

Medicinrådets anbefaling
vedrørende enfortumab
vedotin til behandling af
fremskreden urotelialkræft
efter behandling med
platinbaseret kemoterapi og
en PD-1/-L1-hæmmer

Anbefaling



Dokumentoplysninger

Godkendt 28. august 2024

Ikrafttrædelsesdato 28. august 2024

Dokumentnummer 198447

Versionsnummer 2.0

Sagsoplysninger

Lægemiddel Enfortumab vedotin (Padcev)

Indikation Enfortumab vedotin som monoterapi er indiceret til behandling af voksne patienter med fremskreden urotelialkræft (lokalt avanceret eller metastatisk), der tidligere har modtaget en platinbaseret kemoterapi og en hæmmer mod programmeret celledød receptor-1 (PD-1) eller programmeret celledød ligand 1 (PD-L1).

Lægemiddelfirma Astellas Pharma

ATC-kode L01FX13

Sagsbehandling

Anmodning om revurdering modtaget fra ansøger 2. november 2023

Fyldestgørende ansøgning modtaget (dag 0) 22. april 2024

Udkast til rapport sendt til Amgro og virksomheden 21. juni 2024

Rådets anbefaling 28. august 2024

Sagsbehandlingstid (opgjort i arbejdsdage) 17 uger og 3 dage (88 arbejdsdage)

Fagudvalg Fagudvalget vedrørende blære- og urotelialkræft



Anbefaling

Medicinerådet **anbefaler** enfortumab vedotin til behandling af voksne patienter med lokalt fremskreden eller metastatisk urotelialkræft, som tidligere er blevet behandlet med platinbaseret kemoterapi og en PD-1/L1-hæmmer. Anbefalingen gælder patienter i god almentilstand (performancestatus 0 og 1).

Medicinerådet vurderer, at enfortumab vedotin kan forlænge patienternes levetid sammenlignet med vinflunin, som er den behandling, patienterne får i dag. Samtidig er enfortumab vedotin ikke forbundet med flere eller mere alvorlige bivirkninger end vinflunin.

Omkostningerne forbundet med behandling med enfortumab vedotin er højere end for vinflunin, men Medicinerådet vurderer, at omkostningerne er rimelige i forhold til den forventede effekt.

©Medicinerådet, 2024
Publikationen kan frit refereres
med tydelig kildeangivelse.

Sprog: dansk
Format: pdf
Udgivet af Medicinerådet, 29. august 2024



Opsummering

Om Medicinrådets revurdering

Medicinrådet har efter anmodning fra Astellas Pharma igangsæt en revurdering af anbefalingen fra den 28. september 2022, hvor Medicinrådet ikke anbefalede enfortumab vedotin til behandling af fremskreden urotelialkræft efter behandling med platinbaseret kemoterapi og en PD-1/-L1-hæmmer [1].

Vurderingen af enfortumab vedotin omfatter effekt, sikkerhed, omkostningseffektivitet og budgetkonsekvenser. Revurderingen tager udgangspunkt i opdateret dokumentation indsendt af lægemiddelvirksomheden Astellas Pharma, hvor der både indgår nye data (data fra EV-301 med længere opfølgning) og en opdateret sundhedsøkonomisk model. Desuden er prisen på enfortumab vedotin reduceret siden Medicinrådets anbefaling fra 2022.

Urotelialkræft

Urotelialkræft (UC), som dækker over invasiv kræft i blæren eller de øvre urinveje, rammer ca. 1.100 patienter i Danmark årligt, hvoraf 3 ud af 4 er mænd [1]. Af disse vil ca. 150 patienter have fremskreden sygdom og modtage systemisk behandling.

Enfortumab vedotin

Enfortumab vedotin er et antineoplastisk lægemiddel, der administreres via intravenøs infusion. Den anbefalede dosis er 1,25 mg/kg. Enfortumab vedotin består af et humaniseret antistof (enfortumab) samt et cytostatikum (vedotin). Antistoffet binder til celler, herunder kræftceller, der udtrykker et bestemt protein (Nectin-4). Herefter internaliseres det i cellen, og det cytotoxiske stof vedotin afkobles fra antistoffet og hæmmer celledeling.

Nuværende behandling i Danmark

Årligt får ca. 150 patienter systemisk onkologisk behandling for nydiagnosticeret fremskreden urotelialkræft. Valg af behandling afhænger af om patienten er cisplatin-egnet samt deres PD-L1-status (se afsnit 1.4). Behandlingsmuligheder inkluderer cis- eller carboplatinbaseret kemoterapi og en af flere PD-1/L1-hæmmere, herunder avelumab som vedligeholdelsesbehandling efter platinbaseret kemoterapi i første linje. Ved sygdomsprogression på førnævnte behandlinger anvendes overvejende vinflunin (se Figur 1).

Medicinrådet anslår, at ca. 48 patienter årligt vil progrediere efter behandling med platinbaseret kemoterapi og en PD-1/-L1-hæmmer og fortsat have en almentilstand, der tillader yderligere antineoplastisk behandling. I Danmark tilbydes hyppigst behandling med vinflunin. Disse ca. 48 patienter årligt er kandidater til behandling med enfortumab vedotin. Et dansk registerstudie af Omland *et al.* (2020)[2] fandt, at den samlede medianoverlevelse målt fra start af 1. linje kemoterapi var 11,7 mdr. [10,8; 12,5]. Skønsmæssigt er medianoverlevelsen for patientgruppen i Danmark siden forbedret med 4-8 måneder efter introduktion af immunterapi i behandlingsalgoritmen.



Effekt og sikkerhed

Vurderingen er baseret på data fra EV-301 studiet, som er et randomiseret, open-label, fase III-forsøg med to behandlingsarme. I alt blev 608 patienter randomiseret 1:1 til at modtage enten enfortumab vedotin eller ét af følgende cytostatika: paclitaxel, docetaxel eller vinflunin (herefter samlet omtalt som 'kemoterapi'). Ved seneste data *cut-off* (DCO) efter en median opfølgningstid på 23,8 mdr. var 444 (73 %) af patienterne i den samlede ITT-population døde.

Da vinflunin er den komparator, der bedst afspejler dansk praksis, er Medicinrådets vurdering baseret på den direkte sammenligning af enfortumab vedotin og vinflunin fra EV-301 (patienter præselekeret til vinflunin og herefter randomiseret til enten vinflunin eller enfortumab vedotin). I denne sammenligning reduceres antallet af patienter fra 608 til 151, hvilket medfører større statistisk usikkerhed. Medicinrådets vurdering beror derfor også på effekt- og sikkerhedsestimater fra *intention-to-treat* (ITT)-populationen, hvor der i komparatorgruppen gives ét af tre forskellige cytostatika (vinflunin, docetaxel eller paclitaxel). Docetaxel og paclitaxel anvendes ikke som monoterapi til patientpopulationen i Danmark, men resultaterne fra EV-301 tyder på, at der ikke er effektforskelle mellem de tre lægemidler i kontrolarmen. I Tabel A nedenfor præsenteres centrale estimater for effekt og sikkerhed for begge analysepopulationer.

Tabel A. Centrale resultater for effekt og sikkerhed fra EV-301

	Præselekeret til vinflunin		ITT	
	Enfortumab vedotin (n = 73)	Vinflunin (n = 78)	Enfortumab vedotin (n = 301)	Kemoterapi ¹ (n = 307)
Median OS (mdr.)	12,81 [11,0; 14,9]	9,46 [8,3; 10,3]	12,91 [11,0; 14,9]	8,94 [8,3; 10,3]
HR for OS	0,75 [0,51; 1,09]		0,70 [0,58; 0,85]	
Uønskede hændelser grad ≥ 3	67,6 %	74,7 %	72,6 %	67,4 %
Behandlingsophør grundet uønskede hændelser	35,2 %	26,7 %	18,9 %	18,6 %

[] = 95 % CI. ITT = *intention-to-treat*. ¹ Patienter i kemoterapiarmen blev behandlet med enten: docetaxel (n = 117), paclitaxel (n = 112) eller vinflunin (n = 78). Data for sikkerhed er baseret på patienter, som modtog mindst en dosis af intervention eller komparator, se afsnit 2.5.

Omkostningseffektivitet

Medicinrådets hovedanalyse er en cost-utility baseret på en *partitioned survival*-model. Analysen anvendes til at estimere omkostningseffektiviteten af enfortumab vedotin til behandling af fremskreden urotelialkræft efter behandling med platinbaseret kemoterapi og en PD-1/-L1-hæmmer. I analysen sammenlignes behandling med enfortumab vedotin med vinflunin på baggrund af subpopulationsdata fra EV-301-studiet for de patienter, som var præselekeret til vinflunin.



I den sundhedsøkonomiske hovedanalyse tager modellen udgangspunkt i data fra populationen i EV-301-studiet, der var præselekeret til vinflunin. Idet der er usikkerhed forbundet med at anvende data for populationen præselekeret til vinflunin, da den mindre stikprøvestørrelse mindsker estimatpræcisionen, er der udarbejdet en følsomhedsanalyse, hvor analysens resultater genereres på baggrund af PFS-, OS-, DoT-, og HRQoL-data fra ITT-populationen i EV-301-studiet.

På baggrund af Medicinrådets vurdering af ansøgers indsendte analyse er der foretaget ændringer i analysen, så den bedst muligt afspejler dansk klinisk praksis. Resultatet af Medicinrådets hovedanalyse viser, at de gennemsnitlige meromkostninger ved ibrugtagning af enfortumab vedotin er ca. [REDACTED] DKK sammenlignet med vinflunin, mens den gennemsnitlige effektgevinst estimeres at være ca. 0,38 QALY. Det er svarende til en inkrementel omkostningseffektivitetsratio (ICER) på ca. [REDACTED] DKK pr. QALY. Resultaterne af hovedanalysen er præsenteret i Tabel A. Når modellen baseres på PFS-, OS-, DoT- og HRQoL-data fra ITT-populationen i EV-301-studiet, øges ICER til ca. [REDACTED] DKK pr. QALY. Årsagen til, at estimatet for ICER øges i følsomhedsanalysen, skyldes primært, at overlevelsesgevinsten af enfortumab vedotin reduceres, når der ekstrapoleres med udgangspunkt i data fra ITT-populationen.

Hovedanalysens resultater er behæftet med usikkerheder, herunder forbundet med ekstrapolering af overlevelsesdata fra EV-301-studiet, hvor Medicinrådet i hovedanalysen har valgt Weibull-fordelingen for både enfortumab vedotin og vinflunin baseret på klinisk plausibilitet og statistisk fit. Når OS-data for enfortumab vedotin ekstrapoleres med den af funktionerne (eksponentiel), som har det bedste statistiske fit på data, og som også er klinisk plausibel, stiger ICER til ca. [REDACTED] DKK pr. QALY. Foruden valget af funktion til at ekstrapolere overlevelsesdata er der også usikkerheder forbundet med at estimere patienternes helbredsrelaterede livskvalitet (HRQoL). I en følsomhedsanalyse, hvor der anvendes samlet populationsvægtet EQ-5D-5L-data i PF-helbredsstadiet (fremfor behandlingsspecifikt data), øges ICER til ca. [REDACTED] DKK pr. QALY. Derudover er der usikkerhed om kropsvægt og højde på patienterne i ansøgers analyse, som tager udgangspunkt i data fra ITT-populationen fra EV-301. Anvendes kropsvægt og højde for den danske baggrundsbefolkning, stiger ICER til [REDACTED] DKK pr. QALY.

Tabel B. Resultatet af Medicinrådets sundhedsøkonomiske hovedanalyse, diskonterede tal

	Enfortumab vedotin	Vinflunin	Forskel
Totale omkostninger	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
Totale leveår	1,58	1,14	0,44
Totale QALY	1,19	0,81	0,38
Forskel i omkostninger pr. vundet leveår	Beregnet med AIP: 710.130		
	Beregnet med SAIP: [REDACTED]		
Forskel i omkostninger pr. vundet QALY (ICER)			



Enfortumab vedotin	Vinflunin	Forskel
	Beregnet med AIP: 827.316	Beregnet med SAIP: [REDACTED]

Budgetkonsekvenser

Medicinrådet vurderer, at budgetkonsekvenserne for regionerne ved anbefaling af enfortumab vedotin som mulig standardbehandling til patienter med fremskreden urotelialkræft vil være ca. [REDACTED] DKK i år 5 sammenlignet med vinflunin. Når analysen er udført med AIP, er budgetkonsekvenserne 13,9 mio. DKK. Dette estimat er baseret på et patientoptag på 48 patienter om året.

Indholdsfortegnelse

1.	Baggrund	11
1.1	Om vurderingen	11
1.2	Blære- og urotelialkræft	11
1.3	Enfortumab vedotin	12
1.4	Nuværende behandling	12
2.	Effekt og sikkerhed	14
2.1	Litteratursøgning	14
2.2	Kliniske studier	15
2.2.1	EV-301	16
2.3	Population, intervention, komparator og effektmål	17
2.3.1	Population	18
2.3.2	Intervention	21
2.3.3	Komparator	21
2.3.4	Effektmål	22
2.4	Sammenligning af effekt	23
2.4.1	Analysemetode for sammenligning af effekt	23
2.4.2	Overlevelse	23
2.4.2.1	Patienter præselekeret til vinflunin	23
2.4.2.2	ITT-population	24
2.4.2.3	Subgruppeanalyser for overlevelse (ITT-populationen)	24
2.4.3	Progressionsfri overlevelse (PFS)	28
2.4.3.1	Patienter præselekeret til vinflunin	28
2.4.3.2	ITT-populationen	29
2.4.4	Objektiv responsrate	33
2.4.4.1	Patienter præselekeret til vinflunin	33
2.4.5	Livskvalitet	34
2.4.5.1	EQ-5D-5L og EQ-VAS	34
2.4.5.2	EORTC QLQ-C30	35
2.5	Sammenligning af sikkerhed	36
2.5.1	Samlede estimater for sikkerhed	37
2.5.2	Fordeling af hændelsestyper	37
2.6	Usikkerheder i datagrundlaget for klinisk effekt og sikkerhed	40
3.	Sundhedsøkonomisk analyse	42
3.1	Analyseperspektiv	42
3.2	Model	42
3.3	Opgørelse af helbredsrelateret livskvalitet	44
3.4	Omkostninger	46
3.4.1	Lægemiddelomkostninger	46
3.4.2	Administrationsomkostninger	47

3.4.3	Monitoreringsomkostninger	48
3.4.4	Bivirkningsomkostninger	48
3.4.5	Efterfølgende behandlinger	49
3.4.6	Patientomkostninger	49
3.5	Opsummering af ændringer fra ansøgers analyse til Medicinrådets hovedanalyse	50
3.6	Resultater	50
3.6.1	Resultat af Medicinrådets hovedanalyse	50
3.6.2	Medicinrådets følsomhedsanalyser	51
4.	Budgetkonsekvenser	54
4.1	Estimat af patientantal og markedsandel	54
4.2	Resultat af budgetkonsekvensanalysen	55
5.	Diskussion	56
6.	Referencer	58
7.	Sammensætning af fagudvalg	61
8.	Versionslog	62
9.	Bilag	63
9.1	Studiekarakteristika	63
9.2	Efterfølgende behandlinger	66
9.3	Subgruppe analyse for overlevelse (23,8 mdrs. median opfølgning) [14]	67
9.4	Uønskede hændelser uanset alvorlighed	67
9.5	Ekstrapolerede kurver	69
9.5.1	Ekstrapolerede OS-kurver for enfortumab vedotin og vinflunin	69
9.5.2	Ekstrapolerede PFS-kurver for enfortumab vedotin og vinflunin	71
9.6	Vurdering af statistisk fit: <i>Akaike information criterion</i> (AIC) og <i>Bayesian information criterion</i> (BIC)	73
9.6.1	Samlet overlevelse	73
9.7	EQ-5D besvarelser – EV-301-studiet	74
9.8	Bivirkningsomkostninger i ansøgers analyse	74
9.9	Probabilistisk følsomhedsanalyse	75

Om Medicinrådets anbefalinger

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

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

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

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

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

Forpersonen for fagudvalget fremlægger sammen med sekretariatet rapporten for Rådet.

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

Læs mere om Medicinrådets proces og metode for vurdering af nye lægemidler på www.medicinraadet.dk. Se fagudvalgets sammensætning på side 61.

Begreber og forkortelser

CTCAE:	<i>Common Terminology Criteria for Adverse Events version (National Cancer Institute)</i>
DCO:	<i>Data cut-off</i>
DoR:	Varighed af respons (<i>Duration of Response</i>)
DoT:	Behandlingsvarighed (<i>Duration of treatment</i>)
EMA:	Det Europæiske Lægemiddelagentur (<i>European Medicines Agency</i>)
EPAR:	<i>European Public Assessment Report</i>
EORTC:	<i>European Organisation for Research and Treatment of Cancer</i>
HR:	<i>Hazard ratio</i>
IN:	Ikke nået
IR:	Ikke rapporteret
ITT:	<i>Intention-to-treat</i>
MedDRA:	<i>Medical Dictionary for Regulatory Activities</i>
ORR:	Objektiv responsrate
OS:	Samlet overlevelse (<i>Overall Survival</i>)
PICO:	Population, intervention, komparator og effektmål (<i>Population, Intervention, Comparator and Outcome</i>)
PD-1/-L1:	<i>Programmed death receptor 1/death-ligand 1</i>
PFS:	Progressionsfri overlevelse (<i>Progression Free Survival</i>)
PP:	<i>Per Protocol</i>
RECIST:	<i>Response Evaluation Criteria in Solid Tumors</i>
RCT:	Randomiseret kontrolleret studie (<i>Randomised Controlled Trial</i>)
RR:	Relativ risiko
SD:	<i>Standard deviation</i> (standardafvigelse)
SE:	<i>Standard error</i> (standardfejl)

1. Baggrund

1.1 Om vurderingen

Medicinrådet har vurderet enfortumab vedotin til behandling af patienter med fremskreden urotelialkræft, og hvis sygdom er progredieret efter behandling med platinbaseret kemoterapi og en PD-1/-L1-hæmmer.

Medicinrådet har tidligere vurderet enfortumab vedotin til indikationen og besluttede på rådsmødet den 28. september 2022 ikke at anbefale behandlingen. Medicinrådet har efterfølgende besluttet at revurdere anbefalingen på baggrund af en anmodning fra Astellas Pharma, der beror på nye data med længere opfølgningstid fra fase III-studiet EV-301, en opdateret sundhedsøkonomisk model samt en reduceret pris.

Vurderingen omfatter effekt, sikkerhed, omkostningseffektivitet og budgetkonsekvenser og tager udgangspunkt i dokumentation indsendt af lægemiddelvirksomheden Astellas Pharma.

Astellas Pharma fik markedsføringstilladelse for enfortumab vedotin i EU den 13. april 2022.

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

1.2 Blære- og urotelialkræft

Urotelialkræft er invasiv kræft i blæren eller i de øvre urinveje. Sygdommen rammer ca. 1.100 patienter i Danmark årligt, hvoraf ca. 75 % er mænd [2]. Medianalderen på tidspunkt for diagnose er ca. 70 år. Ved udgangen af 2016 levede der ca. 14.000 patienter med urotelialkræft i Danmark (opgjort uanset sygdomsstadie) [3].

I Danmark konstateres der ca. 500 årlige tilfælde af muskelinvasiv kræft i blæren, hvoraf ca. 20 % af patienterne har metastatisk sygdom ved diagnosetidspunktet, dvs. ca. 100 patienter om året. Metastatisk kræft udgående fra de øvre urinveje er mindre hyppigt med ca. 10 tilfælde årligt. Hertil kommer ca. 40 patienter, som udvikler lokalt avanceret eller metastatisk sygdom efter kurativ intenderet behandling eller fra lavere stadier af sygdom på diagnosetidspunktet.

Samlet behandles således ca. 150 patienter årligt med systemisk onkologisk behandling for lokalt avanceret eller metastatisk urotelialkræft. I disse stadier betragtes sygdommen som uhelbredelig, og behandlingen har et lindrende og livsforlængende sigte. En figur, der illustrerer nuværende behandlingspraksis, fremgår af afsnit 1.4. Jf. Medicinrådets anbefaling vedr. avelumab til urotelialkræft kan patienter efter enten cisplatin eller carboplatin kombineret med gemcitabin i første linje tilbydes vedligeholdelsesbehandling med avelumab. Medicinrådet anslår, at ca. 48 patienter

årligt vil have en almentilstand, der tillader yderligere antineoplastisk behandling efter både platinbaseret kemoterapi og behandling med en PD-1/L1-hæmmer. Disse patienter vil være kandidater til behandling med enfortumab vedotin, hvis indikation forudsætter forudgående behandling med både platinbaseret kemoterapi og en PD-1/L1-hæmmer.

Et dansk registerstudie af Omland *et al.* (2020) [2] fandt, at den samlede medianoverlevelse målt fra initiering af 1. linje kemoterapi var 11,7 mdr. [10,8; 12,5]. For gruppen af patienter behandlet med cisplatin/gemcitabin i 1. linje var medianoverlevelsen 14,0 mdr. [12,5; 15,5], mens den hos patienter behandlet med carboplatin/gemcitabin var 9,8 mdr. [8,7; 10,9]. Registerudtrækkene blev foretaget i 2017, 2018 eller 2019 og afspejler således praksis og prognose før udbredt ibrugtagning af immunterapi (se Figur 1). Medicinrådet vurderer, baseret på data fra de relevante registreringsstudier for immunterapi til blære- og urotelialkræft [4–10], at medianoverlevelsen for patientgruppen i Danmark er forbedret med ca. 4-8 måneder efter introduktion af immunterapi i behandlingsalgoritmen.

1.3 Enfortumab vedotin

Enfortumab vedotin er et antineoplastisk lægemiddel med handelsnavnet Padcev.

Lægemidlets indikation er:

Enfortumab vedotin som monoterapi er indiceret til behandling af voksne patienter med lokalt fremskreden eller metastatisk urotelial cancer, der tidligere har modtaget en platinbaseret kemoterapi og en hæmmer mod programmeret celledød receptor-1 eller programmeret celledød ligand 1.

Enfortumab vedotin har ATC-koden: L01FX13.

Den anbefalede dosis er: 1,25 mg/kg kropsvægt (maksimalt 125 mg hos patienter, der vejer ≥ 100 kg) administreret som i.v. infusion over 30 minutter på dag 1, 8 og 15 i en 28-dages cyklus. Enfortumab vedotin gives indtil sygdomsprogression eller uacceptabel toksicitet.

Enfortumab vedotin består af et humaniseret antistof (enfortumab) samt et påhæftet cytostatikum (vedotin). Antistoffet binder til celler, herunder kræftceller, der udtrykker Nectin-4-proteinet. Herefter internaliseres i cellerne, og det cytotoxiske stof vedotin afkobles fra antistoffet. Intracellulært interfererer vedotin med microtubuli, hvormed celledeling hæmmes.

Enfortumab vedotin i kombination med pembrolizumab er i øjeblikket under vurdering hos EMA som førstelinjebehandling af urotelialkræft.

1.4 Nuværende behandling

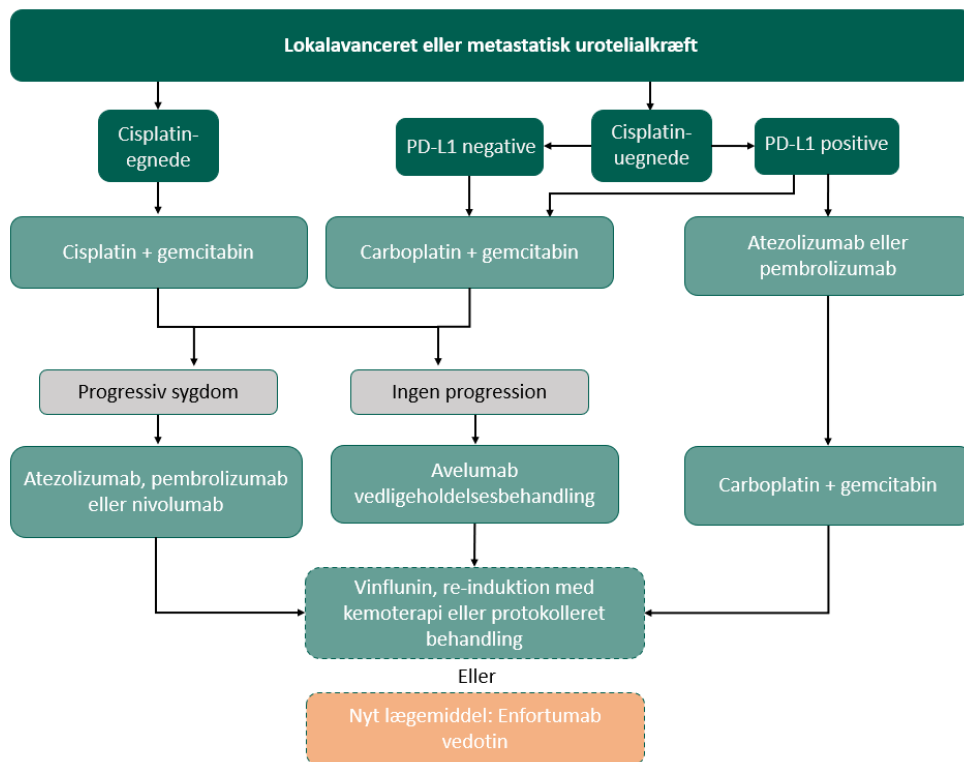
Figur 1 nedenfor skitserer nuværende dansk klinisk praksis for behandling af lokalt fremskreden eller metastatisk urotelialkræft. Der findes ikke en behandlingsvejledning

fra Medicinrådet for området, men der foreligger nationale kliniske retningslinjer [11,12].

Patienter, der er egnede til cisplatin, tilbydes – uanset PD-L1-status – cisplatin kombineret med gemcitabin. Ved progression under denne behandling kan patienter tilbydes behandling med en PD-1/L1-hæmmer (atezolizumab, pembrolizumab eller nivolumab). Patienter, der ikke progredierer under eller umiddelbart efter cisplatin kombineret med gemcitabin, får tilbudt vedligeholdelsesbehandling med avelumab. Ved sygdomsprogression efter ovennævnte sekvenser anvendes overvejende vinflunin. Patienter, der først progredierer > 6 måneder efter indlændede behandling med cisplatin kombineret med gemcitabin, kan evt. reinduceres med samme behandling. Medicinrådet anslår, at ca. 40 % af patienterne, der behandles for fremskreden sygdom er cisplatin-egende.

Patienter, som ikke er egnede til cisplatinbehandling, tilbydes carboplatin kombineret med gemcitabin efterfulgt af vedligeholdelsesbehandling med avelumab eller – forudsat at tumorvævet udtrykker PD-L1 – en PD-1/L1-hæmmer som førstelinjebehandling. Patienter behandlet med en PD-1/L1-hæmmer i første linje kan ved progression tilbydes carboplatin kombineret med gemcitabin. Efter ovennævnte sekvenser behandles patienter overvejende med vinflunin. Medicinrådet anslår, at ca. 50 % af patienterne, der behandles for fremskreden sygdom, er cisplatin-ueggede og behandles jf. ovenstående. Det anslås, at de resterende patienter (ca. 10 %) vil blive behandlet med en PD-1/-L1-hæmmer i første linje.

Der er et væsentligt frafald mellem behandlingslinjerne grundet forringet almentilstand eller dødsfald. I et dansk registerstudie fra 2020 modtog kun ca. 1/3 af patienterne andenlinjebehandling, og her var vinflunin det hyppigst anvendte præparat (anvendt hos ca. 2/3 af patienterne) [2]. Data blev indsamlet før ibrugtagning af immunterapi, i første og anden linje samt som vedligeholdelsesbehandling.



Figur 1. Behandling af fremskreden urotelialkræft

Kun behandlingssekvenser, der medfører, at patienten ift. behandling af fremskreden sygdom kandiderer til enfortumab vedotin (dvs. forudgående behandling med PD-1/L1-hæmmer og platinbaseret kemoterapi), er vist. Den relevante indplacering af enfortumab vedotin (orange) er fremhævet med stiplede linjer.

Startdosis for vinflunin er i dansk praksis svarende til produktresuméet: 320 mg/m² legemsoverflade i.v. over 20 minutter hver 3. uge. Ved forudgående strålebehandling eller hos patienter i ECOG-performance status 1 nedsættes første dosis til 280 mg/m². Behandlingen gives hver 3. uge.

2. Effekt og sikkerhed

2.1 Litteratursøgning

Ansøger angiver, at EV-301 er det eneste studie, hvori der er en direkte sammenligning mellem enfortumab vedotin over for kemoterapi, herunder vinflunin, hos patienter med urotelialkræft. Der er derfor ikke foretaget en systematisk søgning efter dokumentation for effekt og sikkerhed, da søgningen ikke forventes at tilvejebringe yderligere komparativ dokumentation.

I ansøgningen er der anvendt data, som findes i artikelformat (EV-301 [13,14]) og/eller EMAs EPAR [15] samt i visse tilfælde *data-on-file* fra Astellas Pharma.

2.2 Kliniske studier

Medicinerådet har baseret vurderingen af effekt og sikkerhed for intervention og komparator på følgende studie:

Tabel 1. Kliniske studier, der indgår i Medicinerådets vurdering

Studienavn [NCT-nummer]	Population	Intervention	Komparator	Effekt mål	Anvendt i den sundhedsøkonomiske analyse
EV-301 [13] [NCT03474107]	Patienter med fremskreden urotelialkræft, der tidligere har modtaget systemisk behandling	Enfortumab vedotin	Vinflunin, docetaxel eller paclitaxel (kemoterapi)	Overlevelse (OS), progressionsfri overlevelse (PFS), objektiv responsrate (ORR), varighed af respons (DoR) m.m. samt helbredsrelateret livskvalitet og sikkerhed, herunder uønskede hændelser og behandlingsophør grundet uønskede hændelser	Overlevelse, progressionsfri overlevelse, sikkerhed, behandlingsvarighed, dosisintensitet og helbredsrelateret livskvalitet

Der er publiceret data fra et andet fase III-studie (EV-302, [NCT04223856](#)), hvor enfortumab vedotin kombineret med pembrolizumab er undersøgt som førstelinjebehandling af urotelialkræft overfor platinbaseret kemoterapi [16]. Denne indikationsudvidelse er under behandling hos EMA.

2.2.1 EV-301

EV-301 [13,14] er et multicenter, randomiseret, *open-label* studie, der sammenligner effekt og sikkerhed ved behandling med enfortumab vedotin vs. kemoterapi (docetaxel, paclitaxel eller vinflunin – 'kemoterapi', når der refereres til den samlede gruppe). Randomiseringen var stratificeret efter performance status (0 eller 1), geografisk region og tilstedeværelse af levermetastaser ved baseline. Skift til behandling med enfortumab vedotin var tilladt efter ophør af behandling med kemoterapi, dog tidligst ved første interimanalyse, og kun hvis denne analyse påviste effekt af enfortumab vedotin.

Studiet inkluderede voksne patienter (≥ 18 år) med lokalt avanceret eller metastatisk urotelialkræft og med progression eller recidiv efter tidligere behandling med en PD-1/-L1-hæmmer. Ydermere skulle patienterne tidligere have været behandlet med platinbaseret kemoterapi. Hvis platinbaseret kemoterapi var givet som adjuverende eller neoadjuverende behandling, skulle sygdomsprogression have fundet sted < 12 måneder efter endt behandling. Patienter med performance status ≥ 2 , sensorisk eller motorisk neuropati grad ≥ 2 , CNS-metastaser, ukontrolleret diabetes, eller som havde modtaget mere end én tidligere kemoterapeutisk behandling for avanceret sygdom, kunne ikke indgå i studiet.

Studiets primære endepunkt var OS. Sekundære endepunkter inkluderede PFS, ORR, DoR (iht. Response Evaluation Criteria in Solid Tumors (RECIST)), sikkerhedsmål (iht. National Cancer Institute Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE)) og livskvalitet (målt med EORTC QLQ-C30 samt EQ-5D-5L).

Alle patienter (N = 608) blev præselekeret til en af de tre kemoterapeutika. Derefter blev 301 patienter randomiseret til enfortumab vedotin og 307 til kemoterapi. 151 patienter blev præselekeret til vinflunin, hvoraf 73 blev randomiseret til enfortumab vedotin og 78 til vinflunin.

Studiestart for EV-301 var den 27. juni 2018. I ansøgningen anvendes der data fra to forskellige *data cut-offs* (DCO). De opdaterede resultater for PFS og OS er baseret på et præspecificeret DCO med 23,8-måneders median opfølgning, og det samme gælder aggregerede data for sikkerhed samt resultater for objektiv responsrate i ITT-population. Resultater vedr. livskvalitet, fordeling af typerne af uønskede hændelser samt objektiv responsrate for patienter præselekeret til vinflunin er baseret på et tidligere DCO med 11,1-måneders median opfølgning (det primære dataset anvendt i den tidligere vurdering i Medicinrådet) [1].

Overkrydsning (switching) blev tilladt efter første effekt-interimanalyse. Patienter kunne indgå i et *treatment switching extension*-studie (overkrydsning fra kemoterapi til enfortumab vedotin), hvis de efter ophør med behandling fortsat opfyldte ind- og eksklusionskriterierne ovenfor og ikke var påbegyndt anden onkologisk behandling. I alt skiftede 18 patienter (5,9 %) i kemoterapi-armen til enfortumab vedotin efter progression, mens [REDACTED] af de 301 patienter randomiseret til enfortumab skiftede til vinflunin efter progression (se bilag 9.2).

Yderligere studiekaraktistika fremgår af bilag 9.1, og patientkaraktistika fremgår af Tabel 3. Yderligere data vedr. efterfølgende behandling fremgår af Bilag 9.2.

2.3 Population, intervention, komparator og effektmål

Tabel 2. Oversigt over PICO i ansøgningen og Medicinrådets vurdering af disse

	Anvendt i ansøgningen	Medicinrådets kliniske vurdering	Medicinrådets sundhedsøkonomiske analyse
Population	<p>Patienter med fremskreden urotelialkræft, der tidligere har modtaget behandling med en PD-1/L1-hæmmer og platinbaseret kemoterapi.</p>	<p>Patienterne i såvel vinflunin- som ITT-populationen er sammenlignelige med danske patienter, som dog ville have en anden fordeling af PD-(L)1-hæmmere anvendt i tidligere linjer.</p>	<p>Den sundhedsøkonomiske analyse tager udgangspunkt i data for subgruppen af patienter præselekeret til vinflunin fra EV-301. Sikkerhedsdata er fra ITT-populationen (enfortumab vedotin) og fra gruppen præselekeret til vinflunin (vinflunin).</p>
Intervention	<p>Enfortumab vedotin</p> <p>Dosering: 1,25 mg/kg (maksimalt 125 mg for patienter \geq 100 kg) som i.v. infusion over 30 minutter. Gives på dag 1, 8 og 15 i 28-dages cyklusser.</p>	<p>Der er begrænset erfaring med enfortumab vedotin i Danmark. Tre danske afdelinger deltager dog i EV-301. Overordnet forventes dosering af enfortumab vedotin i dansk praksis at svare til doseringen i EV-301.</p>	<p>Analysen anvender samme dosering som i EV-301. Doseringen korrigeres jf. den i studiet observerede dosisintensitet.</p>
Komparator	<p>Vinflunin¹</p> <p>eller</p> <p>kemoterapi¹ (vinflunin, docetaxel eller paclitaxel)</p>	<p>Komparatoren vinflunin i 2./3. linje svarer til dansk klinisk praksis for ca. 2 ud af 3 patienter. Estimerer fra sammenligningen med den blandede komparatorarm inddrages også.</p>	<p>Vinflunin anvendes som komparator i hovedanalysen. Der er foretaget en følsomhedsanalyse, hvori omkostningseffektivitet estimeres på baggrund af data fra den samlede kemoterapigruppe (ITT-populationen).</p>
Effektmål	<p>OS, PFS, ORR, varighed af respons, helbredsrelateret livskvalitet og sikkerhed, herunder uønskede hændelser og behandlingsophør grundet uønskede hændelser.</p>	<p>Medicinrådet inkluderer OS, PFS, ORR, livskvalitet og mål for sikkerhed. Der inddrages både data for subgruppen præselekeret til vinflunin og ITT-populationen.</p>	<p>Effektmålene OS og PFS samt data vedr. forekomst af uønskede hændelser og behandlingsvarighed benyttes i den sundhedsøkonomiske analyse. Desuden benyttes EQ-5D-5L-besvarelse til at estimere den helbredsrelaterede livskvalitet.</p>

¹ Dosering – vinflunin: 320 mg/m², docetaxel: 75 mg/m², paclitaxel: 175 mg/m². Alle som i.v. infusion over hhv. 20 minutter, 1 time og 3 timer. Alle i en 21-dages cyklus [13].

2.3.1 Population

Tabel 3 nedenfor viser baselinekarakteristika for patienter inkluderet i EV-301, opgjort for hhv. ITT-populationen og subgruppen af patienter præselekeret til vinflunin.

Overordnet er behandlingsarmene for hhv. enfortumab vedotin over for kemoterapi og enfortumab vedotin (præselekeret til vinflunin) over for vinflunin sammenlignelige. Patienterne er mediant 68 eller 69 år, og der ses en væsentlig overvægt af mandlige patienter samt tidligere rygere. Ca. 60 % af patienterne har dog ECOG performance status 1 i ITT-populationen mod ca. 67 % i gruppen præselekeret til vinflunin (øvrige patienter havde performance status score 0). Herudover havde ca. 1/3 af patienterne i ITT-populationen kræft i de øvre urinveje, mens dette gjaldt for ca. 1/4 af patienterne i populationen præselekeret til vinflunin.

Tabel 3. Patientkarakteristika for EV-301

Karakteristika	ITT-populationen		Præselekeret til vinflunin	
	Enfortumab vedotin (n = 301)	Kemoterapi ¹ (n = 307)	Enfortumab vedotin (n = 73)	Vinflunin (n = 78)
Intervention n				
Medianalder, år (interval)	68 (34-85)	68 (30-88)	■	■
Mænd, n (%)	238 (79,1)	232 (75,6)	■	■
Region, n (%)				
Vesteuropa	126 (41,9)	129 (42,0)	■	■
USA	43 (14,3)	44 (14,3)	■	■
Andre	132 (43,9)	134 (43,6)	■	■
Tobaksforbrug, n (%)				
Tidligere bruger	167 (55,5)	164 (53,4)	■	■
Nuværende bruger	29 (9,6)	31 (10,1)	■	■
Ikke tidligere eller nuværende bruger	91 (30,2)	102 (33,2)	■	■
Ukendt	IR	IR	■	■
IR	14 (4,7)	10 (3,3)	■	■
Tidligere diabetes eller hyperglykæmi, n (%)	56 (18,6)	58 (18,9)	■	■

Karakteristika	ITT-populationen		Præselekeret til vinflunin	
ECOG PS 0, n (%)	120 (39,9)	124 (40,4)	■	■
ECOG PS 1, n (%)	181 (60,1)	183 (59,6)	■	■
Lokalisation af primær sygdom, n (%)				
Øvre urinveje	98 (32,6)	107 (34,9)	■	■
Blære eller andet	203 (67,4)	200 (65,1)	■	■
Histologi ved initial diagnose, n (%)				
Urotelial karcinom	229/301 (76,1)	230/305 (75,4)	■	■
Urotelial karcinom, blandet histologi	45/301 (15,0)	42/305 (13,8)	■	■
Andre	27/301 (9,0)	33/305 (10,8)	■	■
Lokalisation af metastaser, n (%)				
Lymfeknude ²	34 (11,3)	28/306 (9,2)	■	■
Visceral	234 (77,7)	250/306 (81,7)	■	■
Heraf lever	93 (30,9)	95/307 (30,9)	■	■
Antal tidligere systemiske behandlinger, n (%)				
1-2	262 (87,0)	270 (87,9)	■	■
≥ 3	39 (13,0)	37 (12,1)	■	■
Median tid (mdr.) siden diagnose af fremskreden sygdom (interval)	14,8 (0,2-114,1)	13,2 (0,3-118,4)	■	■
Tidligere PD-1/L-1 behandling, n (%)				
Nivolumab	21 (7,0)	13 (4,2)	■	■
Pembrolizumab	146 (48,5)	144 (46,9)	■	■
Atezolizumab	86 (28,6)	89 (29,0)	■	■
Avelumab	16 (5,3)	13 (4,2)	■	■
Durvalumab	35 (11,6)	56 (18,2)	■	■

Karakteristika	ITT-populationen		Præselekeret til vinflunin	
Andre	11 (3,7)	11 (3,7)	■	■
Tidligere platinbaseret behandling, n (%)				
Cisplatin	193 (64,1)	190 (61,9)	■	■
Carboplatin	74 (24,6)	85 (27,7)	■	■
Begge	34 (11,3)	31 (10,1)	■	■

¹ Docetaxel, paclitaxel eller vinflunin. ² Udelukkende metastaser til lymfeknuder. IR = Ikke rapporteret. Baseret på Powles et al. 2021 [13] samt ansøgning. Data for patienter præselekeret til vinflunin er data-on-file.

Medicinrådets vurdering af population

Generelt er patientkarakteristika velbalanceret indenfor de to grupper i ITT-populationen samt inden for de to grupper præselekeret til vinflunin. I de to grupper præselekeret til vinflunin ses der dog mindre forskelle i, hvilken forudgående immunterapi de har modtaget.

I dansk praksis vil fordelingen af checkpoint-hæmmere i forudgående behandlingslinjer afvige fra fordelingen i EV-301, fx anvendes durvalumab ikke til denne indikation i Danmark. Medicinrådet vurderer, at der ikke er belæg for, at det er afgørende for effektforholdet mellem enfortumab vedotin og vinflunin, hvilken PD-1/L1-hæmmer der er anvendt i den forudgående behandling.

Overordnet svarer studiepopulationen dog til de danske patienter, som efter forudgående behandlingslinjer forsat er egnede til vinflunin, herunder hvad angår alder, køn, histologi, tidligere kemoterapi og primær tumorlokalisering. Jf. registerdata er den primære tumor hos 80,6 % af de danske patienter lokaliseret i blæren mod 74 % hos patienter præselekeret til vinflunin i EV-301. Det styrker studiets repræsentativitet, at der er inkluderet en stor andel patienter med viscerale metastaser. I alt har ca. 1/3 af patienterne levermetastaser, hvilket er forbundet med en ringere prognose, end patientgruppens prognose som helhed.

Der ses væsentlige forskelle i geografisk fordeling mellem ITT-populationen og subgruppen præselekeret til vinflunin, hvilket kan tilskrives, at vinflunin overvejende anvendes i Europa. Dette forhold afspejler sig i andre parametre, hvor der ses mindre forskelle mellem ITT-populationen og subgruppen præselekeret til vinflunin, heriblandt andelen af nuværende eller tidligere rygere, fordelingen af blærekræft vs. kræft i de øvrige urinveje samt fordelingen af forudgående behandlinger. Disse forskelle er ikke af væsentlig betydning for fortolkningen af studiets resultater.

Medicinrådet vurderer, at populationen overordnet svarer til gruppen af behandlingsegnede patienter i dansk praksis. Fremadrettet vil der i dansk klinisk praksis forventeligt være flere patienter, som initialt behandles med platinbaseret kemoterapi og derefter vedligeholdelsesbehandling med avelumab, end det er tilfældet i EV-301. Som tidligere angivet er det dog ikke afgørende, hvilken PD-1/L1-hæmmer der er anvendt i den forudgående behandling.

2.3.2 Intervention

Enfortumab vedotin doseres i EV-301 som 1,25 mg/kg (maksimalt 125 mg for patienter \geq 100 kg) som i.v. infusion over 30 minutter. Behandlingen gives på dag 1, 8 og 15 i 28-dages cyklusser. Dosisintensitet for enfortumab vedotin var [REDACTED] % i EV-301. Der er begrænset erfaring med enfortumab vedotin i Danmark. Tre danske afdelinger har dog deltaget i EV-301, og desuden har to danske afdelinger deltaget i EV-302 [16].

I den sundhedsøkonomiske analyse korrigeres doseringen af enfortumab vedotin jf. den i EV-301 observerede dosisintensitet ([REDACTED] % af startdosis). Beregning af lægemiddelforbrug er baseret på en antaget gennemsnitlig kropsvægt for patienter på 73,9 kg.

Medicinrådets vurdering af intervention

Dosering af enfortumab vedotin i dansk praksis forventes overordnet set at svare til doseringen i EV-301, herunder også den relative dosisintensitet.

Medicinrådet anvender resultater vedrørende dosis fra EV-301 i den sundhedsøkonomiske analyse. Da der er usikkerhed om den gennemsnitlige kropsvægt for den danske patientpopulation, anvendes vægtestimater baseret på den danske baggrundspopulation (\geq 65 år og vægtet til 80 % mænd og 20 % kvinder) [17] i en følsomhedsanalyse.

2.3.3 Komparator

Ca. 65-75 % af patienterne, der i Danmark får 2. eller 3. linjebehandling, tilbydes vinflunin (se afsnit 1.4). Jf. de danske nationale kliniske retningslinjer er vinflunin den anbefalede behandling efter platinbaseret kemoterapi hos patienter, som også har fået eller ikke tåler immunterapi [12].

I den sundhedsøkonomiske analyse korrigeres doseringen af vinflunin jf. den i EV-301 observerede dosisintensitet ([REDACTED] af startdosis). Beregning af lægemiddelforbruget for vinflunin er baseret på en antaget gennemsnitlig legemsoverflade for patienter på 1,9 m² (gennemsnitlig vægt på 73,9 kg og gennemsnitlig højde på 169 cm).

Paclitaxel og docetaxel anvendes ikke som standardbehandling i dansk klinisk praksis til indikationen. Vinflunin har som det eneste af de tre stoffer indikation i Europa til behandling af urotelialkræft efter svigt af tidligere behandling med platinbaseret kemoterapi. Vinflunin er undersøgt og ibrugtaget før introduktion af immunterapi, men anvendes nu overvejende efter forudgående behandling med både platinbaseret kemoterapi og immunterapi. Paclitaxel og docetaxel er ikke sammenlignet i head-to-head-studier mod vinflunin, og der findes ikke evidens, som viser, at der er forskel på effekten af de tre kemoterapeutika til urotelialkræft. Vinflunin har dog en lidt anden bivirkningsprofil end de to taxanpræparater og tilhører en anden lægemiddelklasse. Hverken docetaxel eller paclitaxel anbefales i de danske nationale kliniske retningslinjer på området [12].

Medicinrådets vurdering af komparator

Medicinrådet lægger vægt på sammenligningen i subgruppen, der blev præselekeret til vinflunin, som er svarende til dansk klinisk praksis. Da studiet er dimensioneret på baggrund af ITT-populationen – fordi der ikke er dokumentation for effektforskelle mellem paclitaxel, docetaxel og vinflunin – inddrager Medicinrådet også estimater fra ITT-populationen i gennemgangen af klinisk effekt og sikkerhed. Medicinrådets og ansøgers sundhedsøkonomiske analyse er overvejende baseret på effektestimater fra sammenligningen med vinflunin. Medicinrådet præsenterer dog en følsomhedsanalyse, hvor effektestimater for ITT-populationen anvendes, mens omkostningsestimater for vinflunin anvendes.

Doseringen af vinflunin i EV-301 svarer til produktresuméet og til dansk klinisk praksis. Medicinrådet anvender resultater vedrørende dosis fra EV-301 i den sundhedsøkonomiske analyse. Da der er usikkerhed om den gennemsnitlige legemsoverflade for den danske patientpopulation, anvendes i en følsomhedsanalyse et estimat baseret på den danske baggrundspopulation (≥ 65 år og vægtet til 80 % mænd og 20 % kvinder) [17].

I alt 18 ud af 307 patienter i kemoterapi-armen (5,9 %) skiftede til behandling med enfortumab vedotin efter progression. I vinflunin-subgruppen skiftede [REDACTED] af patienterne til behandling med enfortumab vedotin efter progression. Dette er ikke repræsentativt for dansk klinisk praksis. Eftersom andelen af patienter, der skiftede til enfortumab vedotin efter kemoterapi, er lille, vil en eventuel påvirkning af overlevelsese- og sikkerhedsdata være minimal. Resultater i denne vurderingsrapport tager ikke hensyn til *treatment switching*. Se Bilag 9.2 for oversigt over efterfølgende behandlinger.

2.3.4 Effektmål

Virksomheden har indsendt data for følgende effektmål: OS, PFS, ORR, DoR og tid til respons. Virksomheden har desuden indsendt data for helbredsrelateret livskvalitet og sikkerhed, herunder antal uønskede hændelser (i alt, alvorlige og grad ≥ 3), antal uønskede hændelser, der medfører henholdsvis behandlingsophør, pausering, dosisreduktion eller død. Der er derudover indsendt data vedr. hændelsestyper og alvorlighed.

Ovenstående data vedrørende sikkerhed er i ansøgningen præsenteret for ITT-populationen samt for subgruppen præselekeret til vinflunin.

Medicinrådets vurdering af effektmål

Medicinrådet vurderer, at ansøger har inkluderet relevante effektmål for vurderingen af en livsforlængende kræftbehandling. Medicinrådet medtager data for OS, PFS, ORR, helbredsrelateret livskvalitet samt data vedrørende sikkerhed i sin vurdering. Resultater for tid til respons og DoR inkluderes ikke, da det anses som mindre væsentligt sammenlignet med øvrige effektmål.

2.4 Sammenligning af effekt

2.4.1 Analysemetode for sammenligning af effekt

Ansøgers valg af analysemetode

Ansøger har inkluderet resultater fra EV-301 for hhv. ITT-populationen og patienter præselekeret til vinflunin. Analysen af primære og sekundære effektmål er foretaget for alle randomiserede patienter i begge populationer, mens analyser af sikkerhedsmål kun inkluderer patienter, som har modtaget mindst én dosis af den behandling, de blev randomiseret til. Kaplan-Meier-estimatoren er anvendt til estimering af OS og PFS og stratificerede *Cox proportional hazards*-modeller til estimering af *hazard ratios* (HR) og 95 % konfidensintervaller. Alle effektmål frasat ORR er analyseret for samtlige randomiserede patienter (enfortumab vedotin: n = 301, kemoterapi: n = 307) og hos subgruppen præselekeret til vinflunin (enfortumab vedotin: n = 73, vinflunin: n = 78). For ORR er der kun anvendt data fra patienter med RECIST 1.1-målbart sygdom ved baseline. For ITT-populationen er dette 288 patienter i enfortumab vedotin-armen og 296 i kemoterapi-armen, mens det for subgruppen præselekeret til vinflunin er 70 patienter i enfortumab vedotin-armen og 75 i vinflunin-armen.

Medicinrådets vurdering af analysemetode

Medicinrådet vurderer, at den direkte sammenligning i EV-301 og de anvendte analysemetoder kan ligge til grund for vurderingen.

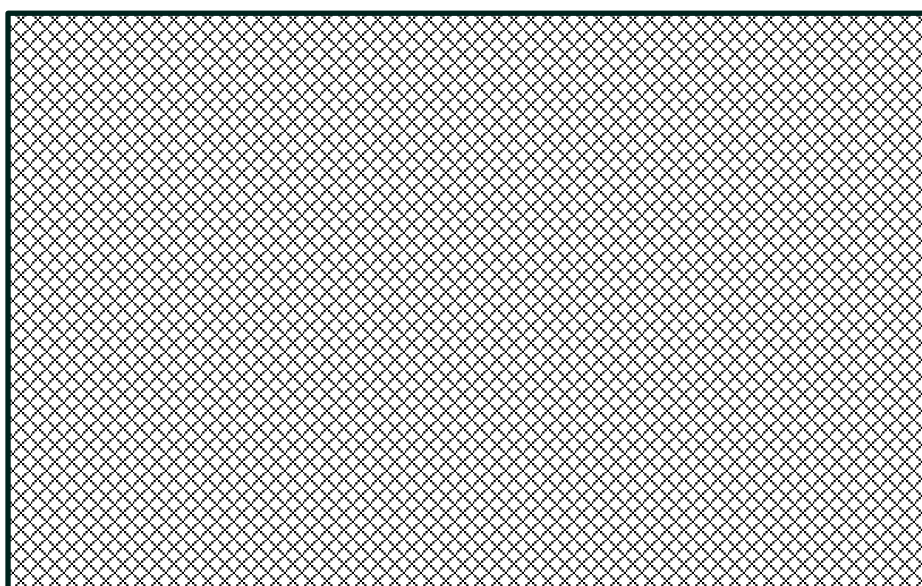
Medicinrådet lægger vægt på både sammenligningen i subgruppen, der blev præselekeret til vinflunin, og sammenligningen i ITT-populationen, hvoraf den første bedst afspejler dansk praksis, og den anden har størst statistisk styrke. Medicinrådet er opmærksom på, at studiet er dimensioneret på baggrund af ITT-populationen og derfor forventeligt ikke har den fornødne statistiske styrke til at evaluere effektforskelle på subpopulationsniveau. Derfor inddrager Medicinrådet effektestimater fra ITT-populationen både i gennemgangen af klinisk effekt og sikkerhed samt i en følsomhedsanalyse i den sundhedsøkonomiske model.

2.4.2 Overlevelse

I det anvendte datasæt er den mediane opfølgningstid for ITT-populationen 23,8 måneder, og 73 % af patienterne er døde.

2.4.2.1 Patienter præselekeret til vinflunin

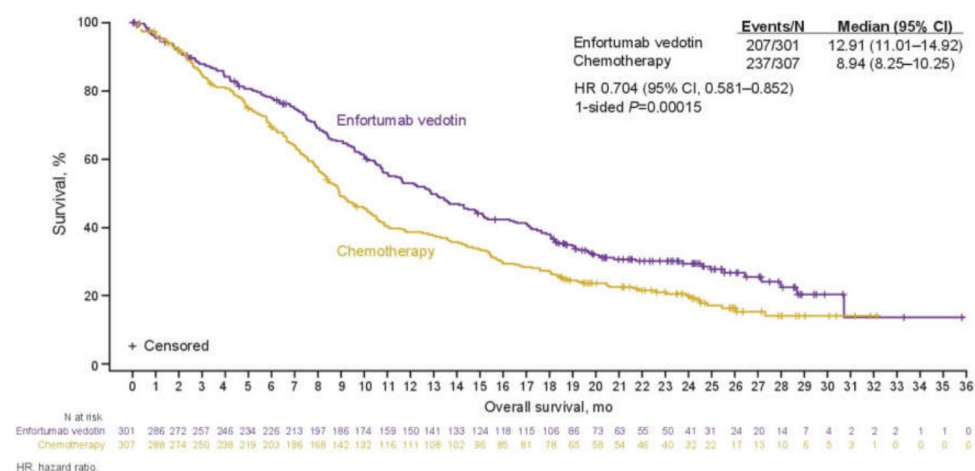
I patientgruppen præselekeret til vinflunin havde de patienter, som modtog behandling med enfortumab vedotin, en median OS på 12,81 mdr. [redacted] mod 9,46 mdr. [redacted] hos patienter, som blev behandlet med vinflunin (Figur 2). HR for OS var 0,75 [0,51; 1,09]. Efter 23,8-måneders median opfølgning var hhv. 48/73 (65,7 %) af patienterne behandlet med enfortumab vedotin døde mod 60/78 (76,9 %) af patienterne behandlet med vinflunin.



Figur 2. Kaplan-Meier-estimer for OS i subgruppen af patienter fra EV-301 præselektet til vinflunin

2.4.2.2 ITT-population

I ITT-populationen havde patienter randomiseret til enfortumab vedotin en median OS på 12,91 mdr. [11,01; 14,92] mod 8,94 mdr. [8,25; 10,25] hos patienter behandlet med kemoterapi. HR for OS var 0,70 [0,58; 0,85] (Figur 3). Efter 23,8-måneders median opfølgning var hhv. 207/301 (68,8 %) af patienterne behandlet med enfortumab vedotin døde mod 237/307 (77,2 %) af patienterne behandlet med kemoterapi.



Figur 3. Kaplan-Meier-estimer for OS i ITT-populationen i EV-301

2.4.2.3 Subgruppeanalyser for overlevelse (ITT-populationen)

Medicinerådet fremhæver nedenstående subgruppeanalyserne for overlevelse (Tabel 4). En komplet oversigt af subgruppeanalyser fremgår af bilag 9.2.

Table 4. Selected subgroup analyses for overall survival at 23.8-month median follow-up [14].

	Enfortumab vedotin Hændelser, n/N (%) Median OS (mdr.)	Kemoterapi Hændelser, n/N (%) Median OS (mdr.)	OS HR
Præselekeret kemoterapi			
Paclitaxel	100/141 (71) 13,17	83/112 (74) 9,23	0,78 [0,58; 1,04]
Docetaxel	59/87 (68) 13,47	94/117 (80) 8,44	0,67 [0,48; 0,92]
Vinflunin	48/73 (66) 12,81	60/78 (77) 9,46	0,75 [0,51; 1,09]
Levermetastaser			
Ja	71/93 (76) 9,36	82/95 (86) 5,95	0,66 [0,48; 0,90]
Nej	136/208 (65) 15,11	155/212 (73) 10,55	0,77 [0,66; 0,96]
ECOG PS			
0	71/120 (59) 17,25	81/124 (65) 13,11	0,78 [0,57; 1,07]
1	136/181 (75) 10,71	156/183 (85) 6,97	0,69 [0,61; 0,96]
Køn			
Mand	159/238 (67) 13,47	187/232 (81) 8,87	0,64 [0,51; 0,79]
Kvinde	48/63 (76) 11,40	50/75 (67) 10,68	1,20 [0,81; 1,79]

[] = 95 % CI.

Medicinerådets vurdering af samlet overlevelse

Data fra ITT-populationen i EV-301 viser, at patienter, der har modtaget behandling med enfortumab vedotin, lever længere, end patienter der behandles med kemoterapi (HR = 0,70 [0,58; 0,85]). I sammenligning specifikt med vinflunin er der imidlertid ikke påvist statistisk signifikant bedre overlevelse ved behandling med enfortumab vedotin (HR = 0,75 [0,51; 1,09]). Dette er forventeligt, eftersom sammenligningen mod vinflunin er baseret på et væsentligt mindre datagrundlag med deraf følgende bredere konfidensintervaller. I subgruppen præselekeret til vinflunin er der efter knapt 2 års opfølgning ca. 11 %-point flere patienter i live i enfortumab vedotin-armen sammenlignet med vinflunin-armen.

Der er ikke væsentlig forskel på effektestimaterne for OS i subgruppen præselekeret til vinflunin og ITT-populationen, hverken når der ses på rater, HR eller medianer. Der er heller ikke effektforskelle på tværs af subgrupperne bestående af patienter præselekeret til docetaxel, paclitaxel eller vinflunin (men derimod et væsentligt overlap mellem konfidensintervallerne for OS HR i Tabel 4). For patienter præselekeret til paclitaxel er HR for OS heller ikke statistisk signifikant (HR: 0,78 [0,58; 1,04], og forskellen er sammenlignelig med forskellen mellem enfortumab vedotin og vinflunin.

Effekten af enfortumab vedotin på overlevelse er overordnet konsistent på tværs af de undersøgte subgrupper, herunder hos patienter med fx levermetastaser og performance status 1, som har begrænset gavn af vinflunin [18]. Ydermere bemærker Medicinrådet subgruppeanalysen opdelt på køn. Hos kvinder var HR for OS: 1,20 [0,81; 1,79] for enfortumab vedotin vs. standard kemoterapi (se bilag 9.2) [14]. Ansøger har i den tidligere ansøgning fremsendt supplerende effektestimater for PFS og ORR opdelt på køn for sammenligningen mellem enfortumab vedotin og kemoterapi. For PFS var HR: 1,00 [0,67; 1,49] hos kvinder, og for ORR var den absolutte forskel sammenlignelig hos kvinder og mænd (henholdsvis 22,7 og 23,0 %-point for enfortumab vedotin mod kemoterapi). Medicinrådet tillægger observationen begrænset betydning, da der er tale om en lille subgruppe (i alt blev 138 kvinder inkluderet i EV-301 ud af i alt 608 deltagere), og fordi Medicinrådet ikke har kendskab til en plausibel biologisk mekanisme, der kan forklare en potentiel kønsforskel. Endeligt fandt fase III-studiet (EV-302) af enfortumab vedotin + pembrolizumab versus kemoterapi i første linje sammenlignelig effekt hos mænd og kvinder.

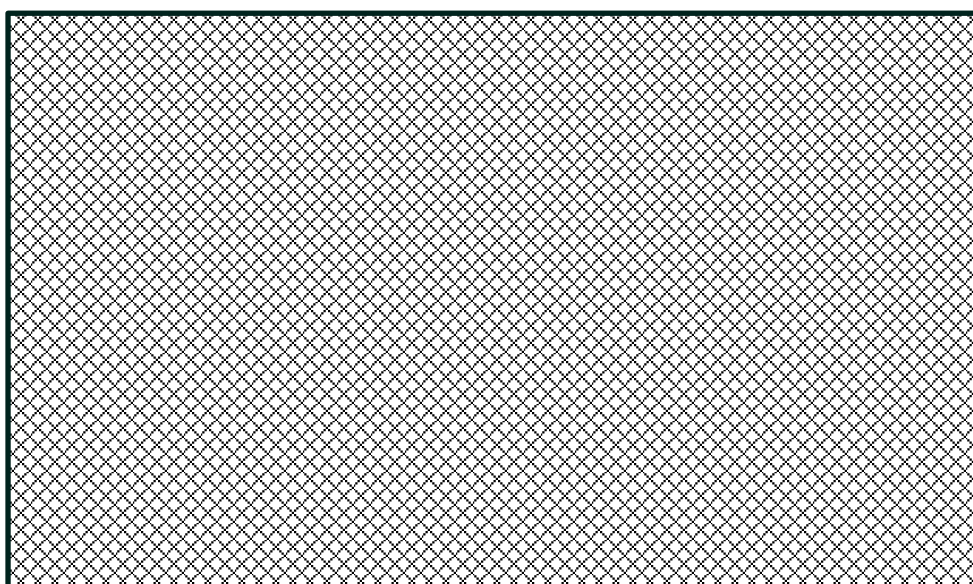
I alt skiftede 18 patienter ud af 307 i kemoterapi-armen (5,9 %) til behandling med enfortumab vedotin efter progression. Dette kan potentielt resultere i, at EV-301 undervurderer effekten af enfortumab vedotin relativt til den forventede effekt ved ibrugtagning i dansk praksis (hvor enfortumab vedotin ikke er til rådighed efter vinflunin). Dette forhold vurderes til at være af meget begrænset betydning grundet den lille andel, der skiftede behandling.

Ekstrapolering af samlet overlevelse til brug i den sundhedsøkonomiske analyse

For at estimere de samlede forventede sundhedsgevinster og omkostninger forbundet med at anvende enfortumab vedotin sammenlignet med vinflunin er det nødvendigt at ekstrapolere de observerede overlevelsedata fra EV-301, da opfølgningen i studiet er kortere end den anvendte tidshorison. Ansøger anvender OS-data for de patienter, som var præselekeret til vinflunin i EV-301, se afsnit 2.4.3.1.

Ansøger kan på baggrund af de kumulative hazard plots og Schoenfeld-residualerne ikke vurdere, om der er proportionale hazards mellem behandlingsarmene og vælger derfor at modellere OS-kurverne for enfortumab vedotin og vinflunin med separate modeller.

Til at ekstrapolere det observerede OS-data for enfortumab vedotin og vinflunin-armen har ansøger testet 6 standard parametriske modeller, se Figur 14 i bilag 9.4.1. På baggrund af statistisk fit og visuel inspektion vælger ansøger at anvende en log-logistisk model til at ekstrapolere OS-data for begge behandlingsarme, se Figur 4.



Figur 4. De observerede og ekstrapolerede kurver for samlet overlevelse (OS) for patienter præselektet til vinflunin, som modtog behandling med enfortumab vedotin og vinflunin i ansøgers analyse. De ekstrapolerede kurver er *half-cycle corrected* og justeret for baggrunds dødeligheden (data fra EV-301, 23,8 mdrs. median opfølgning).

Medicinrådets vurdering af ekstrapolerede data for samlet overlevelse

Medicinrådet vurderer, at Weibull-fordelingen til ekstrapolering af overlevelse for vinflunin er det mest klinisk plausible. Dette er på baggrund af en visuel inspektion af Figur 15 samt en vurdering af overlevelseshastighederne i Tabel 25 i bilag 9.4. Funktionen har desuden et rimeligt statistisk fit (se Tabel 28 i bilag 9.5).

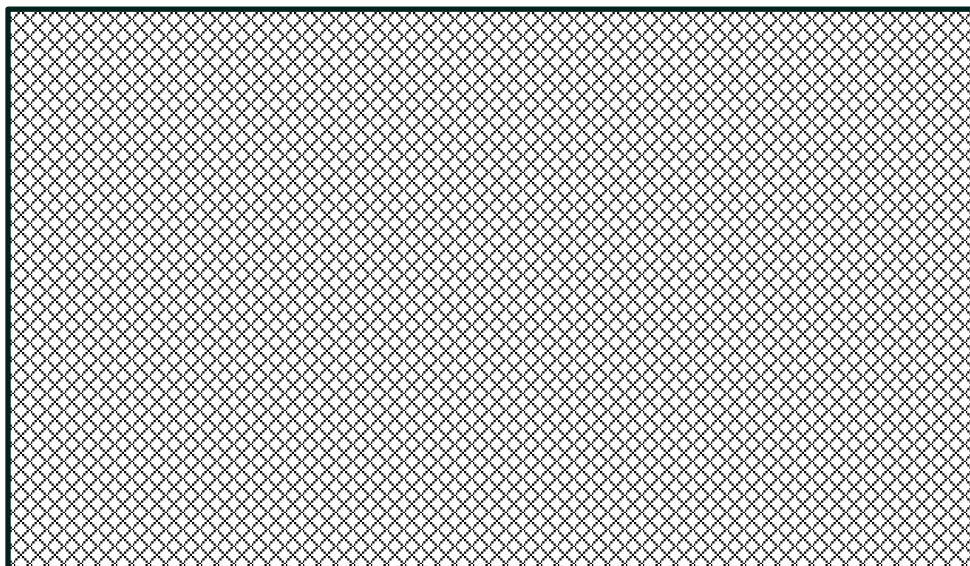
Der er meget begrænset erfaring med enfortumab vedotin i dansk klinisk praksis, hvilket forstærker usikkerheden forbundet med at ekstrapolere data. I hovedanalysen anvender Medicinrådet den samme funktion til at ekstrapolere OS for enfortumab vedotin, som bliver anvendt for vinflunin (Weibull-funktion). Medicinrådet udfører også en følsomhedsanalyse, hvor den eksponentielle funktion anvendes, idet denne funktion har det bedste statistiske fit (se Tabel 28 i bilag 9.5). Ved anvendelse af denne funktion genereres en anelse dårligere overlevelse ved behandling med enfortumab vedotin.

Tabel 5. Medicinrådets hovedanalyse: gennemsnitlig og median modelleret OS samt median OS fra EV-301-studiet

Behandling	Gennemsnitlig modelleret OS anvendt i sundhedsøkonomisk model	Median modelleret OS anvendt i sundhedsøkonomisk model	Median OS fra EV-301-studiet (patienter præselektet til vinflunin)
Enfortumab vedotin	20,8 mdr.	13 mdr.	■
Vinflunin	14,9 mdr.	10 mdr.	■

OS = Samlet overlevelse

OS-kurverne for hhv. enfortumab vedotin og vinflunin, som anvendes i Medicinrådets hovedanalyse, fremgår af Figur 5.



Figur 5. Modellerede kurver for samlet overlevelse (OS) i Medicinrådets hovedanalyse for hhv. enfortumab vedotin og vinflunin. Kaplan-Meier (KM)-data er baseret på patienter præselekeret til vinflunin i EV-301-studiet.

Medicinrådet vurderer, at der er usikkerhed forbundet med at anvende data for populationen præselekeret til vinflunin, da den mindre stikprøvestørrelse mindsker estimatpræcisionen. På den baggrund udarbejdes en følsomhedsanalyse, hvor OS-kurverne genereres på baggrund af data fra ITT-populationen i EV-301-studiet. I denne følsomhedsanalyse anvendes samme funktioner til ekstrapolering af overlevelsedata, som bliver anvendt i hovedanalysen. Det er af minimal betydning for vinflunin OS-kurven, om data ekstrapoleres baseret på data fra hhv. ITT-populationen eller patienter præselekeret til vinflunin, mens den estimerede overlevelse forbundet med behandling med enfortumab vedotin reduceres ved anvendelse af ITT-data.

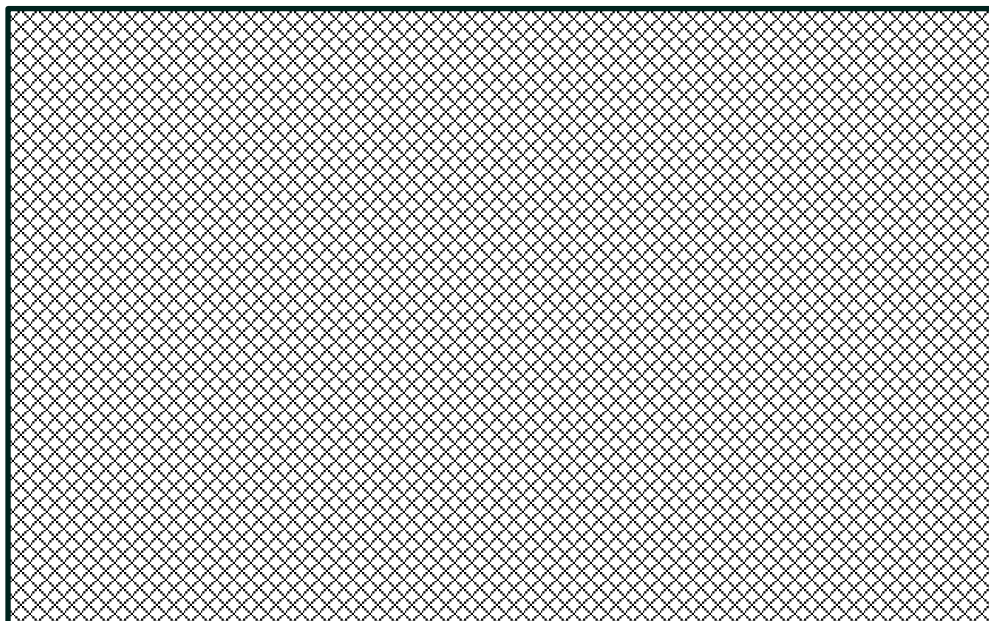
2.4.3 Progressionsfri overlevelse (PFS)

PFS defineres i EV-301 som tiden fra randomisering til første dokumentation af progression i henhold til Response Evaluation Criteria in Solid Tumors (RECIST) v. 1.1 eller død uanset årsag.

2.4.3.1 Patienter præselekeret til vinflunin

Patienter præselekeret til vinflunin, som modtog behandling med enfortumab vedotin, havde en median PFS på [redacted] mod [redacted] hos patienter, som blev behandlet med vinflunin (Figur 6). HR for PFS var [redacted]. Efter 23,8-måneders median opfølgning var [redacted] af

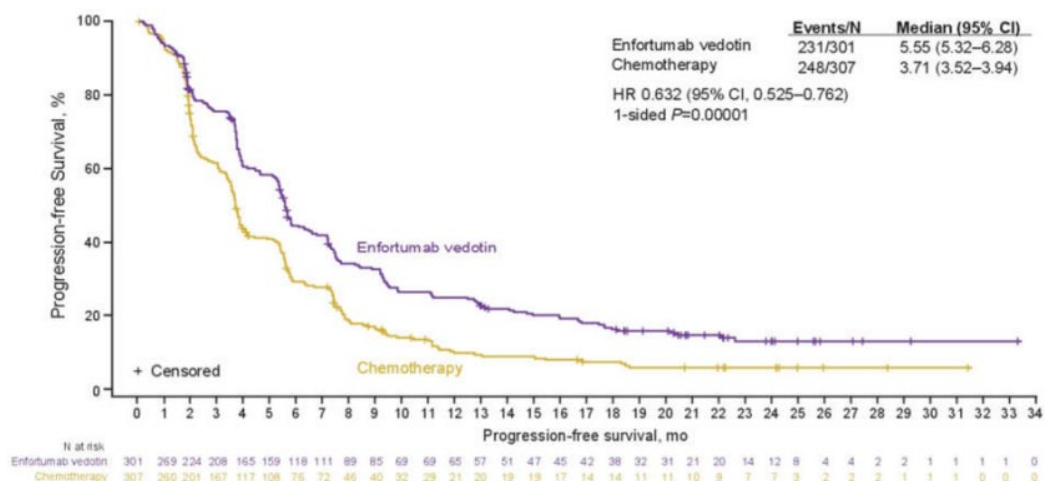
patienterne behandlet med enfortumab vedotin progredieret mod [redacted] af patienterne behandlet med vinflunin.



Figur 6. Kaplan-Meier-estimer for PFS i subgruppen af patienter fra EV-301 præselektet til vinflunin

2.4.3.2 ITT-populationen

Patienter randomiseret til enfortumab vedotin havde en median PFS på 5,55 mdr. [5,32; 6,28] mod 3,71 mdr. [3,71; 3,94] hos patienter randomiseret til kemoterapi (Figur 7). HR for PFS var 0,63 [0,53; 0,76]. Efter 23,8-måneders median opfølgning var 231/301 (76,7 %) af patienterne behandlet med enfortumab vedotin progredieret mod 248/307 (80,8 %) af patienterne behandlet med kemoterapi.



Figur 7. Kaplan-Meier-estimer for PFS i ITT-populationen fra EV-301

Medicinerådets vurdering af PFS

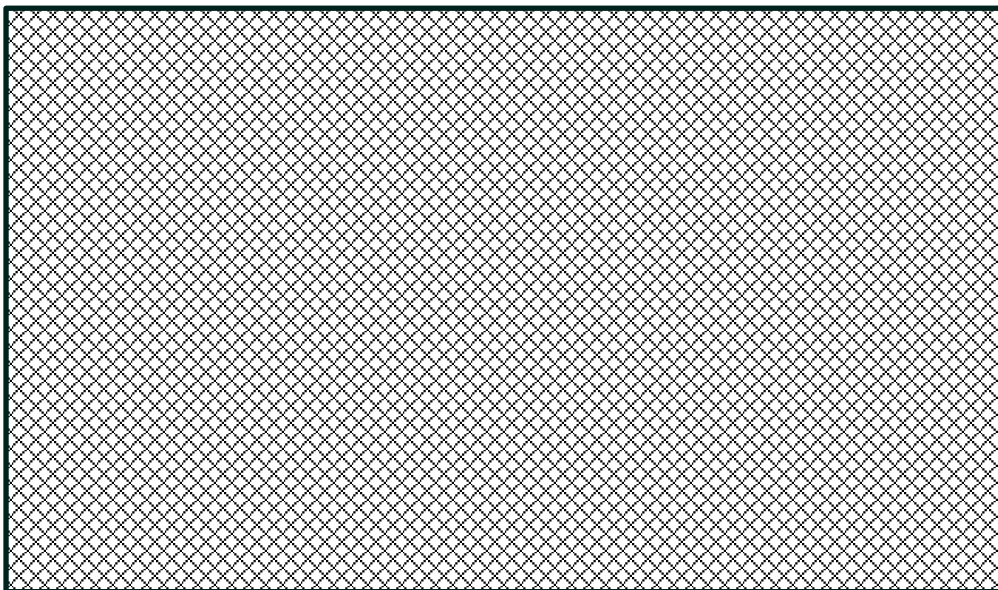
Data fra ITT-populationen i EV-301 viser, at behandling med enfortumab vedotin, udsætter sygdomsprogression sammenlignet med behandling med kemoterapi (HR = 0,62 [0,51; 0,75]). I sammenligning specifikt med vinflunin er der imidlertid ikke påvist statistisk signifikant længere progressionsfri overlevelse ved behandling med enfortumab vedotin (HR = [redacted]). Dette kan være en konsekvens af, at sammenligningen mod vinflunin er baseret på et væsentligt mindre datagrundlag med deraf følgende bredere konfidensintervaller.

Ekstrapolering af PFS til brug i den sundhedsøkonomiske analyse

Som for samlet overlevelse er det nødvendigt at ekstrapolere data for patienternes progressionsfri overlevelse. Ansøger anvender PFS-data for de patienter, som var præselekeret til vinflunin i EV-301, se afsnit 2.4.3.

Ansøger kan på baggrund af de kumulative hazard plots og Schoenfeld-residualerne ikke vurdere, om der er proportionale hazards mellem behandlingsarmene og vælger derfor at modellere PFS-kurverne for enfortumab vedotin og vinflunin med separate modeller.

Til at ekstrapolere det observerede PFS-data for enfortumab vedotin og vinflunin-armen har ansøger testet 6 standard parametriske modeller, se Figur 16 i bilag 9.4.2. På baggrund af statistisk fit og visuel inspektion vælger ansøger at anvende en log-logistisk model til at ekstrapolere PFS-data for begge behandlingsarme, se Figur 8.



Figur 8. De observerede og ekstrapolerede kurver for progressionsfri overlevelse (PFS) for patienter præselektet til vinflunin, som modtog behandling med enfortumab vedotin og vinflunin i ansøgers analyse. De ekstrapolerede kurver er *half-cycle corrected* og justeret for baggrunds dødeligheden (data fra EV-301-studiet, 23,8-måneders median opfølgning).

Medicinerådets vurdering af ekstrapolerede data for PFS

På samme vis som for OS (se afsnit 2.4.2) vurderer Medicinerådet, at data for patienter præselektet til vinflunin i EV-301-studiet kan anvendes i den sundhedsøkonomiske analyse. Derudover vurderes det, at der ikke er samme usikkerhed forbundet med ekstrapolering af PFS-data som OS-data, idet ca. 75 % af patienterne var progredieret ved seneste tidspunkt for opfølgning (se Figur 6).

Vedrørende ekstrapolering af PFS-data for vinflunin vurderer Medicinerådet, at en ekstrapolering med en Weibull-funktion synes mest klinisk plausibel. Vurderingen sker på baggrund af en visuel inspektion af de ekstrapolerede kurver (se Figur 17) samt en vurdering af overlevelsesraterne (se Tabel 27).

Vedrørende ekstrapolering af PFS-data for enfortumab vedotin pointerer Medicinerådet, at der er usikkerheder forbundet med at ekstrapolere data fra EV-301-studiet, idet der er begrænset klinisk erfaring med behandlingen i Danmark, hvilket vanskeliggør vurderingen af den kliniske plausibilitet. I hovedanalysen anvender Medicinerådet den samme funktion til at ekstrapolere PFS for enfortumab vedotin, som bliver anvendt for vinflunin (Weibull-funktion).

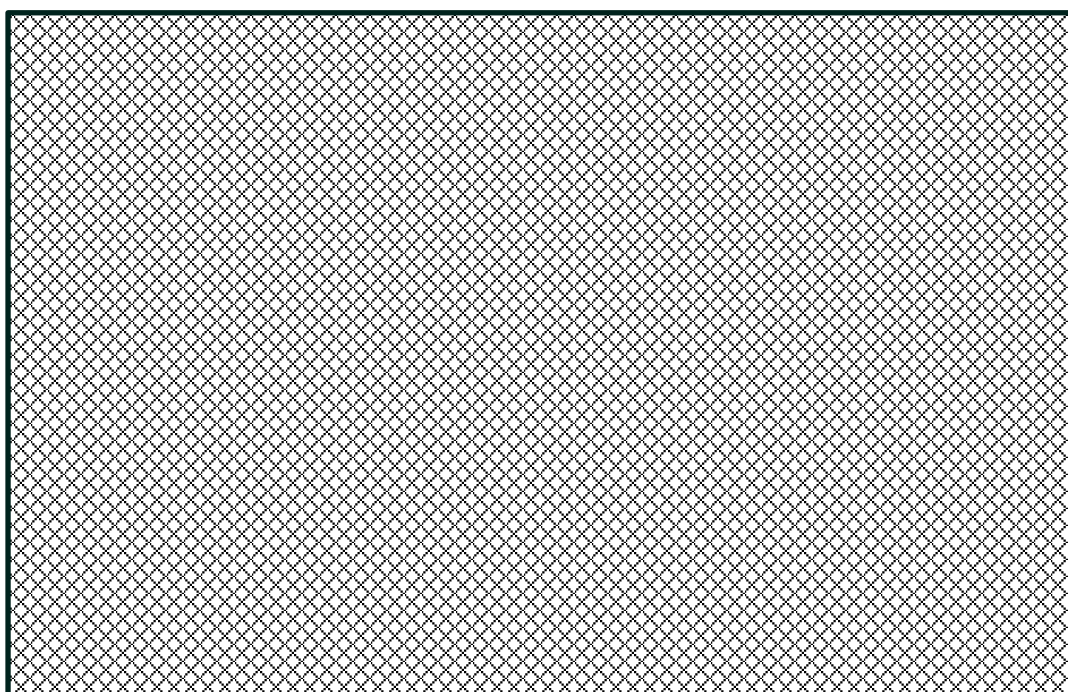
Den gennemsnitlige og mediane PFS, som den sundhedsøkonomiske model genererer i Medicinerådets hovedanalyse, fremgår af Tabel 6. Af tabellen fremgår også den mediane PFS, som blev observeret i EV-301-studiet (patienter præselektet til vinflunin).

Tabel 6. Medicinrådets hovedanalyse: gennemsnitlig og median modelleret PFS samt median PFS fra EV-301-studiet

Behandling	Gennemsnitlig modelleret PFS	Median modelleret PFS	Median PFS fra EV-301-studiet (patienter præselekeret til vinflunin)
Enfortumab vedotin	11,1 mdr.	7 mdr.	■
Vinflunin	8,6 mdr.	5 mdr.	■

PFS = progressionsfri overlevelse.

PFS-kurverne for hhv. enfortumab vedotin og vinflunin, som genereres i Medicinrådets hovedanalyse, fremgår af Figur 9.



Figur 9. Modellerede kurver for progressionsfri overlevelse (PFS) i Medicinrådets hovedanalyse for hhv. enfortumab vedotin og vinflunin

Det bemærkes, at ekstrapolationerne for begge behandlinger lader til at overestimere PFS relativt til de observerede KM-data frem til ca. 15. måned, hvorefter de observerede kurver ligger over ekstrapolationerne. Som nævnt i afsnit 2.4.2 vurderer Medicinrådet, at den mindre stikprøvestørrelse for populationen præselekeret til vinflunin mindsker estimatpræcisionen. Derfor udarbejdes der en følsomhedsanalyse, hvor PFS-kurverne generes på baggrund af data fra ITT-populationen i EV-301-studiet. Ekstrapoleringen af PFS-kurverne laves på baggrund af de samme funktioner, som bliver anvendt i hovedanalysen.

2.4.4 Objektiv responsrate

Objektiv responsrate anvendes til belysning af behandlingsrespons og afspejler interventionens umiddelbare antineoplastiske potentiale. Hos patienter med gener fra deres tumorer kan et komplet eller partielt respons være symptomlindrende. Resultaterne for effektmålet er baseret på samtlige patienter i det respons-evaluerbare datasæt. For ITT-populationen er det 288 patienter i enfortumab vedotin-armen (ud af 301) og 296 i kemoterapi-armen (ud af 308), mens det for subgruppen præselekeret til vinflunin er 70 patienter i enfortumab vedotin-armen (ud af 73) og 75 i vinflunin-armen (ud af 78). For ITT-populationen er resultaterne baseret på data med 23,8-måneders median opfølgning, mens der for gruppen præselekeret til vinflunin kun findes resultater vedr. responsrate med 11,1 måneders median opfølgning.

2.4.4.1 Patienter præselekeret til vinflunin

Tabel 7. Respons hos patienter præselekeret til vinflunin

Effektmål	Enfortumab vedotin n = 70, n (%)	Vinflunin n = 75, n (%)
Bedst opnåede respons		
Komplet respons	■	■
Partielt respons	■	■
Stabil sygdom	■	■
Progressiv sygdom	■	■
Ikke evaluerbar	■	■
Samlet responsrate	28 (40,0) ■	12 (16,0) ■
P-værdi		■

Tabel 8. Respons hos patienter i ITT-populationen

Effektmål	Enfortumab vedotin (ITT), n = 288, n (%)	Kemoterapi (ITT), n = 296, n (%)
Bedst opnåede respons		
Komplet respons	20 (6,9)	10 (3,4)
Partielt respons	99 (34,4)	45 (15,2)
Stabil sygdom	88 (30,6)	103 (34,8)
Progressiv sygdom	44 (15,3)	84 (28,4)

Effektmål	Enfortumab vedotin (ITT), n = 288, n (%)	Kemoterapi (ITT), n = 296, n (%)
Ikke evaluerbar	37 (12,8)	54 (18,2)
Samlet responsrate	119 (41,3) [35,57, 47,25]	55 (18,6) [14,32, 23,49]
P-værdi	< 0,001	

Medicinrådets vurdering af objektiv responsrate

Flere patienter responderer på enfortumab vedotin (40 %) sammenlignet med vinflunin (16 %). Forskellen er især drevet af, at flere patienter opnår partielt respons ved behandling med enfortumab vedotin end ved behandling med vinflunin. Der ses tilsvarende estimater ved sammenligning af enfortumab vedotin og kemoterapi.

Medicinrådet vurderer, med afsæt i klinisk erfaring, at responsraten for vinflunin er sammenlignelig med, hvad man ser i dansk klinisk praksis.

2.4.5 Livskvalitet

I EV-301-studiet blev patienternes helbredsrelaterede livskvalitet målt med EQ-5D-5L og EORTC QLQ-C30. Spørgeskemaerne blev administreret ved baseline, på dag 1 i hver uge i de første 12 uger og derefter hver 12. uge, samt ved ophør af behandling og ved opfølgingsbesøg. Når klinikbesøg både indebar administration af behandling og besvarelse af spørgeskemaer vedr. helbredsrelateret livskvalitet skulle sidstnævnte foretages først. Data for livskvalitet i ansøgningen er afrapporteret deskriptivt og analyseret vha. en *mixed model repeated measures*-analyse. Andelen af udfyldte besvarelser var sammenlignelig på tværs af behandlingsarme. Ca. ■ %, ■ % og ■ % af patienterne besvarede EQ-5D-5L-spørgeskemaet ved hhv. baseline, uge 12 og behandlingsophør. Dette gjaldt både for ITT-populationen og for subgruppen præselekeret til vinflunin. Se yderligere vedr. helbredsrelateret livskvalitet i afsnit 3.3 samt bilag 9.5.

2.4.5.1 EQ-5D-5L og EQ-VAS

EQ-5D-5L er et generisk spørgeskema vedrørende helbredsrelateret livskvalitet, som evaluerer patientens selvrapporterede tilstand inden for domænerne bevægelighed, personlig pleje, sædvanlige aktiviteter samt smerte/ubehag og angst/depression. Disse data anvendes i udregningen af QALY. EQ-5D-5L-spørgeskemaet indeholder en visuel analog skala (EQ-VAS), der giver et samlet estimat for patientens selvrapporterede helbredstilstand på en skala fra 0 til 100 (fra værst til bedst tænkelige helbred). I ansøgningens gennemgang af klinisk effekt og sikkerhed præsenteres kun målinger fra EQ-VAS.

Tabel 9. Resultater fra EQ-VAS (0-100)

Opfølgning	ITT-populationen		Præselekeret til vinflunin	
	Enfortumab vedotin	Kemoterapi	Enfortumab vedotin	Vinflunin
Ved baseline	■	■	■	■
Ved 12 ugers behandling (forskul fra baseline)	■	■	■	■
Ved behandlingsophør (forskul fra baseline)	■	■	IR	IR

SD = Standard deviation (standardafvigelse), SE = Standard error (standardfejl), IR = ikke rapporteret. Estimerer fra baseline samt målinger ved behandlingsophør er i ansøgningen udelukkende af rapporteret deskriptivt, mens forskel i score ved 12 uger vs. baseline er undersøgt inferentielt. Derfor er der anvendt forskellige estimerer for usikkerhed/varians.

Der var ingen signifikante forskelle mellem grupperne eller mellem målingerne ved 12 uger over for målingerne ved baseline. Numerisk sås aftagende helbredsrelateret livskvalitet efter påbegyndelse af behandling i alle grupper. For ITT-populationen var tabet af livskvalitet numerisk højere ved tidspunktet for behandlingsophør sammenlignet med ved uge 12. Tilsvarende data for subgruppen præselekeret til vinflunin er ikke af rapporteret i ansøgningen.

2.4.5.2 EORTC QLQ-C30

EORTC-QLQ-C30 er et spørgeskema designet til at måle kræftpatienters fysiske, psykiske og sociale funktioner samt en række specifikke gener der ofte er associeret med kræftsygdom og/eller kræftbehandling. Spørgeskemaet er sammensat af fem skalaer, der relaterer sig til patientens generelle tilstand og formåen samt en række symptomspecifikke spørgsmål. Desuden estimeres global helbredsrelateret livskvalitet. Resultaterne transformeres til en 0-100-skala. I ansøgningens gennemgang af klinisk effekt og sikkerhed præsenteres der for EORTC QLQ-C30 hos patientgruppen præselekeret til vinflunin kun resultater for domænet global helbredsrelateret livskvalitet.

Tabel 10. Resultater fra EORTC QLQ-C30 (0-100)

Opfølgning	ITT-populationen		Præselekeret til vinflunin	
	Enfortumab vedotin	Kemoterapi	Enfortumab vedotin	Vinflunin
Ved baseline	■	■	■	■
Ved 12 ugers behandling (forskul fra baseline)	-2,83 (SE: 1,4)	-5,00 (SE: 1,5)	■	■
Ved behandlingsophør (forskul fra baseline)	■	■	IR	IR

SD = Standard deviation (standardafvigelse), SEM = Standard error (standardfejl), IR = ikke rapporteret. Estimerer fra baseline samt målinger ved behandlingsophør er i ansøgningen udelukkende af rapporteret deskriptivt, mens forskel i score ved 12 uger vs. baseline er undersøgt inferentielt. Derfor er der anvendt forskellige estimerer for usikkerhed/varians.

For patienter præselekeret til vinflunin var reduktionen i livskvalitet målt med EORTC QLQ-C30 ved 12 ugers behandling signifikant større hos patienter behandlet med vinflunin end patienter behandlet med enfortumab vedotin ($p = 0,04$). Der var ingen tilsvarende forskel for ITT-populationen (Tabel 10).

På tværs af grupper sås en numerisk lavere livskvalitet ved 12 ugers behandling sammenlignet med baseline. Der er kun data for livskvalitet ved tidspunkt for behandlingsophør for ITT-populationen. Her var livskvalitet i enfortumab vedotin-gruppen reduceret med [redacted] point mod [redacted] point i kemoterapigruppen.

Medicinrådets vurdering af livskvalitet

Der er et sparsomt grundlag for at vurdere, hvordan enfortumab vedotin påvirker patienternes livskvalitet både i forhold til behandling med vinflunin specifikt og i forhold til behandling med kemoterapi.

Data indikerer generelt, at livskvaliteten aftager, uanset behandling, og der ses en tendens mod en større reduktion af livskvalitet hos patienter, som behandles med kemoterapi og herunder også vinflunin. I subgruppen præselekeret til vinflunin er der en større reduktion i livskvalitet målt med EORTC QLQ-C30 ved behandling med vinflunin efter 12 uger end ved behandling med enfortumab vedotin. Forskellen er dog mindre, end hvad der normalt anses som den mindste klinisk relevante forskel [19,20], og der er ingen tilsvarende forskel i målingerne med EQ-VAS.

Medicinrådet bemærker, at der er tale om en ældre patientgruppe, som har været igennem mindst to tidligere systemiske kræftbehandlinger, og som hyppigt har fx rygerelateret komorbiditet, hvilket kan forventes at påvirke livskvaliteten. Medicinrådet vurderer derfor, at det er plausibelt, at patienter har reduceret livskvalitet ved baseline i EV-301, og at der ses en yderligere reduktion under behandlingen.

Som for øvrige effektmål er sammenligningen mellem enfortumab vedotin og vinflunin usikker grundet det lave patientantal. Det forhold at EV-301 er et open-label-studie kan resultere i bias særligt for et subjektivt evalueret effektmål som livskvalitet.

2.5 Sammenligning af sikkerhed

I EV-301 er data for uønskede hændelser kategoriseret jf. *Medical Dictionary for Regulatory Activities* (MedDRA). Graduering af hændelser blev foretaget af investigator, jf. *National Cancer Institute Common Terminology Criteria for Adverse Events version 4.03* (CTCAE). Der er i ansøgningen indsendt resultater for bl.a. antal uønskede hændelser (alle uanset grad, alvorlige og grad ≥ 3) samt antal uønskede hændelser, der medfører behandlingsophør. Der er desuden indsendt data for typerne af uønskede hændelser. Data er i ansøgningen præsenteret for sikkerhedspopulationer svarende til ITT-population og subgruppen præselekeret til vinflunin. Sikkerhedspopulationerne indeholder de patienter, som har modtaget mindst én dosis af lægemidlet.

2.5.1 Samlede estimater for sikkerhed

I Tabel 11 nedenfor vises forekomsten af uønskede hændelser grad ≥ 3 , alvorlige uønskede hændelser samt behandlingsophør grundet uønskede hændelser uanset årsag.

Tabel 11. Resultater vedrørende sikkerhed i EV-301

	Intervention	Komparator	Absolut forskel
Sikkerhed i den samlede population¹	Enfortumab vedotin (n = 296)	Kemoterapi (n = 291)	
Uønskede hændelser, grad ≥ 3	■	■	■
Alvorlige uønskede hændelser	■	■	■
Behandlingsophør grundet uønskede hændelser	■	■	■
Sikkerhed i subgruppen præselekeret til vinflunin¹	Enfortumab vedotin (præselekeret til vinflunin, n = 71)	Vinflunin (n = 75)	
Uønskede hændelser, grad $\geq 3^*$	■	■	■
Alvorlige uønskede hændelser	■	■	■
Behandlingsophør grundet uønskede hændelser	■	■	■

¹ Estimater for sikkerhed er baseret på data fra patienter, der har modtaget mindst en dosis af intervention eller komparator. Tabellen viser hændelser uanset årsag (*all cause*). Data er fra DCO med 23,8 måneders opfølgning fraset *, som er data fra tidligere DCO med 11,1 måneders opfølgning.

I sammenligning med vinflunin er der numerisk færre uønskede hændelser af grad ≥ 3 og færre alvorlige uønskede hændelser ved behandling med enfortumab vedotin (grad ≥ 3 , hhv. ■ mod ■; alvorlige uønskede hændelser, hhv. ■ mod ■). Der er dog flere patienter med behandlingsophør grundet uønskede hændelser i enfortumab vedotin-gruppen end ved behandling med vinflunin. Sammenlignes enfortumab vedotin med den blandede kemoterapiarm, er forskellene mindre end ved sammenligning med vinflunin, og tendensen peger imod lidt flere uønskede hændelser ved behandling med enfortumab vedotin.

2.5.2 Fordeling af hændelsestyper

I Tabel 12 vises uønskede hændelser grad ≥ 3 , i den samlede sikkerhedspopulation og i subgruppen præselekeret til vinflunin, der forekom i mindst 2 % af patienterne i én af behandlingsarmene. Data i dette afsnit er uændret ift. Medicinrådets tidligere vurdering, idet den nye ansøgning, hvad angår typerne af uønskede hændelser, baserer sig på samme DCO (11,1 måneders opfølgning) som den oprindelige ansøgning fra 2022.

Tabel 12. Typer af uønskede hændelser grad ≥ 3 observeret i EV-301

	Den samlede sikkerhedspopulation		Sikkerhedspopulation for subgruppen præselekeret til vinflunin	
	Enfortumab vedotin (n = 296) n (%)	Kemoterapi (n = 291) n (%)	Enfortumab vedotin (n = 71) n (%)	Vinflunin (n = 75) n (%)
Makulopapulært eksem	■	■	■	■
Udmattelse	■	■	■	■
Nedsat antal neutrofile	■	■	■	■
Neutropeni	■	■	■	■
Hyperglykæmi	■	■	■	■
Anæmi	■	■	■	■
Diarré	■	■	■	■
Perifer sensorisk neuropati	■	■	■	■
Hudreaktion (<i>drug eruption</i>)	■	■	■	■
Øget lipase	■	■	■	■
Asteni	■	■	■	■
Nedsat antal lymfocytter	■	■	■	■
Febril neutropeni	■	■	■	■
Nedsat antal hvide blodlegemer	■	■	■	■
Forstoppelse	■	■	■	■
Mavesmerter	■	■	■	■
Forringet almentilstand	■	■	■	■
Nedsat appetit	■	■	■	■

	Den samlede sikkerhedspopulation		Sikkerhedspopulation for subgruppen præselektet til vinflunin	
Urinvejsinfektion	■	■	■	■
Hyponatriæmi	■	■	■	■
Eksem	■	■	■	■
Sepsis	■	■	■	■
Rygsmærter	■	■	■	■
Hæmaturi	■	■	■	■
Hypertension	■	■	■	■
Pneumoni	■	■	■	■

Estimer for sikkerhed er baseret på data fra patienter, der har modtaget mindst én dosis af intervention eller komparator. Der er kun medtaget hændelser, som er forekommet hos $\geq 2\%$ af patienterne i mindst én af behandlingarmene. Data stammer fra DCO fra 2020 med 11,1 måneders median opfølgning.

De største forskelle i antallet af behandlingsrelaterede grad ≥ 3 hændelser ved sammenligning af enfortumab vedotin og vinflunin sås for neutropeni (hhv. ■ og ■), forstoppelse (hhv. ■ og ■), febril neutropeni (hhv. ■ og ■), hyperglykæmi (hhv. ■ og ■), mavesmerter (hhv. ■ og ■), asteni (hhv. ■ og ■), makulopapulært eksem (hhv. ■ og ■), perifer sensorisk neuropati (hhv. ■ og ■) samt anæmi (hhv. ■ og ■). Betragtes også hændelser < grad 3 (bilag 9.3) ses der for enfortumab vedotin særligt hudrelaterede hændelser, perifer neuropati og hyperglykæmi. For vinflunin ses der særligt knoglemarvsrelaterede bivirkninger; neutropeni, febril neutropeni, anæmi og nedsat antal hvide blodlegemer. Desuden giver vinflunin hyppigt gastrointestinale gener (forstoppelse og mavesmerter).

I den blandede kemoterapiarm sås et tilsvarende mønster med flere alvorlige hudrelaterede hændelser for enfortumab vedotin og mere knoglemarvsrelateret toksicitet for vinflunin. Alvorlig forstoppelse i kemoterapiarmen drives af patienter behandlet med vinflunin. Dette er en kendt bivirkning ved vinflunin, og produktresuméet foreskriver profylaktisk behandling med laksantia. I alle grupper – og uanset gradering – sås der hyppigt alopeci (pletskaldethed), udmattelse, kvalme og diarré (bilag 9.3).

I EPAR for enfortumab vedotin beskrives hudreaktionerne, herunder baseret på yderligere opfølgingsdata fra 23 patienter med alvorlige grad ≥ 3 hudreaktioner. Af disse har 17 tilfælde (74 %) efter behandling været reversible med eller uden følgevirkninger. I EPAR beskrives det ydermere, at der efter markedsføring er identificeret to sjældne alvorlige hudreaktioner; Stevens-Johnson syndrom (n = 8, hvoraf to tilfælde har været fatale) og toksisk epidermal nekrolyse (n = 5, hvoraf to tilfælde har været fatale) [15]. Dette har ført til ændrede anvisninger vedrørende dosismodifikationer ifbm. hudtoksicitet i produktresuméet.

Medicinerådets vurdering af sikkerhed

Medicinerådet har lagt vægt på forekomst af grad ≥ 3 uønskede hændelser, alvorlige hændelser og hændelser, der medfører behandlingsophør. Der ses numerisk færre hændelser grad ≥ 3 og alvorlige uønskede hændelser ved behandling med enfortumab vedotin sammenlignet med vinflunin. Dette gælder både i sammenligning med patienter behandlet med enfortumab vedotin i ITT-populationen og for sammenligningen i gruppen præselekeret til vinflunin (Tabel 11). I gruppen præselekeret til vinflunin ses der numerisk flere behandlingsophør grundet uønskede hændelser ved behandling med enfortumab vedotin (██████) end ved behandling med vinflunin (██████). Frekvensen af behandlingsophør grundet uønskede hændelser var dog lavere blandt patienter i ITT-populationen, som blev behandlet med enfortumab vedotin (17,2 %).

Ved gennemgang af hændelsestyperne er der særligt alvorlige hudrelaterede hændelser, hyperglykæmi og i mindre grad perifer neuropati ved behandling med enfortumab vedotin. Medicinerådet bemærker, at man i EV-301 har ekskluderet patienter med dårligt kontrolleret diabetes og eksisterende neuropati grad ≥ 2 . For vinflunin ses alvorlige knoglemarvsrelaterede hændelser, forstoppelse og mavesmerter. Disse bivirkninger svarer i vid udstrækning til, hvad der observeres i dansk klinisk praksis ved vinflunin-behandling.

Medicinerådet konstaterer, at der ikke er markante forskelle mellem enfortumab vedotin og vinflunin for den samlede bivirkningsbyrde. Medicinerådet vurderer dog, at der er væsentlige forskelle i de specifikke uønskede hændelser, som ses ved behandling med enfortumab vedotin og vinflunin. Medicinerådet vurderer med afsæt i klinisk erfaring, at de uønskede hændelser, der ses ved behandling med enfortumab vedotin, ikke er alvorligere eller vanskeligere at håndtere end de hændelser, der ses ved behandling med vinflunin.

2.6 Usikkerheder i datagrundlaget for klinisk effekt og sikkerhed

Intervention- og komparator-populationerne i EV-301 i både ITT-sammenligningen og gruppen præselekeret til vinflunin er velbalancerede. Det forhold, at studiet er *open label*, indebærer en risiko for bias i forhold til afvigelse fra de intenderede interventioner (n = 38 patienter tilbagetrak deres samtykke efter randomisering i kemoterapiarmen mod kun n = 16 i enfortumab vedotin-armen), og hvad angår subjektivt evaluerede effektmål, herunder livskvalitet. Det giver ophav til usikkerhed, at der i EV-301 ses et markant fald i responsraterne for EQ-5D-5L- og EORTC-QLQ-C30-besvarelser fra baseline til senere opfølgningstidspunkter, hvilket kan introducere bias, fx hvis det overvejende er patienter med bivirkninger, der ikke har udfyldt spørgeskemaerne.

Den væsentligste kilde til usikkerhed i datagrundlaget for klinisk effekt og sikkerhed er det lave antal patienter for sammenligningen mellem enfortumab vedotin og vinflunin. Dette medvirker til brede konfidensintervaller/lav statistisk styrke. I gennemgangen af klinisk effekt og sikkerhed er data for ITT-populationen derfor præsenteret som supplerende evidens. Denne sammenligning skal betragtes med forbehold for, at flertallet af patienterne i ITT-population er behandlet med docetaxel eller paclitaxel, og

at disse ikke anvendes som standardbehandling i Danmark til den pågældende patientpopulation. Medicinrådet bemærker dog, at der ikke er evidens, der tyder på væsentlige forskelle mellem de tre kemoterapeutika til behandling af urotelialkræft, og at der ikke ses væsentlige effektforskelle mellem de tre lægemidler i komparatorarmen i EV-301-studiet. Det forventes derfor, at resultaterne vedr. effekt fra ITT-populationen er overførbare til en dansk kontekst, hvor vinflunin er standardbehandlingen. Studiepopulationen ligner ydermere, med få mindre væsentlige forbehold, den danske patientpopulation, hvorfor det forventes, at resultaterne generelt kan overføres til dansk klinisk praksis.

3. Sundhedsøkonomisk analyse

Ansøger har indsendt en *cost-utility-analyse*, der estimerer de inkrementelle omkostninger pr. vundet kvalitetsjusteret leveår (QALY) ved behandling med enfortumab vedotin sammenlignet med vinflunin. Analysen er baseret på subpopulationsdata fra EV-301-studiet for de patienter, som var præselekeret til vinflunin. Der anvendes således PFS- og OS-data som beskrevet i afsnit 2.4.

3.1 Analyseperspektiv

Den sundhedsøkonomiske analyse er udarbejdet med et begrænset samfundsperspektiv, hvor effekten og omkostningerne diskonteres med 3,5 % pr. år. Modellen har en tidshorizont på 10 år, og patienterne antages at være 67 år ved indtrædelse i modellen, hvilket svarer til gennemsnitsalderen ved studiestart i EV-301-studiet for ITT-populationen.

Medicinrådets vurdering af analyseperspektiv

Medicinrådet anvender ansøgers valg vedrørende analyseperspektiv inkl. en tidshorizont på 10 år, da tidshorizonten er lang nok til, at alle væsentlige forskelle i sundhedsmæssige gevinster og omkostninger er inkluderet i analysen.

Medicinrådet bemærker, at antagelsen om patienternes alder ved indtrædelse i modellen er baseret på gennemsnitsalderen for hele ITT-populationen. Medicinrådet vælger dog at anvende denne, da anvendelse af gennemsnitsalderen for subgruppen præselekeret til vinflunin har minimal indflydelse på analysens resultat.

3.2 Model

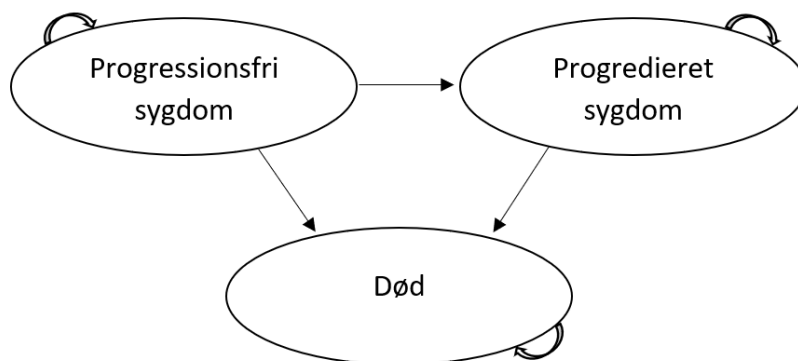
Ansøger har indsendt en *partitioned survival-model* med tre helbredsstadier til at afspejle sygdomsforløbet for en kohorte af patienter med fremskreden urotelialkræft. De tre helbredsstadier, som kohorten kan bevæge sig mellem i modellen, er:

- Progressionsfri sygdom (PF): Patienter i dette helbredsstadie modtager behandling med enfortumab vedotin eller vinflunin og er ikke progredieret på disse behandlinger.
- Progredieret sygdom (PD): Når tumorprogression er identificeret, jf. RECIST 1.1-kriterier, rykkes patienterne i modellen til dette helbredsstadie.
- Død.

Modelskrukturen er præsenteret i Figur 10. I modellen starter alle patienterne i det progressionsfrie stadie, hvorfra deres bevægelse gennem modellen bestemmes på baggrund af ekstrapoleret OS- og PFS-data for de patienter, som var præselekeret til vinflunin i EV-301-studiet, se hhv. afsnit 2.4.2 og 2.4.3.

Patienternes tid i PF-stadiet bestemmes ud fra den modellerede kurve for PFS. Den samlede tid patienterne befinder sig i PD-stadiet, estimeres ud fra de modellerede PFS- og OS-kurver, som den andel patienter, der hverken befinder sig i PF-stadierne eller i stadiet død. Fra PD-stadiet kan patienten udelukkende bevæge sig til det absorberende stadie død. Andelen af patienter i stadiet død bliver estimeret på baggrund af den modellerede OS-kurve.

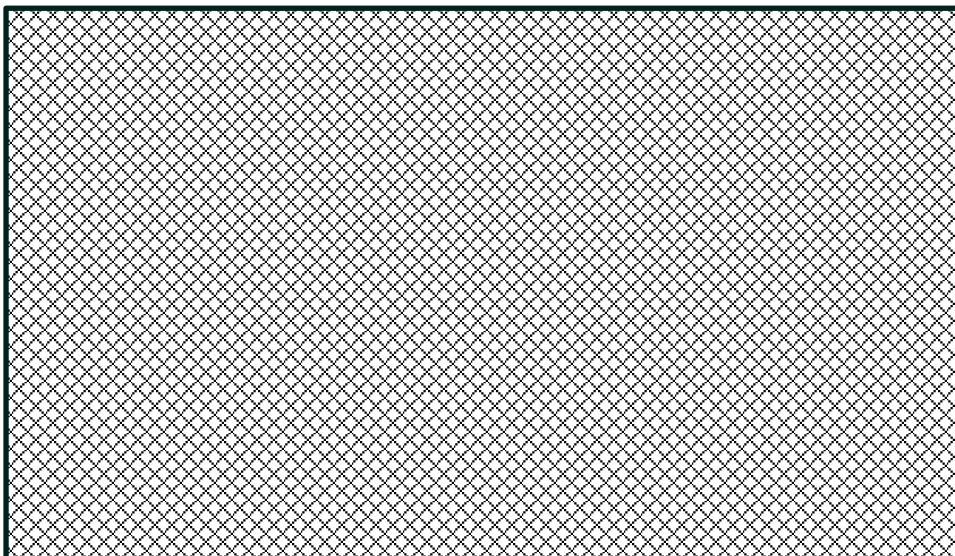
Modellen har en cykluslængde på 1 måned og ansøger benytter *half-cycle correction*.



Figur 10. Modelstruktur i ansøgers *partitioned survival*-model

Ud over at estimere hvor længe patienterne er i hvert stadie, er det også nødvendigt at estimere behandlingsvarigheden. Ansøger har estimeret behandlingsvarigheden for hhv. enfortumab vedotin og vinflunin på baggrund af data fra EV-301. For begge behandlingsarme er data baseret på patienter, der var præselektet til vinflunin.

Ansøger har testet en række standard parametriske modeller og vælger på baggrund af statistisk og visuelt fit at anvende en log-normalfunktion til at ekstrapolere data for begge behandlingsarme. KM-kurverne samt ansøgers valg af ekstrapolering kan ses i Figur 11.



Figur 11. De observerede og ekstrapolerede kurver for *duration of treatment* (DoT) for patienter præselekeret til vinflunin, som modtog behandling med enfortumab vedotin og vinflunin i ansøgers analyse. De ekstrapolerede kurver er *half-cycle corrected* og justeret for baggrunds dødeligheden (data fra EV-301-studiet, DCO med 23,8 måneders median opfølgning).

Medicinerådets vurdering af model

Medicinerådet anvender ansøgers *partitioned survival*-model til at estimere effekten og omkostningerne forbundet med hhv. enfortumab vedotin og vinflunin.

Medicinerådet anvender, som ansøger, data fra patienter, der var præselekeret til vinflunin i EV-301, til at estimere de inkrementelle omkostninger og QALYs forbundet med enfortumab vedotin sammenlignet med vinflunin. Medicinerådet vælger at anvende subpopulationsdata, da vinflunin er den eneste af de tre komparatorer i EV-301, som anvendes som standardbehandling i dansk klinisk praksis (se afsnit 2.3). Idet der er usikkerheder forbundet med den mindre stikprøvestørrelse i subpopulationen, udarbejder Medicinerådet jf. afsnit 2.4.2 og 2.4.3 en følsomhedsanalyse, hvor PFS-, OS-, DoT- og nytteværdi-data fra ITT-populationen i EV-301-studiet anvendes. Omkostningerne forbundet med behandling med vinflunin fastholdes i denne følsomhedsanalyse.

På baggrund af statistisk fit og klinisk plausibilitet anvendes ansøgers tilgang til ekstrapolering af DoT.

3.3 Opgørelse af helbredsrelateret livskvalitet

I EV-301 blev data for helbredsrelaterede livskvalitet, som er beskrevet i afsnit 2.4.5, indsamlet ved hjælp af EORTC QLQ-C30 og EQ-5D-5L. Data fra det generiske måleinstrument EQ-5D-5L anvendes i den sundhedsøkonomiske analyse. Til at estimere nytteværdierne i PF- og PD-stadiet anvendes hhv. data fra subpopulationen præselekeret til vinflunin og ITT-data.

Der blev i ITT-populationen indsamlet EQ-5D-5L-besvarelser fra [redacted] og [redacted] patienter i hhv. PF- og PD-stadiet. I PF-stadiet blev der for patienter præselekeret til vinflunin, som modtog enfortumab vedotin og vinflunin, indsamlet besvarelser fra hhv. [redacted] og [redacted] patienter.

Besvarelsesandelen (*compliance*) for EQ-5D-5L-besvarelserne i EV-301-studiet lå for begge behandlingsarme på omkring [redacted] ved baseline for hele ITT-populationen. Herefter faldt besvarelsesandelen til omkring 15 % i uge 1 og steg herefter fra uge 2 til 12 til mellem [redacted] for begge behandlingsarme. Efter 12 uger faldt besvarelsesandelen gradvist til omkring [redacted] i uge 60, se bilag 9.5. Ansøger definerer *compliance* som andelen af indsamlede besvarelser ud af det totale antal patienter, som der burde have udfyldt EQ-5D-5L-skemaet.

Til at beregne nytteværdierne, som bliver brugt i den sundhedsøkonomiske analyse, blev data analyseret ved hjælp af en GEE-model (*generalized estimating equation*). I analysen er nytteværdierne estimeret ved brug af danske præferencevægte baseret på den generelle befolkning [21].

Ansøger vurderer, at der er forskel i nytteværdi mellem behandlingsarmene før progression (PF-stadiet) og anvender derfor behandlingsspecifikke nytteværdier i dette stadie. Dette skyldes, at ansøger vurderer, at der er en tendens mod større reduktioner i livskvalitet hos patienter, der behandles med vinflunin sammenlignet med enfortumab vedotin jf. afsnit 2.4.5. Baseret på konsultation med kliniske eksperter [redacted] vurderer ansøger, at den helbredsrelaterede livskvalitet kan antages at være ækvivalent mellem behandlingsarmene efter progression (PD-stadiet).

Nytteværdierne, som anvendes i ansøgers sundhedsøkonomiske analyse, fremgår af Tabel 13.

Tabel 13. Nytteværdier anvendt i ansøgers analyse (11,1 måneders median opfølgning)

Nytteværdi	Nytteværdier [95 % CI]	Antal patienter*	Instrument	Præferencevægte
PF - enfortumab vedotin (præselekeret til vinflunin)	[redacted]	[redacted]	EQ-5D-5L	Danske vægte [22]
PF – vinflunin	[redacted]	[redacted]	EQ-5D-5L	Danske vægte [22]
PF – samlet (Hele ITT-populationen)	[redacted]	[redacted]	EQ-5D-5L	Danske vægte [22]
PD – samlet (Hele ITT-populationen)	[redacted]	[redacted]	EQ-5D-5L	Danske vægte [22]

PF = progressionsfri sygdom, PD = progredieret sygdom, ITT = intention-to-treat. * med besvarelse.

Ansøger har ikke aldersjusteret den helbredsrelaterede livskvalitet, idet patientpopulationen har en kort forventet restlevetid, og at aldersjusteringen dermed forventes kun at have en mindre betydning for resultatet af analysen.

Ansøger har ikke modelleret et fald i livskvalitet, som følge af at patienterne oplever bivirkninger fra behandlingen med hhv. enfortumab vedotin og vinflunin. Det skyldes, at ansøger vurderer, at betydningen af bivirkningerne er opfanget, når der anvendes behandlingsspecifikke nytteværdier i PF-stadiet.

Medicinrådets vurdering af helbredsrelateret livskvalitet

Ansøger har, jf. Medicinrådets metodevejledning, anvendt det foretrukne instrument til måling af helbredsrelateret livskvalitet (EQ-5D-5L) samt danske populationsbaserede præferencevægte.

Der er usikkerhed forbundet med de estimerede nytteværdier grundet datagrundlaget, herunder den mindre stikprøvestørrelse for gruppen præselekeret til vinflunin, at studiet var open label, og at der ses en væsentlig reduktion i andelen af patienter, som besvarer EQ-5D-5L i løbet af studiet. Herudover er der, jf. afsnit 2.4.5, ikke entydigt påvist, at der er forskel mellem nytteværdierne i PF-stadiet. Medicinrådet vælger dog at anvende behandlingsspecifikke nytteværdier i hovedanalysen, da der ses en forskel på nytteværdierne indsamlet med EORTC-QLQ-C30, samt at der ses lidt mere toksicitet ved behandling med vinflunin jf. afsnit 2.5.

Medicinrådet udfører en følsomhedsanalyse, hvori det antages, at der er samme helbredsrelateret livskvalitet ved behandling med enfortumab vedotin og vinflunin i PF-stadiet.

Medicinrådet anvender ansøgers tilgang ift. ikke at aldersjustere nytteværdierne på baggrund af patienternes prognose. Det kan dog ikke udelukkes, at QALY-gevinsten kan være overestimeret i analysen.

3.4 Omkostninger

I det følgende præsenteres antagelserne i analysen vedrørende omkostningerne ved behandling med enfortumab vedotin sammenlignet med vinflunin.

I den sundhedsøkonomiske analyse inkluderer Medicinrådet lægemiddelomkostninger, administrationsomkostninger, monitoreringsomkostninger, omkostninger til håndtering af bivirkninger og patient- og transportomkostninger. Ansøger har ikke omkostninger forbundet med efterfølgende behandling.

Det er primært omkostninger relateret til behandling med enfortumab vedotin, som har betydning for analysens resultat.

3.4.1 Lægemiddelomkostninger

Ansøger har, jf. Medicinrådets metodevejledning for vurdering af nye lægemidler, estimeret lægemiddelomkostninger på baggrund af apotekets indkøbspris (AIP) [23].

Dosis anvendt i ansøgers analyse er baseret på dosering af enfortumab vedotin og vinflunin i EV-301, se afsnit 2.3.

Doseringen af enfortumab vedotin afhænger af patientens kropsoverfladeareal (BSA), imens doseringen af vinflunin afhænger af patientens kropsvægt. Ansøger benytter BSA og kropsvægt fra EV-301-studiets ITT-population til at beregne lægemiddelomkostningerne. Gennemsnittene for BSA og kropsvægt er hhv. 1,9 m² og 73,9 kg.

Ansøger inkluderer lægemiddelspild for begge behandlingsarmene. Med udgangspunkt i EV-301-studiets ITT-population antager ansøger en relativ dosisintensitet (RDI) på [REDACTED] for enfortumab vedotin og [REDACTED] for vinflunin (se afsnit 2.3.2 og 2.3.3).

Medicinrådets vurdering af lægemiddelomkostninger

Det er usikkert, om studiepopulationens vægt og højde er repræsentativ for patienter i dansk klinisk praksis, og derfor laver Medicinrådet en følsomhedsanalyse, hvor BSA bliver beregnet på baggrund af den danske baggrundspopulation (≥ 65 år og vægtet til 80 % mænd og 20 % kvinder) [17]. I følsomhedsanalysen anvendes en vægt på 81,6 kg og en højde på 174,5 cm.

Ellers anvender Medicinrådet ansøgers tilgang og antagelser vedrørende opgørelse af lægemiddelomkostninger i hovedanalysen.

Medicinrådet udskifter AIP med sygehusapotekernes indkøbspris (SAIP), se Tabel 14.

Tabel 14. Lægemiddelpriser anvendt i Medicinrådets hovedanalyse (august 2024)

Lægemiddel	Styrke	Pakningsstørrelse	SAIP [DKK]	Kilde
Enfortumab vedotin	20 mg	1 stk.	[REDACTED]	Amgros
Enfortumab vedotin	30 mg	1 stk.	[REDACTED]	Amgros
Vinflunin	25 mg/ml	2 ml	[REDACTED]	Amgros
Vinflunin	25 mg/ml	10 ml	[REDACTED]	Amgros

3.4.2 Administrationsomkostninger

Ansøger inkluderer omkostninger forbundet med administration af enfortumab vedotin og vinflunin på hospitalet, da lægemidlerne bliver administreret intravenøst. Til at estimere enhedsomkostningen forbundet med én administration anvender ansøger en DRG-takst på 1.989 DKK (DRG 2024: 17MA98) [24].

Medicinrådets vurdering af administrationsomkostninger

Medicinrådet bemærker, at der ikke er anvendt den relevante DRG-takst og ændrer derfor DRG-taksten til 1.550 DKK (DRG 2024: 11MA98).

3.4.3 Monitoreringsomkostninger

Ansøger inkluderer omkostninger til rutinemæssig monitorering, herunder ambulante besøg og besøg på akutmodtagelsen. Ansøger antager, at frekvensen af de forskellige besøg er ens uanset behandlingsarm, men varierer alt efter hvilke sygdomsstadie patienten befinder sig i, se Tabel 15. Ansøger har baseret antagelsen om de månedlige frekvenser på et studie af Flannery et al. 2018 [25], som er et retrospektivt kohortestudie af blærekræftpatienter fra den amerikanske database *Surveillance, Epidemiology, and End Results Program* (SEER-Medicare).

Tabel 15. Ansøgers antagelser vedr. monitoreringsomkostninger, herunder månedlige frekvenser og enhedsomkostninger

Ressourceforbrug	Månedlig frekvens, PF-stadiet	Månedlig frekvens, PD-stadiet	Enhedsomkostning [DKK]	Kilde
Ambulant besøg	3,8	3,0	1.989	DRG 2024: 17MA98 [24] og Flannery et al. [25]
Besøg på akutmodtagelsen	0,1	0,2	1.989	DRG 2024: 17MA98 [24] og Flannery et al. 2018 [25]

PF = progressionsfri sygdom; PD = progredieret sygdom; DRG = Diagnose Relaterede Grupper.

Medicinrådets vurdering af monitoreringsomkostninger

Ligesom med administrationsomkostningerne i afsnit 3.4.2 anvender Medicinrådet DRG-taksten på 1.550 DKK (DRG 2024: 11MA98).

Medicinrådet vurderer, at frekvensen af månedlige ambulante besøg i det progredierede stadium er for højt. Kilden til ansøgers estimat (Flannery et al. 2018 [24]) er baseret på data fra en amerikansk forsikringsdatabase, og det vurderes, at estimatet ikke er repræsentativt for praksis i Danmark. Medicinrådet ændrer frekvensen for månedlige ambulante besøg til 1.

Herudover anvender Medicinrådet ansøgers tilgang og antagelser vedrørende estimering af omkostninger forbundet med monitorering.

3.4.4 Bivirkningsomkostninger

Ansøger har inkluderet omkostninger til håndtering af behandlingsrelaterede uønskede hændelser af grad ≥ 3 , som forekom hos ≥ 5 % af patienterne i en af behandlingsarmene i EV-301-studiet, se Tabel 12 i afsnit 2.5. For enfortumab vedotin anvender ansøger data for ITT-sikkerhedspopulationen, og for vinflunin anvendes data for patienterne, der var præselekeret til vinflunin-subgruppen (DCO med 11,1-måneders median opfølgning).

Ansøger estimerer bivirkningsomkostningerne på baggrund af DRG-takster. De anvendte enhedsomkostninger forbundet med håndtering af bivirkninger i ansøgers analyse fremgår af Tabel 29 i bilag 9.7.

Ansøger estimerer de samlede omkostninger til håndtering af bivirkninger til at være ■■■■■ og ■■■■■ DKK for patienter behandlet med hhv. enfortumab vedotin og vinflunin. Omkostningerne er inkluderet som en engangsomkostning i modellens første cyklus.

Medicinerådets vurdering af bivirkningsomkostninger

Medicinerådet anvender ansøgers tilgang og antagelser vedrørende estimering af omkostninger forbundet med bivirkninger og bemærker, at omkostninger til bivirkninger har meget begrænset betydning for analysens resultat.

3.4.5 Efterfølgende behandlinger

I ITT-populationen i EV-301 modtog ca. 39,5 % og 42,0 % af patienterne behandling efter hhv. enfortumab vedotin og vinflunin, hvoraf paclitaxel var den hyppigste efterfølgende behandling (se Bilag 9.2). På den baggrund vurderer ansøger, at det er rimeligt at antage, at omkostningerne forbundet med efterfølgende behandling vil være sammenlignelige mellem enfortumab vedotin og vinflunin i dansk klinisk praksis. Disse omkostninger er derfor ikke inkluderet i ansøgers analyse.

Medicinerådets vurdering af efterfølgende behandlinger

Medicinerådet anvender ansøgers antagelser vedr. efterfølgende behandlinger, men vurderer, at der kan være en mindre gruppe af patienterne, der progredierer på behandling med enfortumab vedotin, som vil blive tilbudt vinflunin. Det er dog usikkert, hvor stor en andel dette vil gælde for, og denne efterfølgende behandling er derfor ikke inkluderet i Medicinerådets analyse.

3.4.6 Patientomkostninger

Ansøger inkluderer patientomkostninger relateret til besøg hos onkolog, ambulant besøg og infusion af hhv. enfortumab vedotin, som antages at vare 30 minutter, og vinflunin, som antages at vare 20 min. Herudover inkluderer ansøger patientomkostninger til indlæggelse, som antages at vare 72 timer og optræde med en frekvens på 0,14 og 0,36 gange om måneden for patienter behandlet med hhv. enfortumab vedotin og vinflunin.

Ansøger anvender en enhedsomkostning for patienttid på 182 DKK pr. time og transportomkostninger på 140 DKK pr. besøg, jf. Medicinerådets værdisætning af enhedsomkostninger [26].

Medicinerådets vurdering af patientomkostninger

Medicinerådet bemærker, at ansøger bruger en forældet takst for patienttid, men at det har en minimal indflydelse på analysen. Medicinerådet anvender ansøgers tilgang og antagelser til estimering af patientomkostninger.

3.5 Opsummering af ændringer fra ansøgers analyse til Medicinrådets hovedanalyse

Medicinrådet har foretaget ændringer til ansøgers oprindelige analyse, disse fremgår af Tabel 16.

Tabel 16. Forskelle mellem ansøgers analyse og Medicinrådets hovedanalyse

Antagelser	Ansøger	Medicinrådet	Henvisning
Parametriske funktioner for OS			Afsnit 2.4.2 ovenfor
Intervention:	Log-logistisk	Weibull	
Komparator:	Log-logistisk	Weibull	
Parametriske funktioner for PFS			Afsnit 2.4.3 ovenfor
Intervention:	Log-logistisk	Weibull	
Komparator:	Log-logistisk	Weibull	
Administrations- og monitoreringsomkostninger	Omkostninger ifm. administration og monitorering afregnet med DRG-taksten for 17MP98 (1.989 DKK)	Omkostninger ifbm. administration og monitorering afregnet med DRG-taksten for 11MP98 (1.550 DKK)	Afsnit 3.4.2 og afsnit 3.4.3
Administrations- og patientomkostninger	Månedlig frekvens af ambulante besøg er 3	Månedlig frekvens af ambulante besøg er 1	Afsnit 3.4.2 og afsnit 3.4.6

3.6 Resultater

3.6.1 Resultat af Medicinrådets hovedanalyse

I Medicinrådets hovedanalyse estimeres den gennemsnitlige QALY-gevinst pr. patient til 0,38 QALY (0,44 leveår), mens de inkrementelle omkostninger pr. patient er [REDACTED] DKK. Dermed bliver de inkrementelle omkostninger pr. vundet QALY (ICER) [REDACTED] QALY pr. DKK. Er analysen udført med AIP, bliver de inkrementelle omkostninger pr. patient ca. 313.390 DKK, hvilket resulterer i en ICER på ca. 827.316 DKK.

Resultaterne fra Medicinrådets hovedanalyse er præsenteret i Tabel 17. De inkrementelle omkostninger er primært drevet af lægemiddelomkostningerne til enfortumab vedotin, mens QALY-gevinsten primært drives af, at den gennemsnitlige levetid forlænges ved behandling med enfortumab vedotin sammenlignet med vinflunin.

Tabel 17. Resultatet af Medicinrådets hovedanalyse, diskonterede tal

	Enfortumab vedotin	Vinflunin	Forskel
Lægemedielomkostninger	■	■	■
Administrationsomkostninger	36.553	12.640	23.913
Bivirkningsomkostninger	1.771	5.113	-3.341
Monitoreringsomkostninger	76.880	56.912	19.968
Patientomkostninger	79.726	54.641	25.085
Totale omkostninger	■	■	■
Totale leveår	1,58	1,14	0,44
Totale QALY	1,19	0,81	0,38

Forskel i omkostninger pr. vundet leveår	Beregnet med AIP: 710.130
	Beregnet med SAIP: ■
Forskel i omkostninger pr. vundet QALY (ICER)	Beregnet med AIP: 827.316
	Beregnet med SAIP: ■

3.6.2 Medicinrådets følsomhedsanalyser

Deterministiske følsomhedsanalyser

Ansøger har udarbejdet en række følsomhedsanalyser, hvor effekten af variation i forskellige parametre undersøges. Medicinrådets præsenterer kun de følsomhedsanalyser, som vurderes at være relevante. Desuden vælger Medicinrådet af udføre:

- Følsomhedsanalyse, hvor data fra ITT-populationen i EV-301-studiet anvendes til at estimere OS, PFS og HRQoL.
- Følsomhedsanalyse, hvor funktionerne til at ekstrapolere OS varieres.
- Følsomhedsanalyse, hvor samlet HRQoL-data anvendes i PF-helbredsstadiet.
- Følsomhedsanalyse, hvor kropsvægt og højde fra den danske baggrundspopulation anvendes.

Følsomhedsanalyserne er præsenteret i Tabel 18.

Tabel 18. Resultatet af Medicinrådets følsomhedsanalyse sammenlignet med hovedanalysen, DKK

Parameter	Følsomhedsanalyse	Rationale	Inkrementelle QALY	Inkrementelle omkostninger (DKK)	ICER (+/- absolut forskel fra hovedanalysen)
Resultatet af hovedanalysen			0,38	■	■
Datagrundlag	Data (PFS, OS og HRQoL) fra ITT-populationen i EV-301-studiet anvendes.	Større stikprøvestørrelse sammenlignet med population præselekeret til vinflunin	0,30	■	■
Ekstrapolering af OS, enfortumab vedotin	Data ekstrapoleres med en eksponentiel funktion	Funktion med bedste statistiske fit	0,36	■	■
HRQoL, PF-helbredstilstand	Samme punktestimat anvendes for enfortumab vedotin og vinflunin (0,81)	Usikkerhed vedr. HRQoL-data	0,33	■	■
Kropsvægt og højde (BSA)	Ændres til at stemme med den danske baggrundspopulation (81,4 kg og 174,5 cm)	Usikkerhed vedr. BSA i dansk klinisk praksis	0,38	■	■

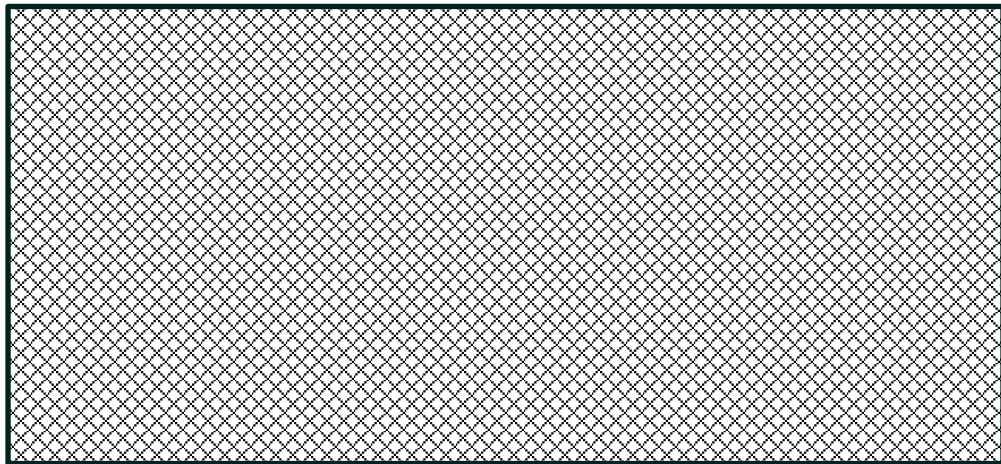
BSA = Body surface area (kropsfladeareal)



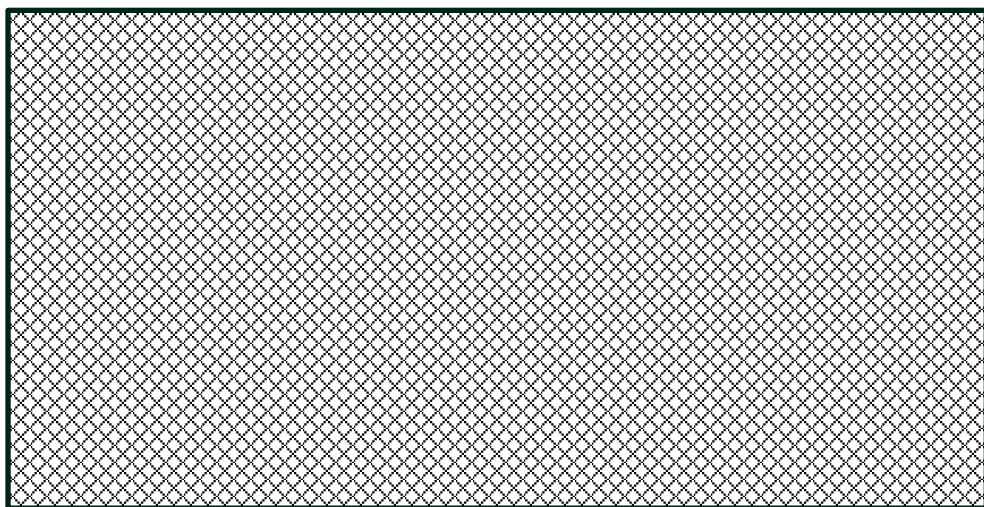
Probabilistisk følsomhedsanalyse

Ansøger har udført en probabilistisk følsomhedsanalyse (PSA). I en PSA benyttes sandsynlighedsfordelinger som input i modellen fremfor at benytte punktestimater. Modellens resultater simuleres et stort antal gange for at estimere den samlede usikkerhed for alle parametre på én gang. I ansøgers PSA inkluderes der blandt andet effekt, livskvalitet og omkostningsestimater. Den fulde liste over inkluderede parametre og sandsynlighedsfordelinger findes i bilag 9.8. Som udgangspunkt anvendes standardfejlen fra den respektive datakilde. For omkostningsestimaterne varieres det gennemsnitlige punktestimat med 10 %.

Resultaterne af PSA'en tilpasset Medicinrådets hovedanalyse kan ses i Figur 12 og Figur 13. Figur 13 præsenterer sandsynligheden for, at enfortumab vedotin vil være omkostningseffektiv for forskellige niveauer af betalingsvillighed pr. QALY baseret på resultaterne præsenteret i Figur 12.



Figur 12. Medicinrådets probabilistiske følsomhedsanalyse for sammenligningen mellem enfortumab vedotin og vinflunin



Figur 13. Forhold mellem betalingsvillighed (inkrementelle omkostninger pr. QALY) og sandsynlighed for, at enfortumab vedotin er omkostningseffektiv



I tolkningen af de præsenterede resultater er det vigtigt at pointere, at denne analyse udelukkende analyserer usikkerheden i parameterestimaterne. Analysen adresserer altså ikke usikkerheder såsom overførbareheden af EV-301-studiet til dansk praksis, forskelle i HRQoL i PF-helbredsstadiet og usikkerheden ved centrale effektestimater ved sammenligning mellem enfortumab vedotin og vinflunin. Da disse antagelser har helt central betydning for resultatet af den sundhedsøkonomiske analyse, bør resultaterne af PSA'en ses i sammenhæng med usikkerhederne i datagrundlaget.

Scenarieanalyse

Jf. Medicinrådets metodevejledning er det som udgangspunkt ikke tilstrækkeligt med en sundhedsøkonomisk analyse mellem den nye intervention (enfortumab vedotin) og komparator (vinflunin), hvis komparator ikke tidligere er vurderet og anbefalet af Medicinrådet. I sådanne tilfælde skal ansøger indsende en supplerende analyse mellem det nye lægemiddel og en komparator, der med rimelighed kan antages at være omkostningseffektiv fx best supportive care for at vurdere omkostningseffektiviteten af den nuværende standardbehandling. Virksomheden har ikke indleveret en sådan analyse. Som supplement til cost-utility-analysen mellem enfortumab og vinflunin har ansøger i stedet udarbejdet en scenarieanalyse, hvor lægemiddelomkostningerne for komparator er baseret på prisen for docetaxel og paclitaxel. I denne scenarieanalyse anvendes data fra ITT-populationen i EV-301-studiet.

Medicinrådets vurdering af ansøgers scenarieanalyse

Medicinrådet præsenterer ansøgers scenarieanalyse, hvor lægemiddelomkostningerne for docetaxel og paclitaxel anvendes, men hvor alle øvrige parametre fra hovedanalysen fastholdes. Resultatet af analysen er en ICER på ca. ■■■ mio. DKK pr. QALY. Scenarieanalysen belyser den hypotetiske omkostningseffektivitet af enfortumab vedotin over for komparatorer, som anvendes til indikationen i andre lande, og som er forbundet med relativt lave lægemiddelomkostninger (og dermed med rimelighed kan antages at være omkostningseffektive).

4. Budgetkonsekvenser

4.1 Estimat af patientantal og markedsandel

Ansøger antager, at der vil være ca. 48 patienter om året, der ved anbefaling vil være kandidater til behandling med enfortumab vedotin, og at markedsoptaget vil være 100 % i år 1 til 5.

Medicinrådets vurdering af ansøgers budgetkonsekvensanalyse

Medicinrådet anvender ansøgers tilgang til budgetkonsekvensanalysen.



Tabel 19. Medicinrådets estimater af antal nye patienter pr. år, der forventes at starte på behandling med enfortumab vedotin eller vinflunin, hvis enfortumab vedotin hhv. anbefales og ikke anbefales af Medicinrådet

	År 1	År 2	År 3	År 4	År 5
Anbefales					
Enfortumab vedotin	48	48	48	48	48
Vinflunin	0	0	0	0	0
Anbefales ikke					
Enfortumab vedotin	0	0	0	0	0
Vinflunin	48	48	48	48	48

4.2 Resultat af budgetkonsekvensanalysen

Medicinrådet estimerer, at anvendelse af enfortumab vedotin vil resultere i budgetkonsekvenser på ca. [REDACTED] DKK i år 5. Resultatet er præsenteret i Tabel 20.

Er analysen udført med AIP, bliver budgetkonsekvenserne ca. 13,9 mio. DKK i år 5.

Tabel 20. Medicinrådets analyse af totale budgetkonsekvenser, mio. DKK, ikke-diskonterede tal

	År 1	År 2	År 3	År 4	År 5
Anbefales	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
Anbefales ikke	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
Totale budgetkonsekvenser	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]



5. Diskussion

Vurderingen er baseret på data fra studiet EV-301, som er et fase III-forsøg med to behandlingsarme. I alt blev 608 patienter randomiseret 1:1 til at modtage enten enfortumab vedotin eller én af de følgende behandlinger: paclitaxel, docetaxel eller vinflunin, hvoraf vinflunin er den komparator, der bedst afspejler dansk praksis

Ved en median opfølgningstid på 23,8 mdr. var 444 (73 %) af patienterne i den samlede ITT-population døde. Patienter præselektet til vinflunin og behandlet med enfortumab vedotin havde en median OS på 12,81 mdr. [11,0; 14,9] mod 9,46 mdr. [8,3; 10,3] for vinflunin (HR: 0,75 [0,51; 1,09]). I ITT-populationen havde patienter behandlet med enfortumab vedotin en median OS på 12,91 mdr. [11,0; 14,9] mod 8,94 mdr. [8,3; 10,3] for kemoterapi (HR: 0,70 [0,58; 0,85]), og den absolutte forskel i overlevelse var ca. 8,4 %-point til enfortumab vedotins fordel.

Der var ikke statistisk signifikant forskel på antallet af grad ≥ 3 hændelser, alvorlige hændelser eller hændelser, som medførte behandlingsophør, hverken mellem enfortumab vedotin og vinflunin eller mellem enfortumab vedotin og kemoterapi. Dog sås der en tendens mod mere toksicitet ved vinflunin-behandling end ved behandling med enfortumab vedotin.

Omkostningseffektivitet

Medicinrådet estimerer, at behandling med enfortumab vedotin – sammenlignet med vinflunin – giver en gennemsnitlig QALY-gevinst på 0,38 QALY (0,44 leveår) og en meromkostning på ca. [redacted] DKK. Dette er svarende til en inkrementel omkostningseffektivitetsratio (ICER) på ca. [redacted] DKK pr. vundet QALY. Der er usikkerhed forbundet med at anvende data for populationen præselektet til vinflunin, da den mindre stikprøvestørrelse mindsker estimatpræcisionen. I en følsomhedsanalyse, hvor effekt- og HRQoL-data for ITT-populationen anvendes, øges ICER-estimatet til ca. [redacted] DKK pr. QALY.

Resultaterne er behæftet med usikkerheder, herunder særligt ekstrapolering af overlevelsedata fra EV-301-studiet, hvor Medicinrådet i hovedanalysen har valgt Weibull-fordelingen for både enfortumab vedotin og vinflunin baseret på klinisk plausibilitet og statistisk fit. Disse usikkerheder er blevet undersøgt ved udarbejdelse af en række deterministiske følsomhedsanalyser. Når OS-data for enfortumab vedotin ekstrapoleres med den funktion, som har det bedste statistiske fit på data, estimeres ICER at være ca. [redacted] DKK pr. QALY. Foruden valget af funktion til at ekstrapolere studiedata er der også usikkerheder forbundet med at estimere patienternes helbredsrelaterede livskvalitet (HRQoL). I en følsomhedsanalyse, hvor der anvendes samlet populationsvægtet EQ-5D-5L-data i PF-helbredsstadiet (fremfor behandlingsspecifikt data), estimeres ICER at være ca. [redacted] DKK pr. QALY.

Øvrige overvejelser

Vinflunin anvendes aktuelt efter svigt af platinbaseret kemoterapi og immunterapi, mens markedsføringstilladelsen kun foreskriver svigt af tidligere platinbaseret kemoterapi. Fase III-studiet for vinflunin er udført, før immunterapi blev en del af



behandlingsalgoritmen [27]. Enfortumab vedotin må derfor betragtes som den 2./3. linjebehandling der, i forhold til den aktuelle behandlingsalgoritme, er mest solid evidens for.



6. Referencer

1. Medicinrådet. Medicinrådets anbefaling vedr. enfortumab vedotin til behandling af fremskreden urotelialkræft efter forudgående behandling med en PD-1/-L1-hæmmer og platinbaseret kemoterapi - version 1.0 [internet]. 2022 [citeret 15. april 2024]. Tilgængelig fra: <https://medicinraadet.dk/anbefalinger-og-vejledninger/laegemidler-og-indikationsudvidelser/e/enfortumab-vedotin-padcev-blaerekraeft-revurdering>
2. Omland LH, Lindberg H, Carus A, Als AB, Jensen NV, Taarnhøj GA, et al. Real-world Treatment Patterns and Overall Survival in Locally Advanced and Metastatic Urothelial Tract Cancer Patients Treated with Chemotherapy in Denmark in the Preimmunotherapy Era: A Nationwide, Population-based Study. *Eur Urol Open Sci.* 2021;24:1–8.
3. Dansk Blærecancer Gruppe. Nationale kliniske retningslinier for behandling af blæretumorer i Danmark. 2020.
4. Powles T, Park SH, Voog E, Caserta C, Valderrama BP, Gurney H, et al. Avelumab Maintenance Therapy for Advanced or Metastatic Urothelial Carcinoma. *New England Journal of Medicine.* 2020;383(13):1218–30.
5. Balar A V, Castellano D, O'Donnell PH, Grivas P, Vuky J, Powles T, et al. First-line pembrolizumab in cisplatin-ineligible patients with locally advanced and unresectable or metastatic urothelial cancer (KEYNOTE-052): a multicentre, single-arm, phase 2 study. *Lancet Oncol.* 2017;18(11):1483–92.
6. Balar A V, Galsky MD, Rosenberg JE, Powles T, Petrylak DP, Bellmunt J, et al. Atezolizumab as first-line treatment in cisplatin-ineligible patients with locally advanced and metastatic urothelial carcinoma: a single-arm, multicentre, phase 2 trial. *The Lancet.* 2017;389(10064):67–76.
7. Bellmunt J, de Wit R, Vaughn DJ, Fradet Y, Lee J-L, Fong L, et al. Pembrolizumab as Second-Line Therapy for Advanced Urothelial Carcinoma. *New England Journal of Medicine.* 2017;376(11):1015–26.
8. Rosenberg JE, Hoffman-Censits J, Powles T, Van Der Heijden MS, Balar A V., Necchi A, et al. Atezolizumab in patients with locally advanced and metastatic urothelial carcinoma who have progressed following treatment with platinum-based chemotherapy: A single-arm, multicentre, phase 2 trial. *The Lancet.* 2016;387(10031):1909–20.
9. Sharma P, Callahan MK, Bono P, Kim J, Spiliopoulou P, Calvo E, et al. Nivolumab monotherapy in recurrent metastatic urothelial carcinoma (CheckMate 032): a multicentre, open-label, two-stage, multi-arm, phase 1/2 trial. *Lancet Oncol.* 2016;17(11):1590–8.



10. Sharma P, Retz M, Siefker-Radtke A, Baron A, Necchi A, Bedke J, et al. Nivolumab in metastatic urothelial carcinoma after platinum therapy (CheckMate 275): a multicentre, single-arm, phase 2 trial. *Lancet Oncol.* 2017;18(3):312–22.
11. DaBlaCa. Nationale kliniske retningslinier for behandling af blæretumorer i Danmark [internet]. 2020 [citeret 25. april 2022]. Tilgængelig fra: <http://www.skejby.net/DaBlaCa-web/DaBlaCaWEB.htm>
12. DaBlaCa. Behandling og opfølgning af T4b og metastatisk blærekræft [internet]. 2022 [citeret 16. april 2024]. Tilgængelig fra: https://www.dmcg.dk/siteassets/kliniske-retningslinjer---skabeloner-og-vejledninger/kliniske-retningslinjer-opdelt-pa-dmcg/dablaca/dablaca_t4b_metastatisk_v1.3_admgodk130423.pdf
13. Powles T, Rosenberg JE, Sonpavde GP, Loriot Y, Durán I, Lee J-L, et al. Enfortumab Vedotin in Previously Treated Advanced Urothelial Carcinoma. *New England Journal of Medicine.* 2021;384(12):1125–35.
14. Rosenberg JE, Powles T, Sonpavde GP, Loriot Y, Duran I, Lee JL, et al. EV-301 long-term outcomes: 24-month findings from the phase III trial of enfortumab vedotin versus chemotherapy in patients with previously treated advanced urothelial carcinoma. *Annals of Oncology.* 2023;34(11):1047–54.
15. European Medicines Agency (EMA). Assessment report - Enfortumab vedotin, Padcev (EMA/H/C/005392/0000). 2022;31(February).
16. Powles T, Valderrama BP, Gupta S, Bedke J, Kikuchi E, Hoffman-Censits J, et al. Enfortumab Vedotin and Pembrolizumab in Untreated Advanced Urothelial Cancer. *New England Journal of Medicine.* 2024;390(10):875–88.
17. Sundhedsstyrelsen. Danskernes sundhed - Den Nationale Sundhedsprofil 2021. 2022.
18. Bellmunt J, Choueiri TK, Fougerey R, Schutz FAB, Salhi Y, Winquist E, et al. Prognostic Factors in Patients With Advanced Transitional Cell Carcinoma of the Urothelial Tract Experiencing Treatment Failure With Platinum-Containing Regimens. *Journal of Clinical Oncology.* 2010;28(11):1850–5.
19. Bedard G, Zeng L, Zhang L, Lauzon N, Holden L, Tsao M, et al. Minimal important differences in the EORTC QLQ-C30 in patients with advanced cancer. *Asia Pac J Clin Oncol.* 2014;10(2):109–17.
20. Musoro JZ, Coens C, Fiteni F, Katarzyna P, Cardoso F, Russell NS, et al. Minimally important differences for interpreting EORTC QLQ-C30 scores in patients with advanced breast cancer. *JNCI Cancer Spectr.* 2019;3(3):1–7.
21. Jensen CE, Sørensen SS, Gudex C, Jensen MB, Pedersen KM, Ehlers LH. The Danish EQ-5D-5L Value Set: A Hybrid Model Using cTTO and DCE Data. *Appl Health Econ Health Policy.* 2021;19(4):579–91.



22. Jensen CE, Sørensen SS, Gudex C, Jensen MB, Pedersen KM, Ehlers LH. The Danish EQ-5D-5L Value Set: A Hybrid Model Using cTTO and DCE Data. *Appl Health Econ Health Policy*. 2021;19(4):579–91.
23. Medicinrådet. Medicinrådets metodevejledning for vurdering af nye lægemidler [internet]. 2021 [citeret 18. november 2022]. Tilgængelig fra: https://medicinraadet.dk/media/5nvplk03/efter-1-januar-2021_medicin%C3%A5dets-metodevejledning-for-vurdering-af-nye-l%C3%A6gemidler-vers-1-0_adlegacy.pdf
24. Sundhedsdatastyrelsen. DRG-takster 2023. sundhedsdatastyrelsen.dk.
25. Flannery K, Cao X, He J, Zhong Y, Shah AY, Kamat AM. Survival Rates and Health Care Costs for Patients With Advanced Bladder Cancer Treated and Untreated With Chemotherapy. *Clin Genitourin Cancer*. 2018;16(4):e909–17.
26. Medicinrådet. Værdisætning af enhedsomkostninger [internet]. 2022 [citeret 6. april 2022]. Tilgængelig fra: https://medicinraadet.dk/media/aunbprvq/v%C3%A6rdis%C3%A6tning-af-enhedsomkostninger-vers-1-6_adlegacy.pdf
27. Bellmunt J, Théodore C, Demkov T, Komyakov B, Sengelov L, Daugaard G, et al. Phase III Trial of Vinflunine Plus Best Supportive Care Compared With Best Supportive Care Alone After a Platinum-Containing Regimen in Patients With Advanced Transitional Cell Carcinoma of the Urothelial Tract. *Journal of Clinical Oncology*. 2009;27(27):4454–61.
28. G-BA. Enfortumab Vedotin - Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V - Behandlung des fortgeschrittenen oder metastasierten Urothelkarzinoms nach vorheriger platinhaltiger Chemotherapie sowie PD-(L)1-Inhibitor [internet]. 2022 [citeret 2. juli 2024]. Tilgængelig fra: https://www.g-ba.de/downloads/92-975-5803/2022_05_24_Modul_4A_Enfortumab_Vedotin.pdf



7. Sammensætning af fagudvalg

Medicinrådets fagudvalg vedrørende blære- og urotelialkræft

Formand

Andreas Carus
Overlæge, klinisk lektor

Indstillet af

Lægevidenskabelige Selskaber og Dansk Selskab for
Klinisk Onkologi

Medlemmer

Knud Fabrin
Uddannelsesansvarlig overlæge

Region Nordjylland

Erik Hansen
Afdelingslæge

Region Midtjylland

Niels Viggo Jensen
Overlæge

Region Syddanmark

Dorthe Yakymenko
Afdelingslæge

Region Sjælland

Line Hammer Dohn
Overlæge

Region Hovedstaden

Mette Pernille Donsmark
Farmaceut

Dansk Selskab for Sygehusapoteksledelse

Stig Ejdrup Andersen
Ledende overlæge

Dansk Selskab for Klinisk Farmakologi

Amy Patel
Afdelingslæge

Dansk Urologisk Selskab

Helle Hughson
Sygeplejerske

Dansk Sygepleje Selskab

Poul Johnsen
Patient/patientrepræsentant

Danske Patienter



8. Versionslog

Version	Dato	Ændring
2.0	28. august 2024	Revurdering godkendt af Medicinrådet.
1.0	28. september 2022	Godkendt af Medicinrådet.



9. Bilag

9.1 Studiekarakteristika

Tabel 21. Studiekarakteristika for EV-301

EV-301 (NCT03474107)	
Formål	At sammenligne effekt og sikkerhed af enfortumab vedotin over for kemoterapi (docetaxel, paclitaxel eller vinflunin) i patienter med fremskreden urotelialkræft
Publikationer – titel, forfatter, tidsskrift, årstal	Enfortumab Vedotin in Previously Treated Advanced Urothelial Carcinoma, Powles et al. N Engl J Med 2021 [13]
Studietype og -design	Randomiseret kontrolleret fase III-forsøg. Multinationalt og <i>open-label</i> . Overkrydsning var tilladt efter effekt interimanalyse (den 15. juli 2020).
Antal patienter	I alt 608 patienter fordelt på 191 centre i 19 lande blev randomiseret til enfortumab vedotin (n = 301) eller kemoterapi (n = 307). Tre danske centre deltog (Herlev, Rigshospitalet og Odense). I gruppen præselekeret til vinflunin blev n = 73 randomiseret til enfortumab vedotin, og n = 75 blev randomiseret til vinflunin.
Primære ind- og eksklusionskriterier	<p>Inklusion:</p> <ul style="list-style-type: none">• Voksne patienter med histologisk eller cytologisk bekræftet urotelialkarcinom eller karcinom med blandet histologi.• Patienter med radiologisk bekræftet progression eller relaps hhv. efter eller under behandling med en PD-1/L-1-hæmmer.• Patienter, som har modtaget én tidligere systemisk behandling indeholdende enten cisplatin eller carboplatin. Hvis behandling med platinbaseret kemoterapi forekom i adjuvant setting, skulle progression være forekommet ≤ 12 mdr. efter behandlingsophør.• Patienter med radiologisk bekræftet metastatisk eller lokalavanceret sygdom ved baseline.• Patienter med ECOG-performance status 0 eller 1.• Patienter, som samtykkede til ikke at deltage i andre interventionelle studier under pågående behandling i EV-301.• Patienter, mænd og kvinder (med reproduktivt potentiale), som samtykkede til anvendelse af prævention/kontraceptiva. Ydermere kvinder, som samtykkede til at afstå fra amning, og mænd, som samtykkede til at afstå fra sæddonation. <p>Laboratorieværdier ved baseline:</p> <ol style="list-style-type: none">a. Antal neutrofile $\geq 1.500/\text{mm}^3$b. Antal blodplader $\geq 100 \times 109/\text{L}$



**EV-301
(NCT03474107)**

- c. Serum total bilirubin $\leq 1.5 \times$ øvre normale grænseværdi eller $\leq 3 \times$ øvre normale grænseværdi for patienter med Gilbert-Meulengrachts syndrom.
- d. Kreatininclearance ≥ 30 mL/min. estimeret jf. lokal standard eller målt som estimeret glomerulær filtrationsrate (eGFR).
- e. Alanin aminotransferase (ALT) og aspartat aminotransferase (AST) $\leq 2,5 \times$ øvre normale grænseværdi eller $\leq 3 \times$ øvre normale grænseværdi for patienter med levermetastaser.

Eksklusion:

- Patienter, hvis lokalavancerede sygdom kunne opereres med kurativt sigte.
- Patienter med neuropati (sensorisk eller motorisk) grad ≥ 2 .
- Patienter med aktive metastaser i centralnervesystemet.
- Patienter med pågående toksicitet (grad ≥ 2) fra tidligere behandling (systemisk, stråle eller kirurgisk behandling). Alopecia var undtaget. Patienter med immunterapi-relateret hypothyroidisme eller panhypopituitarisme grad ≤ 2 kunne indrulleres, hvis tilstanden var velkontrolleret med stabil hormonerstatningsterapi.
- Patienter, som tidligere var behandlet med enfortumab vedotin eller andre monomethyl auristatin E-baserede antistof-konjugater.
- Patienter, som tidligere var behandlet med alle tre kemoterapeutika i komparatorarmen (alle som er godkendte til indikationen i den pågældende region).
- Patienter, som havde modtaget mere end én tidligere kemoterapeutisk behandling, dog tillades skift mellem carboplatin og cisplatin.
- Patienter, som havde eller havde haft anden kræftsygdom < 3 år før første administration af et lægemiddel i EV-301.
- Patienter i pågående antimikrobiel behandling. Rutinemæssig profylaktisk behandling var tilladt.
- Patienter med hepatitis B, aktiv hepatitis C eller HIV-infektion.
- Patienter med visse kardiovaskulære risikofaktorer/komorbiditeter, herunder ustabil angina pectoris, tidligere hjerneblødning og hjerteinsufficiens.
- Patienter, som havde modtaget stråleterapi eller var kirurgisk behandlede < 4 uger før første administration af intervention eller komparator.
- Patienter, hvis tidligere systemiske onkologiske behandling ikke var afsluttet < 2 uger før første administration af intervention eller komparator.
- Patienter med kendt overfølsomhed over for enfortumab vedotin, over for biologiske præparater produceret i *Chinese hamster ovary (CHO)* celler eller over for paclitaxel, docetaxel eller vinflunin (eller et af hjælpestofferne i disse formuleringer).
- Patienter med keratitis.
- Patienter med diabetes, som ikke var velkontrolleret < 3 måneder op til behandlingsstart. 'Velkontrolleret' defineres som hæmoglobin A1C



**EV-301
(NCT03474107)**

(HbA1c) $\geq 8\%$ eller HbA1c mellem 7 og $< 8\%$ med tilhørende diabetesymptomer (polyuri eller polydipsi).

- Patienter med andre underliggende sygdomme, som forventes at forringe deltagerens tolerabilitet af den planlagte behandling og opfølgning.

Treatment switching extension-studie

Patienter kunne indgå i et *treatment switching extension*-studie (overkrydsning fra kemoterapi til enfortumab vedotin), hvis de efter ophør med behandling fortsat opfyldte ind- og eksklusionskriterierne ovenfor og ikke var påbegyndt anden onkologisk behandling samt ikke var blevet diagnosticeret med en anden kræftsygdom.

Intervention	Enfortumab vedotin Dosering: 1,25 mg/kg (maksimalt 125 mg for patienter ≥ 100 kg) som i.v. infusion over 30 minutter. Gives på dag 1, 8 og 15 i 28-dages cyklusser.
Komparator(er)	Kemoterapi (vinflunin, docetaxel eller paclitaxel) Dosering: vinflunin: 320 mg/m ² , docetaxel: 75 mg/m ² , paclitaxel: 175 mg/m ² . Alle som i.v. infusion over hhv. 1 time, 20 minutter og 3 timer. Alle i en 21-dages cyklus.
Opfølgningstid	Studiet bestod af tre faser: screening, behandling og follow-up. Screening fandt sted 28 dage før randomisering. Behandling blev administreret i 28- eller 21-dages cyklusser for hhv. enfortumab vedotin og kemoterapi. Radiologiske undersøgelser blev foretaget ved baseline og derpå hver 8. uge. Undersøgelserne fortsatte indtil radiologisk progression, indtil ophørskriterier blev mødt eller indtil studiets afslutning. Patienter, som ophørte behandling, blev forsat scannet hver 8. uge indtil progression eller igangsættelse af anden onkologisk behandling. Scintigrafi blev foretaget ved screening og derpå hver 8. uge hos positive patienter. Hjernescanninger blev foretaget på klinisk indikation ved baseline og i det videre forløb. Der er data fra to DCO: den 15. juli 2020, hvori der er 11,1 måneders median opfølgning og den 30. juli 2021, hvori der er 23,8 måneders median opfølgning. Se afsnit 2.2.1.
Endepunkter	Det primære endepunkt var overlevelse (OS). Sekundære endepunkter inkluderede progressionsfri overlevelse (PFS), objektiv responsrate (ORR), varighed af respons (DoR), <i>disease control rate</i> helbredsrelateret livskvalitet samt sikkerhed, herunder uønskede hændelser og behandlingsophør grundet uønskede hændelser.
Analysemetode	Analyser er foretaget i henhold til ITT-princippet. Kaplan-Meier-estimatoren blev anvendt til at estimere OS, PFS og DoR, og en stratificeret <i>log-rank</i> -test blev anvendt i sammenligningerne mellem



EV-301 (NCT03474107)

intervention og komparator. En stratificeret *Cox proportional hazards*-model blev anvendt til at estimere HR for OS og PFS.

Subgruppe-analyser

A priori-subgruppeanalyser inkluderede følgende parametre: alder, køn, geografisk region, ECOG-performance status score, præselektet kemoterapi m.m.

9.2 Efterfølgende behandlinger

Tabel 22 nedenfor viser fordelingen af efterfølgende behandlinger baseret på et data-cut fra 27. januar 2022.

Tabel 22. Efterfølgende behandlinger EV-301

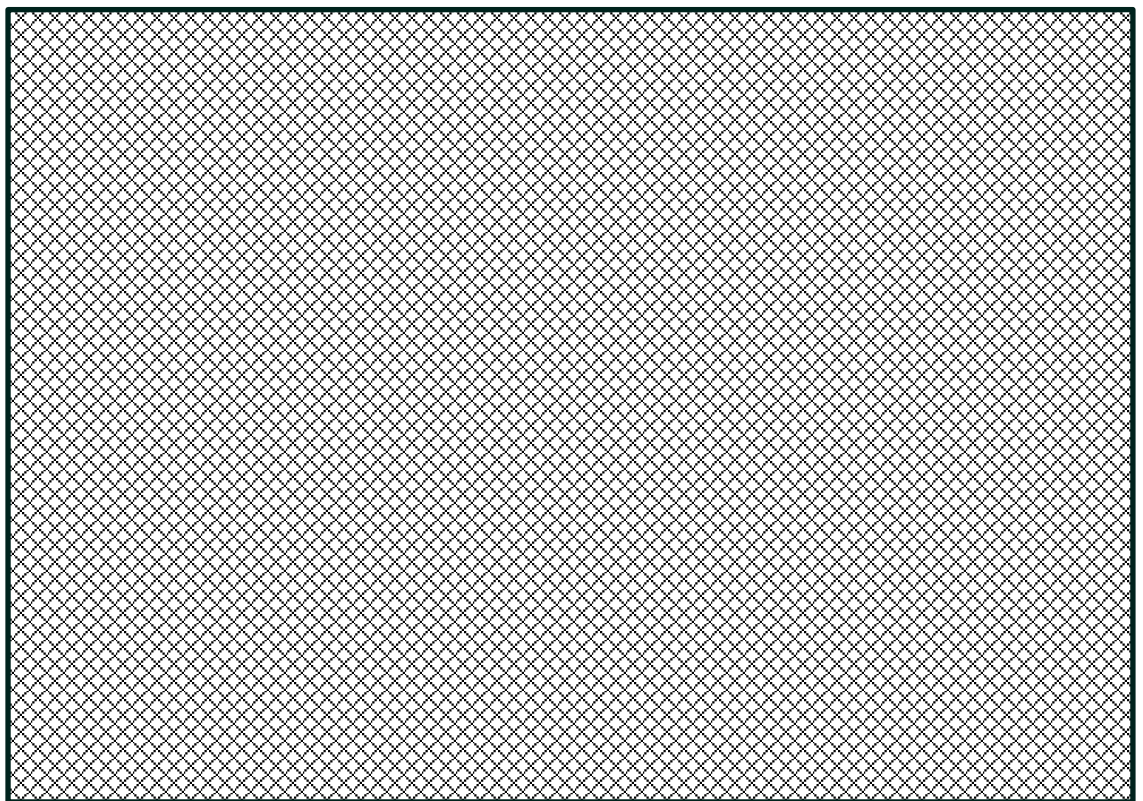
Behandling	Enfortumab vedotin (N = 301), n (%)	Kemoterapi (N = 307), n (%)
Alle patienter med mindst én efterfølgende systemisk kræftbehandling	119 (39,5)	129 (42,0)
■	■	■
■	■	■
■	■	■
Enfortumab vedotin	■	18 (5,9)
■	■	■
■	■	■
■	■	■
■	■	■
■	■	■
■	■	■
■	■	■
■	■	■
■	■	■



Behandling	Enfortumab vedotin (N = 301), n (%)	Kemoterapi (N = 307), n (%)
■	■	■
■	■	■

Der er kun listet specifikke behandlinger som mindst 5 patienter modtog på tværs af de to arme. *ikke nærmere defineret.

9.3 Subgruppe analyse for overlevelse (23,8 mdrs. median opfølgning) [14]



9.4 Uønskede hændelser uanset alvorlighed

Tabel 23. Uønskede hændelser observeret i EV-301

	Den samlede sikkerhedspopulation		Sikkerhedspopulation for subgruppen præselekeret til vinflunin	
	Enfortumab vedotin (n = 296) n (%)	Kemoterapi (n = 291) n (%)	Enfortumab vedotin (n = 71) n (%)	Vinflunin (n = 75) n (%)
Alle uønskede hændelser ¹	278 (93,9)	267 (91,8)	■	■



	Den samlede sikkerhedspopulation		Sikkerhedspopulation for subgruppen præselekeret til vinflunin	
Alopecia	134 (45,3)	106 (36,4)	■	■
Perifer sensorisk neuropati	100 (33,8)	62 (21,3)	■	■
Pruritus	95 (32,1)	13 (4,5)	■	■
Udmattelse	92 (31,1)	66 (22,7)	■	■
Nedsat appetit	91 (30,7)	68 (23,4)	■	■
Diarré	72 (24,3)	48 (16,5)	■	■
Dysgeusi	72 (24,3)	21 (7,2)	■	■
Kvalme	67 (22,6)	63 (21,6)	■	■
Makulopapulært eksem	48 (16,2)	5 (1,7)	■	■
Eksem	45 (15,2)	11 (3,8)	■	■
Xerosis	42 (14,2)	2 (0,7)	■	■
Forstoppelse	37 (12,5)	48 (16,5)	■	■
Vægttab	35 (11,8)	11 (3,8)	■	■
Anæmi	34 (11,5)	59 (20,3)	■	■
Asteni	31 (10,5)	32 (11,0)	■	■
Nedsat antal neutrofile	32 (11,0)	49 (16,8)	■	■
Opkast	26 (8,8)	31 (10,7)	■	■
Nedsat antal hvide blodlegemer	16 (5,4)	31 (10,7)	■	■
Tåreflåd	IR	IR	■	■
Mavesmerter	IR	IR	■	■
Xerostomi	IR	IR	■	■
Forringet almen tilstand	IR	IR	■	■
Feber	IR	IR	■	■



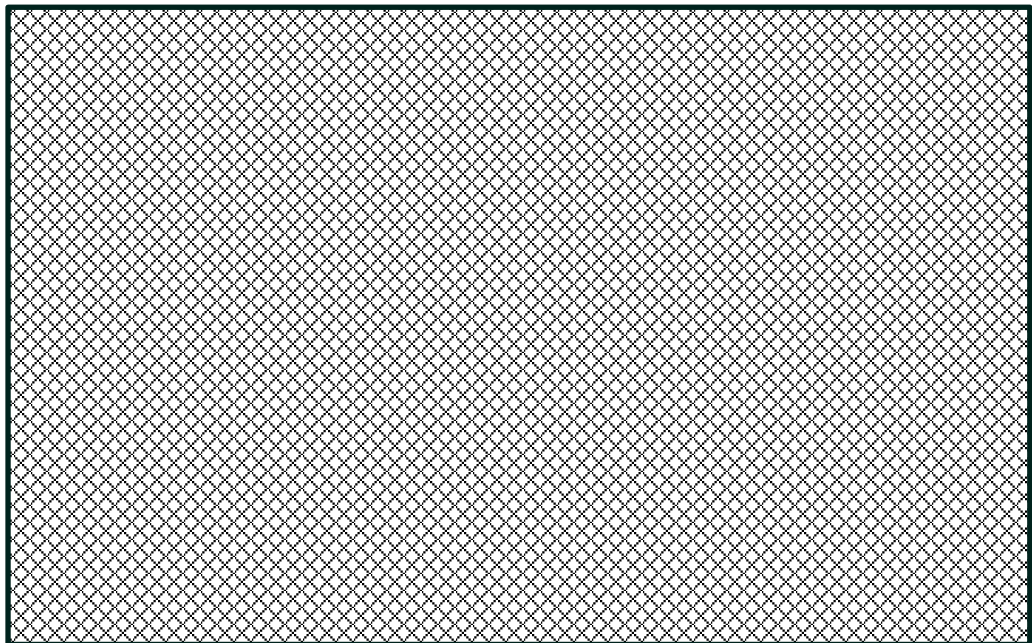
	Den samlede sikkerhedspopulation		Sikkerhedspopulation for subgruppen præselekeret til vinflunin	
Conjunktivitis	IR	IR	■	■
Rygsmarter	IR	IR	■	■
Muskelsmerter	IR	IR	■	■
Perifer neuropati	IR	IR	■	■
Psykiatrisk lidelse	IR	IR	■	■

Estimer for sikkerhed er baseret på data fra patienter, der har modtaget mindst én dosis af intervention eller komparator. Data stammer fra DCO med 11,1 mdrs. median opfølgning. Tabellen viser behandlingsrelaterede hændelser uanset grad.

¹ For ITT-populationen vises hændelser, som er *treatment-related*, mens der for gruppen præselekeret til vinflunin vises hændelser, som er *treatment-emergent*. Der er kun medtaget hændelser, som er forekommet hos $\geq 10\%$ af patienterne i mindst én af behandlingsarmene.

9.5 Ekstrapolerede kurver

9.5.1 Ekstrapolerede OS-kurver for enfortumab vedotin og vinflunin

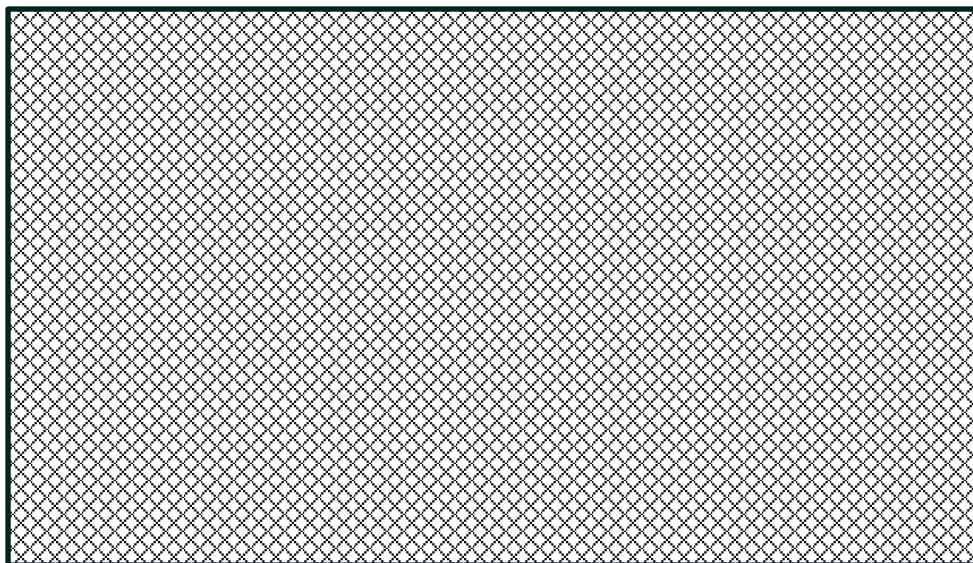


Figur 14. Samlet overlevelse (OS) enfortumab vedotin (patienter præselekeret til vinflunin). De ekstrapolerede kurver er *half-cycle corrected* og justeret for baggrunds dødeligheden (data fra EV-301-studiet, DCO med 23,8 mdrs. median opfølgning)



Tabel 24. De estimerede OS-rater ved brug af forskellige parametriske modeller for enfortumab vedotin (patienter præselekeret til vinflunin) (half-cycle corrected og justeret for baggrundsdødeligheden, DCO med 23,8 mdrs. median opfølgning)

	1 år	2 år	3 år	5 år	10 år	Gennemsnit (måneder)
Ekspontiel	55,1%	29,6%	15,9%	4,6%	0,2%	20,3
Weibull	54,7%	30,1%	16,8%	5,3%	0,3%	20,8
Log-logistisk	52,4%	31,4%	21,7%	12,8%	5,9%	32,5
Lognormal	51,7%	32,4%	22,8%	13,4%	5,5%	31,7
Gompertz	52,8%	31,7%	21,6%	12,9%	7,7%	36,5
Generalised gamma	52,3%	31,7%	21,3%	11,4%	3,7%	27,9



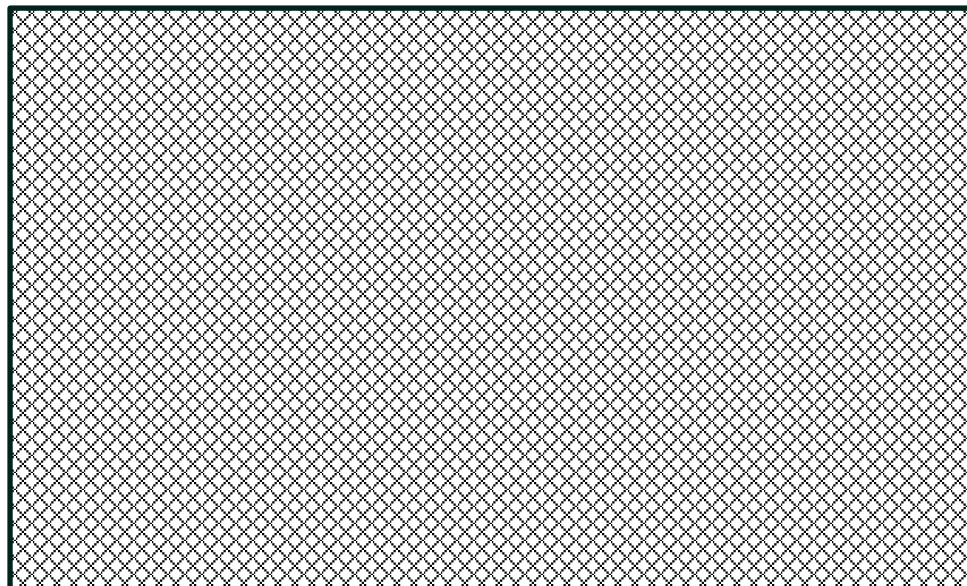
Figur 15. Samlet overlevelse (OS) vinflunin. De ekstrapolerede kurver er *half-cycle corrected* og justeret for baggrundsdødeligheden (data fra EV-301-studiet, DCO med 23,8 mdrs. median opfølgning)



Tabel 25. De estimerede OS-rater ved brug af forskellige parametriske modeller for vinflunin (half-cycle corrected og justeret for baggrunds dødeligheden, DCO med 23,8 mdrs. median opfølgning)

	1 år	2 år	3 år	5 år	10 år	Gennemsnit (måneder)
Ekspontiel	45,0%	19,6%	8,5%	1,6%	0,0%	15,4
Weibull	46,1%	18,0%	6,7%	0,8%	0,0%	14,9
Log-logistisk	43,0%	20,2%	11,9%	5,8%	2,1%	20,4
Lognormal	42,9%	21,9%	13,2%	6,1%	1,7%	19,8
Gompertz	45,1%	19,5%	8,3%	1,5%	0,0%	15,3
Generalised gamma	44,6%	18,9%	8,5%	2,0%	0,1%	15,7

9.5.2 Ekstrapolerede PFS-kurver for enfortumab vedotin og vinflunin

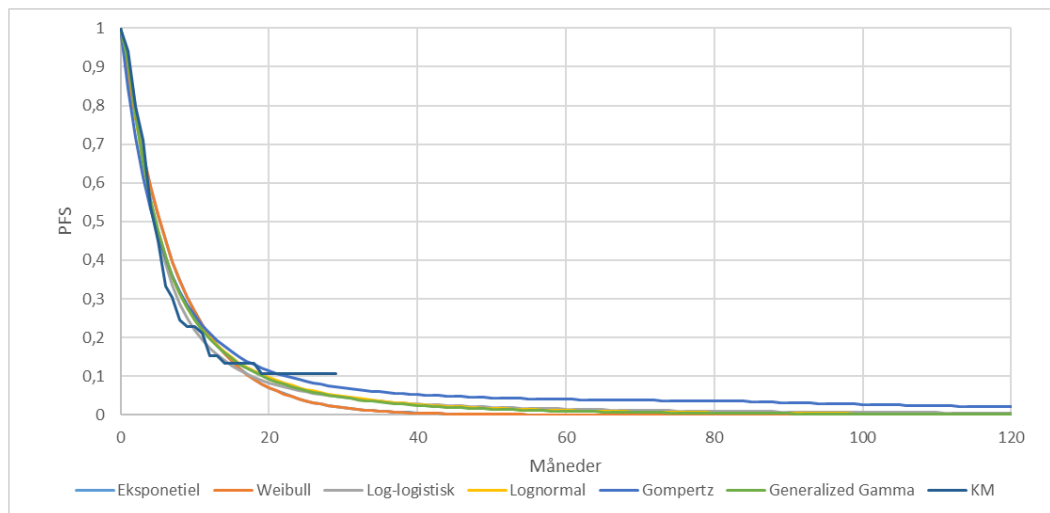


Figur 16. Progressionsfri overlevelse (PFS) enfortumab vedotin (patienter præselekeret til vinflunin). De ekstrapolerede kurver er *half-cycle corrected* og justeret for baggrunds dødeligheden (data fra EV-301-studiet, DCO med 23,8 mdrs. median opfølgning)



Tabel 26. De estimerede PFS-rater ved brug af forskellige parametriske modeller for enfortumab vedotin (patienter præselekeret til vinflunin) (half-cycle corrected og justeret for baggrunds dødeligheden, DCO med 23,8 mdrs. median opfølgning)

	1 år	2 år	3 år	5 år	10 år	Gennemsnit (måned)
Ekspontiel	31,4%	9,3%	2,8%	0,2%	0,0%	10,9
Weibull	31,4%	10,0%	3,3%	0,4%	0,0%	11,1
Log-logistisk	26,4%	11,0%	6,3%	3,0%	1,1%	13,7
Lognormal	28,7%	12,1%	6,4%	2,5%	0,5%	12,8
Gompertz	29,8%	16,3%	12,3%	10,1%	5,9%	25,0
Generalized Gamma	28,9%	14,4%	9,1%	4,9%	1,9%	16,7



Figur 17. Progressionsfri overlevelse (PFS) vinflunin. De ekstrapolerede kurver er *half-cycle corrected* og justeret for baggrunds dødeligheden (data fra EV-301-studiet, DCO med 23,8 mdrs. median opfølgning)



Tabel 27. De estimerede PFS-rater ved brug af forskellige parametriske modeller for vinflunin (half-cycle corrected og justeret for baggrunds dødeligheden, DCO med 23,8 mdrs. median opfølgning)

	1 år	2 år	3 år	5 år	10 år	Gennemsnit (måneder)
Ekspontiel	21,9%	4,5%	0,9%	0,2%	0,0%	0,0%
Weibull	21,9%	4,4%	0,9%	0,2%	0,0%	0,0%
Log-logistisk	18,3%	6,5%	3,5%	2,2%	1,5%	1,1%
Lognormal	20,9%	7,4%	3,5%	1,9%	1,1%	0,7%
Gompertz	22,1%	9,4%	5,9%	4,6%	4,0%	3,7%
Generalized Gamma	20,8%	7,1%	3,2%	1,7%	1,0%	0,6%

9.6 Vurdering af statistisk fit: *Akaike information criterion (AIC)* og *Bayesian information criterion (BIC)*

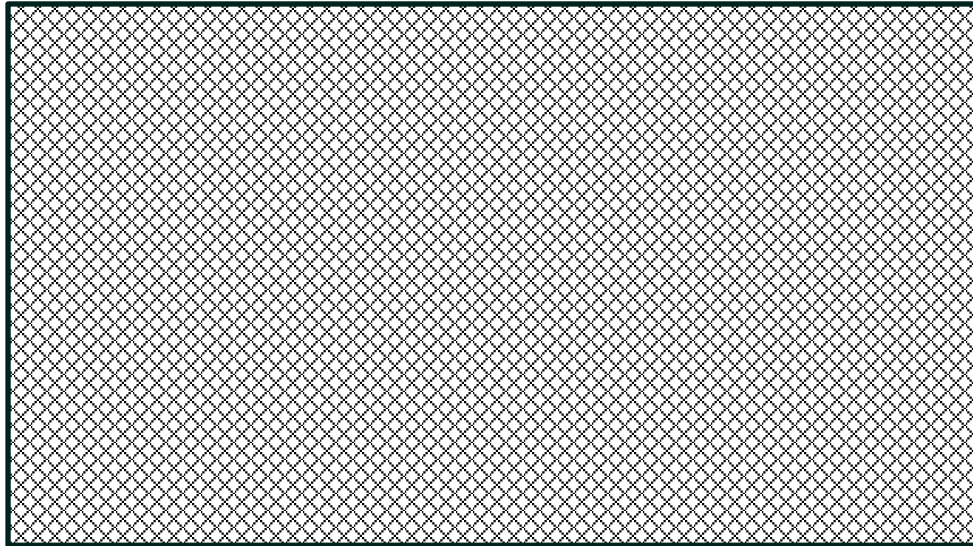
9.6.1 Samlet overlevelse

Tabel 28. Akaike information criterion (AIC) og Bayesian information criterion (BIC), samlet overlevelse (OS), datagrundlag EV-301 patienter præselekeret til vinflunin

Fordeling	Enfortumab vedotin		Vinflunin	
	AIC	BIC	AIC	BIC
Ekspontiel	382,2	384,5	442	444,4
Weibull	384,1	388,7	443,1	447,9
Log-Logistisk	382,5	387,1	441,5	446,2
Lognormal	382,5	387,1	445,6	450,3
Gompertz	383,1	387,7	444	448,7
Generalized Gamma	384,4	391,2	444,1	451,2



9.7 EQ-5D besvarelser – EV-301-studiet



Figur 18. Besvarelser af EQ-5D-5L-spørgeskema, EV-301-studiet, ITT-population (DCO med 11,1 mdrs. median opfølgning)

9.8 Bivirkningsomkostninger i ansøgers analyse

Tabel 29. Anvendte enhedsomkostninger forbundet med håndtering af bivirkninger i ansøgers analyse

Bivirkning	Enhedsomkostning [DKK]	Reference
Anæmi	2.111	DRG 2024 (16MA98: MDC16 1-dagsgruppe, pat. mindst 7 år)
Neutropeni	2.111	DRG 2024 (16MA98: MDC16 1-dagsgruppe, pat. mindst 7 år)
Febril neutropeni	37.129	DRG 2024 (16MA03: Granulo- og trombocytopeni)
Makulopapulært eksem	1.625	DRG 2024 (09MA98: MDC09 1-dagsgruppe, pat. mindst 7 år)
Nedsat appetit	1.847	DRG 2024 (10MA98: MDC10 1-dagsgruppe, pat. mindst 7 år)
Hyperglykæmi	5.103	DRG 2024 (23MA03: Symptomer og fund, u. kompl. Bidiag.)
Fald i neutrofile	2.111	DRG 2024 (16MA98: MDC16 1-dagsgruppe, pat. mindst 7 år)
Fald i hvide blodceller	2.111	DRG 2024 (16MA98: MDC16 1-dagsgruppe, pat. mindst 7 år)



Bivirkning	Enhedsomkostning [DKK]	Reference
Udmattelse	1.550	DRG 2024 (11MA98: 1-dagsgruppe, pat. mindst 7 år)
Forstoppelse	7.818	DRG 2024 (06MA11: Malabsorption og betændelse i spiserør, mave og tarm, pat. mindst 18 år, u. kompl. bidiag.)
Asteni	1.550	DRG 2024 (11MA98: 1-dagsgruppe, pat. mindst 7 år)
Mavesmerter	7.818	DRG 2024 (06MA11: Malabsorption og betændelse i spiserør, mave og tarm, pat. mindst 18 år, u. kompl. bidiag.)

9.9 Probabilistisk følsomhedsanalyse

Tablet 30. Parametre inkluderet i probabilistisk følsomhedsanalyse

Parameter	Beskrivelse inkl. distribution
log(HR), OS og PFS	Normal distribution Gennemsnit og standardfejl estimeres ved brug af cox-regression
Parametriske funktioner for OS, PFS og DoT	Multivariat-normal distribution Standardfejl estimeres ved brug af Cholesky dekomposition metode
Helbredsrelateret livskvalitet (HRQoL): pre-progression og post-progression	Beta distribution Gennemsnit og standardfejl er baseret EV-301-studiet
Alder, køn, kropsfladeareal (BSA), vægt	Normal distribution Gennemsnit og standardfejl er baseret EV-301-studiet
Lægemiddel-, administrations- og bivirkningsomkostninger	Gamma distribution Standardfejl antages at være 10 % af gennemsnittet
Dosisintensitet	Normal distribution Gennemsnit og standardfejl er baseret EV-301-studiet
Patientomkostninger	Gamma distribution Standardfejl antages at være 10 % af gennemsnittet

Medicinrådets sekretariat

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

+ 45 70 10 36 00
medicinraadet@medicinraadet.dk

www.medicinraadet.dk