

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

Anbefaling



Dokumentoplysninger

Godkendt 28. september 2022

Dokumentnummer 149747

Versionsnummer 1.0

Sagsoplysninger

Lægemiddel Enfortumab vedotin (Padcev)

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

Lægemiddelfirma Astellas Pharma

ATC-kode L01FX13

Sagsbehandling

Anmodning modtaget fra ansøger 13. januar 2022

Fyldestgørende ansøgning modtaget (dag 0) 20. juni 2022

Udkast til rapport sendt til Amgros og virksomheden 19. august 2022

Rådets anbefaling 28. september 2022

Sagsbehandlingstid 100 dage (14 uger og 2 dage)

Fagudvalg Fagudvalget vedrørende blære- og urotelialkræft



Anbefaling

Medicinrådet **anbefaler ikke** enfortumab vedotin til behandling af voksne patienter med lokalt fremskreden eller metastatisk urotelialkræft, som tidligere er blevet behandlet med platinbaseret kemoterapi og en PD-1/L1-hæmmer.

Medicinrådet vurderer, at det ikke er dokumenteret, at enfortumab vedotin forlænger patienternes levetid sammenlignet med vinflunin, som er den behandling, patienterne får i dag. Enfortumab vedotin er ikke forbundet med flere eller mere alvorlige bivirkninger end vinflunin. Datagrundlaget er dog usikkert.

Omkostningerne forbundet med behandling med enfortumab vedotin er højere end for vinflunin. Medicinrådet vurderer derfor, at omkostningerne ikke er rimelige, særligt når usikkerheden om effekten tages i betragtning.



Opsummering

Om Medicinrådets vurdering

Medicinrådet har vurderet effekt, sikkerhed, omkostningseffektivitet og budgetkonsekvenser for sundhedsvæsenet ved at bruge enfortumab vedotin til patienter over 18 år med lokalavanceret eller metastatisk (herefter fremskreden) blære- og urotelialkræft. Patienterne er kendetegnet ved, at de forud for behandling med enfortumab vedotin har modtaget behandling med både en PD-1/-L1-hæmmer og platinbaseret kemoterapi.

Vurderingen tager udgangspunkt i dokumentation indsendt af lægemiddelvirksomheden Astellas Pharma.

Urotelialkræft

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

Enfortumab vedotin

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

Nuværende behandling i Danmark

De ca. 150 patienter, der årligt diagnosticeres med fremskreden urotelialkræft, behandles afhængigt af, om de er cisplatin-egne samt deres PD-L1-status (se afsnit 1.4).

Patienter, der er cisplatin-egne, tilbydes – uanset PD-L1-status – cisplatin efterfulgt af vedligeholdelsesbehandling med avelumab. Ved sygdomsprogression herefter anvendes overvejende vinflunin. Patienter, som ikke er egnede til cisplatinbehandling tilbydes carboplatin kombineret med gemcitabin efterfulgt af vedligeholdelsesbehandling med avelumab. Alternativt anvendes enten atezolizumab eller pembrolizumab som førstelinjebehandling, forudsat at tumorevævet udtrykker PD-L1. Ved progression efter ovennævnte behandlinger anvendes i Danmark overvejende vinflunin.

Medicinrådet anslår, at ca. 48 patienter årligt vil progrediere efter behandling med platinbaseret kemoterapi samt en PD-1/-L1-hæmmer og fortsat have en almentilstand, der tillader yderligere antineoplastisk behandling. I Danmark tilbydes hyppigst behandling med vinflunin. Disse ca. 48 patienter årligt er kandidater til behandling med enfortumab vedotin.



Effekt og sikkerhed

Vurderingen er baseret på data fra studiet EV-301, som er et randomiseret, open-label, fase III-forsøg med to behandlingsarme. I alt blev 608 patienter randomiseret 1:1 til at modtage enten enfortumab vedotin eller ét af de følgende cytostatika: paclitaxel, docetaxel eller vinflunin (herefter omtalt samlet som 'kemoterapi'). Ved en median opfølgningstid på 11,1 mdr. var 301 (49,5 %) af patienterne i den samlede ITT-populationen døde.

Da vinflunin er den komparator, der bedst afspejler dansk praksis, er Medicinrådets vurdering baseret på den direkte sammenligning af enfortumab vedotin og vinflunin fra EV-301 (patienter præselekeret til vinflunin og herefter randomiseret til enten vinflunin eller enfortumab vedotin). I denne sammenligning reduceres antallet af patienter fra 608 til 151, hvilket medfører større statistisk usikkerhed, hvorfor Medicinrådet har suppleret sin vurdering med effekt- og sikkerhedsestimater fra *intention-to-treat* (ITT)-populationen, hvor der i komparatorgruppen gives ét af tre forskellige cytostatika (vinflunin, docetaxel eller paclitaxel). Docetaxel og paclitaxel anvendes ikke som monoterapi til indikationen i Danmark. I Tabel 1 præsenteres centrale estimater for effekt og sikkerhed for begge analysepopulationer.

Tabel 1. Udvalgte resultater for effekt og sikkerhed fra EV-301

	Præselekeret til vinflunin		ITT	
	Enfortumab vedotin (n = 73)	Vinflunin (n = 78)	Enfortumab vedotin (n = 301)	Kemoterapi ¹ (n = 307)
Median OS (mdr.)	XXXX	XXXX	12,88 [10,6; 15,2]	8,97 [8,1; 10,7]
HR for OS	Enfortumab vedotin (præselekeret til vinflunin) vs. vinflunin		Enfortumab vedotin (ITT) vs. kemoterapi (ITT)	
	XXXX		0,70 [0,56; 0,89]	
Uønskede hændelser grad ≥ 3	XXXX	XXXX	70,9 %	66,3 %
Behandlingsophør grundet uønskede hændelser	XXXX	XXXX	17,2 %	17,5 %

ITT = *intention-to-treat*. ¹ Patienter i kemoterapiarmen blev behandlet med enten: docetaxel (n = 117), paclitaxel (n = 112) eller vinflunin (n = 78).

Omkostningseffektivitet

Medicinrådets sundhedsøkonomiske hovedanalyse er en cost-utility-analyse, der estimerer omkostningseffektiviteten af enfortumab vedotin sammenlignet med vinflunin til behandling af fremskreden uroteliakræft efter forudgående behandling med en PD-L1-hæmmer og platinbaseret kemoterapi. Modelstrukturen er en partitioned survival-model med tre helbredsstadier: progressionsfri sygdom (PF), progredieret sygdom (PD) og død.



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

På baggrund af Medicinrådets vurdering af ansøgers indsendte analyse er der foretaget ændringer i analysen, så den bedst muligt afspejler dansk klinisk praksis. Resultatet af Medicinrådets hovedanalyse viser, at de gennemsnitlige meromkostninger ved ibrugtagning af enfortumab vedotin er ca. [REDACTED] DKK sammenlignet med vinflunin, mens den gennemsnitlige effektgevinst estimeres at være ca. 0,39 QALY. Det er svarende til en inkrementel omkostningseffektivitetsratio (ICER) på ca. [REDACTED] DKK pr. QALY. Resultaterne af hovedanalysen er præsenteret i Tabel 2. Når modellen baseres på PFS-, OS- og HRQoL-data fra ITT-populationen i EV-301-studiet, øges ICER til ca. [REDACTED] DKK pr. QALY. Årsagen til, at estimatet for ICER øges i følsomhedsanalysen, skyldes primært at overlevelsesgevinsten af enfortumab vedotin reduceres.

Hovedanalysens resultater er behæftet med usikkerheder, herunder særligt ekstrapolering af effektdata fra EV-301-studiet. Disse usikkerheder er blevet undersøgt ved udarbejdelse af en række deterministiske følsomhedsanalyser. Når OS-data for enfortumab vedotin ekstrapoleres med den af funktionerne, som har det bedste statistiske fit på data, reduceres ICER til ca. [REDACTED] DKK pr. QALY. I de følsomhedsanalyser, hvor vinflunin ekstrapoleres med andre klinisk plausible funktioner end den, der er anvendt i hovedanalysen, befinder ICER-estimatet sig mellem ca. [REDACTED] og [REDACTED] DKK pr. QALY. Foruden valget af funktion til at ekstrapolere studiedata er der også usikkerheder forbundet med at estimere patienternes helbredsrelaterede livskvalitet (HRQoL). I en følsomhedsanalyse, hvor der anvendes samlet populationsvægtet EQ-5D-5L-data i PF-helbredsstadiet (fremfor behandlingsspecifikt data), øges ICER med ca. [REDACTED] DKK pr. QALY.

Tabel 2. Resultatet af Medicinrådets sundhedsøkonomiske hovedanalyse, diskonterede tal

	Enfortumab vedotin	Vinflunin	Forskel
Totale omkostninger	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
Totale leveår	1,49	0,99	0,49
Totale QALY	1,09	0,70	0,39

Forskel i omkostninger pr. vundet leveår (ICER)	Beregnet med AIP: 733.428
	Beregnet med SAIP: [REDACTED]
Forskel i omkostninger pr. vundet QALY (ICER)	Beregnet med AIP: 931.899
	Beregnet med SAIP: [REDACTED]



Omkostningseffektivitet af komparator

Vinflunin er ikke tidligere blevet vurderet og anbefalet af Medicinrådet, hvorfor der kan være risiko for, at forholdet mellem pris og effekt af den nuværende standardbehandling i dansk klinisk praksis i sig selv ikke er rimeligt. Det betyder, at sammenligningen mellem enfortumab vedotin og vinflunin muligvis ikke giver et retvisende indtryk af omkostningseffektiviteten af enfortumab vedotin. Ansøger har, som tillæg til hovedanalysen, udarbejdet en scenarieanalyse, hvor lægemiddelomkostningerne for docetaxel og paclitaxel – der med rimelighed kan antages at være omkostningseffektive – anvendes. Resultatet af denne analyse er en ICER på ca. [REDACTED]. DKK pr. QALY.

Budgetkonsekvenser

Medicinrådet vurderer, at budgetkonsekvenserne for regionerne ved anbefaling af enfortumab vedotin som mulig standardbehandling til patienter med fremskreden urotelialkræft vil være ca. [REDACTED] DKK i år 5 sammenlignet med vinflunin. Når analysen er udført med AIP, er budgetkonsekvenserne 15,7 mio. DKK. Dette estimat er baseret på et patientoptag på 48 patienter om året.



Indholdsfortegnelse

1.	Baggrund	11
1.1	Om vurderingen	11
1.2	Blære- og urotelialkræft	11
1.3	Enfortumab vedotin	12
1.4	Nuværende behandling	12
2.	Effekt og sikkerhed	14
2.1	Litteratursøgning	14
2.2	Kliniske studier	15
2.2.1	EV-301 [11]	16
2.3	Population, intervention, komparator og effektmål	17
2.3.1	Population	18
2.3.2	Intervention	21
2.3.3	Komparator	21
2.3.4	Effektmål	22
2.4	Sammenligning af effekt	23
2.4.1	Analysemetode for sammenligning af effekt	23
2.4.2	Oversigt over effektestimater	24
2.4.3	Samlet overlevelse (OS)	24
2.4.3.1	Patienter præselekeret til vinflunin	25
2.4.3.2	ITT-population	25
2.4.4	Progressionfri overlevelse (PFS)	29
2.4.4.1	Patienter præselekeret til vinflunin	29
2.4.4.2	ITT-populationen	30
2.4.5	Objektiv responsrate	33
2.4.5.1	Patienter præselekeret til vinflunin	33
2.4.6	Subgruppeanalyse vedrørende potentiel kønsforskel	34
2.4.7	Livskvalitet	34
2.4.7.1	EQ-5D-5L og EQ-VAS	34
2.4.7.2	EORTC QLQ-C30	35
2.5	Sammenligning af sikkerhed	37
2.5.1	Samlede estimater for sikkerhed	37
2.5.2	Fordeling af hændelsestyper	38
2.6	Usikkerheder i datagrundlaget for klinisk effekt og sikkerhed	41
3.	Sundhedsøkonomisk analyse	42
3.1	Analyseperspektiv	42
3.2	Model	42
3.3	Opgørelse af helbredsrelateret livskvalitet	43
3.4	Omkostninger	45
3.4.1	Lægemiddelomkostninger	45



3.4.1.1	Behandlingsvarighed	45
3.4.2	Hospitalsomkostninger	47
3.4.3	Bivirkningsomkostninger	49
3.4.4	Efterfølgende behandlinger	50
3.4.5	Patientomkostninger	50
3.5	Opsummering af ændringer fra ansøgers analyse til Medicinrådets hovedanalyse	51
3.6	Resultater	51
3.6.1	Resultat af Medicinrådets hovedanalyse	51
3.6.2	Medicinrådets følsomhedsanalyser	52
4.	Budgetkonsekvenser	57
4.1	Estimat af patientantal og markedsandel	57
4.2	Resultat af budgetkonsekvensanalysen	58
5.	Diskussion	58
6.	Referencer	60
7.	Sammensætning af fagudvalg	62
8.	Versionslog	63
9.	Bilag	64
9.1	Studiekarakteristika	64
9.2	Uønskede hændelser uanset alvorlighed	67
9.3	Figurer vedrørende proportionale hazards	69
9.3.1	Samlet overlevelse	69
9.3.2	Progressionsfri overlevelse	70
9.4	Ekstrapolerede funktioner	71
9.4.1	Samlet overlevelse	71
9.4.2	Progressionsfri overlevelse	71
9.4.3	Behandlingslængde (<i>duration of treatment, DoT</i>)	72
9.5	Vurdering af statistisk fit: <i>Akaike information criterion</i> (AIC) og <i>Bayesian information criterion</i> (BIC)	72
9.5.1	Samlet overlevelse	72
9.5.2	Progressionsfri overlevelse	73
9.5.3	Behandlingslængde (<i>duration of treatment, DoT</i>)	73
9.6	<i>Smoothed hazard plots</i>	74
9.6.1	Samlet overlevelse	74
9.6.2	Progressionsfri overlevelse	74
9.7	EQ-5D besvarelser – EV-301-studiet	74
9.8	Probabilistisk følsomhedsanalyse	76



Sådan udarbejder Medicinrådet sine anbefalinger

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

Fagudvalgene består af læger, patienter, farmaceuter, sygeplejersker og andre, som bidrager med afgørende viden om sygdom og behandling på hver deres område. Fagudvalgene vurderer og analyserer sagens datagrundlag med fokus på at kortlægge lægemidlets effekter, bivirkninger og omkostninger.

Sekretariatet understøtter fagudvalgene som proces- og metodeansvarlig og bidrager herudover med sundhedsvidenskabelige, biostatistiske, sundhedsøkonomiske, juridiske og kommunikative kompetencer.

Fagudvalgene og sekretariatet udarbejder i fællesskab udkast til den vurderingsrapport, som danner grundlag for Rådets beslutning.

Rådet træffer de endelige beslutninger om at anbefale eller ikke anbefale nye lægemidler og indikationsudvidelser.

Læs mere om Medicinrådets proces og metode for vurdering af nye lægemidler på www.medicinraadet.dk.

Se fagudvalgets sammensætning på side 62.



Begreber og forkortelser

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



1. Baggrund

1.1 Om vurderingen

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

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

Astellas Pharma fik markedsføringstilladelse til enfortumab vedotin i Europa den 13. april 2022.

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

1.2 Blære- og urotelialkræft

Urotelialkræft er invasiv kræft i blæren eller i de øvre urinveje. Sygdommen rammer ca. 1.100 patienter i Danmark årligt, hvoraf ca. 75 % er mænd [1]. Medianalderen på tidspunkt for diagnose er ca. 70 år. Opgjort uanset sygdomsstadie levede der ved udgangen af 2016 ca. 14.000 patienter med urotelialkræft i Danmark [2].

I Danmark konstateres der ca. 500 årlige tilfælde af muskelinvasiv kræft i blæren, hvoraf ca. 20 % af patienterne har metastatisk sygdom, 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 lokal fremskreden eller metastatisk sygdom efter kurativ intenderet behandling eller fra lavere stadier af sygdom på diagnosetidspunktet.

Samlet behandles således ca. 150 patienter årligt for lokal fremskreden eller metastatisk urotelialkræft. I disse stadier betragtes sygdommen som uhelbredelig og behandlingen har et lindrende og livsforlængende sigte. En figur, der illustrerer nuværende behandlingspraksis, fremgår af afsnit 1.4. Jf. Medicinrådets anbefaling vedr. avelumab til urotelialkræft kan patienter efter enten cisplatin eller carboplatin kombineret med gemcitabin i første linje tilbydes avelumab vedligeholdelsesbehandling. Medicinrådet anslår, at ca. 48 patienter årligt vil have en almentilstand, der tillader yderligere antineoplastisk behandling efter både platinbaseret kemoterapi og behandling med en PD-1/L1-hæmmer. Disse patienter vil være kandidater til behandling med enfortumab vedotin, hvis indikation forudsætter forudgående behandling med både en PD-1/L1-hæmmer og platinbaseret kemoterapi.



Et dansk registerstudie af Omland et al. (2020)[1] fandt, at den samlede medianoverlevelse fra målt fra initiering af 1. linje kemoterapi var 11,7 mdr. [10,8; 12,5]. For gruppen af patienter behandlet med cisplatin/gemcitabin i 1. linje var medianoverlevelsen 14,0 mdr. [12,5; 15,5], mens den hos patienter behandlet med carboplatin/gemcitabin var 9,8 mdr. [8,7; 10,9]. Registerudtrækkene blev foretaget i 2017, 2018 eller 2019 og afspejler således praksis og prognose før udbredt ibrugtagning af immunterapi. Medicinrådet skønner baseret på data fra de relevante registreringsstudier for immunterapi til blære- og urotelialkræft [3–9], at medianoverlevelsen for patientgruppen i Danmark er forbedret med ca. 4-8 måneder efter introduktion af immunterapi i behandlingsalgoritmen.

1.3 Enfortumab vedotin

Enfortumab vedotin er et antineoplastisk lægemiddel med handelsnavnet Padcev.

Lægemidlets indikation er:

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

Enfortumab vedotin har ATC-koden: L01FX13.

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

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

1.4 Nuværende behandling

Figur 1 nedenfor skitserer nuværende dansk klinisk praksis for behandling af lokalavanceret eller metastatisk urotelialkræft. Der findes ikke en behandlingsvejledning fra Medicinrådet for området, men der foreligger nationale kliniske retningslinjer, som senest er opdateret i november 2020 [10]. Avelumab er efterfølgende anbefalet som vedligeholdelsesbehandling efter platinbaseret kemoterapi.

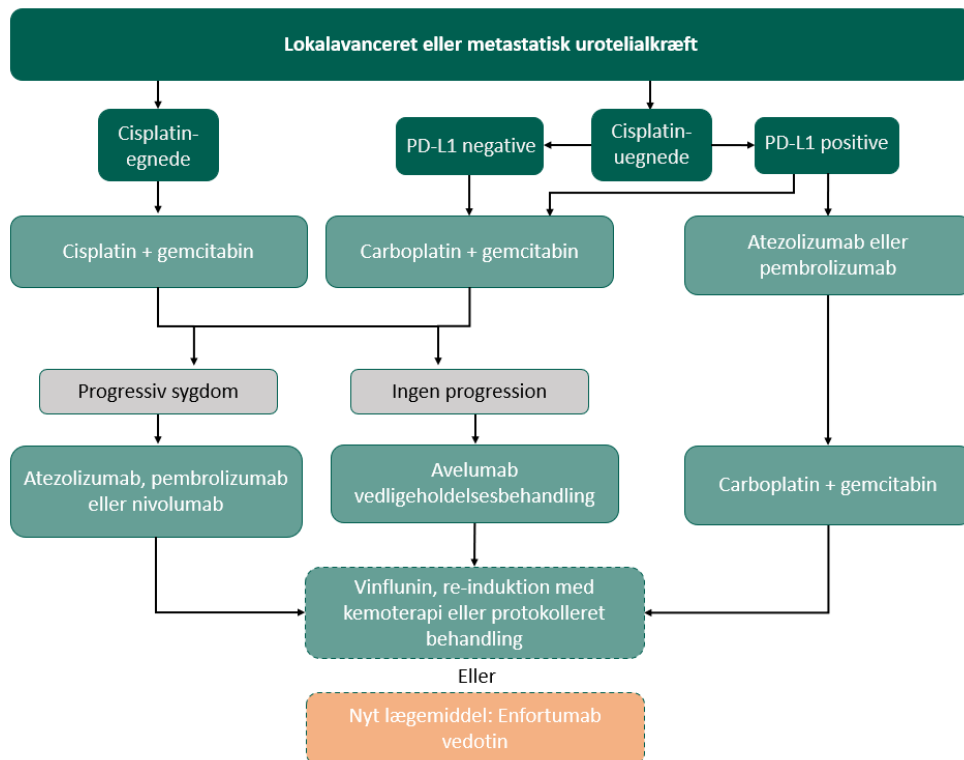
Patienter, der er cisplatin-egnede, tilbydes – uanset PD-L1-status – cisplatin kombineret med gemcitabin. Ved progression under denne behandling kan patienter tilbydes behandling med en PD-1/L1-hæmmer (atezolizumab, pembrolizumab eller nivolumab). Patienter, der ikke progredierer under eller umiddelbart efter cisplatin kombineret med gemcitabin, får tilbudt vedligeholdelsesbehandling med avelumab. Ved



sygdomsprogression efter ovennævnte sekvenser anvendes overvejende vinflunin. Patienter, der først progredierer > 6 måneder efter indledende behandling med cisplatin kombineret med gemcitabin, kan evt. reinduceres med samme behandling. Medicinrådet anslår, at ca. 40 % af patienterne, der behandles for fremskreden sygdom, er cisplatin-egende og behandles jf. ovenstående.

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

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



Figur 1. Behandling af lokal fremskreden eller metastatisk urotelialkræft

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



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

2. Effekt og sikkerhed

2.1 Litteratursøgning

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

EV-301 er et *open-label* fase III-forsøg. Studiestart var den 27. juni 2018, og den estimerede slutdato er den 28. februar 2023. I ansøgningen anvendes der data fra to forskellige opfølgningstidspunkter fra EV-301. Den primære resultatgennemgang er baseret på data fra den 15. juli 2020 med 11,1 måneders opfølgning. Supplerende anvendes et *cut-off* fra den 30. juli 2021 med 23,8 måneders opfølgning. Da sidstnævnte data er fortroligt, ikke indeholder sammenligninger specifikt mod vinflunin, og idet effektestimaterne fra de to opfølgningstidspunkter ligger meget tæt på hinanden, anvendes overvejende data med 11,1 måneders opfølgning. Data med 23,8 måneders opfølgning præsenteres som supplerende evidens i resultatafsnittene vedr. OS (afsnit 2.4.3.2) og PFS (afsnit 2.4.4.2).

Ansøgningen anvender desuden data fra EV-201 (NCT03219333), som er et enkeltarmet fase II-forsøg. Studiestart var den 8. oktober 2017, og den estimerede slutdato er den 31. maj 2025. Data fra EV-201 anvendes i den sundhedsøkonomiske analyse til at validere ekstrapoleringer af PFS og OS, idet patienterne i EV-201 er fulgt længere end patienterne i EV-301 (28,4 måneders median opfølgning i EV-201).

I ansøgningen er der anvendt data, som findes i artikelformat (EV-301 [11]) og/eller EMAs EPAR [12] samt visse tilfælde *data-on-file* fra Astellas Pharma.



2.2 Kliniske studier

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

Tabel 3. Kliniske studier, der indgår i Medicinerådets vurdering

Studienavn [NCT-nummer]	Population	Intervention	Komparator	Effekt mål	Anvendt i den sundhedsøkonomiske analyse
EV-301 [11] [NCT03474107]	Patienter med fremskreden urotelialkræft, der tidligere har modtaget systemisk behandling	Enfortumab vedotin	Vinflunin, docetaxel eller paclitaxel (kemoterapi)	Overlevelse (OS), progressionsfri overlevelse (PFS), objektiv responsrate (ORR), varighed af respons (DoR), helbredsrelateret livskvalitet samt sikkerhed, herunder uønskede hændelser og behandlingsophør grundet uønskede hændelser	Overlevelse, progressionsfri overlevelse, behandlingsvarighed, dosisintensitet og helbredsrelateret livskvalitet

Data vedr. effekt, sikkerhed, behandlingsvarighed og dosisintensitet fra EV-301 indgår også i den sundhedsøkonomiske analyse. Ydermere indgår data fra EV-201, som er et enkeltarmet fase II-studie, i den sundhedsøkonomiske analyse med henblik på at vurdere den eksterne validitet af de anvendte ekstrapolationer af data fra EV-301. Data fra EV-201 anvendes i denne sammenhæng, da studiet har længere opfølgning end EV-301.



2.2.1 EV-301 [11]

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

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

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

I alt 608 patienter blev randomiseret efter præselektion til en af de tre behandlingsmuligheder i kemoterapiarmen. Samlet blev 301 patienter randomiseret til enfortumab vedotin, og 307 patienter blev randomiseret til kemoterapi. 151 patienter blev præselekeret til vinflunin, hvoraf 73 blev randomiseret til enfortumab vedotin og 75 til vinflunin.

Yderligere studiekarakteristika fremgår af bilag 9.1, og patientkarakteristika fremgår af Tabel 5.



2.3 Population, intervention, komparator og effektmål

Tabel 4. Oversigt over PICO i ansøgningen og Medicinrådets vurdering af disse

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

¹ Dosering – vinflunin: 320 mg/m², docetaxel: 75 mg/m², paclitaxel: 175 mg/m². Alle som i.v. infusion over hhv. 20 minutter, 1 time og 3 timer. Alle i en 21-dages cyklus [11].



2.3.1 Population

Tabel 5 nedenfor viser baselinekarakteristika for patienter inkluderet i EV-301, opgjort for hhv. ITT-populationen og subgruppen af patienter præselekeret til vinflunin.

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

Tabel 5. Patientkarakteristika for EV-301

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



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



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

¹ Docetaxel, paclitaxel eller vinflunin. ² Udelukkende metastaser til lymfeknuder. IR = Ikke rapporteret. Baseret på [11] samt ansøgning. Data for patienter præselekeret til vinflunin er data-on-file.

Medicinrådets vurdering af population

Generelt er patientkarakteristika velbalanceret inden for de to grupper i ITT-populationen samt inden for de to grupper præselekeret til vinflunin. I de to grupper præselekeret til vinflunin ses der dog mindre forskelle i, hvilken forudgående immunterapi de har modtaget. I dansk praksis vil fordelingen af checkpoint-hæmmere i forudgående behandlingslinjer afvige fra EV-301, fx anvendes durvalumab ikke til denne indikation i Danmark. Overordnet svarer studiepopulationen dog til de danske patienter, som efter forudgående behandlingslinjer forsat er egnede til vinflunin, herunder hvad angår alder, køn, histologi, tidligere kemoterapi og primær tumorlokalisering. Jf. registerdata er den primære tumor hos 80,6 % af de danske patienter lokaliseret i blæren mod 74 % hos patienter præselekeret til vinflunin i EV-301.

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

Medicinrådet vurderer, at populationen overordnet svarer til gruppen af behandlingsegnede patienter i dansk praksis. Medicinrådet bemærker, at man fremadrettet i dansk klinisk praksis forventer flere patienter, som initialt behandles med platinbaseret kemoterapi og derefter avelumab vedligeholdelsesbehandling, end det er tilfældet i EV-301-studiet. Medicinrådet vurderer, at der ikke er belæg for, at det er afgørende for effektforholdet mellem enfortumab vedotin og vinflunin, hvilken PD-1/L-1-hæmmer der er anvendt i den forudgående behandling.

Medicinrådet bemærker desuden, at det styrker studiets repræsentativitet, at der er inkluderet en stor andel patienter med viscerale metastaser. I alt har ca. 1/3 af patienterne levermetastaser, hvilket er forbundet med en ringere prognose, end patientgruppen som helhed har.



2.3.2 Intervention

Enfortumab vedotin doseres i EV-301 som 1,25 mg/kg (maksimalt 125 mg for patienter \geq 100 kg) som i.v. infusion over 30 minutter. Behandlingen gives på dag 1, 8 og 15 i 28-dages cyklusser. Dosisintensitet for enfortumab vedotin var 79 % i EV-301. Der er begrænset erfaring med enfortumab vedotin i Danmark. Tre danske afdelinger har dog deltaget i EV-301.

I den sundhedsøkonomiske analyse korrigeres doseringen af enfortumab vedotin jf. den i EV-301 observerede dosisintensitet (79 % af startdosis). Beregning af lægemiddelforbrug er baseret på en antaget gennemsnitlig kropsvægt for patienter på 73,9 kg.

Medicinerådets vurdering af intervention

Overordnet forventes dosering af enfortumab vedotin i dansk praksis at svare til doseringen i EV-301, herunder også den relative dosisintensitet. Medicinerådet anvender resultater vedrørende dosis fra EV-301 i den sundhedsøkonomiske analyse. Da der er usikkerhed om den gennemsnitlige kropsvægt for den danske patientpopulation, anvendes i en følsomhedsanalyse vægtestimater baseret på den danske baggrundspopulation (\geq 65 år og vægtet til 80 % mænd og 20 % kvinder) [13].

2.3.3 Komparator

Ca. 65-75 % af patienterne, der i Danmark får 2. eller 3. linjebehandling, tilbydes vinflunin (se afsnit 1.4). Jf. de danske nationale kliniske retningslinjer er vinflunin den anbefalede behandling efter platinbaseret kemoterapi hos patienter, som også har fået eller ikke tåler immunterapi [10].

I den sundhedsøkonomiske analyse korrigeres doseringen af vinflunin jf. den i EV-301 observerede dosisintensitet (91 % af startdosis). Beregning af lægemiddelforbruget for vinflunin er baseret på en antaget gennemsnitlig legemsoverflade for patienter på 1,9 m² (gennemsnitlig vægt på 73,9 kg og gennemsnitlig højde på 169 cm).

Paclitaxel og docetaxel som monoterapi anvendes ikke som standardbehandling i dansk klinisk praksis til den relevante patientpopulation. Vinflunin har som det eneste af de tre stoffer indikation i Europa specifikt til behandling af urotelialkræft efter svigt af tidligere behandling med platinbaseret kemoterapi. Taxanerne er ikke sammenlignet i head-to-head-studier mod vinflunin. Det er således uklart, om de tre lægemidler kan sidestilles, men vinflunin har en lidt anden bivirkningsprofil end de to taxanpræparater og tilhører en anden lægemiddelklasse. Hverken docetaxel eller paclitaxel anbefales i de danske nationale kliniske retningslinjer på området [10].

Medicinerådets vurdering af komparator

Medicinerådet lægger mest vægt på sammenligningen i subgruppen, der blev præselekeret til vinflunin, svarende til dansk klinisk praksis. Medicinerådet er opmærksomt på, at studiet er dimensioneret på baggrund af ITT-populationen. Derfor inddrager Medicinerådet også estimater fra ITT-populationen i gennemgangen af klinisk effekt og sikkerhed. Medicinerådets og ansøgers sundhedsøkonomiske analyse er overvejende baseret på effektestimater fra sammenligningen med vinflunin. Der



præsenteres dog en følsomhedsanalyse, hvor effektestimater for ITT-populationen anvendes, mens omkostningsestimater for vinflunin anvendes.

Doseringen af vinflunin i EV-301 svarer til produktresuméet og til dansk klinisk praksis. Medicinrådet anvender resultater vedrørende dosis fra EV-301 i den sundhedsøkonomiske analyse. Da der er usikkerhed om den gennemsnitlige legemsoverflade for den danske patientpopulation, anvendes i en følsomhedsanalyse et estimat baseret på den danske baggrundspopulation (≥ 65 år og vægtet til 80 % mænd og 20 % kvinder)[13].

2.3.4 Effektmål

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

Ovenstående data vedrørende sikkerhed er i ansøgningen præsenteret for ITT-populationen og subgruppen, der blev præselekeret til vinflunin.

Medicinrådets vurdering af effektmål

Medicinrådet vurderer, at ansøger har inkluderet relevante effektmål for livsforlængende onkologisk behandling. Medicinrådet medtager i sin vurdering data for OS, PFS, ORR, helbredsrelateret livskvalitet samt data vedrørende sikkerhed. Resultater for tid til respons og DoR inkluderes ikke, da det anses som mindre væsentligt sammenlignet med øvrige effektmål. I alt 73 % af OS-hændelserne er indtruffet for ITT-populationen i det anvendte effektdatasæt med længst opfølgning (23,8 mdr.), mens 47 % af hændelserne er indtruffet i gruppen præselekeret til vinflunin ved 11,1 måneders opfølgning.



2.4 Sammenligning af effekt

2.4.1 Analysemetode for sammenligning af effekt

Ansøgers valg af data og analysemetode

Ansøger har inkluderet resultater fra EV-301-studiet for hhv. ITT-populationen og patienter præselekeret til vinflunin. Analysen af primære og sekundære effektmål er foretaget for alle randomiserede patienter i førnævnte grupper, mens analyser af sikkerhedsmål kun inkluderer patienter, der som minimum har fået administreret intervention eller komparator mindst én gang. Kaplan-Meier-estimatoren er anvendt til estimering af OS og PFS og stratificeret *Cox proportional hazards*-modeller til estimering af *hazard ratios* (HR) og 95 % konfidensinterval. For ITT-populationen er der indsendt effektdata med 11,1 måneders opfølgning (alle effektmål) samt en opdateret analyse med 23,8 måneders opfølgning (kun OS og PFS). For subgruppen præselekeret til vinflunin er der kun effekt- og sikkerhedsdata med 11,1 måneders opfølgning. Alle effektmål frasat ORR er analyseret for samtlige randomiserede patienter i ITT-populationen (enfortumab vedotin: n = 301, kemoterapi: n = 307) og subgruppen præselekeret til vinflunin (enfortumab vedotin: n = 73, vinflunin: n = 75). For ORR er der kun anvendt data fra patienter med RECIST 1.1-målbart sygdom ved baseline. For ITT-populationen er dette n = 288 for enfortumab vedotin og n = 296 for kemoterapi, mens det for subgruppen præselekeret til vinflunin er n = 70 for enfortumab vedotin og n = 75 for vinflunin.

Ansøger har inkluderet data fra fase II-studiet EV-201, som er et enkeltarmet studie, der undersøger effekt og sikkerhed af enfortumab vedotin. Ansøger har inkluderet dette data, da det i en tidligere version af ansøgningen havde væsentligt længere opfølgningstid end data fra EV-301 (28,4 mdr. i EV-201 mod 11,1 mdr. i EV-301). I en opdateret udgave af ansøgningen er der imidlertid inkluderet et senere effektdata *cut-off* fra EV-301 (23,8 mdr.), som dog udelukkende indeholder data for OS og PFS for sammenligningen mellem enfortumab vedotin og kemoterapi.

Medicinerådets vurdering af analysemetode

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

Medicinerådet lægger mest vægt på sammenligningen i subgruppen, der blev præselekeret til vinflunin, da vinflunin som komparator bedst afspejler dansk klinisk praksis. Medicinerådet er opmærksomt på, at studiet er dimensioneret på baggrund af ITT-populationen og derfor forventeligt ikke har den fornødne statistiske styrke til at evaluere effektforskelle på subpopulationsniveau. Derfor inddrager Medicinerådet også effektestimater fra ITT-populationen i gennemgangen af klinisk effekt og sikkerhed samt i en følsomhedsanalyse i den sundhedsøkonomiske model. Medicinerådet har anvendt effektestimater baseret på 11,1 måneders opfølgning. Effektestimater baseret på 23,8 måneders opfølgning er udelukkende inddraget som supplerende materiale i afsnit 2.4.3.2 (vedrørende OS) og afsnit 2.4.4.2 (vedrørende PFS). Alle øvrige resultater er baseret på data med 11,1 måneders opfølgning. Dette valg begrundes med tre forhold: 1) medianestimater og hazard ratioer for både OS og PFS er stort set ens i de to datasæt,



2) data med 23,8 måneders opfølgning er kun opgjort for ITT-populationen, og 3) datasættet med 11,1 måneders opfølgning er upåvirket af overkrydsning.

Medicinerådet har ikke inddraget data fra det non-komparative fase II-studie EV-201, da patienterne ikke er fulgt væsentligt længere end i EV-301 (28,4 mdr. i EV-201 mod 23,8 mdr. i EV-301), og da estimer fra sidstnævnte studie er kontrollerede.

2.4.2 Oversigt over effektestimater

Ansøgningen er baseret på EV-301-studiet, som indeholder en direkte sammenligning. Resultaterne for subgruppen af patienter præselekeret til vinflunin ses i Tabel 6. Resultaterne for ITT-populationen ses i Tabel 7.

Tabel 6. Effektestimater fra EV-301 – subgruppe præselekeret til vinflunin

Effekt mål	Enfortumab vedotin (præselekeret til vinflunin, n = 73)	Vinflunin (n = 78)	Forskel (absolut, relativ)
OS, median (mdr.) / HR	XXXX	XXXX	XXXX
PFS, median (mdr.) / HR	XXXX	XXXX	XXXX
Helbredsrelateret livskvalitet (EQ-VAS ved baseline vs. uge 12 ¹)	XXXX	XXXX	XXXX

¹ Forskel i EQ-5D-5L ved baseline vs. ved 12 ugers behandling (skala fra 0 til 100). SE = Standard error, IR = ikke rapporteret.

Tabel 7. Effektestimater fra EV-301 – ITT-populationen

Effekt mål	Enfortumab vedotin (n = 301)	Kemoterapi ² (n = 307)	Forskel (absolut, relativ)
OS, median (mdr.) / HR	12,88 [10,58; 15,21]	8,97 [8,05; 10,74]	3,91 HR: 0,70 [0,56; 0,89]
PFS, median (mdr.) / HR	5,55 [5,32; 5,82]	3,71 [3,52; 3,94]	1,84 HR: 0,62 [0,51; 0,75]
Helbredsrelateret livskvalitet (EQ-VAS ved baseline vs. uge 12 ¹)	XXXX	XXXX	XXXX

¹ Forskel i EQ-5D-5L ved baseline vs. ved 12 ugers behandling (skala fra 0 til 100). SE = Standard error.

² Patienter kemoterapiarmen blev behandlet med enten: docetaxel (n = 117), paclitaxel (n = 112) eller vinflunin (n = 78).

2.4.3 Samlet overlevelse (OS)

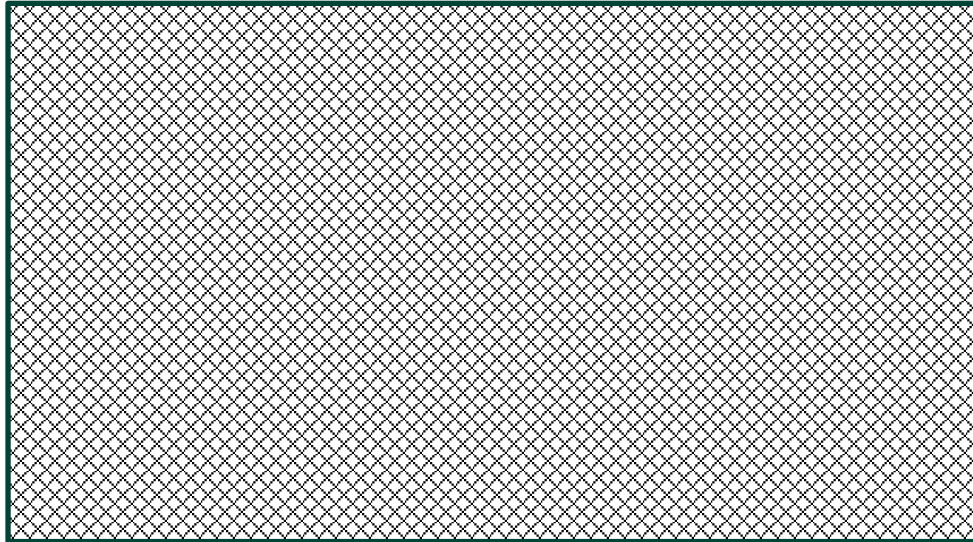
I det anvendte datasæt er den mediane opfølgningstid for ITT-populationen 11,1 måneder, og 49,5 % af patienterne er døde.



2.4.3.1 Patienter præselekeret til vinflunin

Patienter præselekeret til vinflunin, som modtog behandling med enfortumab vedotin, havde en median OS på [REDACTED] mod [REDACTED] hos patienter, som blev behandlet med vinflunin (Figur 2).

[REDACTED] Efter 11,1 måneders median opfølgning var hhv. 30/73 (41,1 %) af patienterne behandlet med enfortumab vedotin døde mod 41/78 (52,6 %) af patienterne behandlet med vinflunin.



NC = *Not calculable* (svarende til IN = 'ikke nået' i teksten).

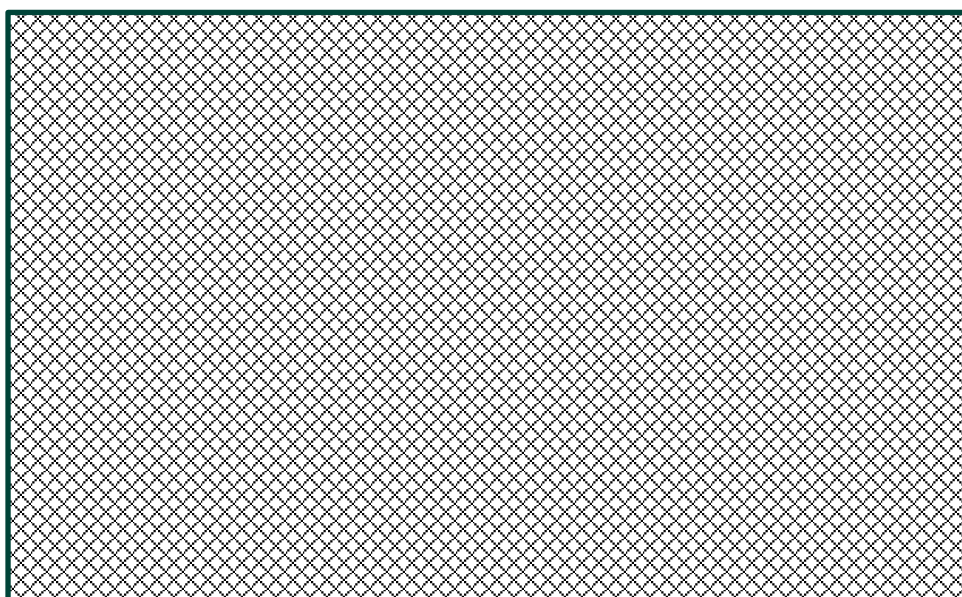
2.4.3.2 ITT-population

Den samlede gruppe af patienter randomiseret til enfortumab vedotin havde en median OS på 12,88 mdr. [10,58; 15,21] mod 8,97 mdr. [8,05; 10,74] hos patienter behandlet med kemoterapi. HR for OS var 0,70 [0,56; 0,89] (Figur 3). Efter 11,1 måneders median opfølgning var hhv. 134/301 (44,5 %) af patienterne behandlet med enfortumab vedotin døde mod 167/307 (54,4 %) af patienterne behandlet med kemoterapi.



ansøger er for lille til at være repræsentativ for patientgruppen. Ansøger har ekstrapoleret OS-data for enfortumab vedotin og vinflunin med hhv. en eksponentiel funktion og en Weibull-funktion. Valget af disse funktioner er baseret på visuel inspektion (se bilag 9.4) og statistisk fit, jf. *Akaike information criterion* (AIC) og *Bayesian information criterion* (BIC) tests (se bilag 9.5). Ansøger har indsendt *smoothed hazard plots* (se bilag 9.6), men har ikke vurderet, hvorvidt hazard-funktionerne for hhv. den eksponentielle funktion og Weibull-funktionen er klinisk og biologisk plausible.

Til at vurdere den kliniske plausibilitet af den modellerede vinflunin-kurve pointerer ansøger, at medianen i denne (ca. 11 mdr.) er nogenlunde tilsvarende, hvad der er observeret i andre studier (6,9-8,3 mdr.) [14–16]. OS-kurverne, som er anvendt i ansøgers analyse, fremgår af Figur 4.



Figur 3. Modellerede kurver for samlet overlevelse (OS) i ansøgers hovedanalyse for hhv. enfortumab vedotin og vinflunin

Kurverne er konstrueret ved anvendelse af en *piecewise*-tilgang, hvor data fra EV-301-studiet (patienter præselektet til vinflunin) er anvendt frem til måned 15, hvorefter studiedata er ekstrapoleret.

Ansøger har justeret OS-kurverne for den generelle baggrunds dødelighed i Danmark.

Medicinrådets vurdering af data for samlet overlevelse i den sundhedsøkonomiske analyse

Medicinrådet vurderer, at der er usikkerheder forbundet med anvendelse af en *piecewise*-model grundet det lave antal patienter i risiko, og at der er censureringer i datagrundlaget (se Figur 2). Medicinrådet anvender derfor en parametriske funktion fra start til slut til at modellere OS-kurverne og udarbejder en følsomhedsanalyse, hvor *piecewise*-modellen anvendes. Derudover vurderer Medicinrådet, at kurverne – under antagelse af proportional hazards (jf. 9.3) – bør modelleres ved anvendelse af et samlet fit, hvilket ikke er muligt i den nuværende model.



Vedrørende ekstrapolering af OS-data for vinflunin vurderer Medicinrådet, at funktionerne Gompertz, generaliseret gamma og Weibull synes klinisk plausible ved visuel inspektion (se Figur 19b) og ved vurdering af overlevelsesserater for år 1, 2 og 3. Ved anvendelse af funktionerne estimeres 1-års overlevelsen til at være ca. 41 %, mens 2- og 3-års overlevelsen estimeres at befinde sig mellem hhv. ca. 6-11 % og 0-3 %. Funktionerne har desuden et rimeligt statistisk fit (se Tabel 30), og i vurderingen af *smoothed* hazard plots ses samme trend for de tre funktioner som i det observerede data fra EV-301-studiet, dvs. stigende hazard for død over tid (se Figur 22). Medicinrådet anvender den mest optimistiske af de tre funktioner – Weibull-funktionen – i hovedanalysen, og udarbejder følsomhedsanalyser, hvor OS-data for vinflunin ekstrapoleres med hhv. en generaliseret gamma- og Gompertz-funktion.

Vedrørende ekstrapolering af OS-data for enfortumab vedotin pointerer Medicinrådet, at der er begrænset erfaring med lægemidlet i dansk klinisk praksis, hvilket forstærker usikkerheden forbundet med at ekstrapolere data. I hovedanalysen anvender Medicinrådet den samme funktion til at ekstrapolere OS for enfortumab vedotin, som bliver anvendt for vinflunin (Weibull-funktion). Medicinrådet udfører også en følsomhedsanalyse, hvor den eksponentielle funktion anvendes, idet denne funktion har det bedste statistiske fit (se Tabel 30). Ved anvendelse af denne funktion genereres en anelse bedre overlevelse ved behandling med enfortumab vedotin.

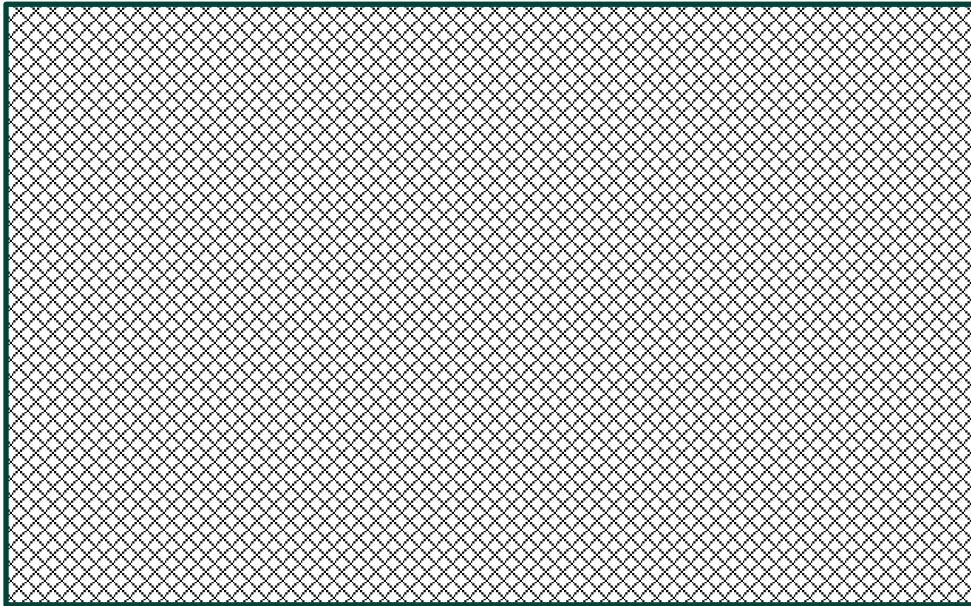
Den gennemsnitlige og mediane OS, som den sundhedsøkonomiske model genererer i Medicinrådets hovedanalyse, fremgår af Tabel 8. Af tabellen fremgår også den mediane OS, som blev observeret i EV-301-studiet (patienter præselekeret til vinflunin).

Tabel 8. Medicinrådets hovedanalyse: gennemsnitlig og median modelleret OS samt median OS fra EV-301-studiet

Behandling	Gennemsnitlig modelleret OS anvendt i sundhedsøkonomisk model	Median modelleret OS anvendt i sundhedsøkonomisk model	Median OS fra EV-301-studiet (patienter præselekeret til vinflunin)
Enfortumab vedotin	19,53 mdr.	13,00 mdr.	XXXX mdr.
Vinflunin	13,10 mdr.	10,00 mdr.	XXXX mdr.

OS = samlet overlevelse.

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



Figur 4. Modellerede kurver for samlet overlevelse (OS) i Medicinrådets hovedanalyse for hhv. enfortumab vedotin og vinflunin. Kaplan-Meier (KM)-data er baseret på patienter præselekeret til vinflunin i EV-301-studiet.

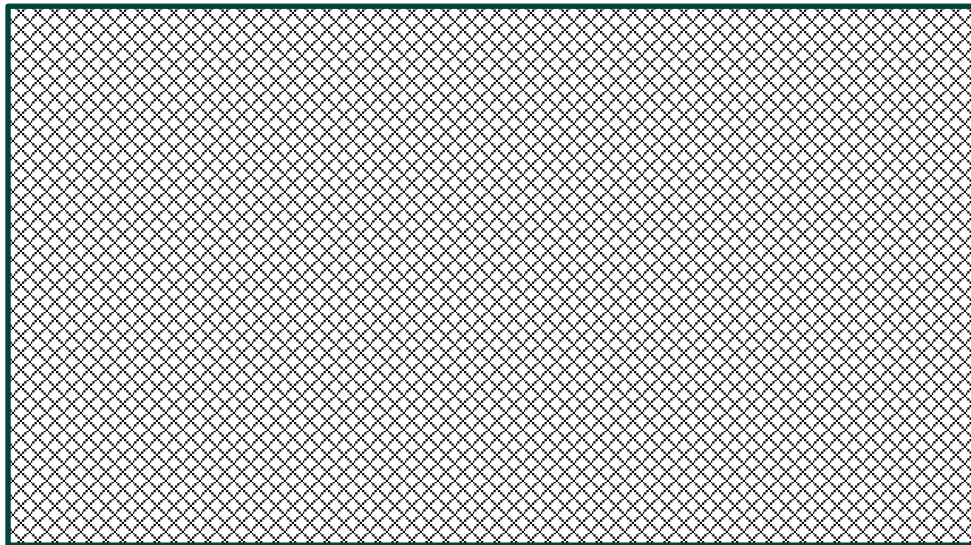
Medicinrådet vurderer, at der er usikkerhed forbundet med at anvende data for populationen præselekeret til vinflunin, da den mindre stikprøvestørrelse mindsker estimatpræcisionen. På den baggrund udarbejdes en følsomhedsanalyse, hvor OS-kurverne genereres på baggrund af data fra ITT-populationen i EV-301-studiet.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

2.4.4 Progressionfri overlevelse (PFS)

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

2.4.4.1 Patienter præselekeret til vinflunin

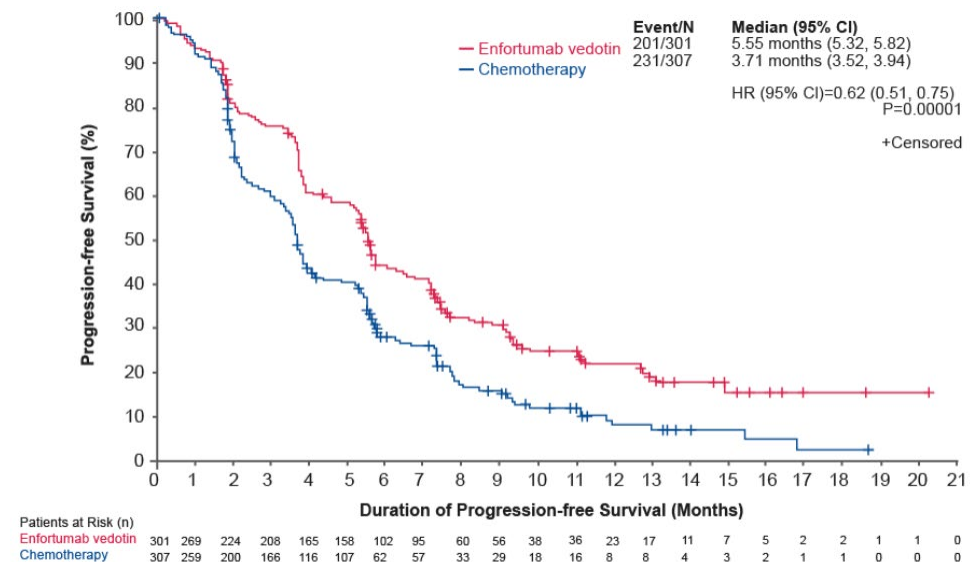
Patienter præselekeret til vinflunin, som modtog behandling med enfortumab vedotin, havde en median PFS på [REDACTED] mod [REDACTED] hos patienter, som blev behandlet med vinflunin. HR for PFS var [REDACTED]. Efter 11,1 måneders median opfølgning var hhv. [REDACTED] af patienterne behandlet med enfortumab vedotin progredieret mod [REDACTED] af patienterne behandlet med vinflunin.



Figur 5. Kaplan-Meier-estimer for PFS i subgruppen af patienter fra EV-301 præselektet til vinflunin

2.4.4.2 ITT-populationen

Den samlede gruppe af patienter randomiseret til enfortumab vedotin havde en median PFS på 5,55 mdr. [5,32; 5,82] mod 3,71 mdr. [3,52; 3,94] hos patienter randomiseret til kemoterapi (Figur 7). HR for PFS var 0,62 [0,51; 0,75]. Efter 11,1 måneders median opfølgning var hhv. 201/301 (66,7 %) af patienterne behandlet med enfortumab vedotin progredieret mod 231/307 (75,2 %) af patienterne behandlet med kemoterapi.



Figur 6. Kaplan-Meier-estimer for PFS i ITT-populationen fra EV-301 (11,1 måneders median opfølgning)



I datasættet for ITT-populationen med 23,8 måneders opfølgning var HR for PFS [XXXXXXXXXXXXXXXXXX], dvs. stort set magen til estimatet ved 11,1 mdr.

Medicinerådets vurdering af progressionfri overlevelse

Data fra ITT-populationen i EV-301 viser, at behandling med enfortumab vedotin, udsætter sygdomsprogression i længere tid end behandling med kemoterapi (HR = 0,62 [0,51; 0,75]). I sammenligning specifikt med vinflunin er der imidlertid ikke påvist længere progressionsfri overlevelse ved behandling med enfortumab vedotin (HR = [XXXXXXXXXXXXXXXXXX]). Dette er forventeligt, eftersom sammenligningen mod vinflunin er baseret på et væsentligt mindre datamateriale med deraf følgende bredere konfidensintervaller.

Data for progressionsfri overlevelse i den sundhedsøkonomiske analyse

I den sundhedsøkonomiske analyse har ansøger anvendt PFS-data for de patienter, som var præselekeret til vinflunin i EV-301-studiet (se afsnit 2.4.4.1).

Ansøger vurderer, på baggrund af log-kumulative hazard plots og Schoenfeld residual plots (se bilag 9.3), at antagelsen om proportionale hazards (PH) mellem behandlingsarmene er opfyldt. Ansøger har modelleret PFS-kurverne separat for hhv. enfortumab vedotin og vinflunin.

Modsat tilgangen til ekstrapolering af OS-data har ansøger ikke anvendt en *piecewise*-model til at ekstrapolere PFS-data. Ansøger har i stedet valgt at modellere PFS-kurverne for hhv. enfortumab vedotin og vinflunin med en log-logistisk funktion i hele kurvens forløb. Den log-logistiske funktion er valgt baseret på en vurdering af visuel inspektion (se bilag 9.4) og AIC- og BIC-tests (se bilag 9.5).

Medicinerådets vurdering af data for progressionsfri overlevelse i den sundhedsøkonomiske analyse

På samme vis som for OS (se afsnit 2.4.3) vurderer Medicinerådet, at data for patienter præselekeret til vinflunin i EV-301-studiet kan anvendes i den sundhedsøkonomiske analyse. Derudover vurderes det, at der ikke er samme usikkerhed forbundet med ekstrapolering af PFS-data som OS-data, idet ca. 80-85 % af patienterne i EV-301-studiet var progredieret ved seneste tidspunkt for opfølgning (se Figur 6).

Vedrørende ekstrapolering af PFS-data for vinflunin vurderer Medicinerådet, at funktionerne Weibull, Gompertz og generaliseret gamma synes klinisk plausible ved vurdering af PFS-rater for år 1, 2 og 3. Ved anvendelse af funktionerne estimeres den progressionsfri overlevelse at være mellem 12 og 14 % i år 1, mens den estimeres at være mellem ca. 1 og 2 % og 0 og 1 % i hhv. år 2 og år 3. Medicinerådet anvender Weibull-funktionen i hovedanalysen og udarbejder en følsomhedsanalyse, hvor hhv. Gompertz og den generaliserede gamma-funktion anvendes.

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



samme funktion til at ekstrapolere PFS for enfortumab vedotin, som bliver anvendt for vinflunin (Weibull-funktion).

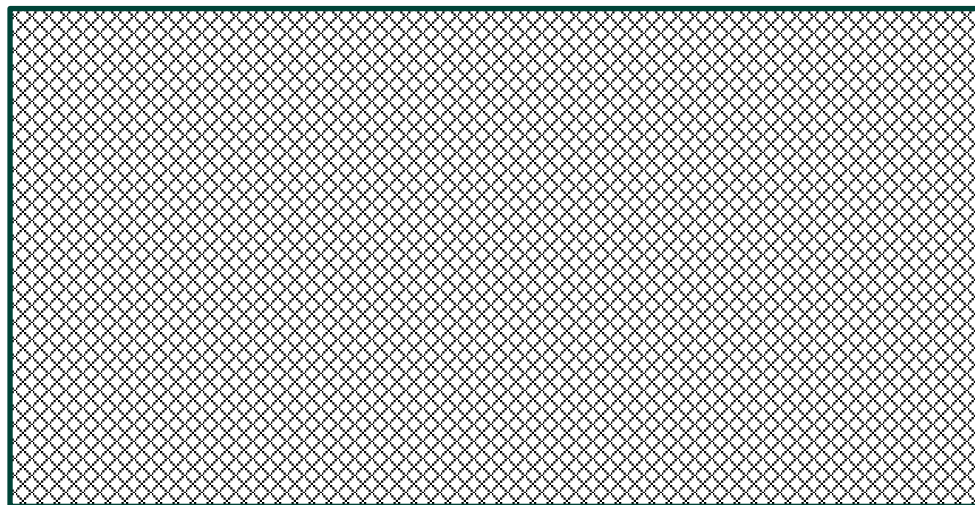
Den gennemsnitlige og mediane PFS, som den sundhedsøkonomiske model genererer i Medicinrådets hovedanalyse, fremgår af Tabel 9. Af tabellen fremgår også den mediane PFS, som blev observeret i EV-301-studiet (patienter præselekeret til vinflunin).

Tabel 9. Medicinrådets hovedanalyse: gennemsnitlig og median modelleret PFS samt median PFS fra EV-301-studiet

Behandling	Gennemsnitlig modelleret PFS	Median modelleret PFS	Median PFS fra EV-301-studiet (patienter præselekeret til vinflunin)
Enfortumab vedotin	8,07 mdr.	6,00 mdr.	XXXX mdr.
Vinflunin	7,17 mdr.	5,00 mdr.	XXXX mdr.

PFS = progressionsfri overlevelse.

PFS-kurverne for hhv. enfortumab vedotin og vinflunin, som genereres i Medicinrådets hovedanalyse, fremgår af Figur 8.



Figur 7. Modellerede kurver for progressionsfri overlevelse (PFS) i Medicinrådets hovedanalyse for hhv. enfortumab vedotin og vinflunin

Som nævnt i afsnit 2.4.3 vurderer Medicinrådet, at den mindre stikprøvestørrelse for populationen præselekeret til vinflunin mindsker estimatpræcisionen. Derfor udarbejdes der en følsomhedsanalyse, hvor PFS-kurverne generes på baggrund af data fra ITT-populationen i EV-301-studiet. Ekstrapoleringen af PFS-kurverne laves på baggrund af de samme funktioner, som bliver anvendt i hovedanalysen.



2.4.5 Objektiv responsrate

Objektiv responsrate anvendes til belysning af behandlingsrespons og afspejler interventionens umiddelbare antineoplastiske potentiale. Hos patienter med gener fra deres primære tumorer eller fra metastaser kan et komplet eller partielt respons være symptomlindrende. Resultaterne for effektmålet er baseret på samtlige patienter i det respons-evaluerbare datasæt. For ITT-populationen er dette n = 288 for enfortumab vedotin (ud af n = 301) og n = 296 for kemoterapi (ud af n = 308), mens det for subgruppen præselekeret til vinflunin er n = 70 for enfortumab vedotin (ud af n = 73) og n = 75 for vinflunin (ud af n = 78).

2.4.5.1 Patienter præselekeret til vinflunin

Tabel 10. Respons hos patienter præselekeret til vinflunin

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

Tabel 11. Respons hos patienter i ITT-populationen

Effektmål	Enfortumab vedotin (ITT), n = 288, n (%)	Kemoterapi (ITT), n = 296, n (%)
Bedst opnåede respons		
Komplet respons	14 (4,9)	8 (2,7)
Partielt respons	103 (35,8)	45 (15,2)
Stabil sygdom	90 (31,3)	105 (35,5)
Progressiv sygdom	44 (15,3)	83 (28,0)
Ikke evaluerbar	37 (12,8)	55 (18,6)



Effektmål	Enfortumab vedotin (ITT), n = 288, n (%)	Kemoterapi (ITT), n = 296, n (%)
Samlet responsrate	117 (40,6) [34,90; 46,54]	53 (17,9) [13,71; 22,76]
P-værdi	< 0,001	

Medicinerådets vurdering af objektiv responsrate

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

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

2.4.6 Subgruppeanalyse vedrørende potentiel kønsforskel

Medicinerådet bemærker, at der i EV-301 ikke blev påvist forbedret overlevelse for enfortumab vedotin hos kvinder (HR: 1,17 [0,72; 1,89] for enfortumab vedotin vs. standard kemoterapi) [11]. Ansøger har fremsendt supplerende effektestimater for PFS og ORR opdelt på køn, dog kun for sammenligningen mellem enfortumab vedotin og standard kemoterapi. For PFS sås ligeledes ingen forbedring hos kvinder (HR: 1,00 [0,67; 1,49]), men for ORR var den absolutte effektforskel sammenlignelig hos kvinder (22,7 % for enfortumab vedotin mod kemoterapi) og mænd (23,0 %). Med ovenstående estimer kan det ikke afvises, at enfortumab vedotin ikke har bedre effekt end kemoterapi hos kvinder. Medicinerådet tillægger dog observationen begrænset betydning, da der er tale om en lille subgruppe (i alt blev 138 kvinder inkluderet i EV-301), og fordi Medicinerådet ikke har kendskab til en plausibel biologisk mekanisme, der kan forklare en potentiel kønsforskel.

2.4.7 Livskvalitet

I EV-301-studiet blev patienternes helbredsrelaterede livskvalitet målt med EQ-5D-5L og EORTC QLQ-C30. Spørgeskemaerne blev administreret ved baseline, på dag 1 hver uge i de første 12 uger og derefter hver 12. uge samt ved ophør af behandling og ved opfølgingsbesøg. Data for livskvalitet afrapporteres i ansøgningen deskriptivt og er analyseret inferentielt vha. en *Mixed Model Repeated Measures*-analyse. Andelen af udfyldte besvarelser var sammenlignelig på tværs af behandlingsarme. Ca. XX %, XX % og XX % besvarede EQ-5D-5L-spørgeskemaet ved hhv. baseline, uge 12 og behandlingsophør. Dette gjaldt både for ITT-populationen og for subgruppen præselektet til vinflunin.

2.4.7.1 EQ-5D-5L og EQ-VAS

EQ-5D-5L er et generisk spørgeskema vedrørende helbredsrelateret livskvalitet, som evaluerer patientens selvrappede tilstand inden for domænerne bevægelighed,



personlig pleje, sædvanlige aktiviteter samt smerte/ubehag og angst/depression. Disse data anvendes i udregning af QALY. EQ-5D-5L-spørgeskemaet indeholder en visuel analog skala (EQ-VAS), der giver et aggregeret estimat for patientens selvrapporterede helbredstilstand på en skala fra 0 til 100 (0 og 100 er hhv. det værste og det bedste tænkelige helbred). I ansøgningens gennemgang af klinisk effekt og sikkerhed præsenteres kun målinger fra EQ-VAS.

Tabel 12. Resultater fra EQ-VAS (0-100)

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

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

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

2.4.7.2 EORTC QLQ-C30

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



Tabel 13. Resultater fra EORTC QLQ-C30 (0-100)

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

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

For patienter præselekeret til vinflunin var reduktionen i livskvalitet målt med EORTC QLQ-C30 ved 12 ugers behandling signifikant større hos patienter behandlet med vinflunin end patienter behandlet med enfortumab vedotin ($p = 0,04$). Der var ingen tilsvarende forskel for ITT-populationen (Tabel 13).

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

Medicinerådets vurdering af livskvalitet

Medicinerådet vurderer, at der er et sparsomt grundlag for at vurdere, hvordan enfortumab vedotin påvirker patienternes livskvalitet set i forhold til behandling med vinflunin og i forhold til den blandede kemoterapi-komparatorarm.

Overordnet indikerer data generelt aftagende livskvalitet, uanset behandling, og der ses en tendens mod en større reduktion af livskvalitet hos patienter, som behandles med kemoterapi, herunder vinflunin. I subgruppen præselekeret til vinflunin ses der en større reduktion i livskvalitet ved behandling vinflunin efter 12 uger målt med EORTC QLQ-C30 end ved behandling med enfortumab vedotin. Forskellen er dog mindre end, hvad der normalt anses som den mindste klinisk relevante forskel [17,18], og der ses ingen tilsvarende forskel i målingerne med EQ-VAS.

Medicinerådet bemærker, at der er tale om en ældre patientgruppe, som har været igennem mindst to tidligere systemiske onkologiske behandlinger, og som hyppigt har fx rygerelateret komorbiditet, som kan forventes at påvirke livskvalitet. Medicinerådet vurderer derfor, at det er plausibelt, at patienter har reduceret livskvalitet ved baseline i EV-301, og at der ses yderligere reduktion under behandlingen og i takt med progression af sygdommen. Dette forventes også at gøre sig gældende for den danske patientpopulation.

Som for øvrige effektmål er sammenligningen mellem enfortumab vedotin og vinflunin usikker grundet det lavere patientantal end i ITT-populationen.



2.5 Sammenligning af sikkerhed

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

2.5.1 Samlede estimater for sikkerhed

I Tabel 14 nedenfor vises forekomsten af uønskede hændelser grad ≥ 3 , alvorlige uønskede hændelser samt behandlingsophør grundet uønskede hændelser uanset årsag.

Tabel 14. Resultater vedrørende sikkerhed i EV-301

	Intervention	Komparator	Forskel (absolut, relativ)
Sikkerhed i den samlede population¹	Enfortumab vedotin (n = 296)	Kemoterapi (n = 291)	
Uønskede hændelser, grad ≥ 3	70,9 %	66,3 %	4,6 %, RR: 1,07 [0,96; 1,19]
Alvorlige uønskede hændelser	46,6 %	44,0 %	2,6 %, RR: 1,06 [0,89; 1,27]
Behandlingsophør grundet uønskede hændelser	17,2 %	17,5 %	0,3 %, RR: 0,98 [0,69; 1,40]
Sikkerhed i subgruppen præselekeret til vinflunin¹	Enfortumab vedotin (præselekeret til vinflunin, n = 71)	Vinflunin (n = 75)	
Uønskede hændelser, grad ≥ 3	████	████	████ RR: █████
Alvorlige uønskede hændelser	████	████	████ RR: █████
Behandlingsophør grundet uønskede hændelser	████	████	████ RR: █████

¹ Estimater for sikkerhed er baseret på data fra patienter, der har modtaget mindst en dosis af intervention eller komparator. Tabellen viser hændelser uanset årsag (*all cause*).

I sammenligning med vinflunin ses der numerisk færre uønskede hændelser grad ≥ 3 og alvorlige uønskede hændelser ved behandling med enfortumab vedotin (grad ≥ 3 , hhv. █████ mod █████; alvorlige uønskede hændelser, hhv. █████ mod █████). Dog ses der flere behandlingsophør grundet uønskede hændelser i enfortumab vedotin-gruppen



end ved behandling med vinflunin. Sammenlignes enfortumab vedotin med den blandede kemoterapiarm, er forskellene samlet mindre end ved sammenligning med vinflunin, og tendensen peger imod lidt flere uønskede hændelser ved behandling med enfortumab vedotin. Der er ingen statistisk signifikante forskelle mellem nogen af grupperne.

2.5.2 Fordeling af hændelsestyper

I Tabel 15 nedenfor vises uønskede hændelser grad ≥ 3 , der forekom i den samlede sikkerhedspopulation og i subgruppen præselekeret til vinflunin, i mindst 2 % af patienterne i én af behandlingsarmene.

Tabel 15. Uønskede hændelser grad ≥ 3

	Den samlede sikkerhedspopulation		Sikkerhedspopulation for subgruppen præselekeret til vinflunin	
	Enfortumab vedotin (n = 296) n (%)	Kemoterapi (n = 291) n (%)	Enfortumab vedotin (n = 71) n (%)	Vinflunin (n = 75) n (%)
Uønskede hændelser grad ≥ 3 (<i>drug related</i>)	████	████	████	████
Uønskede hændelser grad ≥ 3 (<i>treatment emergent</i>)	210 (70,9)	193 (66,3)	████	████
Makulopapulært eksem	████	████	████	████
Udmattelse	████	████	████	████
Nedsat antal neutrofile	████	████	████	████
Neutropeni	████	████	████	████
Hyperglykæmi	████	████	████	████
Anæmi	████	████	████	████
Diarré	████	████	████	████
Perifer sensorisk neuropati	████	████	████	████
Hudreaktion (<i>drug eruption</i>)	████	████	████	████
Øget lipase	████	████	████	████



	Den samlede sikkerhedspopulation		Sikkerhedspopulation for subgruppen præselektet til vinflunin	
Asteni	████	████	████	████
Nedsat antal lymfocytter	████	████	████	████
Febril neutropeni	████	████	████	████
Nedsat antal hvide blodlegemer	████	████	████	████
Obstipation	████	████	████	████
Mavesmerter	████	████	████	████
Forringet almentilstand	████	████	████	████
Nedsat appetit	████	████	████	████
Urinvejsinfektion	████	████	████	████
Hyponatriæmi	████	████	████	████
Eksem	████	████	████	████
Sepsis	████	████	████	████
Rygsmarter	████	████	████	████
Hæmaturi	████	████	████	████
Hypertension	████	████	████	████
Pneumoni	████	████	████	████

Estimer for sikkerhed er baseret på data fra patienter, der har modtaget mindst én dosis af intervention eller komparator. Der er kun medtaget hændelser, som er forekommet hos $\geq 2\%$ af patienterne i mindst én af behandlingerne.

De største forskelle i antallet af behandlingsrelaterede grad ≥ 3 hændelser ved sammenligning af enfortumab vedotin og vinflunin sås for neutropeni (hhv. ██████ og ██████), obstipation (hhv. ███ og ███), febril neutropeni (hhv. ███ og ███), hyperglykæmi (hhv. ██████ og ██████), mavesmerter (hhv. ███ og ██████), asteni (hhv. ██████ og ███), makulopapulært eksem (hhv. ██████ og ███), perifer sensorisk neuropati (hhv. ██████ og ███) samt anæmi (hhv. ██████ og ██████). Betragtes også hændelser < grad 3 (bilag 9.2), ses der for enfortumab vedotin særligt hudrelaterede hændelser, perifer neuropati og hyperglykæmi. For vinflunin ses der særligt knoglemarvsrelaterede



bivirkninger; neutropeni, febril neutropeni, anæmi og nedsat antal hvide blodlegemer. Desuden giver vinflunin hyppigt gastrointestinale gener (obstipation og mavesmerter).

I sammenligning med den blandede kemoterapiarm sås et tilsvarende mønster med flere alvorlige hudrelaterede hændelser for enfortumab vedotin og mere knoglemarvsrelateret toksicitet for vinflunin. Alvorlig obstipation i kemoterapiarmen drives af patienter behandlet med vinflunin. Dette er en kendt bivirkning ved vinflunin, og produktresuméet foreskriver profylaktisk behandling med laksantia. I alle grupper – og uanset gradering – sås der hyppigt alopeci (pletskaldethed), udmattelse, kvalme og diarré (bilag 9.2).

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

Medicinrådets vurdering af sikkerhed

I den kvantitative resultatgennemgang har Medicinrådet lagt vægt på forekomst af grad ≥ 3 uønskede hændelser, alvorlige hændelser og hændelser, der medfører behandlingsophør. Der ses numerisk færre hændelser grad ≥ 3 og alvorlige uønskede hændelser ved behandling med enfortumab vedotin sammenlignet med vinflunin. Dette gælder både, i sammenligning med patienter behandlet med enfortumab vedotin i ITT-populationen, og for sammenligningen i gruppen præselekeret til vinflunin (Tabel 14). I gruppen præselekeret til vinflunin, ses der numerisk flere behandlingsophør grundet uønskede hændelser ved behandling med enfortumab vedotin (XXXX) end ved behandling med vinflunin (XXXXX). Frekvensen af behandlingsophør grundet uønskede hændelser var dog lavere blandt patienter i ITT-populationen, som blev behandlet med enfortumab vedotin (17,2 %).

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

Medicinrådet konstaterer, at der ikke er påvist forskelle mellem enfortumab vedotin og vinflunin i den samlede bivirkningsbyrde, og vurderer, at en medvirkende årsag til dette kan være det begrænsede patientantal i subgruppen præselekeret til vinflunin.

Medicinrådet vurderer, at der er væsentlige forskelle i de specifikke hændelsestyper, som ses ved behandling med enfortumab vedotin og vinflunin. Medicinrådet vurderer med afsæt i klinisk erfaring, at de uønskede hændelser, der ses ved behandling med enfortumab vedotin, ikke er alvorligere eller vanskeligere at håndtere end de hændelser, der ses ved behandling med vinflunin.



2.6 Usikkerheder i datagrundlaget for klinisk effekt og sikkerhed

EV-301-studiet er overordnet af god kvalitet. Intervention- og komparatorpopulationerne i både ITT-sammenligningen og gruppen præselekeret til vinflunin er velbalancerede. Det forhold, at studiet er *open label*, indebærer en risiko for bias i forhold til afvigelse fra de intenderede interventioner (n = 37 tilbagetrak deres samtykke efter randomisering i kemoterapiarmen mod kun n = 15 i enfortumab vedotin-armen) og for subjektivt opgjorte effektmål, herunder livskvalitet, men også PFS og ORR, som i EV-301 er investigator-evalueret.

Den væsentligste kilde til usikkerhed i datagrundlaget for klinisk effekt og sikkerhed er den lille prøvestørrelse for sammenligningen mellem enfortumab vedotin og vinflunin. Dette giver ophav til upræcise estimer. I gennemgangen af klinisk effekt og sikkerhed er data for ITT-populationen derfor præsenteret som supplerende evidens. Denne sammenligning skal dog betragtes med det forbehold, at flertallet af patienterne i ITT-population er behandlet med docetaxel eller paclitaxel, og at disse ikke anvendes som standardbehandling i Danmark til den pågældende patientpopulation. I denne sammenhæng bemærker Medicinrådet dog, at der ikke ses væsentlige effektforskelle mellem de tre lægemidler i komparatorarmen i EV-301-studiet.

Det giver ophav til usikkerhed, at der i EV-301 ses et markant fald i responsraterne for EQ-5D-5L- og EORTC-QLQ-C30-besvarelser fra baseline til senere opfølgningstidspunkter, hvilket kan introducere bias, fx hvis det overvejende er patienter med svære bivirkninger, der ikke har udfyldt spørgeskemaerne.

Medicinrådet bemærker, at studiepopulationen med få mindre væsentlige forbehold ligner den danske patientpopulation, hvorfor man overordnet må forvente, at resultaterne er overførbare til en dansk kontekst.



3. Sundhedsøkonomisk analyse

Ansøger har indsendt en *cost-utility*-analyse, der estimerer de inkrementelle omkostninger pr. vundet kvalitetsjusteret leveår (QALY) ved behandling med enfortumab vedotin sammenlignet med vinflunin. Analysen er baseret på data fra EV-301-studiet (patienter præselekeret til vinflunin). Der anvendes således PFS- og OS-data som beskrevet i afsnit 4.7.

Medicinerådets vurdering af ansøgers analyse

Medicinerådet anvender – på samme vis som ansøger – data fra patienter, der var præselekeret til vinflunin i EV-301-studiet, til at estimere de inkrementelle omkostninger og QALYs forbundet med enfortumab vedotin sammenlignet med vinflunin. Medicinerådet accepterer anvendelsen af data fra subpopulationen, da vinflunin – som den eneste af de tre komparatorer i EV301-studiet – er standardbehandling i dansk klinisk praksis (se afsnit 2.3). Idet der er usikkerheder forbundet med den lave stikprøvestørrelse i subpopulationen, udarbejder Medicinerådet en følsomhedsanalyse, hvor PFS-, OS- og HRQoL-data fra ITT-populationen i EV-301-studiet anvendes.

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 33 år og en cyklusvarighed på 1 måned. Ansøger har anvendt *half-cycle correction*.

Medicinerådets vurdering af analyseperspektiv

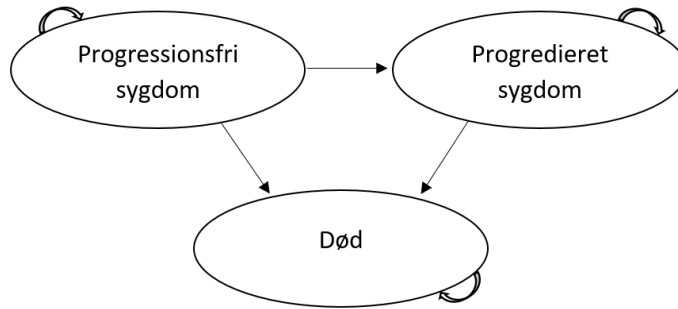
Medicinerådet nedjusterer tidshorisonten til 10 år, idet det er af minimal betydning for resultaterne at anvende en tidshorisont længere end 10 år. Medicinerådet accepterer ansøgers øvrige valg vedr. analyseperspektivet.

3.2 Model

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

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

Modelstrukturen er præsenteret i Figur 9.



Figur 8. Modelstruktur i ansøgers *partitioned survival*-model

I modellen starter alle patienter i helbredstilstanden PF, hvor de modtager behandling med enten enfortumab vedotin eller vinflunin. Patientens tid i tilstanden PF bestemmes ud fra ekstrapoleret PFS-data fra EV-301-studiet. Fra PF kan patienten bevæge sig videre til tilstandene PD og død. Tiden til død estimeres ud fra ekstrapoleret OS-data fra EV-301-studiet, mens tiden i stadiet progredieret sygdom estimeres ud fra PFS- og OS-data fra EV-301-studiet som den andel af patienter, der hverken er progressionsfri eller døde. Fra PD-helbredstilstanden kan patienten udelukkende bevæge sig til det absorberende stadie død. Andelen af patienter i stadiet død bliver estimeret ud fra OS-data fra EV-301-studiet. Medicinrådets vurdering af det ekstrapolerede OS- og PFS-data fremgår af hhv. afsnit 2.4.3 og afsnit 2.4.4.

Ansøger antager, at patienternes gennemsnitlige alder er 67 år.

Medicinrådets vurdering af model

Medicinrådet accepterer ansøgers anvendelse af en *partitioned survival*-model til at estimere effekten og omkostningerne forbundet med hhv. enfortumab vedotin og vinflunin.

3.3 Opgørelse af helbredsrelateret livskvalitet

Ansøger har estimeret helbredsrelateret livskvalitet (HRQoL) på baggrund af EQ-5D-5L-data fra EV-301-studiet og danske præferencevægte [19]. I EV-301-studiet blev EQ-5D-5L-data indsamlet ved baseline, på dag 1 i hver uge (i de første 12 uger) og herefter hver 12. uge samt ved behandlingsophør og 30 dage efter sidste behandling. Antallet af besvarelser, som blev indsamlet i EV-301-studiet, fremgår af bilag 9.7.

I ansøgers analyse anvendes behandlingsspecifikt HRQoL for PF-helbredstilstanden (se afsnit 3.2 for modellens struktur), hvorved det antages, at patienter behandlet med enfortumab vedotin gennemsnitligt har højere livskvalitet end patienter behandlet med vinflunin *før* progression. Ansøger har ikke entydigt påvist, at der er forskel på HRQoL før progression mellem enfortumab vedotin og vinflunin baseret på de uvægtede HRQoL-estimer (afsnit 2.4.7). Der ses dog en tendens mod større reduktioner i livskvalitet hos patienter, der behandles med kemoterapi, herunder særligt vinflunin. Baseret på konsultation med kliniske eksperter fra Sheffield-universitetet vurderer ansøger, at den helbredsrelaterede livskvalitet kan antages at være ækvivalent mellem



behandlingsarmene efter progression (PD-helbredstilstand). Data fra EV-301-studiet, som ligger til grund for estimeringen af HRQoL-estimerer i behandlingsarmene i ansøgers sundhedsøkonomiske analyse, fremgår af Tabel 16.

Tabel 16. Datagrundlag (EV-301-studiet) for estimering af helbredsrelateret livskvalitet i ansøgers analyse

Helbredstilstand	Enfortumab vedotin	Vinflunin
Progressionsfri sygdom (PF)	Subpopulation, patienter præselekeret til behandling med enfortumab vedotin n = 62	Subpopulation, patienter præselekeret til behandling med vinflunin n = 65
Progredieret sygdom (PD)	ITT-population, samlet datasæt for enfortumab vedotin og DPV n = 262	

ITT = intention-to-treat, DPV = docetaxel-paclitaxel-vinflunin, n = stikprøvestørrelse ved baseline.

HRQoL-punktestimaterne, som anvendes i ansøgers sundhedsøkonomiske analyse, fremgår af Tabel 17.

Tabel 17. Helbredsrelateret livskvalitet (HRQoL) anvendt i ansøgers analyse

Nytteværdi	Helbredstilstand PF [95 % CI]	Helbredstilstand PD [95 % CI]	Instrument	Præferencevægte
Enfortumab vedotin	XXXX	XXXX	EQ-5D-5L	Danske vægte [19]
Vinflunin	XXXX	XXXX	EQ-5D-5L	Danske vægte [19]

PF = progressionsfri sygdom, PD = progredieret sygdom.

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

Ansøger har ikke aldersjusteret den helbredsrelaterede livskvalitet, idet patientpopulationen har en kort forventet levetid, og at en aldersjustering dermed kun vil være af mindre betydning for resultaterne.

Medicinrådets vurdering af helbredsrelateret livskvalitet

Medicinrådet vurderer, at indsamlingen af data for patienternes helbredstilstande i EV-301-studiet ved EQ-5D-5L-spørgeskemaet og den efterfølgende behandling af data ved anvendelse af præferencevægte baseret på den danske population er i overensstemmelse med den foretrukne metodetilgang, jf. Medicinrådets metodevejledning. Dog vurderer Medicinrådet, at der er usikkerheder forbundet med at estimere patienternes livskvalitet grundet datagrundlaget, herunder stikprøvestørrelsen og antal EQ-5D besvarelser i løbet af studiet (se også afsnit 2.4.7), og betydningen af



bivirkninger. Medicinrådet accepterer, på baggrund af patienternes prognose, at data ikke er aldersjusteret, om end det ikke kan udelukkes, at QALY-gevinsten kan være overestimeret i analysen.

I Medicinrådets hovedanalyse anvendes behandlingsspecifikt HRQoL-data i PF-helbredstilstanden, se Tabel 17. Der udarbejdes følsomhedsanalyser, hvor HRQoL antages at være ens for intervention og komparator i PF-helbredstilstanden, og hvor data fra ITT-populationen i EV-301-studiet anvendes.

3.4 Omkostninger

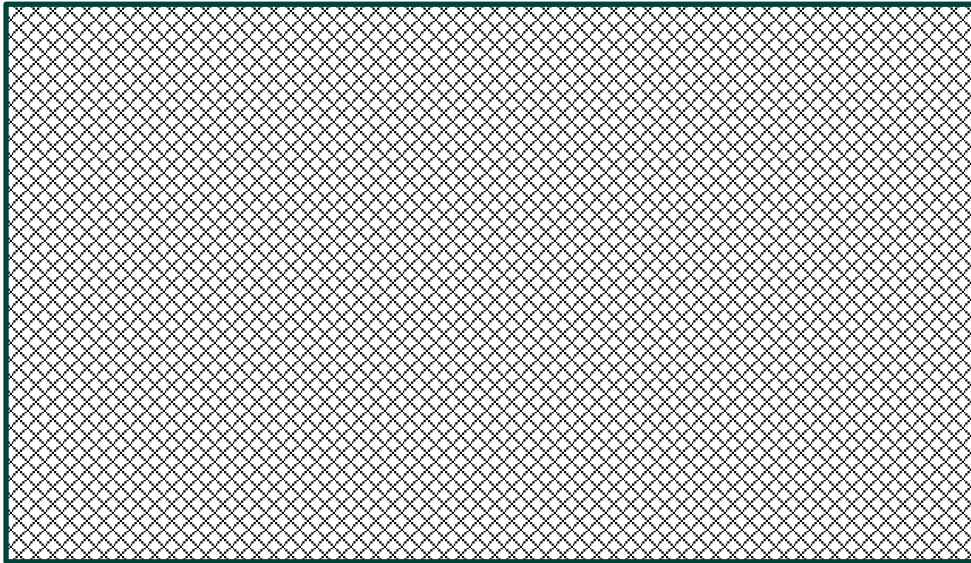
I analysen har ansøger inkluderet lægemiddelomkostninger, hospitalsomkostninger og patientomkostninger. Ansøger har ikke inkluderet kommunale omkostninger og omkostninger forbundet med efterfølgende behandling.

3.4.1 Lægemiddelomkostninger

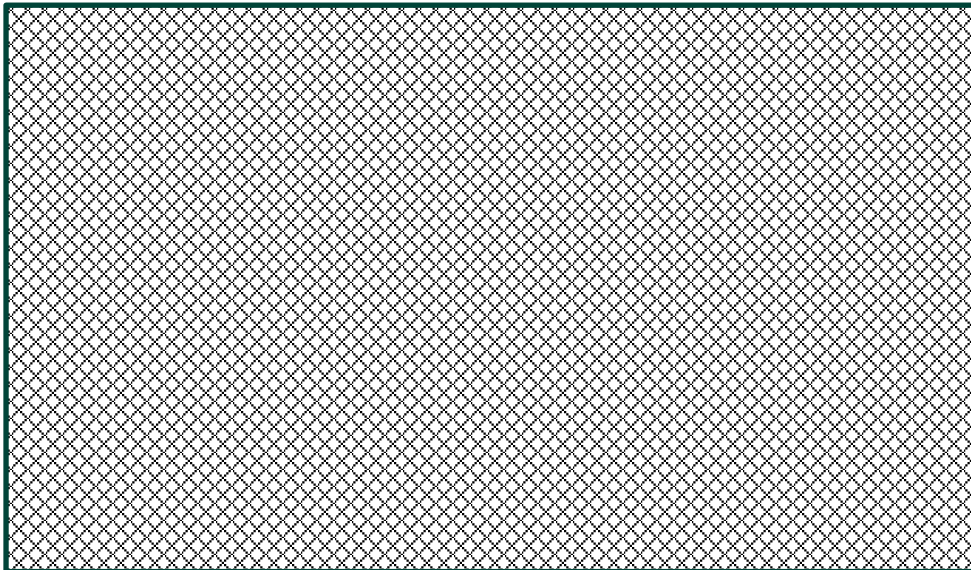
Ansøger har estimeret lægemiddelomkostningerne på baggrund af apotekernes indkøbspris (AIP). Doser anvendt i ansøgers analyse er hentet i de respektive lægemidlers produktresuméer, mens de relative dosisintensiteter er fra EV-301-studiet (se hhv. afsnit 2.3.2 og afsnit 2.3.3). Ansøger antager, at der ved håndtering af hhv. enfortumab vedotin og vinflunin på hospitalsapotekerne vil være et lægemiddelspild forbundet med hhv. enfortumab vedotin og vinflunin.

3.4.1.1 Behandlingsvarighed

Ansøger har estimeret behandlingslængden for hhv. enfortumab vedotin og vinflunin på baggrund af data for *duration of treatment* (DoT) fra EV-301-studiet. For begge behandlingsarme er data baseret på patienter, der var præselektet til vinflunin-subgruppen. DoT-KM-kurverne for enfortumab vedotin og vinflunin, som ansøger har valgt *ikke* at ekstrapolere, fremgår af hhv. Figur 10 og Figur 11.



Figur 9. Kaplan-Meier-kurve for *duration of treatment*, enfortumab vedotin, EV-301-studiet (data cut 2020), patienter præselekeret til vinflunin



Figur 10. Kaplan-Meier-kurve for *duration of treatment*, vinflunin, EV-301-studiet (data cut 2020), patienter præselekeret til vinflunin

Medicinerådets vurdering af lægemiddelomkostninger

Medicinerådet ekstrapolerer DoT-data i hovedanalysen. Funktionerne, som anvendes til visuel inspektion, fremgår af bilag 9.4, mens AIC- og BIC-test fremgår af bilag 9.5. Afhængigt af valg af funktion til ekstrapolering af DoT-data for vinflunin er den gennemsnitlige behandlingstid mellem ca. 5 og 7 mdr. I Medicinerådets hovedanalyse anvendes en eksponentiel funktion til at ekstrapolere DoT-data for vinflunin, idet denne funktion har et godt statistisk og visuelt fit på det observerede data fra EV-301-studiet.



Idet der på nuværende tidspunkt kun er begrænset klinisk erfaring med behandling med enfortumab vedotin (se afsnit 2.3.2), er det vanskeligt at vurdere, om DoT-data fra EV-301-studiet vil afspejle dansk praksis. Afhængigt af valg af funktion til at ekstrapolere DoT-data for enfortumab vedotin befinder den gennemsnitlige behandlingslængde sig mellem ca. 7 og 10 mdr. I Medicinrådets hovedanalyse anvendes samme funktion som for vinflunin til at ekstrapolere DoT-data for enfortumab vedotin (eksponentiel). Derudover udarbejder Medicinrådet følsomhedsanalyser, hvor funktionerne log-logistisk og Gompertz anvendes.

De gennemsnitlige behandlingslængder for hhv. enfortumab vedotin og vinflunin, som anvendes i Medicinrådets hovedanalyse, fremgår af Tabel 18. Estimerne for den gennemsnitlige behandlingslængde befinder sig alle under den gennemsnitlige PFS, som modellen genererer (2.4.4).

Tabel 18. Modellerede gennemsnitlige og mediane behandlingslængder for hhv. enfortumab vedotin og vinflunin i Medicinrådets hovedanalyse

Behandling	Modelleret behandlingsvarighed	
	Gennemsnit	Median
Enfortumab vedotin	7,7 mdr.	5,0 mdr.
Vinflunin	6,1 mdr.	3,0 mdr.

I Medicinrådets analyse er AIP udskiftet med sygehusapotekernes indkøbspris, se Tabel 19.

Tabel 19. Anvendte lægemiddelpriser i Medicinrådets analyse, SAIP (maj 2022)

Lægemiddel	Styrke	Pakning	Lægemiddelpris [DKK]	Reference
Enfortumab vedotin	30 mg	1 stk.	XXXX	Astellas Pharma
	20 mg	1 stk.	XXXX	
Vinflunin	25 mg/ml	2 ml	XXXX	Amgros
	25 mg/ml	10 ml	XXXX	

3.4.2 Hospitalsomkostninger

Hospitalsomkostningerne forbundet med behandling med enfortumab vedotin er højere end behandling med vinflunin. Det skyldes bl.a., at det i analysen antages, at patienterne, der behandles med enfortumab vedotin, lever længere og gennemsnitligt behandles i længere tid sammenlignet med vinflunin.



Administrationsomkostninger

Ansøger har inkluderet omkostninger forbundet med administration af enfortumab vedotin og vinflunin, da begge lægemidler håndteres som intravenøs infusion. Ansøger værdisætter ressourceforbruget med en DRG-takst på 2.038 (DRG 2022, "17MA98 - MDC17 1-dagsgruppe pat. mindst 7 år").

Medicinrådets vurdering af administrationsomkostninger

Medicinrådet accepterer ansøgers antagelser vedr. administrationsomkostninger.

Monitoreringsomkostninger

Ansøger antager, at der er et regionalt ressourceforbrug forbundet med at være i hhv. PF- eller PD-helbredsstadiet (se 3.2), og at dette ressourceforbrug er uafhængigt af, hvilken behandling patienterne modtager. Ressourceforbruget, herunder månedlig frekvens og enhedsomkostninger, fremgår af Tabel 20. Ansøger har baseret antagelsen om de månedlige frekvenser på et studie af Flannery et al. 2018 [20], som er et retrospektivt kohortestudie af blærekræftpatienter fra den amerikanske database *Surveillance, Epidemiology, and End Results Program (SEER)*. Til at estimere ressourceforbruget forbundet med indlæggelse har ansøger anvendt data fra det britiske *National Health Services (NHS)*.

Tabel 20. Ansøgers antagelser vedr. monitoreringsomkostninger, herunder månedlige frekvenser og enhedsomkostninger

Ressourceforbrug	Månedlig frekvens, PF-stadie	Månedlig frekvens, PD-stadie	Enhedsomkostning [DKK]	Reference
Ambulant besøg	3,8	3,0	2.038	DRG (17MA98) og Flannery et al.
Akutmodtagelse	0,1	0,2	2.038	DRG (17MA98) og Flannery et al.
Indlæggelse	0,1	0,4	2.185*	DRG (17MA98) og Flannery et al.

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

* Enhedsomkostning pr. dag.

Medicinrådets vurdering af hospitalsomkostninger

Medicinrådet vurderer, at der er usikkerheder forbundet med at anvende udenlandsk data til at estimere frekvenser af ambulante og akutte besøg i Danmark, idet der kan være forskelle i klinisk praksis mellem sundhedsvæsenerne, herunder forskelle i kapacitet og organisering. Medicinrådet vurderer dog, at det umiddelbart er rimeligt at antage, at frekvenserne ikke er afhængige af, hvilken behandling patienterne modtager, men derimod af, hvilket stadie patienterne befinder sig i.

Medicinrådet ekskluderer omkostninger forbundet med indlæggelse, idet ansøgers tilgang til estimering af ressourceforbruget ikke er transparent. Denne ændring har



minimal betydning for analysens resultater. I Medicinrådets hovedanalyse anvendes det korrekte estimat for DRG-taksten 17MA98 på 3.225 DKK.

3.4.3 Bivirkningsomkostninger

Ansøger har inkluderet omkostninger forbundet med håndtering af uønskede hændelser (grad ≥ 3) i analysen. Bivirkningsomkostningerne er estimeret på baggrund af DRG-takster, se

Tabel 21, og bivirkningsfrekvenserne i EV-301-studiet (se afsnit 2.5.2). For enfortumab vedotin anvender ansøger data for ITT-sikkerhedspopulationen, og for vinflunin anvendes data for patienterne, der var præselekeret til vinflunin-subgruppen.

Tabel 21. Gennemsnitlige enhedsomkostninger forbundet med håndtering af bivirkninger i ansøgers analyse

Bivirkning	Enhedsomkostning [DKK]	Reference
Anæmi	3.176	DRG-2022 (16MA98: MDC16 1-dagsgruppe)
Neutropeni	3.176	DRG-2022 (16MA98: MDC16 1-dagsgruppe)
Febril neutropeni	38.408	DRG-2022 (16MA03: Granulo- og trombocytopeni – Sygdomme i blod og bloddannende organer)
Makulopapulært eksem	2.041	DRG-2022 (09MA98: MDC09 1-dagsgruppe – Sygdomme i hud, underhud og mamma)
Nedsat appetit	1.954	DRG-2022 (10MA98: MDC10 1-dagsgruppe – Endokrine sygdomme, ernærings- og stofskiftesygdomme)
Hyperglykæmi	4.460	DRG-2022 (23MA03: Symptomer og fund, u. kompl. Bidiag.)
Fald i neutrofile	3.176	DRG-2022 (16MA98: MDC16 1-dagsgruppe)
Fald i hvide blodceller	3.176	DRG-2022 (16MA98: MDC16 1-dagsgruppe)
Udmattelse	0	-
Obstipation	6.756	DRG-2022 (06MA11: Malabsorption og betændelse i spiserør, mave og tarm, pat. mindst 18 år, u. kompl. bidiag.)
Asteni	0	-
Mavesmerter	6.756	DRG-2022 (06MA11: Malabsorption og betændelse i spiserør, mave og tarm, pat. mindst 18 år, u. kompl. bidiag.)
Forringet almentilstand	0	-



Medicinrådets vurdering af bivirkningsomkostninger

Medicinrådet accepterer ansøgers anvendelse af bivirkningsfrekvenser fra EV-301-studiet og antager, at der gennemsnitligt er et regionalt ressourceforbrug forbundet med håndtering af asteni og udmattelse svarende til et ambulansbesøg (DRG-2022 11MA98, 2.038 DKK). Ændringerne i antagelserne vedr. bivirkningsomkostninger vurderes at have minimal betydning for analysens resultater.

3.4.4 Efterfølgende behandlinger

I ITT-populationen i EV-301-studiet modtog ca. [XXXX] og [XXXX] af patienterne efterfølgende behandling efter hhv. enfortumab vedotin og vinflunin, hvoraf paclitaxel var den hyppigste efterfølgende behandling, der blev givet. På den baggrund vurderer ansøger, at det er rimeligt at antage, at omkostningerne forbundet med efterfølgende behandling vil være ækvivalente mellem enfortumab vedotin og vinflunin i dansk klinisk praksis. Disse omkostninger er derfor ikke inkluderet i ansøgers analyse.

Medicinrådets vurdering af efterfølgende behandlinger

Medicinrådet accepterer ansøgers antagelser vedr. efterfølgende behandlinger, men påpeger, at det kan antages, at der vil være en gruppe af patienterne, der progredierer på behandling med enfortumab vedotin, som vil blive tilbudt vinflunin. Det er dog for usikkert at modellere, hvorfor det ikke er inkluderet i Medicinrådets analyse.

3.4.5 Patientomkostninger

Ansøger har inkluderet patientomkostninger i analysen i form af værdisætning af den effektive tid, som patienterne bruger på behandling og monitorering, samt transport til og fra hospitalet. Ansøger værdisætter patienternes tid med en timeomkostning på 182 kr. pr. time samt en transportomkostning på 102 kr. pr. hospitalsbesøg. Ansøgers antagelser vedr. patienternes effektive tid fremgår af Tabel 22.

Tabel 22. Antagelser vedr. patienternes effektive tid (minutter), ansøgers analyse

Effektiv tid	Patienttid [minutter]
Infusion, vinflunin	20
Infusion, enfortumab vedotin	30
Ambulant besøg	30
Indlæggelse	1.440 (24 timer)
Besøg hos onkolog	30

Medicinrådets vurdering af patientomkostninger

Medicinrådet justerer transportomkostningen, så den stemmer overens med Medicinrådets metodevejledning, til 140 kr. pr. hospitalsbesøg, og justerer patienttiden for den gennemsnitlige indlæggelse til 72 timer (3 døgn). Medicinrådet accepterer ansøgers øvrige antagelser vedr. patientomkostninger.



3.5 Opsummering af ændringer fra ansøgers analyse til Medicinrådets hovedanalyse

Medicinrådet har foretaget en række ændringer fra ansøgers analyse, så den bedst muligt afspejler forventet dansk klinisk praksis, se Tabel 23.

Tabel 23. Forskelle mellem ansøgers analyse og Medicinrådets hovedanalyse

Antagelser	Ansøger	Medicinrådet	Begrundelse
Tidshorizont	33 år	10 år	Afsnit 3.1
Inkluderede omkostninger	Lægemiddelomkostninger Administrationsomkostninger Monitoreringsomkostninger (ambulant besøg, akutmodtagelse, indlæggelse) Bivirkningsomkostninger Patientomkostninger	Lægemiddelomkostninger Administrationsomkostninger Monitoreringsomkostninger (ambulant besøg, akutmodtagelse) Bivirkningsomkostninger Patientomkostninger	Afsnit 3.4
Metode til estimering af behandlingens længde for enfortumab vedotin og vinflunin	DoT-data fra EV-301-studiet (<i>restricted mean</i>)	Ekstrapolering af DoT-data fra EV-301-studiet	3.4.1.1
Parametriske funktioner for PFS			2.4.4
Intervention:	Log-logistisk	Weibull	
Komparator:	Log-logistisk	Weibull	
Parametriske funktioner for OS			2.4.3
Intervention:	Eksponentiel	Weibull	
Komparator:	Weibull	Weibull	

3.6 Resultater

3.6.1 Resultat af Medicinrådets hovedanalyse

I Medicinrådets hovedanalyse estimeres den gennemsnitlige QALY-gevinst pr. patient til 0,39 QALY, mens de inkrementelle omkostninger pr. patient er ca. [REDACTED] DKK. Dermed bliver de inkrementelle omkostninger pr. vundet QALY (ICER) ca. [REDACTED] QALY pr. DKK. Er analysen udført med AIP, bliver de inkrementelle omkostninger pr. patient ca.



362.000 DKK, hvilket resulterer i en ICER på ca. 932.000 DKK. Resultaterne fra Medicinrådets hovedanalyse er præsenteret i Tabel 24.

Tabel 24. Resultatet af Medicinrådets hovedanalyse, diskonterede tal

	Enfortumab vedotin	Vinflunin	Forskel
Lægemiddelomkostninger	XXXX	XXXX	XXXX
Hospitalsomkostninger	246.296	158.485	87.811
Patientomkostninger	86.773	52.509	34.264
Totale omkostninger	XXXX	XXXX	XXXX
Totale leveår	1,49	0,99	0,49
Totale QALY	1,09	0,70	0,39

Forskel i omkostninger pr. vundet leveår (ICER)	Beregnet med AIP: 733.428
	Beregnet med SAIP: XXXX
Forskel i omkostninger pr. vundet QALY (ICER)	Beregnet med AIP: 931.899
	Beregnet med SAIP: XXXX

3.6.2 Medicinrådets følsomhedsanalyser

Deterministiske følsomhedsanalyser

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

- Følsomhedsanalyse, hvor data fra ITT-populationen i EV-301-studiet anvendes til at estimere OS, PFS og HRQoL.
- Følsomhedsanalyse, hvor der anvendes en *piecewise*-tilgang til at modellere OS-kurverne for hhv. enfortumab vedotin og vinflunin.
- Følsomhedsanalyser, hvor funktionerne til at ekstrapolere hhv. OS, PFS og DoT varieres.
- Følsomhedsanalyse, hvor samlet HRQoL-data anvendes i PF-helbredsstadiet.

Følsomhedsanalyserne er præsenteret i Tabel 25.



Table 25. Resultatet af Medicinrådets følsomhedsanalyser sammenlignet med hovedanalysen, DKK

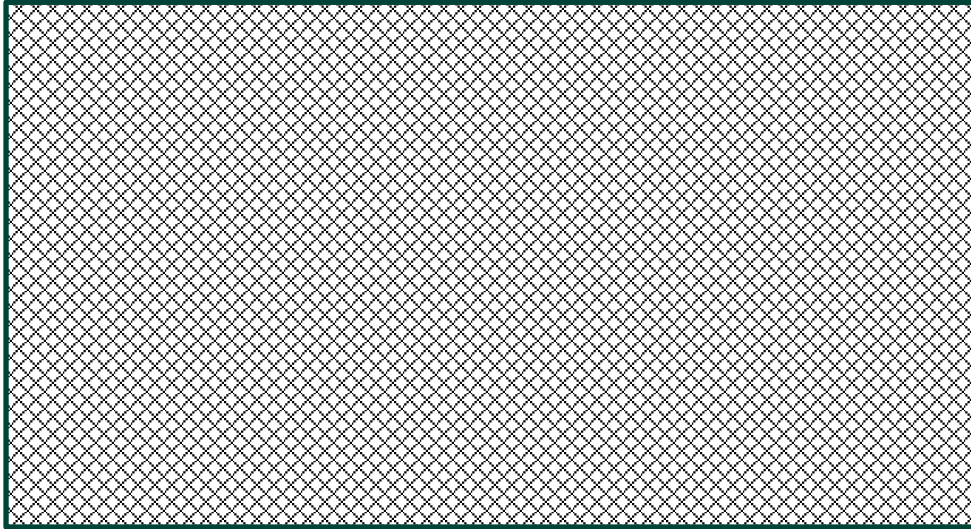
Parameter	Følsomhedsanalyse	Rationale	Inkrementelle QALY	Inkrementelle omkostninger (DKK)	ICER (+/- absolut forskel fra hovedanalysen)
Resultatet af hovedanalysen	-	-	0,39	XXXX	XXXX
Datagrundlag	Data (PFS, OS og HRQoL) fra ITT-populationen i EV-301-studiet anvendes.	Større stikprøvestørrelse sammenlignet med population præselekeret til vinflunin	0,24	XXXX	XXXX
Modellering af OS-kurver for enfortumab vedotin og vinflunin	<i>Piecewise</i> -tilgang anvendes (KM-data indtil måned 15 efterfulgt af ekstrapoleret data)	Belyse metodisk usikkerhed i valg af tilgang til modellering af OS-kurver	0,38	XXXX	XXXX
Ekstrapolering af OS, vinflunin	Data ekstrapoleres med en generaliseret gamma-funktion	Klinisk plausibel funktion	0,43	XXXX	XXXX
	Data ekstrapoleres med en Gompertz-funktion	Klinisk plausibel funktion	0,45	XXXX	XXXX
Ekstrapolering af OS, enfortumab vedotin	Data ekstrapoleres med en eksponentiel funktion	Funktion med bedste statistiske fit	0,41	XXXX	XXXX
Ekstrapolering af PFS, vinflunin	Data ekstrapoleres med en generaliseret gamma-funktion	Klinisk plausibel funktion	0,39	XXXX	XXXX



Parameter	Følsomhedsanalyse	Rationale	Inkrementelle QALY	Inkrementelle omkostninger (DKK)	ICER (+/- absolut forskel fra hovedanalysen)
	Data ekstrapoleres med en Gompertz-funktion	Klinisk plausibel funktion	0,39	XXXX	XXXX
Ekstrapolering PFS, vinflunin og enfortumab vedotin	Data ekstrapoleres med en log-logistisk funktion	Funktion med bedste statistiske fit	0,41	XXXX	XXXX
Ekstrapolering af DoT, enfortumab vedotin	Data ekstrapoleres med en log-logistisk funktion	Klinisk plausibel funktion	0,39	XXXX	XXXX
	Data ekstrapoleres med en Gompertz funktion	Klinisk plausibel funktion	0,39	XXXX	XXXX
HRQoL, PF-helbredstilstand	Samme punktestimat anvendes for enfortumab vedotin og vinflunin (0,81)	Usikkerhed vedr. HRQoL-data	0,35	XXXX	XXXX
Patientvægt	Punktestimatet for patienternes vægt baseres på gennemsnit baseret på den danske baggrundspopulation [13]	Usikkerhed om patientvægt	0,39	XXXX	XXXX



Ansøger har udarbejdet en analyse, der viser den forventede ICER for enfortumab vedotin beregnet ved forskellige rabatter ift. til den nuværende pris. Ansøger har indsendt denne baseret på AIP, jf. Medicinrådets metodevejledning, men Medicinrådet præsenterer analysen baseret på nuværende pris, dvs. SAIP, se Figur 12.

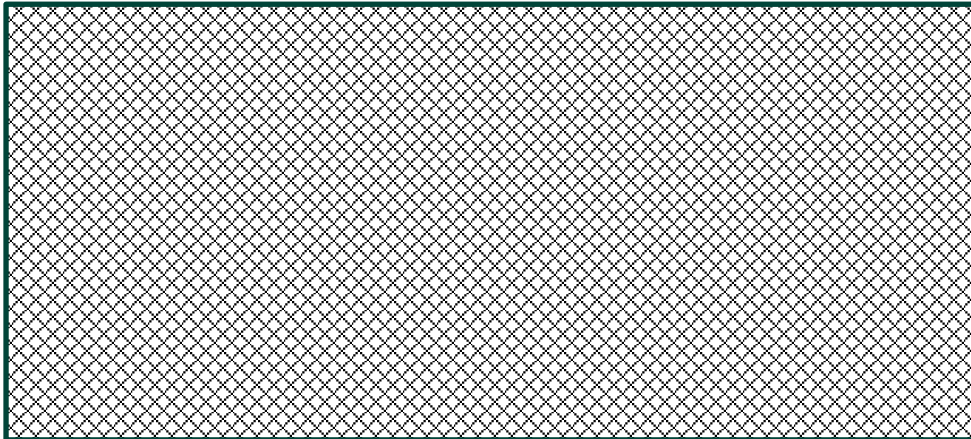


Figur 11. ICER ved forskellige rabatniveauer på AIP for enfortumab vedotin beregnet på baggrund af Medicinrådets hovedanalyse

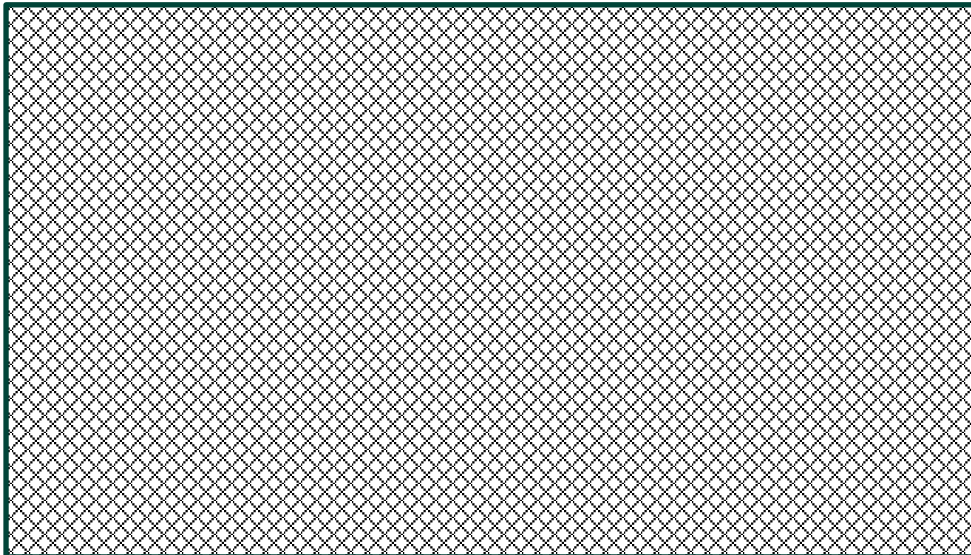
Probabilistisk følsomhedsanalyse

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

Resultaterne af PSA'en tilpasset Medicinrådets hovedanalyse kan ses i Figur 13. Figur 14 præsenterer sandsynligheden for, at enfortumab vedotin vil være omkostningseffektiv for forskellige niveauer af betalingsvillighed pr. QALY baseret på resultaterne præsenteret i Figur 13.



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



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

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



Scenarieanalyse

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

Medicinrådets vurdering af ansøgers scenarieanalyse

Medicinrådet præsenterer ansøgers scenarieanalyse, hvor lægemiddelomkostningerne for docetaxel og paclitaxel anvendes, men hvor alle øvrige parametre fra hovedanalysen fastholdes. Resultatet af analysen er en ICER på ca. [REDACTED] DKK pr. QALY. Scenarieanalysen belyser den hypotetiske omkostningseffektivitet af enfortumab vedotin over for komparatorer, som anvendes til indikationen i andre lande, og som er forbundet med relativt lave lægemiddelomkostninger.

4. Budgetkonsekvenser

4.1 Estimat af patientantal og markedsandel

Ansøger antager, at der vil være ca. [REDACTED] patienter om året, der ved anbefaling vil være kandidater til behandling med enfortumab vedotin, og at markedsoptaget vil være 25 % i år 1, 75 % i år 2 og 100 % i år 3 til år 5.

Medicinrådets vurdering af ansøgers budgetkonsekvensanalyse

Medicinrådet estimerer, at ca. 48 patienter pr. år forventes at være kandidater til behandling med enfortumab vedotin til den pågældende indikation, se afsnit 1.2. I Medicinrådets hovedanalyse anvendes et markedsoptag på 100 % pr. år.

Tabel 26. Medicinrådets estimater af antal nye patienter pr. år, der forventes at starte på behandling med enfortumab vedotin eller vinflunin, hvis enfortumab vedotin hhv. anbefales og ikke anbefales af Medicinrådet

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



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

4.2 Resultat af budgetkonsekvensanalysen

Medicinerådet har korrigeret følgende estimater i sin budgetkonsekvensanalyse i forhold til ansøgers budgetkonsekvensanalyse:

- Patientantallet justeres til 48 patienter pr. år.
- Markedsoptaget justeres til 100 % pr. år.

Medicinerådet estimerer, at anvendelse af enfortumab vedotin vil resultere i budgetkonsekvenser på ca. [REDACTED] DKK i år 5. Resultatet er præsenteret i Tabel 27.

Er analysen udført med AIP, bliver budgetkonsekvenserne ca. 15,7 mio. DKK i år 5.

Tabel 27. Medicinerådets analyse af totale budgetkonsekvenser, [REDACTED] DKK, ikke-diskonterede tal

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

5. Diskussion

Vurderingen er baseret på data fra studiet EV-301, som er et fase III-forsøg med to behandlingsarme. I alt blev 608 patienter randomiseret 1:1 til at modtage enten enfortumab vedotin eller én af de følgende behandlinger: paclitaxel, docetaxel eller vinflunin. Da vinflunin er den komparator, der bedst afspejler dansk praksis, er Medicinerådets vurdering overvejende baseret på den direkte sammenligning af enfortumab vedotin og vinflunin fra EV-301. Ved en median opfølgningstid på 11,1 mdr. var 301 (49,5 %) af patienterne i den samlede ITT-populationen døde. Patienter præselektet til vinflunin og behandlet med enfortumab vedotin havde en median OS på [REDACTED] mod [REDACTED] for vinflunin ([REDACTED]). I ITT-populationen havde patienter behandlet med



enfortumab vedotin en median OS på 12,88 mdr. [10,6; 15,2] mod 8,97 mdr. [8,1; 10,7] for kemoterapi.

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

Omkostningseffektivitet

Medicinerådet estimerer, at behandling med enfortumab vedotin – sammenlignet med vinflunin – giver en gennemsnitlig QALY-gevinst på 0,39 QALY (0,49 leveår) og en meromkostning på ca. [REDACTED] DKK. Dette er svarende til en inkrementel omkostningseffektivitetsratio (ICER) på ca. [REDACTED] DKK pr. vundet QALY. Der er usikkerhed forbundet med at anvende data for populationen præselekeret til vinflunin, da den mindre stikprøvestørrelse mindsker estimatpræcisionen. I en følsomhedsanalyse, hvor effekt- og HRQoL-data for ITT-populationen anvendes, øges ICER-estimatet til ca. [REDACTED] DKK pr. QALY.

Resultaterne er behæftet med usikkerheder, herunder særligt ekstrapolering af effektdata fra EV-301-studiet. Disse usikkerheder er blevet undersøgt ved udarbejdelse af en række deterministiske følsomhedsanalyser. Når OS-data for enfortumab vedotin ekstrapoleres med den funktion, som har det bedste statistiske fit på data, estimeres ICER at være ca. [REDACTED] DKK pr. QALY. I de følsomhedsanalyser, hvor vinflunin ekstrapoleres med andre klinisk plausible funktioner end den i hovedanalysen anvendte, befinder ICER-estimatet sig mellem ca. [REDACTED] og [REDACTED] DKK pr. QALY. Foruden valget af funktion til at ekstrapolere studiedata er der også usikkerheder forbundet med at estimere patienternes helbredsrelaterede livskvalitet (HRQoL). I en følsomhedsanalyse, hvor der anvendes samlet populationsvægtet EQ-5D-5L-data i PF-helbredsstadiet (fremfor behandlingsspecifikt data), estimeres ICER at være ca. [REDACTED] DKK pr. QALY.

Andre overvejelser

Enfortumab vedotin skal administreres hyppigere end vinflunin (hvh. tre gange i 28-dages intervaller mod én gang i 21-dages intervaller). De flere hospitalsbesøg med tilhørende transport og logistik kan være til gene for nogle patienter. Medicinerådet vurderer dog, at dette næppe har indvirkning på patienternes adhærens til behandlingen.

Vinflunin anvendes aktuelt efter svigt af platinbaseret kemoterapi og immunterapi, mens markedsføringstilladelsen kun foreskriver svigt af tidligere platinbaseret kemoterapi. Fase III-studiet for vinflunin er udført, før immunterapi blev en del af behandlingsalgoritmen [21]. Enfortumab vedotin må derfor betragtes som den 2./3. linjebehandling der, i forhold til den aktuelle behandlingsalgoritme, er mest solid evidens for. Medicinerådet bemærker ydermere, at vinflunin periodevist har været i restordre. Den ringe tilgængelighed har betydet, at danske patienter, som burde have været tilbudt vinflunin, ikke har kunnet få behandlingen.



6. Referencer

1. Omland LH, Lindberg H, Carus A, Als AB, Jensen NV, Taarnhøj GA, et al. Real-world Treatment Patterns and Overall Survival in Locally Advanced and Metastatic Urothelial Tract Cancer Patients Treated with Chemotherapy in Denmark in the Preimmunotherapy Era: A Nationwide, Population-based Study. *Eur Urol Open Sci.* 2021;24:1–8.
2. Dansk Blærecancer Gruppe. Nationale kliniske retningslinier for behandling af blæretumorer i Danmark [internet]. 2020. Tilgængelig fra: <http://www.skejby.net/DaBlaCa-web/DaBlaCaWEB.htm>
3. 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.
4. Balar A V, Castellano D, O'Donnell PH, Grivas P, Vuky J, Powles T, et al. First-line pembrolizumab in cisplatin-ineligible patients with locally advanced and unresectable or metastatic urothelial cancer (KEYNOTE-052): a multicentre, single-arm, phase 2 study. *Lancet Oncol* [internet]. 2017 [citeret 17. januar 2018];18(11):1483–92. Tilgængelig fra: <http://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S1470204517306162>
5. Balar A V, Galsky MD, Rosenberg JE, Powles T, Petrylak DP, Bellmunt J, et al. Atezolizumab as first-line treatment in cisplatin-ineligible patients with locally advanced and metastatic urothelial carcinoma: a single-arm, multicentre, phase 2 trial. *Lancet* [internet]. 2017 [citeret 17. januar 2018];389(10064):67–76. Tilgængelig fra: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27939400>
6. Bellmunt J, de Wit R, Vaughn DJ, Fradet Y, Lee J-L, Fong L, et al. Pembrolizumab as Second-Line Therapy for Advanced Urothelial Carcinoma. *N Engl J Med* [internet]. 2017;376(11):1015–26. Tilgængelig fra: <http://www.nejm.org/doi/10.1056/NEJMoa1613683>
7. Rosenberg JE, Hoffman-Censits J, Powles T, Van Der Heijden MS, Balar A V., Necchi A, et al. Atezolizumab in patients with locally advanced and metastatic urothelial carcinoma who have progressed following treatment with platinum-based chemotherapy: A single-arm, multicentre, phase 2 trial. *Lancet* [internet]. 2016;387(10031):1909–20. Tilgængelig fra: [http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736\(16\)00561-4](http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736(16)00561-4)
8. Sharma P, Callahan MK, Bono P, Kim J, Spiliopoulou P, Calvo E, et al. Nivolumab monotherapy in recurrent metastatic urothelial carcinoma (CheckMate 032): a multicentre, open-label, two-stage, multi-arm, phase 1/2 trial. *Lancet Oncol* [internet]. 2016;17(11):1590–8. Tilgængelig fra: [http://dx.doi.org/10.1016/S1470-2045\(16\)30496-X](http://dx.doi.org/10.1016/S1470-2045(16)30496-X)
9. Sharma P, Retz M, Siefker-Radtke A, Baron A, Necchi A, Bedke J, et al. Nivolumab in metastatic urothelial carcinoma after platinum therapy (CheckMate 275): a multicentre, single-arm, phase 2 trial. *Lancet Oncol* [internet]. 2017;18(3):312–22. Tilgængelig fra: <http://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S1470204517300657>
10. DaBlaCa. Nationale kliniske retningslinier for behandling af blæretumorer i Danmark [internet]. 2020 [citeret 25. april 2022]. Tilgængelig fra: <http://www.skejby.net/DaBlaCa-web/DaBlaCaWEB.htm>
11. Powles T, Rosenberg JE, Sonpavde GP, Loriot Y, Durán I, Lee J-L, et al. Enfortumab Vedotin in Previously Treated Advanced Urothelial Carcinoma. *N Engl J Med.* 2021;384(12):1125–35.



12. European Medicines Agency (EMA). Assessment report - Enfortumab vedotin, Padcev (EMA/H/C/005392/0000). 2022;31(February).
13. Sundhedsstyrelsen. Danskernes sundhed - Den Nationale Sundhedsprofil 2021 [internet]. 2022. Tilgængelig fra: https://www.sst.dk/-/media/Udgivelser/2022/Sundhedsprofil/Sundhedsprofilen.ashx?sc_lang=da&hash=5C9A9A81483F6C987D5651976B72ECB2
14. Hepp Z, Shah S, Tan K, Balakrishna S. Real-world outcomes in patients with locally advanced or metastatic urothelial carcinoma receiving taxane monotherapy following platinum and anti-PD-1/L1 therapy. *J Clin Oncol*. 2020;
15. Gómez de Liaño Lista A, van Dijk N, de Velasco Oria de Rueda G, Necchi A, Lavaud P, Morales-Barrera R, et al. Clinical outcome after progressing to frontline and second-line Anti-PD-1/PD-L1 in advanced urothelial cancer[Formula presented]. *Eur Urol*. 2020;
16. Bellmunt J, Fougerey R, Rosenberg JE, von der Maase H, Schutz FA, Salhi Y, et al. Long-term survival results of a randomized phase III trial of vinflunine plus best supportive care versus best supportive care alone in advanced urothelial carcinoma patients after failure of platinum-based chemotherapy. *Ann Oncol Off J Eur Soc Med Oncol* [internet]. 2013 [citeret 17. januar 2018];24(6):1466–72. Tilgængelig fra: <https://academic.oup.com/annonc/article-lookup/doi/10.1093/annonc/mdt007>
17. Bedard G, Zeng L, Zhang L, Lauzon N, Holden L, Tsao M, et al. Minimal important differences in the EORTC QLQ-C30 in patients with advanced cancer. *Asia Pac J Clin Oncol*. 2014;10(2):109–17.
18. Musoro JZ, Coens C, Fiteni F, Katarzyna P, Cardoso F, Russell NS, et al. Minimally important differences for interpreting EORTC QLQ-C30 scores in patients with advanced breast cancer. *JNCI Cancer Spectr*. 2019;3(3):1–7.
19. 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* [internet]. 2021;19(4):579–91. Tilgængelig fra: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/33527304>
20. Flannery K, Cao X, He J, Zhong Y, Shah AY, Kamat AM. Survival Rates and Health Care Costs for Patients With Advanced Bladder Cancer Treated and Untreated With Chemotherapy. *Clin Genitourin Cancer*. 2018;
21. Bellmunt J, Théodore C, Demkov T, Komyakov B, Sengelov L, Daugaard G, et al. Phase III Trial of Vinflunine Plus Best Supportive Care Compared With Best Supportive Care Alone After a Platinum-Containing Regimen in Patients With Advanced Transitional Cell Carcinoma of the Urothelial Tract. *J Clin Oncol* [internet]. 2009;27(27):4454–61. Tilgængelig fra: <http://ascopubs.org/doi/10.1200/JCO.2008.20.5534>



7. Sammensætning af fagudvalg

Medicinrådets fagudvalg vedrørende blære- og urotelialkræft

Sammensætning af fagudvalg	
Formand	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
Erik Hansen <i>Afdelingslæge</i>	Region Midtjylland
Niels Viggo Jensen <i>Overlæge</i>	Region Syddanmark
Redas Trepiaakas <i>Overlæge</i>	Region Sjælland
Lisa Sengeløv <i>Ledende overlæge</i>	Region Hovedstaden
Helle Hagen Sveigaard <i>Farmaceut</i>	Dansk Selskab for Sygehusapoteksledelse
Stig Ejdrup Andersen <i>Overlæge, lektor</i>	Dansk Selskab for Klinisk Farmakologi
Ulla Nordström Joensen <i>Overlæge, lektor</i>	Dansk Urologisk Selskab
Bente Thoft Jensen <i>Klinisk sygeplejespecialist, seniorforsker</i>	Dansk Sygepleje Selskab
Børge Tamsmark <i>Patient/patientrepræsentant</i>	Danske Patienter
John Redlef <i>Patient/patientrepræsentant</i>	Danske Patienter

Medicinrådets sekretariat

Medicinrådet
Dampfærgevej 21-23, 3. sal
2100 København Ø
+45 70 10 36 00
medicinraadet@medicinraadet.dk



8. Versionslog

Versionslog

Version	Dato	Ændring
1.0	28. september 2022	Godkendt af Medicinrådet.



9. Bilag

9.1 Studiekarakteristika

Tabel 28. Studiekarakteristika for EV-301

EV-301 (NCT03474107)	
Formål	At sammenligne effekt og sikkerhed af enfortumab vedotin over for kemoterapi (docetaxel, paclitaxel eller vinflunin) i patienter med fremskreden urotelialkræft
Publikationer – titel, forfatter, tidsskrift, årstal	Enfortumab Vedotin in Previously Treated Advanced Urothelial Carcinoma, Powles et al. N Engl J Med 2021 [11]
Studietype og -design	Randomiseret kontrolleret fase III-forsøg. Multinationalt og <i>open-label</i> . Overkrydsning var tilladt efter effekt interimanalyse (den 15. juli 2020).
Antal patienter	I alt 608 patienter fordelt på 191 centre i 19 lande blev randomiseret til enfortumab vedotin (n = 301) eller kemoterapi (n = 307). Tre danske centre deltog (Herlev, Rigshospitalet og Odense). I gruppen præselekeret til vinflunin blev n = 73 randomiseret til enfortumab vedotin, og n = 75 blev randomiseret til vinflunin.
Primære ind- og eksklusionskriterier	<p>Inklusion:</p> <ul style="list-style-type: none">• Voksne patienter med histologisk eller cytologisk bekræftet urotelialkarcinom eller karcinom med blandet histologi.• Patienter med radiologisk bekræftet progression eller relaps hhv. efter eller under behandling med en PD-1/L-1-hæmmer.• Patienter, som har modtaget én tidligere systemisk behandling indeholdende enten cisplatin eller carboplatin. Hvis behandling med platinbaseret kemoterapi forekom i adjuvant setting, skulle progression være forekommet ≤ 12 mdr. efter behandlingsophør.• Patienter med radiologisk bekræftet metastatisk eller lokalavanceret sygdom ved baseline.• Patienter med ECOG-performance status 0 eller 1.• Patienter, som samtykkede til ikke at deltage i andre interventionelle studier under pågående behandling i EV-301.• Patienter, mænd og kvinder (med reproduktivt potentiale), som samtykkede til anvendelse af prævention/kontraceptiva. Ydermere kvinder, som samtykkede til at afstå fra amning, og mænd, som samtykkede til at afstå fra sæddonation. <p>Laboratorieværdier ved baseline:</p> <ol style="list-style-type: none">a. Antal neutrofile $\geq 1.500/\text{mm}^3$b. Antal blodplader $\geq 100 \times 10^9/\text{L}$



**EV-301
(NCT03474107)**

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

Eksklusion:

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



**EV-301
(NCT03474107)**

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

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

Cross-over extension-studie

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

Intervention	Enfortumab vedotin Dosering: 1,25 mg/kg (maksimalt 125 mg for patienter ≥ 100 kg) som i.v. infusion over 30 minutter. Gives på dag 1, 8 og 15 i 28-dages cyklusser.
Komparator(er)	Kemoterapi (vinflunin, docetaxel eller paclitaxel) Dosering: vinflunin: 320 mg/m ² , docetaxel: 75 mg/m ² , paclitaxel: 175 mg/m ² . Alle som i.v. infusion over hhv. 1 time, 20 minutter og 3 timer. Alle i en 21-dages cyklus.
Opfølgningstid	<p>Studiet bestod af tre faser: screening, behandling og follow-up. Screening fandt sted 28 dage før randomisering. Behandling blev administreret i 28- eller 21-dages cyklusser for hhv. enfortumab vedotin og kemoterapi.</p> <p>Radiologiske undersøgelser blev foretaget ved baseline og derpå hver 8. uge. Undersøgelserne fortsatte indtil radiologisk progression, indtil ophørskriterier blev mødt eller indtil studiets afslutning. Patienter, som ophørte behandling, blev fortsat scannet hver 8. uge indtil progression eller igangsættelse af anden onkologisk behandling. Scintigrafi blev foretaget ved screening og derpå hver 8. uge hos positive patienter. Hjernescanninger blev foretaget på klinisk indikation ved baseline og i det videre forløb.</p> <p>Der er data fra to data cut:</p> <p>Den 15. juli 2020, hvori der er 11,1 måneders median opfølgning. Al effekt- og sikkerhedsdata i vurderingsrapporten stammer fra dette datasæt, medmindre andet angives.</p> <p>Den 30. juli 2021, hvori der er 23,75 måneders median opfølgning. Heri er kun data for OS og PFS. Resultater fra datasættet præsenteres som supplerende information i afsnit 2.4.3 og 2.4.4.</p>
Endepunkter	Det primære endepunkt var overlevelse (OS). Sekundære endepunkter inkluderede progressionsfri overlevelse (PFS), objektiv responsrate (ORR), varighed af respons (DoR), <i>disease control</i>



**EV-301
(NCT03474107)**

rate helbredsrelateret livskvalitet samt sikkerhed, herunder uønskede hændelser og behandlingsophør grundet uønskede hændelser.

Analysemetode

Analysen er foretaget i henhold til ITT-princippet. Kaplan-Meier-estimatoren blev anvendt til at estimere OS, PFS og DoR, og en stratificeret *log-rank*-test blev anvendt i sammenligningerne mellem intervention og komparator. En stratificeret *Cox proportional hazards*-model blev anvendt til at estimere HR for OS og PFS.

Subgruppe-analyser

A priori-subgruppeanalyser inkluderede følgende: alder, køn, geografisk region, ECOG-performance status score, præselektede kemoterapeutisk behandling m.m.

9.2 Uønskede hændelser uanset alvorlighed

Tabel 29. Uønskede hændelser observeret i EV-301

	Den samlede sikkerhedspopulation		Sikkerhedspopulation for subgruppen præselektet til vinflunin	
	Enfortumab vedotin (n = 296) n (%)	Kemoterapi (n = 291) n (%)	Enfortumab vedotin (n = 71) n (%)	Vinflunin (n = 75) n (%)
Alle uønskede hændelser ¹	278 (93,9)	267 (91,8)	████	████
Alopecia	134 (45,3)	106 (36,4)	████	████
Perifer sensorisk neuropati	100 (33,8)	62 (21,3)	████	████
Pruritus	95 (32,1)	13 (4,5)	████	████
Udmattelse	92 (31,1)	66 (22,7)	████	████
Nedsat appetit	91 (30,7)	68 (23,4)	████	████
Diarré	72 (24,3)	48 (16,5)	████	████
Dysgeusi	72 (24,3)	21 (7,2)	████	████
Kvalme	67 (22,6)	63 (21,6)	████	████
Makulopapulært eksem	48 (16,2)	5 (1,7)	████	████



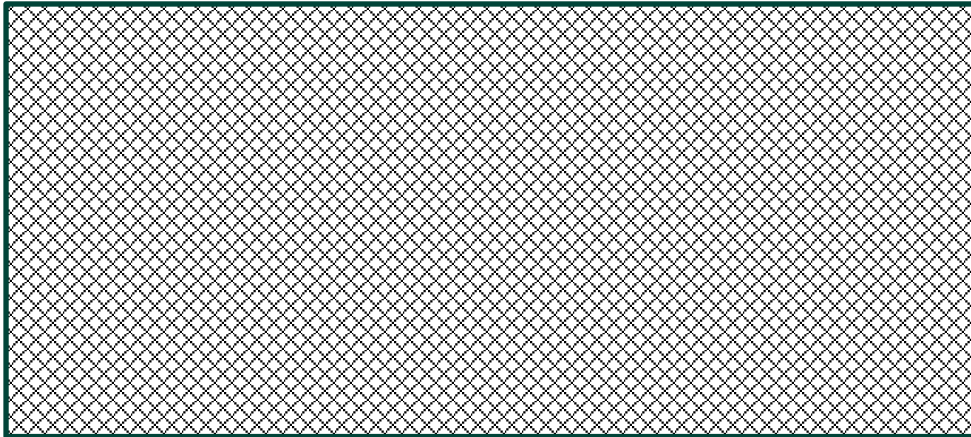
	Den samlede sikkerhedspopulation		Sikkerhedspopulation for subgruppen præselekeret til vinflunin	
Eksem	45 (15,2)	11 (3,8)	████	████
Xerosis	42 (14,2)	2 (0,7)	████	████
Obstipation	37 (12,5)	48 (16,5)	████	████
Vægttab	35 (11,8)	11 (3,8)	████	████
Anæmi	34 (11,5)	59 (20,3)	████	████
Asteni	31 (10,5)	32 (11,0)	████	████
Nedsat antal neutrofile	32 (11,0)	49 (16,8)	████	████
Opkast	26 (8,8)	31 (10,7)	████	████
Nedsat antal hvide blodlegemer	16 (5,4)	31 (10,7)	████	████
Tåreflåd	IR	IR	████	████
Mavesmerter	IR	IR	████	████
Xerostomi	IR	IR	████	████
Forninget almen tilstand	IR	IR	████	████
Feber	IR	IR	████	████
Conjunktivitis	IR	IR	████	████
Rygsmarter	IR	IR	████	████
Muskelsmerter	IR	IR	████	████
Perifer neuropati	IR	IR	████	████
Psykiatrisk lidelse	IR	IR	████	████

Estimer for sikkerhed er baseret på data fra patienter, der har modtaget mindst én dosis af intervention eller komparator. Tabellen viser behandlingsrelaterede hændelser uanset grad. ¹ For ITT-populationen vises hændelser, som er *treatment-related*, mens der for gruppen præselekeret til vinflunin vises hændelser, som er *treatment-emergent*. Der er kun medtaget hændelser, som er forekommet hos $\geq 10\%$ af patienterne i mindst én af behandlingsarmene.

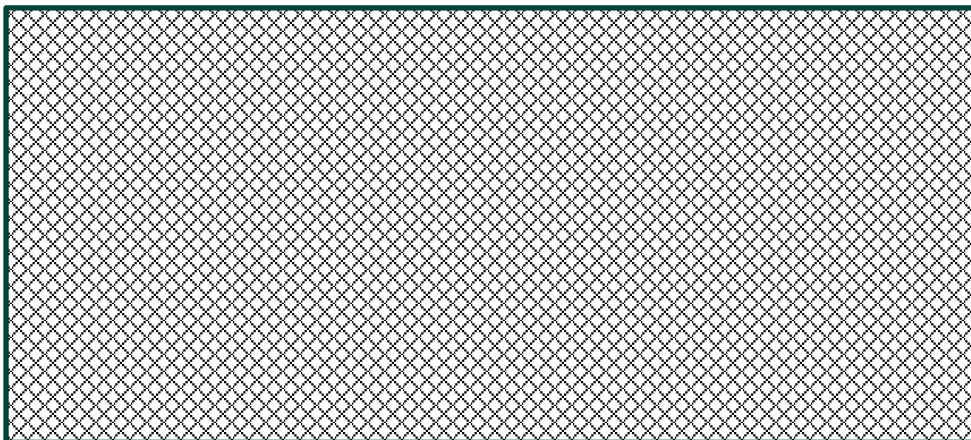


9.3 Figurer vedrørende proportionale hazards

9.3.1 Samlet overlevelse



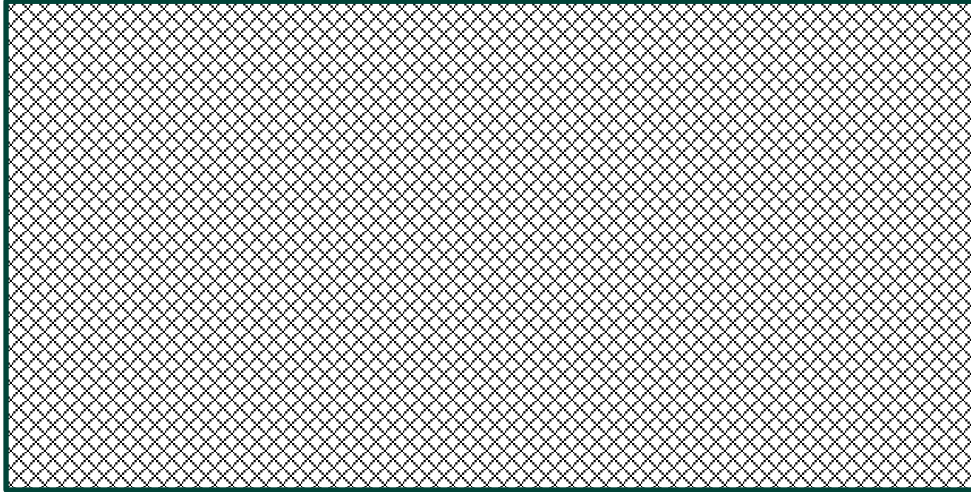
Figur 14. Log kumulative hazard plots for OS EV-301-studiet, (a) ITT-population, (b) patienter præselekeret til vinflunin



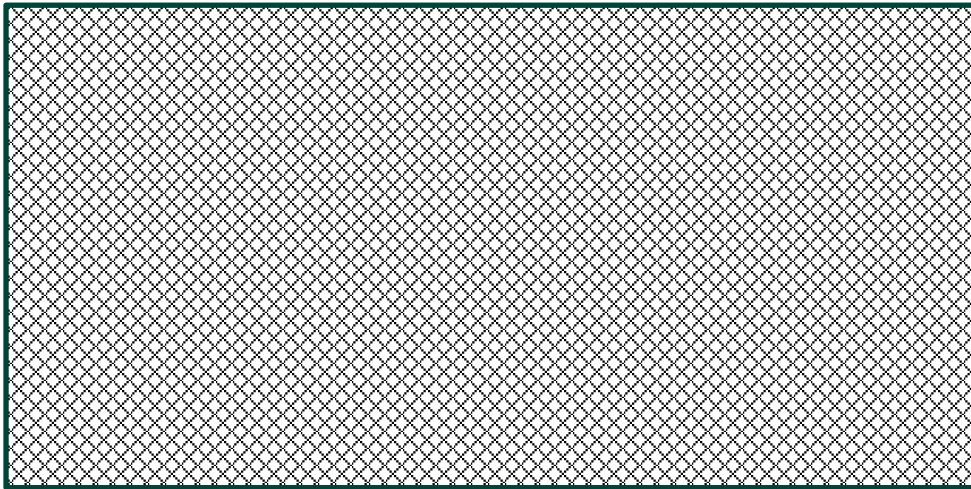
Figur 15. Schoenfeld residual plots for OS EV-301-studiet, (a) ITT-population, (b) patienter præselekeret til vinflunin



9.3.2 Progressionsfri overlevelse



Figur 16. Log kumulative hazard plots for PFS EV-301-studiet, (a) ITT-population, (b) patienter præselekeret til vinflunin

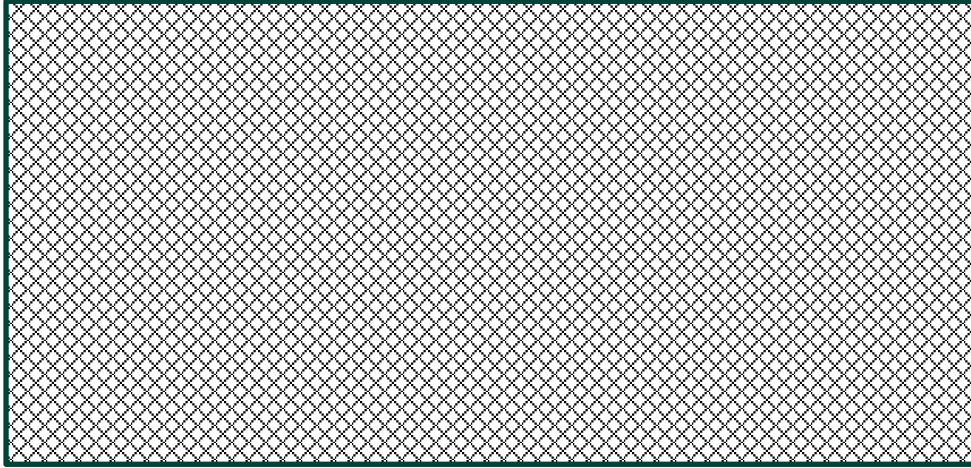


Figur 17. Schoenfeld residual plots for PFS EV-301-studiet, (a) ITT-population, (b) patienter præselekeret til vinflunin



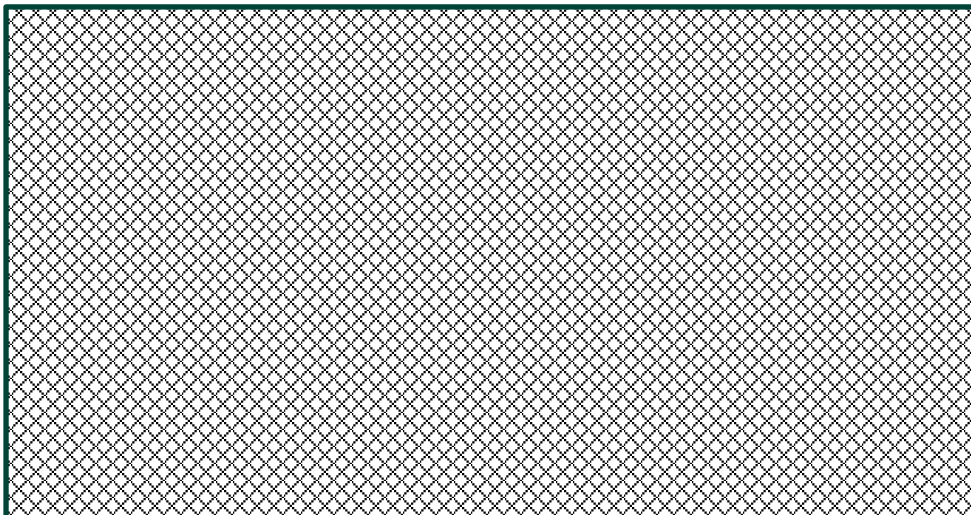
9.4 Ekstrapolerede funktioner

9.4.1 Samlet overlevelse



Figur 18. Samlet overlevelse (OS) i EV-301-studiet, patienter præselekeret til vinflunin, (a) enfortumab vedotin, (b) vinflunin

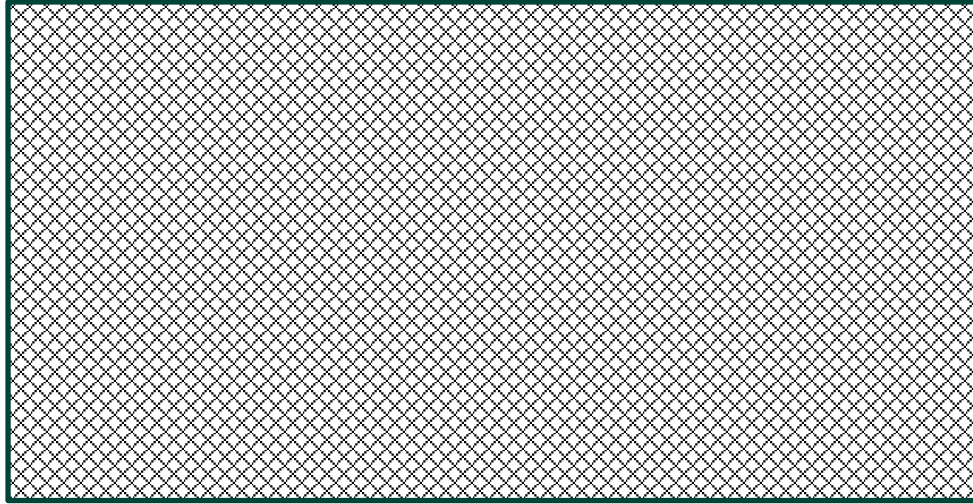
9.4.2 Progressionsfri overlevelse



Figur 19. Progressionsfri overlevelse (PFS) i EV-301-studiet, patienter præselekeret til vinflunin, (a) enfortumab vedotin, (b) vinflunin



9.4.3 Behandlingslængde (*duration of treatment, DoT*)



Figur 20. *Duration of treatment (DoT)* i EV-301-studiet, patienter præselekeret til vinflunin, (a) enfortumab vedotin, (b) vinflunin

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

9.5.1 Samlet overlevelse

Tabel 30. *Akaike information criterion (AIC)* og *Bayesian information criterion (BIC)*, samlet overlevelse (OS), datagrundlag EV-301 patienter præselekeret til vinflunin

Distribution	Enfortumab vedotin		Vinflunin	
	AIC	BIC	AIC	BIC
Ekspontiel	XXXX	XXXX	XXXX	XXXX
Weibull	XXXX	XXXX	XXXX	XXXX
Log-logistisk	XXXX	XXXX	XXXX	XXXX
Log-normal	XXXX	XXXX	XXXX	XXXX
Gompertz	XXXX	XXXX	XXXX	XXXX
Generaliseret gamma	XXXX	XXXX	XXXX	XXXX



9.5.2 Progressionsfri overlevelse

Tabel 31. Akaike information criterion (AIC) og Bayesian information criterion (BIC), progressionsfri overlevelse (PFS), datagrundlag EV-301 patienter præselekeret til vinflunin

Distribution	Enfortumab vedotin		Vinflunin	
	AIC	BIC	AIC	BIC
Eksponentiel	XXXX	XXXX	XXXX	XXXX
Weibull	XXXX	XXXX	XXXX	XXXX
Log-logistisk	XXXX	XXXX	XXXX	XXXX
Log-normal	XXXX	XXXX	XXXX	XXXX
Gompertz	XXXX	XXXX	XXXX	XXXX
Generaliseret gamma	XXXX	XXXX	XXXX	XXXX

9.5.3 Behandlingslængde (*duration of treatment, DoT*)

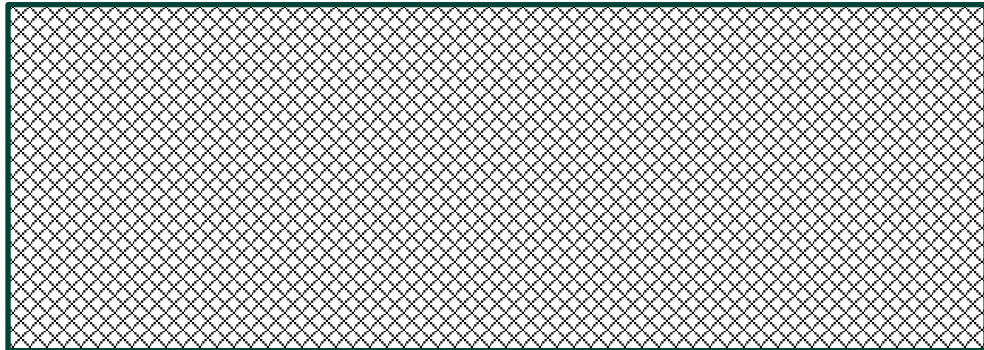
Tabel 32. Akaike information criterion (AIC) og Bayesian information criterion (BIC), *duration of treatment (DoT)*, datagrundlag EV-301 patienter præselekeret til vinflunin

Distribution	Enfortumab vedotin		Vinflunin	
	AIC	BIC	AIC	BIC
Eksponentiel	XXXX	XXXX	XXXX	XXXX
Weibull	XXXX	XXXX	XXXX	XXXX
Log-logistisk	XXXX	XXXX	XXXX	XXXX
Log-normal	XXXX	XXXX	XXXX	XXXX
Gompertz	XXXX	XXXX	XXXX	XXXX
Generaliseret gamma	XXXX	XXXX	XXXX	XXXX



9.6 *Smoothed* hazard plots

9.6.1 Samlet overlevelse

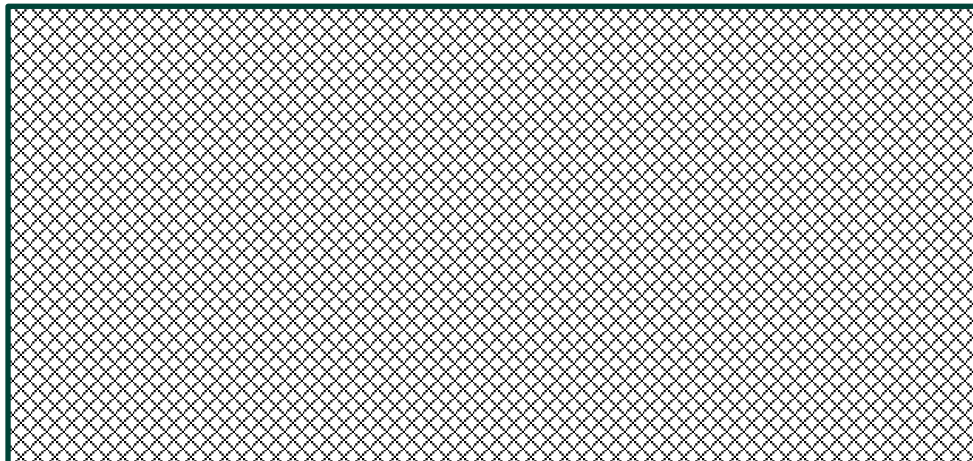


Figur 21. Smoothed hazard plots, samlet overlevelse (OS), enfortumab vedotin (EV) og vinflunin (V), datagrundlag EV-301-patienter præselekeret til vinflunin

9.6.2 Progressionsfri overlevelse

Ikke tilgængeligt.

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



Figur 22. Besvarelser af EQ-5D-5L-spørgeskema, EV-301-studiet, ITT-population



Tabel 33. Responsrater for EQ-5D VAS, EV-301-studiet, patienter præselekeret til vinflunin

Besøg	EV, n/N (%)	V, n/N (%)
Studiestart	XXXX	XXXX
Uge 1	XXXX	XXXX
Uge 2	XXXX	XXXX
Uge 3	XXXX	XXXX
Uge 4	XXXX	XXXX
Uge 5	XXXX	XXXX
Uge 6	XXXX	XXXX
Uge 7	XXXX	XXXX
Uge 8	XXXX	XXXX
Uge 9	XXXX	XXXX
Uge 10	XXXX	XXXX
Uge 11	XXXX	XXXX
Uge 12	XXXX	XXXX
Uge 24	XXXX	XXXX
Uge 36	XXXX	XXXX
Uge 48	XXXX	XXXX
Uge 60	XXXX	XXXX
Uge 72	XXXX	XXXX
Besøg ved behandlingsophør	XXXX	XXXX
Follow-up besøg efter 30 dage	XXXX	XXXX



9.8 Probabilistisk følsomhedsanalyse

Tabel 34. Parametre inkluderet i probabilistisk følsomhedsanalyse

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

Medicinrådets sekretariat

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

+ 45 70 10 36 00
medicinraadet@medicinraadet.dk

www.medicinraadet.dk