

Medicinrådets vurdering af mirvetuximabsoravtansin til behandling af kræft i æggestokkene

*Voksne patienter med folatreceptor-alfa
(FR α)-positiv, platinresistent, høj-grads serøs
(HGSC), epitelial ovarie-, æggeleder- eller primær
peritonealcancer, der har modtaget et til tre
tidligere systemiske behandlingsregimer*

Vur



Dokumentoplysninger

Godkendt 17. december 2025

Ikrafttrædelsesdato 17. december 2025

Dokumentnummer 226572

Versionsnummer 1.0

Sagsoplysninger

Lægemiddel Mirvetuximabsoravtansin (Elahere)

Indikation Mirvetuximabsoravtansin (Elahere) som monoterapi er indiceret til behandling af voksne patienter med folatreceptor-alfa (FR α)-positiv, platinresistent, høj-grads serøs, epitelial ovarie-, æggeleder- eller primær peritonealcancer, der har modtaget et til tre tidligere systemiske behandlingsregimer

Lægemiddelfirma Abbvie

ATC-kode L01FX26

Sagsbehandling

Proces 18-ugers proces

Anmodning modtaget fra ansøger 20. december 2024

Aftalt ansøgningstidspunkt og opstart af sagsbehandlingstiden 2. juni 2025

Udkast til rapport sendt til Amgros og virksomheden 19. september 2025

Rådets anbefaling 17. december 2025

Sagsbehandlingstid (opgjort i arbejdsdage) 18 uger (90 arbejdsdage)
Der har været clock-stop i sagen fra 26. september – 4. december 2025

Fagudvalg Fagudvalget vedrørende gynækologisk kræft



© Medicinrådet, 2025
Publikationen kan frit refereres
med tydelig kildeangivelse.

Sprog: dansk
Format: pdf
Udgivet af Medicinrådet, 18. december 2025



Opsummering

Om Medicinrådets vurdering

Medicinrådet har vurderet mirvetuximabsoravtansin til behandling af voksne patienter med folatreceptor-alfa (FR α)-positiv, platinresistent, høj-grads serøs, epitelial ovarie-, æggeleder- eller primær peritonealcancer (videre omtalt som kræft i æggestokkene), der har modtaget et til tre tidligere systemiske behandlingsregimer.

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

Avanceret kræft i æggestokkene

Hvert år diagnosticeres ca. 450-550 patienter i Danmark med kræft i æggestokkene, og diagnosen udgør ca. 2,8 % af alle kræfttilfælde blandt kvinder. Medianalderen for diagnositidspunktet er 70 år, og gennemsnittet er 67 år. Patienter med sygdom i stadium III og IV har en 5-års overlevelse på hhv. 44 og 19 % [1].

Der er årligt ca. 50 patienter med høj-grads serøst karcinom (HGSC), høj ekspresion af FR α , som udvikler platinresistent sygdom og er egnet til yderligere systemisk behandling. Disse patienter er potentielt kandidater til mirvetuximabsoravtansin.

Mirvetuximabsoravtansin

Mirvetuximabsoravtansin er et antistof-lægemiddel-konjugat (ADC), som består af et monoklonalt anti-FR α -antistof, der er bundet til et cytotoxisk anti-tubulin-middel (DM4). Antistoffet binder til celler, herunder kræftceller, der udtrykker FR α . Herefter internaliseres det i cellerne, og det cytotoxiske stof DM4 afkobles fra antistoffet og udøver sin cytotoxiske effekt på cellernes mikrotubuli.

Den anbefalede startdosis er 6 mg/kg justeret ideal legemsvægt (AIBW), administreret én gang hver 3. uge som i.v. infusion indtil sygdomsprogression eller uacceptabel toksicitet (se afsnit 1.3).

Nuværende behandling i Danmark

Patienter med avanceret kræft i æggestokkene tilbydes kirurgi, såfremt det er muligt, efterfulgt af carboplatin i kombination med et taxan samt vedligeholdelsesbehandling (PARP-hæmmer og/eller bevacizumab) afhængigt af forskellige faktorer som HRD- og BRCA-status. Patienter med recidiverende platinsensitiv sygdom kan genbehandles med platinbaseret kemoterapi, mens patienter med platinresistent sygdom kan tilbydes liposomalt doxorubicin, paclitaxel, topotecan, gemcitabin eller trabectedin, der betragtes som ligeværdige behandlinger. Ved behandling af platinresistent recidiv kan egnede patienter tilbydes bevacizumab som tillægs- og vedligeholdelsesbehandling til kemoterapi, herunder patienter som tidligere har modtaget bevacizumabbehandling.



Effekt og sikkerhed

Vurderingen er baseret på data fra MIRASOL, som er et randomiseret, open-label, fase III-forsøg med to arme. I alt blev 453 patienter med høj FR α -ekspression, platinresistent æggestokkræft randomiseret 1:1 til at modtage enten mirvetuximabsoravtansin eller 'investigators choice' kemoterapi (pegyleret liposomal doxorubicin 'PLD', paclitaxel eller topotecan), hvilket overordnet svarer til dansk praksis (se afsnit 2.3.3). Ved seneste data cut-off (DCO) efter en median opfølgningstid på 30,5 mdr. for OS var 339 (75 %) af patienterne i den samlede ITT-populationen døde.

I Tabel A præsenteres centrale estimater for effekt og sikkerhed fra MIRASOL.

Tabel A. Centrale resultater for effekt og sikkerhed fra MIRASOL

Effektmål	Mirvetuximab-soravtansin (N = 227)	Kemoterapi (N = 226)	Resultat
OS, median og HR (95 % CI)	16,9 mdr. (14,4; 19,8)	13,3 mdr. (11,4; 15,2)	HR: 0,68 (0,54; 0,84)
PFS, median og HR (95 % CI)	5,6 mdr. (4,3; 5,9)	4 mdr. (2,9; 4,5)	HR: 0,63 (0,51; 0,79)
Sikkerhed	N = 218	N = 207	
Andel med grad ≥ 3 AEs, n (%)	97 (44%)	113 (55%)	-
Andel med SAE, n (%)	55 (25%)	69 (33%)	-
Andel med dosisreduktion, n (%)	77 (35%)	50 (24%)	-

Den primære usikkerhed er et potentielt bias i forhold til afvigelse fra de allokerede interventioner. I alt tilbagetrak 8 patienter i mirvetuximab-armen samtykke sammenlignet med 26 i kemoterapi-armen (hvoraf 14 tilbagetrak samtykke før behandlingsstart). Dette giver sandsynligvis ophav til informativ censurering og skaber usikkerhed om resultaterne for PFS og OS. Om og i hvilken retning, censureringen påvirker resultaterne, er ukendt (se afsnit 2.6).

Omkostningseffektivitet

Medicinerådets hovedanalyse er en *cost-utility*-analyse baseret på en *partitioned survival*-model, som tager udgangspunkt i effektdata for OS og PFS fra MIRASOL-studiet. Analysen anvender behandlingsspecifikke nytteværdier, estimeret på baggrund af EQ-5D-5L-data fra MIRASOL-studiet, der er justeret med danske præferencevægte.

Analysens antagelser er justeret, så den bedst muligt afspejler dansk klinisk praksis.

Resultatet af Medicinerådets hovedanalyse viser, at de inkrementelle omkostninger mellem mirvetuximabsoravtansin og kemoterapi er ca. [REDACTED] kr., mens QALY-gevinsten er ca. 0,4 QALY. Det svarer til en inkrementel omkostningseffektivitetsratio (ICER) på ca. [REDACTED] kr. pr. QALY. Resultaterne er præsenteret i Tabel A.



Resultaterne er behæftet med usikkerhed. Det omfatter særligt forskelle i helbredsrelateret livskvalitet og dermed de modellerede nytteværdier mellem behandlingerne. Usikkerheden har betydning for den estimerede QALY-gevinst, og selv små absolutte forskelle i QALY-gevinst har forholdsvis stor betydning for ICER'en. I en følsomhedsanalyse, hvor den helbredsrelaterede livskvalitet antages at være ens for begge behandlinger, stiger ICER'en med ca. [redacted] kr. til [redacted] kr.

Mirvetuximabsoravtansin doseres vægtbaseret, og som udgangspunkt forventes det ikke, at hætteglas kan deles mellem flere patienter. Spild må derfor forventes. Da lægemiddelomkostningerne til mirvetuximabsoravtansin er væsentligt højere end til kemoterapi, har det stor betydning for de inkrementelle omkostninger, om der indregnes lægemiddelspild i analysen. En følsomhedsanalyse viser, at hvis det var muligt at dele hætteglas og dermed helt undgå spild, falder ICER'en med ca. [redacted] kr. til godt [redacted] kr.

Tabel B. Resultatet af Medicinrådets sundhedsøkonomiske hovedanalyse, diskonterede tal

	Mirvetuximab	Kemoterapi	Forskel
Totale omkostninger	██████████	██████████	██████████
Totale leveår	██████████	██████████	██████████
Totale QALY	1,4	0,9	0,4
Forskel i omkostninger pr. vundet leveår			
		Beregnet med AIP: 1.591.472	
		Beregnet med SAIP: ██████████	
Forskel i omkostninger pr. vundet QALY (ICER)			
		Beregnet med AIP: 1.790.727	
		Beregnet med SAIP: ██████████	

Budgetkonsekvenser

Medicinrådet anslår, at der vil være 50 nye patienter årligt, som forventes være kandidater til behandling med mirvetuximab. Det resulterer i budgetkonsekvenser på ca. [redacted] kr. årligt. I de første år efter evt. introduktion af behandlingen forventes budgetkonsekvenserne at være ca. 50 % højere, da et antal nuværende (prævalente) patienter vil være kandidater til behandlingen.



Indholdsfortegnelse

1.	Baggrund	11
1.1	Om vurderingen	11
1.2	Kræft i æggestokkene	11
1.3	Mirvetuximabsoravtansin	12
1.4	Nuværende behandling	13
2.	Effekt og sikkerhed	13
2.1	Litteratursøgning.....	13
2.2	Kliniske studier.....	14
2.2.1	MIRASOL	14
2.3	Population, intervention, komparator og effektmål.....	15
2.3.1	Population.....	15
2.3.2	Intervention	17
2.3.3	Komparator	18
2.3.4	Effektmål	18
2.4	Sammenligning af effekt	19
2.4.1	Analysemetode for sammenligning af effekt.....	19
2.4.2	Oversigt over effektestimater	19
2.4.3	Progressionsfri overlevelse (PFS)	19
2.4.4	Overlevelse (OS).....	23
2.4.5	Objektiv responsrate (ORR)	26
2.4.6	Livskvalitet målt med EORTC QLQ-C30 og EQ-5D VAS.....	27
2.5	Sammenligning af sikkerhed	29
2.6	Usikkerheder i datagrundlaget for klinisk effekt og sikkerhed	33
3.	Sundhedsøkonomisk analyse.....	34
3.1	Analyseperspektiv.....	34
3.2	Model.....	34
3.3	Opgørelse af helbredsrelateret livskvalitet.....	36
3.3.1	Nyttefald fra uønskede hændelser	38
3.4	Omkostninger	40
3.4.1	Lægemiddelomkostninger	40
3.4.2	Administrationsomkostninger	42
3.4.3	Monitoreringsomkostninger	43
3.4.4	Bivirkningsomkostninger	43
3.4.5	Efterfølgende behandlinger	45
3.4.6	Patientomkostninger	47
3.4.7	Omkostninger til palliativ indsats.....	47
3.4.8	Omkostninger til FRα-test.....	47
3.5	Opsummering af ændringer fra ansøgers analyse til Medicinrådets hovedanalyse	48



3.6	Resultater.....	50
3.6.1	Resultat af Medicinrådets hovedanalyse.....	50
3.6.2	Medicinrådets følsomhedsanalyser.....	51
4.	Budgetkonsekvenser	53
4.1	Estimat af patientantal og markedsandel	53
4.2	Resultat af budgetkonsekvensanalysen.....	54
5.	Diskussion.....	54
6.	Referencer	56
7.	Sammensætning af fagudvalg.....	59
8.	Versionslog	60
9.	Bilag.....	61
9.1	Studiedesign – MIRASOL.....	61
9.2	Efterfølgende behandling i MIRASOL.....	63
9.3	Subgruppeanalyser – PFS.....	64
9.4	Subgruppeanalyser – OS	64
9.5	Probabilistisk følsomhedsanalyse	66



Om Medicinrådets anbefalinger

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

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

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

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

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

Forpersonen for fagudvalget fremlægger sammen med sekretariatet rapporten for Rådet.

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

Læs mere om Medicinrådets proces og metode for vurdering af nye lægemidler på www.medicinraadet.dk. Se fagudvalgets sammensætning på side 59.



Begreber og forkortelser

AE:	<i>Adverse event (uønsket hændelse)</i>
AIBW:	<i>Adjusted ideal body weight (justeret ideal legemsvægt)</i>
BSA:	<i>Body surface area (legemsoverflade)</i>
BRCA:	<i>BReast CAncer gene</i>
CTCAE:	<i>Common Terminology Criteria for Adverse Events version (National Cancer Institute)</i>
DCO:	<i>Data cut-off</i>
DoT:	<i>Behandlingsvarighed (Duration of treatment)</i>
ECOG PS:	<i>Eastern Cooperative Oncology Group Performance Status</i>
EMA:	<i>Det Europæiske Lægemiddelagentur (European Medicines Agency)</i>
EPAR:	<i>European Public Assessment Report</i>
EORTC:	<i>European Organisation for Research and Treatment of Cancer</i>
FIGO:	<i>Fédération Internationale de Gynécologie et d'Obstétrique (system til stadieinddeling)</i>
FRα:	<i>Folatreceptor-alfa</i>
HR:	<i>Hazard ratio</i>
HRD:	<i>Homologous recombination deficiency</i>
HGSC:	<i>Høj-grads serøst karcinom</i>
ITT:	<i>Intention-to-treat</i>
MMRM:	<i>Mixed model for repeated measures</i>
ORR:	<i>Objektiv responsrate</i>
OS:	<i>Samlet overlevelse (Overall Survival)</i>
PICO:	<i>Population, intervention, komparator og effektmål (Population, Intervention, Comparator and Outcome)</i>
PLD:	<i>Pegylated liposomal doxorubicin</i>



PARP:	<i>Poly-ADP ribose polymerase</i>
PFS:	Progressionsfri overlevelse (<i>Progression Free Survival</i>)
RECIST:	<i>Response Evaluation Criteria in Solid Tumors</i>
RCT:	Randomiseret kontrolleret studie (<i>Randomised Controlled Trial</i>)
SD:	<i>Standard deviation</i> (standardafvigelse)
SAE:	<i>Serious adverse event</i> (alvorlig uønsket hændelse)
SE:	<i>Standard error</i> (standardfejl)
SmPC:	<i>Summary of product characteristics</i> (produktresumé)



1. Baggrund

1.1 Om vurderingen

Medicinrådet har vurderet mirvetuximabsoravtansin til behandling af voksne patienter med folatreceptor-alfa (FR α)-positiv, platinresistent, høj-grads serøs (HGSC), epitelial ovarie-, æggeleder- eller primær peritonealcancer (videre omtalt som kræft i æggestokkene), der har modtaget et til tre tidligere systemiske behandlingsregimer

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

Abbvie fik markedsføringstilladelse til indikationen i Europa den 14. november 2024.

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

1.2 Kræft i æggestokkene

Kræft i æggestokkene er den fjerde hyppigste kræftdødsårsag hos kvinder i Danmark. Der diagnosticeres omkring 550 nye tilfælde om året, og i 2021 levede ca. 4.950 kvinder med sygdommen [2]. Omkring 90 % af tilfældene er epiteliale karcinomer, og heraf er størstedelen af typen HGSC. I årene 2020 til 2022 blev 308-333 patienter pr. år diagnosticeret med HGSC [1].

Kræft i æggestokkene udgør i alt 2,8 % af alle kræfttilfælde hos kvinder, og livstidsrisikoen for at udvikle sygdommen er ca. 2 % [1,2]. Medianalder for diagnosen er 70 år og gennemsnittet er 67 år [3]. Overlevelsen er afhængig af alder ved diagnosen samt sygdomsstadiet (FIGO-stadium, herfra blot benævnt stadium). 5-års overlevelseshæfter for stadium I, II, III og IV er for danske patienter opgjort til henholdsvis 91, 64, 44 og 19 % [1]. Tidlige stadier af sygdommen er ofte asymptomatiske på grund af æggestokkenes frie beliggenhed i det lille bækken. Således har ca. 70 % af patienter med kræft i æggestokkene på diagnosetidspunktet lokal spredning eller avanceret sygdom (stadium III-IV) [1].

Mutationer i BRCA 1- eller 2-genet er en væsentlig arvelig risikofaktor for udviklingen af kræft i æggestokkene. Patienter med BRCA1/2-mutation har generelt en bedre prognose end patienter med BRCA-vildtype (-wt), fordi mutationerne er forbundet med bedre respons på både platinbaseret kemoterapi og PARP-hæmmere [4–6]. Ved kræft i æggestokkene er der tilfælde, hvor tumorcellerne ikke er i stand til at reparere DNA-skader, dette betegnes som HRD⁺ kræftsygdom [6–10].

FR α er et membranprotein, der medierer optagelsen af folat og som er overudtrykt i en række epitelial kræftformer, herunder ovariecancer. Høj ekspression af FR α er typisk begrænset til tumorceller, mens normalvæv kun udviser lav eller ingen ekspression.



I høj-grads serøse ovarietumorer ses FR α -ekspression i op mod 80–90 % af tilfældene. Det er uklart om receptoren spiller en væsentlig rolle i udvikling af resistensmekanismer, men der er evidens som tyder på, at høj ekspression af FR α er en negativ prognostisk faktor ved kræft i æggestokkene [11–16]. Ud af de ca. 320 patienter, der årligt diagnosticeres med HGSC er det skønsmæssigt ca. 160 (50 %) som udvikler platinresistent sygdom og fortsat er egnede til yderligere systemisk behandling. Af disse har ca. 32 % høj ekspression af FR α svarende til EMA-indikationen (baseret på data fra patienter screenet til MIRASOL – se afsnit **Fejl! Henvisningskilde ikke fundet.** og 2.2.1). Der vil derfor årligt vil være omkring 50 patienter som er kandidater til behandling med mirvetuximabsoravtansin.

1.3 Mirvetuximabsoravtansin

Mirvetuximabsoravtansin er et antistof-lægemiddel-konjugat (ADC) med handelsnavnet Elahere og er godkendt til følgende indikation [17]:

Mirvetuximabsoravtansin som monoterapi er indiceret til behandling af voksne patienter med folatreceptor-alfa (FR α)-positiv, platinresistent, høj-grads serøs, epitelial ovarie-, æggeleder- eller primær peritonealcancer, der har modtaget et til tre tidligere systemiske behandlingsregimer (se pkt. 4.2).

‘Pkt. 4.2’ henviser til en paragraf vedrørende patientudvælgelse:

Egnede patienter skal have FR α tumor-status defineret ≥ 75 % levedygtige tumorceller vist ved moderat (2+) og/eller kraftig (3+) membranfarvning ved immunhistokemi (IHC) vurderet ved hjælp af CE-mærket in vitro-diagnostik (IVD) med tilsvarende tilsigtet formål. Hvis der ikke er en CE-mærket IVD tilgængelig, bør en valideret alternativ test anvendes.

Den anbefalede startdosis er 6 mg/kg justeret ideal legemsvægt (AIBW) administreret én gang hver 3. uge som i.v. infusion indtil sygdomsprogression eller uacceptabel toksicitet. Følgende metode anvendes til beregning af AIBW:

$$\begin{aligned} \text{AIBW} &= \text{Ideal legemsvægt (IBW [kg])} + 0,4 \times (\text{faktisk vægt [kg]} - \text{IBW}) \\ \text{IBW for kvinder [kg]} &= 0,9 \times \text{højde [cm]} - 92 \end{aligned}$$

For en kvindelig patient, der er 165 cm høj og vejer 80 kg:

Først beregnes IBW:	$\text{IBW} = 0,9 \times 165 - 92 = 56,5 \text{ kg}$
Derefter beregnes AIBW:	$\text{AIBW} = 56,5 + 0,4 \times (80 - 56,5) = 65,9 \text{ kg}$

Der kan være udfordringer forbundet med implementering af AIBW-baseret dosering i ordinationssystemerne.

Mirvetuximabsoravtansin består af et monoklonalt anti-FR α -antistof der er bundet til et cytotoxisk anti-tubulin-middel (DM4/soravtansin).



Antistoffet binder til celler, herunder kræftceller, der udtrykker FR α . Herefter internaliseres det i cellen, og det cytotoxiske stof DM4 afkobles fra antistoffet.

EMA har tildelt mirvetuximabsoravtansin orphan drug-betegnelsen [17] .

1.4 Nuværende behandling

Nydiagnosticerede patienter med avanceret kræft i æggestokkene vil blive tilbudt kirurgi, hvis det vurderes at være muligt. Derefter tilbydes op til 6 serier af kombinationskemoterapi med carboplatin og taxan (uanset om patienterne er blevet opereret forudgående) [20]. Vedligeholdelsesbehandling med en PARP-hæmmer og/eller bevacizumab tilbydes efterfølgende afhængigt af forskellige faktorer som HRD- og BRCA-status. Efterfølgende systemisk recidivbehandling afhænger af behandlingsfrit interval, respons på tidligere behandling, bivirkninger, patientpræferencer mm. Overordnet kan patienterne inddeles i to grupper afhængigt af om genbehandling med platinbaseret er en mulighed eller ej. Egnede platinsensitive patienter genbehandles. Patienter, for hvem genbehandling med platinbaseret kemoterapi ikke er en mulighed, kan tilbydes pegyleret liposomalt doxorubicin, paclitaxel, topotecan, gemcitabin eller trabectedin, der betragtes som ligeværdige behandlinger. Ved behandling af platinresistent recidiv kan egnede patienter tilbydes bevacizumab som konkomitant og vedligeholdelsesbehandling til kemoterapi, herunder som genbehandling.

2. Effekt og sikkerhed

2.1 Litteratursøgning

Ansøger har ikke foretaget en litteratursøgning, da MIRASOL er det eneste studie med en direkte sammenligning mellem mirvetuximabsoravtansin og kemoterapi i patienter med æggestokkræft og FR α -ekspression opgjort som moderat eller kraftig IHC-farvning i ≥ 75 % af tumorcellerne. Der findes et studie (FORWARD 1) i en tilsvarende population, men som inkluderede patienter på baggrund af en lavere FR α -tærskelværdi (ekspression i ≥ 50 % af tumorcellerne) [18]. Effektestimater fra dette studie indgår ikke i ansøgningen eller i den sundhedsøkonomiske analyse, men gennemgås kort i rapportens diskussion (afsnit 0).

I ansøgningen er der anvendt data, som findes i EPAR [17], i artikelformat (MIRASOL) [19] samt Abbvies data-on-file.



2.2 Kliniske studier

2.2.1 MIRASOL

MIRASOL er et multicenter, konfirmatorisk, *open-label*, randomiseret fase 3-forsøg, designet til at evaluere effekt og sikkerhed af mirvetuximabsoravtansin som førstelinjebehandling til patienter med folatreceptor-alfa (FR α)-positiv, platinresistent, høj-grads serøs, epitaliel ovarie-, æggeleder- eller primær peritonealcancer [17,19].

Studiet inkluderede patienter, der har modtaget et til tre tidligere systemiske behandlingsregimer og med høj FR α -ekspression i tumorvæv (≥ 75 % af cellerne udviste moderat eller kraftig IHC-farvning). Patienterne blev randomiseret 1:1 til at modtage enten mirvetuximabsoravtansin eller kemoterapi. Mirvetuximabsoravtansin blev givet i.v. i en dosis på 6 mg/kg justeret idealvægt hver 3. uge (se afsnit 2.3.20). I kontrolgruppen modtog patienterne behandling med kemoterapi i form af paclitaxel, pegyleret liposomal doxorubicin eller topotecan iht. investigators valg (se afsnit 2.3.3).

Vigtige inklusionskriterier var en bekræftet diagnose af platinresistent ovariecancer, HGSC, 1-3 tidligere systemiske kræftbehandlinger, med dokumenteret progression af sygdom under eller umiddelbart efter behandling med et platinbaseret regime (≤ 6 mdr. efter sidste administration), målbar sygdom iht. RECIST-kriterier v1.1 og ECOG-performance status score 0 eller 1. Patienter som kun havde fået ét tidligere platinbaseret regime skulle have fået mindst fire serier. Vigtige eksklusionskriterier var primær platin-refraktær sygdom defineret som progression < 3 mdr. efter første behandlingsregime med platinbaseret kemoterapi og kun gældende for patienter der kun havde modtaget én tidligere systemisk behandling. Øvrige eksklusionskriterier var anden alvorlig sygdom eller klinisk relevant aktiv infektion, patienter med allerede eksisterende perifer neuropati højere end grad 1 ifølge CTCAE v.5, patienter med kroniske hornhindelidelser, tidligere hornhindetransplantation eller aktiv øjensygdom, der kræver løbende behandling eller monitorering.

Det primære endepunkt i MIRASOL-studiet var progressionsfri overlevelse (PFS) vurderet af investigator. Vigtige sekundære effektmål inkluderede objektivi respons, samlet overlevelse (OS) og patientrapporterede effektmål, herunder helbredsrelateret livskvalitet.

Se uddybende beskrivelse af studiekarakteristika for MIRASOL i Bilag 9.1.

Data fra MIRASOL-studiet, som indgår i vurderingen, er baseret på et præspecificeret data-cut fra september 2024, hvor den mediane opfølgningstid var 30,5 mdr. for OS og ■■■ mdr. for PFS. Ved data-cut-off for den primære analyse i marts 2023 var den mediane behandlingsvarighed med mirvetuximabsoravtansin 4,98 mdr. (interval: 0,69-27,4) med en median på 7 serier (interval: 1-39). I kemoterapigruppen var den mediane behandlingsvarighed 2,96 mdr. (interval: 0,46-18,10) med en median på 3 serier (interval: 1-19) [19]. I alt modtog 96 % af patienterne randomiseret til mirvetuximabsoravtansin og 92 % af patienterne randomiseret til kemoterapi minimum én dosis af den intendede behandling.



2.3 Population, intervention, komparator og effektmål

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

	Anvendt i sammenligning af effekt og sikkerhed	Medicinrådets vurdering	Anvendt i sundhedsøkonomisk analyse
Population	Patienter med platinresistent, høj-grads serøs, kræft i æggestokkene og med høj ekspression af FRα	Populationen er overordnet sammenlignelig med danske patienter med platinresistent recidiv. Der vil dog en større andel med PS 2 og patienterne vil gennemsnitligt være lidt ældre i dansk praksis.	Samme population som i MIRASOL dog justeret så startalder svarer til patienter i DK.
Intervention	Mirvetuximabsoravtansin 6 mg/kg (anbefalet startdosis) justeret ideal legemsvægt som i.v. infusion hver 3. uge	Svarer til forventet praksis ved ibrugtagning i Danmark	Samme intervention justeret for dosisintensitet jf. MIRASOL
Komparator	Kemoterapi: pegyleret liposomal doxorubicin, paclitaxel eller topotecan (se doser i afsnit 2.3.3)	Kemoterapiregimerne svarer overordnet til nuværende dansk standardbehandling, hvor der dog også kan anvendes gemcitabin eller trabectedin med forventet sammenlignelig effekt.	Pegyleret liposomal doxorubicin, paclitaxel og gemcitabin (behandlingerne er ligeværdige med komparatorerne i studiet)
Effektmål	OS, PFS, ORR, sikkerhed, helbredsrelateret livskvalitet (afsnit 2.3.4)	Resultater for OS, PFS, ORR, helbredsrelateret livskvalitet og sikkerhed	Resultater for OS, PFS helbredsrelateret livskvalitet og sikkerhed

2.3.1 Population

Tabel 3 viser baselinekarakteristika for deltagerne i MIRASOL.

Tabel 2. Baselinekarakteristika i MIRASOL

	MIRASOL	
	Mirvetuximabsoravtansin (n=227)	Kemoterapi (n=226)
Alder, median (interval), år	64 (32–88)	62 (29–87)
Primær kræftdiagnose, n (%)		
Æggestokkræft	182 (80,2)	182 (80,5)
Æggelederkræft	27 (11,9)	23 (10,2)
Primær peritoneal kræft	16 (7,0)	20 (8,8)



MIRASOL		
	Mirvetuximabsoravtansin (n=227)	Kemoterapi (n=226)
Andet	2 (0,9)	1 (0,4)
Stadie på diagnosetidspunkt, n (%)		
IA or IIA	7 (3,1)	1 (0,4)
IIB or IIC	2 (0,9)	8 (3,5)
IIIA	14 (6,2)	16 (7,1)
IIIB	16 (7,0)	11 (4,9)
IIIC	107 (47,1)	120 (53,1)
IV	76 (33,5)	65 (28,8)
Manglende data	5 (2,2)	5 (2,2)
ECOG performance status, n (%)		
0	130 (57,3)	120 (53,1)
1	97 (42,7)	101 (44,7)
2	0 (0)	3 (1,3)
Manglende data	0 (0)	2 (0,9)
BRCA-mutationer, n (%)		
BRCA1	24 (10,6)	29 (12,8)
BRCA2	9 (4,0)	7 (3,1)
Negativ/ukendt	198 (87,2)	190 (84,1)
Tidligere systemiske behandlinger, n (%)		
1	29 (12,8)	34 (15,0)
2	90 (39,6)	88 (38,9)
3	108 (47,6)	104 (46,0)
Tidligere behandling ¹ , n (%)		
Bevacizumab	138 (60,8)	143 (63,3)
PARP-hæmmer	124 (54,6)	128 (56,6)
Taxanstof	227 (100)	224 (99,1)
Doxorubicin/PLD	130 (57,3)	134 (59,3)
Topotecan	1 (0,4)	2 (0,9)



MIRASOL		
	Mirvetuximabsoravtansin (n=227)	Kemoterapi (n=226)
Primært platinfrit interval ² , n (%)		
≤ 12 mdr.	145 (63,9)	142 (62,8)
> 12 mdr.	81 (35,7)	84 (37,2)
Manglende data	1 (0,4)	0 (0)
Platinfrit interval ³ , n (%)		
≤ 3 mdr.	88 (38,8)	99 (43,8)
> 3 to ≤ 6 mdr.	138 (60,8)	124 (54,9)
> 6 mdr.	1 (0,4)	3 (1,3)

¹ Tidligere behandling med platinbaseret kemoterapi var et inklusionskriterium.

² Tid fra sidste administration af platinbaseret kemoterapi som førstelinjebehandling til sygdomsprogression eller relaps efter den pågældende behandling.

³ Tid fra sidste administration platinbaseret kemoterapi i seneste behandlingslinje med platinbaseret kemoterapi til sygdomsprogression eller relaps.

Forkortelser: BRCA = BReast CAncer gene; ECOG PS = Eastern Cooperative Oncology Group Performance Status; PARP = poly (adenosine diphosphate [ADP]-ribose) polymerase; PLD = pegyleret liposomal doxorubicin.

Der er ikke publiceret registerdata specifikt for danske patienter med platinresistent kræft i æggestokkene og høj FRα-ekspression. Den samlede gruppe af patienter med æggestokkræft i Danmark er ældre (medianalder er 70 år, gennemsnit er 67 år [3]) og har hyppigere performance status 2 (ca. 15 % [20]) sammenlignet med patienterne i MIRASOL. På øvrige parametre er patientpopulationen i MIRASOL overordnet sammenlignelig med patienter i dansk praksis.

Medicinerådets vurdering af population

Medicinerådet vurderer, at ITT-populationen i MIRASOL i store træk forekommer sammenlignelig med patientpopulationen i dansk klinisk praksis (patienter med platinresistent sygdom som er egnede til yderligere behandling). Det er sandsynligt at de danske patienter gennemsnitligt er lidt ældre og at flere har performance status 2. Både høj alder og performance status 2 (vs. 0 og 1) er negative prognostiske faktorer hvorfor forskellene potentielt kan medføre at MIRASOL overestimerer overlevelsen i både intervention- og komparatorarmen relativt til den forventede effekt i dansk praksis.

2.3.2 Intervention

Patienter der blev randomiseret til mirvetuximabsoravtansin, fik 6 mg/kg justeret ideal legemsvægt (AIBW) administreret én gang hver 3. uge som i.v. infusion indtil sygdomsprogression eller uacceptabel toksicitet. Der henvises til produktresuméet for anvisninger vedrørende uønskede hændelser og dosisreduktion. Forud for administration af mirvetuximabsoravtansin modtog patienter præmedicinering med



paracetamol, dexamethason og diphenhydramin. Desuden fik patienterne profylaktisk behandling med øjendråber med glukokortikoid på dag -1 til dag 8 i hver serie og fik anbefalet daglig brug af fugtgivende øjendråber.

Medicinrådets vurdering af intervention

Interventionen svarer til forventet praksis ved ibrugtagning i Danmark. Se produktresumé for yderligere oplysninger. I Danmark gentages behandling med platinbaseret kemoterapi så længe patienterne vurderes at være platinsensitive og i stand til at tåle behandlingen. Ved potentiel ibrugtagning af mirvetuximabsoravtansin vil det overvejende blive anvendt som behandlingslinjen umiddelbart efter udvikling af platinresistent sygdom.

2.3.3 Komparator

Patienter, der blev randomiseret til kemoterapi, fik en af følgende regimer iht. *investigators choice*:

- Pegyleret liposomal doxorubicin (40 mg/m², i.v. på dag 1 i serier af 4 ugers varighed)
- Paclitaxel (80 mg/m², i.v. på dag 1, 8, 15 og 22 i serier af 4 ugers varighed)
- Topotecan (1,25 mg/m² i.v. på dag 1-5 i serier af 3 ugers varighed)

I alt fik hhv. 81, 92 og 53 patienter i kontrolarmen pegyleret liposomal doxorubicin, paclitaxel og topotecan.

Medicinrådets vurdering af komparator

De tre kemoterapieregimer betragtes jf. danske og europæiske retningslinjer som ligeværdige alternativer [21,22]. I Danmark anvendes oftest pegyleret liposomal doxorubicin eller gemcitabin. Sidstnævnte var ikke en mulighed i kontrolarmen i MIRASOL, men betragtes som ligeværdig ift. de tre ovennævnte behandlinger.

Ca. 37 % af patienterne i kontrolgruppen i MIRASOL var bevacizumab-naive. I Danmark ville en mindre del af disse patienter formodentligt få konkomitant og vedligeholdelsesbehandling med bevacizumab. Ca. ■ % af patienterne i kontrolarmen blev behandlet med bevacizumab efter progression. I dansk praksis er det en lille andel af patienter som får bevacizumab efter udvikling af platinresistent sygdom. Forskellen er derfor ikke af væsentlig betydning for overførbareheden af resultaterne fra MIRASOL.

I Bilag 9.2 er der en oversigt over de efterfølgende behandlinger som patienter fra MIRASOL har modtaget. Overordnet er fordelingen repræsentativ for dansk klinisk praksis, hvor det dog forventes, at en væsentligt lavere andel vil blive genbehandlet med platinbaserede regimer (ca. ■ % af patienterne i begge arme i MIRASOL). Denne forskel mellem MIRASOL-patienterne og populationen i dansk klinisk praksis vurderes til ikke have betydning for resultaternes overførbarehed.

2.3.4 Effektmål

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



Medicinrådets vurdering af effektmål

Medicinrådet vurderer, at ansøger har inkluderet relevante effektmål for en livsforlængende kræftbehandling. Resultater fra alle effektmål inkluderes i vurderingen.

2.4 Sammenligning af effekt

2.4.1 Analysemetode for sammenligning af effekt

Ansøgers valg af analysemetode

Ansøger har inkluderet resultater fra den direkte sammenligning i MIRASOL. Analysen af primære og sekundære effektmål er foretaget for alle randomiserede patienter (N = 453) i begge grupper, mens analyser af sikkerhedsmål kun inkluderer patienter, som har modtaget mindst én dosis af den behandling, de blev randomiseret til (N = 425).

Medicinrådets vurdering af analysemetode

Medicinrådet vurderer, at den direkte sammenligning i MIRASOL kan ligge til grund for vurderingen.

2.4.2 Oversigt over effektestimater

Tabel 3 viser centrale estimater vedrørende effekt og sikkerhed.

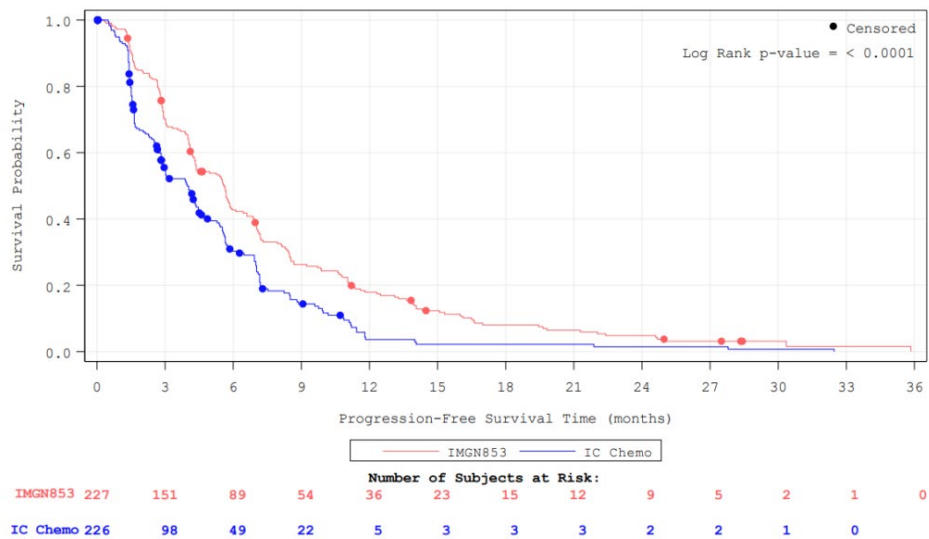
Tabel 3. Oversigt over resultater fra MIRASOL

Effektmål	Mirvetuximabsoravtansin (N = 227)	Kemoterapi (N = 226)	Resultat
OS, median og HR (95 % CI)	16,9 mdr. (14,4; 19,8)	13,3 mdr. (11,4; 15,2)	HR: 0,68 (0,54; 0,84)
PFS, median og HR (95 % CI)	5,6 mdr. (4,3; 5,9)	4 mdr. (2,9; 4,5)	HR: 0,63 (0,51; 0,79)

Sikkerhed	N = 218	N = 207	
Andel med grad ≥ 3 AEs, n (%)	97 (44%)	113 (55%)	-
Andel med SAE, n (%)	55 (25%)	69 (33%)	-
Andel med dosisreduktion, n (%)	77 (35%)	50 (24%)	-

2.4.3 Progressionsfri overlevelse (PFS)

PFS er det primære i effektmål i MIRASOL-studiet og studiet viser en statistisk signifikant forbedring i PFS for patienter behandlet med mirvetuximabsoravtansin sammenlignet med kemoterapi. Efter en median opfølgningsperiode på [REDACTED] mdr. var der indtruffet 378 hændelser (progression eller død), hvoraf 204 var i mirvetuximabsoravtansin-armen og 176 hændelser i kemoterapi-armen. Median PFS for patienter behandlet med mirvetuximabsoravtansin var 5,59 mdr. (95 % CI: 4,3; 5,9) og 3,98 mdr. (95 % CI: 2,9; 4,5) for patienter behandlet med kemoterapi og HR for PFS var 0,63 (95 % CI: 0,51; 0,79).



Figur 1. KM-plot for PFS i MIRASOL (ITT population). Forkortelser: IC Chemo (blå) = kemoterapi; IMGN853 (rød) = mirvetuximabsoravtansin

Resultaterne fra de forskellige subgruppeanalyser er overordnet sammenlignelige og til fordel for mirvetuximabsoravtansin sammenlignet med kemoterapi. Gevinsten på PFS er overordnet konsistent på tværs af subgrupper (se Bilag 9.3).

Medicinerådets vurdering af PFS

Data fra MIRASOL-studiet viser, at behandling med mirvetuximabsoravtansin udsætter tiden til sygdomsprogression/død hos patienter med platinresistent kræft i æggestokkene sammenlignet med kemoterapi. Der er en median PFS gevinst på 1,6 mdr.

En del patienter censureres forholdsvis tidligt, især i kontrolarmen, hvor 19 patienter randomiseret til kemoterapi ikke påbegyndte behandlingen (9 patienter i mirvetuximab-armen). I alt tilbagetrak 26 patienter samtykke i kemoterapi-armen mod 9 i mirvetuximab-armen. Givet at det er et open-label studie er det sandsynligt, at de tidligt censurerede patienter har en anden fordeling af karakteristika end studiepopulationen som helhed (informativ censurering), hvilket medfører usikkerhed for PFS-resultaterne.

PFS for kontrolgruppen i MIRASOL er overordnet på niveau med registerdata for PFS for danske patienter med metastatisk sygdom som får deres 2. eller 3. recidiv [20]. Patientpopulationen i registerstudiet er dog markant mere heterogen end studiepopulationen i MIRASOL, fx er platinfølsomme patienter inkluderet.

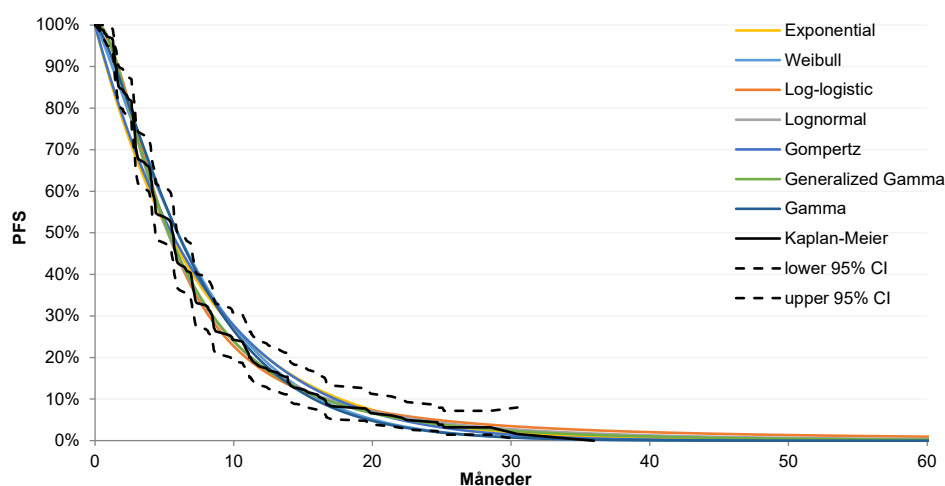
Ekstrapolering af progressionsfri overlevelse til brug i den sundhedsøkonomiske analyse

For at estimere de samlede forventede sundhedsgevinster og omkostninger forbundet med at anvende mirvetuximabsoravtansin er det nødvendigt at ekstrapolere de observerede PFS-data, da studiets opfølgningstid er kortere end den anvendte tidshorisont i den sundhedsøkonomiske analyse.

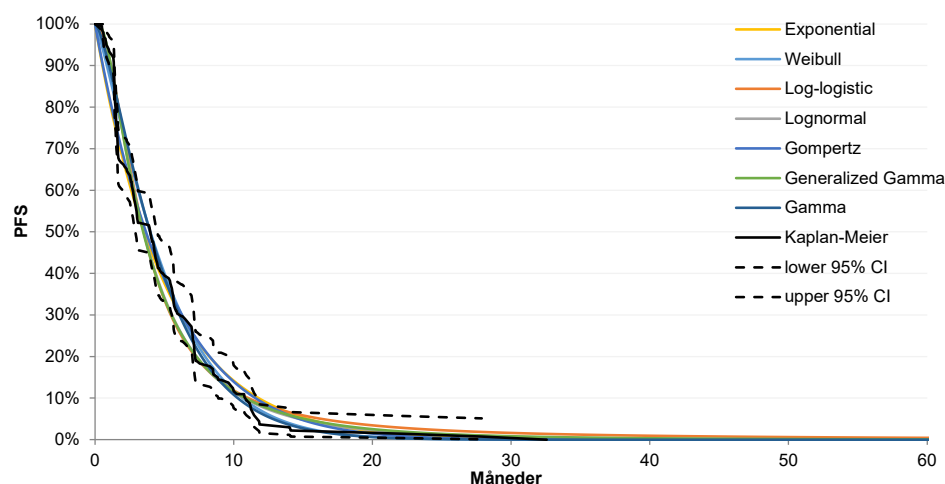


Ansøgers ekstrapoleringer af PFS baserer sig på data fra MIRASOL-studiet med en median opfølgningstid på [REDACTED] måneder, som ekstrapoleres til hele modellens tidshorisont på 37 år. Der vurderes ikke at være proportionale hazards og PFS for mirvetuximabsoravtansin og kemoterapi ekstrapoleres med uafhængige modeller.

I begge arme er PFS-data modne. De standard parametriske modeller udviser et godt visuelt fit, og det bedste statistiske fit opnås med lognormal-fordelingen i begge arme. På den baggrund vælger ansøger at ekstrapolere med lognormal-fordelingen, se Figur 2 og Figur 3. Der er ikke foretaget evaluering af hazardfunktioner.



Figur 2. Mulige ekstrapoleringer af PFS for mirvetuximab



Figur 3. Mulige ekstrapoleringer for kemoterapi

Ansøgers antagelser om PFS fremgår af Tabel 4.



Tabel 4. Ansøgers antagelser for PFS, ikke-diskonteret

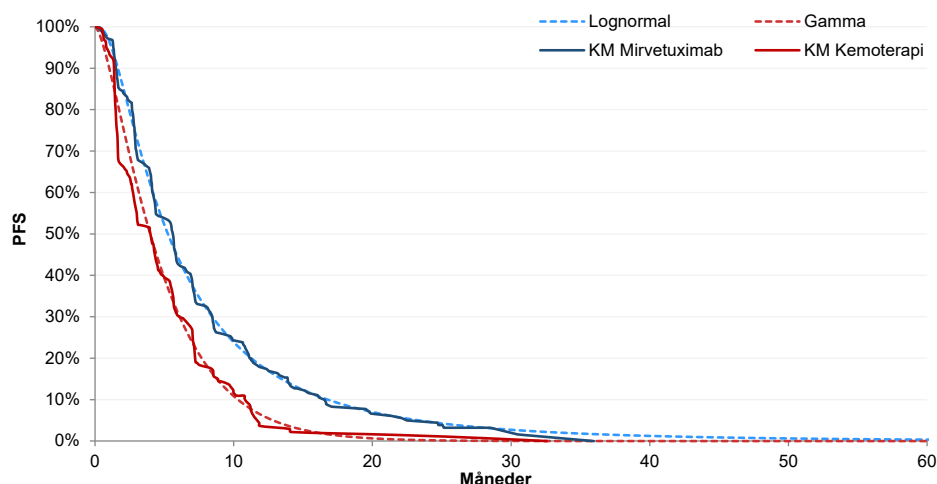
Behandling	Median PFS fra studie	Median PFS i modellen	Gns. PFS i studie	Gns. PFS i modellen
Mirvetuximab	5,6 mdr.	5,1 mdr.	7,5 mdr.	8,1 mdr.
Kemoterapi	4,0 mdr.	3,5 mdr.	5,0 mdr.	5,3 mdr.

Medicinrådets vurdering af ekstrapolerede data for progressionfri overlevelse

For mirvetuximabsoravtansin vurderer Medicinrådet på linje med ansøger, at de standard parametriske fordelinger viser et godt visuelt fit, og der er flere plausible ekstrapoleringer, idet de fleste ligger inden for konfidensintervallet for studiedata i opfølgningsperioden. Det taler for ansøgers valg af lognormal-fordelingen, at den udviser det bedste statistiske fit. Sammenlignet med studiedata indebærer lognormal-fordelingen dog at median PFS underestimeres med 0,5 måneder mens gennemsnitlig PFS overestimeres med 0,5 måneder. Weibull-fordelingen og gammafordelingen kommer tættere på median PFS og gennemsnitlig PFS, men udviser samtidig et dårligere visuelt fit i næsten hele opfølgningsperioden. På den baggrund anvender Medicinrådet lognormal-fordelingen til ekstrapolering af PFS for mirvetuximab.

For kemoterapi-armen er der ligeledes flere plausible ekstrapoleringer baseret på visuelt fit. Ansøgers valg af lognormal-fordelingen er begrundet med det bedste statistiske fit. Med lognormal-fordelingen underestimeres PFS imidlertid i intervallet mellem 3,5 måneders og 7 måneder. Weibull-fordelingen og gamma-fordelingen har et bedre visuelt fit fra 4 måneders opfølgningstid og i resten af studiets opfølgningstid. Det afspejles også i, at ekstrapolering med disse fordelinger indebærer, at median PFS og gennemsnitlig PFS med disse ekstrapoleringer kommer tættere på studiedata. På den baggrund ekstrapolerer Medicinrådet PFS for kemoterapi-armen med gamma-fordelingen. Denne ændring har ikke væsentlig betydning for analysens resultat.

De valgte ekstrapoleringer af PFS i Medicinrådets hovedanalyse fremgår af Figur 4.



Figur 4. Observerede og ekstrapolerede PFS-kurver i Medicinrådets analyse



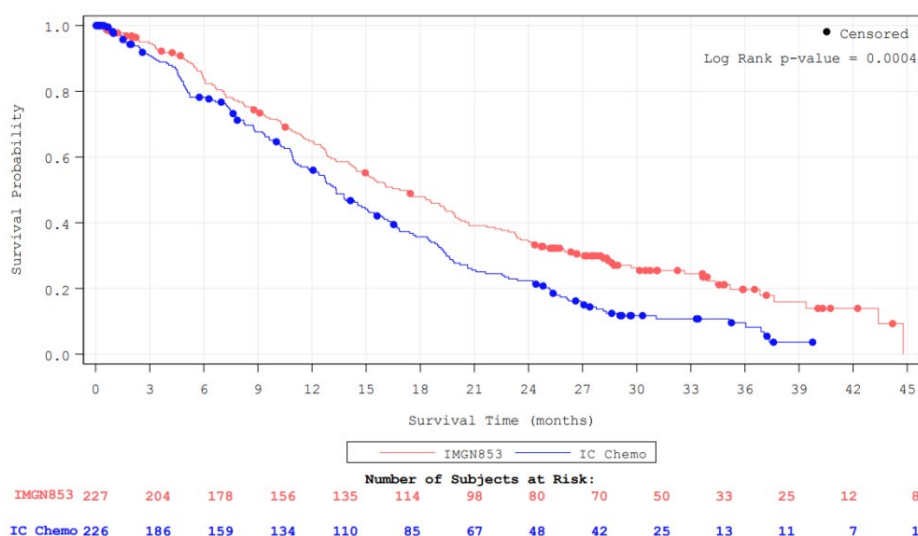
Gennemsnitlig og median PFS i Medicinrådets analyse baseret på de ekstrapolerede kurver fremgår af Tabel 5.

Tabel 5. Antagelser for PFS, ikke-diskonteret

Behandling	Median PFS fra studie	Median PFS i modellen	Gns. PFS i studie	Gns. PFS i modellen
Mirvetuximab	5,6 mdr.	5,1 mdr.	7,5 mdr.	8,1 mdr.
Kemoterapi	4,0 mdr.	3,9 mdr.	5,0 mdr.	5,1 mdr.

2.4.4 Overlevelse (OS)

Efter en median opfølgningsperiode på 30,5 mdr. var der indtruffet 339 dødsfald, hvoraf 162 var i mirvetuximabsoravtansin-armen og 177 hændelser i kemoterapi-armen. Data fra MIRASOL-studiet viser, at median OS er på 16,9 mdr. (95 % CI: 14,4; 19,8) for patienter i mirvetuximabsoravtansin-armen og på 13,3 mdr. (95 % CI: 11,4; 15,2) for patienter i kemoterapi-armen (HR: 0,68; [95 % CI: 0,54; 0,84]).



Figur 5. KM-plot for OS i MIRASOL (ITT population). Forkortelser: IC Chemo (blå) = kemoterapi; IMGN853 (rød) = mirvetuximabsoravtansin

Der var overordnet sammenlignelige resultater for OS på tværs af subgrupper, herunder BRCA status, alder, PS score mv. Se Bilag 9.4. Det bemærkes at der ikke var nogen forskel i effekten af mirvetuximabsoravtansin på overlevelse afhængigt af om patienterne havde modtaget 1, 2 eller 3 tidligere systemiske behandlinger.

Medicinrådets vurdering af OS

Data fra MIRASOL-studiet viser, at patienter med platinresistent kræft i æggestokkene har længere overlevelse ved behandling med mirvetuximabsoravtansin sammenlignet med kemoterapi. Der er en median OS gevinst på 3,6 mdr.



Median OS for kontrolgruppen i MIRASOL er ca. 2-4 måneder længere end i danske registerdata for patienter med 2. eller 3. recidiv [20].

Patientpopulationen i det danske registerstudie er dog væsentligt mere heterogen end i MIRASOL og registerudtrækket er for patienter med påbegyndt behandling i 2013 til 2014. Der er siden da kommet flere nye behandlinger.

I alt 10,9 % af patienterne i kontrolgruppen fik behandling med mirvetuximabsoravtansin efter progression (se afsnit 9.2). Det kan betyde, at effekten af mirvetuximabsoravtansin på overlevelse underestimeres i studiet relativt til forventet effekt ved ibrugtagning i dansk praksis. Da andelen der skifter til mirvetuximabsoravtansin er lav har det næppe væsentlig indflydelse på resultaterne.

Som for PFS er det sandsynligt at informativ censurering påvirker resultaterne for overlevelse. EMA har efterspurgt og vurderet en række sensitivitetsanalyser for at belyse problemstillingen for både OS og PFS, herunder analyser med alternative censureringsregler. EMA konkluderer, at der ikke er nogen af analyserne som indikerer en risiko for, at mirvetuximabsoravtansin er mindre effektivt end kemoterapi, men bemærker samtidigt, at indvirkningen af informativ censurering ikke til fulde kan kvantificeres.

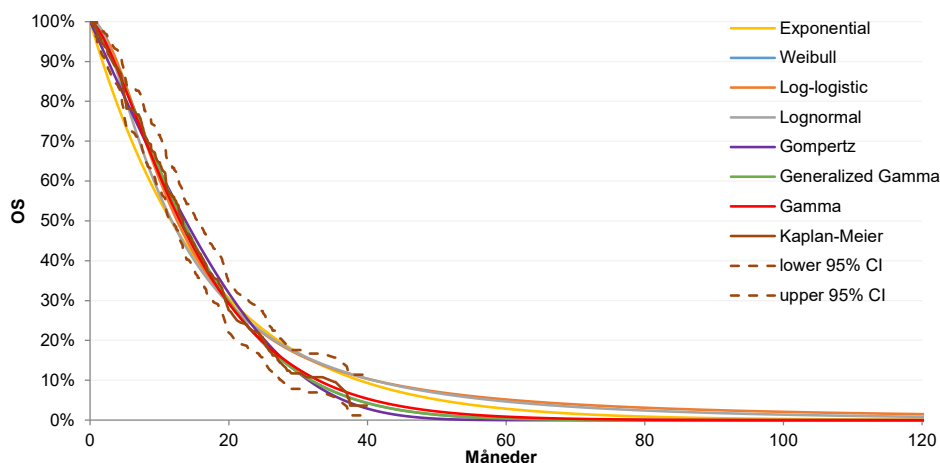
Ekstrapolering af overlevelse til brug i den sundhedsøkonomiske analyse

Ansøgers ekstrapolering af OS baserer sig på data fra MIRASOL-studiet, med en median opfølgningstid på 30,5 måneder, som ekstrapoleres til hele modellens tidshorisont på 37 år. Der vurderes ikke at være proportionale hazards mellem mirvetuximab-armen og kemoterapi-armen og OS ekstrapoleres for hver arm med uafhængige modeller. Ansøger justerer de ekstrapolerede OS-kurver for begge behandlingsarme, så patienterne ikke kan have lavere risiko for at dø end baggrundsbefolkningen.

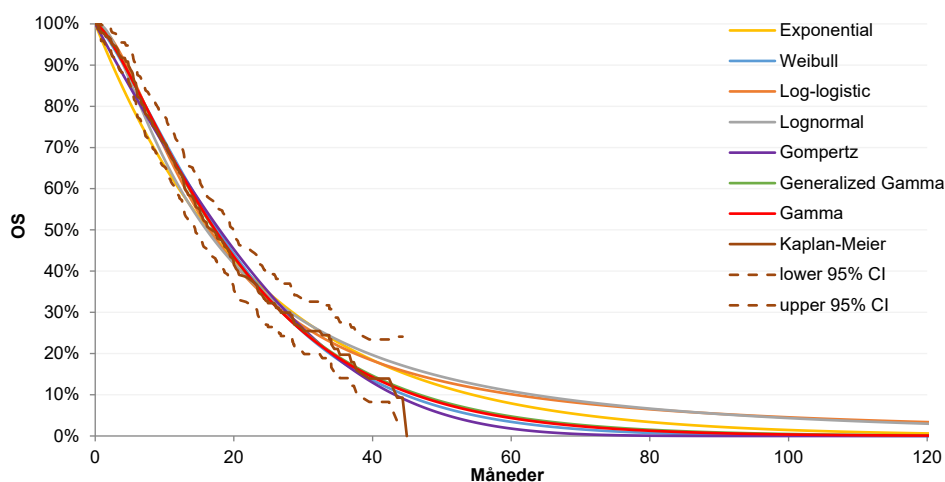
OS-data er forholdsvis modent, idet 80 % og 92 % af patienterne har oplevet en hændelse i henholdsvis mirvetuximab-armen og kemoterapi-armen.

For kemoterapi-armen opnås det bedste statistiske fit med Weibull-fordelingen, som også viser et godt visuelt fit, se Figur 6. Det bemærkes, at 10 % af patienterne blev behandlet med mirvetuximabsoravtansin efter progression. Der er ikke taget højde for dette, hvilket muligvis kan betyde, at overlevelsen i kemoterapi-armen er overestimeret.

For mirvetuximab-armen opnås det bedste statistiske fit med gamma-fordelingen, der også viser et godt visuelt fit, se Figur 7.



Figur 6. Mulige ekstrapoleringer for kemoterapi



Figur 7. Mulige ekstrapoleringer af OS for mirvetuximab

Ansøgers antagelser om OS fremgår af Tabel 6.

Tabel 6. Ansøgers antagelser for OS, ikke-diskonteret

Behandling	Median OS fra studie	Median OS i modellen	Gns. OS i modellen
Mirvetuximab	16,9 mdr.	17,3 mdr.	22,2 mdr.
Kemoterapi	13,3 mdr.	13,4 mdr.	16,1 mdr.

Medicinerådets vurdering af ekstrapolerede data for overlevelse

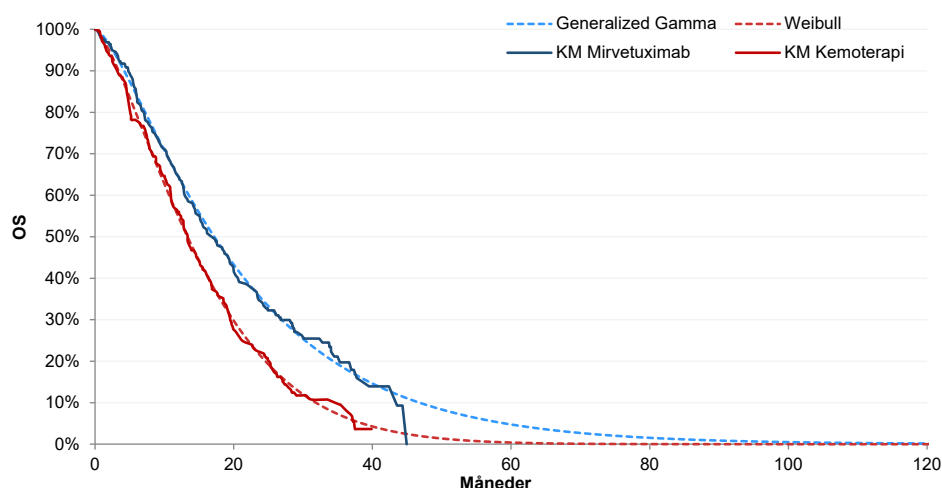
For mirvetuximab-armen udviser Weibull-, gamma-, og den generaliserede gamma-fordeling et rimeligt visuelt fit, der er inden for konfidensintervallet for studiedata. Det bedste statistiske fit opnås med gamma-fordelingen.



Fra ca. 12 måneder til 25 måneders opfølgningstid overvurderes OS med især Weibull-fordelingen. Den generaliserede gamma-fordeling rammer medianoverlevelsen fra MIRASOL-studiet bedst. Denne indebærer 0,2 måneders længere gennemsnitlig overlevelse end gamma-fordelingen. På den baggrund anvender Medicinrådet den generaliserede gamma-fordeling.

For kemoterapi-armen vurderer Medicinrådet på linje med ansøger, at Weibull-fordelingen udgør den mest plausible ekstrapolering. Den anden plausible ekstrapolering med gamma-fordelingen undervurderer overlevelsen fra 5 måneder til 19 måneders opfølgningstid, og indebærer derefter en højere overlevelse i resten af modellens tidshorisont.

Ekstrapoleringen af OS indebærer, at der er en overlevelsesegevinst ved behandling med mirvetuximabsoravtansin i ca. otte år. De valgte ekstrapoleringer af OS i Medicinrådets hovedanalyse fremgår af Figur 8.



Figur 8. Observerede og ekstrapolerede OS-kurver i Medicinrådets analyse

Gennemsnitlig og median OS i Medicinrådets analyse baseret på de ekstrapolerede kurver fremgår af Tabel 7.

Tabel 7. Antagelser for OS, ikke-diskonteret

Behandling	Median OS fra studie	Median OS i modellen	Gns. OS i modellen
Mirvetuximab	16,9 mdr.	17,1 mdr.	22,4 mdr.
Kemoterapi	13,3 mdr.	13,4 mdr.	16,1 mdr.

2.4.5 Objektiv responsrate (ORR)

Objektiv responsrate (ORR) anvendes til belysning af behandlingsrespons og afspejler interventionens umiddelbare antineoplastiske potentiale. ORR blev i MIRASOL defineret som andel der opnåede komplet respons (CR) eller partielt respons (PR), jf. RECIST v. 1.1.



ORR var på 42,3 % (35,8; 49,0) i mirvetuximabsoravtansin-gruppen sammenlignet med 15,9 % (11,4; 21,4) hos gruppen behandlet med kemoterapi ved datacut i marts 2023. Hos patienter behandlet med mirvetuximabsoravtansin havde hhv. 5,3 % og 37 % komplet og partielt respons. I kontrolgruppen havde hhv. 0 % og 15,9 % komplet og partielt respons [19].

Medicinrådets vurdering af ORR

MIRASOL viser, at flere patienter responderer på behandling med mirvetuximabsoravtansin. Forskellen i ORR er primært drevet af, at flere opnår partielt respons ved behandling med mirvetuximabsoravtansin sammenlignet med kemoterapi.

2.4.6 Livskvalitet målt med EORTC QLQ-C30 og EQ-5D VAS

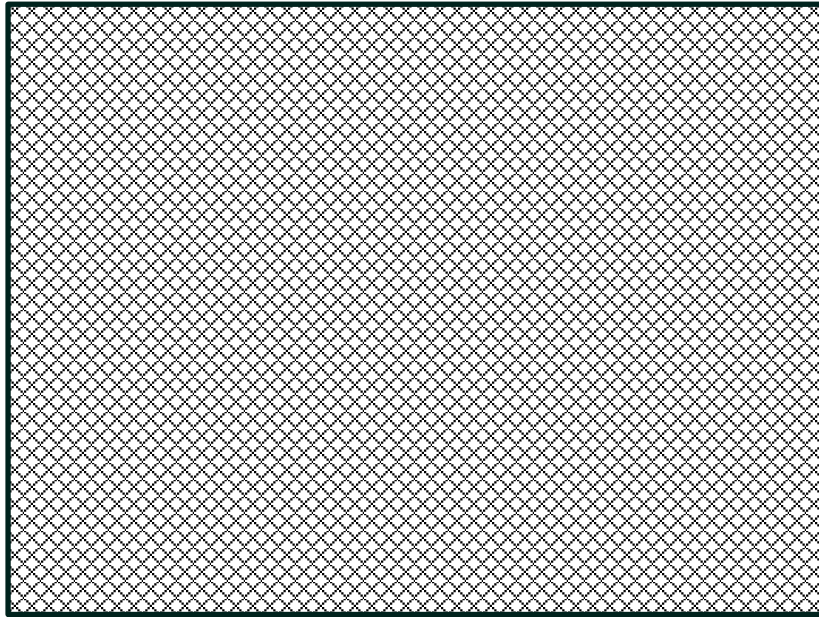
I MIRASOL blev helbredsrelateret livskvalitet målt med forskellige instrumenter, herunder: EORTC QLQ-C30 og EQ-5D-5L. Desuden blev der indsamlet besvarelser med instrumenterne EORTC QLQ-OV28 og *Patient Global Impression of Severity Scale*, men resultater herfra indgår ikke i vurderingen.

Spørgeskemaerne blev administreret på dag 1 af hver behandlingscyklus de første 24 uger. Derefter blev data indsamlet hver 12. uge indtil dokumenteret sygdomsprogression eller opstart af anden kræftbehandling. Efter den allokerede behandling ophørte blev spørgeskemaerne administreret inden for 1 uge og herefter hver 3. måned.

Der var markant variation i andelen af patienter, der besvarede EQ-5D – og formodentlig også EORTC QLQ-C30 – i løbet af studiets opfølgningstid. Der ses ikke en entydig trend med kontinuerligt frafald i løbet af opfølgningstiden, men besvarelsesprocenterne er meget lave for alle de opfølgningstidspunkter der ligger efter ophør af behandling. Ved baseline havde ■ % af patienterne udfyldt EQ-5D, hvilket var nede på ■ % efter 8/9 uger, ■ % efter 12 uger (andele er ud af mulige besvarelser). Ved 36 uger har ■ % udfyldt EQ-5D-5L, men dette er faldet til ■ % efter 48 uger. Den første uge efter behandlingsophør havde ■ % af patienterne besvaret EQ-5D, men ved samtlige efterfølgende opfølgninger ligger besvarelsesandelen ≤ ■ %. Median opfølgning for EQ-5D var ■ måneder i mirvetuximabsoravtansin-armen og ■ måneder i kemoterapi-armen.

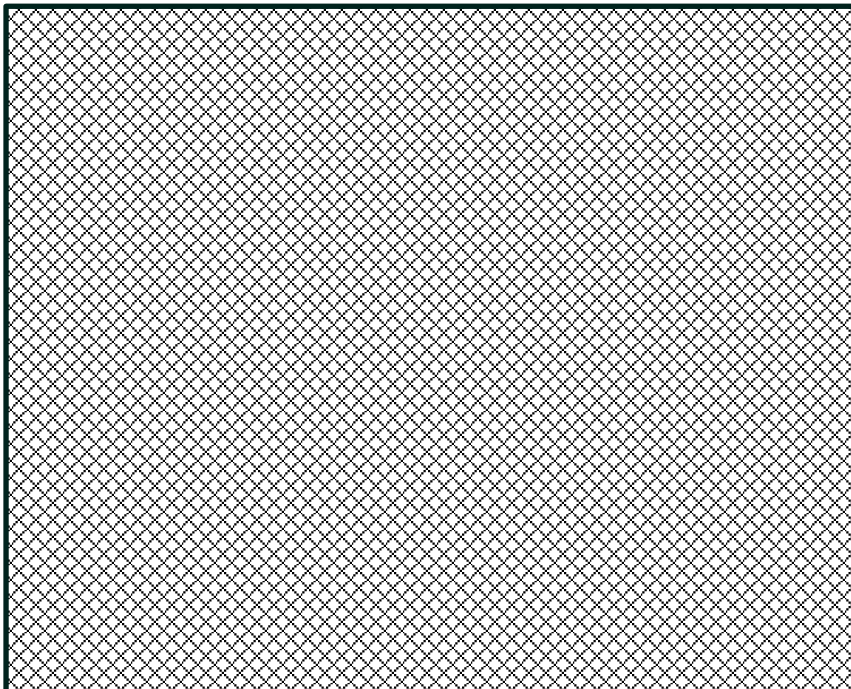
Resultaterne for helbredsrelateret livskvalitet er baseret på alle patienter som modtog mindst én administration af studiebehandlingen og som udfyldte et spørgeskema ved baseline.

I Figur 9 vises ændring fra baseline og frem til uge 24 baseret på 'Global health status' fra EORTC QLQ-C30 for forskellige tidspunkter for dataindsamling for mirvetuximabsoravtansin og poollet kemoterapi. Data er fra en *mixed model for repeated measures* (MMRM) analyse. Der indgår ikke data for patienter som er ophørt med den allokerede behandling. Ved alle viste opfølgningstidspunkter var der en statistisk signifikant forskel til fordel for mirvetuximabsoravtansin.



Figur 9. Ændring fra baseline for EORTC QLQ-C30 'global health status' score (MMRM-analyse).

I Figur 10 vises ændring fra baseline og frem til uge 24 baseret på EQ-5D-5L (EQ-VAS) for forskellige tidspunkter for dataindsamling for mirvetuximabsoravtansin og poolet kemoterapi. Data er fra en MMRM. Der indgår ikke data for patienter som er ophørt med den allokerede behandling. Ved alle viste opfølgningstidspunkter var der en statistisk signifikant forskel til fordel for mirvetuximabsoravtansin.



Figur 10. Ændring fra baseline for EQ-VAS score (MMRM-analyse).



Medicinerådets vurdering af helbredsrelateret livskvalitet

Målt med både EORTC QLQ-C30 'Global health status' og EQ-

[REDACTED]
[REDACTED]
[REDACTED]
[REDACTED]
[REDACTED] og den absolutte forskel på ca. [REDACTED] point (begge skalaer er 0-100) er i omegnen af hvad der [REDACTED]
[REDACTED]

Resultaterne svækkes af, at der er kun indsendt data for EORTC QLQ-C30 'global health status' og EQ-5D VAS med 24 ugers opfølgning, at det præsenterede data kun er for patienter der forblev i behandling, og at der ses en [REDACTED] i andelen af patienter som udfyldte spørgeskemaerne i løbet af studiet. Resultaterne må derfor tolkes som en indikation på, at patienterne i mirvetuximab-gruppen har bedre livskvalitet under behandlingen end patienterne i kemoterapi-gruppen.

[REDACTED]
[REDACTED]

2.5 Sammenligning af sikkerhed

Resultater for sikkerhed er baseret på data for den del af populationen, som modtog mindst 1 dosis af behandling, hvilket inkluderer 425 patienter i alt fordelt på 218 patienter i mirvetuximabsoravtansin-gruppen og 207 i kemoterapi-gruppen.

I Tabel 8 ses andelen med hhv. uønskede hændelser, alvorlige uønskede hændelser, grad ≥ 3 uønskede hændelser og behandlingsrelaterede uønskede hændelser samt andelen, der dosisreduceres og ophører med behandling grundet uønskede hændelser.

Tabel 8. Overblik over sikkerhedshændelser i MIRASOL

	Mirvetuximabsoravtansin (N = 218)	Kemoterapi (N = 207)
Uønskede hændelser	211 (97 %)	194 (94 %)
Alvorlige uønskede hændelser, n (%)	55 (25 %)	69 (33 %)
Grad ≥ 3 uønskede hændelser, n (%)	97 (44 %)	113 (55 %)
Behandlingsrelaterede uønskede hændelser, n (%)	[REDACTED]	[REDACTED]
Dosisreduktion, n (%)	77 (35 %)	50 (24 %)
Behandlingsophør pga. uønskede hændelser, n (%)	[REDACTED]	[REDACTED]



I MIRASOL-studiet var de hyppigste uønskede hændelser uanset grad ved behandling med mirvetuximabsoravtansin sløret syn (41 %), keratopati (32 %) og mavesmerter (30 %). De samme hændelser optrådte hos hhv. 2 %, 0 % og 15 % af patienterne behandlet med kemoterapi.

De hyppigste uønskede hændelser uanset grad ved behandling med kemoterapi var anæmi (34 %), kvalme (29 %), og neutropeni (29 %). De samme hændelser optrådte hos hhv. 10 %, 27 % og 11 % af patienterne behandlet med mirvetuximabsoravtansin.

Udmattelse var hyppig i begge behandlingsarme og rapporteret hos 30 % i mirvetuximabsoravtansin-armen og hos 25 % i kemoterapi-armen [17].

Uønskede hændelser af grad ≥ 3 forekom hos 42 % af patienterne i mirvetuximab-gruppen og 54 % af patienterne i gruppen, der blev behandlet med kemoterapi. De hyppigste uønskede hændelser af grad ≥ 3 i mirvetuximabsoravtansin-armen var okulære, hvor sløret syn forekom hos 8 % og keratopati hos 9 %. I kemoterapi-armen var de hyppigste uønskede hændelser af grad ≥ 3 hæmatologiske. Neutropeni, anæmi og trombocytopeni forekom hos hhv. 17 %, 10 % og 6 % af patienterne [17]. Alvorlige uønskede hændelser forekom hos 25 % i interventionsarmen og 33 % i kontrolarmen.

Tabel 9. Hyppigste grad ≥ 3 uønskede hændelser i MIRASOL

	Mirvetuximabsoravtansin (N = 218)	Kemoterapi (N = 207)
Gastrointestinale lidelser	28 (13 %)	31 (15 %)
Øjensygdomme	30 (14 %)	0 (0 %)
Sløret syn, n (%)	17 (8 %)	0 (0 %)
Keratopati, n (%)	20 (9 %)	0 (0 %)
Stofskifte- og ernæringsforstyrrelser	9 (4 %)	10 (5 %)
Generelle lidelser og tilstande på administrationsstedet	10 (5 %)	11 (5 %)
Udmattelse, n (%)	5 (2 %)	11 (5 %)
Luftvejs-, thorax-, og mediastinale lidelser	9 (4 %)	8 (4 %)
Sygdomme i nervesystemet	11 (5 %)	9 (4 %)
Infektioner og infestationer	10 (5 %)	13 (6 %)
Undersøgelser	4 (2 %)	17 (8 %)
Blod- og lymfesystems sygdomme	6 (3 %)	51 (25 %)
Anæmi, n (%)	2 (<1 %)	21 (10 %)
Neutropeni, n (%)	2 (<1 %)	36 (17 %)



	Mirvetuximabsoravtansin (N = 218)	Kemoterapi (N = 207)
Trombocytopeni, n (%)	2 (<1 %)	13 (6 %)

Der vises kun data for hændelser som forekom hos mindst 5 % i en af grupperne. Data stammer fra EPAR [17].

Okulære uønskede hændelser og pneumonitis var defineret som værende af særlig interesse baseret på mirvetuximabsoravtansins virkningsmekanisme (ADC'er indeholdende tubulin-rettet payload). Yderligere uønskede hændelser af interesse inkluderede perifær neuropati og infusionsreaktioner.

Okulære uønskede hændelser opstod markant hyppigere hos patienter behandlet med mirvetuximabsoravtansin sammenlignet med kemoterapi. I gruppen, der modtog mirvetuximabsoravtansin, forekom okulære uønskede bivirkninger hos 56 % af patienterne. Grad 3 okulære hændelser inkluderede sløret syn (8 %), keratopati (9 %) og tørre øjne (3,2 %). Der forekom ingen okulære uønskede hændelser af grad 4 eller højere. Mediantiden til indtræden af okulære uønskede hændelser var 5,4 uger (interval: 0,1-68,6). Hovedparten af de okulære hændelser forbedredes helt eller delvist [17,19]. Baseret på poolet sikkerhedsdata fra fire studier (i alt N = 682) sås der fuldstændig (53 %) eller delvis forbedring (39 %) af okulære uønskede hændelser. Dog oplevede 9 % ingen forbedring [17]. Der var ingen grad ≥ 3 okulære uønskede hændelser for patienter i MIRASOL i kemoterapi-gruppen.

Før opstart med mirvetuximabsoravtansin anbefales det i produktresuméet, at der udføres øjenundersøgelse og at undersøgelsen gentages hvis en patient udvikler okulære bivirkninger. Ved $\geq$ grad 2 okulære uønskede hændelser skal der som minimum udføres yderligere øjenundersøgelser ved hver anden cyklus og patienter bør startes i sekundær profylakse med kortikosteroidholdige øjendråber. Produktresuméet anbefaler, at alle patienter anvender fugtgivende øjendråber under hele behandlingsforløbet. Hovedparten af patienterne i MIRASOL havde ikke behov for dosistilpasninger som følge af okulære uønskede hændelser, men dosis blev udskudt i 24 % og reduceret hos 15 %. Behandlingsophør grundet okulære uønskede hændelser sås hos 1 % af patienterne.

Pneumonitis af alle grader blev rapporteret i 10 % i mirvetuximabsoravtansin-gruppen, sammenlignet med < 1 % kemoterapi-gruppen. Hovedparten af tilfældene var $\leq$ grad 2. Forekomsten af grad ≥ 3 uønskede hændelser af pneumonitis var < 1 % i interventionsarmen og 0 i kontrolarmen. Tilsvarende tal ses i poolet data fra 4 studier. Grad 5 respirationssvigt er dog observeret i 2 patienter (< 1 %) i tidligere udviklingsstudier, og et af disse tilfælde blev anset for relateret til lægemidlet. Mediantiden til debut af pneumonitis var 18,1 uger (interval 1,6-97,0). Pneumonitis resulterede i udskydelse af dosis hos 3 %, dosisreduktion hos 1 % og behandlingsophør hos 3 %. Pneumonitis var desuden den hyppigste behandlingsrelaterede alvorlige uønskede hændelse (4 %) baseret på poolet data. Der var ingen tilfælde kemoterapigruppen [17].

Mindst et tilfælde af perifær neuropati blev observeret hos 36 % af sikkerhedspopulationen (N=682) baseret på poolet data fra fire studier. De fleste tilfælde var $\leq$ grad



2 (34 %). Andelen af patienter, der rapporterede perifær neuropati af $\geq$ grad 3 var 3 %. Der blev ikke observeret grad 4 eller 5 uønskede hændelser i den primære analysegruppe. Patienter i mirvetuximabsoravtansin-armen i MIRASOL havde hyppigere perifær neuropati af alle grader (37 %) i forhold til kemoterapi-armen (23 %). Dog var hyppigheden af $\geq$ grad 3 perifær neuropati ens i begge grupper [17].

Perifær neuropati blev observeret hos 248 patienter behandlet med mirvetuximabsoravtansin. Ud af disse sås fuldstændig remission hos 23 % af patienterne og delvis forbedring hos 12 % af patienterne. Der var ingen dokumenteret forbedring hos 160 patienter (65 %), hvoraf 42 % havde grad 1, 22 % grad 2 og 1 % blev grad 3 perifær neuropati [17].

Hæmatologiske uønskede hændelser sås overvejende ved behandling med kemoterapi, hvorimod forekomsten og alvorligheden var markant lavere i mirvetuximabsoravtansin-armen. Andelen med anæmi og neutropeni uanset grad var hhv. 34 % og 29 % i kemoterapi-armen og hhv. 10 % og 11 % for mirvetuximabsoravtansin-armen. Andelen af grad ≥ 3 hændelser var på 10 % for anæmi, 17 % for neutropeni og 6 % for trombocytopeni i kemoterapi-gruppen. I mirvetuximabsoravtansin arm var forekomsten af disse uønskede hændelser < 1 % [17]. Især behandling med topotecan medførte høj forekomst af hæmatologiske bivirkninger som neutropeni, anæmi og trombocytopeni både uanset grad og grad ≥ 3 [19].

Medicinrådets vurdering af sikkerhed

Numerisk var der lidt flere uønskede hændelser af alle grader og flere dosisreduktioner grundet uønskede hændelser hos patienter som fik mirvetuximabsoravtansin. Omvendt var der numerisk flere alvorlige uønskede hændelser, flere grad ≥ 3 uønskede hændelser og flere behandlingsophør grundet uønskede hændelser i kemoterapigruppen.

Der er væsentlig forskel på typen af uønskede hændelser. Ved behandling med mirvetuximabsoravtansin er okulære uønskede hændelser særligt fremtrædende og krævede hyppig monitorering og profylaktisk behandling. Ligeledes sås hyppigere pneumonitis og neuropati $<$ grad 3 ved behandling med mirvetuximabsoravtansin sammenlignet med kemoterapi. Kemoterapi var forbundet med markant flere tilfælde af anæmi, neutropeni og trombocytopeni end ved behandling med mirvetuximabsoravtansin. MIRASOL (og andre studier inkluderet i den poolede sikkerhedspopulationen) ekskluderede patienter med hornhindsygdomme eller andre aktive øjensygdomme.

Behovet for de hyppige oftalmiske undersøgelser, som der anbefales i produktresuméet og som følger af de mange okulære bivirkninger, vil udgøre et væsentligt ressourcekræv på øjenlægerne. Bivirkninger såsom katarakt, der forekom som grad ≥ 3 hos 3 % af patienterne i mirvetuximab-gruppen i MIRASOL [17], kan kræve kirurgisk behandling. Behandling med steroidholdige øjendråber kan accelerere udviklingen af katarakt. Det er derfor sandsynligt, at incidensen af katarakt vil være lavere i klinisk praksis da behandling med steroidholdige øjendråber jf. produktresuméet kun anbefales til patienter med grad ≥ 2 keratopati (modsat MIRASOL-studiet hvor alle patienter i interventionsarmen som udgangspunkt blev behandlet med steroidholdige øjendråber).



Der er stor forskel på sikkerhedsprofilerne af mirvetuximabsoravtansin og kemoterapi. Data indikerer, at der ikke er væsentlige forskelle på behandlingerne, hvad angår de samlede estimater for sikkerhed, men på grund af de forskellige sikkerhedsprofiler, er det svært at vurdere, hvor bivirkningsbyrden er størst. Patienter vil forventeligt have forskellige præferencer ift. de bivirkninger der er forbundet med hhv. mirvetuximabsoravtansin og kemoterapi.

2.6 Usikkerheder i datagrundlaget for klinisk effekt og sikkerhed

MIRASOL er et open label-studie, hvilket indebærer en risiko for bias i forhold til afvigelse fra de allokerede interventioner. I mirvetuximab-armen var der 9 patienter som aldrig påbegyndte behandlingen (heraf 1 grundet tilbagetrukket samtykke før opstart af behandling) sammenlignet med 19 patienter randomiseret til komparator (14 grundet tilbagetrukket samtykke før opstart af behandling). I alt tilbagetrak 8 patienter i mirvetuximab-armen samtykke sammenlignet med 26 i kemoterapi-armen. Dette giver sandsynligvis ophav til informativ censurering og skaber usikkerhed om resultaterne for PFS og OS. EMA har efterspurgt og vurderet en række sensitivitetsanalyser for at belyse problemstillingen for både OS og PFS, herunder analyser med alternative censureringsregler. EMA konkluderer, at der ikke er nogen af analyserne som indikerer en risiko for, at mirvetuximabsoravtansin er mindre effektivt end kemoterapi, men bemærker samtidigt, at indvirkningen af informativ censurering ikke til fulde kan kvantificeres [17]. Om og i hvilken retning censureringen påvirker resultaterne er dermed ukendt.

At studiet er open label kan også give anledning til bias særligt mht. de subjektivt evaluerede effektmål, herunder livskvalitet. Det medfører yderligere usikkerhed om resultaterne for livskvalitet, at der kun er indsendt komparative data for EQ-VAS og EORTC-QLQ-C30 'global health status' med op til 24 ugers opfølgningstid. Derudover er der et

[REDACTED], hvilket kan introducere bias, fx hvis det overvejende er patienter med bivirkninger, der har undladt at udfylde spørgeskemaerne (overestimering af livskvaliteten).

Kemoterapiregimerne i kontrolarmen inkluderede ikke muligheden for konkomitant og vedligeholdelsesbehandling med bevacizumab. Ca. 37 % af patienterne i kontrolgruppen i MIRASOL var bevacizumab-naive og i dansk klinisk praksis havde en lille andel af patienter i denne gruppe sandsynligvis fået tilbudt bevacizumab som tillægsbehandling. Den progressionsfrie overlevelse og/eller den samlede overlevelse i kontrolarmen kan derfor være underestimeret relativt til dansk praksis om end en sådan underestimering formodentligt er ret begrænset. Dels er forskellen ikke markant, da gruppen af bevacizumab-egnede patienter i dansk praksis vil være lille, og dels fik [REDACTED] % af patienterne i MIRASOL bevacizumab efter progression.

I alt 10,9 % af patienterne i kontrolgruppen fik behandling med mirvetuximabsoravtansin efter progression (se afsnit 9.2). Det kan betyde, at effekten af mirvetuximabsoravtansin



på overlevelse underestimeres i studiet relativt til forventet effekt ved ibrugtagning i dansk praksis. Da andelen der skifter til mirvetuximabsoravtansin er lav har det næppe væsentlig indflydelse på resultaterne.

3. Sundhedsøkonomisk analyse

Den sundhedsøkonomiske analyse består af en *cost-utility*-analyse, der estimerer de inkrementelle omkostninger pr. vundet kvalitetsjusteret leveår (QALY) ved behandling med mirvetuximabsoravtansin over for nuværende standardbehandling med kemoterapi.

Analysen er baseret på ansøgers indsendte analyse med Medicinrådets justeringer og bygger på data om PFS, OS og helbredsrelateret livskvalitet for ITT-populationen fra MIRASOL-studiet, jf. ovenfor.

I det følgende beskrives den sundhedsøkonomiske model der ligger til grund for analysen samt de inkluderede omkostninger.

3.1 Analyseperspektiv

Analysen er udarbejdet med et begrænset samfundsperspektiv, hvor effekten (QALY) og omkostningerne diskonteres med 3,5 % pr. år. I modellen anvendes en livslang tidshorisont på 37,2 år, da patienterne i gennemsnit er 62,8 år, når de indtræder i modellen. Modellens cykluslængde er 7 dage og der anvendes *half-cycle correction*.

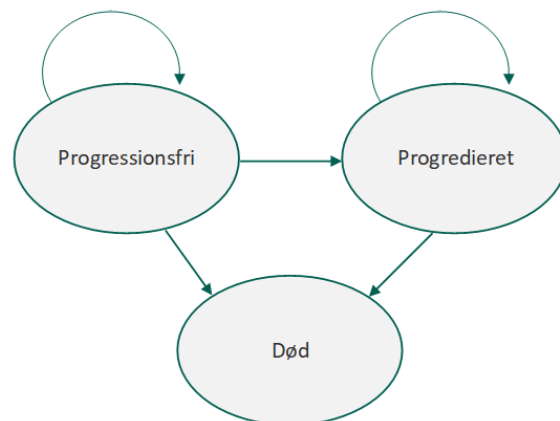
Medicinrådets vurdering af analyseperspektiv

Medicinrådet anvender ansøgers tilgang og antagelser vedrørende analyseperspektiv. Patienternes gennemsnitlige alder justeres til 67 år for at afspejle danske forhold [3].

3.2 Model

Ansøger har indsendt en *partitioned survival-model* med tre helbredstilstande til at afspejle sygdomsforløbet for en kohorte af patienter med æggestokkræft og høj FR α -ekspression.

Modellen består af tre stadier: progressionsfri, progredieret og død. Patienternes bevægelse gennem modellen bestemmes ud fra ekstrapolerede forløbsdata fra MIRASOL-studiet, jf. ovenfor. Alle patienter starter i sygdomsstadiet progressionsfri (PF), hvor patienterne modtager behandling med mirvetuximabsoravtansin eller kemoterapi. Fra det progressionsfri stadie kan patienterne bevæge sig videre til stadierne progredieret (PD) eller død, se Figur 11.



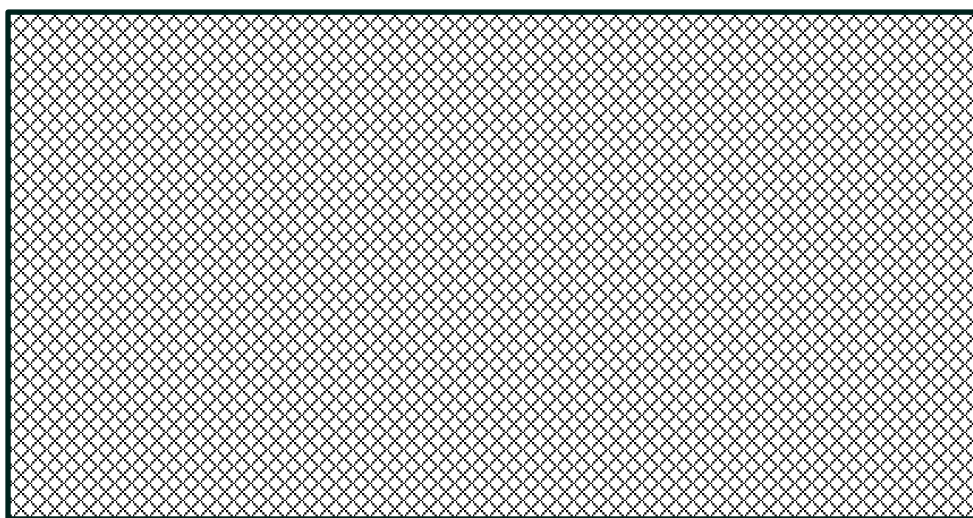
Figur 11. Illustration af modelstrukturen

Den samlede tid, patienterne befinder sig i det progredierede stadie (PD), estimeres som forskellen mellem ekstrapoleret PFS- og OS-data. Fra det progredierede stadie kan patienterne udelukkende bevæge sig til det absorberende stadie død. Andelen af patienter i stadiet død estimeres ud fra ekstrapoleret OS-data.

Behandlingsvarigheden i mirvetuximab-armen estimeres ud fra DoT-data fra MIRASOL-studiet ved en eksponentiel fordeling. Ansøger begrundet dette med, at data kan modelleres med et godt fit med standard parametriske funktioner. Den eksponentielle fordeling vælges på baggrund af statistisk fit.

For kemoterapi-armen er behandlingsvarigheden modelleret direkte som DoT-kurverne i MIRASOL-studiet for henholdsvis paclitaxel, PLD og topotecan (i modellen erstattet med gemcitabin, der er vurderet som mere relevant komparator i dansk klinisk praksis af ansøgers adspurgte kliniker). Behandlingsvarigheden kan ikke overstige PFS i modellen.

DoT-kurverne i ansøgers analyse fremgår af Figur 12.



Figur 12. Behandlingsvarighed for mirvetuximab, paclitaxel, PLD og gemcitabin



Tabel 10 viser de estimerede gennemsnitlige behandlingsvarigheder, varighed i stadierne samt OS i ansøgers analyse.

Tabel 10. Gennemsnitlig varighed af behandling og modelstadierne i ansøgers analyse (måneder), ikke-diskonteret

Behandling	Behandlings-varighed	PF	PD	OS
Mirvetuximab	■	■	■	22,2
Kemoterapi	■	■	■	16,1
Paclitaxel	■	-	-	-
PLD	■	-	-	-
Gemcitabin	■	-	-	-

Forkortelser: PF = progressionsfri, PD = progredieret (*progressed disease*), PLD: pegyleret liposomal doxorubicin, OS = overlevelse.

Medicinrådets vurdering af model

Medicinrådet vurderer, at det er mest hensigtsmæssigt at modellere behandlingsvarigheden direkte som DoT-kurverne, også for mirvetuximab-armen. Det skyldes, at der foreligger komplet DoT-data fra MIRASOL-studiet, og at ansøger ikke har redegjort konkret for, at det er en fordel at estimere behandlingsvarigheden for mirvetuximab-armen på anden vis. Denne ændring medfører isoleret set en mindre stigning i lægemiddelomkostningerne til mirvetuximab. Behandlingsvarigheden er omtrent uændret.

Medicinrådet anvender i øvrigt ansøgers modelstruktur og antagelser om behandlingsvarighed.

3.3 Opgørelse af helbredsrelateret livskvalitet

Opgørelsen af helbredsrelateret livskvalitet i begge behandlingsarme i den sundhedsøkonomiske analyse bygger på EQ-5D-5L-data indsamlet i MIRASOL-studiet, se afsnit 2.4.6. Ansøger estimerer nytteværdier for hver behandlingsarm ved at anvende danske præferencevægte fra Jensen et al. [27] og en MMRM-model efter vanlig praksis.

Ansøger estimerer fire modeller for den gennemsnitlige nytteværdi: 1) status for progression 2) status for progression og behandling, 3) tid-til-død og 4) tid-til-død og behandlingsarm.

Ansøger argumenterer for at tid-til-død, opgjort fra tidspunktet for målingen af livskvalitet, er mere hensigtsmæssigt end status for progression som model for den helbredsrelaterede livskvalitet. I ansøgers analyse anvendes model 4, der også inkluderer uønskede hændelser samt behandlingsarm, se Tabel 11.



Koefficienterne for uønskede hændelser og behandlingsarm er ikke statistisk signifikant forskellige fra 0. De inkluderes alligevel i den endelige model, med argumentet om at fortegnet på koefficienterne stemmer overens med forventningen baseret på analysen af helbredsrelateret livskvalitet, se afsnit 2.4.6.

Tabel 11. Resultater for regressionsmodellen i ansøgers analyse

	Punktestimat	Standardfejl	P-værdi
Skæring	0,329	0,047	<0,001
Uønsket hændelse	-0,004	0,014	0,761
Mirvetuximab-arm	0,024	0,018	0,178
Tid-til-død > 4 og ≤ 12 uger	0,264	0,047	<0,001
Tid-til-død > 12 og ≤ 24 uger	0,401	0,047	<0,001
Tid-til-død > 24 uger	0,463	0,046	<0,001
Tid-til-død ukendt	0,466	0,054	<0,001

Note: referencegruppe: Kemoterapi-arm, tid-til-død ≤ 4 uger, ingen uønskede hændelser.

Uønskede hændelser modelleres binært, og afspejler en måling af, om patienterne har været påvirket af uønskede hændelser efter følgende kriterier:

- Behandlingsrelaterede uønskede hændelser (TRAE) af mindst grad 3.
- Hændelsen skal have fundet sted samtidig med eller højst syv dage efter en livskvalitetsmåling.
- Uønskede hændelser uden startdato ekskluderes.
- For uønskede hændelser med en manglende slutdato imputeres slutdatoen med den gennemsnitlige varighed af uønskede hændelser i den respektive behandlingsarm.

Nytteværdierne er aldersjusteret i overensstemmelse med Medicinrådets metodevejledning. De behandlingsspecifikke nytteværdier i ansøgers analyse, baseret på estimaterne i Tabel 11, fremgår af Tabel 12.

Tabel 12. Nyttværdier i ansøgers analyse

Nyttværdi (95% CI)	
Mirvetuximab: tid-til-død	
≤ 4 uger	0,353 (0,261, 0,446)
> 4 og ≤ 12 uger	0,618 (0,569, 0,666)
> 12 og ≤ 24 uger	0,754 (0,715, 0,793)
> 24 uger	0,816 (0,791, 0,841)
Kemoterapi: tid-til-død	



Nytteværdi (95% CI)	
<= 4 uger	0,329 (0,236, 0,422)
> 4 og <= 12 uger	0,593 (0,544, 0,642)
> 12 og <= 24 uger	0,730 (0,690, 0,769)
> 24 uger	0,792 (0,764, 0,819)

3.3.1 Nyttefald fra uønskede hændelser

Ansøger har inkluderet fald i patienternes helbredsrelaterede livskvalitet i forbindelse med de behandlingsrelaterede uønskede hændelser af mindst grad 3 for at medregne de midlertidige gener, patienter oplever som følge af bivirkninger ved behandling.

Frekvensen af uønskede hændelser, der er inkluderet, er baseret på MIRASOL-studiet (se Tabel 17, side 43), og alle hændelser antages at påvirke den helbredsrelaterede livskvalitet i fire uger. Nyttefaldet fra uønskede hændelser er baseret på ekstern litteratur og ens for begge arme, se Tabel 13.

Tabel 13. Fald i nytteværdi fra behandlingsrelaterede bivirkninger

	Fald i nytteværdi	Instrument	Reference
Keratopati	-0.008	EQ-5D-3L	Sullivan et al. 2006 [28]
Sløret syn	-0.005		
Udmattelse	-0.115	EQ-5D	Lloyd et al. 2006 [29]
Grå stær	-0.140	Patientvurdering af TTO	Brown et al. 2007 [30]
Anæmi	-0.120	Ikke angivet	Shah et al. 2022 [31]
Neutropeni	-0.090		
Trombocytopeni	-0.110		

Note: TTO = *time trade-off*.

Medicinerådets vurdering af helbredsrelateret livskvalitet

Datagrundlaget for opgørelse af helbredsrelateret livskvalitet er i overensstemmelse med Medicinerådets foretrukne instrument og vurderes fyldestgørende som grundlag for beregning af nytteværdier i den sundhedsøkonomiske analyse.

Ansøger præsenterer to tilgange til modellering af nytteværdier, som bygger på henholdsvis stadiespecifik nytte og tid-til-død.

Ansøger anvender nytteværdier estimeret ud fra tid-til-død med argumentet om, at dette i højere grad opfanger udviklingen i helbredsrelateret livskvalitet end konstante stadiespecifikke nytteværdier. Det skyldes, at tid-til-død i sig selv kan have betydning for



livskvaliteten, uafhængigt af sygdomsstadie og alder. Der kan også være tendens til, at frafaldet i livskvalitetsmålingerne stiger i takt med at patienter nærmer sig dødstidspunktet, så der er færre målinger af livskvalitet for disse patienter. Det kan introducere bias i de stadiespecifikke nytteværdier, fordi der er selektion i, hvilke patienter, der besvarer livskvalitetsmålinger, som er korreleret med livskvaliteten.

Ansøgers tilgang med modellering af nytte ud fra tid-til-død kan korrigere for dette bias under antagelse af, at tid-til-død har betydning for både livskvalitet og sandsynligheden for at indgå i livskvalitetsmålingen.

Medicinerådet vurderer på linje med ansøger, at den valgte regressionsmodel udgør et hensigtsmæssigt grundlag for at modellere livskvaliteten i den sundhedsøkonomiske analyse. Ansøgers analyse indikerer, at patienternes livskvalitet hovedsageligt afhænger af tid-til-død, uafhængigt af behandlingsarm, da koefficienten for behandlingsarm ikke er signifikant forskellig fra nul, se Tabel 10. Baseret på den statistiske analyse er det således plausibelt, at den umiddelbart højere helbredsrelaterede livskvalitet i mirvetuximab-armen kan tilskrives den bedre overlevelse og ikke behandlingen i sig selv. Baseret på en klinisk vurdering af forskelle i bivirkningstyper og en bedre objektiv responsrate i mirvetuximab-armen anvender Medicinerådet dog ansøgers modelvalg i hovedanalysen. Betydningen af ikke at inkludere en effekt af behandlingsarm belyses i en følsomhedsanalyse.

I den valgte model kontrolleres for en variabel, der udtrykker uønskede hændelser jf. ovenfor. Fremgangsmåden indeholder flere mulige svagheder:

- Der kontrolleres udelukkende for uønskede hændelser $\geq$ grad 3. Mindre alvorlige uønskede hændelser kan i praksis også påvirke livskvaliteten, men indgår ikke i modellen.
- Det antages implicit, at de uønskede hændelser, der inkluderes, kun påvirker livskvaliteten i en periode på en uge. Dette er i modstrid med den særskilte modellering af nytte fra bivirkninger, hvor det antages at bivirkninger påvirker livskvaliteten i fire uger.
- Det er ikke modelleret, at $\geq$ grad 3 bivirkninger kan påvirke livskvaliteten med varierende intensitet og varighed, idet bivirkninger modelleres binært og varigheden i nogle tilfælde imputeres.
- Det antages, at alle typer uønskede hændelser påvirker livskvaliteten i samme omfang uafhængigt af tid-til-død eller behandlingsvarighed.

Den estimerede koefficient for uønskede hændelser er ikke signifikant forskellig fra nul, men kodningen af variabelen medfører en usikkerhed om de estimerede nytteværdier, som ikke kan kvantificeres. Hvis eksempelvis de sværeste bivirkninger optræder forholdsvis tæt på døden, men ikke indgår som en uønsket hændelse i regressionsmodellen kan nytteværdien for tid-til-død < 4 uger være underestimeret.

Der indregnes særskilt fald i nytte fra behandlingsrelaterede bivirkninger jf. Tabel 11. Medicinerådet anvender ansøgers estimerer for dette.



3.4 Omkostninger

I den sundhedsøkonomiske analyse inkluderer Medicinrådet lægemiddelomkostninger, administrationsomkostninger, monitoreringsomkostninger, bivirkningsomkostninger, omkostninger til efterfølgende behandling, testomkostninger og patientomkostninger. Ansøger har derudover inkluderet omkostninger til palliativ indsats.

Det er særligt omkostninger relateret til lægemiddelforbruget af mirvetuximab, som har betydning for analysens resultat.

3.4.1 Lægemiddelomkostninger

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

Ansøger har anvendt doser for mirvetuximabsoravtansin og kemoterapi som beskrevet i hhv. afsnit 2.3.2 og afsnit 2.3.3, undtaget for gemcitabin, der ikke blev givet i studiet. I modellen har ansøger udskiftet topotecan fra MIRASOL-studiet med gemcitabin, der ifølge ansøgers adspurgte kliniker hyppigere anvendes i dansk praksis. Gemcitabin gives med samme frekvens som topotecan. Dosis er sat til 1.000 mg/m², se Tabel 14.

Kemoterapiarmen er modelleret med samme fordeling af lægemidler som i MIRASOL: paclitaxel (41 %), pegyleret liposomal doxorubicin (PLD) (36 %) og gemcitabin (24 %).

Den gennemsnitlige dosis i modellen er for mirvetuximab-armen beregnet på baggrund af en adjusted ideal bodyweight (AIBW) på 59,05 kg og for kemoterapi-armen på baggrund af et gennemsnitligt kropsfladeareal (BSA) på 1,73 m². Disse estimerer er baseret på data fra MIRASOL hvor patienterne gennemsnitlige vægt og højde var på hhv. 69 kg og 161 cm.

Der er inkluderet præmedicinering i mirvetuximab-armen svarende til præmedicineringen i MIRASOL, og i kemoterapi-armen baseret på information fra ansøgers adspurgte kliniker.

Ansøger inkluderer ikke lægemiddelspild forbundet med administration af behandlinger. Det antages således, at det er muligt at dele eventuelle rester af hætteglassene mellem flere patienter. Lægemiddelforbruget baseres på den relative dosisintensitet (RDI) fra MIRASOL-studiet.

Lægemidlerne i modellen, tilhørende præmedicin samt dosering fremgår af Tabel 14.

Tabel 14. Ansøgers antagelser om dosering og lægemidler i den sundhedsøkonomiske model

Lægemiddel	Dosis	RDI	Frekvens	Reference
Mirvetuximab	6 mg/kg AIBW	86.8 %	Hver 3. uge	MIRASOL, mirvetuximabsoravtansin SmPC og ansøgers
Paracetamol	500 mg (1 stk.)	-		
Desloratadin	10 mg (2 stk.)	-		



Lægemiddel	Dosis	RDI	Frekvens	Reference
Dexamethason	20 mg (5 stk.)	-		adspurgte kliniker
Netupitant/palonosetron	300mg/0,5 mg (1 stk)	-		
Øjendråber med hydrocortison	4,2 mg	-		
Kunstig tårevæske	16,8 mg	-		
Paclitaxel	80 mg/m ²	84.3 %	Hver uge	Paclitaxel SmPC og ansøgers adspurgte kliniker
Dexamethason	20 mg	-		
Netupitant/palonosetron	300mg/0,5 mg	-		
Pegyleret liposomal doxorubicin	40 mg/m ²	94.6 %	Hver 4. uge	PLD SmPC og ansøgers adspurgte kliniker
Netupitant/palonosetron	300mg/0,5 mg	-		
Gemcitabin	1.000 mg/m ²	90.8%	1. uge og 2. uge i hver tre-ugers cyklus.	Gemcitabin SmPC og ansøgers adspurgte kliniker
Netupitant/palonosetron	300mg/0,5 mg	-		

Medicinerådets vurdering af lægemiddelomkostninger

Medicinerådet anvender i hovedtræk ansøgers tilgang og antagelser vedrørende opgørelse af lægemiddelomkostninger, dosis, frekvens og RDI. Det vurderes dog ikke i praksis at være muligt at undgå spild ved behandling med mirvetuximab, da lægemidlet vil skulle gives til forholdsvis få patienter delt ud på flere regionale centre. Medicinerådet indregner derfor spild i lægemiddelforbruget i begge behandlingsarme og belyser konsekvenserne af ikke at indregne spild i en følsomhedsanalyse. Da lægemiddelomkostninger udgør den største enkeltstående omkostning i den sundhedsøkonomiske analyse, er antagelsen om intet lægemiddelspild betydelig for analysens resultat. Derudover ændrer Medicinerådet fordelingen af lægemidler, der udgør komparator, så den i højere grad afspejler dansk praksis: paclitaxel (45 %), pegyleret liposomal doxorubicin (PLD) (45 %) og gemcitabin (10 %). I praksis vil en mindre andel af de 10 % der antages at få gemcitabin enten få topotecan eller trabectedin, men da det drejer sig om få patienter afgrænses analysen til gemcitabin. Samme fordeling er gældende for efterfølgende behandling se afsnit 3.4.5.



Medicinrådets analyse inddrager derudover følgende bemærkninger:

- Prednisolon anvendes frem for dexamethason; paracetamol gives med dosis på 1.000 mg. Disse forskelle har minimal betydning for de samlede lægemiddelomkostninger og justeres derfor ikke.
- Kvalmestillende medicin anvendes kun efter behov for komparator-behandlingerne i dansk praksis hvorfor disse ekskluderes.
- Patienternes gennemsnitshøjde, der ligger til grund for beregningen af lægemiddelforbruget i kemoterapi-armen, justeres til 164,3 cm. jf. Den Nationale Sundhedsprofil 2021 for kvinder over 65 år. Det resulterer i en beregnet BSA i Medicinrådets analyse på 1,75 m² i Medicinrådets analyse.

Medicinrådet udskifter AIP med sygehusapotekernes indkøbspris (SAIP), se Tabel 15.

Tabel 15. Lægemiddelpriser anvendt i Medicinrådets hovedanalyse (juni 2025)

Lægemiddel	Styrke	Pakningsstørrelse	SAIP, DKK	Kilde
Mirvetuximabsoravtansin	5 mg/ml	20 ml	■	Amgros
Paclitaxel	6 mg/ml	50 ml	■	Amgros
PLD	2 mg/ml	25 ml	■	Amgros
Øjendråber med hydrocortison	3,35 mg/ml	30 x 0,4 ml	■	Amgros
Gemcitabin	10 mg/ml	200 ml	■	Amgros
Kunstig tårevæske	3,2 mg/ml	60 x 0,5 ml	■	Amgros
Paracetamol	500 mg	100 stk.	■	Amgros
Desloratadin	5 mg	100 stk.	■	Amgros
Dexamethason	4 mg	20 stk.	■	Amgros
Netupitant/palonosetron	300 mg/0,5 mg	1 stk.	■	Amgros

3.4.2 Administrationsomkostninger

Ansøger inkluderer omkostninger forbundet med intravenøs administration af lægemidlerne på hospitalet. Det antages, at præmedicinering foregår samtidig med administrationen af lægemidlet, og der er derfor ikke medtaget særskilte omkostninger til dette. Til at estimere enhedsomkostningen forbundet med en administration anvender ansøger en DRG-takst på 1.411 DKK (DRG 2025: 13MA98. Diagnose DC569 Æggestokkræft. Procedure: BWAA60 Medicingivning ved intravenøs injektion).



Medicinrådets vurdering af administrationsomkostninger

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

3.4.3 Monitoreringsomkostninger

Ansøger antager, at patienter går til regelmæssig opfølgning på hospitalet samt til CT-scanning med samme frekvens før progression og efter progression. Konsultationer på hospitalet skal omfatte en ikke nærmere specificeret blodprøve, der antages dækket af den almindelige DRG-takst. Hyppigheden for monitoreringsbesøg er baseret på ansøgers adspurgte kliniker og omkostningerne er baseret på DRG-takster, se Tabel 16.

Tabel 16. Omkostninger til monitorering anvendt i ansøgers analyse

	Frekvens	Enhedsomkostning [DKK]	Kilde
Ambulant besøg, onkolog	Hver 3. uge	1.411	DRG 2025: DC569, AAF21
CT-scanning	Hver 3. måned	2.701	DRG 2025: DC569, CT-scanning af nedre abdomen, inkl. Bækken (UXCD15)

Medicinrådets vurdering af monitoreringsomkostninger

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

3.4.4 Bivirkningsomkostninger

Ansøger inkluderer omkostninger til bivirkninger samt særskilte omkostninger til bl.a. indlæggelse i forbindelse med blodtransfusion samt okulære bivirkninger.

Ansøger har inkluderet omkostninger forbundet med bivirkninger af mindst grad 3 med en incidens på mindst 5 % på tværs af behandlingsarmene i MIRASOL. Til beregning af omkostninger anvendes det gennemsnitlige antal hændelser pr. patient baseret på individ-data fra MIRASOL-studiet. En samlet gennemgang af bivirkninger i studiet fremgår af afsnit 2.5.

Ansøger anvender bivirkningsomkostninger baseret på DRG-takster, se Tabel 17.

Tabel 17. Omkostninger til bivirkninger anvendt i ansøgers analyse

	Mirvetuximab , gns. pr. patient	Kemoterapi, gns. pr. patient	Enhedsomko stning, DKK	Kilde
Keratopati	■	■	1.085	DRG 2025: DH161J, 02MA01, Neurotrofisk keratopati
Sløret syn	■	■	1.085	DRG 2025: DH538, 02MA01, Anden synsforstyrrelse



	Mirvetuximab , gns. pr. patient	Kemoterapi, gns. pr. patient	Enhedsomko stning, DKK	Kilde
Fatigue	■	■	2.208	Antages svarende til anæmi
Grå stær	■	■	1.085	DRG 2025: DH263, 02MA01, Grå stær forårsaget af lægemiddel
Anæmi	■	■	2.208	DRG 2025: DD508A, 16MA98, Jernmangelanæmi forårsaget af utilstrækkeligt jernindtag
Neutropeni	■	■	37.482	DRG 2025: DD709A, 16MA03, Neutropeni og agranulocytose forårsaget af lægemiddel
Trombocyto- peni	■	■	37.482	DRG 2025: DD696, 16MA03, Trombocytopeni UNS

I behandlingen af bivirkninger blev der givet blodtransfusioner og G-CSF i MIRASOL-studiet. Omkostninger hertil inkluderes i ansøgers analyse baseret på de observerede frekvenser i MIRASOL (ikke varighed i helbredsstadierne). Derudover tilskrives der for ■ % og ■ % af patienterne i henholdsvis mirvetuximab-armen og kemoterapi-armen omkostninger til ca. ■ dages indlæggelse. Hver af disse patienter antages at have ca. ■ indlæggelser. Der inkluderes også omkostninger til øjenundersøgelser i mirvetuximab-armen, se Tabel 18.

Ansøger antager, at der for G-CSF anvendes 300 µg filgrastim administreret subkutant, hvor 50 % af patienterne modtager Neupogen og 50 % modtager et biosimilært G-CSF-lægemiddel (Accofil, Nivestim eller Zarzio), der har en væsentligt lavere pris. I mirvetuximab-armen inkluderes ■ doser i gennemsnit, mens der inkluderes ■ doser i kemoterapi-armen.

I mirvetuximab-armen inkluderes særskilte omkostninger til øjenundersøgelse i overensstemmelse med produktresumeeet. Der tilskrives omkostninger til dette ved:

- igangsættelse af behandlingen.
 - Hver 6. uge ved okulære uønskede hændelser ≥ grad 2 (i gennemsnit ■ hændelser pr. patient af fire ugers varighed).
 - keratopati ≥ grad 2 (i gennemsnit ■ % af patienterne med godt ■ varighed)
- Keratopati antages behandlet med øjendråber med prednisolon.



Tabel 18. Øvrige omkostninger ved behandling

	Mirvetuximab, %	Kemoterapi, %	Enhedsomkostning, DKK	Kilde
Indlæggelse	14%	17%	1.411	DRG2025: 13MA98
Transfusion	1%	9%	6.876	DRG2025: 16PR01
G-CSF-lægemidler	6%	13%	50%: ■■■ 50%: ■■■	Amgros
Øjenundersøgelse	100 % ved behandlingsstart	-	1.501	DRG2025: 02PR02

Medicinrådets vurdering af bivirkningsomkostninger

I ansøgers analyse tilskrives forholdsvis høje omkostninger til håndtering af neutropeni og trombocytopeni, svarende til, at håndtering af disse bivirkninger kræver indlæggelse. Det vurderes ikke at afspejle normal klinisk praksis, og omkostninger til håndtering af disse bivirkninger erstattes i Medicinrådets analyse med den almindelige takst på 2.208 kr. (DRG16MA98).

Medicinrådet vurderer at varigheden af de indlæggelser, der inkluderes af ansøger, er i overkanten af, hvad der kan forventes. Estimatet er baseret på observationer fra MIRASOL-studiet, men ansøger angiver ikke konkret, hvad der udløser indlæggelserne. Samtidig vurderes ansøgers omkostninger til indlæggelser ikke at afspejle egentlige indlæggelser, men snarere ambulante besøg. Dette udgør en usikkerhed ved analysen, men har ikke nævneværdig betydning for analysens resultat.

I Medicinrådets analyse udskiftes AIP for filgrastim med SAIP og udelukkende det billigste lægemiddel anvendes.

Hvad angår grå stær har ansøger anvendt en takst som dækker over konsultation, men ikke behandling. Taksten for operation af grå stær uden generel anæstesi er 5.207 DKK (02MP15). Der vil givetvis være patienter som får behov for operation [32], men da andelen er ukendt er det ikke medregnet, og udgifterne til grå stær kan derfor være underestimerede. Det vurderes at være af meget begrænset betydning.

3.4.5 Efterfølgende behandlinger

I MIRASOL modtog ■■■ og ■■■ af patienterne i henholdsvis mirvetuximab-armen og komparator-armen yderligere behandling efter progression. Ansøger antager, at det samme vil gøre sig gældende i dansk praksis og inkluderer dette som engangsomkostning i modellen. Patienterne behandles med enten paclitaxel, PLD eller gemcitabin og varierende RDI og der antages intet lægemiddelspild.

Behandlingsvarigheden estimeres på baggrund af median behandlingsvarighed for efterfølgende behandling med paclitaxel og PLD i MIRASOL-studiet.



For gemcitabin antages en median behandlingsvarighed på 12 uger baseret på Mutch et al. 2007 [33]. Med antagelse om en konstant risiko for behandlingsophør estimeres den gennemsnitlige behandlingsvarighed, som anvendes i modellen, se Tabel 19.

Dosis, frekvens, RDI og øvrige omkostninger forbundet med efterfølgende behandling antages at være de samme som i afsnit 3.4.1.

Tabel 19. Efterfølgende behandling i ansøgers analyse

	Dosis (RDI)	Mirvetuximab -arm, %	Kemoterapi -arm, %	Frekvens	Gns. behandlings- varighed
Paclitaxel	80 mg/m ² (84,3 %)	50	40	Dag 1, 8, 15, og 22 i hver cyklus	22,6 uger
Peglyleret liposomal doxorubicin (PLD)	40 mg/m ² (94,6 %)	40	50	Dag 1 i hver cyklus	11,7 uger
Gemcitabin	1.000 mg/m ² (90,8 %)	10	10	Dag 1 og 8 af hver cyklus (Q3W)	17,3 uger

Medicinrådets vurdering af efterfølgende behandlinger

I dansk klinisk praksis vurderes fordelingen af efterfølgende behandling at være 45 % PLD, 45 % paclitaxel og 10 % gemcitabin uanset forudgående behandling. Median behandlingsvarighed forventes at være den samme for alle tre efterfølgende behandling på ca. 12 uger, svarende til 17,3 ugers gennemsnitlig behandlingsvarighed (baseret på observeret data for gemcitabin fra MIRASOL).

Medicinrådet anvender i øvrigt ansøgers tilgang og antagelser til estimering af omkostninger forbundet med efterfølgende behandling.

Tabel 20. Lægemiddelpriser til efterfølgende behandling i Medicinrådets hovedanalyse (juni 2025)

Lægemiddel	Styrke	Pakningsstørrelse	SAIP [DKK]	Kilde
Paclitaxel	6 mg/ml	50 ml	■	Amgro
Peglyleret liposomal doxorubicin (PLD)	2 mg/ml	25 ml	■	Amgro
Gemcitabin	10 mg/ml	200 ml	■	Amgro



3.4.6 Patientomkostninger

Ansøger inkluderer patientomkostninger relateret til administrations- og monitoreringsbesøg på hospitalet og inkluderer patientens effektive tid på hospitalet, ventetid og transporttid.

Ansøger anvender en enhedsomkostning for patienttid på 188 DKK pr. time og transportomkostninger på 140 DKK pr. besøg, jf. Medicinrådets værdisætning af enhedsomkostninger.

Hvert besøg i forbindelse med behandling antages at vare fire timer, både ved transfusion og ved G-CSF-behandling.

Der er medregnet særskilte omkostninger til ca. ni hospitalsbesøg af otte timers varighed i begge behandlingsarme, hvilket er baseret på MIRASOL-studiet, samt yderligere patienttid til øjenundersøgelser i mirvetuximab-armen.

Medicinrådets vurdering af patientomkostninger

Medicinrådet vurderer, at patienternes effektive tidsforbrug på hospitalet vil være to timer i forbindelse med behandling, og at øvrige konsultationer vil have en varighed af 30 minutter.

Ansøger inkluderer patienttid til indlæggelser, som omtalt ovenfor. Medicinrådet vurderer, at disse i praksis snarere vil være ambulante besøg, og nedjusterer derfor varigheden til to timer.

3.4.7 Omkostninger til palliativ indsats

Ansøger har inkluderet omkostninger til palliativ indsats som en engangsomkostning for 51 % af patienterne baseret på DRG-taksten 26MP47 (Specialiseret Palliativ indsats, Øvrig.) på 89.879 kr. Omkostningen skal afspejle de palliative- og hospicerelaterede omkostninger, der er forbundet med patienternes død.

Medicinrådet medtager ikke omkostninger til palliativ indsats i analysen, da ansøger ikke har redegjort konkret for, hvad den palliative indsats indebærer samt længden af den, og om det er dansk praksis, at alle patienter vil modtage denne indsats. Effekten af behandlingen på andelen der får palliativ indsats og effekten på livskvalitet er heller ikke medregnet i analysen. Modellen indebærer, at alle patienter dør inden for tidshorisonten. Forskelle i omkostninger til palliativ indsats mellem armene er derfor udelukkende drevet af tidspunktet for død og dermed diskontering af enhedsomkostningen. Denne ændring vurderes ikke at have væsentlig betydning for analysen.

3.4.8 Omkostninger til FRα-test

Alle patienter, der modtager mirvetuximabsoravtansin skal testes for FRα-ekspression forud for behandlingen. Ansøger antager, at dette kan implementeres uden særskilte omkostninger som en del af det såkaldte Ventana-system, som er i brug i dag i andre sammenhænge, og at testen kan foretages uden yderligere prøvetagning.



Baseret på MIRASOL-studiet antages 32 % af screenede patienter med platinresistent æggestokkræft at have høj FR α -ekspression og derfor kunne modtage behandlingen. Derfor medtages omkostninger til ca. tre test for hver patient i behandling i ansøgers analyse.

Omkostningerne til FR α -test antages at bestå af selve testmaterialet samt bioanalytikerressourcer. I alt inkluderes testomkostninger på 3.456 kr. for hver patient i mirvetuximab-armen, se Tabel 21.

Tabel 21. Testomkostninger

	Værdi	Reference
Testmaterialer	788 DKK	Ansøgers forespørgsel hos Roche Diagnostics
Analyse af test, 45 min.	318 DKK	Medicinrådets værdisætning af enhedsomkostninger: "Bioanalytikere" (Timeløn, DKK: 424)
Patienter med FR α -ekspression	32 %	MIRASOL-studiet
I alt pr. behandlet patient	3.456 DKK	

Medicinrådets vurdering af testomkostninger

Testomkostninger pr. behandlet patient er følsomt over for, hvornår i sygdomsforløbet testen for FR α -ekspression udføres. Testen udføres som udgangspunkt ikke i nuværende dansk klinisk praksis. Medicinrådet vurderer, at det er rimeligt at antage, at testen kun vil blive udført blandt patienter, der har fået konstateret platinresistent æggestokkræft med henblik på eventuel behandling med mirvetuximabsoravtansin. Der kan dog være regionale forskelle på, hvornår i behandlingsforløbet testen udføres. På den baggrund anvender Medicinrådet ansøgers antagelse om, at ca. hver tredje blandt de screenede patienter har høj FR α -ekspression samt ansøgers estimat for testomkostninger i hovedanalysen.

3.5 Opsummering af ændringer fra ansøgers analyse til Medicinrådets hovedanalyse

Medicinrådet har foretaget ændringer til ansøgers oprindelige analyse, se Tabel 22.



Tabel 22. Forskelle mellem ansøgers analyse og Medicinrådets hovedanalyse

Antagelser	Ansøger	Medicinrådet	Henvisning
Lægemeddelomkostninger	AIP For G-CSF-lægemedler anvendes halvt neupogen, halvt biosimilære. Intet lægemiddelspil	AIP og SAIP pr. juni 2025 For G-CSF-lægemedler anvendes udelukkende det billigste. Inkludering af spild	Afsnit 3.4.1
Fordeling af lægemidler i kemoterapi-armen og efterfølgende behandling	MIRASOL-studiet	Dansk klinisk praksis	Afsnit 3.4.1
Lægemeddelspild	Intet spild	Spild i begge behandlingsarme	Afsnit 3.4.1
Patienters gennemsnitlige alder	62,8 år	67 år	Afsnit 3.1
Omkostninger til terminal pleje	Inkluderet	Ekskluderet	Afsnit 3.4.7
Omkostninger til bivirkninger	Indlæggelse ved neutropeni og trombocytopeni	Ambulant håndtering og dermed lavere omkostninger	Afsnit 3.4.4
Varighed af efterfølgende behandling	Varighed baseret på MIRASOL-studiedata samt ekstern litteratur.	Dansk klinisk praksis	Afsnit 3.4.5
Præmedicinering	Inkluderet kvalmestillende medicin i kemoterapi-armen	Ekskluderet kvalmestillende medicin i kemoterapi-armen	Afsnit 3.4.1
Parametriske funktion for PFS i kemoterapi-armen	Lognormal	Gamma	Afsnit 2.4.3
Parametriske funktion for OS i mirvetuximab-armen	Gamma	Generaliseret gamma	Afsnit 2.4.4
Behandlingsvarighed	Eksponentiel funktion for mirvetuximab	DoT fra MIRASOL-studiet	Afsnit 3.2
Patienters tidsforbrug	4 timer pr. behandling, 8 times indlæggelser	2 timer pr. behandling, 30 minutters konsultationer	Afsnit 3.4.6
Patientantal	76 nye patienter årligt	50 nye patienter årligt	Afsnit 4.1
Patienters vægt (BSA)	69 kg., 161 cm. højde. BSA 1,73	69 kg., 164,3 cm. højde. BSA 1,75	Afsnit 3.4.1



3.6 Resultater

3.6.1 Resultat af Medicinrådets hovedanalyse

Medicinrådet estimerer, at de inkrementelle omkostninger mellem mirvetuximabsoravtansin og kemoterapi er ca. [REDACTED] kr., mens QALY-gevinsten er ca. 0,4 QALY ([REDACTED] leveår). Det svarer til en inkrementel omkostningseffektivitetsratio (ICER) på ca. [REDACTED] kr. pr. vunden QALY, se Tabel 23.

Er analysen udført med AIP, bliver de inkrementelle omkostninger ca. 770.000 kr., hvilket resulterer i en ICER på ca. 1.790.000 kr. pr. vunden QALY.

Tabel 23. Resultatet af Medicinrådets hovedanalyse, diskonterede tal

	Mirvetuximab	Kemoterapi-arm	Forskel
Lægemiddelomkostninger inkl. administrationsomkostninger	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
Monitoreringsomkostninger	69.126	46.291	22.835
Bivirkningsomkostninger	3.560	5.988	-2.428
Efterfølgende behandling	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
Patientomkostninger	12.898	12.085	812
Totale omkostninger	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
Totale leveår	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
Totale QALY	1,38	0,95	0,43

Forskel i omkostninger pr. vundet leveår	Beregnet med AIP: 1.591.472
	Beregnet med SAIP: [REDACTED]
Forskel i omkostninger pr. vundet QALY (ICER)	Beregnet med AIP: 1.790.727
	Beregnet med SAIP: [REDACTED]

QALY-gevinsten i analysen stammer både fra længere tid i det progressionsfri og det progredierede stadie (se Tabel 24). Dette afspejler de kliniske data, og den længere tid i det progredierede stadie kan skyldes fx flere muligheder for efterfølgende behandling og/eller *carry-over*-effekt efter progression.



Tabel 24. Modelleret gns. varighed og QALY i modellens stadier, år, ikke-diskonteret

	PFS	PPS	OS
Varighed			
Mirvetuximab	0,7	1,2	1,9
Kemoterapi	0,4	0,9	1,3
QALY			
Mirvetuximab	0,5	0,9	1,4
Kemoterapi	0,3	0,7	1,0

3.6.2 Medicinrådets følsomhedsanalyser

Deterministiske følsomhedsanalyser

Medicinrådet præsenterer to følsomhedsanalyser, se Tabel 25.

I den ene følsomhedsanalyse antages den helbredsrelaterede livskvalitet at være ens i behandlingsarmene. Sammenlignet med hovedanalysen reduceres nytteværdierne i mirvetuximab-armen og øges tilsvarende i kemoterapi-armen. Dette påvirker udelukkende de inkrementelle kvalitetsjusterede leveår, som reduceres fra 0,43 QALY i hovedanalysen til 0,39 QALY. Det medfører, at ICER'en stiger med ca. [REDACTED] kr. til ca. [REDACTED] kr. Følsomhedsanalysen viser, at ICER'en er forholdsvis følsom over for små absolutte ændringer i overlevelsesgevinst og nytteværdier.

I den anden følsomhedsanalyse antages det, at der ikke er lægemiddelspild forbundet med behandling i behandlingsarmene, svarende til, at alle hætteglas kan deles mellem patienter. Dette reducerer omkostningerne i særligt mirvetuximab-armen, der har betydeligt højere lægemiddelomkostninger end kemoterapi-armen, med ca. [REDACTED] kr. for den gennemsnitlige patient. ICER'en reduceres med ca. [REDACTED] kr. til godt [REDACTED] kr.

Tabel 25. Resultatet af Medicinrådets følsomhedsanalyse sammenlignet med hovedanalysen, DKK

Parameter	Rationale	Inkrementelle QALY	Inkrementelle omkostninger (DKK)	ICER (+/- absolut forskel fra hovedanalysen)
Resultatet af hovedanalysen		0,43	[REDACTED]	[REDACTED]
Ens nytteværdier for begge behandlingsarme	Se afsnit 3.3.1	0,39	[REDACTED]	[REDACTED]
Spild ekskluderet	Se afsnit 3.4.1	0,43	[REDACTED]	[REDACTED]

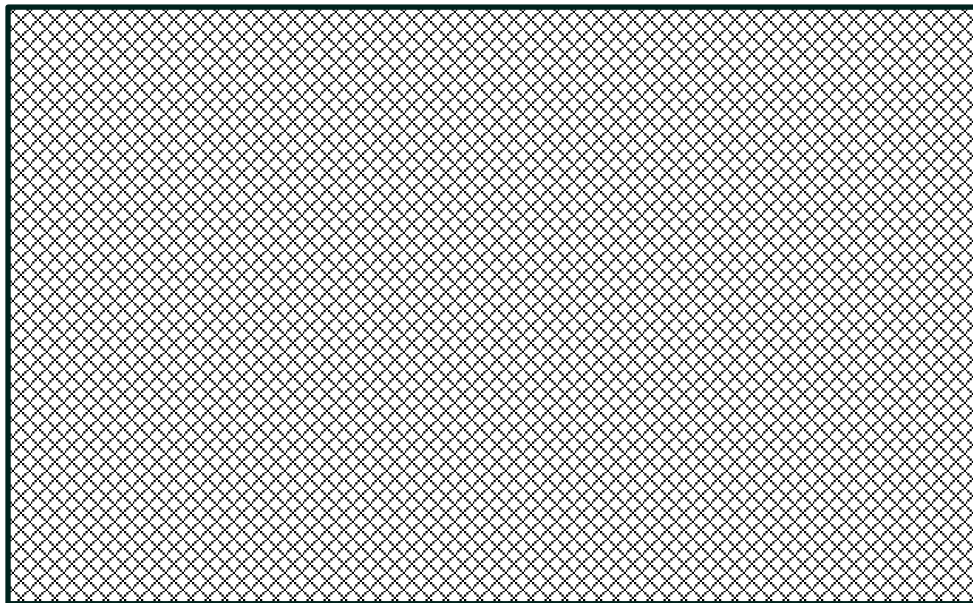


Probabilistisk følsomhedsanalyse

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

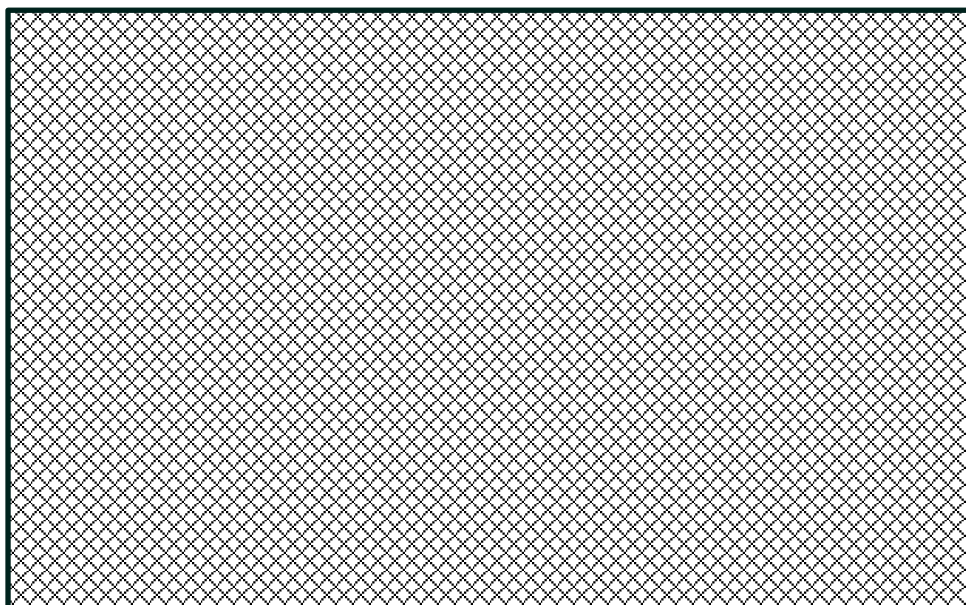
I ansøgers PSA inkluderes der blandt andet de centrale parametre for de parametriske modeller til fremskrivning af OS og PFS, helbredsrelateret livskvalitet og relativ dosisintensitet. Den fulde liste over modellerede parametre og tilhørende sandsynlighedsfordelinger findes i afsnit 9.5.

Resultaterne af PSA'en tilpasset Medicinrådets hovedanalyse kan ses i Figur 13.



Figur 13. Medicinrådets probabilistiske følsomhedsanalyse

Figur 14 præsenterer sandsynligheden for at mirvetuximabsoravtansin vil være omkostningseffektiv for forskellige niveauer af betalingsvillighed pr. QALY baseret på resultaterne præsenteret i PSA'en.



Figur 14. Forhold mellem betalingsvillighed (ICER) og sandsynlighed for, at mirvetuximabsoravtansin er omkostningseffektiv

I tolkningen af de præsenterede resultater er det vigtigt at pointere, at denne analyse udelukkende analyserer usikkerheden i parameterestimerne. Analysen adresserer altså ikke usikkerheder som datagrundlag eller valg af parametrisk fordeling til ekstrapolering.

4. Budgetkonsekvenser

4.1 Estimat af patientantal og markedsandel

Ansøger har antaget, at der vil være ca. 76 patienter om året, der ved anbefaling vil være kandidater til behandling med mirvetuximab. Markedsoptaget antages at være 60 % i år 1, 70 % i år 2 og 80 % i efterfølgende år.

Medicinrådets vurdering af ansøgers budgetkonsekvensanalyse

Medicinrådet anslår, at der årligt er ca. 50 patienter med HGSC, høj ekspression af FRα og som udvikler platinresistent sygdom, som forventes at være kandidater til behandling med mirvetuximabsoravtansin til den pågældende indikation. Medicinrådet vurderer, at der vil være fuldt markedsoptag fra første år, se Tabel 26.

Det bemærkes, at antallet af kandidater til mirvetuximabsoravtansin ventes at være ca. 50 % højere i de første to år, idet der vil være en del prævalente patienter, som forventes at kunne skifte til behandling med mirvetuximabsoravtansin de første år ved en evt. anbefaling. Budgetkonsekvensanalysen omfatter alene nye patienter.



Tabel 26. Medicinrådets estimat af antal nye patienter pr. år

	År 1	År 2	År 3	År 4	År 5
Anbefales					
Mirvetuximab	50	50	50	50	50
Kemoterapi	0	0	0	0	0
Anbefales ikke					
Mirvetuximab	0	0	0	0	0
Kemoterapi	50	50	50	50	50

4.2 Resultat af budgetkonsekvensanalysen

Medicinrådet estimerer, at anvendelse af mirvetuximabsoravtansin vil resultere i budgetkonsekvenser på ca. [REDACTED] kr. i år 5, se Tabel 27. I praksis kan budgetkonsekvenserne være højere de første par år, idet prævalente patienter vil være kandidater til behandling.

Er analysen udført med AIP, bliver budgetkonsekvenserne ca. [REDACTED] kr. DKK i år 5.

Tabel 27. Medicinrådets analyse af totale budgetkonsekvenser, mio. kr., 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

Data fra fase III-studiet FORWARD-1 indgår ikke i vurderingen, selvom studiet undersøgte mirvetuximabsoravtansin overfor samme komparatorer i stort set samme patientpopulation [18]. Den centrale forskel på studierne er, at der i FORWARD-1 blev brugt en anden målemetode for FR α -ekspression, og at tærskelværdien for inklusion pba. FR α -ekspression var lavere. I FORWARD-1 blev FR α -ekspression målt som andel positive tumorceller (uden hensyntagen til farvningsintensitet). Patienter skulle have $\geq$ 50 % FR α -positive celler for at indgå i studiet. I MIRASOL skulle patienter have $\geq$ 75 % positive tumorceller med moderat (2+) og/eller kraftig (3+) farvning.



I ITT-populationen i FORWARD-1 var der ingen signifikant effekt af mirvetuximabsoravtansin sammenlignet med kemoterapi hverken for OS (HR: 0,85 [95 % CI: 0,64; 1,13]) eller PFS (HR: 0,9 [0,73; 1,31]). I en præspecificeret subgruppeanalyse af patienter i FORWARD-1 med høj FR α -ekspression (jf. kriterier i MIRASOL) sås dog resultater som er meget sammenlignelige med resultaterne fra MIRASOL. I den pågældende subgruppe i FORWARD-1 var PFS HR: 0,69 (95 % CI: 0,48; 1,00) og OS HR: 0,71 (95 % CI: 0,49; 1,02) for mirvetuximabsoravtansin sammenlignet med kemoterapi [18].



6. Referencer

1. DGCD. National Årsrapport 2021/2022 - Dansk Gynækologisk Cancer Database. 2022;
2. NORDCAN. Association of the Nordic Cancer Registries – Kræftstatistik: Nøgletal Og Figurer; Danmark – Æggestok, Æggeleder mv. 2022.
3. DGCD. National Årsrapport 2024 - Dansk Gynækologisk Cancer Database. 2024.
4. Huang Y-W. Association of BRCA1/2 mutations with ovarian cancer prognosis: An updated meta-analysis. *Medicine*. 2018;97(2):e9380.
5. Hoppe MM, Sundar R, Tan DSP, Jeyasekharan AD. Biomarkers for Homologous Recombination Deficiency in Cancer. *JNCI: Journal of the National Cancer Institute*. 2018;110(7):704–13.
6. Mirza MR, Monk BJ, Herrstedt J, Oza AM, Mahner S, Redondo A, et al. Niraparib Maintenance Therapy in Platinum-Sensitive, Recurrent Ovarian Cancer. *N Engl J Med*. 2016;375(22):2154–64.
7. The Cancer Genome Atlas Research Network. Integrated genomic analyses of ovarian carcinoma. *Nature*. 2011;474(7353):609–15.
8. Mirza MR, Coleman RL, González-Martín A, Moore KN, Colombo N, Ray-Coquard I, et al. The forefront of ovarian cancer therapy: update on PARP inhibitors. *Annals of Oncology*. 2020;31(9):1148–59.
9. Mirza MR, Åvall Lundqvist E, Birrer MJ, dePont Christensen R, Nyvang G-B, Malander S, et al. Niraparib plus bevacizumab versus niraparib alone for platinum-sensitive recurrent ovarian cancer (NSGO-AVANOVA2/ENGOT-ov24): a randomised, phase 2, superiority trial. *The Lancet Oncology*. 2019;20(10):1409–19.
10. Takaya H, Nakai H, Takamatsu S, Mandai M, Matsumura N. Homologous recombination deficiency status-based classification of high-grade serous ovarian carcinoma. *Sci Rep [internet]*. 2020 [citeret 9. juli 2025];10(1). Tilgængelig fra: <https://www.nature.com/articles/s41598-020-59671-3>
11. Wu M, Gunning W, Ratnam M. Expression of folate receptor type alpha in relation to cell type, malignancy, and differentiation in ovary, uterus, and cervix. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*. 1999;8(9):775–82.
12. Chen Y-L, Chang M-C, Huang C-Y, Chiang Y-C, Lin H-W, Chen C-A, et al. Serous ovarian carcinoma patients with high alpha-folate receptor had reducing survival and cytotoxic chemo-response. *Molecular Oncology*. 2012;6(3):360–9.
13. Gonzalez T, Muminovic M, Nano O, Vulfovich M. Folate Receptor Alpha—A Novel Approach to Cancer Therapy. *IJMS*. 2024;25(2):1046.
14. Kelemen LE. The role of folate receptor α in cancer development, progression and treatment: Cause, consequence or innocent bystander? *Intl Journal of Cancer*. 2006;119(2):243–50.



15. Cheung A, Bax HJ, Josephs DH, Ilieva KM, Pellizzari G, Opzoomer J, et al. Targeting folate receptor alpha for cancer treatment. *Oncotarget*. 2016;7(32):52553–74.
16. O’Shannessy DJ, Gustavson M, Chandrasekaran LK, Dolled-Filhart M, Somers EB. Prognostic Significance of FRA Expression in Epithelial Cancers using AQUA® technology. *Biomarkers Med*. 2013;7(6):933–46.
17. CHMP (EMA). Assessment report - EMEA/H/C/005036/0000 (mirvetuximab soravtansin). 2024.
18. Moore KN, Oza AM, Colombo N, Oaknin A, Scambia G, Lorusso D, et al. Phase III, randomized trial of mirvetuximab soravtansine versus chemotherapy in patients with platinum-resistant ovarian cancer: primary analysis of FORWARD I. *Annals of Oncology*. 2021;32(6):757–65.
19. Moore KN, Angelergues A, Konecny GE, García Y, Banerjee S, Lorusso D, et al. Mirvetuximab Soravtansine in FRα-Positive, Platinum-Resistant Ovarian Cancer. *New England Journal of Medicine*. 2023;389(23):2162–74.
20. Berg T, Nøttrup TJ, Peen UBS, Roed H. Treatment and outcomes of a Danish ovarian cancer population.
21. Dansk Gynækologisk Cancer Gruppe. Ovariecancer - Medicinsk recidivbehandling v 2.0. 2023.
22. Ledermann JA, Matias-Guiu X, Amant F, Concin N, Davidson B, Fotopoulou C, et al. ESGO–ESMO–ESP consensus conference recommendations on ovarian cancer: pathology and molecular biology and early, advanced and recurrent disease. *Annals of Oncology*. 2024;35(3):248–66.
23. Pickard AS, Neary MP, Cella D. Estimation of minimally important differences in EQ-5D utility and VAS scores in cancer. *Health Qual Life Outcomes*. 2007;5:70.
24. Osoba D, Rodrigues G, Myles J, Zee B, Pater J. Interpreting the Significance of Changes in Health-Related Quality-of-Life Scores. *JCO*. 2023;41(35):5345–50.
25. Musoro JZ, Coens C, Sprangers MAG, Brandberg Y, Groenvold M, Flechtner H-H, et al. Minimally important differences for interpreting EORTC QLQ-C30 change scores over time: A synthesis across 21 clinical trials involving nine different cancer types. *European Journal of Cancer*. 2023;188:171–82.
26. Del Corral T, Fabero-Garrido R, Plaza-Manzano G, Navarro-Santana MJ, Fernández-de-Las-Peñas C, López-de-Uralde-Villanueva I. Minimal Clinically Important Differences in EQ-5D-5L Index and VAS after a Respiratory Muscle Training Program in Individuals Experiencing Long-Term Post-COVID-19 Symptoms. *Biomedicines*. 2023;11(9):2522.
27. Jensen CE, Sørensen SS, Gudex C, Jensen MB, Pedersen KM, Ehlers LH. The Danish EQ-5D-5L Value Set: A Hybrid Model Using cTTO and DCE Data. *Appl Health Econ Health Policy*. 2021;19(4):579–91.
28. Sullivan PW, Ghushchyan V. Preference-Based EQ-5D Index Scores for Chronic Conditions in the United States. *Med Decis Making*. 2006;26(4):410–20.



29. Lloyd A, Nafees B, Narewska J, Dewilde S, Watkins J. Health state utilities for metastatic breast cancer. *Br J Cancer*. 2006;95(6):683–90.
30. Brown GC, Brown MM, Brown HC, Kindermann S, Sharma S. A Value-Based Medicine Comparison of Interventions for Subfoveal Neovascular Macular Degeneration. *Ophthalmology*. 2007;114(6):1170–8.
31. Shah BD, Smith NJ, Feng C, Jeyakumar S, Castaigne J-G, Faghmous I, et al. Cost-Effectiveness of KTE-X19 for Adults with Relapsed/Refractory B-Cell Acute Lymphoblastic Leukemia in the United States. *Adv Ther*. 2022;39(8):3678–95.
32. Silverstein J, Smick A, Alomaja O, Johnson B, Tseng C-H, Salani R, et al. 78MO Mirvetuximab soravtansine exposure is associated with an increased incidence of cataract surgery in patients with ovarian cancer. *ESMO Open*. 2025;10:105207.
33. Mutch DG, Orlando M, Goss T, Teneriello MG, Gordon AN, McMeekin SD, et al. Randomized Phase III Trial of Gemcitabine Compared With Pegylated Liposomal Doxorubicin in Patients With Platinum-Resistant Ovarian Cancer. *JCO*. 2007;25(19):2811–8.



7. Sammensætning af fagudvalg

Sammensætning af fagudvalget vedr. gynækologisk kræft

Forperson	Indstillet af
Trine Zeeberg Iversen <i>Overlæge</i>	Lægevidenskabelige Selskaber og Dansk Selskab for Klinisk Onkologi samt udpeget som fagudvalgsmedlem af Dansk Selskab for Klinisk Onkologi
Medlemmer	Udpeget af
Anne Krejbjerg Motavaf <i>Afdelingslæge</i>	Region Nordjylland
Kristina Bak Kristoffersen <i>Speciallæge</i>	Region Midtjylland
Trine Lembrecht Jørgensen (næstforperson) <i>Overlæge</i>	Region Syddanmark
Dejan Labudovic <i>Overlæge</i>	Region Sjælland
Hanne Mathiesen <i>Afdelingslæge</i>	Region Hovedstaden
Henrik Horwitz <i>Overlæge</i>	Dansk Selskab for Klinisk Farmakologi
Dorthe Long <i>Farmaceut</i>	Dansk Selskab for Sygehusapoteksledelse
Gitte Plambek <i>Patient/patientrepræsentant</i>	Danske Patienter
<i>Patient/patientrepræsentant</i>	Danske Patienter



8. Versionslog

Version	Dato	Ændring
1.0	17. december 2025	Godkendt af Medicinrådet.



9. Bilag

9.1 Studiedesign – MIRASOL

Tabel 28. MIRASOL studiedesign

Trial name: MIRASOL		NCT number: NCT04209855	
Objective	The objective of the MIRASOL trial was to compare the efficacy and safety of ELAHERE versus investigator’s choice of chemotherapy (paclitaxel, PLD, or topotecan) in patients with platinum-resistant high-grade EOC, primary peritoneal, or fallopian tube cancer, whose tumours express a high level of FRα [52].		
Publications – title, author, journal, year	Moore KN, Angelergues A, Konecny GE, et al. Mirvetuximabsoravtansine in FRα-positive, platinum-resistant ovarian cancer. N Engl J Med. 2023;389(23):2162-2174.		
Study type and design	MIRASOL is a global (253 sites in 21 countries), open label, randomized, Phase 3 trial. Eligible patients must have received 1 to 3 prior systemic anticancer therapies and experienced progression on or after immediate prior therapy, FRα-positive tumours as assessed by the Ventana FOLR1 assay, and platinum-resistant disease (PFI 3–6 months) [52]. The study excluded patients with primary platinum refractory disease (primary PFI <3 months). FRα positivity was defined as ≥75% of tumour cells exhibiting 2+/3+ IHC staining intensity. Randomization was stratified by number of prior therapy lines (1 versus 2 versus 3) and chemotherapy agent (paclitaxel versus PLD versus topotecan).		
Sample size (n)	A total of 453 patients were enrolled, with 227 patients randomized to mirvetuximab soravtansine and 226 randomized to chemotherapy [52].		
Main inclusion criteria	• Female patients ≥18 years of age • Platinum-resistant disease • ECOG PS 0 or 1 • Advanced platinum-resistant high-grade epithelial ovarian, primary peritoneal, or fallopian tube cancers • Prior therapy of 1-3 lines of systemic anticancer therapy • Progressed on or after most recent line of therapy • At least 1 lesion that meets the definition of measurable disease by RECIST v1.1 criteria Tumour positive for FRα expression as defined by the Ventana FOLR1 Assay (≥75% of viable tumour cells exhibiting 2+ IHC staining intensity)		
Main exclusion criteria	• Primary platinum-refractory disease • Patients with serious concurrent illness or clinically relevant active infection, including, but not limited to HBV, HCV, HIV, active cytomegalovirus infection, or any other concurrent infectious disease requiring IV antibiotics within 2 weeks before starting study drug • Patients demonstrated pre-existing Grade > 1 peripheral neuropathy per Common Terminology Criteria for Adverse Events v5.0		



Trial name: MIRASOL		NCT number: NCT04209855	
		• Patients had a chronic corneal disorder, a history of corneal transplantation, or an active ocular condition that required ongoing treatment/monitoring • Women who are pregnant or lactating	
Intervention		227 patients were randomized to receive 6 mg/kg AIBW mirvetuximab soravtansine every 3 weeks (Q3W) via IV infusion Patients receiving were premedicated with acetaminophen/paracetamol, dexamethasone, and diphenhydramine for infusion-related reactions; prophylactic corticosteroid eye drops were required, and preservative-free lubricating artificial tears were recommended. All participants received ocular examinations at screening. Patients receiving mirvetuximab soravtansine underwent additional ocular examinations at ocular symptom emergence and at every other cycle thereafter.	
Comparator(s)		226 patients were randomized to receive chemotherapy (paclitaxel, PLD, or topotecan). Patients receiving paclitaxel were administered 80 mg/m² weekly (QW). Patients receiving PLD received 40 mg/m² every 4 weeks (Q4W). Patients receiving topotecan were administered 4 mg/m² on Days 1, 8, and 15 (Q4W) or 1.25 mg/m² on Days 1–5 (Q3W). Patients receiving chemotherapy were premedicated at the investigator's discretion.	
Follow-up time		September 2024 data-cut: follow-up of 30.5 months	
Is the study used in the health economic model?		Yes	
Primary, secondary and exploratory endpoints		Primary: • Investigator assessed progression-free survival (PFS)^a Secondary: • Investigator assessed objective response rate (ORR)^b • Overall survival (OS)^c • Primary patient reported outcome^d Other secondary endpoints: • Duration of response (DOR)^e • Safety and tolerability (TEAEs, laboratory test results, PE findings, and vital signs) • Cancer antigen-125 (CA-125) response rate by GCIg criteria • PFS2^f	
Method of analysis		All efficacy analyses presented in this application were intention-to-treat analyses. The primary endpoint in MIRASOL was PFS per investigator assessment, estimated using the Kaplan-Meier method, with comparison between treatment groups conducted using Cox proportional hazard regression and log rank test.	



Trial name: MIRASOL	NCT number: NCT04209855
----------------------------	--------------------------------

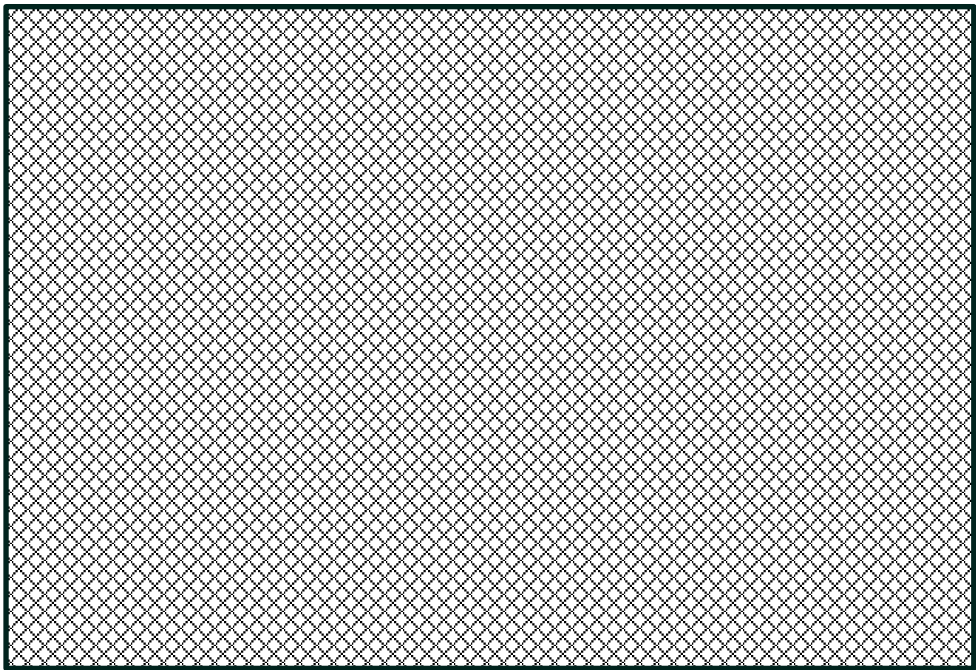
Subgroup analyses Not applicable for this submission.

Other relevant information Not applicable.

^a PFS defined as time from date of randomization until investigator assessed progressive disease or death.
^b Confirmed complete plus partial response per RECIST v1.1.
^c Time from date of randomization until date of death.
^d Defined as the number of patients achieving at least a 15-point absolute improvement at Week 8 or Week 9 in the Abdominal/GI subscale of EORTC QLQ-OV28.
^e DOR defined as time from initial response until investigator-assessed progressive disease or death for all who achieved a confirmed objective response.
^f PFS2 defined as time from randomization until second disease progression
Abbreviations: CA-125, cancer antigen 125; DOR, duration of response; GCIg, Gynecologic Cancer InterGroup; ORR, objective response rate; OS, overall survival; PE, physical examination; PFS, progression-free survival; TEAE, treatment-emergent adverse event.
Source: Moore et al (2023) [52]

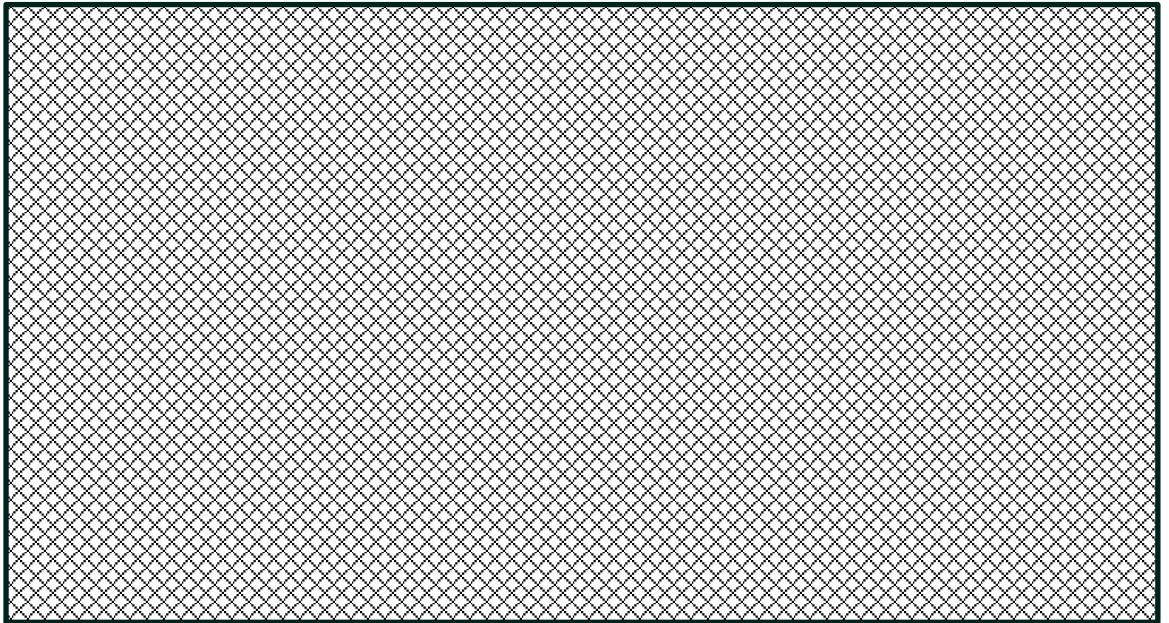
9.2 Efterfølgende behandling i MIRASOL

Tabel 29. Fordeling af efterfølgende behandlinger i MIRASOL





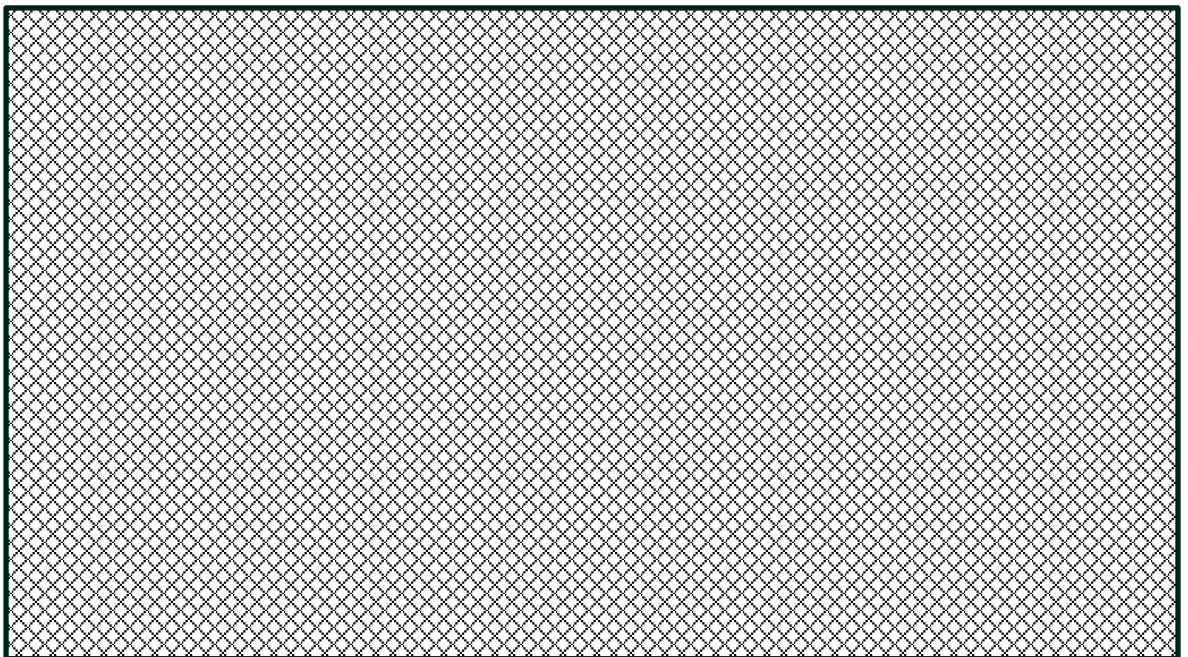
9.3 Subgruppeanalyse – PFS



Figur 15. Subgruppeanalyse af PFS (MIRASOL final data cut september 2024: ITT population)

Forkortelser: BRCA, BReast CAncer gene; CI, confidence interval; ECOG PS, Eastern Cooperative Oncology Group Performance Score; IC Chemo, investigator's choice chemotherapy; ITT, intent-to-treat; kg, kilogram; PARPi, poly-ADP ribose polymerase inhibitor; PFS, progression-free survival; ROW, rest of world.

9.4 Subgruppeanalyse – OS



Figur 16. Subgruppeanalyse af OS (MIRASOL, data cut september 2024: ITT population)



Abbreviations: BRCA, BRCA gene; CI, confidence interval; ECOG PS, Eastern Cooperative Oncology Group Performance Score; IC Chemo, investigator's choice chemotherapy; ITT, intent-to-treat; kg, kilogram; OS, overall survival; PARPi, poly-ADP ribose polymerase inhibitor; ROW, rest of world.



9.5 Probabilistisk følsomhedsanalyse

Parameter	Punkt- estimat	Fordeling	Laveste værdi	Højeste værdi
Body surface area (BSA) - mean - ITT	1,73	Normal	1,34	2,13
Adjusted ideal body weight (AIBW) - mean - ITT	59,05	Normal	57,95	60,15
Median DoT (weeks) - Mirvetuximab	■	■	■	■
Median DoT (weeks) - Paclitaxel (pooled chemotherapy)	■	■	■	■
Median DoT (weeks) - PLD (pooled chemotherapy)	■	■	■	■
Median DoT (weeks) - Topotecan (pooled chemotherapy)	■	■	■	■
Chemotherapy patients receiving paclitaxel	0,45	Beta	0,36	0,54
Chemotherapy patients receiving pegylated liposomal doxorubicin	0,45	Beta	0,36	0,54
Chemotherapy patients receiving topotecan	0,10	Beta	0,08	0,12
Relative Dose Intensity - Mirvetuximab	■	■	■	■
Relative Dose Intensity - Paclitaxel (first day)	■	■	■	■
Relative Dose Intensity - Paclitaxel (subsequent days)	■	■	■	■
Relative Dose Intensity - Pegylated liposomal doxorubicin	■	■	■	■
Relative Dose Intensity - Topotecan (Q4W) (first day)	■	■	■	■
Relative Dose Intensity - Topotecan (Q4W) (subsequent days)	■	■	■	■
Relative Dose Intensity - Gemcitabine (first day)	■	■	■	■
Relative Dose Intensity - Gemcitabine (subsequent days)	■	■	■	■
Post-Prog Trt Cost - Median Treatment Duration (weeks)1 - Mirvetuximab	21,64	Gamma	17,31	25,97
Post-Prog Trt Cost - Median Treatment Duration (weeks)1 - Taxanes	17,30	Gamma	13,84	20,76
Post-Prog Trt Cost - Median Treatment Duration (weeks)1 - Gemcitabine	17,30	Gamma	13,84	20,76
Post-Prog Trt Cost - Median Treatment Duration (weeks)1 - Pembrolizumab	9,13	Gamma	7,30	10,95
Post-Prog Trt Cost - Median Treatment Duration (weeks)1 - Olaparib	17,30	Gamma	13,84	20,76



Post-Prog Trt Cost - % of progressed patients receiving post-progression treatment - Mirvetuximab	■	■	■	■
Post-Prog Trt Cost - % of progressed patients receiving post-progression treatment - Pooled chemotherapy	■	■	■	■
Post-Prog Trt Cost - Distribution among patients who receive post-progression treatment - Taxanes - Mirvetuximab	■	■	■	■
Post-Prog Trt Cost - Distribution among patients who receive post-progression treatment - Taxanes - Pooled chemotherapy	■	■	■	■
Post-Prog Trt Cost - Distribution among patients who receive post-progression treatment - Gemcitabine - Mirvetuximab	■	■	■	■
Post-Prog Trt Cost - Distribution among patients who receive post-progression treatment - Gemcitabine - Pooled chemotherapy	■	■	■	■
Post-Prog Trt Cost - Distribution among patients who receive post-progression treatment - Olaparib - Mirvetuximab	■	■	■	■
Post-Prog Trt Cost - Distribution among patients who receive post-progression treatment - Olaparib - Pooled chemotherapy	■	■	■	■
Grade 3+ AEs - Mirvetuximab - Keratopathy	■	■	■	■
Grade 3+ AEs - Mirvetuximab - Vision blurred	■	■	■	■
Grade 3+ AEs - Mirvetuximab - Fatigue	■	■	■	■
Grade 3+ AEs - Mirvetuximab - Cataract	■	■	■	■
Grade 3+ AEs - Mirvetuximab - Anaemia	■	■	■	■
Grade 3+ AEs - Mirvetuximab - Neutropenia	■	■	■	■
Grade 3+ AEs - Mirvetuximab - Thrombocytopenia	■	■	■	■
Grade 3+ AEs - Pooled chemotherapy - Fatigue	■	■	■	■
Grade 3+ AEs - Pooled chemotherapy - Anaemia	■	■	■	■
Grade 3+ AEs - Pooled chemotherapy - Neutropenia	■	■	■	■
Grade 3+ AEs - Pooled chemotherapy - Thrombocytopenia	■	■	■	■



Grade 3+ AEs - Disutility - Keratopathy	0,01	Beta	0,006	0,010
Grade 3+ AEs - Disutility - Vision blurred	0,00	Beta	0,004	0,006
Grade 3+ AEs - Disutility - Fatigue	0,12	Beta	0,092	0,138
Grade 3+ AEs - Disutility - Cataract	0,14	Beta	0,112	0,168
Grade 3+ AEs - Disutility - Anaemia	0,12	Beta	0,096	0,144
Grade 3+ AEs - Disutility - Neutropenia	0,09	Beta	0,072	0,108
Grade 3+ AEs - Disutility - Thrombocytopenia	0,11	Beta	0,088	0,132
Grade 3+ AEs - AE duration (weeks) - Keratopathy	4,00	Gamma	3,20	4,80
Grade 3+ AEs - AE duration (weeks) - Vision blurred	4,00	Gamma	3,20	4,80
Grade 3+ AEs - AE duration (weeks) - Fatigue	4,00	Gamma	3,20	4,80
Grade 3+ AEs - AE duration (weeks) - Cataract	4,00	Gamma	3,20	4,80
Grade 3+ AEs - AE duration (weeks) - Anaemia	4,00	Gamma	3,20	4,80
Grade 3+ AEs - AE duration (weeks) - Neutropenia	4,00	Gamma	3,20	4,80
Grade 3+ AEs - AE duration (weeks) - Thrombocytopenia	4,00	Gamma	3,20	4,80
Proportion of patients requiring hospitalization - Mirvetuximab	■	■	■	■
Proportion of patients requiring hospitalization - Pooled chemotherapy	■	■	■	■
Average hospitalizations per hospitalized patient - Mirvetuximab	■	■	■	■
Average hospitalizations per hospitalized patient - Pooled chemotherapy	■	■	■	■
Average length of hospitalization (days) - Mirvetuximab	■	■	■	■
Average length of hospitalization (days) - Pooled chemotherapy	■	■	■	■
Proportion of patients requiring transfusions - Mirvetuximab	■	■	■	■
Proportion of patients requiring transfusions - Pooled chemotherapy	■	■	■	■
Average transfusions per transfused patient - Mirvetuximab	■	■	■	■
Average transfusions per transfused patient - Pooled chemotherapy	■	■	■	■
Proportion of patients requiring G-CSF - Mirvetuximab	■	■	■	■
Proportion of patients requiring G-CSF - Pooled chemotherapy	■	■	■	■



Mean number of doses per patient receiving G-CSF - Mirvetuximab	■	■	■	■
Mean number of doses per patient receiving G-CSF - Pooled chemotherapy	■	■	■	■
Utility model - Progression status only - Pre-progression	0,79	Beta	0,77	0,81
Utility model - Progression status only - Post-progression	0,70	Beta	0,67	0,73
Utility model - Progression status and treatment type - Mirvetuximab - Pre-progression	0,80	Beta	0,78	0,83
Utility model - Progression status and treatment type - Mirvetuximab - Post-progression	0,71	Beta	0,68	0,75
Utility model - Progression status and treatment type - Pooled chemotherapy - Pre-progression	0,78	Beta	0,75	0,81
Utility model - Progression status and treatment type - Pooled chemotherapy - Post-progression	0,69	Beta	0,65	0,72
Utility model - Time to death only - ≤ 4 weeks	0,34	Beta	0,25	0,43
Utility model - Time to death only - > 4 and ≤ 12 weeks	0,61	Beta	0,56	0,65
Utility model - Time to death only - > 12 and ≤ 24 weeks	0,74	Beta	0,71	0,78
Utility model - Time to death only - > 24 weeks	0,81	Beta	0,79	0,82
Utility model - Time to death and treatment type - Mirvetuximab - ≤ 4 weeks	0,35	Beta	0,26	0,45
Utility model - Time to death and treatment type - Mirvetuximab - > 4 and ≤ 12 weeks	0,62	Beta	0,57	0,67
Utility model - Time to death and treatment type - Mirvetuximab - > 12 and ≤ 24 weeks	0,75	Beta	0,72	0,79
Utility model - Time to death and treatment type - Mirvetuximab - > 24 weeks	0,82	Beta	0,79	0,84
Utility model - Time to death and treatment type - Pooled chemotherapy - ≤ 4 weeks	0,33	Beta	0,24	0,42
Utility model - Time to death and treatment type - Pooled chemotherapy - > 4 and ≤ 12 weeks	0,59	Beta	0,54	0,64
Utility model - Time to death and treatment type - Pooled chemotherapy - > 12 and ≤ 24 weeks	0,73	Beta	0,69	0,77
Utility model - Time to death and treatment type - Pooled chemotherapy - > 24 weeks	0,79	Beta	0,76	0,82



Pre-Progression Disease Management Costs - Outpatient visit, gynaecological oncology - Mirvetuximab	17,33	Gamma	13,87	20,80
Pre-Progression Disease Management Costs - Outpatient visit, gynaecological oncology - Pooled chemotherapy	17,33	Gamma	13,87	20,80
Pre-Progression Disease Management Costs - CT scan - Mirvetuximab	4,33	Gamma	3,47	5,20
Pre-Progression Disease Management Costs - CT scan - Pooled chemotherapy	4,33	Gamma	3,47	5,20
Post-Progression Disease Management Costs - Outpatient visit, gynaecological oncology - Mirvetuximab	17,33	Gamma	13,87	20,80
Post-Progression Disease Management Costs - Outpatient visit, gynaecological oncology - Pooled chemotherapy	17,33	Gamma	13,87	20,80
Post-Progression Disease Management Costs - CT scan - Mirvetuximab	4,33	Gamma	3,47	5,20
Post-Progression Disease Management Costs - CT scan - Pooled chemotherapy	4,33	Gamma	3,47	5,20
Mean number of Grade ≥ 2 ocular AEs in mirvetuximab patients	■	■	■	■
Frequency of ophthalmologist visits per week	0,17	Gamma	0,13	0,20
Duration of Grade ≥ 2 ocular AEs (weeks)	4,00	Gamma	3,20	4,80
% of patients with Grade ≥ 2 keratopathy	■	■	■	■
Frequency of ophthalmologist visits per treatment cycle	0,17	Gamma	0,13	0,20
Mean duration of treatment (weeks)	■	■	■	■
% PROC patients that test positive for FR-alpha	0,32	Beta	0,26	0,38
FR-alpha test - Pathologist time - Unit Cost (2025 DKK)	318,00	Gamma	254,40	381,60
FR-alpha test - cost of consumables - Unit Cost (2025 DKK)	787,88	Gamma	630,30	945,46
OS - Mirvetuximab - ITT - Exponential - rate	0,009733	Log-normal	0,01	0,01
OS - Mirvetuximab - ITT - Weibull - shape	1,29	Multivariate normal	1,13	1,47
OS - Mirvetuximab - ITT - Weibull - scale	101,64	Multivariate normal	90,20	114,52
OS - Mirvetuximab - ITT - Lognormal - meanlog	4,25	Multivariate normal	4,09	4,40



OS - Mirvetuximab - ITT - Lognormal - sdlog	1,07	Multivariate normal	0,95	1,20
OS - Mirvetuximab - ITT - Log-Logistic - shape	1,69	Multivariate normal	1,49	1,92
OS - Mirvetuximab - ITT - Log-Logistic - scale	71,74	Multivariate normal	62,44	82,42
OS - Mirvetuximab - ITT - Gompertz - shape	0,01	Multivariate normal	0,00	0,01
OS - Mirvetuximab - ITT - Gompertz - rate	0,01	Multivariate normal	0,01	0,01
OS - Mirvetuximab - ITT - Gamma - shape	1,48	Multivariate normal	1,22	1,79
OS - Mirvetuximab - ITT - Gamma - rate	0,02	Multivariate normal	0,01	0,02
OS - Mirvetuximab - ITT - Generalized Gamma - mu	4,54	Multivariate normal	4,33	4,75
OS - Mirvetuximab - ITT - Generalized Gamma - sigma	0,84	Multivariate normal	0,68	1,03
OS - Mirvetuximab - ITT - Generalized Gamma - Q	0,77	Multivariate normal	0,29	1,24
OS - Pooled chemotherapy - ITT - Exponential - rate	0,01	Log-normal	0,01	0,02
OS - Pooled chemotherapy - ITT - Weibull - shape	1,38	Multivariate normal	1,22	1,55
OS - Pooled chemotherapy - ITT - Weibull - scale	75,68	Multivariate normal	67,92	84,33
OS - Pooled chemotherapy - ITT - Lognormal - meanlog	3,94	Multivariate normal	3,80	4,07
OS - Pooled chemotherapy - ITT - Lognormal - sdlog	0,97	Multivariate normal	0,87	1,08
OS - Pooled chemotherapy - ITT - Log-Logistic - shape	1,86	Multivariate normal	1,65	2,11
OS - Pooled chemotherapy - ITT - Log-Logistic - scale	54,49	Multivariate normal	47,95	61,93
OS - Pooled chemotherapy - ITT - Gompertz - shape	0,01	Multivariate normal	0,00	0,01
OS - Pooled chemotherapy - ITT - Gompertz - rate	0,01	Multivariate normal	0,01	0,01
OS - Pooled chemotherapy - ITT - Gamma - shape	1,63	Multivariate normal	1,35	1,96
OS - Pooled chemotherapy - ITT - Gamma - rate	0,02	Multivariate normal	0,02	0,03
OS - Pooled chemotherapy - ITT - Generalized Gamma - mu	4,33	Multivariate normal	4,13	4,52
OS - Pooled chemotherapy - ITT - Generalized Gamma - sigma	0,72	Multivariate normal	0,60	0,88
OS - Pooled chemotherapy - ITT - Generalized Gamma - Q	1,00	Multivariate normal	0,53	1,47
PFS - Exponential - Parameter rate - Mirvetuximab - ITT	0,03	Log-normal	0,03	0,03
PFS - Weibull - Parameter shape - Mirvetuximab - ITT	1,20	Multivariate normal	1,08	1,33



PFS - Weibull - Parameter scale - Mirvetuximab - ITT	35,17	Multivariate normal	31,23	39,62
PFS - Lognormal - Parameter meanlog - Mirvetuximab - ITT	3,13	Multivariate normal	3,01	3,25
PFS - Lognormal - Parameter sdlog - Mirvetuximab - ITT	0,91	Multivariate normal	0,82	1,00
PFS - Log-Logistic - Parameter shape - Mirvetuximab - ITT	1,91	Multivariate normal	1,71	2,14
PFS - Log-Logistic - Parameter scale - Mirvetuximab - ITT	22,93	Multivariate normal	20,30	25,90
PFS - Gompertz - Parameter shape - Mirvetuximab - ITT	0,00	Multivariate normal	0,00	0,01
PFS - Gompertz - Parameter rate - Mirvetuximab - ITT	0,03	Multivariate normal	0,02	0,03
PFS - Gamma - Parameter shape - Mirvetuximab - ITT	1,49	Multivariate normal	1,25	1,77
PFS - Gamma - Parameter rate - Mirvetuximab - ITT	0,05	Multivariate normal	0,04	0,06
PFS - Generalized Gamma - Parameter mu - Mirvetuximab - ITT	3,17	Multivariate normal	2,97	3,37
PFS - Generalized Gamma - Parameter sigma - Mirvetuximab - ITT	0,90	Multivariate normal	0,82	1,00
PFS - Generalized Gamma - Parameter Q - Mirvetuximab - ITT	0,11	Multivariate normal	-0,26	0,47
DoT - Exponential - Parameter rate - Mirvetuximab - ITT	■	■	■	■
DoT - Weibull - Parameter shape - Mirvetuximab - ITT	■	■	■	■
DoT - Weibull - Parameter scale - Mirvetuximab - ITT	■	■	■	■
DoT - Lognormal - Parameter meanlog - Mirvetuximab - ITT	■	■	■	■
DoT - Lognormal - Parameter sdlog - Mirvetuximab - ITT	■	■	■	■
DoT - Log-Logistic - Parameter shape - Mirvetuximab - ITT	■	■	■	■
DoT - Log-Logistic - Parameter scale - Mirvetuximab - ITT	■	■	■	■
DoT - Gompertz - Parameter shape - Mirvetuximab - ITT	■	■	■	■
DoT - Gompertz - Parameter rate - Mirvetuximab - ITT	■	■	■	■
DoT - Gamma - Parameter shape - Mirvetuximab - ITT	■	■	■	■
DoT - Gamma - Parameter rate - Mirvetuximab - ITT	■	■	■	■
DoT - Generalized Gamma - Parameter mu - Mirvetuximab - ITT	■	■	■	■
DoT - Generalized Gamma - Parameter sigma - Mirvetuximab - ITT	■	■	■	■
DoT - Generalized Gamma - Parameter Q - Mirvetuximab - ITT	■	■	■	■



PFS - Exponential - Parameter rate - Pooled chemotherapy - ITT	0,04	Log-normal	0,04	0,05
PFS - Weibull - Parameter shape - Pooled chemotherapy - ITT	1,22	Multivariate normal	1,10	1,36
PFS - Weibull - Parameter scale - Pooled chemotherapy - ITT	23,40	Multivariate normal	20,64	26,52
PFS - Lognormal - Parameter meanlog - Pooled chemotherapy - ITT	2,73	Multivariate normal	2,60	2,85
PFS - Lognormal - Parameter sdlog - Pooled chemotherapy - ITT	0,87	Multivariate normal	0,79	0,97
PFS - Log-Logistic - Parameter shape - Pooled chemotherapy - ITT	1,92	Multivariate normal	1,70	2,16
PFS - Log-Logistic - Parameter scale - Pooled chemotherapy - ITT	15,28	Multivariate normal	13,39	17,43
PFS - Gompertz - Parameter shape - Pooled chemotherapy - ITT	0,00	Multivariate normal	0,00	0,01
PFS - Gompertz - Parameter rate - Pooled chemotherapy - ITT	0,04	Multivariate normal	0,03	0,05
PFS - Gamma - Parameter shape - Pooled chemotherapy - ITT	1,56	Multivariate normal	1,29	1,88
PFS - Gamma - Parameter rate - Pooled chemotherapy - ITT	0,07	Multivariate normal	0,06	0,09
PFS - Generalized Gamma - Parameter mu - Pooled chemotherapy - ITT	2,69	Multivariate normal	2,46	2,92
PFS - Generalized Gamma - Parameter sigma - Pooled chemotherapy - ITT	0,87	Multivariate normal	0,79	0,97
PFS - Generalized Gamma - Parameter Q - Pooled chemotherapy - ITT	-0,08	Multivariate normal	-0,54	0,38
DoT - Exponential - Parameter rate - Paclitaxel (pooled chemotherapy) - ITT	■	■	■	■
DoT - Weibull - Parameter shape - Paclitaxel (pooled chemotherapy) - ITT	■	■	■	■
DoT - Weibull - Parameter scale - Paclitaxel (pooled chemotherapy) - ITT	■	■	■	■
DoT - Lognormal - Parameter meanlog - Paclitaxel (pooled chemotherapy) - ITT	■	■	■	■
DoT - Lognormal - Parameter sdlog - Paclitaxel (pooled chemotherapy) - ITT	■	■	■	■
DoT - Log-Logistic - Parameter shape - Paclitaxel (pooled chemotherapy) - ITT	■	■	■	■
DoT - Log-Logistic - Parameter scale - Paclitaxel (pooled chemotherapy) - ITT	■	■	■	■
DoT - Gompertz - Parameter shape - Paclitaxel (pooled chemotherapy) - ITT	■	■	■	■



DoT - Gompertz - Parameter rate - Paclitaxel (pooled chemotherapy) - ITT				
DoT - Gamma - Parameter shape - Paclitaxel (pooled chemotherapy) - ITT				
DoT - Gamma - Parameter rate - Paclitaxel (pooled chemotherapy) - ITT				
DoT - Generalized Gamma - Parameter mu - Paclitaxel (pooled chemotherapy) - ITT				
DoT - Generalized Gamma - Parameter sigma - Paclitaxel (pooled chemotherapy) - ITT				
DoT - Generalized Gamma - Parameter Q - Paclitaxel (pooled chemotherapy) - ITT				

Medicinrådets sekretariat

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

+ 45 70 10 36 00
medicinraadet@medicinraadet.dk

www.medicinraadet.dk