

Medicinrådets anbefaling vedr. enfortumab vedotin i kombination med pembrolizumab til førstelinjebehandling af urotelialkræft

Ank



Dokumentoplysninger

Godkendt	10. april 2025
Ikrafttrædelsesdato	10. april 2025
Dokumentnummer	215573
Versionsnummer	1.1

Sagsoplysninger

Lægemiddel	Enfortumab vedotin (Padcev) og Pembrolizumab (Keytruda)
Indikation	Enfortumab vedotin i kombination med pembrolizumab er indiceret til førstelinjebehandling af voksne patienter med inoperabel eller metastatisk urotelial cancer, der er egnede til platinbaseret kemoterapi.
Lægemiddelfirmaer	Astellas og MSD
ATC-kode	L01FX13 / L01FF02

Sagsbehandling – version 1.0

Anmodning modtaget fra ansøger	8. april 2024
Aftalt ansøgningstidspunkt og opstart af sagsbehandlingstiden	14. august 2024
Udkast til rapport sendt til Amgro og virksomheden	8. november 2024
Rådets anbefaling	18. december 2024
Sagsbehandlingstid (opgjort i arbejdsdage)	18 uger (90 arbejdsdage)
Fagudvalg	Fagudvalget vedrørende blære- og urotelialkræft



Anbefaling

Medicinrådet **anbefaler** enfortumab vedotin i kombination med pembrolizumab til førstelinjebehandling af voksne patienter med inoperabel eller metastatisk urotelialkræft, der er egnede til platinbaseret kemoterapi. Medicinrådet anbefaler skærpet opmærksomhed i forhold til behandling af patienter med performance status 2 samt væsentlig komorbiditet, herunder nedsat nyrefunktion.

Medicinrådet vurderer, at enfortumab vedotin i kombination med pembrolizumab forlænger patienternes levetid sammenlignet med platinbaseret kemoterapi. Der er risiko for alvorlige bivirkninger ved begge behandlinger, omend typen af bivirkninger er forskellige. Nogle af de bivirkninger, som ses ved behandling med enfortumab vedotin i kombination med pembrolizumab, er langvarige eller kroniske.

Enfortumab vedotin i kombination med pembrolizumab er dyrere end behandling med platinbaseret kemoterapi. Medicinrådet vurderer dog, at omkostningerne er rimelige i forhold til den forventede effekt.

Medicinrådet anbefaler, at pembrolizumab gives vægtbaseret og maksimalt i 2 år fra første dosis.



Opsummering

Om Medicinrådets vurdering

Medicinrådet har vurderet enfortumab vedotin (EV) i kombination med pembrolizumab som førstelinjebehandling af voksne patienter med inoperabel eller metastatisk urotelialkræft, der er egnede til platinbaseret kemoterapi.

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

Urotelialkræft

Urotelialkræft, 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. Af disse vil ca. 150 patienter have fremskreden sygdom og modtage systemisk behandling.

Mere end 90 % af danske patienter med kræft i blæren eller de øvre urinveje har urotelialt karcinom, som er kræft opstået i urinvejenes slimhinde.

EV og pembrolizumab

EV er et antineoplastisk lægemiddel, der administreres via intravenøs infusion. Den anbefalede dosis er 1,25 mg/kg på dag 1 og 8 i serier af 3 uger. 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.

Pembrolizumab er et antineoplastisk lægemiddel, der administreres via intravenøs infusion. Den anbefalede dosis i relation til indikationen er 200 mg hver 3. uge eller 400 mg hver 6. uge. I Danmark anvendes dog som regel vægtbaseret dosering. Pembrolizumab er et antineoplastisk, monoklonalt antistof, som tilhører gruppen af PD-1/L1-hæmmere. Pembrolizumab binder til programmed cell death-1 (PD-1) receptoren og aktiverer et T-cellemedieret respons. Pembrolizumab har en række andre indikationer. Der henvises til det gældende [produktresumé](#) hos EMA.

Nuværende behandling i Danmark

I første linje tilbydes cisplatin-egne patienter cisplatin kombineret med gemcitabin (CisGem) eller CisGem kombineret med nivolumab, som blev anbefalet af Medicinrådet den 23. oktober 2024 [1]. Cisplatin-uegne patienter tilbydes carboplatin kombineret med gemcitabin (CarboGem). Ved progression kan patienter, som ikke tidligere har fået immunterapi for fremskreden sygdom, behandles med immunterapi. Patienter, der ikke progredierer under eller umiddelbart efter CisGem eller CarboGem, får tilbudt vedligeholdelsesbehandling med avelumab. Ved sygdomsprogression efter ovennævnte sekvenser anvendes overvejende enfortumab vedotin som monoterapi.



Der er ca. 150 patienter årligt i Danmark, som har fremskreden kræft i blæren eller de øvre urinveje, og er egnede til platinbaseret kemoterapi. Medicinrådet anslår, at ca. 90 % heraf har urotelialt karcinom. Dermed er der ca. 135 patienter årligt, som kandiderer til behandling med EV + pembrolizumab (se Figur 1).

Effekt og sikkerhed

Vurderingen er baseret på data fra EV-302, som er et randomiseret, open-label, fase III-forsøg med to behandlingsarme. I alt blev 886 patienter randomiseret 1:1 til at modtage enten EV + pembrolizumab eller platinbaseret kemoterapi. Ved seneste data *cut-off* (DCO) efter en median opfølgningstid på 17,2 mdr. var 359 (40,5 %) af patienterne i den samlede ITT-population døde.

I Tabel A præsenteres centrale estimater for effekt og sikkerhed fra EV-302.

Tabel A. Centrale resultater for effekt og sikkerhed fra EV-302

Effektmål	EV + pembrolizumab (N = 442)	Platinbaseret kemoterapi (N = 444)	Resultat
OS, median og HR (95 % CI)	31,5 mdr. (25,4; IN)	16,1 mdr. (13,9; 18,3)	HR: 0,47 (0,38; 0,58)
PFS, median og HR (95 % CI)	12,5 mdr. (10,4; 16,6)	6,3 mdr. (6,2; 6,5)	HR: 0,45 (0,38; 0,53)
ORR, rate og OR (95 % CI)	67,7 % ¹ (61,4; 70,4)	44,4 % ² (38,3; 47,7)	OR: 2,64 (2,00; 3,49)
Sikkerhed	N = 440	N = 433	
Andel med grad ≥ 3 AEs, n (%)	321 (73,0 %)	341 (78,8 %)	-
Andel med SAE, n (%)	220 (50,0 %)	169 (39,0 %)	-

IN = Ikke nået. ¹ Ud af 437 responsevurderbare patienter. ² Ud af 441 responsevurderbare patienter.

Studiepopulationen er overordnet sammenlignelig med den danske population af patienter, som aktuelt behandles med platinbaseret kemoterapi i første linje. Behandlingen i komparatorgruppen, herunder den efterfølgende behandling, er også repræsentativ for dansk klinisk praksis. Væsentlige usikkerheder vedrørende resultater for klinisk effekt og sikkerhed er beskrevet i Tabel C.

Omkostningseffektivitet

Medicinrådets hovedanalyse er en cost-utility analyse baseret på en partitioned survival-model til at estimere omkostningseffektiviteten af EV + pembrolizumab til behandling af urotelialt karcinom. I analysen sammenlignes behandling med EV + pembrolizumab med platinbaseret kemoterapi på baggrund af data fra EV-302.

Medicinrådets sundhedsøkonomiske analyse tager udgangspunkt i effektdata for OS, PFS og ToT fra EV-302. Til at estimere nytteværdierne i hvert helbredsstadie anvendes EQ-5D-5L-data fra samme studie, som er koblet til danske præferencevægte.



På baggrund af Medicinrådets gennemgang af den indsendte analyse er der foretaget ændringer i analysen, så den bedst muligt afspejler dansk klinisk praksis. Det inkluderer bl.a. doseringen af pembrolizumab, modellering af behandlingsvarighederne, monitoreringsfrekvenserne og antagelserne om efterfølgende behandling.

Resultatet af Medicinrådets hovedanalyse viser, at de inkrementelle omkostninger mellem EV + pembrolizumab og platinbaseret kemoterapi er ca. [REDACTED] DKK, mens QALY-gevinsten er ca. 1,73 QALY. Det svarer til en inkrementel omkostningseffektivitetsratio (ICER) på ca. [REDACTED] DKK pr. QALY. Resultaterne er præsenteret i Tabel B.

Tabel B. Resultatet af Medicinrådets sundhedsøkonomiske hovedanalyse, diskonterede tal

	EV + pembrolizumab	Platinbaseret kemoterapi	Forskel
Totale omkostninger	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
Totale leveår	4,58	2,29	2,29
Totale QALY	3,40	1,67	1,73
Forskel i omkostninger pr. vundet leveår	Beregnet med AIP: 384.419 DKK Beregnet med SAIP: [REDACTED]		
Forskel i omkostninger pr. vundet QALY (ICER)	Beregnet med AIP: 508.034 DKK Beregnet med SAIP: [REDACTED]		

Analysen er behæftet med usikkerheder primært ift. den modellerede OS-gevinst, se Tabel C. Usikkerhederne er undersøgt i en række følsomhedsanalyser, hvor bl.a. ekstrapolationerne for OS varieres. Spændet på ICER'en i følsomhedsanalyserne er [REDACTED] DKK pr. QALY.

Tabel C. Væsentlige usikkerheder i beslutningsgrundlaget

Domæne og henvisning	Beskrivelse af usikkerhed	Undersøgelse af usikkerhed og retning på bias
Relativ effekt Se afsnit 2.4.3 og 2.6	70 % af patienterne behandlet med EV + pembrolizumab er fortsat i live efter 17,2 mdrs. median opfølgningstid. Dette medfører strukturel usikkerhed i den sundhedsøkonomiske analyse, hvor den samlede restlevetid skal estimeres (se afsnit 2.4.3).	Deterministiske følsomhedsanalyser belyser alternative fordelinger til ekstrapolation af overlevelse. Ukendt retning på bias. Usikkerheden kan medføre under- eller overestimering af den modellerede OS-gevinst (og dermed estimatet for ICER'en).



Domæne og henvisning	Beskrivelse af usikkerhed	Undersøgelse af usikkerhed og retning på bias
Komparator Se afsnit 2.6 og 3.6.2.	I dansk praksis kan cisplatin-egnede patienter tilbydes nivolumab + CisGem ¹ , som er en lidt mere effektiv behandling end CisGem (med mulighed for <i>efterfølgende</i> immunterapi), som er komparator i EV-302. Det medfører strukturel usikkerhed i den sundhedsøkonomiske analyse, især for OS og omkostninger, at komparator kun delvist afspejler dansk praksis.	Deterministiske følsomhedsanalyser hvor der vælges ekstrapolationer som delvist afspejler OS-gevinst ved tillæg nivolumab til CisGem. Følsomhedsanalyserne tager <i>ikke</i> højde for, at der er meromkostninger ved tillæg af nivolumab. Ukendt retning på bias. Det er sandsynligt, at både overlevelse og omkostninger for komparator er underestimerede i hovedanalysen. Den mest pessimistiske følsomhedsanalyse giver sandsynligvis et konservativt estimat for ICER'en, da det kun er underestimeringen af OS, som tilgodeses.

¹ Medicinrådet har den 23. oktober 2024 anbefalet nivolumab + CisGem som mulig standardbehandling til cisplatin-egnede patienter ([1,2]) som udgør ca. 45 % af den danske patientpopulation.



Indholdsfortegnelse

1.	Baggrund	12
1.1	Om vurderingen	12
1.2	Urotelialt karcinom	12
1.3	Enfortumab vedotin (EV) + pembrolizumab	12
1.4	Nuværende behandling	13
2.	Effekt og sikkerhed	14
2.1	Litteratursøgning	14
2.2	Kliniske studier	15
2.2.1	EV-302	15
2.3	Population, intervention, komparator og effektmål	16
2.3.1	Population	16
2.3.2	Intervention	18
2.3.3	Komparator	18
2.3.4	Effektmål	19
2.4	Sammenligning af effekt	20
2.4.1	Analysemetode for sammenligning af effekt	20
2.4.2	Oversigt over resultater	20
2.4.3	Overlevelse (OS)	20
2.4.4	Progressionsfri overlevelse (PFS)	24
2.4.5	Objektiv responsrate	27
2.4.6	Livskvalitet målt med EORTC-QLQ-C30 og EQ-VAS	28
2.5	Sammenligning af sikkerhed	29
2.6	Usikkerheder i datagrundlaget for klinisk effekt og sikkerhed	33
3.	Sundhedsøkonomisk analyse	34
3.1	Analyseperspektiv	34
3.2	Model	34
3.2.1	Behandlingsvarighed (ToT)	35
3.3	Opgørelse af helbredsrelateret livskvalitet	37
3.4	Omkostninger	39
3.4.1	Lægemiddelomkostninger	39
3.4.2	Administrationsomkostninger	41
3.4.3	Monitoreringsomkostninger	42
3.4.4	Omkostning forbundet med håndtering af uønskede hændelser	43
3.4.5	Efterfølgende behandling	43
3.4.6	Patientomkostninger	45
3.5	Opsummering af ændringer fra ansøgers analyse til Medicinrådets hovedanalyse	46
3.6	Resultater	47
3.6.1	Resultat af Medicinrådets hovedanalyse	47



3.6.2	Medicinrådets følsomhedsanalyser	48
4.	Budgetkonsekvenser.....	52
4.1	Estimat af patientantal og markedsandel	52
4.2	Resultat af budgetkonsekvensanalysen	53
5.	Referencer.....	54
6.	Sammensætning af fagudvalg	56
7.	Versionslog.....	57
8.	Bilag	58
8.1	Studiekarakteristika for EV-302	58
8.2	Supplerende resultater	62
8.2.1	Efterfølgende behandling (EV-302 – ITT)	62
8.2.2	Subgruppeanalyser for overlevelse (EV-302 – ITT)	63
8.2.3	Subgruppeanalyser for PFS (EV-302 – ITT)	63
8.3	Besvarelsesrater for EQ-5D – EV + pembrolizumab.....	64
8.4	Besvarelsesrater for EQ-5D – Platinbaseret kemoterapi	64
8.5	Besvarelsesrater for EQ-5D – fordelt på helbredsstadie	65
8.6	OS-data fra EV-103 (single-arm fase I/II-studie af EV + pembrolizumab)	66
8.7	Sammenligning af data fra EV-302 og Checkmate-901.....	67
8.7.1	Naiv sammenligning af OS KM-kurver fra EV-302 og Checkmate-901.....	67
8.7.2	Sammenligning af estimer fra EV-302 og Checkmate-901	67
8.8	Ekstrapolerede kurver.....	68
8.8.1	Samlet overlevelse (OS)	68
8.8.2	Progressionsfri overlevelse (PFS)	69
8.8.3	Time on treatment (ToT).....	70
8.9	Omkostninger – tabeller	72
8.9.1	Monitoreringsomkostninger	72
8.9.2	Omkostning forbundet med håndtering af uønskede hændelser – tabeller	73
8.9.3	Efterfølgende behandling - tabeller	74
8.10	PSA – parametre	76



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 56.



Begreber og forkortelser

AE:	<i>Adverse event (uønsket hændelse)</i>
BSA:	<i>Body surface area (legemsoverflade)</i>
CarboGem:	Carboplatin kombineret med gemcitabin
CisGem:	Cisplatin kombineret med gemcitabin
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>)
ECOG PS:	<i>Eastern Cooperative Oncology Group Performance Status</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>
EV:	<i>Enfortumab vedotin</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>
MMRM:	<i>Mixed model for repeated measures</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)
SAE:	<i>Serious adverse event</i> (alvorlig uønsket hændelse)
SE:	<i>Standard error</i> (standardfejl)
ToT:	<i>Time-on-treatment</i>



1. Baggrund

1.1 Om vurderingen

Medicinrådet har vurderet enfortumab vedotin (EV) kombineret med pembrolizumab til førstelinjebehandling af voksne patienter med inoperabel eller metastatisk urotelial kræft, der er egnede til platinbaseret kemoterapi.

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

Astellas (som markedsfører EV) og MSD (som markedsfører pembrolizumab) fik markedsføringstilladelse til indikationen i Europa den 28. august 2024.

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 Urotelialt karcinom

Urotelialkræft er invasiv kræft i blæren eller de øvre urinveje. Sygdommen rammer ca. 1.100 patienter i Danmark årligt, hvoraf ca. 75 % er mænd [3]. Medianalderen på tidspunkt for diagnose er ca. 70 år. Urotelialt karcinom er den hyppigst forekommende histologi og ses hos mere end 90 % af danske patienter med kræft i blæren eller de øvre urinveje.

I Danmark konstateres der ca. 500 tilfælde årligt af muskelinvasiv kræft i blæren. Heraf har ca. 20 % af patienterne fremskreden (lokalavanceret eller metastatisk) sygdom og er egnede til systemisk behandling, når diagnosen stilles, 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 fremskreden sygdom efter kurativ intenderet behandling eller fra lavere stadier af sygdom på diagnosetidspunktet. Samlet behandles således ca. 150 patienter årligt i første linje med platinbaseret kemoterapi [4], hvoraf ca. 135 forventes at have urotelialt karcinom. Disse patienter er kandidater til behandling med EV + pembrolizumab.

1.3 Enfortumab vedotin (EV) + pembrolizumab

EV er et antistof-lægemiddelkonjugat med handelsnavnet Padcev. Pembrolizumab er en checkpointhæmmer med handelsnavnet Keytruda. EV har ATC-koden L01FX13 og pembrolizumab har ATC-koden L01FF02.

I rapporten vurderes EV + pembrolizumab til nedenstående indikationsudvidelse: *EV i kombination med pembrolizumab er indiceret til førstelinjebehandling af voksne patienter med inoperabel eller metastatisk urotelial cancer, der er egnede til platinbaseret kemoterapi.*



Anbefalet dosering til indikationen er: 1,25 mg/kg i.v. EV på dag 1 og 8 kombineret med 200 mg i.v. pembrolizumab på dag 1 i serier af 21 dage. Behandling med begge lægemidler fortsættes til progression eller uacceptable bivirkninger dog maksimalt 2 år for pembrolizumab.

Enfortumab vedotin

EV har også EMA-indikation til 2L/3L-behandling af urotelialt karcinom og er anbefalet af Medicinrådet til denne indikation.

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

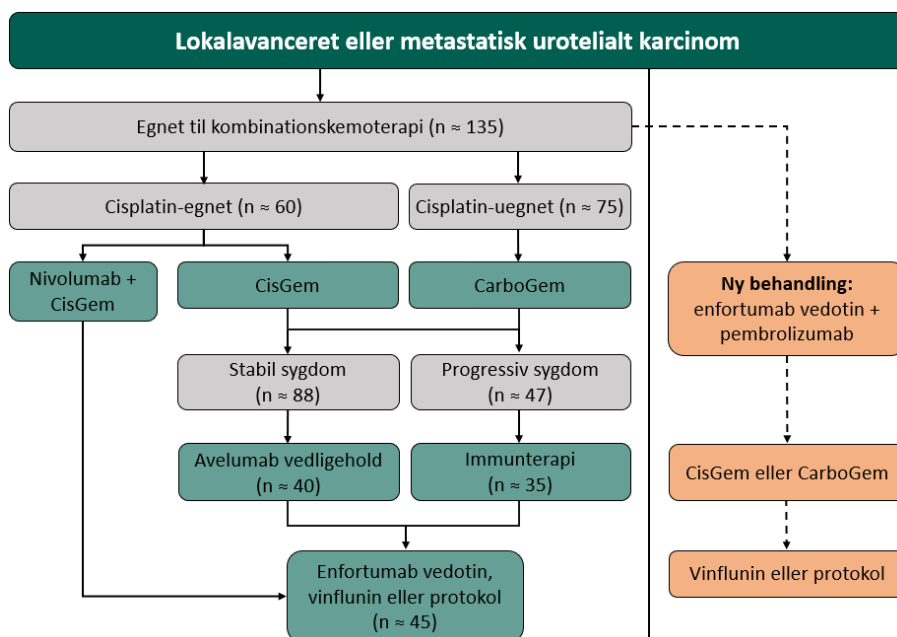
Pembrolizumab

Pembrolizumab er godkendt til en lang række indikationer inden for kræftområdet (se [produktresumé](#)).

Pembrolizumab er et monoklonalt antistof, som aktiverer et T-cellemedieret respons, herunder et antitumorrespons, ved at blokere bindingen mellem *programmed cell death*-1 (PD-1)-receptoren og liganderne PD-L1 og PD-L2. PD-1-receptoren er udtrykt i antigenpræsenterende celler samt tumorceller og andre celler i tumorens mikromiljø.

1.4 Nuværende behandling

Der findes ikke en behandlingsvejledning fra Medicinrådet for området, men der foreligger nationale kliniske retningslinjer [3]. Figur 1 skitserer nuværende dansk klinisk praksis for behandling af patienter med fremskreden urotelialkræft, som er egnede til behandling med platinbaseret kemoterapi.



Figur 1. Behandling af lokalavanceret eller metastatisk urotelialt karcinom. Højre side af figuren (orange) viser placeringen af EV + pembrolizumab og forventede ændringer af behandlingsalgoritmen ved ibrugtagning af behandlingen.

Patienter, der er egnede til cisplatin, tilbydes enten CisGem eller CisGem kombineret med nivolumab som blev anbefalet af Medicinrådet den 23. oktober 2024 [1]. Patienter som ikke er egnede til cisplatinbehandling tilbydes CarboGem. Medicinrådet anslår, at ca. 45 % af patienterne, der behandles for fremskreden sygdom er cisplatin-egende og at 55 % er cisplatin-uegnede. Ved progression på platinbaseret kemoterapi kan patienter tilbydes behandling med en PD-1/L1-hæmmer (atezolizumab, pembrolizumab eller nivolumab), hvis de ikke tidligere har fået immunterapi for fremskreden sygdom. Patienter, der ikke progredierer under eller umiddelbart efter CisGem/CarboGem, får tilbudt vedligeholdelsesbehandling med avelumab. Ved sygdomsprogression efter ovennævnte sekvenser anvendes overvejende enfortumab vedotin monoterapi, som Medicinrådet anbefalede den 28. august 2024 [5].

2. Effekt og sikkerhed

2.1 Litteratursøgning

An søger har ikke foretaget en litteratursøgning, da KEYNOTE-A39/EV-302 [6] (herefter 'EV-302') er det eneste studie med en direkte sammenligning af EV + pembrolizumab og platinbaseret kemoterapi.



I ansøgningen er der anvendt data, som findes i EPAR [7], i artikelformat (EV-302) samt Astellas' data on file.

2.2 Kliniske studier

2.2.1 EV-302

EV-302 (NCT04223856) er et multicenter, *open-label*, randomiseret fase 3-forsøg, designet til at evaluere effekt og sikkerhed ved kombination af EV og pembrolizumab som førstelinjebehandling til patienter med lokalavanceret og ikke-resektabel eller metastatisk urotelialt karcinom [6].

Studiet inkluderede patienter, der ikke tidligere var blevet behandlet for fremskreden sygdom. Patienterne blev randomiseret 1:1 til at modtage enten EV og pembrolizumab eller standardbehandling med platinbaseret kemoterapi. Kombinationen af EV og pembrolizumab blev administreret i 3-ugers behandlingsserier. EV blev givet i.v. på dag 1 og dag 8 i en dosis på 1,25 mg/kg kropsvægt, mens pembrolizumab blev administreret i.v. på dag 1 i en dosis på 200 mg. I kontrolgruppen modtog patienterne standardbehandling med kemoterapi, der bestod af gemcitabin kombineret med enten cisplatin eller carboplatin, afhængigt af patienternes egnethed til cisplatinbehandling. Valget mellem cisplatin og carboplatin blev bestemt ud fra nyrefunktion og generel helbredstilstand (Galsky kriterier).

Vigtige inklusionskriterier var histologisk bekræftet lokalavanceret eller metastatisk urotelialt karcinom, målbar sygdom iht. RECIST-kriterier v. 1.1, ECOG-performance status score 0, 1 eller 2, og at patienter var egnede til platinbaseret kemoterapi i henhold til investigators vurdering. Vigtige eksklusionskriterier var tidligere behandling for fremskreden sygdom, (neo)adjuverende behandling inden for det seneste år, tidligere anti-PD-(L)1-behandling (uanset tidspunkt), aktive CNS-metastaser og dårligt reguleret diabetes mellitus.

Primære endepunkter i EV-302-studiet var progressionsfri overlevelse (PFS) og samlet overlevelse (OS). PFS blev vurderet ved blindet uafhængig central review (BICR). Sekundære endepunkter inkluderede sikkerhed, ORR og helbredsrelateret livskvalitet.

Se uddybende beskrivelse af studiekarakteristika for EV-302 i Bilag 8.1.

Data fra EV-302, som indgår i vurderingen, er baseret på det seneste præspecificerede data-cut fra 8. august 2023, hvor den mediane opfølgningstid for overlevelse var 17,2 mdr. Den mediane behandlingsvarighed med EV var 7,0 mdr. (interval: 0,3 til 31,9), med en median på 9 serier (interval: 1 til 46), og den mediane behandlingsvarighed med pembrolizumab var 8,5 mdr. (interval: 0,3 til 28,5), med en median på 11 serier (interval: 1 til 35). I kemoterapigruppen var den mediane behandlingsvarighed 4,1 mdr. (interval: 0,0 til 7,7), med en median på 6 serier (interval: 1 til 6). I alt modtog 94,0 % af patienterne, der var egnede til cisplatinbaseret behandling, og 97,6 % af dem der var egnede til carboplatinbaseret behandling, den intendede behandling i første serie.



2.3 Population, intervention, komparator og effektmål

Tabel 1. Oversigt over PICO i ansøgningen og Medicinrådets vurdering af disse

	Anvendt i sammenligning af effekt og sikkerhed	Medicinrådets vurdering	Anvendt i sundhedsøkonomisk analyse
Population	Patienter med nydiagnosticeret lokalavanceret eller metastatisk urotelialt karcinom, som er egnede til platinbaseret kemoterapi (afsnit 2.3.1)	Studiepopulationen er overordnet sammenlignelig med patientpopulationen i dansk klinisk praksis	Samme population som i EV-302
Intervention	EV: 1,25 mg/kg på dag 1 og 8 i serier af 3 uger. Pembrolizumab: 200 mg på dag 1 i serier af 3 uger (afsnit 2.3.2)	Svarer til forventet praksis ved ibrugtagning i Danmark	Samme intervention justeret for dosisintensitet jf. EV-302
Komparator	Cis- eller carboplatin kombineret med gemcitabin (se doser i afsnit 2.3.3)	Kemoterapiregimerne svarer til nuværende dansk standard-behandling	Samme komparator
Effektmål	OS, PFS, ORR, DoR, sikkerhed, helbredsrelateret livskvalitet (afsnit 2.3.4)	Resultater for OS, PFS, ORR, helbredsrelateret livskvalitet og sikkerhed indgår	Resultater for OS, PFS helbredsrelateret livskvalitet og sikkerhed

2.3.1 Population

Tabel 2 viser baselinekarakteristika for deltagerne i EV-302.

Tabel 2. Patientkarakteristika for EV-302.

	EV + pembrolizumab (N = 442)	Platinbaseret kemoterapi (N = 444)	Total (N = 886)
Median alder, år (interval)	69,0 (37; 87)	69,0 (22; 91)	69,0 (22; 91)
Aldersgruppe, n (%)			
< 65 år	144 (32,6)	135 (30,4)	279 (31,5)
65 til < 75 år	196 (44,3)	201 (45,3)	397 (44,8)
≥ 75 år	102 (23,1)	108 (24,3)	210 (23,7)
Mænd, n (%)	344 (77,8)	336 (75,7)	680 (76,7)



	EV + pembrolizumab (N = 442)	Platinbaseret kemoterapi (N = 444)	Total (N = 886)
Geografisk region, n (%)			
Nordamerika	103 (23,3)	85 (19,1)	188 (21,2)
Europa	172 (38,9)	197 (44,4)	369 (41,6)
Resten af verden	167 (37,8)	162 (36,5)	329 (37,1)
ECOG-performance-status, n (%)			
0	223 (50,5)	215 (48,4)	438 (49,4)
1	204 (46,2)	216 (48,6)	420 (47,4)
2	15 (3,4)	11 (2,5)	26 (2,9)
Mangler	0	2 (0,5)	2 (0,2)
HbA1C, n (%)			
< 5,7 %	205 (46,4)	208 (46,8)	413 (46,6)
≥ 5,7 og < 6,5 %	155 (35,1)	140 (31,5)	295 (33,3)
≥ 6,5 %	41 (9,3)	44 (9,9)	85 (9,6)
Mangler	41 (9,3)	52 (11,7)	93 (10,5)
Primær tumorlokalisering, n (%)			
Øvre urinveje	135 (30,5)	104 (23,4)	239 (27,0)
Nedre urinveje	305 (69,0)	339 (76,4)	644 (72,7)
Metastaser, n (%)			
Viscerale metastaser	318 (71,9)	318 (71,6)	636 (71,8)
Levermetastaser	100 (22,6)	99 (22,3)	199 (22,5)
Knoglemetastaser	81 (18,3)	102 (23,0)	183 (20,7)
Kun spredning til lymfeknuder	103 (23,3)	104 (23,4)	207 (23,4)
Ikke relevant ¹	21 (4,8)	22 (5,0)	43 (4,9)
Cisplatin-uegnet ²	202 (45,7)	202 (45,5)	404 (45,6)

HbA1c: glykeret hæmoglobin. ¹ Patienter med lokalavanceret sygdom uden metastaser til lymfeknuder eller øvrige organer. ² Patienter som var uegnete til cisplatinbehandling på tidspunkt for randomisering.

Generelt er patientkarakteristika velafbalanceret mellem de to arme. Medianalderen i studiet var 69 år (interval, 22 til 91), og 76,7 % af patienterne var mænd. Hos 27,0 % af patienterne var den primære tumorlokalisering de øvre urinveje og over 2/3-dele af patienterne havde viscerale metastaser.



Medicinrådets vurdering af population

Medicinrådet vurderer, at ITT-populationen i EV-302 er sammenlignelig med patientpopulationen i dansk klinisk praksis, som er egnet til førstelinjebehandling med platinbaseret kemoterapi. Denne vurdering er delvist baseret på data fra et registerstudie af danske patienter som påbegyndte førstelinjebehandling med CisGem i perioden fra januar 2010 til marts 2016 [4]. For de fleste variable, som er af rapporteret i begge studier, er populationerne sammenlignelige (alder, køn, tumor lokalisation). Dog ses der i dansk klinisk praksis en lidt højere andel (ca. 10 %) med ECOG PS ≥ 2 (2,9 % havde PS 2 i EV-302) og en lidt lavere andel med kræft i øvre urinveje (ca. 15 % i DK vs. 27 % i EV-302) [4]. PS 2 og tumorlokalisation i øvre urinveje er begge negative prognostiske faktorer, hvilket betyder, at disse forskelle mellem den danske population og studiepopulationen potentielt kan medføre hhv. en marginal over- eller underestimering af overlevelsen i både interventions- og komparatorarmen.

Samlet set vurderes det, at de mindre forskelle mellem karakteristika for studiepopulationen i EV-302 og den danske patientpopulation ikke har væsentlig betydning for resultaternes overførbarehed. Inklusion af patienter med PS 2 og de væsentlige andele af patienter med kræft i øvre urinveje og med knogle-/levermetastaser styrker studiets eksterne validitet.

2.3.2 Intervention

Patienter der blev randomiseret til EV + pembrolizumab, fik EV i en dosis på 1,25 mg/kg (dog maks. 125 mg per dosis) på dag 1 og 8 samt pembrolizumab 200 mg på dag 1. Begge behandlinger blev givet i.v. og i serier af 3 ugers varighed. Lægemidlerne blev givet sekventielt med pembrolizumab sidst.

Behandling med EV + pembrolizumab blev givet indtil progression eller uacceptable bivirkninger – dog maksimalt 2 år (35 serier) for pembrolizumab.

Medicinrådets vurdering af intervention

Interventionen svarer til forventet praksis ved ibrugtagning i Danmark, hvor pembrolizumab dog ofte doseres vægtbaseret (2 mg/kg ved administration hver 3. uge). I den sundhedsøkonomiske analyse benyttes der vægtbaseret dosering i hovedanalysen og fast dosis i en følsomhedsanalyse.

I dansk praksis har man begrænset erfaring med EV og erfaringen er primært med EV som monoterapi i 2L/3L, hvilket blev anbefalet af Medicinrådet i august 2024. Som monoterapi administreres EV i samme dosis, dvs. 1,25 mg/kg (maks. 125 mg), men på dag 1, 8 og 15 i serier af 4 ugers varighed.

2.3.3 Komparator

Nuværende førstelinjebehandling i Danmark for cisplatin-egnede patienter er enten CisGem eller CisGem kombineret med nivolumab, som blev anbefalet af Medicinrådet den 23. oktober 2024 [1]. Patienter som ikke er egnede til cisplatinbehandling behandles med CarboGem. Ved progression kan patienter tilbydes behandling med immunterapi, hvis de ikke tidligere har fået immunterapi for fremskreden sygdom. Patienter, der ikke



progredierer under eller umiddelbart efter CisGem eller CarboGem, får tilbudt vedligeholdelsesbehandling med avelumab.

I EV-302 bestod komparator af kemoterapibehandling med enten:

- Gemcitabin (1.000 mg/m², 30 min intravenøs infusion, dag 1 og 8) + cisplatin (70 mg/m², 60 min intravenøs infusion, dag 1) hver 3. uge i op til 6 serier.
- Gemcitabin (samme dosis som ovenfor) + carboplatin (AUC 4,5 til 5 mg/ml/min, dag 1) hver 3. uge i op til 6 serier.

Medicinerådet har den 23. oktober 2024, undervejs i vurderingen af EV + pembrolizumab, anbefalet CisGem kombineret med nivolumab som førstelinjebehandling af cisplatin-egende patienter [1]. Dette medfører, at komparator i EV-302, hvad angår gruppen af cisplatin-egende patienter, kun er delvist retvisende for dansk klinisk praksis.

Medicinerådet har fastholdt brugen af den direkte sammenligning fra EV-302 som grundlag for vurderingsrapporten. Dette medfører strukturel usikkerhed i den sundhedsøkonomiske analyse. Derfor er der bl.a. lavet en følsomhedsanalyse, som undersøger betydning af en lidt mere optimistisk OS ekstrapolation for kontrolgruppen end hvad der kan forventes baseret på EV-302 og delvist svarende til forventet effekt ved CisGem + nivolumab som komparator fremfor CisGem (se afsnit 2.6, 3.6.2 og bilag 8.7).

Efterfølgende behandling

Ud af alle patienter randomiseret til komparatorarmen i studiet modtog 32,2 % vedligeholdelsesbehandling med immunterapi. Samlet modtog 58,6 % af patienterne i komparatorarmen efterfølgende behandling med immunterapi (før og/eller efter progression). I Bilag 8.2.1 er der en oversigt over efterfølgende kræftbehandling i EV-302.

Medicinerådets vurdering af komparator

Komparator i EV-302 er overordnet repræsentativ for dansk klinisk praksis. Andelen af patienter i EV-302 som får immunterapi som efterfølgende behandling er sammenlignelig med dansk klinisk praksis.

2.3.4 Effektmål

Virksomheden har indsendt data for følgende effektmål: OS, PFS, ORR og varighed af respons (DoR). Virksomheden har desuden indsendt data for helbredsrelateret livskvalitet (HRQoL) og sikkerhed, herunder antal uønskede hændelser (i alt, alvorlige og grad ≥ 3).

Medicinerådets vurdering af effektmål

Medicinerådet vurderer, at ansøger har inkluderet relevante effektmål for vurderingen af en livsforlængende kræftbehandling. Resultater for varighed af respons inkluderes ikke, da de øvrige effektmål anses som dækkende for vurderingen.



2.4 Sammenligning af effekt

2.4.1 Analysemetode for sammenligning af effekt

Ansøgers valg af analysemetode

Ansøger har inkluderet resultater fra den direkte sammenligning i EV-302. Analysen af primære og sekundære effektmål er foretaget for alle randomiserede patienter (N = 886) i begge grupper, mens analyser af sikkerhedsmål kun inkluderer patienter, som har modtaget mindst én dosis af den behandling, de blev randomiseret til (n = 873).

Medicinrådets vurdering af analysemetode

Medicinrådet vurderer, at den direkte sammenligning i EV-302 kan ligge til grund for vurderingen.

2.4.2 Oversigt over resultater

Tabel 3 viser centrale estimater vedrørende effekt og sikkerhed.

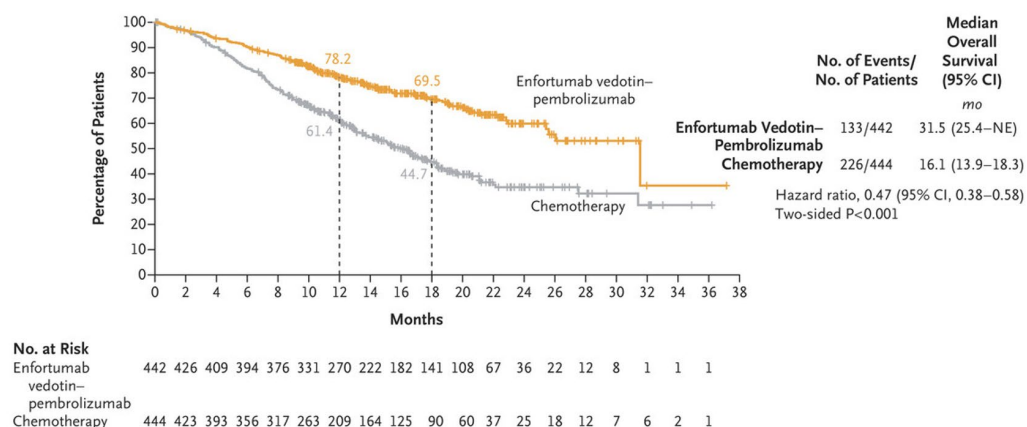
Tabel 3. Oversigt over resultater fra EV-302

Effektmål	EV + pembrolizumab (N = 442)	Platinbaseret kemoterapi (N = 444)	Resultat
OS, median og HR (95 % CI)	31,5 mdr. (25,4; IN)	16,1 mdr. (13,9; 18,3)	HR: 0,47 (0,38; 0,58)
PFS, median og HR (95 % CI)	12,5 mdr. (10,4; 16,6)	6,3 mdr. (6,2; 6,5)	HR: 0,45 (0,38; 0,53)
ORR, rate og OR (95 % CI)	67,7 % ¹ (61,4; 70,4)	44,4 % ² (38,3; 47,7)	OR: 2,64 (2,00; 3,49)
Sikkerhed	N = 440	N = 433	
Andel med grad ≥ 3 AEs, n (%)	321 (73,0 %)	341 (78,8 %)	-
Andel med SAE, n (%)	220 (50,0 %)	169 (39,0 %)	-

IN = Ikke nået. ¹ Ud af 437 responsevurderbare patienter. ² Ud af 441 responsevurderbare patienter.

2.4.3 Overlevelse (OS)

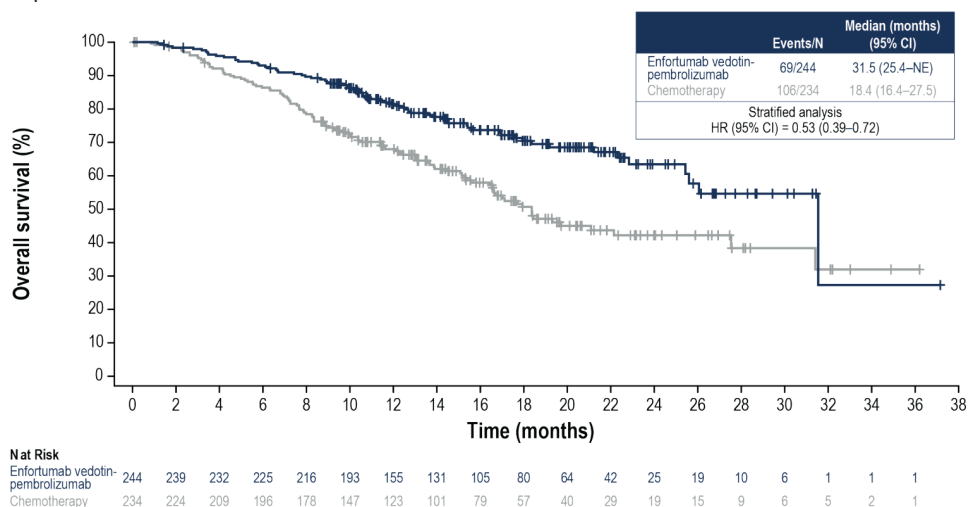
Efter en median opfølgning på 17,2 mdr. (interval: 0,07; 37,2) var 359 dødsfald blevet registreret (133 i interventionsarmen og 226 komparatorarmen). OS-raten efter 12 og 18 mdr. blandt patienter der fik EV + pembrolizumab, var på hhv. 78,2 % og 69,5 %. Tilsvarende OS-rater, blandt patienter der fik platinbaseret kemoterapi, var hhv. 61,4 % og 44,7 %. Median OS var 31,5 mdr. (95 % CI: 25,4; ikke nået) i EV + pembrolizumab-gruppen sammenlignet med 16,1 mdr. (95 % CI: 13,9; 18,3) i kemoterapi-gruppen (HR: 0,47 [95 % CI: 0,38; 0,58]), se Figur 2.



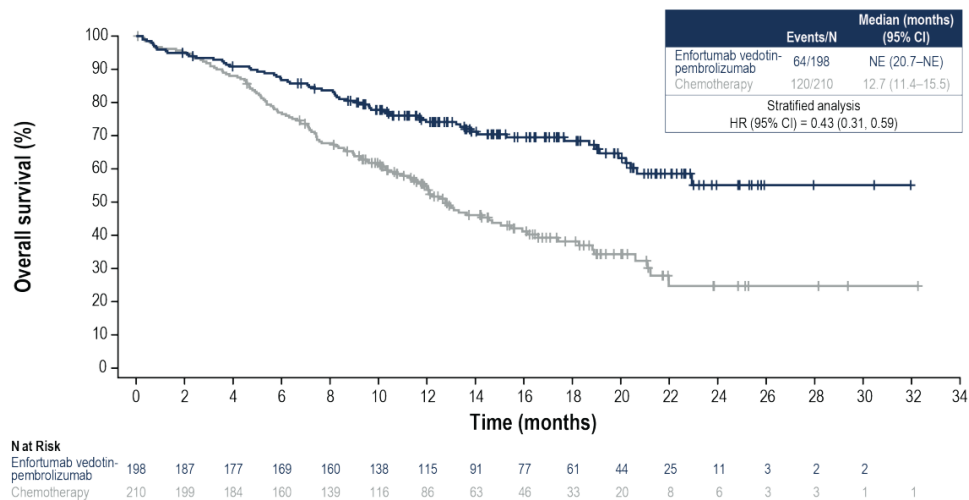
Figur 2. KM-plot for overlevelse i EV-302

Der var overordnet sammenlignelige resultater for OS på tværs af præspecificerede subgrupper, herunder alder, køn, PD-L1 status og lokalisation af metastaser, egnethed til cisplatinbehandling, mv., se Bilag 8.2.1.

Et tidligere RCT (IMvigor130 [8]) har vist større effekt ved tillæg af anti-PD-L1-behandling til CisGem sammenholdt med CarboGem. Nedenfor præsenteres KM-plots fra EV-302 for subgrupperne af patienter i EV-302 som var hhv. egnede og uegnede til behandling med cisplatin.



Figur 3. KM-plot for overlevelse i EV-302 for cisplatin-egnede patienter



Figur 4. KM-plot for overlevelse i EV-302 for cisplatin-uegnede patienter

Medicinerådets vurdering af samlet overlevelse

Data fra EV-302 viser, at patienter med fremskreden urotelialkræft lever væsentligt længere ved behandling med enfortumab vedotin + pembrolizumab sammenlignet med platinbaseret kemoterapi. Medianen omtrent fordobles (fra 16,1 mdr. til 31,5 mdr.), og efter 18 mdr. er der en absolut OS-gevinst på ca. 25 %-point til fordel for EV + pembrolizumab. Overlevelsesgevinsten er konsistent på tværs af subgrupper (se Bilag 8.2.2).

Der findes danske registerdata for overlevelsen hos patienter med urotelialt karcinom som får førstelinjebehandling med CisGem eller CarboGem for perioden fra 2010-2016. Overlevelsen i den danske kohorte er en anelse lavere end i kontrolarmen i EV-302 (ca. 10 %-point lavere ved 18 mdr.) [4]. Der er dog efterfølgende introduceret immunterapi i behandlingsalgoritmen i Danmark, og Medicinerådet vurderer derfor, at den observerede overlevelse i EV-302's kontrolarm er repræsentativ for nuværende dansk praksis.

Medicinerådet har efterspurgt yderligere data vedrørende overlevelse hos patienter med performance status score 2, men det har virksomheden ikke indsendt.

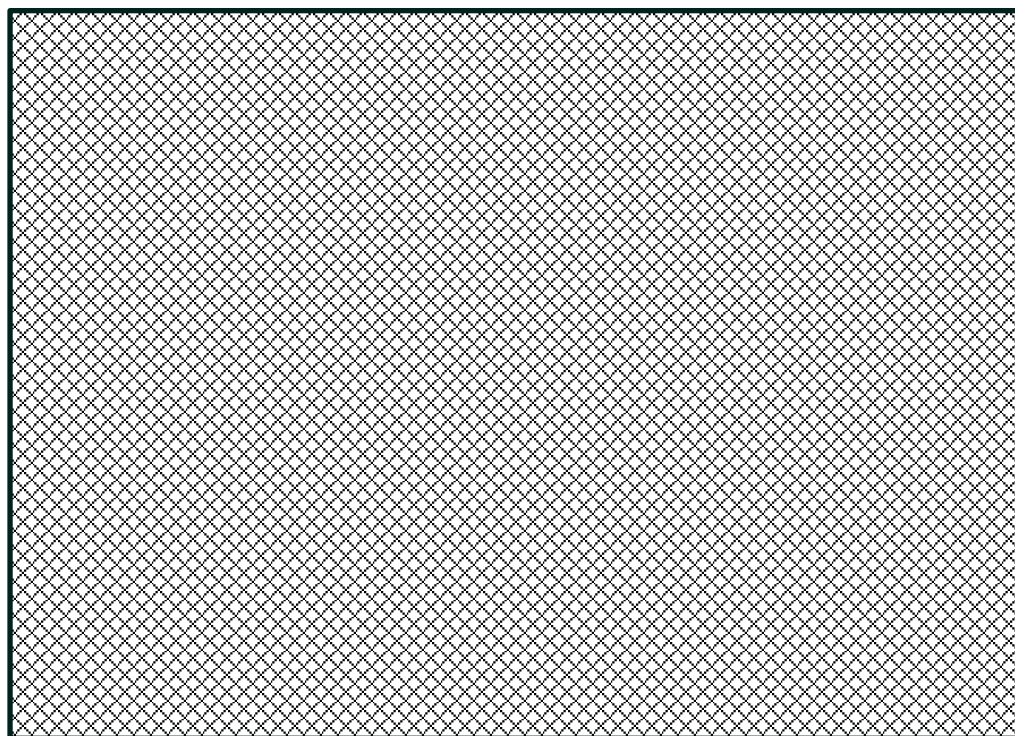
Ekstrapolering af samlet overlevelse til brug i den sundhedsøkonomiske analyse

For at estimere de samlede forventede sundhedsgevinster og omkostninger forbundet med at anvende enfortumab vedotin + pembrolizumab sammenlignet med platinbaseret kemoterapi er det nødvendigt at ekstrapolere de observerede OS-data fra EV-302, da opfølgningen i studiet er kortere end den anvendte tidshorisont.

Ansøger kan, på baggrund af kumulative hazard-plot og Schoenfeld residualer, ikke entydigt vurdere, om der er proportionale hazards. Ansøger ekstrapolerer derfor OS-kurverne med separate fittede modeller.



Til at ekstrapolere det observerede OS-data for EV + pembrolizumab og platinbaseret kemoterapi har ansøger testet 7 standardparametriske modeller, se bilag 8.8.1. På baggrund af statistisk fit og visuel inspektion af de ekstrapolerede kurver samt udglattede hazard-funktioner vælger ansøger at anvende log-logistiske fordelinger til at ekstrapolere OS-data for begge behandlingsarme, se Figur 5 og Tabel 4.



Figur 5. De observerede og ekstrapolerede kurver for samlet overlevelse (OS) – data fra EV-302.

Tabel 4. Estimerede OS-rater ved udvalgte tidspunkter og gennemsnitlig OS

Kilde	1 år	2 år	3 år	5 år	10 år	20 år	30 år	Gns. OS, mdr.
EV + pembrolizumab - log-logistisk	■	■	■	■	■	■	■	■
Platinbaseret kemoterapi – log-logistisk	■	■	■	■	■	■	■	■

Medicinrådets vurdering af ekstrapolerede data for OS

AIC og BIC-værdierne er sammenlignelige for de syv parametriske fordelingers statistiske fit både for EV + pembrolizumab og for platinbaseret kemoterapi. Valget af fordelinger til ekstrapolation er derfor primært baseret på vurdering af klinisk plausibilitet, herunder inddragelse af danske registerdata og fase I-data for EV + pembrolizumab [4].

Medicinrådet har valgt de samme fordelinger til hovedanalysen som ansøger, men med afsæt i andre rationaler.

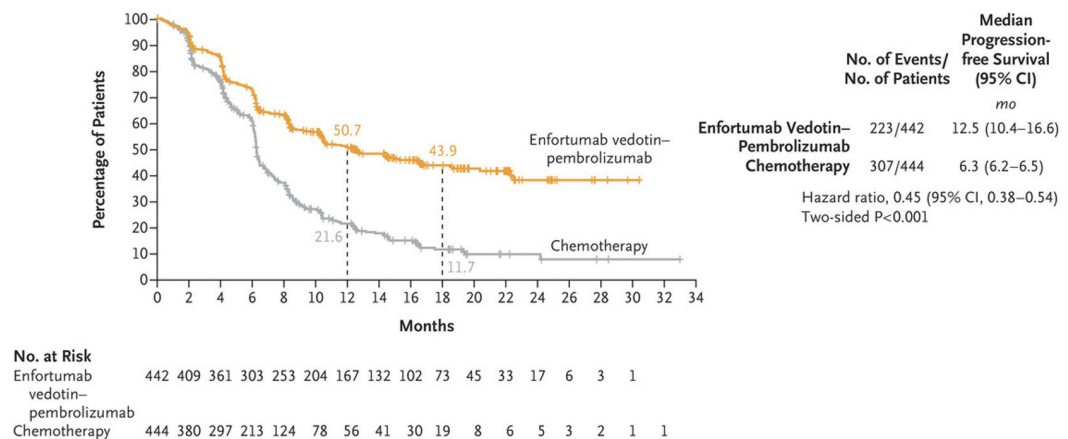


Det fremgår af danske registerdata, for patienter med fremskreden urotelialkræft som behandles med platinbaseret kemoterapi, at 5-års OS-raten er ca. 9 % [4,9]. Disse data er indsamlet før ibrugtagning af immunterapi i dansk klinisk praksis og 5-års OS-raten er formodentligt derfor lidt højere i dag. Kun den log-logistiske og lognormale fordeling resulterer i 5-års OS-rater $\geq 9\%$ for patienter behandlet med platinbaseret kemoterapi. Ud af disse to fordelinger genererer den log-logistiske fordeling de mest plausible 2- og 3-års OS-rater, og derfor vælges denne fordeling til hovedanalysen. Medicinrådet har, som beskrevet i afnit 2.3.3, tidligere anbefalet nivolumab i kombination med CisGem til gruppen af cisplatin-egnede patienter. Derfor foretages blandt andet en følsomhedsanalyse med den lognormale fordeling som resulterer i en ekstrapolering af OS for komparatorarmen, der er en anelse mere optimistisk end den log-logistiske, men som også vurderes klinisk plausibel. Dette skal gerne afspejle, at tillæg af nivolumab til CisGem i første linje forventes at øge overlevelsen sammenlignet med komparatorarmen i EV-302 (se yderligere i afsnit 2.6 og 3.6.2).

Der er væsentligt mere usikkerhed forbundet med valg af fordeling til ekstrapolation af OS for EV + pembrolizumab. Valget kan for EV + pembrolizumab kun i mindre grad understøttes af ekstern data. Medicinrådet vurderer, at den absolutte OS-gevinst på ca. 25 %-point efter 1,5 år, som observeres i EV-302, vil være af samme størrelsesorden ved år 3 og år 5 og vil være $\geq 10\%$ -point ved år 10. Dette er kun tilfældet for den log-logistiske og den lognormale fordeling. Den lognormale fordeling fravælges, fordi den i år 2, 3 og 5 genererer en noget større absolut OS-gevinst end den der ses i studiet ved 1,5 år, og den log-logistiske fordeling vælges til hovedanalysen. Data fra det enkeltarmede fase I/II-studie EV-103, som undersøger EV + pembrolizumab i en tilsvarende patientpopulation (N = 45), og har 62 mdr. median opfølgning, understøtter, at den log-logistiske og den lognormale fordeling er de mest plausible fordelinger [9] (se KM-plot for OS fra EV-103 i Bilag 8.6). Der foretages derfor følsomhedsanalyser med både den lognormale og den eksponentielle fordeling, der repræsenterer en hhv. mere optimistisk og mere pessimistisk ekstrapolering end den log-logistiske fordeling. Disse to følsomhedsanalyser afspejler at der fortsat er forholdsvist immature data for OS og dermed usikkerhed om overlevelsesgevinsten på langt sigt.

2.4.4 Progressionsfri overlevelse (PFS)

I EV + pembrolizumab-armen var der 233 hændelser (progression eller død) i opfølgningsperioden sammenlignet med 307 hændelser i kemoterapi-armen. Median PFS for patienter behandlet med EV + pembrolizumab var 12,5 mdr. (95 % CI: 10,4; 16,6.) vs. 6,3 mdr. (6,2; 6,5) for patienter behandlet med kemoterapi (HR: 0,45; [95 % CI: 0,38; 0,54]), se Figur 6.



Figur 6. KM-plot for PFS i EV-302.

Resultater for PFS er konsistente på tværs af præspecificerede subgrupper, herunder alder, køn, PD-L1 status og lokalisation af metastaser, egnethed til cisplatinbehandling, mv. (se Bilag 8.2.3).

Medicinerådets vurdering af PFS

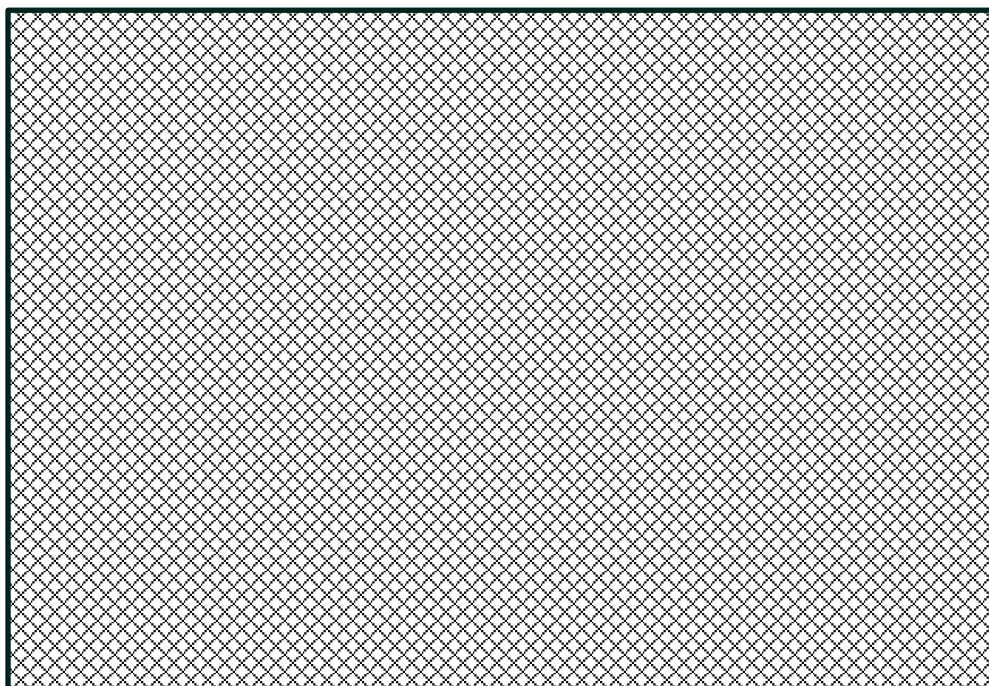
Data fra EV-302 viser, at behandling med EV + pembrolizumab udsætter tiden til sygdomsprogression/død hos patienter med fremskreden urotelialkræft sammenlignet med platinbaseret kemoterapi. Efter 18 mdr. er der en absolut PFS-gevinst på ca. 30 %-point til fordel for EV + pembrolizumab.

Ekstrapolering af PFS til brug i den sundhedsøkonomiske analyse

Som for samlet overlevelse er det nødvendigt at ekstrapolere data for patienternes progressionsfrie overlevelse.

Ansøger vurderer, på baggrund af en Grambsch-Therneau test og en visuel inspektion af Schoenfeld residualerne og kumulative hazard-plots, at der ikke er proportionale hazards mellem behandlingsarmene og modellerer derfor PFS-kurverne for EV + pembrolizumab og platinbaseret kemoterapi med separate modeller.

For at ekstrapolere det observerede PFS-data for EV + pembrolizumab og platinbaseret kemoterapi-armen har ansøger testet 7 standard parametriske modeller, se bilag 8.8.2. På baggrund af statistisk fit og visuel inspektion af de ekstrapolerede kurver samt udglattede hazard-funktioner, vælger ansøger at anvende en generaliseret gamma-fordeling til at ekstrapolere PFS-data for EV + pembrolizumab og en log-logistisk fordeling til at ekstrapolere PFS for platinbaseret kemoterapi, se Figur 7 og Tabel 5.



Figur 7. De observerede og ekstrapolerede kurver for PFS – data fra EV-302.

Tabel 5. Estimerede PFS-rater ved udvalgte tidspunkter og gennemsnitlige PFS

Kilde	1 år	2 år	3 år	5 år	10 år	20 år	30 år	Gns. PFS i mdr.
EV + pembrolizumab – generaliseret gamma	■	■	■	■	■	■	■	■
Platinbaseret kemoterapi – log-logistisk	■	■	■	■	■	■	■	■

Medicinrådets vurdering af ekstrapolerede data for PFS

De syv parametriske fordelinger genererer ekstrapolationer, som ligger tæt på hinanden for PFS ved behandling med platinbaseret kemoterapi. Ca. 32 % af patienterne i kontrolarmen fik vedligeholdelsesbehandling med immunterapi – primært avelumab som også er standardbehandling i Danmark. Fase III-studiet af avelumab som vedligeholdelsesbehandling, JAVELIN bladder 100, viser, at ca. 16 % af patienterne er progressionsfri på denne behandling efter år 3. Det er derfor plausibelt, at 5-års PFS-raten er ≥ 1 % for patienter behandlet med platinbaseret kemoterapi, hvilket kun er tilfældet for den log-logistiske fordeling, som tilmed har det bedste statistiske fit til KM-data for PFS. Denne fordeling anvendes i Medicinrådet hovedanalyse.

Fordelingerne til ekstrapolation af OS for EV + pembrolizumab ligger mere spredt end for platinbaseret kemoterapi. Den prædikterede overlevelse ved 10 år er 16,4 % i



hovedanalysen (se 2.4.3). Den tilsvarende PFS-rate bør kun ligge en anelse under dette estimat, da det ikke er plausibelt, at en væsentligt andel af patienterne er progredierede, men fortsat i live efter 10 år. Den mest plausible fordeling er dermed generaliseret gamma, som estimerer en 10-års PFS-rate på 9,5 %. Den relativt lange estimerede progressionsfri overlevelse sammenholdt med platinbaseret kemoterapi skal ses i lyset af, at der tilsyneladende er plateau-dannelse ved 35-40 % på Kaplan-Meier-kurven for PFS fra EV-302 (se Figur 6) samt at generaliseret gamma har det næstbedste statistiske fit. Desuden understøtter data fra det enkeltarmede fase I/II-studie EV-103 [9] af EV + pembrolizumab i en tilsvarende patientpopulation (N = 45), og med 62 mdrs. median opfølgning, valget af generaliseret gamma. I en følsomhedsanalyse anvendes den lognormale fordeling som genererer en lidt mindre PFS-gevinst, har det bedste statistiske fit og også er klinisk plausibel.

2.4.5 Objektiv responsrate

Objektiv responsrate (ORR) anvendes til belysning af behandlingsrespons og afspejler interventionens umiddelbare antineoplastiske potentiale. ORR blev i EV-302 defineret som andel med komplet respons (CR) eller partiel respons (PR), jf. [RECIST version 1.1](#).

ORR var på 67,7 % (63,1; 72,1) i EV + pembrolizumab-gruppen sammenlignet med 44,4 % (39,7; 49,2) hos gruppen behandlet med platinbaseret kemoterapi, se Tabel 6.

Tabel 6. Responsrater – EV-302

	EV + pembrolizumab (N = 437)	Platinbaseret kemoterapi (N = 441)
Samlet responsrate (ORR), % (95% CI)	67,7 % (63,1; 72,1)	44,4 % (39,7; 49,2)
Bedste tumorrespons (%)		
Komplet respons (CR)	29,1 %	12,5 %
Partielt respons (PR)	38,7 %	32,0 %
Stabil sygdom (SD)	18,8 %	33,8 %
Progressiv sygdom (PD)	8,7 %	13,6 %
Manglende/ikke-evaluerbar ¹	4,8 %	8,2 %

¹ Manglende post-baseline måling og/eller ikke-evaluerbar i henhold til RECIST 1.1-kriterier.

Medicinrådets vurdering af ORR

EV-302 viser, at flere patienter responderer på behandling med EV + pembrolizumab sammenlignet med platinbaseret kemoterapi. Forskellen er især drevet af, at flere



patienter opnår komplet respons ved behandling med EV + pembrolizumab end ved kemoterapi (29,1 % vs. 12,5 %). Responsraten for patienter behandlet med platinbaseret kemoterapi i EV-302 er sammenlignelig med, hvad man ser i dansk klinisk praksis [4].

2.4.6 Livskvalitet målt med EORTC-QLQ-C30 og EQ-VAS

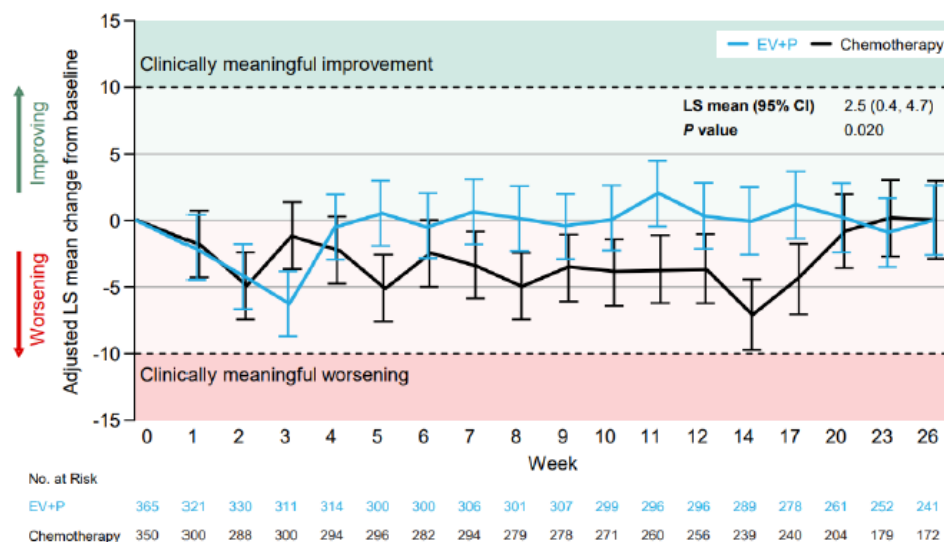
I EV-302 blev helbredsrelateret livskvalitet målt med to forskellige instrumenter: EORTC QLQ-C30, som er valideret i patienter med urotelialkræft samt det generiske instrument EQ-5D-5L. Desuden blev der indsamlet besvarelser med instrumentet Brief Pain Inventory (short form), men resultater herfra indgår ikke i vurderingen.

Spørgeskemaerne blev administreret i serie 1 dag 1 før behandling, en gang om ugen i de første 12 uger, og derefter hver tredje uge gennem resten af studiet, herunder efter progression og ved overlevelsesopfølgning.

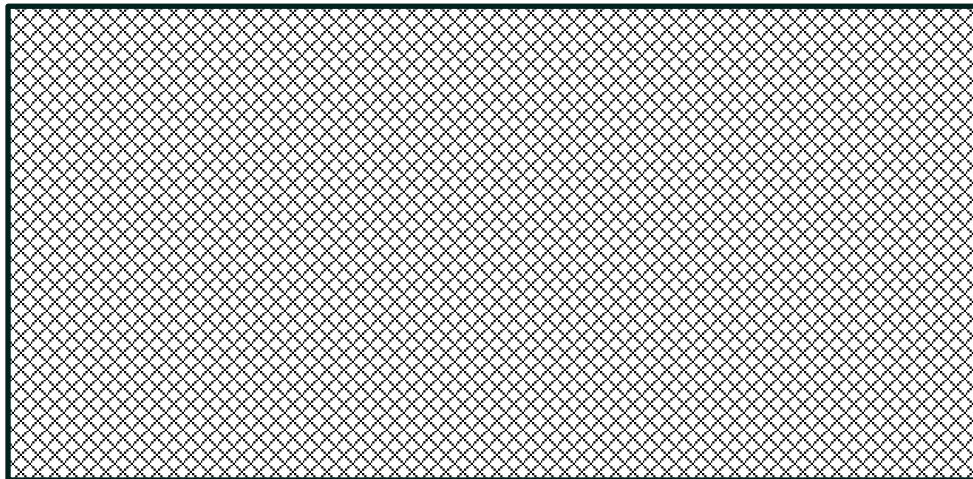
Der var et markant og asymmetrisk frafald i andelen af patienter der besvarede EQ-5D-5L, og formodentligt også EORTC-QLQ-C30, i løbet af studiets opfølgningstid. Ved baseline havde [redacted] af patienterne randomiseret til EV + pembrolizumab udfyldt EQ-5D-5L, hvilket var nede på [redacted] efter 95 uger (andele er ud af mulige besvarelser). Til sammenligning udfyldte [redacted] af patienterne randomiseret til kemoterapi EQ-5D-5L ved baseline, og efter 95 uger var andelen nede på [redacted]. Se yderligere i afsnit 3.3.

Resultaterne vedrørende helbredsrelateret livskvalitet er baseret på alle patienter som modtog mindst én administration af studiebehandlingen og som udfyldte et spørgeskema ved baseline.

I Figur 8 og Figur 9 vises resultaterne fra henholdsvis EORTC-QLQ-C30 domænet 'Global health status' og EQ-5D-5L 'EQ-VAS'. Bemærk at x-aksen er forskellig for de to figurer.



Figur 8. Ændring i EORTC-QLQ-C30 'Global health status' fra baseline – EV-302



Figur 9. Ændring i EQ-5D-5L 'EQ-VAS' fra baseline – EV-302

Medicinrådets vurdering af helbredsrelateret livskvalitet

EORTC QLQ-C30 'Global health status' og EQ-VAS var stabil over tid i begge behandlingsarme. Der var ikke klinisk relevant forskel på helbredsrelateret livskvalitet hos patienter behandlet med EV + pembrolizumab sammenlignet med patienter behandlet med kemoterapi. Det er muligt at den mindre stigning der ses i kemoterapi-armen fra uge 14 til 23 skyldes ophør af behandlingen.

Der er et stort frafald i løbet af opfølgningstiden mht. andelen af besvarelser i begge grupper. Frafaldet er dog mest markant i komparatorarmen. Det er sandsynligt, at dette giver ophav til bias, idet frafaldet delvist skyldes manglende besvarelser fra progredierede patienter (se bilag 8.5) og tilmed *kan* være relateret til, at patienter med bivirkninger undlader at udfylde spørgeskemaerne. Dette kan medføre, at der ikke ses nogen tendens til aftagende livskvalitet over tid til trods for studiepopulationens uhelbredelige og fremadskridende kræftsygdom.

2.5 Sammenligning af sikkerhed

Resultater for sikkerhed er baseret på data for den del af populationen, som modtog behandling, hvilket var hhv. 440 patienter i EV + pembrolizumab-gruppen og 433 patienter i kemoterapi-gruppen.

I Tabel 7 ses andelen med hhv. uønskede hændelser, alvorlige uønskede hændelser, grad ≥ 3 uønskede hændelser og behandlingsrelaterede uønskede hændelser samt andelen der dosisreduceres og ophører med behandling grundet uønskede hændelser.



Tabel 7. Overblik over sikkerhedshændelser inden for 30 dage efter sidste dosis behandling i begge arme

	EV + pembrolizumab (N = 440)	Platinbaseret kemoterapi (N = 433)
Uønskede hændelser, n (%)	■	■
Alvorlige uønskede hændelser, n (%)	■	■
Grad ≥ 3 uønskede hændelser, n (%)	321 (73,0)	341 (78,8)
Behandlingsrelaterede uønskede hændelser, n (%)	■	■
Dosisreduktion pga. uønskede hændelser, n (%)	■	■
Behandlingsophør pga. uønskede hændelser, n (%)	■	■

Hændelser er graderet med CTCAE (Common Terminology Criteria for Adverse Events) version 4.0.

De hyppigste uønskede hændelser uanset grad ved behandling med EV + pembrolizumab var perifer sensorisk neuropati (52 %), kløe (41,4 %), udmattelse (35,2 %) og tør hud (33,2 %). De samme hændelser optrådte hos hhv. 10,2 %, 6,7 %, 39,2 % og 1,4 % af patienterne behandlet med kemoterapi. De hyppigste uønskede hændelser uanset grad ved behandling med platinbaseret kemoterapi var anæmi (61,7 %), neutropeni (41,8 %), kvalme (41,1 %) og udmattelse (39,3 %). De samme hændelser optrådte hos hhv. 24,5 %, 9,8 %, 26,4 % og 35,2 % af patienterne behandlet med EV + pembrolizumab.

Tabel 8. Hyppigste grad ≥ 3 uønskede hændelser i EV-302

Uønsket hændelse	EV + pembrolizumab (N = 440)	Platinbaseret kemoterapi (N = 443)
Makulopapuløst udslæt, n (%)	36 (8,2)	0
Hyperglykæmi, n (%)	32 (7,3)	3 (0,7)
Akut nyreinsufficiens, n (%)	22 (5,0)	10 (2,3)
Hyponatræmi, n (%)	22 (5,0)	15 (3,5)
Urinvejsinfektion, n (%)	22 (5,0)	35 (8,1)
Nedsat antal blodplader, n (%)	0 (0)	29 (6,7)
Nedsat antal neutrofile leukocytter, n (%)	11 (2,5)	40 (9,2)
Trombocytopeni, n (%)	4 (0,9)	87 (20,1)



Uønsket hændelse	EV + pembrolizumab (N = 440)	Platinbaseret kemoterapi (N = 443)
Neutropeni, n (%)	22 (5,0)	130 (30,0)
Anæmi, n (%)	31 (7,0)	148 (34,2)

Tabellen viser hændelser uanset årsag som forekom hos mindst 5 % af patienterne i en af de to arme [7].

I alt døde hhv. 19 (4,3 %) og 14 (3,2 %) patienter af uønskede hændelser i EV + pembrolizumab-gruppen og kemoterapi-gruppen. Ud af disse dødsfald blev det vurderet, at fire af hændelserne i hver arm var relateret til behandlingen.

I subgrupperne af patienter behandlet med EV + pembrolizumab som var cisplatin-egnede og cisplatin-uegnede havde hhv. 69,5 % og 77,2 % en uønsket hændelse grad ≥ 3 . For patienter i kemoterapi-armen var de tilsvarende estimater hhv. 73,2 % og 84,9 %.

Perifer neuropati og hudrelaterede uønskede hændelser var defineret som værende af særlig interesse for enfortumab vedotin og opstod langt hyppigere hos patienter behandlet med EV + pembrolizumab sammenlignet med kemoterapi.

I alt havde 66,6 % af patienterne i interventionsarmen uønskede hændelser relateret til perifer neuropati (sensorisk/motorisk neuropati, paræstesi, muskelsvaghed) sammenlignet med 13,9 % af patienterne i kontrolarmen, og hændelserne medførte permanent behandlingsophør hos hhv. 14,8 % og 0,2 %. Hændelserne var hyppigst grad 2. Der var ikke grad 4 hændelser relateret til neuropati i EV-302, men følgende hændelser af grad 3 blev registeret: perifer sensorisk neuropati (3,9 %), muskelsvaghed (0,9 %), perifer motorisk neuropati (0,9 %) og paræstesi (0,9 %). I sikkerhedsdatasættet for EV som monoterapi (primært EV-301) der opsummeres i produktresuméet fremgår det, at median tid til frembrud af grad ≥ 2 perifer neuropati var 5 mdr. fra start af behandling. Ud af i alt 340 patienter med perifer neuropati uanset grad oplevede 14 % fuldstændig bedring, 46 % oplevede delvis bedring og 41 % oplevede ingen bedring på tidspunkt for sidste opfølgning. Hos 86 % af patienterne med tilbageværende perifer neuropati ved sidste evaluering svarede symptombilledet til grad ≥ 2 [7,10].

Samlet havde 62,0 % af patienterne i interventionsarmen hudrelaterede uønskede hændelser (makulopapulært udslæt, erythematøs udslæt, bulløs dermatitis mm.) sammenlignet med 13,9 % af patienterne i kontrolarmen. De hudrelaterede uønskede hændelser blev graderet som alvorlige (SAE) hos hhv. 5,5 % og 0 %. Baseret på poolet sikkerhedsdata fra EV-102 (fase I/II) og EV-302 (i alt N = 564) forekom grad 3-4 hudrelaterede hændelser hos 17 % af patienterne. Mediantid til frembrud af grad 3-4 hændelser var 1,7 mdr. og 59 %, 30 % og 10 % oplevede hhv. fuldstændig forbedring, delvis forbedring og ingen forbedring på tidspunktet for deres sidste opfølgning. Af de patienter som havde tilbageværende hudgener ved deres sidste evaluering blev disse graderet som grad ≥ 2 hos 27 % [7,10].

Okulære hændelser var også væsentligt hyppigere hos patienter behandlet med EV + pembrolizumab, men disse var generelt mindre alvorlige, dvs. $<$ grad 3 [10].



Medicinrådets vurdering af sikkerhed

Numerisk var der lidt flere alvorlige uønskede hændelser og flere behandlingsophør grundet uønskede hændelser hos patienter som fik EV + pembrolizumab. Omvendt var der numerisk lidt flere patienter, som havde grad ≥ 3 uønskede hændelser i kemoterapigruppen.

Der er væsentligt forskel på typen af uønskede hændelser forbundet med de to behandlinger. Ved behandling med EV + pembrolizumab ses hyppigt hudrelaterede hændelser, hyperglykæmi og perifer neuropati. Medicinrådet bemærker, at man i EV-302 har ekskluderet patienter med dårligt kontrolleret diabetes og eksisterende neuropati grad ≥ 2 . Der er ikke markant forskel på forekomsten af grad ≥ 3 hændelser hos cisplatin-egnede vs. -uegnede patienter som blev behandlet med EV + pembrolizumab (7,7 %-point færre hændelser hos de cisplatin-egnede). For kemoterapi ses alvorlige knoglemarvsrelaterede hændelser og i mindre grad udmattelse og kvalme. Bivirkningerne ved platinbaseret kemoterapi i EV-302 svarer til erfaringen fra dansk klinisk praksis.

Ved progression efter kemoterapi i første linje tilbydes patienter i Danmark immunterapi og efterfølgende eventuelt enfortumab vedotin som monoterapi. Dette svarer til den efterfølgende behandling for patienter i kontrolarmen af EV-302. Uønskede hændelser ved den efterfølgende behandling i senere linjer er sandsynligvis ikke fyldestgørende afspejlet i data i Tabel 7 og Tabel 8, som kun viser hændelser op til 30 dage efter behandlingsophør (af studiebehandlingerne).

Der opstod hyppigere immunmedierede uønskede hændelser ved behandling med EV + pembrolizumab, f.eks. hypothyroidisme, pneumonitis og colitis. Hændelserne var dog sjældent af alvorlig grad. Frekvensen af hypothyroidisme, pneumonitis og colitis kategoriseret som SAEs var hhv. 0,2 %, 2 %, 0,7 % for EV + pembrolizumab (ingen af de pågældende hændelser forekom som SAE i kontrolgruppen).

Overordnet er der flere af de uønskede hændelser som ses ved behandling med EV + pembrolizumab som er af længerevarende eller kronisk karakter, f.eks. perifer neuropati. Modsat har flere af de hyppigste alvorlige hændelser ved behandling med kemoterapi, f.eks. de knoglemarvsrelaterede bivirkninger, typisk et kortere forløb.

Der er stor forskel på sikkerhedsprofilerne af EV + pembrolizumab og platinbaseret kemoterapi. Der er ikke væsentlige forskelle på behandlingerne, hvad angår de samlede estimer for sikkerhed, men på grund af de forskellige sikkerhedsprofiler, er det svært at vurdere, hvor bivirkningsbyrden er størst.



2.6 Usikkerheder i datagrundlaget for klinisk effekt og sikkerhed

Studiet er *open label*, hvilket indebærer en risiko for bias i forhold til afvigelse fra de intenderede interventioner. I komparatorarmen var der 7 patienter, som tilbagetræk deres samtykke før behandling, og 24 som valgte at stoppe behandlingen sammenlignet med hhv. 0 og 22 i EV + pembrolizumab gruppen. Frafaldet af patienter undervejs i EV-302 var overordnet symmetrisk i de to behandlingsarme, men markant flere patienter i komparatorgruppen gennemførte behandlingen (kemoterapiregimet var 6 serier af 3 ugers varighed, hvorimod behandling med EV var uden tidsbegrænsning).

At studiet er open label kan også give anledning til bias særligt mht. de subjektivt evaluerede effektmål, herunder livskvalitet. Det kan medføre yderligere usikkerhed om resultaterne for livskvalitet, at der i EV-302 er et markant fald i responsraterne for EQ-5D-5L-besvarelser fra baseline til senere opfølgningstidspunkter. Det kan introducere bias, fx hvis det overvejende er patienter med bivirkninger og/eller progressiv sygdom, der ikke har udfyldt spørgeskemaerne (overestimering af livskvaliteten).

Umiddelbart fremstår den efterfølgende behandling, som patienter i komparatorgruppen modtager, repræsentativ for dansk klinisk praksis. Det er særligt andelen af patienter som får immunterapi, der er kritisk ift. overførbareheden af resultaterne, og der findes ikke opgørelser for den danske patientpopulation at sammenholde med. Overførbareheden, hvad angår andelen som modtager efterfølgende immunterapi, er således baseret på et skøn.

Behandlingen med enfortumab vedotin er kontinuert uden tidsbegrænsning. Den mediane behandlingsvarighed ved seneste data-cut var 8,4 mdr. (interval: 0,3 til 31,9 mdr.). PFS-resultaterne fra EV-302 tyder på, at der ved ibrugtagning i klinisk praksis vil være en mindre andel af patienter, som kommer til at få behandlingen i årevis. Der kan både være langtidsbivirkninger, og bivirkninger der er forbundet med langvarig behandling, som ikke er belyst i EV-302.

Den væsentligste usikkerhed ved EV-302 er relateret til det umodne OS data. Ca. 70 % af patienterne behandlet med EV + pembrolizumab er fortsat i live efter 17,2 mdrs. median opfølgningstid. At der ikke har været flere events ved seneste opfølgningstidspunkt medfører strukturel usikkerhed i den sundhedsøkonomiske analyse, hvor den samlede restlevetid skal estimeres (se afsnit 2.4.3).

Medicinrådet har den 23. oktober 2024, undervejs i vurderingen af EV + pembrolizumab, anbefalet CisGem kombineret med nivolumab som førstelinjebehandling af cisplatin-egnede patienter [1]. Dette medfører, at komparator i EV-302, hvad angår gruppen af cisplatin-egnede patienter, kun er delvist retvisende for dansk klinisk praksis. Medicinrådet har fastholdt brugen af den direkte sammenligning fra EV-302 som grundlag for vurderingsrapporten, hvilket udgør en strukturel usikkerhed i den sundhedsøkonomiske analyse. For at belyse denne usikkerhed er der udført to følsomhedsanalyser (se også afsnit 3.6.2). I den ene følsomhedsanalyse vælges en mere optimistisk fordeling til ekstrapolation af OS i kontrolgruppen, så der genereres længere overlevelse end forventet pba. EV-302, hvilket afspejler mulig brug af CisGem +



nivolumab i dansk praksis fremfor CisGem alene. I den anden analyse vælges en mere pessimistisk ekstrapolering for OS for EV + pembrolizumab, hvilket reducerer den modellerede inkrementelle overlevelsesgevinst for EV + pembrolizumab (denne tilgang er valgt fordi det ikke er muligt at vælge en markant mere optimistisk ekstrapolation for komparator). Alternativet til ovenstående belysning af forskellen på kontrolgruppen i EV-302 og dansk klinisk praksis ville være en indirekte sammenligning med EV-302 og CheckMate-901. En sådan sammenligning ville også være forbundet med usikkerhed, og det bemærkes, at forskellen i overlevelse mellem CisGem alene og CisGem + nivolumab er forholdsvist beskeden, relativt til den overlevelsesgevinst der ses ved behandling med EV + pembrolizumab i EV-302 (se bilag 8.7).

3. Sundhedsøkonomisk analyse

Den sundhedsøkonomiske analyse er en cost-utility-analyse, som estimerer de inkrementelle omkostninger per vundet kvalitetsjusteret leveår (QALY) ved behandling med EV + pembrolizumab sammenlignet med platinbaseret kemoterapi. Analysen er baseret på ITT-populationen fra EV-302. Der anvendes PFS- og OS-data som beskrevet i afsnit 2.4, data vedrørende helbredsrelateret livskvalitet som beskrevet i afsnit 2.4.6 samt 3.3 og *time-on-treatment* (ToT)-data som beskrevet i afsnit 3.2.1.

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 tidshorisont på 30 år, og patienterne antages at være 68 år ved indtrædelse i modellen, hvilket svarer til gennemsnitsalderen ved studiestart i EV-302-studiet for ITT-populationen.

Medicinerådets vurdering af analyseperspektiv

Medicinerådet anvender ansøgers valg vedrørende analyseperspektiv inkl. en tidshorisont på 30 år, da tidshorisonten er lang nok til, at alle væsentlige forskelle i sundhedsmæssige gevinster og omkostninger er inkluderet i analysen.

3.2 Model

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

- Progressionsfri sygdom (PF): Patienter i dette helbredsstadium modtager behandling med EV + pembrolizumab eller platinbaseret kemoterapi evt. med efterfølgende vedligeholdelsesbehandling med avelumab og er ikke progredierede.
- Progredieret sygdom (PD): Når tumorprogression er identificeret, jf. RECIST 1.1-kriterier, rykkes patienterne i modellen til dette helbredsstadium.

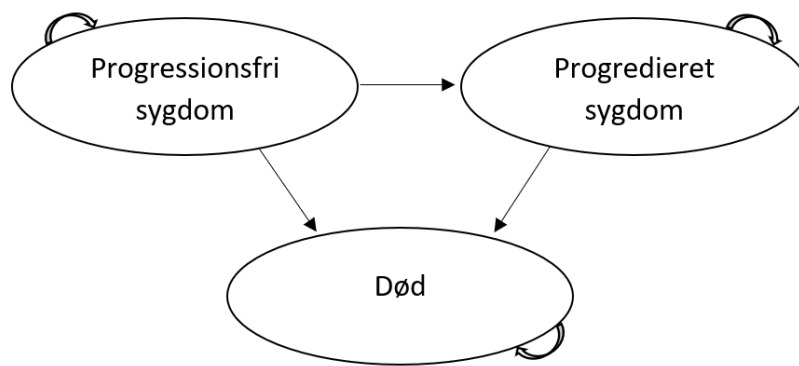


- Død.

Modelstrukturen er præsenteret i Figur 10. I modellen starter alle patienterne i det progressionsfri stadie, hvorfra deres bevægelse gennem modellen bestemmes på baggrund af ekstrapoleret OS- og PFS-data, se hhv. afsnit 2.4.3 og 2.4.4.

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 af 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 syv dage, og ansøger benytter *half-cycle correction*.



Figur 10. Modelstruktur

3.2.1 Behandlingsvarighed (ToT)

For at estimere behandlingsvarigheden af EV + pembrolizumab ekstrapolerer ansøger ToT-data fra EV-302. Ansøger modellerer EV og pembrolizumab separat for at afspejle forskellige behandlingsvarigheder. For behandlingen med pembrolizumab anvendes en 24-måneders stopregel svarende til både EV-302 og dansk klinisk praksis for behandling med immunterapi.

For CisGem og CarboGem er det ikke nødvendigt at ekstrapolere data for behandlingsvarighed. Regimerne er tidsbegrænsede og består af maksimalt seks serier af tre ugers varighed, hvilket er inden for opfølgningstiden i det anvendte data. Der er derfor blot anvendt ToT KM-data fra EV-302 til at modellere behandlingsvarigheden af platinbaseret kemoterapi. For efterfølgende vedligeholdelsesbehandling med avelumab estimeres behandlingsvarigheden ved at ekstrapolere ToT-data fra EV-302.

Ansøger har testet syv standardparametriske modeller for hver behandling, se bilag 8.8.3. På baggrund af statistisk fit og visuel inspektion af de ekstrapolerede kuver vælger ansøger den log-logistiske fordeling og log-normal-fordelingen til at ekstrapolere ToT-data for hhv. EV og pembrolizumab. På baggrund af visuel inspektion anvender ansøger en log-logistisk model til at ekstrapolere ToT-data for behandling med avelumab.



Medicinrådets vurdering af model

De forskellige ekstrapolationsmodeller for pembrolizumab ligger tæt på hinanden i de 24 måneders behandling der anvendes i modellen, da den mediane opfølgningstid lå på 17,2 i EV-302. På baggrund af visuel inspektion og klinisk plausibilitet anvender Medicinrådet gamma-fordelingen til at ekstrapolere data for behandlingsvarighed af pembrolizumab. Valget af ekstrapolering af behandlingsvarighed for pembrolizumab har en begrænset effekt på resultaterne af analysen og giver ikke anledning til at udføre følsomhedsanalyser.

Ekstrapolationerne af data for behandlingsvarighed for EV ligger mere spredt efter år 2 og frem. Medicinrådet vurderer, at andelen af patienter i behandling med EV efter 2 år ligger mellem 10 og 15 %, og at få eller ingen patienter vil være i behandling efter 5 år (≤ 1 %). Data fra det enkeltarmede fase I/II-studie EV-103 af EV + pembrolizumab i en tilsvarende patientpopulation ($N = 45$), og med 62 mdrs. median opfølgning, fandt at samtlige patienter var ophørt med behandlingen inden for 5 år [9]. Det mediane antal serier med EV + pembrolizumab-behandling i EV-103 var 9. Dette udelukker fordelingerne lognormal, log-logistisk og generaliseret gamma. Af de tilbageværende ekstrapoleringsmodeller har gamma-fordelingen det bedste statistiske fit målt på AIC- og BIC-værdierne. Medicinrådet anvender gamma-fordelingen i hovedanalysen.

Medicinrådet anvender en stopregel på 2 år for vedligeholdelsesbehandlingen med avelumab i hovedanalysen. Det skyldes at behandlingsvarigheden for immunterapier i Danmark ofte er maksimalt 2 år. Der foretages en følsomhedsanalyse, hvor stopreglen fjernes, så estimerne af effekten, som er baseret på EV-302-data, afspejler behandlingslængden i studiet.

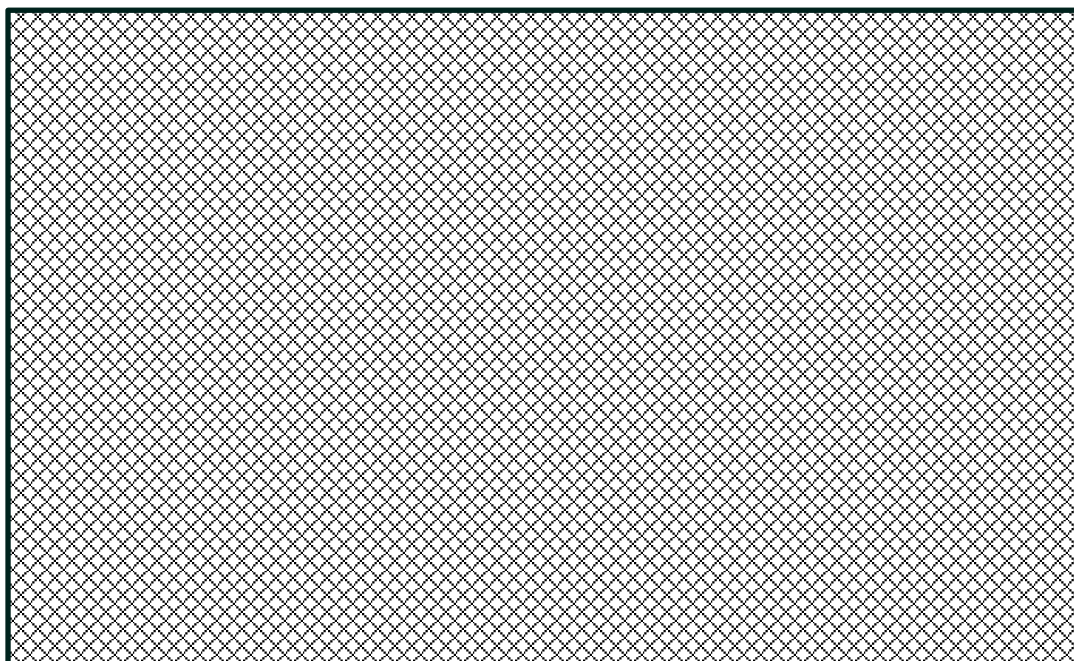
Ansøgers ekstrapolering af behandlingsvarigheden for vedligeholdelsesbehandlingen med avelumab vurderes at være overestimeret, idet 26 % af dem som startede på behandlingen, fortsat er i behandling ved 2 år. Medicinrådet anvender derfor den eksponentielle fordeling, der resulterer i en behandlingsrate på 12 % ved 2 år. Denne model vurderes at være mere klinisk plausibel, idet det er den eneste ekstrapolation, der ikke overstiger PFS-kurven.

Da behandlingen i modellen stoppes ved 2 år, har valget af ekstrapoleringsmodel mindre betydning for analysens resultater.

Medicinrådet anvender ansøgers tilgang til at modellere behandlingslængden af platinbaseret kemoterapi pba. observeret data fra EV-302.

Ekstrapoleringerne i Medicinrådets hovedanalyse fremgår af Figur 11. Figuren viser andelen af patienter, som er modelleret til at modtage behandling. 30 % af patienterne i komparatorarmen starter vedligeholdelsesbehandling med avelumab 5 uger jf. afsnit 3.4.1.

Tabel 9 viser gennemsnitlig behandlingsvarighed, PFS og OS i Medicinrådets hovedanalyse.



Figur 11. De ekstrapolerede kurver for behandlingsvarighed (ToT) anvendt i Medicinrådets hovedanalyse, data fra EV-302, DCO: August 2021. Behandling med pembrolizumab varer i maksimalt 2 år. Platinbaseret kemoterapi gives i maksimalt 6 serier af 3 ugers varighed. Efter en wash-out-periode på 5 uger starter 30 % af patienterne i komparatorarmen på vedligeholdelsesbehandling med avelumab, som varer i maksimalt 2 år.

Tabel 9. Modelleret gennemsnitlig varighed af behandling, samt gennemsnitlig PFS og OS (Medicinrådets hovedanalyse)

Behandling	Behandlingsvarighed, mdr.	PFS, mdr.	OS, mdr.
Enfortumab vedotin	■	■	■
Pembrolizumab	■		
Platinbaseret kemoterapi	■	■	■
Avelumab (vedligeholdelse)	■		

*Beregnet pba. de patienter, som starter i behandling med avelumab. Note: Progressionsfri overlevelse (PFS), samlet overlevelse (OS).

3.3 Opgørelse af helbredsrelateret livskvalitet

I EV-302 blev data for helbredsrelateret livskvalitet, som beskrevet i afsnit 2.4.6, indsamlet ved hjælp af spørgeskemaerne BPI-SF, EORTC QLQ-C30 og EQ-5D-5L. Data fra det generiske måleinstrument EQ-5D-5L anvendes i den sundhedsøkonomiske analyse.

Ved baseline blev der indsamlet besvarelser fra 377 og 358 patienter randomiseret til hhv. EV + pembrolizumab og platinbaseret kemoterapi.



Ansøger definerer besvarelsesandelen (*compliance*) ved forskellige opfølgningstidspunkter som andelen af patienter, der besvarede et spørgeskema, ud af andelen der forventedes at besvare et spørgeskema. Andelen af besvarelser faldt væsentligt i løbet af studiets opfølgningstid, se afsnit 2.4.6 og bilag 8.3, 8.4 og 8.5.

Til at beregne nytteværdierne, som anvendes i den sundhedsøkonomiske analyse, blev data analyseret ved hjælp af *mixed model for repeated measures* (MMRM). I analysen er nytteværdierne estimeret ved brug af danske præferencevægte [11].

For PF-stadiet fandt ansøger en statistisk signifikant forskel i nytteværdier mellem patienter behandlet med hhv. EV + pembrolizumab og platinbaseret kemoterapi. Ansøger anvender dog samme nytteværdier på tværs af behandlingsarmene i deres hovedanalyse. Dette er i overensstemmelse med de observerede data (se afsnit 2.4.6), hvor der ikke ses klinisk relevante forskelle for livskvalitet mellem de to behandlingsarme. Ansøger anvender stadiespecifikke nytteværdier i deres hovedanalyse, som er uafhængige af hvilken behandling patienterne har modtaget. Nytteværdierne, som anvendes i ansøgers sundhedsøkonomiske analyse, fremgår af Tabel 10.

Tabel 10. Nytteværdier anvendt i ansøgers analyse

	Nytteværdier, gns. (SE)	Instrument	Præferencevægte
PF	■	EQ-5D-5L	Danske vægte [11]
PD	■	EQ-5D-5L	Danske vægte [11]

Jf. Medicinrådets metodevejledning aldersjusterer ansøger de estimerede nytteværdier med nytteværdier baseret på den generelle danske befolkning [12].

Ansøger inkluderer reduktion i patientens livskvalitet i forbindelse med uønskede hændelser for at reflektere det midlertidige fald i livskvalitet, som patienten oplever i forbindelse med en uønsket hændelse. Ansøger inkluderer uønskede hændelser af grad 3-4 med en samlet incidens på $\geq 5\%$ i mindst én af behandlingsarmene i EV-302, se Tabel 23 i bilag 8.9.2. Ansøger har derudover medtaget uønskede hændelser relateret til perifer neuropati grad 2, som ses hyppigt ved behandling med EV + pembrolizumab, og som typisk er langvarige/kroniske.

Ansøger anvender en række eksterne kilder, samt input fra unavngivne klinikere, til at estimere faldet i nytteværdier relateret til uønskede hændelser for hver behandlingsarm. Faldet tilskrives som et engangsfald i modellens første cyklus. Ansøger estimerer faldet til 0,013 QALY for EV + pembrolizumab og 0,007 QALY for platinbaseret kemoterapi.

Medicinrådets vurdering af helbredsrelateret livskvalitet

Ansøger vælger ikke at anvende behandlingsspecifikke nytteværdier. Dette stemmer overens med Medicinrådets vurdering af, at patienternes livskvalitet og bivirkningsprofil er sammenlignelig i de to arme (afsnit 2.5 og 2.4.6). Medicinrådet anvender ansøgers tilgang, hvor der kun skelnes mellem livskvaliteten ud fra helbredsstadie.



Den lave svarprocent, især i det progredierede stadie, bidrager med usikkerhed til resultaterne af den sundhedsøkonomiske analyse. Hvis de patienter, som har den dårligste livskvalitet, ikke har besvaret spørgeskemaerne, vil den samlede QALY-gevinst være overestimeret. Medicinrådet vurderer, at ansøgers reduktion af livskvalitet som følge af uønskede hændelser er sat lavt set i lyset af, at [REDACTED] og [REDACTED] af patienterne behandling med hhv. EV + pembrolizumab og platinbaseret kemoterapi oplevede alvorlige uønskede hændelser, og hhv. [REDACTED] og [REDACTED] stoppede behandlingen grundet uønskede hændelser jf. Tabel 7. Medicinrådet udfører en følsomhedsanalyse, hvor nytteværdien reduceres med en arbitrær værdi på 10 % i begge stadier.

3.4 Omkostninger

I det følgende præsenteres antagelser i analysen vedrørende omkostninger til behandling med EV + pembrolizumab og platinbaseret kemoterapi.

I den sundhedsøkonomiske analyse inkluderer Medicinrådet omkostninger vedr. lægemidler, administration, monitorering, håndtering af uønskede hændelser, efterfølgende behandling og patientomkostninger.

Det er særligt omkostninger relateret til lægemiddelforbruget, 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). Dosis anvendt i ansøgers analyse er baseret på dosering af EV + pembrolizumab og platinbaseret kemoterapi svarende til EV-302, se afsnit 2.3.2, 2.3.3 og Tabel 11.

Doseringen af enfortumab vedotin er vægtbaseret, imens dosering af gemcitabin og cisplatin afhænger af legemsoverflade (BSA). På baggrund af patienterne i EV-302 anvender ansøger en gennemsnitlig højde på 178 cm og en gennemsnitsvægt på 76 kg, som giver et BSA på 1,9 m².

Ansøger inkluderer lægemiddelspild for begge behandlingsarme. Ansøger antager, at det ikke er muligt at dele eventuelle rester af hætteglassene mellem patienter, og derfor er den fulde omkostning for alle hætteglas medregnet i analysen.

Ansøger udregner lægemiddelomkostningerne som et ugentligt gennemsnit i stedet for at tillægge omkostningerne i den uge, som de faktisk falder.

Dosering af EV og pembrolizumab er justeret jf. den observerede dosisintensitet i EV-302, som i gennemsnit var hhv. [REDACTED] og [REDACTED]



Doseringen af cisplatin, carboplatin og gemcitabin er justeret jf. dosisintensitet i EV-302, som i gennemsnit var [REDACTED] for cisplatin og [REDACTED] for gemcitabin. Der er ikke tilgængelige data for carboplatin, og ansøger antager en dosisintensitet på 100 %. Efterfølgende behandling med avelumab, for patienter i komparatorarmen, er i den sundhedsøkonomiske model justeret i henhold til en relativ dosisintensitet på 95,1 % baseret på data fra JAVELIN bladder 100 [13,14].

På baggrund af EV-302 antager ansøger, at 51% af patienterne modtager behandling med gemcitabin + cisplatin og 49% modtager behandling med gemcitabin + carboplatin i kemoterapi-armen. I modellen starter behandling med avelumab efter 23 uger svarende til 6 serier med platinbaseret kemoterapi plus en *washout*-periode på 5 uger (baseret på EV-302). Ansøger antager, at 30 % af alle patienter vil få vedligeholdelsesbehandling med avelumab.

Tabel 11. Ansøgers antagelser om dosering i den sundhedsøkonomiske model

	Lægemiddel	Dosis	RDI	Frekvens	Kilde, RDI
EV + Pembrolizumab	Enfortumab vedotin	1,25 mg/kg	[REDACTED]	Dag 1 og 8 hver 3. uge	EV-302
	Pembrolizumab	200 mg	[REDACTED]	Hver 3. uge	EV-302
Platinbaseret kemoterapi	Gemcitabin	1000 mg/m ²	[REDACTED]	Dag 1 og 8 hver 3. uge	EV-302
	Cisplatin	70 mg/m ²	[REDACTED]	Hver 3. uge	EV-302
	Carboplatin	450 mg	100 %	Hver 3. uge	Antagelse
	Avelumab	800 mg	95,1 %	Hver 2. uge	JAVELIN bladder 100 [13,14]

Medicinrådets vurdering af lægemiddelomkostninger

Medicinrådet ændrer doseringen af pembrolizumab til 152 mg hver 3. uge, svarende til 2 mg/kg jf. afsnit 2.3.2. Desuden ændres dosisintensiteten for carboplatin til [REDACTED] % så den stemmer overens med dosisintensiteten for cisplatin. Endeligt antages det, i Medicinrådets hovedanalyse, at der ikke vil være spild ved vægtbaseret dosering af pembrolizumab, dvs. at hætteglas kan deles.

Jf. afsnit 3.2.1 sættes behandlingslængden for avelumab til maksimalt 2 år.



Ansøgers tilgang med at udregne et ugentlig gennemsnit for lægemiddelomkostningerne afviger fra standarden, hvilket kan medføre strukturel usikkerhed i modellen. Det vurderes dog at være af begrænset betydning for analysens resultat.

Medicinrådet udskifter AIP med sygehusapotekernes indkøbspris (SAIP), se Tabel 12

Tabel 12. Lægemiddelpriser anvendt i Medicinrådets hovedanalyse (oktober, 2024)

Lægemiddel	Styrke	Pakningstørrelse	SAIP, DKK	Kilde
Enfortumab vedotin	20 mg	1 stk.	■	Amgros
	30 mg	1 stk.	■	Amgros
Pembrolizumab	25 mg/ml	4 ml	■	Amgros
Gemcitabin	10 mg/ml	120 ml	■	Amgros
	10 mg/ml	140 ml	■	Amgros
	10 mg/ml	160 ml	■	Amgros
	10 mg/ml	180 ml	■	Amgros
	10 mg/ml	200 ml	■	Amgros
	10 mg/ml	220 ml	■	Amgros
Cisplatin	1 mg/ml	50 ml	■	Amgros
	1 mg/ml	100 ml	■	Amgros
Carboplatin	10 mg/ml	10 ml	■	Amgros
	10 mg/ml	45 ml	■	Amgros
Avelumab	20 mg/ml	10 ml	■	Amgros

3.4.2 Administrationsomkostninger

Ansøger inkluderer omkostninger forbundet med administration af EV + pembrolizumab og platinbaseret kemoterapi på hospitalet, da lægemidlerne administreres intravenøst. Administrationsomkostningerne følger frekvenserne beskrevet i afsnit 2.3.2 og 2.3.3. Til at estimere enhedsomkostningen forbundet med én administration anvender ansøger en DRG-takst på 1.550 DKK (DRG 2024: 11MA98) [15].

Medicinrådets vurdering af administrationsomkostninger

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



3.4.3 Monitoreringsomkostninger

Ansøger inkluderer omkostninger til rutinemæssig monitorering, herunder div. blodprøver, CT-scanning mm., mens patienterne er under behandling. Derudover inkluderer ansøger en række konsultationer med forskellige sundhedsprofessionelle, som afhænger af patientens sygdomsstadie, og som bygger på NICE's *technology appraisal* TA788 [13]. Ansøger antager, at frekvenserne for de forskellige besøg er ens uanset behandlingsarm.

Ansøger anvender DRG-takster [15] samt timeløn fra Medicinrådets katalog for værdisætning af enhedsomkostninger [16] til at estimere omkostningerne. Ansøgers anvendte enhedsomkostninger fremgår af Tabel 22.

Medicinrådets vurdering af monitoreringsomkostninger

Medicinrådet ændrer frekvensen af CT-skanninger til hver 3. måned. Derudover fjernes konsultationerne med regionale sygeplejesker og ernæringsassistenter fra modellen. Enhedsomkostninger forbundet med konsultation med en onkolog og en urolog ændres til DRG-2024 taksten 11MA98 på 1.550 DKK.

Enhedsomkostningerne til monitorering anvendt i Medicinrådets hovedanalyse fremgår af Tabel 13.

Tabel 13. Omkostninger til monitorering anvendt i Medicinrådets hovedanalyse

Frekvens				Enheds- omkostning, DKK	Kilde
	PF under behandling	PF ude af behandling	PD		
Blodprøve	Hver 3. uge*	0	0	1.550	DRG 2024: 11MA98: MDC11 1-dagsgruppe, pat. mindst 7 år
CT-skanning	Hver 3. måned	0	0	2.585	DRG 2024: 30PR06: CT- scanning, kompliceret
Onkolog konsultation	1 gang om måneden	1 gang om måneden	1 gang om måneden	1.550	DRG 2024: 11MA98: MDC11 1-dagsgruppe, pat. mindst 7 år
Urolog konsultation	Hver 14. måned	Hver 14. måned	Hver 25. måned	1.550	DRG 2024: 11MA98: MDC11 1-dagsgruppe, pat. mindst 7 år



	Frekvens			Enheds- omkostning, DKK	Kilde
	PF under behandling	PF ude af behandling	PD		
Sygeplejerske konsultation (Kommunerne)	Hver 4. måned	Hver 4. måned	Hver 1. måned	460,09	Medicinrådets enhedsomkostning skatalog

*Under behandling med avelumab får patienter taget blodprøver hver 2. uge

3.4.4 Omkostning forbundet med håndtering af uønskede hændelser

Ansøger har inkluderet omkostninger forbundet med uønskede hændelser ved begge behandlingsarme. Ansøger anvender uønskede hændelser af grad ≥ 3 med incidens 5% og de rapporterede frekvenser fra EV-302 for EV + pembrolizumab-armen og kemoterapi-armen, se afsnit 2.5. For vedligeholdelsesbehandling med avelumab bruger ansøger frekvenser fra NICE's *technology appraisal* TA788 [13].

Ansøger estimerer omkostningerne forbundet med uønskede hændelser på baggrund af DRG-takster, som fremgår af Tabel 23 i bilag 8.9.2.

Ansøger estimerer de samlede omkostninger til håndtering af uønskede hændelser til 4.245 og 3.513 DKK for patienter behandlet med hhv. EV + pembrolizumab og kemoterapi. Omkostningerne er inkluderet som en engangsomkostning i modellens første cyklus.

Medicinrådets vurdering af bivirkningsomkostninger

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

3.4.5 Efterfølgende behandling

Ansøger har inkluderet lægemiddel- og administrationsomkostninger forbundet med systemisk kræftbehandling efter progression. Lægemiddelomkostninger er estimeret på baggrund af apotekets indkøbspris (AIP).

Patienterne er, i ansøgers analyse, kandidater til efterfølgende behandling, når de befinder sig i PD-stadiet. Vedligeholdelsesbehandling med avelumab indgår derfor ikke i omkostningerne for efterfølgende behandling.

Ansøger estimerer hvornår i modellen patienterne modtager efterfølgende behandling som et vægtet gennemsnit af sandsynligheden for at være i PD-stadiet for hver cyklus på baggrund af forskellen mellem PFS- og OS-kurven fra EV-302.



Ansøger har inkluderet behandlinger efter progression, som forekom hos ≥ 3 % af patienterne i EV-302. Antagelser vedrørende behandlingsvarighed bygger på medianestimer fra EV-302. Ansøger antager, at i alt ca. 30 % af patienterne i EV + pembrolizumab-armen og ca. 53 % i komparator-armen vil modtage efterfølgende systemisk behandling. Fordelingen af efterfølgende behandling samt den gennemsnitlige behandlingsvarighed fremgår af Tabel 24 i bilag 8.9.3.

Ansøgers antagelser vedr. patienternes vægt, BSA, lægemiddelspild og administrationsomkostninger er de samme som beskrevet i afsnit 3.4.1 og 3.4.2. Derudover antager ansøger en RDI på 100% for alle efterfølgende behandlinger.

Medicinrådets vurdering af efterfølgende behandlinger

Ansøger har indsendt denne ansøgning før Medicinrådets anbefaling af EV til senere behandlingslinjer (anbefalet den 28. august 2024) [5]. Medicinrådet ændrer ansøgers antagelser vedr. efterfølgende behandling, så de er i overensstemmelse med nuværende dansk klinisk praksis og forventet praksis ved eventuel ibrugtagning af EV + pembrolizumab. Antagelserne i Medicinrådets hovedanalyse fremgår af Tabel 14.

EV monoterapi efter behandling med platinbaseret kemoterapi blev vurderet af Medicinrådet den 28. august 2024 [5]. I den sundhedsøkonomiske analyse blev den gennemsnitlige behandlingsvarighed estimeret til at være [REDACTED] for EV og [REDACTED] for vinflunin, baseret på EV-301. Medicinrådet udfører en følsomhedsanalyse, hvor behandlingsvarigheden for EV og atezolizumab sættes til [REDACTED] og behandlingsvarigheden for vinflunin sættes til [REDACTED] i stedet for [REDACTED] måneder som fremgår af Tabel 14, og som er baseret på data fra EV-302.

Medicinrådet anvender ansøgers øvrige antagelser vedr. efterfølgende behandling, men udskifter AIP med sygehusapotekernes indkøbspris (SAIP), se Tabel 25 i bilag 8.9.3.

Tabel 14. Efterfølgende behandling anvendt i Medicinrådets hovedanalyse (efter progression)

	EV + pembrolizumab	Platinbaseret kemoterapi*	Gns. behandlings- varighed, mdr.	Dosis
Efterfølgende behandlinger (efter progression)				
Gemcitabin + cisplatin	20 %	0 %	[REDACTED]	Se afsnit 2.3.3
Gemcitabin + carboplatin	20 %	0 %	[REDACTED]	Se afsnit 2.3.3
Atezolizumab	0 %	25 %	[REDACTED]	1200 mg hver 3. uge
EV (monoterapi)	0 %	35 %	[REDACTED]	1,25 mg/m ² på dag 1, 8 og 15 i serier af 4. uge
Vinflunin	10 %	0 %	[REDACTED]	320 mg/m ² hver 3. uge
SUM	50 %	60 %*		

*Avelumab indgår også som en efterfølgende behandling i den sundhedsøkonomiske model, men gives *før* progression og beregnes som tillæg til PF-stadiet, dvs. som muligt tillæg til første linje (se afsnit 3.2).



3.4.6 Patientomkostninger

Ansøger inkluderer patientomkostninger relateret til administrations- og monitoreringsbesøg på hospitalet og inkluderer patientens samlede tid på hospitalet. Frekvensen af hospitalsbesøg følger frekvensen af administrationerne for EV + pembrolizumab og platinbaseret kemoterapi som beskrevet i afsnit 2.3.2 og 2.3.3 og er sat til 2,85 gange om måneden. For avelumab er frekvensen to hospitalsbesøg om måneden. Patienttid brugt på administration af lægemidlerne antages at være 30 minutter for EV, pembrolizumab og gemcitabin. For cisplatin og carboplatin antages tiden at være hhv. 120 og 60 minutter. For vedligeholdelsesbehandling med avelumab antages det, at administration tager 60 minutter. Ansøger antager, at patienten, ud over administrationen af lægemidlet, bruger tid på monitorering og uønskede hændelser. Ansøger antager, at patienttid per hospitalsbesøg samlet set er to timer for patienter som behandles med EV + pembrolizumab, og 4 timer og 45 minutter for patienter som modtager platinbaseret kemoterapi i det progressionsfri stadie. For patienter, som modtager behandling med avelumab, antages det, at den samlede patienttid er 90 minutter.

I det progredierede stadie antager ansøger, pba. et vægtet gennemsnit af frekvensen af efterfølgende behandlinger, at patienterne har to månedlige hospitalsforløb, som hver har en varighed af fire timer.

Ansøger anvender en enhedsomkostning for patienttid på 205 DKK pr. time og for transportomkostninger på 142 DKK pr. besøg, jf. Medicinrådets værdisætning af enhedsomkostninger [16]. Ansøgers antagelser vedr. patienternes tidsforbrug er præsenteret i Tabel 15.

Ugentlige patientomkostninger for interventions- og komparatorarmen er hhv. 362 DKK og 732 DKK i PF-stadiet. Patienter under behandling med avelumab har ugentlige patientomkostninger på 207 DKK. I PD-stadiet er de ugentlige patientomkostninger 452 DKK ibegge arme.

Tabel 15. Tidsforbrug for patienterne per hospitalsbesøg anvendt i Medicinrådets og ansøgers hovedanalyse

	PF	PD
Tid brugt per hospitalsbesøg		
EV + pembrolizumab	2 timer	4 timer
Platinbaseret kemoterapi	4 timer og 45 minutter	4 timer
Avelumab	1,5	4 timer
Antal besøg per måned		
EV + pembrolizumab	2,85	2,04



	PF	PD
Platinbaseret kemoterapi	2,85	2,04
Avelumab	2	2,04

Medicinrådets vurdering af patientomkostninger

Medicinrådet anvender ansøgers tilgang og antagelser til estimering af patientomkostninger.

Medicinrådet vurderer, at patientomkostningerne kan være en smule underestimeret, da monitorering og håndtering af uønskede hændelser muligvis kræver ekstra hospitalsbesøg og mere tid end det ansøger har medtaget. Dette gælder dog for begge behandlinger, og har derfor minimal indflydelse på analysens resultater.

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
Dosering – pembrolizumab	Gives med fast dosis på 200 mg	Gives vægtbaseret 2 mg/kg	Afsnit 2.3.2 og 3.4.1
Behandlingslængder (ToT) – ekstrapoleringsmodel			Afsnit 3.2.1
EV:	Log-logistisk	Gamma	
Avelumab:	Log-logistisk	Ekspontiel	
Pembrolizumab:	Lognormal	Gamma	
Stopregel for behandling med avelumab	Ingen stopregel	Behandlingsstop efter 2 år	Afsnit 3.2.1
RDI for carboplatin	100 %	91,5 % (samme som cisplatin)	Afsnit 3.4.1
Monitoreringsomkostninger	Se Tabel 22	Se Tabel 13	Afsnit 3.4.3
Efterfølgende behandling	Se Tabel 24	Se Tabel 14	Afsnit 3.4.5



3.6 Resultater

3.6.1 Resultat af Medicinrådets hovedanalyse

Medicinrådet estimerer, at de inkrementelle omkostninger mellem EV + pembrolizumab og platinbaseret kemoterapi er ca. [REDACTED] DKK, mens QALY-gevinsten er ca. 1,73 QALY (2,29 leveår). Det svarer til en inkrementel omkostningseffektivitetsratio (ICER) på ca. [REDACTED] DKK pr. QALY. Er analysen udført med AIP, bliver den inkrementelle omkostning ca. 880.000 DKK, hvilket resulterer i en ICER på ca. 510.000 DKK.

Resultaterne af Medicinrådets hovedanalyse er præsenteret i Tabel 17. De inkrementelle omkostninger er primært drevet af lægemiddelomkostningerne til EV og pembrolizumab sammenlignet med platinbaseret kemoterapi inkl. efterfølgende behandling. QALY-gevinsten drives primært af, at den gennemsnitlige levetid forlænges ved behandling med EV + pembrolizumab sammenlignet med platinbaseret kemoterapi.

Tabel 17. Resultatet af Medicinrådets hovedanalyse, diskonterede tal

	EV + pembrolizumab	Platinbaseret kemoterapi (+ avelumab)	Forskel
Lægemiddelomkostninger	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
Administrationsomkostninger	55.542	26.008	29.534
Bivirkningsomkostninger	4.245	3.513	733
Monitoreringsomkostninger	174.730	76.744	97.986
Efterfølgende behandling	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
Patientomkostninger	57.467	55.725	1.742
Totale omkostninger	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
Totale leveår	4,58	2,29	2,29
Totale QALY	3,40	1,67	1,73

Forskel i omkostninger pr. vundet leveår

Beregnet med AIP: 384.419 DKK

Beregnet med SAIP: [REDACTED]

Forskel i omkostninger pr. vundet QALY (ICER)

Beregnet med AIP: 508.034 DKK

Beregnet med SAIP: [REDACTED]



3.6.2 Medicinrådets følsomhedsanalyser

Deterministiske følsomhedsanalyser

Relevante deterministiske følsomhedsanalyser fremgår af Tabel 18.

Resultaterne er følsomme over for ændringer i antagelser vedr. ekstrapolering af OS-kurverne for EV + pembrolizumab-armen, da de forskellige ekstrapoleringsmodeller begynder at sprede sig efter 3 år. Resultaterne er robuste over for ændringer i overlevelsesgevinst, dosering af pembrolizumab, variation i PFS og behandlingsvarighed samt reduktion af nytteværdier.

Da nivolumab som tillæg til CisGem i førstelinje som tidligere beskrevet er anbefalet i perioden hvor denne vurdering er lavet, er der udført to følsomhedsanalyser. I den ene vælges en mere optimistisk fordeling til ekstrapolation af OS, så der genereres længere overlevelse i kontrolgruppen end der forventes pba. EV-302, hvilket afspejler muligheden for brug af CisGem + nivolumab i dansk praksis fremfor CisGem (følsomhedsanalyse nr. 2 i Tabel 18). I den anden analyse vælges en mere pessimistisk ekstrapolering for OS for EV + pembrolizumab, hvilket reducerer den modellerede inkrementelle overlevelsesgevinst med ca. 0,88 leveår svarende til 0,6 QALY (følsomhedsanalyse nr. 4 i Tabel 18). Det er muligt, at den sande værdi for vundne QALYs ved ibrugtagning af EV + pembrolizumab ligger i spændet mellem de to analyser.

Det er væsentligt at bemærke, at de to følsomhedsanalyser kun tilgodeser, at nivolumab + GemCis er en lidt mere effektiv behandling end CisGem alene. Tillæg af nivolumab er også forbundet med meromkostninger, hvilket *ikke* indgår i følsomhedsanalyserne. Derfor har den nylige ibrugtagning af nivolumab + CisGem i dansk praksis formodentligt ret begrænset indvirkning på estimatet for omkostninger pr. QALY (ICER) for EV + pembrolizumab.



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			1,73	■	■
1) Dosering af pembrolizumab	Pembrolizumab gives i en fast dosis på 200 mg i stedet for 2 mg/kg	For at effekten i studiet afspejler doseringen i studiet	1,73	■	■
2) Ekstrapolering af OS for platinbaseret kemoterapi	OS for platinbaseret kemoterapi ekstrapoleres under antagelse om en lognormalfordeling	Usikkerhed om OS	1,65	■	■
3) Ekstrapolering af OS for EV + pembrolizumab	OS for EV + pembrolizumab ekstrapoleres under antagelse om en lognormalfordeling	Usikkerhed om OS	2,31	■	■
4) Ekstrapolering af OS for EV + pembrolizumab	OS for EV + pembrolizumab ekstrapoleres under antagelse om en eksponentielfordeling	Usikkerhed om OS	1,13	■	■
5) Ekstrapolering af PFS for EV + pembrolizumab	PFS for EV + pembrolizumab ekstrapoleres under antagelse om en lognormalfordeling	Usikkerhed om PFS	1,69	■	■
6) Stopregel for behandling med avelumab	Ingen øvre grænse for behandlingslængde med avelumab	Det er usikkert, om der kan være patienter, som behandles ud over 2 år	1,73	■	■
7) Nyttelværdier	Nyttelværdierne nedjusteres med 10 %	Lav besvarelsesandel på PRO-spørgeskemaerne kan medføre overestimering af nyttelværdierne	1,56	■	■



Parameter	Følsomhedsanalyse	Rationale	Inkrementelle QALY	Inkrementelle omkostninger, DKK	ICER (+/- absolut forskel fra hovedanalysen)
8) Behandlingsvarighed af efterfølgende behandling	Behandlingsvarigheden for efterfølgende behandling med EV og atezolizumab sættes til [REDACTED] og vinflunin sættes til [REDACTED].	Usikkerhed om behandlingsvarighed af efterfølgende behandling	1,73	[REDACTED]	[REDACTED]



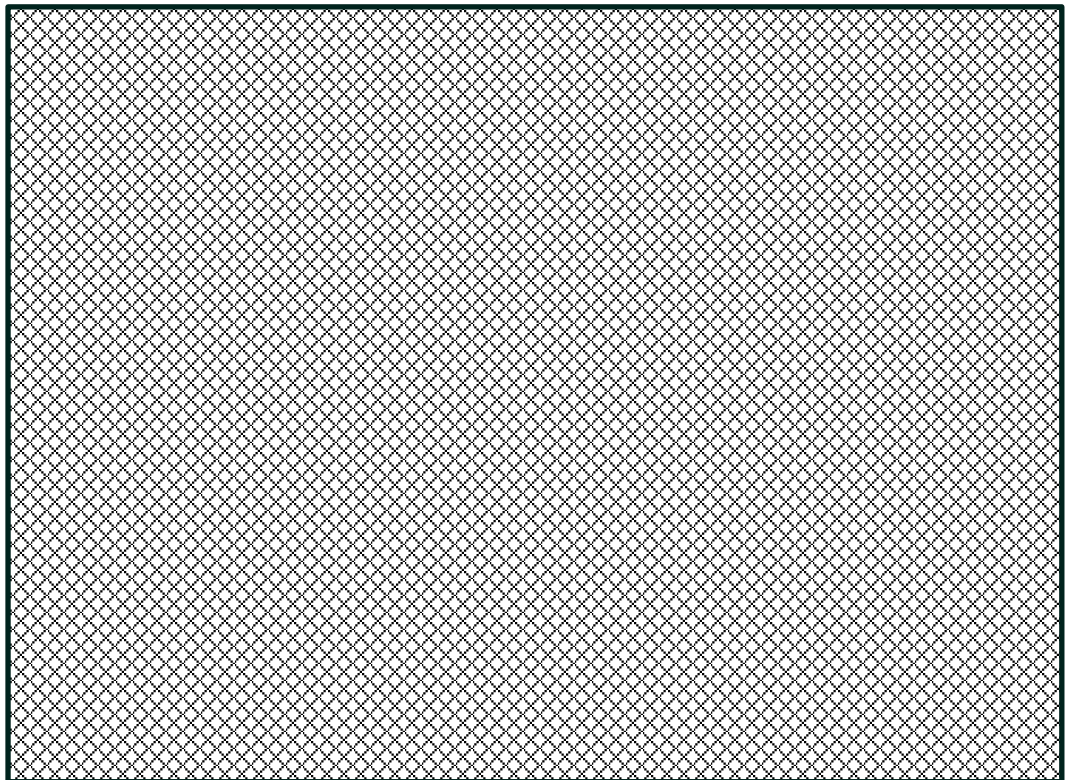
Probabilistisk følsomhedsanalyse

Ansøger har udført en probabilistisk følsomhedsanalyse (PSA). I en sådan følsomhedsanalyse benyttes sandsynlighedsfordelinger for modellens enkelte input fremfor punktestimaterne. Modellens resultater simuleres et stort antal gange for at estimere den samlede usikkerhed for alle parametre på en gang.

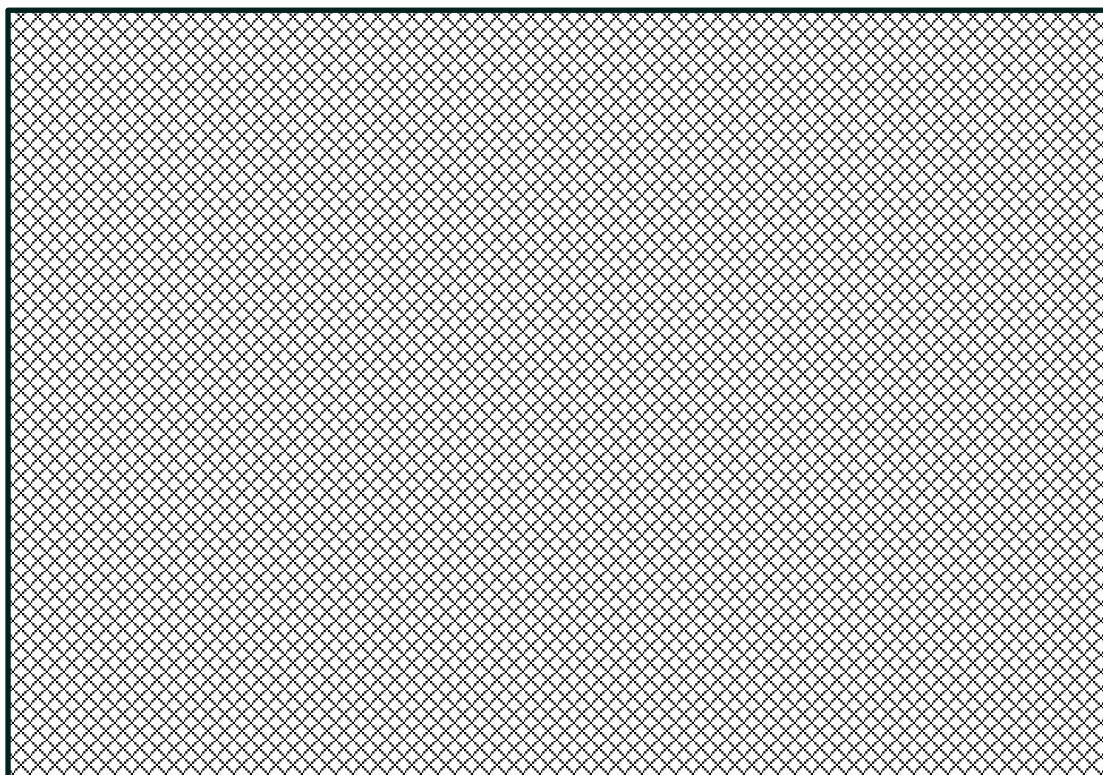
I ansøgers PSA inkluderes blandt andet centrale parametre som alder, overlevelse, progressionsfri overlevelse, helbredsrelateret livskvalitet, relativ dosisintensitet, monitoreringsfrekvens samt andel af patienter med de forskellige monitoreringsbesøg og efterfølgende behandlinger. Den fulde liste over inkluderede parametre og sandsynlighedsfordelinger findes i Tabel 26 i bilag 8.10

Figur 12 viser resultaterne af PSA'en tilpasset Medicinrådets hovedanalyse. Det fremgår, at hovedparten af simulationerne estimerer en QALY-gevinst mellem 1,3 og 2,2 med inkrementelle omkostninger på ca. [redacted] til [redacted] DKK. Der er en positiv sammenhæng mellem QALY-gevinstens størrelse og de inkrementelle omkostninger.

Figur 13 præsenterer sandsynligheden for at EV + pembrolizumab vil være omkostningseffektiv for forskellige niveauer af betalingsvillighed per QALY baseret på resultaterne præsenteret i Medicinrådets hovedanalyse.



Figur 12. Medicinrådets probabilistiske følsomhedsanalyse for sammenligningen mellem EV + pembrolizumab og platinbaseret kemoterapi



Figur 13. Forhold mellem betalingsvillighed (inkrementelle omkostninger pr. QALY) og sandsynlighed for, at EV + pembrolizumab 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 som valg af parametrisk fordeling til ekstrapolering. Da disse antagelser har betydning for resultatet af den sundhedsøkonomiske analyse, bør resultaterne af PSA'en ses i sammenhæng med de deterministiske følsomhedsanalyser.

4. Budgetkonsekvenser

4.1 Estimat af patientantal og markedsandel

Ansøger har antaget, at der vil være ca. 150 patienter om året, der ved anbefaling vil være kandidater til behandling med EV + pembrolizumab.

Ved en anbefaling antager ansøger, at EV + pembrolizumab vil have et markedsoptag på ■ % i år 1 og ■ % i år 2-5.



Medicinrådets vurdering af ansøgers budgetkonsekvensanalyse

Medicinrådet estimerer, at 135 patienter pr. år forventes at være kandidater til behandling med EV + pembrolizumab til den pågældende indikation, jf. afsnit 1.2. Hvis EV + pembrolizumab anbefales, forventes 75 % af patienterne at modtage behandlingen i år 1. I efterfølgende år forventes 95 % af patienterne at modtage behandlingen, se Tabel 19.

Tabel 19. Medicinrådets estimat af antal nye patienter pr. år

	År 1	År 2	År 3	År 4	År 5
Anbefales					
EV + pembrolizumab	101	128	128	128	128
Platinbaseret kemoterapi	34	7	7	7	7
Anbefales ikke					
EV + pembrolizumab	0	0	0	0	0
Platinbaseret kemoterapi	135	135	135	135	135

4.2 Resultat af budgetkonsekvensanalysen

Medicinrådet estimerer, at anvendelse af EV + pembrolizumab vil resultere i budgetkonsekvenser på ca. ■■■■■ DKK i år 5. Resultatet er præsenteret i Tabel 20.

Er analysen udført med AIP, bliver budgetkonsekvenserne ca. 94 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	■■■	■■■	■■■	■■■	■■■
Anbefales ikke	■■■	■■■	■■■	■■■	■■■
Totale budgetkonsekvenser	■■■	■■■	■■■	■■■	■■■



5. Referencer

1. Medicinrådet. Medicinrådets anbefaling vedr. nivolumab kombineret med gemcitabin og cisplatin til førstelinjebehandling af lokalavanceret eller metastatisk urotelialt karcinom [internet]. 2024. Tilgængelig fra: <https://medicinraadet.dk/igangvaerende-vurderinger/laegemidler-og-indikationsudvidelser/nivolumab-opdivo-i-kombination-med-cisplatin-og-gemcitabin-urotelialt-karcinom>
2. Van Der Heijden MS, Sonpavde G, Powles T, Necchi A, Burotto M, Schenker M, et al. Nivolumab plus Gemcitabine–Cisplatin in Advanced Urothelial Carcinoma. *N Engl J Med*. 2023;389(19):1778–89.
3. DaBlaCa. Behandling og opfølgning af T4b og metastatisk blærekræft - 2024 [internet]. Tilgængelig fra: https://www.dmcg.dk/globalassets/generel-overflytning/dmcg/kliniske-retningslinjer---skabeloner-og-vejledninger/kliniske-retningslinjer-opdelt-pa-dmcg/dablaca/dablaca_t4b_metastatisk_v2.0_admgodk_040924.pdf
4. 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. *European Urology Open Science*. 2021;24:1–8.
5. Medicinrådet. Medicinrådets anbefaling af enfortumab vedotin til fremskreden urotelialkræft efter behandling med platinbaseret kemoterapi og en PD-1/L1-hæmmer - version. 2.0 [internet]. 2024. Tilgængelig fra: [https://medicinraadet.dk/anbefalinger-og-vejledninger/laegemidler-og-indikationsudvidelser/e/enfortumab-vedotin-padcev-blaerekraeft#:~:text=Medicin%C3%A5det%20anbefaler%20enfortumab%20vedotin%20til,\(performancestatus%200%20og%201\).](https://medicinraadet.dk/anbefalinger-og-vejledninger/laegemidler-og-indikationsudvidelser/e/enfortumab-vedotin-padcev-blaerekraeft#:~:text=Medicin%C3%A5det%20anbefaler%20enfortumab%20vedotin%20til,(performancestatus%200%20og%201).)
6. Powles T, Valderrama BP, Gupta S, Bedke J, Kikuchi E, Hoffman-Censits J, et al. Enfortumab Vedotin and Pembrolizumab in Untreated Advanced Urothelial Cancer. *N Engl J Med*. 2024;390(10):875–88.
7. EMA (CHMP). Assessment report - Padcev - variation 0013 [internet]. Tilgængelig fra: https://www.ema.europa.eu/en/documents/variation-report/padcev-h-c-005392-ii-0013-epar-assessment-report-variation_en.pdf
8. Galsky MD, Ariba JÁ, Bamias A, Davis ID, De Santis M, Kikuchi E, et al. Atezolizumab with or without chemotherapy in metastatic urothelial cancer (IMvigor130): a multicentre, randomised, placebo-controlled phase 3 trial. *The Lancet*. 2020;395(10236):1547–57.
9. Rosenberg, J. 1968P - Study EV-103 dose escalation/cohort A (DE/A): 5y follow-up of first-line (1L) enfortumab vedotin (EV) + pembrolizumab (P) in cisplatin (CIS)-ineligible locally advanced or metastatic urothelial carcinoma (la/mUC). *Annals of Oncology*. 2024;1135–1169(35).



10. EMA (CHMP). Padcev (enfortumab vedotin) - Produktresumé [internet]. Tilgængelig fra: https://www.ema.europa.eu/da/documents/product-information/padcev-epar-product-information_da.pdf
11. 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.
12. Jensen MB, Jensen CE, Gudex C, Pedersen KM, Sørensen SS, Ehlers LH. Danish population health measured by the EQ-5D-5L. *Scand J Public Health*. 2023;51(2):241–9.
13. Avelumab for maintenance treatment of locally advanced or metastatic urothelial cancer after platinum-based chemotherapy (TA788). 2022. (NICE technology appraisal guidance 788).
14. Powles T, Park SH, Voog E, Caserta C, Valderrama BP, Gurney H, et al. Avelumab Maintenance Therapy for Advanced or Metastatic Urothelial Carcinoma. *N Engl J Med*. 2020;383(13):1218–30.
15. Sundhedsdatastyrelsen. DRG 2024 [internet]. 2024. Tilgængelig fra: <https://sundhedsdatastyrelsen.dk/drg>
16. Medicinrådet. Værdisætning af enhedsomkostninger. 2024.



6. Sammensætning af fagudvalg

Medicinerådets fagudvalg vedrørende blære- og urotelialkræft

Forperson	Indstillet af
Andreas Carus <i>Overlæge, klinisk lektor</i>	Lægevidenskabelige Selskaber og Dansk Selskab for Klinisk Onkologi

Medlemmer	Udpeget af
Knud Fabrin <i>Uddannelsesansvarlig overlæge</i>	Region Nordjylland
Mads Agerbæk <i>Ledende overlæge</i>	Region Midtjylland
Niels Viggo Jensen <i>Overlæge</i>	Region Syddanmark
Dorthe Yakymenko <i>Afdelingslæge</i>	Region Sjælland
Line Hammer Dohn (næstforperson) <i>Overlæge</i>	Region Hovedstaden
Hilde Omestad <i>Klinisk farmaceut</i>	Dansk Selskab for Sygehusapoteksledelse
Stig Ejdrup Andersen <i>Ledende overlæge</i>	Dansk Selskab for Klinisk Farmakologi
Amy Patel <i>Afdelingslæge</i>	Dansk Urologisk Selskab
Helle Hughson <i>Sygeplejerske</i>	Dansk Sygepleje Selskab
Poul Johnsen <i>Patient/patientrepræsentant</i>	Danske Patienter



7. Versionslog

Version	Dato	Ændring
1.1	10. april 2025	Rettet fejl i Tabel 11 vedr. dosering af gemcitabin.
1.0	18. december 2024	Godkendt af Medicinrådet.



8. Bilag

8.1 Studiekarakteristika for EV-302

Trial name: EV-302		NCT number: NCT04223856	
Objective	This study is being conducted to evaluate the combination of enfortumab vedotin + pembrolizumab versus standard of care gemcitabine + platinum-containing chemotherapy, in subjects with previously untreated locally advanced or metastatic urothelial cancer.		
Publications – title, author, journal, year	Powles T, Valderrama BP, Gupta S, Bedke J, Kikuchi E, Hoffman-Censits J, van der Heijden MS. Enfortumab Vedotin and Pembrolizumab in Untreated Advanced Urothelial Cancer. N Engl J Med. 2024;390(10):875-888.		
Study type and design	An Open-label, Randomized, Controlled Phase 3 Study of Enfortumab Vedotin in Combination With Pembrolizumab Versus Chemotherapy Alone in Previously Untreated Locally Advanced or Metastatic Urothelial Cancer		
Sample size	Total N = 886 Arm A: EV+P, N = 442 Arm B: Plat+Gem, N = 444		
Main inclusion criteria	Histologically documented, unresectable locally advanced or metastatic urothelial carcinoma Measurable disease by investigator assessment according to RECIST v1.1 Participants with prior definitive radiation therapy must have measurable disease per RECIST v1.1 that is outside the radiation field or has demonstrated unequivocal progression since completion of radiation therapy Participants must not have received prior systemic therapy for locally advanced or metastatic urothelial carcinoma with the following exceptions: Participants that received neoadjuvant chemotherapy with recurrence >12 months from completion of therapy are permitted Participants that received adjuvant chemotherapy following cystectomy with recurrence >12 months from completion of therapy are permitted Must be considered eligible to receive cisplatin- or carboplatin-containing chemotherapy, in the investigator's judgment Archival tumor tissue comprising muscle-invasive urothelial carcinoma or a biopsy of metastatic urothelial carcinoma must be provided for PD-L1 testing prior to randomization Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG) Performance Status score of 0, 1, or 2 Adequate hematologic and organ function		
Main exclusion criteria	Previously received enfortumab vedotin or other monomethyl auristatin E (MMAE)-based antibody-drug conjugate (ADCs)		



	Received prior treatment with a programmed cell death ligand-1 (PD-(L)-1) inhibitor for any malignancy, including earlier stage urothelial cancer (UC), defined as a PD-1 inhibitor or PD-L1 inhibitor Received prior treatment with an agent directed to another stimulatory or co inhibitory T-cell receptor Received anti-cancer treatment with chemotherapy, biologics, or investigational agents not otherwise prohibited by exclusion criterion 1-3 that is not completed 4 weeks prior to first dose of study treatment Uncontrolled diabetes Estimated life expectancy of less than 12 weeks Active central nervous system (CNS) metastases Ongoing clinically significant toxicity associated with prior treatment that has not resolved to $\leq$ Grade 1 or returned to baseline Currently receiving systemic antimicrobial treatment for active infection (viral, bacterial, or fungal) at the time of randomization. Routine antimicrobial prophylaxis is permitted. Known active hepatitis B, active hepatitis C, or human immunodeficiency virus (HIV) infection. History of another invasive malignancy within 3 years before the first dose of study drug, or any evidence of residual disease from a previously diagnosed malignancy Documented history of a cerebral vascular event (stroke or transient ischemic attack), unstable angina, myocardial infarction, or cardiac symptoms consistent with New York Heart Association (NYHA) Class IV within 6 months prior to randomization Receipt of radiotherapy within 2 weeks prior to randomization Received major surgery (defined as requiring general anesthesia and >24 hour inpatient hospitalization) within 4 weeks prior to randomization Known severe ($\geq$ Grade 3) hypersensitivity to any enfortumab vedotin excipient contained in the drug formulation of enfortumab vedotin Active keratitis or corneal ulcerations History of autoimmune disease that has required systemic treatment in the past 2 years History of idiopathic pulmonary fibrosis, organizing pneumonia, drug induced pneumonitis, idiopathic pneumonitis, or evidence of active pneumonitis on screening chest computed tomography (CT) scan Prior allogeneic stem cell or solid organ transplant Received a live attenuated vaccine within 30 days prior to randomization
Intervention	Enfortumab vedotin + pembrolizumab. Enfortumab vedotin at a dose of 1.25 mg per kg of body weight IV on days 1 and 8 of every 3-week cycle. Pembrolizumab at a dose of 200 mg IV on day 1 of every 3-week cycle with a maximum of 35 treatment cycle.
Comparator(s)	Gemcitabine + platinum-containing chemotherapy (cisplatin or carboplatin). Chemotherapy was used for a maximum of six 3-week cycles. Gemcitabine as an IV infusion on days 1 and 8 of every 3-week cycle.



	Cisplatin administered as IV infusion on day 1 of each 3-week cycle, or carboplatin dosed according to local guidelines and administered as IV infusion on day 1 of each 3-week cycle.
Follow-up time	Up to approximately 5 years
Is the study used in the health economic model?	Yes
Primary, secondary and exploratory endpoints	<i>Primary endpoints</i> • progression-free survival (PFS)) per Response Evaluation Criteria in Solid Tumors (RECIST) v1.1 by blinded independent central review (BICR) • overall survival (OS). <i>Secondary endpoints:</i> • Objective response rate (ORR) per RECIST v1.1 by BICR • Time to pain progression (TTPP) • Mean change from baseline in worst pain at Week 26 • Duration of PFS per RECIST v1.1 by investigator assessment • ORR per RECIST v1.1 by investigator assessment • Duration of response (DOR) per RECIST v1.1 by BICR • DOR per RECIST v1.1 by investigator assessment • Disease control rate (DCR) per RECIST v1.1 by BICR • DCR per RECIST v1.1 by investigator assessment • Change from baseline in patient reported outcome assessment measured by the EuroQoL Five Dimensions Questionnaire 5L (EQ-5D-5L) • Mean scores in patient reported outcome assessment measured by the EQ-5D-5L • Change from baseline in patient reported outcome assessment measured by European Organisation for Research and Treatment of Cancer (EORTC) Quality of Life Questionnaire Core 30 (QLQ-C30) • Mean scores in patient reported outcome assessment measured by EORTC QLQ-C30 • Incidence of adverse events (AEs) • Incidence of laboratory abnormalities • Treatment discontinuation rate due to AEs
Method of analysis	The primary analysis of each efficacy endpoint was based on data from subjects in the ITT analysis set or response evaluable analysis set. For primary endpoints of OS and PFS, a log-rank test stratified by randomization stratification factors was used to compare the experimental arm to the control arm. The estimated HR and corresponding 95% confidence interval from the stratified Cox proportional hazards regression model was



also presented. The median survival time was estimated using the Kaplan-Meier method and was reported along with the corresponding 95% confidence interval by treatment arm. Similar estimation methods were used for the other time-to-event endpoints. DOR was summarized descriptively by Kaplan-Meier methods for subjects with a confirmed response (complete response or partial response per RECIST v1.1). ORR, DCR, and DOR were analyzed using the response evaluable set. P-values for the comparison of ORR and DCR in the experimental arm and the control arm, using the Cochran Mantel-Haenszel test stratified by randomization stratification factors, were reported.

The frequency of AEs and SAEs were categorized by Medical Dictionary for Regulatory Activities (MedDRA) preferred term (PT) and system organ class (SOC). In addition, summary statistics or listings were provided for the following safety parameters: laboratory values, vital sign measurements, ECGs, and ECOG performance status.

Descriptive statistics were provided for antibody drug-conjugate and unconjugated drug (MMAE) concentrations in Arm A at each PK sampling time point. The incidence of anti-therapeutic antibodies (ATA) were summarized.

Completion and compliance rates along with change from baseline for each domain of the PROs, including EQRTC QLQ-C30, EQ-5D-5L, and BPI-SF were summarized. Cumulative incidence of HRU, including length of stay, hospitalizations, and ER visits were summarized by treatment arm and by cycle. Additionally, TTP and mean changes from baseline in worst pain at Week 24 were evaluated.

Subgroup analyses

Subgroup analyses of OS, PFS, ORR, DCR, ToT, grade 3+ TEAEs, and HSUVs were explored in populations expected to be of interest to healthcare professionals and payers. All analyses were post-hoc.

The subgroups of interest included the following:

- Cisplatin-eligible
- Defined as not meeting any of the criteria for cisplatin ineligibility (see below)
- Cisplatin-ineligible
- Defined as meeting at least one of the following criteria (EV-302 protocol)⁴⁷:
 - Glomerular filtration rate (GFR) <60 mL/min but >30mL/min,
 - ECOG or World Health Organization (WHO) PS of 2,
 - NCI CTCAE Grade ≥2 audiometric hearing loss, or
 - New York Heart Association (NYHA) Class III heart failure.
- PD-L1 high (CPS ≥10 based on Dako/Agilent PD-L1 Immunohistochemistry [IHC] 22C3 PharmDx)¹⁸
- PD-L1 low (CPS <10)
- Cisplatin-ineligible and high PD-L1
- Cisplatin-ineligible and low PD-L1
- Avelumab maintenance accessible population

Time-to-event end points, such as DOR, PFS, and OS, were estimated using the Kaplan-Meier method, with 95% CIs by the complementary log-log transformation. Objective response rate and disease control rate were summarized with 95% CIs using the Clopper-Pearson method.



Grade 3+ treatment-emergent adverse events (TEAEs) were summarized for the seven subgroups of the safety set (i.e., cisplatin-eligible, cisplatin-ineligible, PD-L1 high, PD-L1 low, cisplatin-ineligible and PD-L1 high, cisplatin-ineligible and PD-L1 low, and avelumab maintenance accessible). The frequency of AEs and SAEs were categorized by Medical Dictionary for Regulatory Activities (MedDRA) preferred term (PT) and system organ class (SOC).

Completion and compliance rates along with change from baseline for each domain of the PROs, including EQRTC QLQ-C30, EQ-5D-5L, and BPI-SF were summarized.

8.2 Supplerende resultater

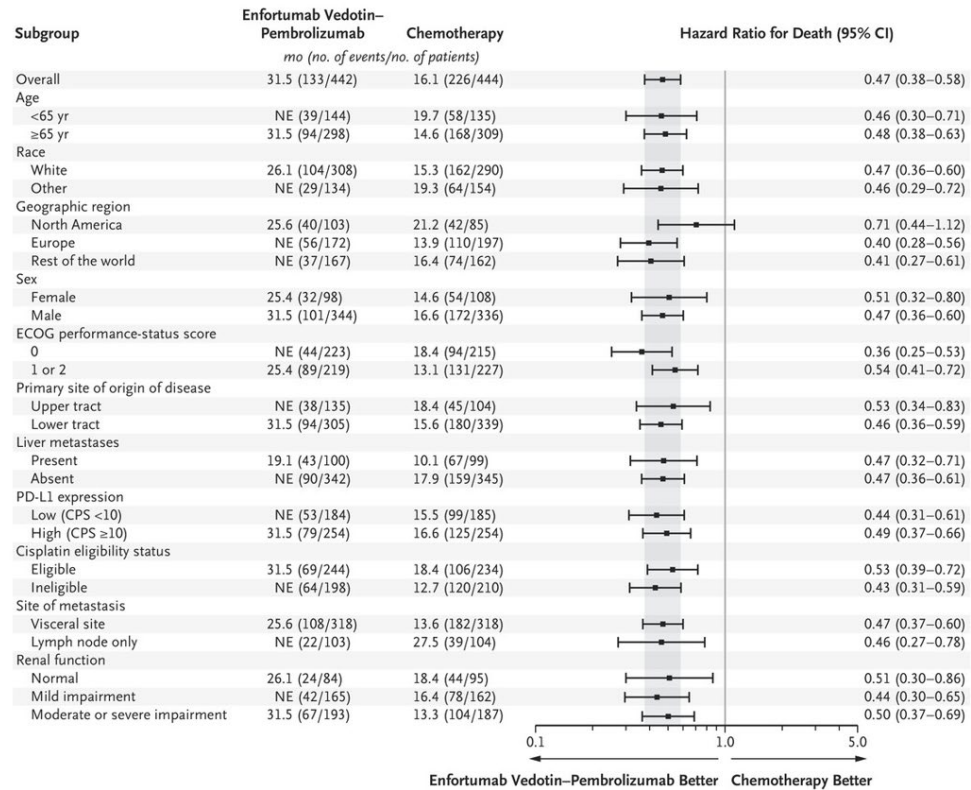
8.2.1 Efterfølgende behandling (EV-302 – ITT)

	Arm A EV + Pembro N = 442	Arm B Plat + Gem N = 444
Any subsequent therapy	140 (31.7)	313 (70.5)
Palliative radiotherapy	32 (7.2)	42 (9.5)
Non-palliative radiotherapy	6 (1.4)	6 (1.4)
Systemic therapy	128 (29.0)	294 (66.2)
Surgical procedure	8 (1.8)	14 (3.2)
Other	1 (0.2)	0
Number of lines of subsequent systemic therapy, n (%)		
1	94 (21.3)	196 (44.1)
2	22 (5.0)	75 (16.9)
≥ 3	12 (2.7)	23 (5.2)
First subsequent systemic therapy, n (%)		
Platinum-based therapy	110 (24.9)	17 (3.8)
Cisplatin based	53 (12.0)	8 (1.8)
Carboplatin based	56 (12.7)	8 (1.8)
Other	1 (0.2)	1 (0.2)
Maintenance PD-1/L1 inhibitor	0	143 (32.2)
Avelumab	0	135 (30.4)
Pembrolizumab	0	7 (1.6)
Other PD-1/L1 inhibitor-containing therapy	7 (1.6)	117 (26.4)
Other	11 (2.5)	17 (3.8)
Enfortumab vedotin	3 (0.7)	3 (0.7)
Second and beyond subsequent systemic therapy, n (%)		
Platinum-based therapy	8 (1.8)	10 (2.3)
Maintenance PD-1/L1 inhibitor	8 (1.8)	7 (1.6)
Other PD-1/L1 inhibitor containing therapy	7 (1.6)	12 (2.7)
Other	24 (5.4)	82 (18.5)
Enfortumab vedotin	0	54 (12.2)
Time from last dose to first subsequent systemic therapy for progressive disease (months)		
n	113	193
Mean (SD)	1.91 (2.32)	4.03 (3.81)
Median	1.02	3.02
Min, max	0.2, 17.7	0.3, 23.5

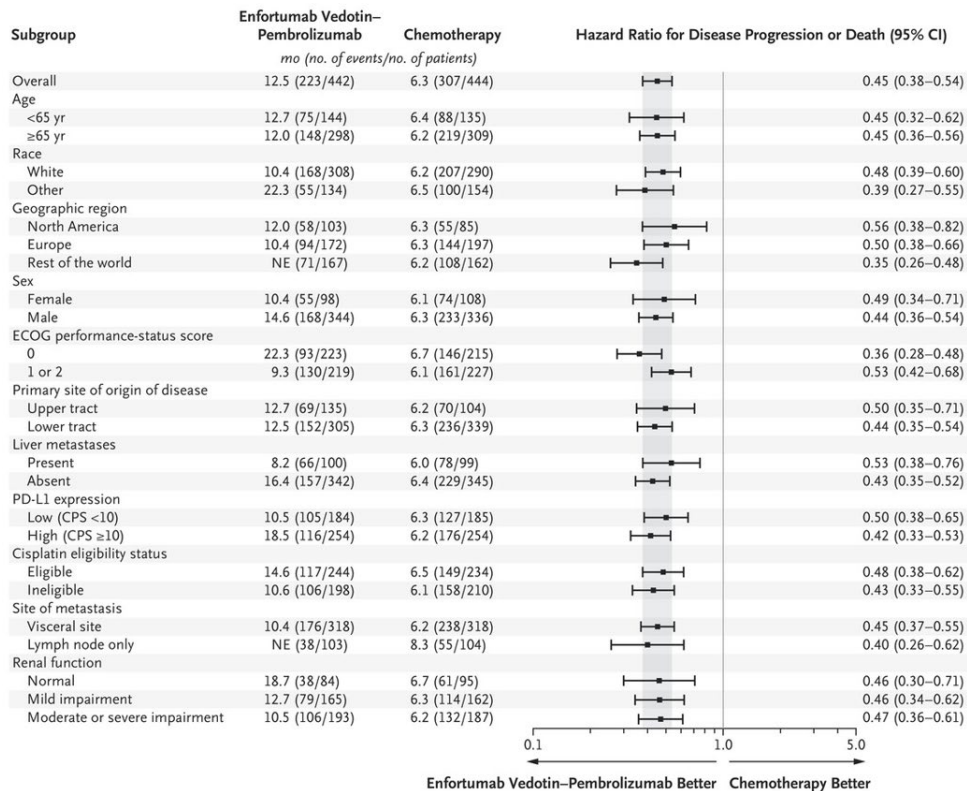
EV: Enfortumab vedotin; Gem: Gemcitabine; Max: Maximum; ITT: Intent-to-treat; Min: Minimum; Pembro: Pembrolizumab; Plat: platinum-based chemotherapy (cisplatin or carboplatin); SD: standard deviation



8.2.2 Subgruppemanalyser for overlevelse (EV-302 – ITT)



8.2.3 Subgruppemanalyser for PFS (EV-302 – ITT)





8.3 Besvarelsesrater for EQ-5D – EV + pembrolizumab

Time point	HRQoL population N	Missing N (%)	Expected to complete N	Completion N (%)
	Number of patients at randomization	Number of patients for whom data is missing (% of patients at randomization)	Number of patients “at risk” at time point X	Number of patients who completed (% of patients expected to complete)
Baseline	442	■	■	■
Week 12	442	■	■	■
Week 23	442	■	■	■
Week 35	442	■	■	■
Week 47	442	■	■	■
Week 59	442	■	■	■
Week 71	442	■	■	■
Week 83	442	■	■	■
Week 95	442	■	■	■
Week 107	442	■	■	■

Notes: The numerator of this rate is used to inform the “Missing” column of this table (Randomized – numerator). The denominator of this rate is used to directly inform the “Expected to complete” column of this table. Completion rate is defined as the proportion of subjects who completed the instrument among the ITT analysis set. Used to inform the “completion” column in this table.

8.4 Besvarelsesrater for EQ-5D – Platinbaseret kemoterapi

Time point	HRQoL population N	Missing N (%)	Expected to complete N	Completion N (%)
	Number of patients at randomization	Number of patients for whom data is missing (% of patients at randomization)	Number of patients “at risk” at time point X	Number of patients who completed (% of patients expected to complete)
Baseline	444	■	■	■
Week 12	444	■	■	■



Week 23	444			
Week 35	444			
Week 47	444			
Week 59	444			
Week 71	444			
Week 83	444			
Week 95	444			
Week 107	444			

Notes: The numerator of this rate is used to inform the “Missing” column of this table (Randomized – numerator). The denominator of this rate is used to directly inform the “Expected to complete” column of this table. Completion rate is defined as the proportion of subjects who completed the instrument among the ITT analysis set. Used to inform the “completion” column in this table.

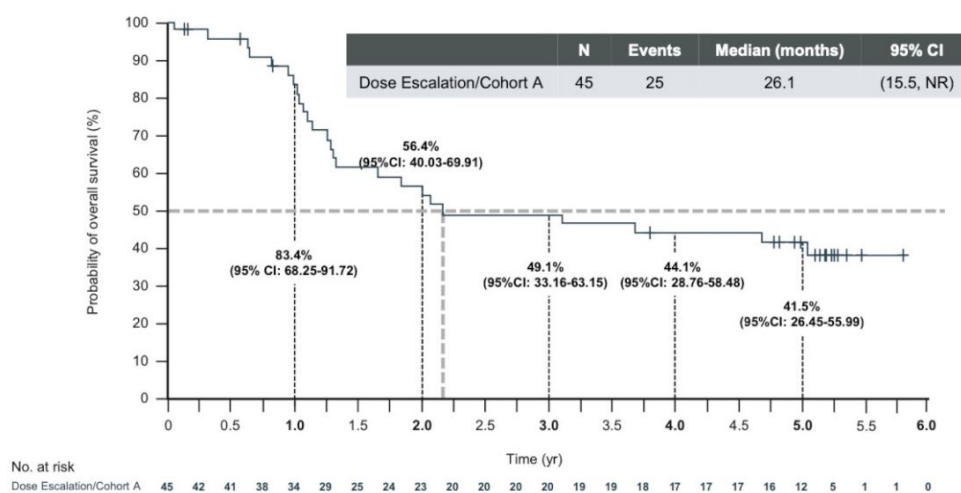
8.5 Besvarelsesrater for EQ-5D – fordelt på helbredsstadie

Visit	EV+P		Gem+Plat		Overall	
	Pre-progression	Post-progression	Pre-progression	Post-progression	Pre-progression	Post-progression
Baseline						
Week 12						
Week 23						
Week 26						
Week 35						
Week 47						
Week 59						
Week 71						
Week 83						



Week 95						
Week 107						

8.6 OS-data fra EV-103 (single-arm fase I/II-studie af EV + pembrolizumab)

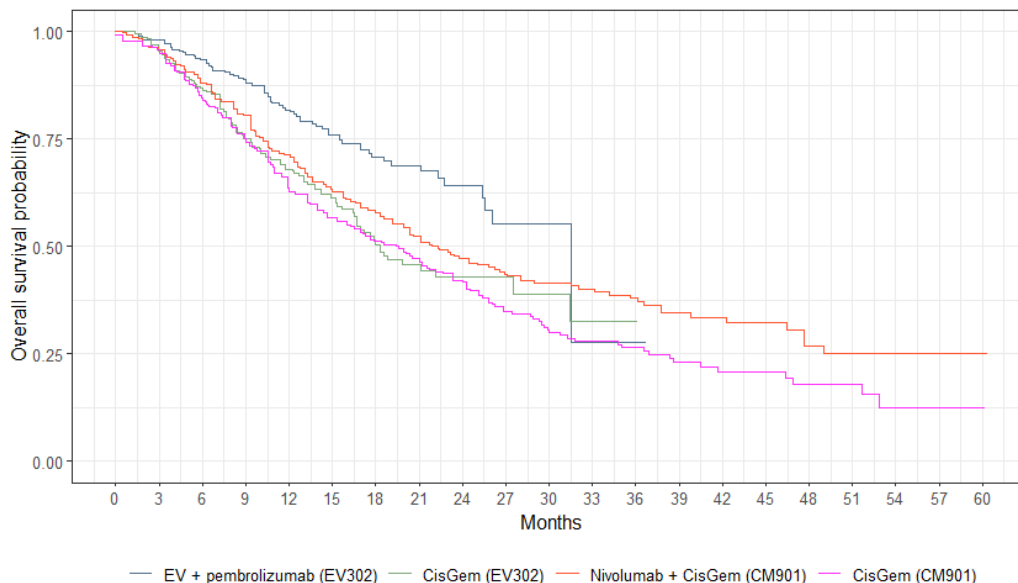


Figur 14. OS-data fra EV-103 (single-arm fase I/II-studie af EV + pembrolizumab) med 62,2 mdr. median opfølgning [9].



8.7 Sammenligning af data fra EV-302 og Checkmate-901

8.7.1 Naiv sammenligning af OS KM-kurver fra EV-302 og Checkmate-901



Figur 15. OS KM-data for cisplatin-egnede patienter i EV-302 og Checkmate-901 (CM901). Plottet er baseret på pseudo-IPD fra de to studier [5,15]. Medicinrådet har anbefalet nivolumab + CisGem pba. Checkmate-901. Den røde kurve er derfor forventeligt mere retvisende for overlevelsen hos danske cisplatin-egnede patienter end den grønne kurve som er baseret på den direkte sammenligning i EV-302 og som lægger til grund for Medicinrådets hovedanalyse. Implikationerne af at en lidt mere effektiv standardbehandling er anbefalet undervejs i vurderingsprocessen er undersøgt i deterministiske følsomhedsanalyser (se afsnit 3.6.2).

8.7.2 Sammenligning af estimater fra EV-302 og Checkmate-901

Tabel 21. Sammenligning af OS og PFS for cisplatin-egnede patienter i EV-302 vs. Checkmate-901

	EV-302		Checkmate-901	
	EV + pembrolizumab (N = 224)	CisGem (N = 234)	Nivolumab + CisGem (N = 304)	CisGem (N = 304)
OS, median, mdr (95 % CI)	31,5 (25,3; IN)	18,4 (16,4; 27,5)	21,7 (18,6; 26,4)	18,9 (14,7; 22,4)
Forskel		13,1 mdr.		2,8 mdr.
OS, HR (95 % CI)		0,53 (0,39; 0,72)		0,78 (0,63; 0,96)
OS HR (95 % CI) for EV + pembrolizumab vs. nivolumab + CisGem ¹ : XXXXXXXXXX				
PFS, median, mdr (95 % CI)	14,6 (10,4; IN)	6,5 (6,3; 8,1)	7,9 (7,6; 9,5)	7,5 (61; 7,8)

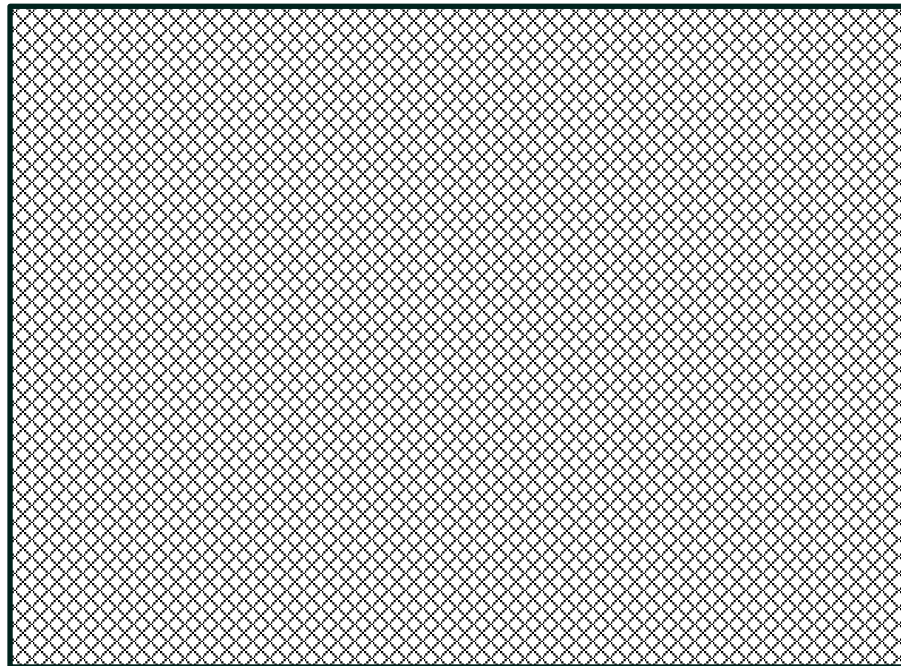


Forskel	8,1 mdr.	0,4 mdr.
PFS, HR (95 % CI)	0,48 (0,38; 0,62)	0,74 (0,62; 0,89)
PFS HR (95 % CI) for EV + pembrolizumab vs. nivolumab + CisGem ¹ : XXXXXXXXXX		

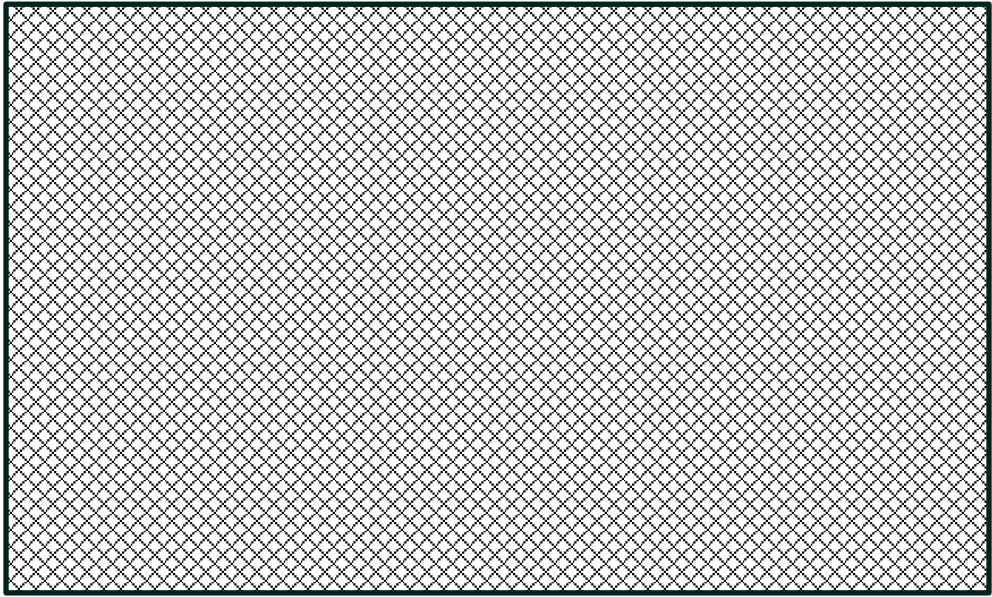
IN = Ikke nået. ¹ Baseret på netværksmetaanalyse indsendt af ansøger.

8.8 Ekstrapolerede kurver

8.8.1 Samlet overlevelse (OS)

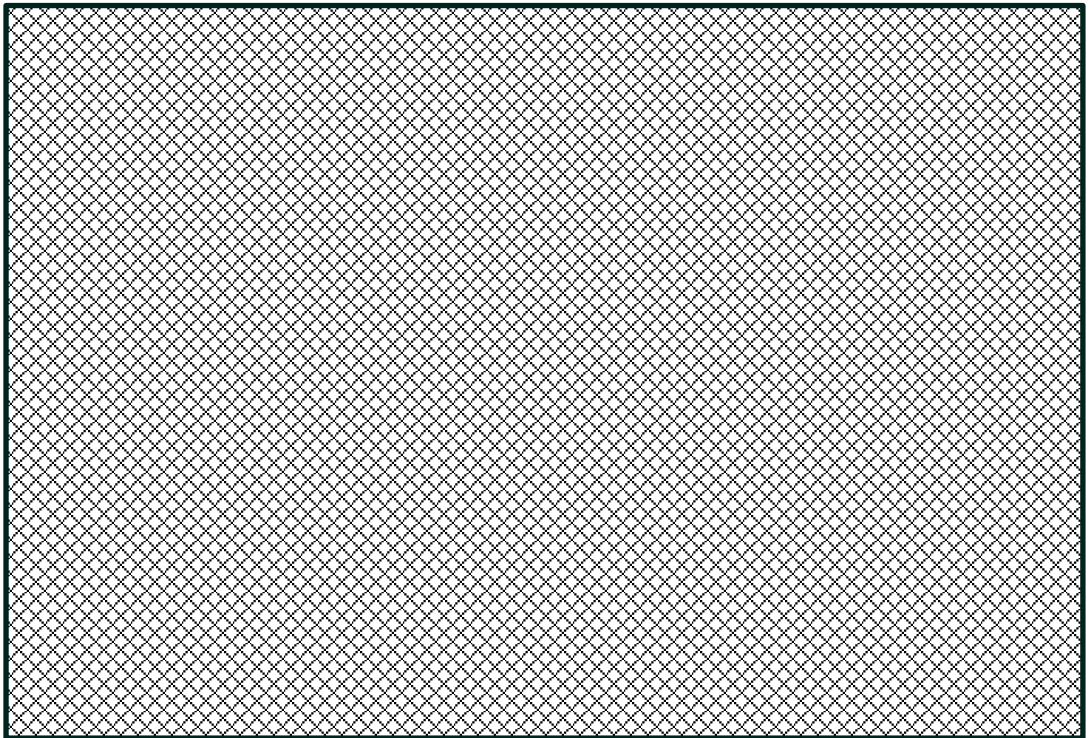


Figur 16. Samlet overlevelse (OS) EV + pembrolizumab. Ansøgers forskellige standard parametriske modeller, Data fra EV-302, DCO August 2023.

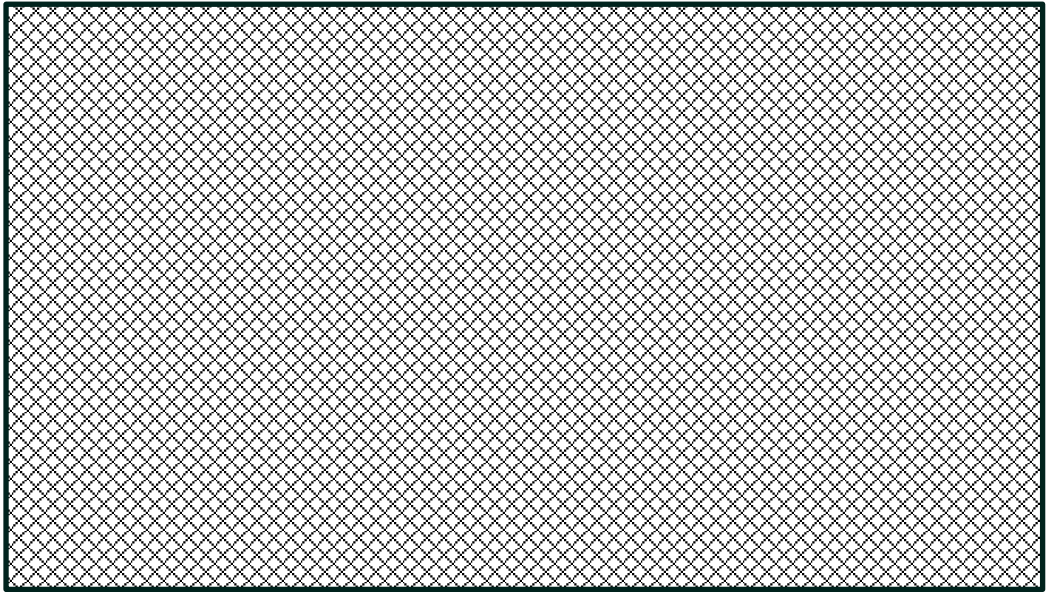


Figur 17. Samlet overlevelse (OS) platinbaseret kemoterapi. Ansøgers forskellige standard parametriske modeller, Data fra EV-302, DCO August 2023.

8.8.2 Progressionsfri overlevelse (PFS)

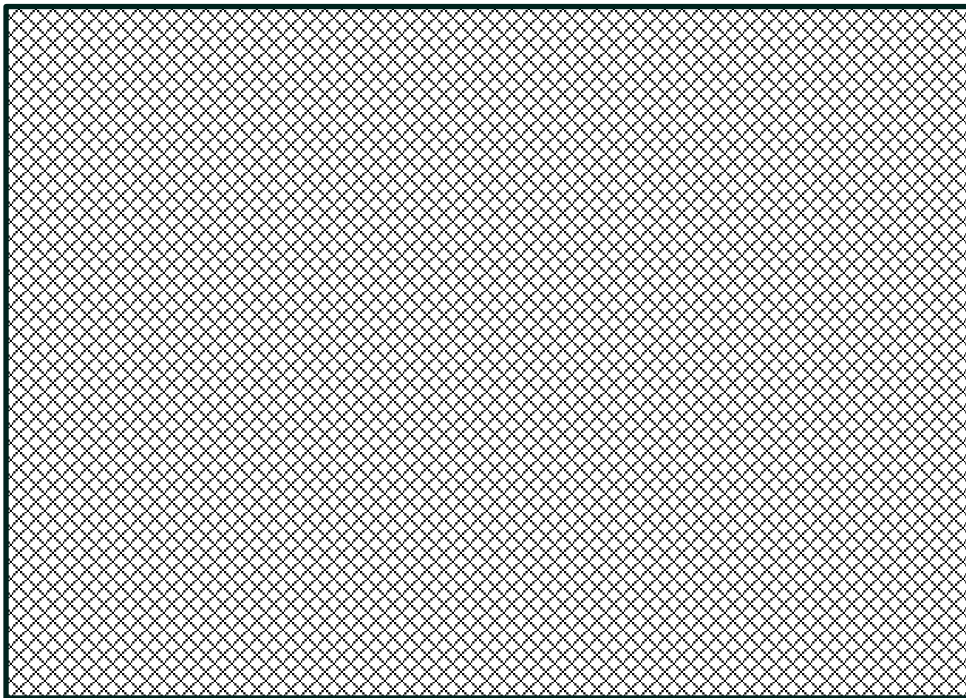


Figur 18. Progressionsfri overlevelse (PFS) enfortumab vedotin + pembrolizumab. Ansøgers forskellige standard parametriske modeller, Data fra EV-302, DCO August 2023.

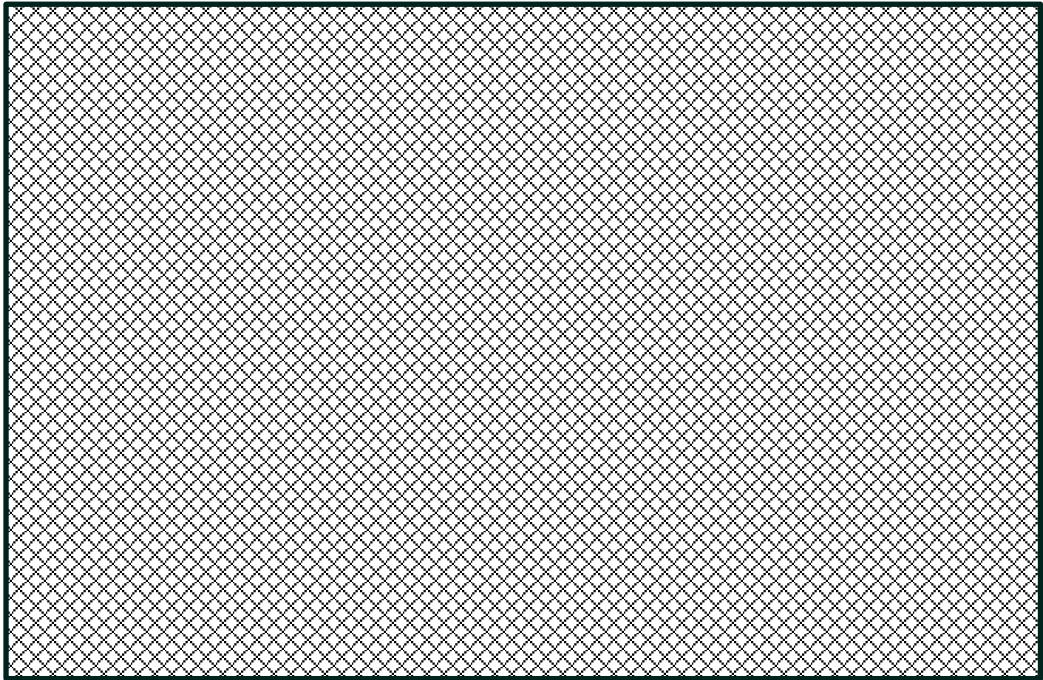


Figur 19. Progressionsfri overlevelse (PFS) platinbaseret kemoterapi. Ansøgers forskellige standard parametriske modeller, Data fra EV-302, DCO August 2023.

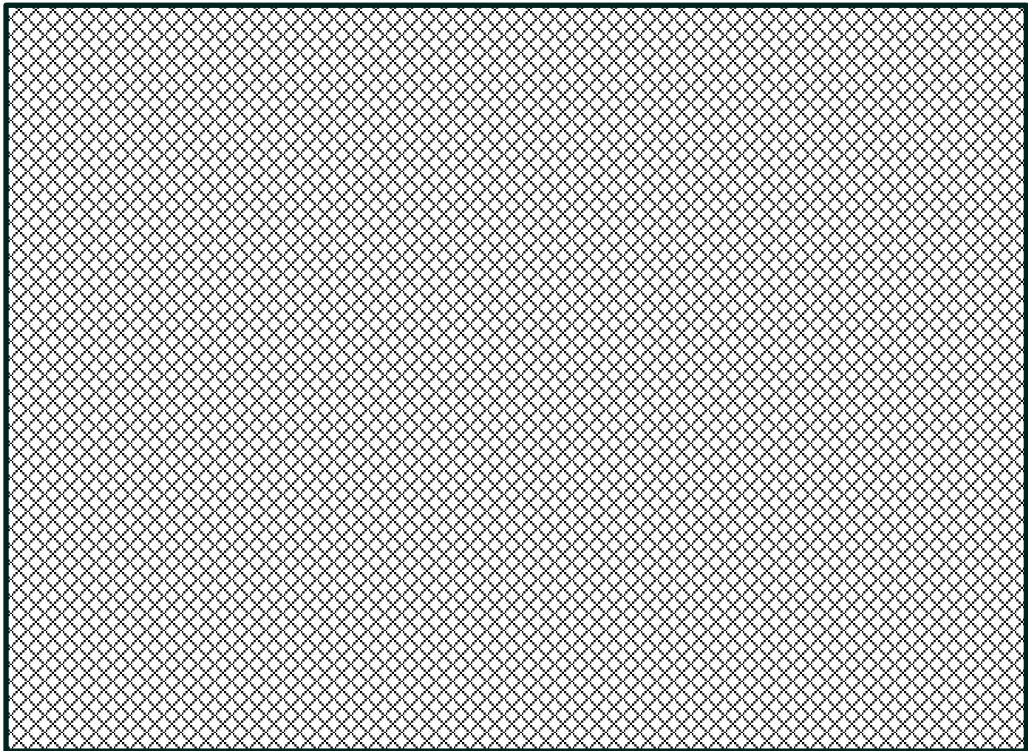
8.8.3 Time on treatment (ToT)



Figur 20. Time on treatment (ToT) for enfortumab vedotin. Ansøgers forskellige standard parametriske modeller, Data fra EV-302, DCO August 2023.



Figur 21. Time on treatment (ToT) for pembrolizumab. Ansøgers forskellige standard parametriske modeller, Data fra EV-302, DCO August 2023.



Figur 22. Time on treatment (ToT) for avelumab. Ansøgers forskellige standard parametriske modeller, Data fra EV-302, DCO August 2023.



8.9 Omkostninger – tabeller

8.9.1 Monitoreringsomkostninger

Tabel 22. Omkostninger til monitorering anvendt i ansøgers hovedanalyse

Frekvens				Enheds- omkostning [DKK]	Kilde
	PF under behandlin g	PF ude af behandlin g	PD		
Blodprøve	Hver 3. uge*	0	0	1.550	DRG 2024: 11MA98: MDC11 1-dagsgruppe, pat. mindst 7 år
CT-skanning	Hver 2. måned*	0	0	2.585	DRG 2024: 30PR06: CT-scanning, kompliceret
Onkolog konsultation	1 gang om måneden	1 gang om måneden	1 gang om måneden	810,05	Medicinrådets enhedsomkostning skatalog
Sygeplejerske konsultation (Regionerne)	Hver 2. måned	Hver 2. måned	1 gang om måneden	458,06	Medicinrådets enhedsomkostning skatalog
Ernæringsassiste nt konsultation	Hver 17. måned	Hver 17. måned	Hver 6. måned	329,64	Medicinrådets enhedsomkostning skatalog
Urolog konsultation	Hver 14. måned	Hver 14. måned	Hver 25. måned	810,05	Medicinrådets enhedsomkostning skatalog
Sygeplejerske konsultation (Kommunerne)	Hver 4. måned	Hver 4. måned	Hver 1. måned	460,09	Medicinrådets enhedsomkostning skatalog

*Under behandling med avelumab får patienter blodprøver hver 2. uge og CT-skanninger her 6. uge



8.9.2 Omkostning forbundet med håndtering af uønskede hændelser – tabeller

Tabel 23. Omkostninger forbundet med uønskede hændelser anvendt i Medicinrådets/ansøgers hovedanalyse

	EV + pembrolizu ma	Platinbaseret kemoterapi	Avelumab	Enheds- omkostning [DKK]	Kilde: DRG 2024 [15]
Akut nyreinsufficiens	5,0 %	2,3 %	0,0 %	49.298	11MA01: Akutte medicinske nyresygdomme uden dialyse og uden plasmaferese
Anæmi	7,0 %	34,2 %	3,8 %	2.111	16MA98: MDC16 1- dagsgruppe, pat. mindst 7 år
Træthed ¹	3,9 %	4,6 %	1,7 %	1.684	21MA98: MDC21 1- dagsgruppe, pat. mindst 7 år
Hyperglykæmi	7,3 %	0,7 %	0,0 %	5.103	23MA03: Symptomer og fund, u. kompl. bidiag.
Hyponatriæmi	5,0 %	3,5 %	0,0 %	1.847	10MA98: MDC10 1- dagsgruppe, pat. mindst 7 år
Neutropeni	5,0 %	30,0 %	0,0 %	2.111	16MA98: MDC16 1- dagsgruppe, pat. mindst 7 år
Fald i neutrofile	2,5 %	9,2 %	0,0 %	2.111	16MA98: MDC16 1- dagsgruppe, pat. mindst 7 år



	EV + pembrolizu ma	Platinbaseret kemoterapi	Avelumab	Enheds- omkostning [DKK]	Kilde: DRG 2024 [15]
Makulopapuløst udslæt	8,2 %	0,0 %	0,3 %	1.625	09MA98: MDC09 1- dagsgruppe, pat. mindst 7 år
Trombocytopeni	0,9 %	20,1 %	0,0 %	2.111	16MA98: MDC16 1- dagsgruppe, pat. mindst 7 år
Urinvejsinfektio n	5,0 %	8,1 %	4,4 %	1.550	11MA98: MDC11 1- dagsgruppe, pat. mindst 7 år
Perifer neuropati (grad ≥ 3) ²	7,7 %	0,0 %	0,0 %	1.941	01MA98: MDC01 1- dagsgruppe, pat. mindst 7 år
Neuropati (grad 2) ³	33,6 %	2,5 %	0,0 %	1.684	21MA98: MDC21 1- dagsgruppe, pat. mindst 7 år

¹ Den samlede frekvens for platinbaseret kemoterapi og avelumab vedligeholdelsesbehandling er ≥ 5 %.

² Kombinerer flere MedDRA termer, f.eks. paræstesi og sensorisk perifer neuropati, som ikke hver for sig havde en frekvens ≥ 5 % (derfor fremgår perifer neuropati ikke af Tabel 8).

³ Grad 2 neuropati er inkluderet da hændelsen ses hyppigt ved behandling med EV-302 og typisk er en langvarig/kronisk bivirkning som kan være meget generende for patienten.

8.9.3 Efterfølgende behandling - tabeller

Tabel 24. Efterfølgende behandling anvendt i ansøgers hovedanalyse (efter progression)

Efterfølgende behandling	EV + pembrolizumab	Platinbaseret kemoterapi + avelumab	Gns. behandlings- varighed, mdr.	Dosis
Gemcitabin + cisplatin	■	■	■	Se afsnit 2.3.3



Efterfølgende behandling	EV + pembrolizumab	Platinbaseret kemoterapi + avelumab	Gns. behandlings-varighed, mdr.	Dosis
Gemcitabin + carboplatin	■	■	■	Se afsnit 2.3.3
Atezolizumab	■	■	■	1200 mg hver 3. uge
Pembrolizumab	■	■	■	200 mg hver 3. uge
Docetaxel	■	■	■	75 mg/m ² hver 3. uge
Enfortumab vedotin	■	■	■	1,25 mg/m ² på dag 1, 8 og 15 i serier af 4 uger
Paclitaxel	■	■	■	175 mg/m ² hver 3. uge
SUM	■	■		

Avelumab indgår også som en efterfølgende behandling i EV-302. I den sundhedsøkonomiske model indgår den som første linje. Denne behandling gives *før* progression og beregnes som tillæg til PF-stadie (se afsnit 3.2).

Tabel 25. Lægemiddelpriiser til efterfølgende behandling anvendt i Medicinrådets hovedanalyse (oktober, 2024)]

Lægemiddel	Styrke	Pakningsstørrelse	SAIP [DKK]	Kilde
Gemcitabin	10 mg/ml	120 ml	■	Amgros
	10 mg/ml	140 ml	■	Amgros
	10 mg/ml	160 ml	■	Amgros
	10 mg/ml	180 ml	■	Amgros
	10 mg/ml	200 ml	■	Amgros
	10 mg/ml	220 ml	■	Amgros
Cisplatin	1 mg/ml	50 ml	■	Amgros
	1 mg/ml	100 ml	■	Amgros
Carboplatin	10 mg/ml	10 ml	■	Amgros
	10 mg/ml	45 ml	■	Amgros
Atezolizumab	840 mg	1 stk.	■	Amgros



Lægemiddel	Styrke	Pakningsstørrelse	SAIP [DKK]	Kilde
	1.200 mg	1 stk.		Amgros
Pembrolizumab	25 mg/ml	4 ml		Amgros
Docetaxel	20 mg/ml	1 ml		Amgros
	80 mg/4 ml	1 stk.		Amgros
	160 mg/8 ml	1 stk.		Amgros
Enfortumab vedotin	20 mg	1 stk.		Amgros
	30 mg	1 stk.		Amgros
Paclitaxel	6 mg/ml	16,7 ml		Amgros
	6 mg/ml	50 mg/ml		Amgros

8.10 PSA – parametre

Tabel 26. Parametre inkluderet i probabilistisk følsomhedsanalyse

Parameter	Probability distribution
Age (at baseline)	Normal
Proportion of males	Beta
Weight and Body surface area	Lognormal
RDI	Beta
PFS parametric distributions	Multivariate normal
PFS treatment coefficient	Multivariate normal
PFS HR, SOC: Gemcitabine + PBC vs. EV + P	Lognormal
OS parametric distributions,	Multivariate normal
OS treatment coefficient	Multivariate normal
OS HR, SOC: Gemcitabine + PBC vs. EV + P	Lognormal
ToT parametric distributions	Multivariate normal
Frequency of adverse events	Beta



Parameter	Probability distribution
Health state utility values	Beta
Adverse event disutilities decrement	Beta
Adverse event disutilities duration	Lognormal
Proportion of patients receiving Gemcitabine + cisplatin	Beta
Proportion of patients receiving Gemcitabine + carboplatin	Beta
Proportion of patients receiving avelumab maintenance	Beta
Administration cost	Gamma
Duration of sub tx	Lognormal
Pre-progression treatment	Beta
Monitoring frequency - Blood count (EV + P)	Gamma
Monitoring frequency	Gamma
Proportion of patients requiring hospitalisation for adverse events	Beta
HCRU monthly visits	Gamma
HCRU unit cost	Gamma

Medicinrådets sekretariat

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

+ 45 70 10 36 00
medicinraadet@medicinraadet.dk

www.medicinraadet.dk