin), legemiddelutgift for kohorten som starter behandlingen i år 2		0	0	0	0
Komparator (TPC: eribulin og kapcitabin), legemiddelutgift for kohorten som starter behandlingen i år 3			0	0	0
Komparator (TPC: eribulin og kapcitabin), legemiddelutgift for kohorten som starter behandlingen i år 4				0	0
Komparator (TPC: eribulin og kapcitabin), legemiddelutgift for kohorten som starter behandlingen i år 5					0
Totalt pr. år	205 013 363	235 003 298	241 780 868	241 780 868	241 780 868

Tabell 44. Legemiddelutgifter (NOK, maksimal AUP inkludert mva.) per år – dersom Trodelvy IKKE blir tatt i bruk.

	År 1	År 2	År 3	År 4	År 5
Trodelvy legemiddelutgift for kohorten som starter behandlingen i år 1	0	0	0	0	0
Trodelvy, legemiddelutgift for kohorten som starter behandlingen i år 2		0	0	0	0
Trodelvy, legemiddelutgift for kohorten som starter behandlingen i år 3			0	0	0
Trodelvy legemiddelutgift for kohorten som starter behandlingen i år 4				0	0
Trodelvy, legemiddelutgift for kohorten som starter behandlingen i år 5					0
Komparator (TPC: eribulin og kapcitabin), legemiddelutgift for kohorten som starter behandlingen i år 1	15 883 058	800 139	0	0	0
Komparator (TPC: eribulin og kapcitabin), legemiddelutgift for kohorten som starter behandlingen i år 2		15 883 058	800 139	0	0
Komparator (TPC: eribulin og kapcitabin), legemiddelutgift for kohorten som starter behandlingen i år 3			15 883 058	800 139	0
Komparator (TPC: eribulin og kapcitabin), legemiddelutgift for kohorten som starter behandlingen i år 4				15 883 058	800 139
Komparator (TPC: eribulin og kapcitabin), legemiddelutgift for kohorten som starter behandlingen i år 5					15 883 058
Totalt pr. år	15 883 058	16 683 198	16 683 198	16 683 198	16 683 198