

Hälsoekonomisk bedömning av Trodelvy (sacituzumab- govitecan)

Pulver till koncentrat till infusionsvätska

Utvärderad indikation

Trodelvy är indicerat som monoterapi vid behandling av vuxna patienter med icke-resektabel eller metastaserad, trippelnegativ bröstcancer (mTNBC) som tidigare har fått två eller flera systemiska behandlingar, varav minst en av dem mot avancerad sjukdom.

Datum för beslut av underlag: 2022-05-23

Klinikläkemedelsuppdraget

Tandvårds- och läkemedelsförmånsverket (TLV) genomför hälsoekonomiska bedömningar av utvalda klinikläkemedel, läkemedel som används inom slutenvården. Inom ramen för detta arbete tar TLV fram hälsoekonomiska underlag för beslut i regionerna.

NT-rådet initierar vilka läkemedel och vilka indikationer som TLV ska utvärdera. NT-rådet ger en rekommendation baserat på bland annat TLV:s hälsoekonomiska bedömning.

Tandvårds- och läkemedelsförmånsverket (TLV)

Arbetsgrupp: Nima Salari (senior medicinsk utredare), Sofie Sjöborg (hälsoekonom) och Minna Klintz Syrén (jurist)

Klinisk expert: Theodoros Foukakis, överläkare, Bröstcentrum, Karolinska universitetssjukhuset Solna. Experten har konsulterats gällande aktuell klinisk praxis samt viss tolkning av det medicinska underlaget i materialet. TLV är inte bundna av experternas ställningstaganden, tolkningar eller åsikter om vilka antaganden kostnadseffektivitetsanalysen bör vila på.

Företag: Gilead

Diarienummer: 3631/2021

Postadress: Box 225 20, 104 22 Stockholm
Besöksadress: Fleminggatan 18, 1 trappa, Stockholm
Telefon: 08 568 420 50
www.tlv.se

Pris- och kostnadsbegrepp som används av TLV

Inom förmånen

Ansökt/fastställt AIP eller AUP	Dessa begrepp anges alltid om det gäller ett pris som TLV ska fastställa eller ett pris som TLV har fastställt. Begreppet listpris används inte.
Kostnaden för läkemedlet efter återbäring	Begreppet används när TLV beskriver kostnaden för användning av en produkt efter återbäring, då en sidoöverenskommelse har tillförts ärendet. Begreppen nettokostnad, behandlingskostnad/läkemedelskostnad efter återbäring används inte.
Pris för läkemedel/ pris för förbrukningsartikel	Begreppet används när TLV talar om pris per förpackning/pris per enhet.
Läkemedelskostnad/ kostnad för förbrukningsartikel	Begreppet används när TLV talar om förbrukningen för en viss period/cykel.
Behandlingskostnad	Används detta begrepp bör det framgå vad som ingår i begreppet, exv. läkemedelskostnad + administreringskostnad. Begreppet används inte om TLV endast talar om läkemedelskostnaden.

Receptbelagda läkemedel utan förmån/receptfria läkemedel

Apotekens försäljningspris	Begreppet används när TLV talar om receptfria läkemedel samt receptbelagda läkemedel som inte ingår i förmånen och som då inte har ett av TLV fastställt pris. Begreppen listpris, offentligt pris, grundpris eller officiellt pris används inte.
-----------------------------------	--

Klinikläkemedel och medicinteknik

Avtalat pris	Begreppet används när regionerna har upphandlat en produkt och då det avtalade priset är tillgängligt för TLV (ej sekretessbelagt). Begreppen nettopris, avtalspris eller anbudspris används inte.
Företagets pris	Begreppet används för de produkter som inte har upphandlats eller då det avtalade priset är sekretessbelagt. Begreppen företagets listpris/grundpris, offentligt pris, grundpris eller officiellt pris används inte.

TLV:s bedömning och sammanfattning

- Cirka 10 procent av all bröstcancer utgörs av trippelnegativ bröstcancer (TNBC). Behandlingsalternativen vid TNBC är färre än andra bröstcancerformer och prognosen är generellt sämre än för andra bröstcancerformer.
- Trodelvy med det verksamma ämnet sacituzumabgovitekan (SG) är indicerat som monoterapi vid behandling av vuxna patienter med icke-resektabel eller metastaserad, trippelnegativ bröstcancer (mTNBC) som tidigare har fått två eller flera systemiska behandlingar, varav minst en av dem mot avancerad sjukdom.
- SG är ett antikropp-läkemedelskonjugat bestående av en kemoterapidel och en antikropp riktad mot cellytstrukturen Trop-2. Komplexet söker upp cancerceller som överuttrycker Trop-2 och orsakar celdöd genom att orsaka DNA-skador i dessa.
- TLV bedömer att relevant jämförelsealternativ till behandling med Trodelvy utgörs av en korg av kemoterapierna Halaven (eribulin), vinorelbin respektive kapecitabin i monoterapi.
- Effekten och säkerheten av SG vid mTNBC undersöktes i fas III-studien ASCENT. Studien visade att behandling med SG resulterar i en kliniskt relevant förlängning av både progressionsfri- och total överlevnad jämfört med läkarens val av kemoterapi.
- I TLV:s grundscenario är kostnaden per vunnet QALY med Trodelvy 1,96 miljoner kronor jämfört med läkarens val av kemoterapier.
- Skillnad i totala kostnader uppgår till 823 804 kronor och QALY-vinsten 0,42 för Trodelvy i förhållande till det relevanta jämförelsealternativet.
- Osäkerheten i resultaten är hög och beror främst på att en andel av QALY-vinsten sker när uppmätt data saknas och att behandlingseffekten av Trodelvy på längre sikt är osäker. Även behandlingsdurationen och uppnådd dosintensitet i svensk klinisk praxis kan påverka kostnaderna och effekten av läkemedlet.

Slutsatserna i underlaget kan komma att ändras om förutsättningarna som ligger till grund för den utvärderingen förändras på ett avgörande sätt.

Innehållsförteckning

1	Medicinskt underlag.....	1
1.1	Trippelnegativ bröstcancer (TNBC).....	1
1.2	Läkemedlet.....	1
1.3	Behandling.....	2
1.4	Klinisk effekt och säkerhet.....	3
2	Hälsoekonomi Trodelvy	12
2.1	Effektått.....	12
2.2	Kostnader och resursutnyttjande.....	15
3	Resultat	20
3.1	Företagets grundscenario.....	20
3.2	TLV:s grundscenario.....	21
3.3	Budgetpåverkan.....	24
3.4	Samlad bedömning av resultaten	24
4	Utvärdering från myndigheter i andra länder	25
5	Referenser.....	26

1 Medicinskt underlag

1.1 Trippelnegativ bröstcancer (TNBC)

Mer än var tionde kvinna i Sverige drabbas av bröstcancer under sitt liv. Bröstcancer är den vanligaste cancersjukdomen hos kvinnor i såväl Sverige som globalt. I Sverige rapporterades 10 359 nya bröstcancerdiagnoser år 2017. Prevalensen 2016 var 108 579 kvinnor och 454 män [1].

Inför valet av läkemedelsbehandling är det viktigt att fastställa tumörens hormonreceptorstatus och HER2-status (human epidermal tillväxtfaktorreceptor 2), då dessa faktorer är prognostiska och avgör hur effektiv en specifik behandling kan förväntas vara. TNBC är ett samlingsnamn för bröstcancerformer som kännetecknas av att tumörcellerna saknar tre typer av receptorer på cellytan (östrogen, progesteron och HER2). Detta gör att behandlingsalternativen vid TNBC är färre än vid de andra bröstcancerformerna och att cytostatika utgör en viktig hörnsten vid behandlingen av TNBC.

Cirka 10 procent av all bröstcancer är trippelnegativ. TNBC är vanligare bland unga kvinnor, kvinnor med afrikanskt ursprung och bland kvinnor med en ärftlig form av bröstcancer (mutation i bröstcancerengen BRCA 1/2) [2]. TNBC är associerad med aggressiv tumörbiologi, generellt sämre prognos än andra bröstcancerformer och med större risk för tidigt återfall. Metastasering vid TNBC sker i större utsträckning till visceral vävnad (lever, lungor och hjärnan) än till skelettet.

Medianöverlevnaden vid avancerad eller stadium IV sjukdom är cirka 12 månader och 20 procent av patienterna är fortfarande vid liv efter fyra år. Detta kan jämföras med den mycket vanligare bröstcancerformen hormonreceptorpositiv och HER2-negativ sjukdom där medianöverlevnaden är 36 månader och med cirka 40 procent vid liv efter fyra år [3] [4]. I en svensk registerstudie från Göteborg som följde upp 524 patienter insjuknade i perioden 2007-2015 visades att medianöverlevnaden från diagnos av metastaserad TNBC (mTNBC) var cirka 5 månader för de allra äldsta (> 75 år) och cirka 17 månader för de allra yngsta patienterna (< 40 år) [5]. För patienter som utvecklar hjärnmetastaser är medianöverlevnaden ännu kortare.

1.2 Läkemedlet

Trodelyv innehåller den aktiva substansen sacituzumabgovitekan (SG). Läkemedlet fick marknadsgodkännande från den Europeiska kommissionen den 23 november 2021.

1.2.1 Indikation

Trodelyv är indicerat som monoterapi vid behandling av vuxna patienter med icke-resektabel eller metastaserad, trippelnegativ bröstcancer (mTNBC) som tidigare har fått två eller flera systemiska behandlingar, varav minst en av dem mot avancerad sjukdom.

1.2.2 Verkningsmekanism

SG är ett så kallat antikropp-läkemedelskonjugat som riktas mot Trop-2¹. Trop-2 är ett protein som överuttrycks på ytan av en del solida tumörceller däribland vid TNBC. Sacituzumab är en humaniserad monoklonal antikropp som känner igen Trop-2. Kemoterapidelen av Trodelyv (SN-38, en topoisomeras I-hämmare) är en aktiv metabolit till substansen irinotekan. Ungefär sju till åtta SN-38-molekyler är bundna till varje antikroppsmolekyl. Komplexet söker upp cancerceller som överuttrycker Trop-2 på sin yta och internaliseras med efterföljande frisättning av SN-38 som då leder till celledöd genom att inducera DNA-skador i tumörcellerna.

¹ Trophoblast cell-surface antigen 2

1.2.3 Dosering/administrering

Den rekommenderade dosen av sacituzumabgovitekan är 10 mg per kg kroppsvikt administrerat genom intravenös infusion dag 1 och dag 8 i 21-dagars behandlingscykler. Behandlingen ska fortsätta tills sjukdomen progredierar eller tills oacceptabel toxicitet uppstår.

Läkemedlet måste administreras genom intravenös infusion, inte genom en intravenös snabbinjektion eller som bolusdos. Första infusionen ska administreras under en period på 3 timmar. Efterföljande infusioner ska administreras under en period på 1 till 2 timmar om tidigare infusioner har tolererats. Patienter måste hållas under observation avseende tecken eller symptom på infusionsrelaterade reaktioner under varje infusion och i minst 30 minuter efter varje infusion.

1.3 Behandling

1.3.1 Aktuella behandlingsrekommendationer [1]

Det regulatoriska godkännandet av Trodelvy gäller från 2:a linjens behandling av avancerad sjukdom.

Första linjens behandling

Som första linjens behandling av mTNBC rekommenderas antracyklinbaserad cytostatikabehandling, taxan eller liposomalt doxorubicin. Vid BRCA-muterad mTNBC² rekommenderas platinum som singelbehandling. Vid behov av kombinationsbehandling (t.ex. vid hotande visceral metastaser) rekommenderas i första hand platinum i kombination med antingen taxan eller med gemcitabin.

I yttrande till regionerna rekommenderade NT-rådet [6] någon av följande behandlingarna vid mTNBC:

- Keytruda i kombination med kemoterapi vid lokalt recidiverande inoperabel eller metastaserad trippelnegativ bröstcancer hos vuxna vars tumörer uttrycker PD-L1 ≥ 10 enligt metoden CPS och som inte tidigare behandlats med kemoterapi för metastaserad sjukdom.
- Tecentriq i kombination med nab-paklitaxel vid icke-resektabel lokalt avancerad eller metastaserad trippelnegativ bröstcancer med tumörer som har ett PD-L1-uttryck ≥ 1 % och som inte tidigare fått behandling med kemoterapi för metastaserad sjukdom.

Andra linjens behandling

Som andra linjens behandling rekommenderas taxan eller vinorelbin som singelbehandling eller i kombination, förutsatt att dessa preparat inte ingått i första linjens behandling. Antracyklinbaserad behandling är också ett alternativ om det inte har givits i tidigare linje.

I remissversion av vårdprogrammet från år 2022 rekommenderas även PARP-hämmare för patienter med nedärvd BRCA-mutation som tidigare har fått minst en linjes systemisk behandling (antingen som (neo)adjuvant behandling eller för metastaserande cancer) och som inte är lämpliga för platinumbaserad kemoterapi. I nuläget ingår enbart Talzenna (talazoparib) i läkemedelsförmånerna för denna indikation.

Tredje linjens behandling

Som tredje linjens behandling rekommenderas kapecitabin, eribulin eller vinorelbin.

² BRCA-mutationer förekommer hos cirka 20 procent av all TNBC.

1.3.2 Jämförelsealternativ

Den pivotala ASCENT-studien jämförde Trodelvy med läkarens val av kemoterapier (TPC= Treatment of physician's choice) som bestod av något av följande läkemedel: eribulin (53,1%), vinorelbin (19,8%), gemcitabin (14,5%) och kapecitabin (12,6%) i en korg av kemoterapier.

Baserat på det svenska nationella vårdprogrammet för bröstcancer anser företaget att monoterapi med kemoterapierna i ASCENT-studiens TPC-arm utgör relevant jämförelsealternativ för patienter aktuella för behandling med Trodelvy. Dock föreslår företaget, på inrådan av sina svenska kliniska experter, en annan fördelning av preparaten i sin hälsoekonomiska modell än det som användes i ASCENT; nämligen eribulin (40%), vinorelbin (25%), gemcitabin (0%) och kapecitabin (35%). Företaget anser att denna fördelning i kemoterapikorgen avspeglar svensk behandlingspraxis bättre. Även karboplatin kan i vissa fall användas, enligt företagets anlitade svenska expert.

TLV:s diskussion

TLV:s kliniska expert bedömer att de flesta patienter med en klinisk indikation för platinabaserad regim (till exempel patienter med BRCA-muterad TNBC eller patienter med hotande visceral metastaser) har i regel erhållit sådan behandling i tidigare linjer/stadier eller kommer att bli föremål för en platinabaserad regim innan eventuell behandling med Trodelvy kan bli aktuell. För övriga patienter utgör karboplatin visserligen ett möjligt behandlingsalternativ om denna inte givits tidigare. Det är dock inte visat att karboplatin, i frånvaro av BRCA-mutation, har en bättre effekt jämfört med standardkemoterapi. Enligt experten kan därför den behandlingseffekt som noterats mot kemoterapierna i ASCENT-studiens kontrollarm extrapoleras till att även gälla mot karboplatin.

Vidare bedömer TLV:s kliniska expert att PARP-hämmare inte utgör ett kliniskt relevant behandlingsalternativ till Trodelvy, då patienter med BRCA-metastaserad trippelnegativ bröstcancer i regel behandlas med en PARP-hämmare innan behandling med Trodelvy blir aktuell.

Sammantaget bedömer TLV:s kliniska expert att företagets val av jämförelsealternativ samt fördelningen av dessa i kemoterapikorgen är rimligt.

TLV:s bedömning: I likhet med företaget bedömer TLV att relevant jämförelsealternativ till behandling med Trodelvy utgörs av en korg av kemoterapierna Halaven (eribulin), vinorelbin respektive kapecitabin i monoterapi och enligt företagets föreslagna fördelning.

1.4 Klinisk effekt och säkerhet

Effekten och säkerheten av SG vid mTNBC har dokumenterats i den pivotala öppna, randomiserade och kontrollerade fas III-studien ASCENT [7] samt i en stödjande okontrollerad (enarmad) fas II-studie, IMMU-132-01 [8].

1.4.1 ASCENT

Metod

ASCENT-studien inkluderade totalt 529 patienter med mTNBC under perioden november 2017 till september 2019 från 88 olika studiecentra i sju länder. Studien kom att avslutas i förtid i mars 2020 på inrådan från studiens kommitté för monitorering av data och säkerhet på grund av en tydlig effektskillnad till förmån för SG jämfört med kontrollgruppen i studien.

De inkluderade patienterna hade tidigare erhållit minst två systemiska behandlingar varav minst en för metastaserad sjukdom. PARP-hämmare tilläts som en av de tidigare systemiska behandlingarna för patienter med medfödd BRCA1/BRCA2 mutation. Tidigare neoadjuvant eller adjuvant behandling för begränsad sjukdom räknades in förutsatt att

sjukdomsprogression till icke-resektabel, lokalt avancerad eller metastaserande sjukdom skedde inom 12 månader efter avslutad kemoterapi. Tidigare behandling med en taxan, oavsett sjukdomsskede, var ett krav³. Cirka 82 procent av patienterna hade sedan tidigare behandlats med en antracyclin, 77 procent med en platinaförening och cirka 65 procent med kapecitabin.

Patienter med hjärnmetastaser som hade varit stabila i sin sjukdom under minst fyra veckor före randomisering och som inte hade erhållit högdos steroider de senaste fyra veckorna tilläts komma med i studien⁴. Dessa exkluderades dock från den primära dataanalysen men inkluderas i ITT-populationen. Totalt inkluderades 61 patienter med hjärnmetastaser i studien.

De inkluderade patienterna randomiserades öppet till att, i 1:1 förhållande, antingen erhålla Trodelvy eller läkarens val av behandling (TPC; Treatment of physician's choice). Valet av specifik kemoterapi till varje deltagare skedde innan patienterna randomiserades till antingen SG eller TPC. Möjliga alternativ i TPC-armen bestod av eribulin, vinorelbin, gemcitabin och kapecitabin⁵. Trodelvy doserades i enlighet med den sedermera godkända regulatoriska doseringen. Behandlingarna gavs fram till sjukdomsprogression, oacceptabel toxicitet eller återkallat samtycke till att delta i studien. Ingen överkorsning från TPC-gruppen till Trodelvy tilläts i händelse av sjukdomsprogression.

Vid neutropeni⁶ i SG-armen rekommenderades dosreduktion och/eller administrering av G-CSF⁷ enligt studieprotokollet i ASCENT. I TPC-armen hanterades neutropenin i enlighet med rekommendationerna i produktresumén för respektive kemoterapialternativ. 49 procent av patienterna i SG-gruppen kom att erhålla G-CSF i studien mot 23 procent i TPC-armen.

Studiens **primära** effektmått var progressionsfri överlevnad (PFS) definierad som tiden från randomisering till objektiv tumörprogression eller död i subpopulationen av patienter utan hjärnmetastaser vid baslinjen enligt oberoende central bedömning. Beslutet att ändra analyspopulationen från ITT till patienter utan hjärnmetastaser vid baslinjen fattades i maj 2018⁸ efter en protokolländring och motiverades baserat på en bedömning av osäker effekt av SG på hjärnmetastaser på grund av osäker passage av medlet genom blodhjärnbarriären. Det bör påpekas att det regulatoriska godkännandet av Trodelvy vid mTNBC inte utesluter att även patienter med hjärnmetastaser kan behandlas med Trodelvy, eftersom Trodelvy kan ha gynnsam effekt på de perifera metastaserna. TLV bedömer därför att effektdata i ITT-populationen har större relevans för den population som i praktiken kommer att behandlas med SG.

Om en signifikant effekt av SG noterades på PFS hos patienter utan hjärnmetastaser skulle vidare analys av total överlevnad utföras hos samma patientgrupp samt PFS och OS i ITT-populationen (d.v.s. patienter med eller utan hjärnmetastaser vid baslinjen). PFS-händelser fastställdes med hjälp av RECIST-kriterierna (V1.1) och bedömning av sjukdomsprogression skedde med antingen datortomografi eller magnetkameraundersökning var sjätte vecka i 36 veckor och därefter var nionde vecka fram till sjukdomsprogression.

Studiens **sekundära** effektmått utvärderade i ITT-populationen var:

- PFS
- total överlevnad (OS)
- objektiv tumörrespons (ORR); andel patienter som uppnådde antingen en fullständig (CR) eller partiell respons (PR)
- responsduration (DOR); tiden från första dokumenterade respons (CR eller PR) till sjukdomsprogression eller död
- tid till respons (TTR); tid från randomisering till dokumenterad respons

³ Såvida patienten inte hade kontraindikation för taxanbehandling eller hade uppvisat intolerans för dessa

⁴ Maximalt 15% av ITT-populationen tilläts bestå av patienter med hjärnmetastaser

⁵ Valet av specifik kemo till en specifik patient skedde innan randomiseringen

⁶ Eller vid sekundärprevention av sådana händelser

⁷ Granulocyte colony-stimulating factor. Faktorer/läkemedel som får benmärgen att producera och frisätta granulocyter till blodet

⁸ Första patienten inkluderades i studien i november 2017

- klinisk nytta (CBR); andel patienter med CR, PR eller stabil sjukdom (SD)
- påverkan på livskvalitet (QoL) mätt med instrumentet EORTC QLQ-C-30⁹

Resultat

Baslinjekarakteristika för ITT-populationen i ASCENT framgår av tabell 1.

Tabell 1. Baslinjekarakteristika i ASCENT (ITT-population)

Characteristic	TRODELVY® (n=267)	TPC (n=262)
Female sex	265 (99)	262 (100)
Median age, years (range)	54 (27, 82)	53 (27, 81)
Race		
White	215 (81)	203 (78)
Black	28 (11)	34 (13)
Asian	13 (5)	9 (3)
Other	11 (4)	16 (6)
ECOG PS		
0	121 (45)	108 (41)
1	146 (55)	154 (59)
BRCA1/2 mutation status		
Positive	20 (8)	23 (9)
Negative	150 (56)	146 (56)
TNBC at initial diagnosis		
Yes	192 (72)	180 (69)
No	75 (28)	82 (31)
Number of prior systemic therapies		
Median (range)	4 (2, 17)	4 (2, 14)
Mean (SD)	5 (2)	5 (2)
2 therapies	33 (12)	32 (12)
3 therapies	66 (25)	60 (23)
≥4 therapies	168 (63)	170 (65)
Setting of prior systemic therapies		
Adjuvant	140 (60)	129 (55)
Neoadjuvant	113 (48)	111 (48)
Metastatic	226 (96)	231 (99)
Locally advanced disease	8 (3)	4 (2)
Types of prior treatments		
Systemic chemotherapy or immunotherapy	235 (100)	233 (100)
Surgery	222 (95)	222 (95)
Radiotherapy (non-brain)	196 (83)	185 (79)
Setting of prior systemic therapies		
Adjuvant	161 (60)	148 (57)
Neoadjuvant	124 (46)	125 (48)
Metastatic	258 (97)	260 (99)
Locally advanced disease	10 (4)	5 (2)
Types of prior treatments		
Systemic chemotherapy or immunotherapy	267 (100)	262 (100)
Surgery	252 (94)	250 (95)
Radiotherapy (non-brain)	223 (84)	206 (79)

⁹ European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire-Core 30

Most common prior chemotherapy		
Cyclophosphamide	221 (83)	216 (82)
Paclitaxel	204 (76)	210 (80)
Capecitabine	171 (64)	183 (70)
Carboplatin	164 (61)	179 (68)
Doxorubicin	142 (53)	141 (54)
Docetaxel	101 (38)	83 (32)
Prior use of PD-1/PD-L1 inhibitors	79 (30)	74 (28)

Vid studiens första databrytpunkt i mars 2020 var median uppföljningstid 10,6 månader för deltagare i SG-gruppen och 6,3 månader i TPC-armen i ITT-populationen. Median behandlingstid var 4,4 månader i SG-gruppen mot 1,3 månader i TPC-gruppen.

Större andel av patienterna i TPC-armen (14,5 procent) jämfört med SG-armen (3,4 procent) var randomiserade men fick inte avsedd behandling. Som huvudsaklig orsak i TPC-armen angavs ”inget studieläkemedel administrerat” för 32 av de 38 obehandlade patienterna och för 6 av patienterna angavs återkallat samtycke som orsak. Som huvudsaklig orsak för alla de 9 obehandlade patienterna i SG-armen angavs ”inget studieläkemedel administrerat”.

Patienter utan hjärnmetastaser vid baslinjen

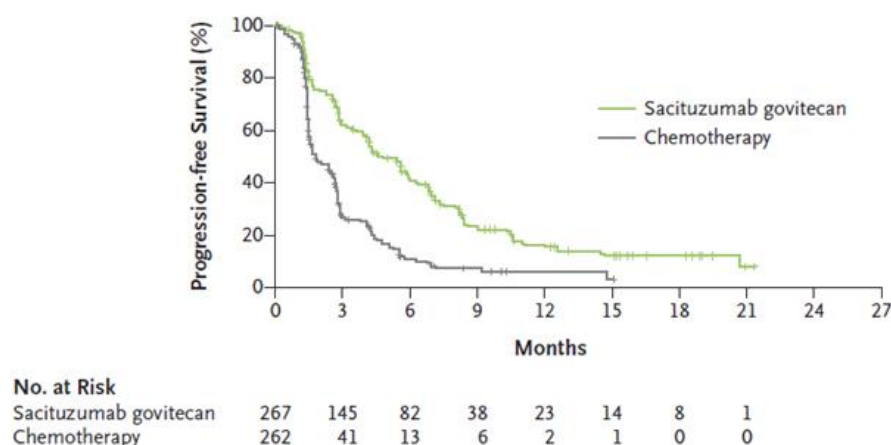
Hos patienter utan hjärnmetastaser vid baslinjen (vilket utgjorde studiens primära analys) var median PFS 5,6 månader i SG-gruppen och 1,7 månader i TPC-gruppen (HR 0,41; 95% KI 0,32-0,52; $p < 0,001$). I samma population var median OS 12,1 månader respektive 6,7 månader (HR 0,48; 95% KI 0,38-0,59; $p < 0,001$).

ITT-populationen (patienter med/utan hjärnmetastaser vid baslinjen)

Median PFS¹⁰ var 4,8 månader i SG-gruppen och 1,7 månader i TPC-gruppen (HR 0,43; 95% KI 0,35-0,54; $p < 0,001$).

Kaplan–Meier kurva för PFS visas i figur 1.

Figur 1. Kaplan–Meier kurva för progressionsfriöverlevnad i ITT-populationen i ASCENT



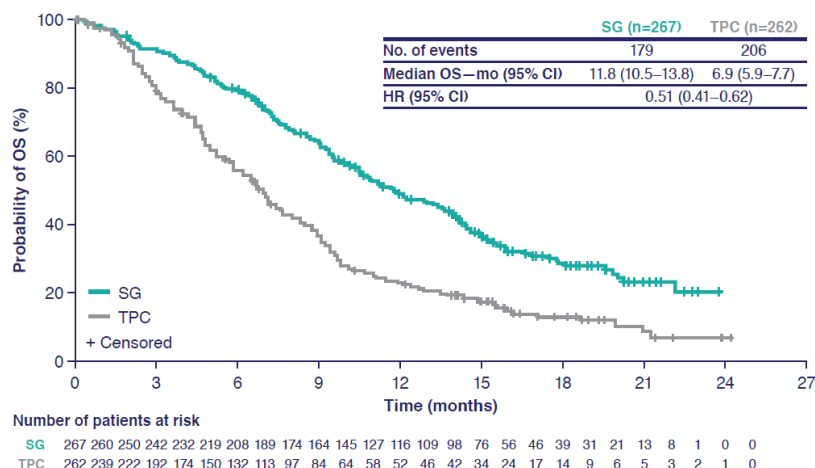
Analys av effektdata i studiens fördefinierade subgrupper visade samstämmiga resultat med den totala patientpopulationen.

Median OS var 11,8 månader i SG-gruppen och 6,9 månader i TPC-gruppen (HR 0,51; 95% KI 0,41-0,62). Vid aktuell databrytpunkt hade 66 procent i SG-armen och 79 procent i TPC-gruppen avlidit.

¹⁰ Enligt oberoende central bedömning

Kaplan–Meier kurva för OS visas i figur 2.

Figur 2. Kaplan–Meier kurva för total överlevnad i ITT-populationen i ASCENT



Studiens resultat avseende OS i några utvalda subgrupper visas i tabell 2. Resultatet av studien i de undersökta subgrupperna ligger i linje med hela populationen. BRCA-mutationstest var inget krav för inklusion i studien och data för BRCA-mutationsstatus saknades för cirka 35 procent av patienterna.

Tabell 2. Total överlevnad i utvalda subgrupper i ASCENT (ITT-population)

Subgroup	Median OS Months (95% CI)		Hazard Ratio	HR (95% CI)	P-value
	IMMU-132	TPC			
Overall (n = 529)	11.8 (10.5, 13.8)	6.9 (5.9, 7.7)	0.51	0.518 (0.423, 0.634)	<0.0001
Age Group					
<65 (n = 428)	10.7 (9.4, 13.0)	6.7 (5.4, 7.5)	0.53	0.532 (0.426, 0.665)	<0.0001
>=65 (n = 101)	14.4 (12.2, -)	8.9 (6.2, 10.2)	0.43	0.433 (0.262, 0.715)	0.0011
Prior Therapies					
2-3 (n = 365)	12.1 (10.5, 14.4)	6.8 (5.6, 7.5)	0.44	0.442 (0.346, 0.566)	<0.0001
>3 (n = 164)	10.5 (7.1, 13.8)	7.6 (5.2, 9.2)	0.72	0.716 (0.501, 1.022)	0.0658
Brain Metastases					
Yes (n = 61)	6.8 (4.7, 14.1)	7.5 (4.7, 11.1)	0.95	0.947 (0.523, 1.716)	0.8576
No (n = 468)	12.1 (10.7, 14.0)	6.7 (5.8, 7.7)	0.48	0.478 (0.385, 0.593)	<0.0001
Original Diagnosis TNBC					
Yes (n = 372)	11.7 (10.2, 14.0)	7.0 (5.6, 8.4)	0.54	0.536 (0.421, 0.684)	<0.0001
No (n = 157)	12.1 (9.5, 14.4)	6.7 (5.4, 8.0)	0.47	0.474 (0.328, 0.685)	0.0001
BRCA 1 + BRCA 2 Status					
Positive (n = 43)	15.6 (7.1, -)	4.4 (2.4, 9.7)	0.41	0.411 (0.186, 0.907)	0.0278
Negative (n = 296)	10.5 (9.2, 12.2)	7.1 (5.9, 8.2)	0.56	0.595 (0.457, 0.775)	0.0001
Prior PD-L1/PD-1 use					
Yes (n = 153)	11.9 (10.1, 14.1)	5.3 (4.6, 9.1)	0.60	0.605 (0.415, 0.883)	0.0091
No (n = 376)	11.3 (9.5, 14.2)	7.0 (6.2, 7.8)	0.49	0.492 (0.387, 0.626)	<0.0001
Liver Metastases					
Yes (n = 221)	9.4 (7.3, 10.5)	5.9 (4.8, 6.7)	0.53	0.530 (0.393, 0.715)	<0.0001
No (n = 308)	14.2 (11.9, 15.3)	7.6 (6.8, 9.1)	0.52	0.515 (0.391, 0.678)	<0.0001

I en icke-prespecifierad subgruppsanalys undersöktes behandlingseffekten avseende OS vid behandling med SG i 2:a samt i 3:e linjen eller senare i metastatiskt tillstånd. Totalt hade 67 patienter fått behandlingarna i 2:a linjen. Median OS för patienter behandlade med SG i denna grupp var 10,5 månader och för patienter behandlade med TPC var den 5,0 månader (HR 0,53; 95% KI 0,30-0,95; p=0,029). 417 patienter hade erhållit behandlingarna i 3:e linjen eller senare. För dessa var median OS 11,8 månader i SG-armen och 6,9 månader i TPC-gruppen (HR 0,51; 95% KI 0,41-0,64; p<0,0001).

ORR¹¹ i ITT-populationen noterades hos 31,1 procent av patienterna i SG-gruppen mot 4,2 procent i TPC-gruppen (p<0,0001 för skillnad). Median DOR var 6,3 månader i SG-gruppen och 3,6 månader i TPC-gruppen (p=0,0569 för skillnad). Median tid till respons var 1,5 månader i båda grupperna.

Andelen patienter med klinisk nytta (CRB) i SG-gruppen och TPC-gruppen var 40,4 respektive 8,0 procent (oddskvot 7,08).

Analys av hälsorelaterad livskvalitet (HRQoL) visade att medan ”non-inferiority” rådde mellan SG och TPC avseende alla undersökta domäner så var SG överlägsen TPC avseende global hälsostatus, fysisk funktion, trötthet och värk. Patienterna i SG-armen hade däremot signifikant större problem med diarré jämfört med TPC-gruppen [9]

Explorativ subgruppsanalys av patienter med hjärnmetastaser vid baslinjen

Totalt hade 61 patienter hjärnmetastaser vid baslinjen. ORR, PFS och OS för de SG-behandlade patienterna (n=32) jämfört med TPC-gruppen (n=29) var 3% vs 0%, 2,8 månader vs 1,6 månader och slutligen 6,8 månader vs 7,5 månader.

Resultat för de enskilda preparaten i TPC-armen

I sitt underlag presenterar företaget studieresultaten avseende PFS och OS för de enskilda preparaten i TPC-armen för patientpopulationen utan hjärnmetastaser vid baslinjen. Dessa visar en numerisk fördel för gemcitabin, som erhöles av 39 patienter, men någon formell statistisk interaktionstest av resultaten för de enskilda preparaten ej har genomförts.

För median PFS anges 2,1 månader för eribulin, 1,6 månader för vinorelbin, 1,6 månader för kapecitabin och 2,7 månader för gemcitabin (median PFS i SG-armen var 5,6 månader). Gällande OS anges 6,9 månader för eribulin, 5,9 månader för vinorelbin, 5,2 månader för kapecitabin och 8,4 månader för gemcitabin (median OS i SG-armen var 12,1 månader).

Resultat avseende ORR för de enskilda TPC-preparaten var 5,4 procent för eribulin, 5,3 procent för vinorelbin, 7,1 procent för kapecitabin och 4,3 procent för gemcitabin (ORR i SG-armen för patienter utan hjärnmetastaser vid baslinjen var 34,9 procent).

Biomarköranalys i ASCENT

I en prespecifierad explorativ biomarköranalys utvärderade man associationen mellan Trop-2-uttryck och kliniska utfall [10]. Bestämning av Trop-2-uttryck var inget krav för inklusion i studien och data på Trop-2-uttryck i biopsimaterial fanns tillgängligt för enbart 64 procent i SG-armen och 60 procent i TPC-armen. Trop-2-uttryck bestämdes med en validerad immunhistokemisk metod. Trop-2-uttrycket klassades som högt, måttligt eller svagt. Majoriteten av patienterna hade starkt/måttligt Trop-2-uttryck, vilket stämmer väl överens med litteraturdata på att cirka 20 procent av patienter TNBC har inget/svagt uttryck av Trop-2 [3]. Effekten av SG var, numeriskt sett, sämre hos patienter med svagare Trop-2-uttryck.

Tabell 3 visar resultatet av ASCENT för patienter med olika starka Trop-s-uttryck.

¹¹ Enligt oberoende central bedömning

Tabell 3. Resultatet av biomarköranalys i ASCENT.

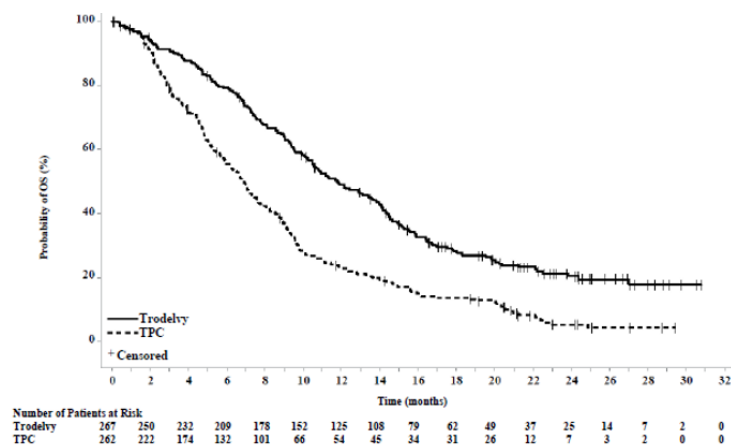
Measure	Trop-2 high		Trop-2 medium		Trop-2 low	
	TRODELVY® (n=85)	TPC (n=72)	TRODELVY® (n=39)	TPC (n=35)	TRODELVY® (n=27)	TPC (n=32)
Median PFS, months (95% CI)	6.9 (5.8, 7.4)	2.5 (1.5, 2.9)	5.6 (2.9, 8.2)	2.2 (1.4, 4.3)	2.7 (1.4, 5.8)	1.6 (1.4, 2.7)
Median OS, months (95% CI)	14.2 (11.3, 17.5)	6.9 (5.3, 8.9)	14.9 (6.9, NE)	6.9 (4.6, 10.1)	9.3 (7.5, 17.8)	7.6 (5.0, 9.6)
ORR, % (95% CI)	44 (33, 55)	1 (0, 8)	38 (23, 55)	11 (3, 27)	22 (9, 42)	6 (1, 21)

Final dataanalys (februari 2021)

Resultat från final dataanalys i februari 2021 var i linje med databrytpunkten i mars 2020 avseende de undersökta kliniska måtten PFS (HR 0,413), OS (HR 0,51) och ORR (31,1 och 4,2 procent i SG-gruppen respektive TPC-gruppen).

Kaplan–Meier kurva för OS från den finala dataanalysen visas i figur 3.

Figur 3. Kaplan–Meier kurva för total överlevnad i ITT-populationen i ASCENT (final dataanalys februari 2021)



1.4.2 IMMU-132-01

IMMU-132-01 var en enarmad, öppen, multicenter¹² fas I/II studie som undersökte säkerheten och effekten av SG vid ett flertal cancerformer (s.k. basket-design) däribland TNBC. Fas I-delen var en doseringsstudie med syfte att identifiera maximal tolererad dos av SG. En tidigare genomförd interimanalys [11] av fas II-studien visade dubbelt så hög objektiv tumörrespons av SG 10 mg/kg jämfört med SG 8 mg/kg¹³. Baserat på dessa data valdes dosen 10 mg/kg i det fortsatta utvecklingsprogrammet för Trodelvy.

I denna sammanfattning redogörs resultatet av fas II delen av studien hos 108 patienter med TNBC och där den SPC-rekommenderade dosen (10 mg/kg) av SG använts. Resultaten härrör från dataavläsning i mars 2019.

IMMU-132-01 inkluderade 108 patienter (medianålder 55 år) med mTNBC som hade erhållit minst två tidigare behandlingslinjer för metastatisk sjukdom (medianvärdet för tidigare behandlingslinjer var tre). 98,1 procent av patienterna var sedan tidigare behandlade med taxaner, 86,1 procent med antracykliner och 68,5 procent med platinaföreningar. Vidare var 50,9 procent behandlade med kapecitabin, 45,4 procent med eribulin, 15,7 procent med

¹² 13 amerikanska studiecentra

¹³ 22% för 10 mg/kg vs 10% för 8 mg/kg

vinorelbin och 54,6 procent med gemcitabin. Med andra ord var patienterna i studien tungt förbehandlade för sin sjukdom. Median tiderna för behandling och uppföljning var 5,1 månader respektive 9,7 månader i studien.

Studiens primära effektmått var objektiv svarsfrekvens (ORR) enligt lokal utvärdering vilket kunde konstateras hos 33 procent av patienterna (2,8 procent fullständig respons och resten partiell respons). Median responsduration (DOR) var 7,7 månader och mediantiden till respons (TTR) var 2,0 månader. Progressionsfri överlevnad (PFS) var i median 5,5 månader och totalöverlevnad (OS) i median var 13,0 månader.

I en explorativ analys undersökte man behandlingseffekterna av SG utifrån grad av Trop-2-uttryck av tumörcellerna. Bestämning av Trop-2 skedde med en icke-validerad metod och data visade på en numerisk bättre respons/effekt hos patienter med starkare Trop-2-uttryck. ORR, PFS och OS hos patienter med inget/svagt uttryck av Trop-2 var 16,7 procent, 2,7 och 9,4 månader. Hos patienter med måttligt/starkt uttryck var motsvarande siffror 40,4 procent, 6,1 och 13,7 månader. Det var dock få patienter med inget/svagt Trop-2-uttryck i studien.

Biverkningar enligt produktresumén och i ASCENT-studien

Säkerhetsprofilen för sacituzumabgovitekan härrör från poolade data från två kliniska studier med 366 patienter som hade fått sacituzumabgovitekan 10 mg/kg kroppsvikt för behandling mot TNBC. Medianexponeringen för sacituzumabgovitekan i detta dataset var 4,9 månader.

De vanligaste biverkningarna av grad 3 eller högre var neutropeni (49,5 %), leukopeni (12,0 %), diarré (10,7 %), anemi (10,1 %), febril neutropeni (6,6 %), trötthet (5,2 %), hypofosfatemi (5,2 %), illamående (4,1 %) och kräkningar (3,0 %).

De vanligaste rapporterade allvarliga biverkningarna som har rapporterats hos patienter som fått behandling med sacituzumabgovitekan är febril neutropeni (4,5 %) och diarré (3,6 %). Neutropeni var orsaken till dosminskning hos 6,3 % (23/366) av patienterna. Febril neutropeni var orsaken till dosminskning hos 1,9 % (7/366) av patienterna. En av 366 patienter (< 1 %) avbröt behandlingen på grund av diarré.

I ASCENT-studien resulterade biverkningar i dosreducering hos 22 procent i SG-gruppen mot 26 procent i TPC-armen. Tillfälliga behandlingsavbrott förekom hos 63 procent i SG-armen mot 39 procent i TPC-gruppen. Permanent behandlingsutsättning skedde hos 4,7 procent i SG-gruppen och 5,4 procent i TPC-armen.

TLV:s diskussion

TLV:s kliniska expert bedömer att patientpopulationen i ASCENT är representativ för svenska patienter som i nuläget är aktuella för Trodelvy. På sikt bedömer dock experten att läkemedlet huvudsakligen kommer att användas redan i andra linjen. Patienterna kommer då att vara i bättre skick och det är inte uteslutet att behandlingsresponsen kan bli bättre än vad man sett i ASCENT.

I fråga om valet av läkemedelsregimerna (eribulin, vinorelbin, kapecitabin och gemcitabin) i kontrollarmen anser EMA att detta ligger i linje med gällande europeiska behandlingsrekommendationer.

Större andel patienter i TPC-armen randomiserades utan att få avsedd behandling men följdes upp inom ramen för studien. Dock censurerades PFS-händelsen om patienten innan dess hade påbörjat en alternativ antitumoral behandling. En större andel patienter i TPC-armen kom följaktligen att censureras jämfört med SG-armen. EMA bedömer att, i ljuset av studiens öppna design och patienternas förväntningar på att få nya terapier, är det egentligen inte helt oväntat att en större andel patienter i kontrollgruppen inte erhåller avsedd behandling. På begäran av EMA har därför företaget genomfört en s.k. "brytpunktsanalys" av effektmåtten PFS, OS och

ORR. I denna känslighetsanalys tilldelas patienter som censureras hypotetiska hasardkvoter för ett givet effektmått i syfte att testa påverkan av censureringen på studiens resultat. En HR över 1,0 för exempelvis OS innebär då att en censurerad patient antas löpa större risk för denna händelse jämfört med en icke-censurerad patient och en HR < 1,0 innebär lägre risk. I scenarier med extremt höga eller låga HR för dessa effektmått nåddes en brytpunkt då effekten av SG inte längre var signifikant mot TPC. Enligt bedömning från EMA var dock dessa scenarier orealistiska och myndigheten bedömde därför effekten av SG som robust.

Enligt EMA försvåras tolkningen av livskvalitetsdata av studiens öppna design. Detta är också ett skäl till att dessa resultat inte återges i Trodelvys produktresumé.

Trots att det råder oklarheter kring behandlingseffekten av SG på hjärnmetastaser anser EMA att dessa patienter inte ska undantas från behandling med SG med tanke på en förväntad positiv behandlingseffekt på perifera metastaser.

Cirka hälften av patienterna i SG-armen erhöll G-CSF för behandling eller sekundärprevention av neutropeni. Enligt TLV:s kliniska expert används G-CSF inte särskilt ofta i dagsläget i Sverige hos patienter med metastaserad sjukdom. Vi kommer dock att se en ökning av användning av G-CSF då G-CSF rekommenderas i produktresumén för Trodelvy som första åtgärd vid svår neutropeni, uppger TLV:s kliniska expert.

Det sker ingen bestämning av Trop-2-uttryck i klinisk praxis i Sverige, anger TLV:s kliniska expert. Data kring ett möjligt samband mellan svagt Trop-2-uttryck och, numeriskt sett, sämre effekt av SG bör tolkas med försiktighet på grund av låg andel patienter med svagt Trop-2-uttryck i dessa analyser. Mer data kring detta behövs innan några säkra slutsatser kan dras.

I en klinisk studie har sämre tumörrespons rapporterats vid lägre dos (8 mg/kg) jämfört med måldos av Trodelvy (10 mg/kg). Lämpliga åtgärder för att kunna uppnå måldos av Trodelvy i klinisk praxis torde därför vara viktiga för att erhålla maximal tumörrespons med läkemedlet.

Det finns begränsat med data om SG till patienter äldre än 75 år då endast 4 procent av patienterna i ASCENT var äldre än 75 år.

EMA bedömer säkerhetsprofilen av SG som hanterbar och acceptabel för användning i den godkända indikationen. De mest framträdande biverkningarna förefaller vara hematologiska (svår neutropeni) samt gastrointestinala (svår diarré, illamående och kräkningar). Andelen patienter som fått avbryta behandling med SG på grund av biverkningar har varit i låg i kliniska studier.

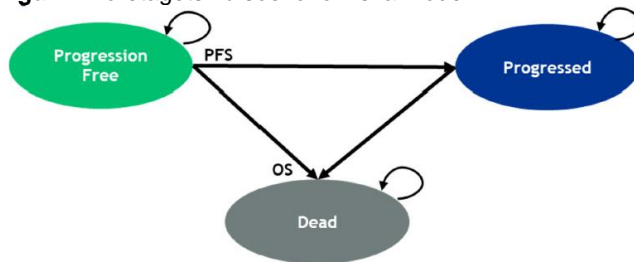
TLV:s bedömning: I en population av tungt förbehandlade patienter med metastaserad tripelnegativ bröstcancer resulterade behandling med sacituzumabgovitekan i en kliniskt relevant förlängning av både progressionsfri- och total överlevnad jämfört med standardkemoterapi. Patienter aktuella för behandling med sacituzumabgovitekan saknar i nuläget effektiv antitumoral behandling och har därmed en dålig prognos.

2 Hälsoekonomi Trodelvy

Företaget har genomfört en hälsoekonomisk analys med en partitioned survival-modell där Trodelvy jämförs med en korg av läkarens val av kemoterapier (TPC= Treatment of physician's choice) innehållande cytostatisk kemoterapi representativ för klinisk praxis i Sverige, se avsnitt 1.3.2. Kostnad per vunnet kvalitetsjusterat levnadsår (QALY) är det huvudsakliga utfallsmåttet för kostnadseffektivitetsberäkningen. Modellen består av tre hälsotillstånd: progressionsfri sjukdom, progredierad sjukdom och död, se figur 4. Samtliga hälsotillstånd är associerade med specifika kostnader och livskvalitetsvikter. Alla patienter startar i det progressionsfria hälsotillståndet. Överlevnadskurvorna, samt tid på behandling är modellerat efter Kaplan Meier-estimat från studien ASCENT, se avsnitt 1.4.1.

Företaget använder ASCENT-studiens ITT-population. Genomsnittsålder vid behandlingsstart är 54 år, vilket motsvarar medelåldern i ASCENT-studien. Vidare antas patienterna i genomsnitt väga 71,1 kg, ha en genomsnittlig kroppsytta på 1,78 m² samt haft minst två tidigare systemiska behandlingar, varav minst en för avancerad sjukdom i enlighet med ASCENT-studien. Kostnader och hälsoeffekter diskonteras med en årlig diskonteringsränta om tre procent och företaget antar en, för patienten, livstidshorisont om som mest 20 år i sina beräkningar. Längden på en cykel i modellen motsvarar en vecka och halvcykelkorrigering tillämpas.

Figur 4. Företagets hälsoekonomiska modell



TLV:s diskussion

Även om mTNBC är associerad med hög dödlighet lyfter företaget en studie av Eng (2016) [12] som indikerade att 10 procent av patienterna som diagnostiseras med primärt metastaserad bröstcancer (inte specifikt trippelnegativ bröstcancer) lever längre än 10 år. Detta motiverar företagets val av en 20 års tidshorisont i den hälsoekonomiska modellen.

TLV:s kliniska expert anser att det är mycket osäkert att anta att det finns överlevare i patientgruppen med mTNBC efter 10 år.

TLV:s bedömning:

TLV bedömer företagets hälsoekonomiska modell som lämplig. Dock bedömer TLV att den relevanta tidshorisonten för modellen är 10 år, med anledning av utlåtande av TLV:s expert samt brist på data som stödjer överlevnad efter 10 år.

2.1 Effektmått

Effektdata är hämtat från studien ASCENT. Datauttaget har brytdatum i mars 2020, vilket resulterar i en medianuppföljningstid om 17,7 månader (mellan 5,8–28,1 månader).

2.1.1 Klinisk effekt

Effektmåtten i företagets hälsoekonomiska modell är progressionsfri- och total överlevnad (PFS och OS). Eftersom modellens tidshorisont överskrider uppföljningstiden från studien som ligger till grund för effektuppskattningarna har företaget, via parametrisk metod,

extrapolerat sina data. Patienters överlevnad antas följa en standardiserad, parametrisk överlevnadsfunktion där mortalitetsrisken inte kan underskrida den hos normalbefolkningen.

Företagets val av extrapoleringsfördelningar för PFS och OS baseras på statistisk passform med bakomliggande KM-estimat från ASCENT-studien. Fördelningen med det totalt lägsta AIC- och BIC-värdet för Trodelvy-armen summerat med kontrollarmen har valts. Den fördelning med, enligt företaget, bästa statistiska passformen med ovan beskrivna metod är log-logistiska fördelningen som väljs för både PFS och OS, se figur 5 och 6. Företaget framför att utöver statistisk passform inspekteras extrapoleringen visuellt och den kliniska rimligheten bedöms rimlig givet hasardens (risken att progrediera vid en given tidpunkt) utveckling. Avseende OS motiveras valet av extrapoleringsfördelning med samma resonemang som för PFS, där även företagets kliniska expert tillstyrker den kliniska rimligheten av valet.

Figur 5. PFS och extrapolerad (streckad) PFS i företagets hälsoekonomiska modell

Tabellen har belagts med sekretess med stöd av 30 kap 23 § offentlighets- och sekretesslagen (2009:400)

Figur 6. OS och extrapolerad OS (streckad) i företagets hälsoekonomiska modell

Tabellen har belagts med sekretess med stöd av 30 kap 23 § offentlighets- och sekretesslagen (2009:400)

TLV:s diskussion

På TLV:s begäran inkom företaget med uppdaterade data från datauttag med brytdatum i februari 2021. Resultaten från den uppdaterade analysen stämde väl överens med företagets initiala analys. Stödet från detta senare datauttag minskar osäkerheten något avseende extrapoleringen av den i modellen ingående KM-datan. Initial data med brytdatum i mars 2020 används dock fortsatt i både företagets och TLV:s grundscenario.

Extrapolering av PFS

Valet av extrapoleringsfördelning för PFS har en relativt liten påverkan på resultatet. Den log-logistiska extrapoleringsfördelning företaget tillämpar uppvisar bäst statistisk passform utifrån de summerade AIC- och BIC-värdena. Då PFS-data är mogna är osäkerheterna kring val av extrapoleringsfördelning mindre. TLV har därmed valt att precis som företaget utgå från den log-logistiska extrapoleringsfördelningen med bäst statistisk passform.

Extrapolering av OS

Valet av extrapoleringsfördelning för OS har en stor påverkan på kostnaden per QALY. Den log-logistiska fördelning som företaget tillämpar uppvisar bäst statistisk passform utifrån summerade AIC- och BIC-värdena för båda behandlingsarmarna. Företaget motiverar även val av extrapoleringsfördelning med klinisk rimlighet, validerat av företagets expert. Företagets valda extrapoleringsfördelningen resulterar i det näst högsta medelvärdet i överlevnads-vinst till förmån för Trodelvy (8,8 månader). Det är en långt ihållande effektfördel för Trodelvy-armen relativt kontrollarmen.

Efter att ha tillfrågat TLV:s kliniska expert anser TLV att alternativa extrapoleringsfördelningar, såsom Weibull eller Gamma, vilka också hade goda statistiska passformer, är för konservativa.

TLV bedömer med hänsyn till ovan nämnda punkter att det är lämpligt att använda den log-logistiska extrapoleringsfördelningen i sitt grundscenario. Då endast cirka sex procent av patienterna i Trodelvy-armen är progressionsfria vid månad 24 och enbart cirka två procent står på behandling med Trodelvy antar TLV att det inte är någon skillnad mellan behandlingsarmarna vad gäller sannolikhet att avlida efter månad 24. Denna justering minskar osäkerheten gällande långsiktig överlevnad något. TLV:s justering av OS framgår i figur 7.

Figur 7. OS i TLV:s grundscenario: Log-logistisk extrapoleringsfördelning, HR=1 månad 24

Tabellen har belagts med sekretess med stöd av 30 kap 23 § offentlighets- och sekretesslagen (2009:400)

TLV:s bedömning: I TLV:s grundscenario extrapoleras OS och PFS i båda armarna med log-logistisk fördelning i enlighet med företagets val. Denna extrapoleringsfördelning ger Trodelvy-armen en ihållande effektfördel i överlevnad som TLV:s kliniska expert bedömer som osäker. TLV hanterar denna osäkerhet kring antagandet om Trodelvys effektfördel genom att sätta hasardkvoten till 1 vid månad 24.

2.1.2 Hälsorelaterad livskvalitet

I ASCENT samlades patientdata för hälsorelaterad livskvalitet in med det cancerspecifika formuläret EORTC QLQ-C30¹⁴. Mappning av ASCENT-studiens livskvalitetsdata från EORTC QLQ-C30 till EQ-5D-3L genomfördes med en publicerad algoritm [13]. Resultaten visade på en signifikant skillnad i patienternas livskvalitet mellan Trodelvy-armen jämfört med TPC-armen. Företaget väljer att använda de behandlingsspecifika nyttovikterna enbart i det progressionsfria tillståndet. I det progredierade tillståndet tillämpas en tillståndsspecifik nytto-vikt för båda behandlingsarmarna.

Hälsorelaterad livskvalitet för respektive hälsotillstånd och behandlingsarm presenteras i tabell 4.

Tabell 4. Hälsorelaterad livskvalitet i företagets hälsoekonomiska analys

Hälsotillstånd	Nyttovikt Trodelvy	Nyttovikt TPC
Progressionsfri	0,71	0,626
Progredierad sjukdom	0,619	0,619

Biverkningar

Eventuella nyttoförluster av högre grad till följd av biverkningar kan anses inkluderat i den uppmätta hälsorelaterade livskvaliteten i studien, Möjligheten att reducera den hälsorelaterade livskvaliteten med incidensen för olika biverkningar var även inkluderat i modellen.

TLV:s diskussion

Eftersom ASCENT-studien var en öppen studie försvåras tolkningen av livskvalitetsdata från studien. Även TLV:s kliniska expert påtalar att den bias som kan uppstå i rapporteringen av livskvalitet vid öppna studier skapar osäkerhet i den patientrapporterade hälsorelaterade livskvaliteten som ligger till grund för livskvalitetsvikterna.

Resultaten i företagets analys av hälsorelaterad livskvalitet ger en relativt stor skillnad om 0,084 i livskvalitet mellan behandlingsarmarna i det progressionsfria tillståndet. Resultaten från företagets regressionsanalyser av nyttovikterna är signifikanta. I avsaknad av annan relevant information om hälsorelaterad livskvalitet för antikropps-läkemedelskonjugatbehandling vid metastaserad bröstcancer som kan användas för att verifiera företagets uppmätta nytto-vikter tillämpar TLV samma livskvalitetsvikter som företaget. Det finns dock en risk att det kan leda till en överskattning av livskvalitetsvinsten för Trodelvy i det progressionfria tillståndet. På grund av den öppna studiedesignen är resultatens tillförlitlighet behäftad med stora osäkerheter. TLV redovisar i en känslighetsanalys resultat utan skillnad mellan behandlingsarmarna i progressionsfritt tillstånd.

TLV:s bedömning: TLV bedömer det som fördelaktigt för Trodelvy att företaget inkluderat nyttovikter från ASCENT-studien där effektdata hämtas. På grund av osäkerheten förknippad med de uppmätta nyttovikterna kommer TLV att undersöka osäkerheten i en känslighetsanalys.

2.2 Kostnader och resursutnyttjande

2.2.1 Kostnader för läkemedlet

I tabell 5 återfinns de läkemedel, och förpackningar, som beaktas i företagets analyser. För läkemedel som ingår i läkemedelsförmånerna utgörs listat pris av fastställt AUP.

¹⁴ EORTC QLQ-C30: European Organization for Research and Treatment of Cancer 30-item core quality of life questionnaire. Frågeformulär som bla mäter patienternas fysiska, sociala, emotionella och kognitiva funktion, smärta, sömnstörningar och livskvalitet.

Tabell 5. Läkemedelspriser

Läkemedel	Beredningsform	Styrka	Förpackningsstorlek	Pris
Trodelvy	Koncentrat till infusionsvätska	10 mg/ml	1 injektionsflaska 20 ml	9 950,45 kr
Eribulin	Infusionsvätska	0,44 mg/ml	1 injektionsflaska 2 ml	3 480 kr
Kapecitabin	Tablett	150 mg	60 tabletter	178,76 kr
Vinorelbin	Tablett	20 mg	1 tablett	467 kr

För läkemedel vars dosering är beroende av patienters storlek, vikt och kroppsytta, är doseringen baserad på medelpatientens storlek. Medelpatienten antas, av företaget, väga 71,1 kg med en kroppsytta om 1,78 m².

Dosintensiteten i ASCENT-studien är 94,2 procent, vilket innebär att den fulla läkemedelskostnaden enligt måldos inte inkluderas för Trodelvy-armen. I beräkningarna inkluderas även en delning av injektionsflaskor för 50 procent av patienterna.

I tabell 6 redovisas läkemedelskostnad per behandlingscykel i företagets grundscenari.

Tabell 6. Kostnad för behandling i respektive behandlingsarm

Behandling	Andel patienter	Relativ dosintensitet	Läkemedelskostnad per behandlingscykel (3 veckor)
Trodelvy	100%	94,2%	71 620 kr
TPC			
kapecitabin	35%	100 %	1 114 kr
eribulin	40%	100%	19 069 kr
vinorelbin	25%	100%	1 173 kr

Behandlingsduration

Behandlingsduration i företagets analys baseras på TTD-kurvor. TTD är en förkortning för *time to treatment discontinuation*, vilket betyder tid till avslut av behandling. TTD-kurvorna är baserade på behandlingsduration från ASCENT och antas ligga under eller vara lika med PFS, då behandling med Trodelvy endast ska fortsätta fram till sjukdomsprogress eller oacceptabel toxicitet.

På grund av att TTD-KM-estimaterna från ASCENT inte är fullständiga har företaget extrapolerat dessa data. Företaget har valt extrapoleringsfördelning med hjälp av testerna AIC och BIC, vilka visar vilken fördelning som har bäst statistisk passform enligt bakomliggande KM-estimat.

Figur 8. Tid till avslutad behandling, KM-estimat och extrapolering i företagets grundscenario

Tabellen har belagts med sekretess med stöd av 30 kap 23 § offentlighets- och sekretesslagen (2009:400)

TLV:s bedömning: TLV bedömer att möjligheten för patienter att kunna dela infusionsflaskor är i nuläget mycket osäker, då hållbarheten för Trodelvy som beredd infusionsvätska enbart är 4 timmar. TLV antar därmed ingen delning av infusionsflaskor i sitt grundscenario för att inte underskatta läkemedelskostnaden. TLV:s kliniska expert menar att det inte är uteslutet att en viss grad av vialdelning kan tillämpas på de större sjukhusen, och antaganden om att en andel vialdelning är möjlig belyses därför av TLV i en känslighetsanalys. TLV har inga invändningar på företagets val av extrapoleringsfördelning för TTD.

2.2.2 Vårdkostnader och resursutnyttjande

I den hälsoekonomiska modellen inkluderas även kostnader för olika typer av vårdbesök, bi-verkningskostnader samt kostnader för efterföljande behandling. Även en engångskostnad för vård i livets slutskede har inkluderats. Företagets val av vårdbesök samt andel patienter som nyttjar dessa baseras på utlåtanden från företagets kliniska expert.

Administreringskostnader

I tabell 7 presenteras företagets antagna administrationskostnader för intravenös läkemedelstillsättning per behandlingscykel för Trodelvy samt TPC.

Tabell 7. Resursutnyttjande vid vårdbesök

Behandling	Andel	Administreringskostnad per behandlingscykel (3 veckor)	Källa kostnader
Trodelvy	100%	5 824 kr	Region Örebros prislista för fakturering av utomlänsvård 2019, uppräknad till 2021 års prisnivå
TPC			
eribulin	40%	5 824 kr	Region Örebros prislista för fakturering av utomlänsvård 2019, uppräknad till 2021 års prisnivå
kapecitabin	35%	0 kr	
vinorelbin	25%	0 kr	

Vårdbesök

I tabell 8 redovisas kostnader för respektive vårdbesök som patienten antas erhålla i företagets grundscenario. Andel patienter som antas ha behov av respektive vårdbesök har uppskattats av företaget med hjälp av deras kliniska experter. Vårdbesöksutnyttjandet antas vara samma för båda behandlingsarmarna och i samtliga hälsotillstånd.

Tabell 8. Resursutnyttjande vid vårdbesök.

Typ av resursutnyttjande	Frekvens per månad	Andel patienter	Kostnad	Källa kostnader
Besök hos onkolog	1	100%	3 147 kr	Södra Sjukvårdsregionen 2021
Specialistsjuksköterska	1	100%	1 463 kr	
Datortomografi	0,5	100%	2 283 kr	
Fullständig blodanalys	0,5	100%	520 kr	

Biverkningskostnader

I modellen inkluderas kostnader för behandling av biverkningar av grad 3 och 4 som rapporterats hos åtminstone tre procent av patienterna i någon av armarna i ASCENT-studien. Biverkningskostnaden appliceras som en engångskostnad i början av modellen.

Tabell 9. Biverkningskostnader i företagets grundscenario

Behandling av biverkningar	Kostnad	Källa kostnader
Trodelvy	7 818 kr	Södra Sjukvårdsregionen 2021, Socialstyrelsen DRG 2021 & Region Dalarna prislista 2021
TPC	6 364 kr	

Efterföljande behandling

Efter progression antas 69,2 procent av patienterna få en aktiv behandling. Typ av efterföljande behandling antas inte skilja sig åt beroende på om patienten initialt behandlats med Trodelvy eller TPC. Andelen patienter som får respektive efterföljande behandling baseras på andelen som fick efterföljande behandlingen i ASCENT-studien. I tabell 10 beskrivs omfattningen av efterföljande behandling.

Tabell 10. Efterföljande behandling

Typ av efterföljande behandling	Andel, %	Tid på behandling, veckor	Kostnad per vecka, kr	Källa för läkemedelskostnad
eribulin	20	11,2	6 356,43	Apoteket
paclitaxel	9,8	14	400,96	TLV
karboplatin	9,1	12,9	627,64	TLV
gemcitabin	0	15,6	909,28	Apoteket
kapecitabin	6,6	10,6	371,22	Apoteket
doxorubicin	10,6	8,7	5 534,69	Apoteket
vinorelbin	7	9,8	1 172,58	Apoteket
Cyklofosfamid + epirubicin	5,1	7,6	1 145,16	Apoteket
Ingen behandling	31,8	-	-	-
Summa	100			

TLV:s diskussion

I ASCENT-studien behandlades 49 procent av patienterna i Trodelvy-armen och 23 procent av patienterna i TPC-armen med G-CSF, se avsnitt 1.4, vilket företaget inkluderat i modellen på TLV:s begäran.

På TLV:s begäran har företaget inkommit med en justering av modellen avseende kostnadsberäkningen där kostnaden per behandlingscykel inte utgörs av ett medelvärde i varje modellcykel (en vecka) utan att kostnaden för läkemedlet samt administrering sker i den modellcykel kostnaden uppstår (dag ett vecka ett samt dag 8 vecka två i behandlingscykeln om 3 veckor). Denna justering görs för att inte underskatta behandlingskostnaden ifall en individ avlider under en behandlingscykel men fått hela behandlingen i början av behandlingscykeln.

TLV:s bedömning:

Läkemedelskostnaderna för TPC har i TLV:s grundscenario uppdaterats med uppgifter om upphandlade priser från Region Stockholm, samt uppgifter från TLV:s databas om periodens vara.

Avseende kostnaden för intravenös läkemedelsadministrering använder TLV enhetskostnader från Södra sjukvårdsregionens prislista för 2022 om 6 037 kronor. Enligt TLV:s kliniska expert samt respektive produkts produktresumé tar administreringen av eribulin betydligt kortare tid än administreringen av Trodelvy. TLV antar därför att denna administrering sker till hälften av kostnaden.

TLV bedömer att behandlingsskostnaden bör inkluderas i den modellcykel kostnaden uppstår och inte som ett medelvärde per modellcykel (en vecka) då det annars kan innebära en underskattning av behandlingsskostnaden. TLV justerar detta i sitt grundscenario.

TLV bedömer att kostnader för tilläggsbehandling med G-CSF bör inkluderas i modellen.

TLV bedömer att företagets antagna resursutnyttjande för vårdbesök liksom för efterföljande behandling ter sig rimlig med stöd av utlåtande från TLV:s kliniska expert.

2.2.3 Övriga direkta kostnader

Företaget antar en engångskostnad om 89 245 kronor för vård i livets slutskede och hänvisar till TLV:s utredning och antagande avseende Kadcyta (dnr 611/2019).

2.2.4 Indirekta kostnader

Inga indirekta kostnader ingår i modellen.

3 Resultat

Företaget presenterar ett grundscenario som visar att kostnaden per vunnet kvalitetsjusterat levnadsår uppgår till cirka 1,49 miljoner kronor när Trodelvy jämförs med TPC. Företagets grundscenario presenteras i avsnitt 3.1 och känslighetsanalys som presenteras i stycke 3.2. I TLV:s grundscenario, avsnitt 3.3, uppgår kostnader per QALY till cirka 1,96 miljoner kronor vid jämförelse mot TPC. TLV:s känslighetsanalyser presenteras i avsnitt 3.4.

3.1 Företagets grundscenario

3.1.1 Antaganden i företagets grundscenario

- Tidshorisont på 20 år.
- Jämförelsealternativet utgörs av en korg av läkarens val av standardkemoterapier (TPC).
- Effektdata är hämtad från ASCENT-studien.
- Samtliga behandlingsarmar för PFS och OS extrapoleras med log-logistisk fördelning.
- Vial delning antas för 50 procent av patienterna.

3.1.2 Resultatet i företagets grundscenario

Företagets resultat uppvisar en kostnad per vunnet kvalitetsjusterat levnadsår vid behandling med Trodelvy om 1,49 miljoner kronor när jämförelsealternativet utgörs av TPC. Resultaten återfinns i tabell 11. Skillnader i kostnader uppgår till 721 713 kronor medan vunna QALY är 0,48.

Tabell 11. Resultat i företagets grundscenario

	Trodelvy	TPC	Skillnad
Läkemedelskostnader	661 624 kr	30 489 kr	631 135 kr
Administreringskostnader	53 803 kr	7 983 kr	45 820 kr
Vårdbesök	172 212 kr	136 513 kr	35 699 kr
Kostnader totalt	944 286 kr	222 573 kr	721 713 kr
Progressionsfria levnadsår (odiskonterade)	0,748	0,266	0,48
Totala levnadsår (odiskonterade)	1,638	0,9	0,74
Kvalitetsjusterade levnadsår (QALYs)	1,027	0,544	0,48
Kostnad per vunnet levnadsår			1 063 220 kr
Kostnad per vunnet kvalitetsjusterat levnadsår (QALY)			1 491 696 kr

3.1.3 Företagets känslighetsanalyser

Företagets känslighetsanalyser omfattar de tio parametrar som har störst inverkan på kostnadseffektiviteten enligt företaget. De undersöker övre och lägre rimliga värden för dessa variabler, vilka presenteras i tabell 12. Företaget kommer fram till att kostnaden för Trodelvy, tidshorisonten, TTD-kurvans parametriska fördelning (som avgör behandlingsdurationen med Trodelvy) har störst påverkan på kostnaden per vunnet kvalitetsjusterat levnadsår.

Tabell 12. Företagets känslighetsanalyser

Känslighetsanalyser		Kostnad/QALY
Företagets grundscenario		1 491 696 kr
Kostnad för Trodelvy	-20%	1 218 197 kr
	+20%	1 765 196 kr
Tidshorisont	5 år	1 763 571 kr
	30 år	1 470 246 kr
Modellering av TTD – bästa parametriska parameter 1	Lägre 95% CI	1 324 304kr
	Övre 95% CI	1 680 926 kr
Relativ dosintensitet - TPC	90%	1 426 828 kr
	100%	1 402 922 kr
Relativ dosintensitet - Trodelvy	90%	1 434 961 kr
	100%	1 570 045 kr
Diskonteringsränta	1,5%	1 437 510 kr
	5%	1 559 981 kr
Hälsorelaterad livskvalitet i PFS - Trodelvy	0,69	1 537 988 kr
	0,73	1 448 110 kr
Vikt (kg)	69,66	1 465 950 kr
	72,54	1 517 443 kr
Administreringskostnad - Trodelvy	-20%	1 469 455 kr
	+20%	1 513 937 kr
Hälsorelaterad livskvalitet i PFS - TPC	0,601	1 471 579 kr
	0,651	1 512 371 kr

3.2 TLV:s grundscenario

3.2.1 Viktiga antaganden i TLV:s grundscenario:

- Tillämpad tidshorisont: 10 år.
- Tillämpat jämförelsealternativ: TPC.
- Ingen delning av infusionsflaskor.
- För läkemedelsadministreringskostnader används Södra sjukvårdsregionens prislista för 2022.
- Kostnaden för läkemedel och administrering läggs i modellykel ett och två vilket är då kostnaderna faktiskt infaller i behandlingscykeln, och inte som ett snitt över modellykel ett till tre i behandlingscykeln, för att inte underskatta behandlingskostnaden.
- Samtliga behandlingsarmar extrapoleras med log-logistisk fördelning.
- HR=1 sätts vid månad 24.

3.2.2 Resultatet i TLV:s grundscenario

TLV:s grundscenario med TPC som jämförelsealternativ visar en kostnad per vunnet QALY på 1,96 miljoner kronor, se tabell 13. Skillnaden i kostnader uppgår till 823 804 kronor medan antal vunna QALYs uppgår till 0,42.

Tabell 13. Resultat i TLV:s grundscenario

	Trodelvy	TPC	Skillnad
Läkemedelskostnader	720 557 kr	38 509 kr	682 048 kr
Administreringskostnader	113 584 kr	8 692 kr	104 892 kr
Vårdbesök	165 689 kr	135 582 kr	30 107 kr
Kostnader totalt	1 055 621 kr	231 817 kr	823 804 kr
Progressionsfria levnadsår (odiskonterat)	0,722	0,266	0,46
Levnadsår (odiskonterat)	1,489	0,880	0,61

Kvalitetsjusterade levnadsår (QALYs)	0,955	0,535	0,42
Kostnad per vunnet levnadsår	1 424 333 kr		
Kostnad per vunnet QALY	1 960 937 kr		

3.2.3 TLV:s känslighetsanalyser

TLV har genomfört känslighetsanalyser för variabler förknippade med osäkerhet, för mer detaljer se tabell 14. Några faktorer som har märkbar inverkan på resultatet är:

- Val av extrapoleringsfördelning för OS
- Behandlingsduration med Trodelvy

I känslighetsanalyserna varierar vi valet av extrapoleringsfördelning samt tidpunkt av HR=1. Känslighetsanalyserna avseende extrapoleringsfördelning för OS inkluderar de extrapoleringsfördelningar som hade bland de bästa statistiska passformerna efter den log-logistiska (Gamma, Weibull). Då TLV:s kliniska expert bedömde dessa extrapoleringar som väl konservativa är TLV:s bedömning att kombinationen av HR=1 vid 24 månader och tidigare nämnda extrapoleringar bör anses konservativa.

I TLV:s känslighetsanalyser varierar kostnad per vunnet kvalitetsjusterat levnadsår mellan 1,8–2,68 miljoner kronor vid jämförelse med TPC.

Tabell 14. TLV:s känslighetsanalyser

	Grund-scenario	Känslighetsanalys	Skillnad i total kostnad	Skillnad i QALY	ICER
Grundscenario			823 804 kr	0,42	1 960 937 kr
Generella antaganden					
Tidshorisont	10 år	5 år	818 241 kr	0,3832	2 135 419 kr
		15 år	825 287 kr	0,431	1 912 909 kr
		20 år	825 915 kr	0,437	1 892 072 kr
Diskonterings-ränta	3%	0%	831 186 kr	0,44	1 887 540 kr
		5%	819 277 kr	0,408	2 007 314 kr
Vikt	71,1 kg	- 5 kg (66,1 kg)	779 721 kr	0,42	1 856 004 kr
		+ 5 kg (76,1 kg)	867 891 kr	0,42	2 065 879 kr
Relativ dosintensitet Trodelvy	94,2%	90%	795 852 kr	0,42	1 894 400 kr
		100%	862 406 kr	0,42	2 052 822 kr
Vial delning	0%	50%	779 608 kr	0,42	1 855 013 kr
		20%	806 126 kr	0,42	1 918 109 kr
Effektantaganden					
OS extrapolering	Loglogistisk, HR=1 månad 24	Gamma med HR=1 månad 24	812 165 kr	0,314	2 585 128 kr
		Weibull med HR=1 månad 24	811 340 kr	0,303	2 675 956 kr
		Loglogistisk utan HR=1	827 868 kr	0,457	1 812 405 kr
		Gamma utan HR=1	816 514 kr	0,353	2 310 453 kr
		Weibull utan HR=1	814 182 kr	0,329	2 474 682 kr
PFS extrapolering	Loglogistisk	Lognormal	824 674 kr	0,417	1 979 617 kr
		Gamma	826 138 kr	0,409	2 020 193 kr

		Weibull	826 344 kr	0,409	2 018 909 kr
HR=1	Loglogistisk, HR=1 månad 24	HR=1 månad 18	820 561 kr	0,393	2 087 474 kr
		HR=1 månad 30	825 434 kr	0,434	1 901 612 kr
		HR=1 månad 40	824 702 kr	0,445	1 856 347 kr
Behandlingslängd					
Behandlingslängd Trodelvy	TTD: Exponential	Behandling till progression	1 076 327 kr	0,42	2 562 027 kr
		Two-piece metod*	844 157 kr	0,42	2 009 384 kr
		Gamma	818 836 kr	0,42	1 949 111 kr
		Gompertz	823 905 kr	0,42	1 960 412 kr
		Weibull	818 001 kr	0,42	1 946 365 kr
Behandlingskostnader					
Medelkostnad per modellcykel eller kostnad vid administreringstillfälle**	Kostnad vid administreringstillfälle	Medelkostnad per modellcykel	810 641 kr	0,42	1 929 603 kr
G-CSF	Inkluderat	Exkluderat	822 662 kr	0,42	1 960 599 kr
Hälsorelaterad livskvalitet					
Nyttovikter PFS	Behandlingsspecifika nyttovikter	Tillståndsspecifik nyttovikt: 0,71 i båda armarna	823 804 kr	0,398	2 071 074 kr
Nyttoförlust av biverkningar	Exkluderat	Inkluderat	823 804 kr	0,42	1 963 410 kr
Jämförelsealternativet					
TPC: - Eribulin 40% - Vinorelbin 25% - Kapecitabin 35%	Alternativ TPC*** - Eribulin 35% - Vinorelbin 15% - Kapecitabin 30% - Karboplatin 20%	Inkluderat	825 538 kr	0,42	1 964 298 kr

* En two-piece metod betyder att TTD-kurvan är modellerad efter faktiska KM-estimat från ASCENT-studien för tiden det finns data och först därefter tillämpas extrapolerade data.

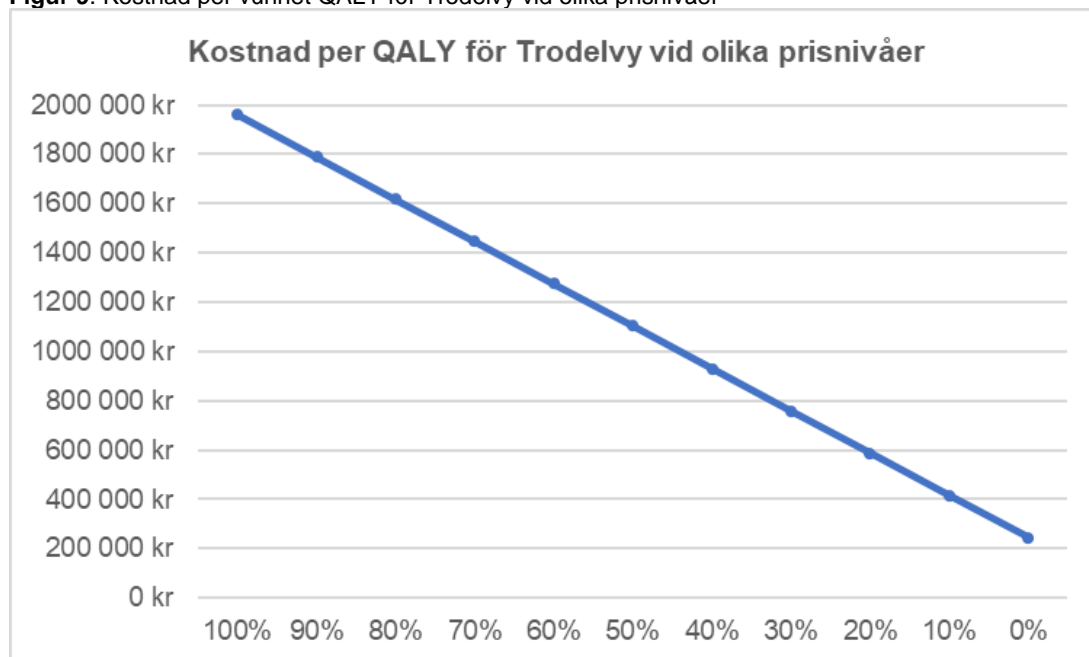
** Kostnaden per behandlingscykel justeras från ett medelvärde i varje modellcykel (en vecka) till att kostnaden för läkemedlet samt administrering sker i den modellcykel kostnaden uppstår (vecka ett och två i behandlingscykeln om 3 veckor).

*** Baserat på expertutlåtande om möjlig sammansättning av jämförelsealternativet i svensk klinisk praxis.

3.2.4 Kostnad per vunnet QALY vid olika prisnivåer

I figur 9 presenteras kostnaden per vunnet QALY från TLV:s grundscenario vid olika prisnivåer av Trodelvy. Varje steg neråt med 10 procent minskar kostnaden per QALY för Trodelvy med [---] kronor. Även om Trodelvy skulle tillhandahållas helt utan kostnad kvarstår mer än [---] kronor per QALY vilket beror på att övriga vårdkostnader finns kvar även när läkemedlet i sig inte kostar något.

Figur 9. Kostnad per vunnet QALY för Trodelvy vid olika prisnivåer



3.2.5 Osäkerhet i resultaten

TLV bedömer osäkerheten i resultaten som hög. Detta beror i huvudsak på val av extrapoleringsfördelning för OS vilken har en stor påverkan på resultatet till följd av att en andel av QALY vinsten sker när uppmätt data saknas och långsiktig behandlingseffekt vid behandling med Trodelvy i nuläget är okänd. Utifrån rådande kunskapsläge är varken TLV:s eller företagets antaganden kring detta möjliga att validera med hjälp av externa data. Uppnådd dosintensitet med Trodelvy i svensk klinisk praxis är en faktor som kan ha påverkan på behandlingseffekten. Även huruvida behandlingens durationen av Trodelvy i svensk klinisk praxis kommer att motsvara företagets estimat eller fullföljas till progression är en faktor som kan komma att påverka kostnaden.

3.3 Budgetpåverkan

Företaget uppskattar att cirka [---] patienter per år är aktuella för behandling med Trodelvy och uppskattar försäljningsvärdet till [---] kronor.

TLV:s bedömning:

TLV:s kliniska expert bedömer att, inom en snar framtid, kommer behandling med Trodelvy att bli aktuell för patienter redan i andra linjen i metastatiskt tillstånd. Företagets estimat är därför sannolikt en underskattning av försäljningsvärdet.

3.4 Samlad bedömning av resultaten

TLV har utrett Trodelvy för patienter med trippelnegativ bröstcancer och som haft minst två tidigare systemiska behandlingar, varav minst en för avancerad sjukdom. Relevanta jämförelsealternativ utgörs av en korg av standardkemoterapierna eribulin, vinorelbin och kapecitabin.

I TLV:s känslighetsanalyser är kostnaden per vunnen QALY mellan 1,8 – 2,68 miljoner kronor. TLV:s känslighetsanalyser presenteras i avsnitt 3.2.3.

Osäkerheten i resultaten är hög och beror främst på att val av extrapoleringsfördelning för OS har relativt stor inverkan på resultaten och att den långsiktiga effektfördelen för Trodelvy är osäker.

4 Utvärdering från myndigheter i andra länder

Den kanadensiska HTA myndigheten CADTH [14] rekommenderar att Trodelvy subventioneras förutsatt att priset på produkten sänks. Enligt utvärdering från myndigheten behöver priset på Trodelvy sänkas med minst 87 procent för att den ska kunna betraktas som kostnadseffektiv vid en betalningsvilja på 50 000 kanadensiska dollar per QALY.

Den skotska myndigheten SMC [15] rekommenderar användningen av Trodelvy för dess godkända indikation. Det företag som marknadsför Trodelvy erbjuder konfidentiell rabatt på produkten i Skottland.

Den engelska HTA myndigheten NICE [16] avråder sjukvården från att använda Trodelvy då myndigheten bedömer att kostnaden för användning av Trodelvy är för hög trots konfidentiellt rabattavtal med det marknadsförande företaget.

5 Referenser

- [1] Nationellt vårdprogram för bröstcancer 2020.
- [2] <https://brostcancerforbundet.se/om-brostcancer/vad-ar-brostcancer/olika-former-av-brostcancer/trippelnegativ-brostcancer/>
- [3] Trodelvy. Assessment report
- [4] O'Reilly D, Al Sendi M, Kelly CM. Overview of recent advances in metastatic triple negative breast cancer. *World J Clin Oncol* 2021 March 24; 12(3): 164-182
- [5] Tzikas A-K, Nemes S, Linderholm B K. A comparison between young and old patients with triple-negative breast cancer: biology, survival and metastatic patterns. *Breast Cancer Research and Treatment* (2020) 182:643–654
- [6] Keytruda (pembrolizumab) och Tecentriq (atezolizumab) vid trippelnegativ bröstcancer. NT-rådets yttrande till regionerna 2021-11-19
- [7] Bardia A, Hurvitz S A, Tolaney S M et al. Sacituzumab Govitecan in Metastatic Triple-Negative Breast Cancer. *N Engl J Med* 2021;384:1529-41
- [8] Bardia A, Mayer I A, Vahdat L T et al. Sacituzumab Govitecan-hziy in Refractory Metastatic Triple-Negative Breast Cancer. *N Engl J Med* 2019;380:741-51
- [9] <https://oncologypro.esmo.org/meeting-resources/esmo-congress/health-related-quality-of-life-hrqol-in-the-ascent-study-of-sacituzumab-govitecan-sg-in-metastatic-triple-negative-breast-cancer-mtnbc>
- [10] Bardia A, Tolaney S M, Punie K et al. Biomarker analyses in the phase III ASCENT study of sacituzumab govitecan versus chemotherapy in patients with metastatic triple-negative breast cancer. *Ann Oncol.* 2021 Sep;32(9):1148-1156
- [11] Ocean A J, Starodub A N, Bardia A et al. Sacituzumab Govitecan (IMMU-132), an Anti-Trop-2-SN-38Antibody-Drug Conjugate for the Treatment of Diverse Epithelial Cancers: Safety and Pharmacokinetics. *Cancer* 2017;123:3843-54
- [12] Eng LG, Dawood S, Sopik V et al. Ten-year survival in women with primary stage IV breast cancer. *Breast Cancer Res Treat* (2016) 160:145–152
- [13] Longworth L, Young T, Mulhern B et al. Use of generic and condition-specific measures of health-related quality of life in NICE decision-making: a systematic review, statistical modelling and survey. 2014
- [14] <https://www.cadth.ca/sacituzumab-govitecan>
- [15] <https://www.scottishmedicines.org.uk/medicines-advice/sacituzumab-govitecan-trodelvy-full-smc2446/>
- [16] <https://www.nice.org.uk/guidance/indevelopment/gid-ta10829/documents>