

Medicinrådets vurdering af
tisotumab vedotin til behandling
af recidiverende eller metastatisk
livmoderhalskræft med
sygdomsprogression under
eller efter systemisk behandling

Vurdi



Dokumentoplysninger

Godkendt 27. maj 2026

Ikrafttrædelsesdato 27. maj 2026

Dokumentnummer 245967

Versionsnummer 1.0

Sagsoplysninger

Lægemiddel Tisotumab vedotin (Tivdak)

Indikation Tisotumab vedotin som monoterapi er indiceret til behandling af voksne patienter med recidiverende eller metastatisk cervixcancer med sygdomsprogression, som får eller har fået systemisk behandling.

Lægemiddelfirma Genmab

ATC-kode L01FX23

Sagsbehandling

Proces 18-ugers proces

Anmodning modtaget fra ansøger 3. oktober 2025

Aftalt ansøgningstidspunkt og opstart af sagsbehandlingstiden 13. januar 2026

Udkast til rapport sendt til Amgros og virksomheden 14. april 2026

Rådets anbefaling 27. maj 2026

Sagsbehandlingstid (opgjort i arbejdsdage) 18 uger (90 arbejdsdage)

Fagudvalg Fagudvalget vedrørende gynækologisk kræft



© Medicinrådet, 2026
Publikationen kan frit refereres
med tydelig kildeangivelse.

Sprog: dansk
Format: pdf
Udgivet af Medicinrådet, 28. maj 2026



Opsummering

Om Medicinrådets vurdering

Medicinrådet har vurderet tisotumab vedotin til behandling af patienter med recidiverende eller metastatisk livmoderhalskræft.

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

Livmoderhalskræft

Hvert år diagnosticeres ca. 300 kvinder med livmoderhalskræft i Danmark. Sygdommen er den fjerde mest udbredte kræfttype hos kvinder i verden. Incidensen er højest hos kvinder i 30-45-års alderen og hos kvinder over 70 år. Der findes ikke data fra Danmark, der beskriver andelen af patienter med recidiverende eller metastatisk sygdom, men det estimeres, at der er omkring 40 tilfælde om året. Heraf forventes 20 af disse patienter at være egnede til andenlinjebehandling. Disse patienter er potentielt kandidater til tisotumab vedotin.

Tisotumab vedotin

Tisotumab vedotin er et antistof-lægemiddel-konjugat (ADC), som består af et monoklonalt antistof, der er bundet til et cytotoxisk mikrotubuli-forstyrrende molekyle monomethylauristatin (MMAE). Tisotumab vedotin binder sig til celler, der udtrykker vævsfaktor (TF), som er et protein, der findes på overfladen af visse kræftceller. Herefter internaliseres tisotumab vedotin i cellen, og det lille cytotoxiske molekyle MMAE afkobles fra antistoffet og udøver sin cytotoxiske effekt på cellernes mikrotubuli.

Den anbefalede startdosis af tisotumab vedotin er 2 mg/kg (op til maksimalt 200 mg for patienter, der vejer \geq 100 kg) hver 3. uge indtil sygdomsprogression eller uacceptabel toksicitet. Lægemidlet administreres intravenøst.

Nuværende behandling i Danmark

For patienter, der progredierer på eller efter systemisk behandling i første linje er behandlingsmulighederne begrænsede. Blandt patienter, der fortsat er egnede til systemisk behandling, er enkeltstofkemoterapi en mulighed. I Danmark bruges topotecan til andenlinjebehandling.

Effekt og sikkerhed

Medicinrådets vurdering af tisotumab vedotin er baseret på en direkte sammenligning med enkeltstofkemoterapi. Vurderingen er foretaget på baggrund af data fra InnovaTV 301, som er et randomiseret, *open-label*, fase-III-forsøg med to arme. I alt blev 502 patienter med recidiverende eller metastatisk livmoderhalskræft randomiseret 1:1 til at modtage tisotumab vedotin (N=253) eller *'investigators choice'* af kemoterapi (topotecan, vinorelbin, gemcitabin, irinotecan eller pemetrexed). I dansk praksis anvendes topotecan, men behandlingerne i kontrolarmen i InnovaTV 301 anses for ligeværdige.



Medicinerådet vurderer, at tisotumab vedotin forlænger progressionsfri overlevelse (PFS) og samlet overlevelse (OS) sammenlignet med enkeltstofkemoterapi. Ved data cut-off (DCO) den 24. juli 2023 efter en median opfølgningstid på 10,8 måneder var 52 % af patienterne i den samlede ITT-population døde. For OS er medianen 11,5 måneder i tisotumab vedotin-armen og 9,5 måneder i kemoterapi-armen. For PFS er medianen 4,2 måneder i tisotumab vedotin-armen og 2,9 måneder i kemoterapi-armen.

Der er væsentlig forskel i sikkerhedsprofilerne mellem tisotumab vedotin og kemoterapi, hvilket gør det vanskeligt at vurdere dem mod hinanden. Det vurderes dog, at tisotumab vedotin er mere toksisk og giver flere uønskede hændelser af længerevarende og mere kronisk karakter end kemoterapi. Uønskede hændelser af særlig interesse for tisotumab vedotin inkluderer okulære hændelser, blødninger og perifer neuropati. Der vurderes ikke at være nogen væsentlige usikkerheder på baggrund af studiet i forhold til overførelse til dansk klinisk praksis.

Lægemidlet vil bidrage til et generelt ressourcetræk på øjenlæger som følge af behandling med antistof-lægemiddel-konjugater.

Omkostningseffektivitet

Medicinerådets hovedanalyse er en cost-utility-analyse baseret på en semi-Markov model til at estimere omkostningseffektiviteten af tisotumab vedotin til behandling af recidiverende eller metastatisk livmoderhalskræft med sygdomsprogression under eller efter systemisk behandling.

Analysen tager udgangspunkt i forløbsdata for overlevelse fra InnovaTV 301-studiet. Der anvendes forløbsdata fra InnovaTV 301-studiet til at modellere patientbevægelserne mellem tre helbredsstadier: progressionsfri sygdom, progredieret sygdom og død. For nytteværdier ved de forskellige helbredsstadier anvendes EQ-5D-5L data fra InnovaTV 301-studiet som er vægtet med danske præferencevægte.

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

Samlet set vurderer Medicinerådet, at der kun er mindre usikkerheder i vurderingen, men da QALY-gevinsten ved tisotumab vedotin er meget lille, vil selv mindre absolutte ændringer i den estimerede gevinst have stor betydning for den estimerede ICER. Resultatet er robust over for en alternativ ekstrapolering af patientbevægelser, brug af OS-kurver fra studiet frem for parametrisk modellering og ændringer i patientvægt.



Tabel A. Resultatet af Medicinrådets sundhedsøkonomiske hovedanalyse, diskonterede tal

	Tisotumab vedotin	Kemoterapi	Forskel
Totale omkostninger	■	■	■
Totale leveår	1,2	1,0	0,2
Totale QALY	■	■	■
Forskel i omkostninger pr. vundet leveår		Beregnet med AIP: ■	
		Beregnet med SAIP: ■	
Forskel i omkostninger pr. vundet QALY (ICER)		Beregnet med AIP: ■	
		Beregnet med SAIP: ■	

Budgetkonsekvenser

Medicinrådet estimerer på baggrund af den sundhedsøkonomiske hovedanalyse, at anbefaling af tisotumab vedotin vil resultere i budgetkonsekvenser på ca. ■ kr. i år 5. Er analysen udført med AIP, bliver budgetkonsekvenserne ca. ■ mio. kr. i år 5.



Indholdsfortegnelse

1.	Baggrund	10
1.1	Om vurderingen	10
1.2	Livmoderhalskræft	10
1.3	Tisotumab vedotin	11
1.4	Nuværende behandling	12
2.	Sundhedsøkonomisk model	13
2.1	Analysetype	13
2.2	Grundantagelser	13
2.3	Datagrundlag for patientbevægelser	14
2.4	Modeltype og modelstruktur	14
3.	Effekt og sikkerhed	15
3.1	Litteratursøgning	15
3.1	Kliniske studier	16
3.1.1	InnovaTV 301	17
3.2	Population, intervention, komparator og effektmål	18
3.2.1	Population	19
3.2.2	Intervention	22
3.2.3	Komparator	23
3.2.4	Effektmål	23
3.3	Sammenligning af effekt	24
3.3.1	Analysemetode	24
3.3.2	Oversigt over effektestimater	24
3.3.3	Samlet overlevelse (OS)	25
3.3.4	Progressionsfri overlevelse (PFS)	30
3.3.5	Objektiv responsrate (ORR)	31
3.4	Sammenligning af sikkerhed	31
3.5	Usikkerheder i datagrundlaget for klinisk effekt og sikkerhed	37
4.	Fremskrivning af patientbevægelser	37
4.1	Fremskrivning ved brug af parametriske ekstrapolationsmodeller	38
4.1.1	Fremskrivning af PF til PD	38
4.1.2	Fremskrivning af PF til død	39
4.1.3	Fremskrivning af PD til død	41
4.1.4	Fremskrivning af behandlingsvarighed	44
4.2	Opsummering og validitet af fremskrevne patientbevægelser	45
5.	Helbredsrelateret livskvalitet	49
5.1	Inkluderede instrumenter for HRQoL	49
5.1.1	EQ-5D-5L	49
5.1.1.1	Instrument og studiedesign	49



5.1.1.2	Dataindsamling	50
5.1.1.3	Resultater	50
5.1.2	Medicinrådets vurdering af instrumenter for helbredsrelateret livskvalitet.....	51
5.2	Nytteværdier.....	51
5.2.1	Grundlag for beregning af nytteværdier.....	51
5.2.2	Beregning af nytteværdier	52
5.2.3	Resultater for nytteværdier	53
5.2.4	Medicinrådets vurdering af nytteværdier	53
6.	Omkostninger.....	54
6.1	Lægemiddelomkostninger	54
6.1.1	Lægemiddelomkostninger til efterfølgende behandlinger	57
6.2	Hospitalsomkostninger	58
6.2.1	Administrationsomkostninger	58
6.2.2	Sygdomshåndtering	58
6.2.3	Behandlingsmonitorering	61
6.2.4	Uønskede hændelser	61
6.3	Patientomkostninger	62
6.4	Øvrige omkostninger: Palliative omkostninger.....	63
7.	Opsummering af ændringer fra ansøgers sundhedsøkonomiske analyse til Medicinrådets analyse	64
8.	Resultat af den sundhedsøkonomiske analyse	66
8.1	Resultat af Medicinrådets analyse.....	66
8.2	Medicinrådets følsomhedsanalyser	67
9.	Væsentligste usikkerheder i den sundhedsøkonomiske analyse	69
10.	Budgetkonsekvenser.....	70
10.1	Estimat af patientantal og markedsandel	70
10.2	Resultat af budgetkonsekvensanalysen.....	70
11.	Referencer.....	71
12.	Sammensætning af fagudvalg	73
13.	Versionslog.....	74
14.	Bilag	75



Om Medicinrådets anbefalinger

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

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

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

Fagudvalget og sekretariatet mødes en eller flere gange i forbindelse med vurderingen af lægemidlet og drøfter de kliniske problemstillinger, som er relevante for vurderingen af det nye lægemiddels effekt, bivirkninger og betydning for patienternes livskvalitet. Her tager fagudvalget også stilling til studieresultaternes overførbare 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 73.



Begreber og forkortelser

ADC:	Antistof-lægemiddel-konjugat (<i>antibody-drug-conjugate</i>)
AIP:	Apotekernes indkøbspris
EMA:	Det Europæiske Lægemiddelagentur (<i>European Medicines Agency</i>)
EPAR:	<i>European Public Assessment Report</i>
HR:	Hazard ratio
ICER:	<i>Incremental Cost Effectiveness Ratio</i>
ITT:	<i>Intention-to-treat</i>
OR:	Odds ratio
PICO:	Population, intervention, komparator og effektmål (<i>Population, Intervention, Comparator and Outcome</i>)
PP:	<i>Per protocol</i>
PSA:	Probabilistisk følsomhedsanalyse
QALY:	Kvalitetsjusteret leveår
RCT:	Randomiseret kontrolleret studie (<i>Randomised Controlled Trial</i>)
r/mCCU:	Recidiverende eller metastatisk livmoderhalskræft (<i>recurrent or metastatic cervix cancer uteri</i>)
RR:	Relativ risiko
SAIP:	Sygehusapotekernes indkøbspris
SMD:	<i>Standardized Mean Difference</i>



1. Baggrund

1.1 Om vurderingen

Medicinrådet har vurderet tisotumab vedotin til behandling af voksne patienter med recidiverende eller metastatisk cervixcancer med sygdomsprogression (videre omtalt som livmoderhalskræft), som får eller har fået systemisk behandling.

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

Genmab fik markedsføringstilladelse til indikationen i Europa den 28. marts 2025.

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 Livmoderhalskræft

Livmoderhalskræft er den fjerde mest udbredte kræfttype hos kvinder verden over og er den kræftsygdom med fjerde højest dødelighed hos kvinder. Den aldersstandardiserede incidensrate er 10/100.000/år. Incidensen er højest hos kvinder i 30-45 årsalderen og hos kvinder over 70 år. Incidensen af livmoderhalskræft har været støt faldende siden indførelsen af screeningsprogrammet. Incidensen forventes at falde yderligere i fremtiden når effekten af HPV-vaccinationen slår fuldt igennem.

Livmoderhalskræft er defineret som en sygdom karakteriseret ved ukontrolleret cellevekst af abnorme celler i livmoderhalsens slimhinde. Livmoderhalsen udgør den nederste del af livmoderen. Livmoderhalsen er dækket af to celletyper: pladeepitel, der findes i den ydre del af livmoderhalsen (ektocervix), mens kirtel epitel findes i livmoderhalskanalen (endocervix). Overgangen mellem disse områder betegnes transformationszonen (det skvamokolumnære krydsningspunkt), og er det hyppigste udgangspunkt for udvikling af kræft i livmoderhalsen.

Livmoderhalskræft er ofte asymptomatisk i de tidligere stadier, men der kan ses symptomer som blødning mellem menstruationer, efter overgangsalderen eller efter samleje, smerte ved samleje, smerte i bækken, menstruation der varer længere eller er kraftigere end sædvanligt samt ændret vaginalt udflåd i de tidlige stadier ved livmoderhalskræft. Derudover kan man se ekstrem udmattelse, smerte eller hævelse i ben, smerte i lænden eller abdomen, hoste eller vandladningsbesvær ved fremskreden livmoderhalskræft.

Der er tre undertyper af livmoderhalskræft. Hovedparten af tilfældene udgøres af planocellulært karcinom (70 % til 90 %), hvorimod adenokarcinom, der udgår fra kirtel epitelet, ses hos 10 % til 30 %. En mindre gruppe af patienter diagnosticeres med adenoskvamøst karcinom (ca. 10 %), hvor der ses påvirkning af både pladeepitel og



kirtelceller. Adenokarcinom er sværere at diagnosticere ved screening fordi det opstår højere oppe i livmoderhalsen.

Kræft i livmoderhalsen opdeles i stadie I-IV baseret på kliniske og patologiske vurderinger af tumorstørrelse og spredning af sygdom. Stadierne har betydning for prognose og valg af behandling. Recidiverende eller metastatisk livmoderhalskræft (r/mCCU) udgør en subgruppe af patienter, der enten er diagnosticeret med metastatisk sygdom (stadie IV) eller oprindeligt blev diagnosticeret i de tidligere stadier (I-III) og har oplevet tilbagefald efter indledende behandling. Livmoderhalskræft kan recidivere i livmoderhalsen/lokalt i bækkenet eller ved fjerne metastaser. Risikofaktorer for recidiv inkluderer involvering af lymfeknuder eller parametrierne såvel som tumorstørrelse. R/mCCU er uhelbredelig og behandlingen er palliativ med fokus på at hæmme tumorvækst, livsforlængende, udsætte tiden til metastaser og vedligeholde eller forbedre livskvalitet. Prognosen efter første recidiv forbedredes med tillæg af pembrolizumab til førstelinjehandling, hvorefter der sås en median OS på 26 måneder og median PFS på 10 måneder [1,2]. Prognosen efter opstart af andenlinjehandling er dårlig med median OS \leq 9 måneder og median PFS på $<$ 5 måneder med enkeltstofkemoterapi ved recidiv efter 1. linjehandling [3–5]. Ligeledes ses signifikant påvirkning af helbredsrelateret livskvalitet hos kvinder med livmoderhalskræft sammenlignet med kvinder uden diagnosen [6,7]. Der er fundet begrænsninger i fysiske aktiviteter, sociale interaktioner og kognitive funktioner [6]. Derudover medfører livmoderhalskræft et betydeligt produktionstab grundet morbiditet og tidlig død [8].

I Danmark er den årlige incidens af kræft i livmoderhalsen i de seneste 5 år ca. 300 tilfælde per år (interval: 267-326) og prævalensen næsten 9.000 kvinder. Fra 1. juli 2023 til 30. juni 2024 blev der registreret 279 tilfælde af kræft i livmoderhalsen. Heraf var 17,2 % diagnosticeret i stadie IIIC (metastatisk sygdom i lymfeknuderne). Der findes ikke data fra Danmark, der beskriver andelen af patienter med recidiverende sygdom, men kliniske eksperter estimerer at der er omkring 40 tilfælde per år med r/mCCU. Det forventes at 20 af disse patienter vil være egnede til andenlinjehandling som tisotumab vedotin, hvoraf ca. 8 patienter årligt forventes at opstarte behandlingen.

1.3 Tisotumab vedotin

Tisotumab vedotin er et antistof-lægemiddel-konjugat (ADC) med handelsnavnet Tivdak og er godkendt af EMA til følgende indikation:

Tisotumab vedotin som monoterapi er indiceret til behandling af voksne patienter med recidiverende eller metastatisk cervixcancer med sygdomsprogression, som får eller har fået systemisk behandling (se pkt. 5.1).

Pkt. 5.1 henviser til et afsnit om studiet, hvor systemisk behandling i studiet beskrives:

Enogtres procent af patienterne havde fået 1 tidligere linje af systemisk behandling, og 38 % havde fået 2 tidligere linjer af systemisk behandling. Seks patienter (1,2 %) havde ikke fået og 496 patienter (99 %) havde fået tidligere behandling med platinholdig kemoterapi i forbindelse med recidiv eller metastaser. Fireogtres procent af patienterne

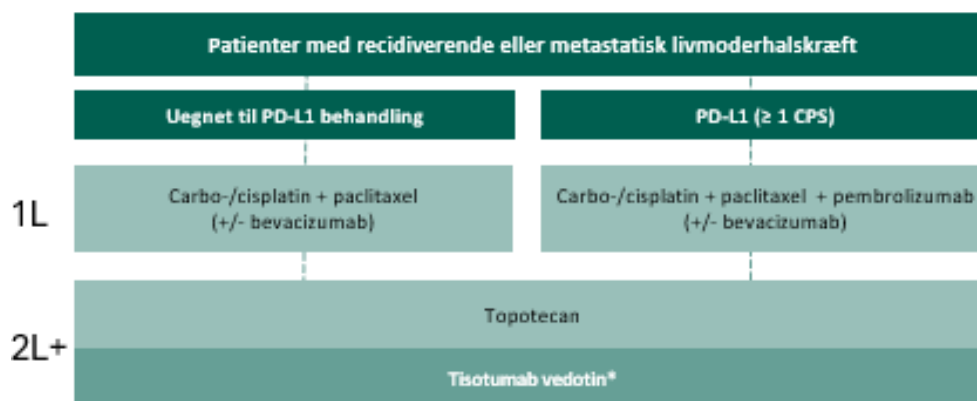


havde fået bevacizumab, og 27 % af patienterne havde fået en anti-PD-1 eller anti-PD-L1 som en del af deres tidligere systemiske behandling.

Den anbefalede startdosis af tisotumab vedotin er 2 mg/kg (op til maksimalt 200 mg for patienter, der vejer ≥ 100 kg) hver 3. uge indtil sygdomsprogression eller uacceptabel toksicitet.

Tisotumab vedotin består af et monoklonalt antistof, der er bundet til et cytotoxisk mikrotubuli-forstyrrende molekyle monomethylauristatin E (MMAE). Tisotumab vedotin binder sig til celler, der udtrykker vævsfaktor (TF), hvilket er et protein, der findes på overfladen af visse kræftceller. Herefter internaliseres det i cellen, og det lille cytotoxiske molekyle MMAE afkobles fra antistoffet. MMAE forstyrrer netværket af mikrotubuli i celler med aktiv celledeling, hvilket fører til celledød og hjælper dermed med at hæmme forværring eller spredning [9].

1.4 Nuværende behandling



1L: førstelinjebehandling, 2L+: anden linje samt efterfølgende behandling, CPS: combined positive score (målt som PD-L1 udtrykt i tumurvæv).

* Den nye behandling, der er fokus i denne vurdering

Figur 1. Nuværende behandling i Danmark

Den medicinske behandling er ens på tværs af histologiske undertyper, inklusiv planocellulært karcinom og adenokarcinom. Førstelinjebehandling af r/mCCU afhænger af om tumoren udtrykker *Programmed Death-Ligand 1* (PD-L1) og hvorvidt patienten er egnet til at modtage behandling med PD-L1 hæmmer (i tilfælde med uønsket toksicitet, tidligere eksponering for PD-L1 hæmmer, eller PD-L1 negativ (*combined positive score*, CPS < 1) vil patienten ikke være egnet til behandling med PD-L1). For patienter, hvor tumor ikke udtrykker PD-L1 eller patienten ikke er egnet til behandlingen er førstelinjebehandling carbo-/cisplatin + paclitaxel (+/- bevacizumab). For patienter, hvor tumor udtrykker PD-L1 (coCPS ≥ 1) er førstelinjebehandlingen carbo-/cisplatin + paclitaxel + pembrolizumab (+/- bevacizumab) [10]. I Danmark er 90 % af patienterne PD-L1-egnede og har fået pembrolizumab i første linje.



For patienter, der progredierer på eller efter systemisk behandling er behandlingsmulighederne begrænsede. Blandt patienter, der fortsat er egnede til systemisk behandling, er enkeltstofkemoterapi en mulighed. I Danmark bruges topotecan til andenlinjebehandling, og hos enkelte patienter gemcitabin. I dansk klinisk praksis anses disse behandlinger som ligeværdige alternativer. Dette understøttes af ESMOs guideline, hvor adskillige enkeltstofkemoterapier er vurderet i patienter, hvor sygdommen er progredieret efter førstelinjebehandling. Det bemærkes i ESMO guidelines, at responsraterne generelt er lave og varigheden af respons er begrænset. Tisotumab vedotin vurderes som et behandlingsalternativ i andenlinjebehandling eller tredje linjebehandling for enkelte patienter, der har modtaget kemoterapi som andenlinjebehandling.

Dosering af topotecan i studiet er som følger:

- Topotecan: 1 eller 1,25 mg/m² intravenøst (IV) på dag 1 til 5, hver 21 dage

Der kan være regionale variationer i administration af topotecan, men det vurderes ikke at have betydning for effekten. Derfor tages i vurderingen udgangspunkt i doseringen fra studiet [4].

2. Sundhedsøkonomisk model

2.1 Analysetype

Den sundhedsøkonomiske analyse er en cost-utility-analyse af de inkrementelle omkostninger pr. vundet kvalitetsjusteret leveår (QALY) ved behandling med tisotumab vedotin sammenlignet med kemoterapi.

Medicinrådets vurdering og valg af analysetype

Medicinrådet anvender ansøgers valg af analysetype.

2.2 Grundantagelser

I den sundhedsøkonomiske analyse anvendes et begrænset samfundsperspektiv. Den gennemsnitlige alder for patienterne ved opstart af behandling er 51,4 år, og den anvendte tidshorisont i modellen er 30 år svarende til livstid. Ansøger anvender en cykluslængde på 1 uge, og der anvendes halvcykluskorrektion.

Ansøger har anvendt diskontering på 3,5 %, aldersjustering af nytteværdier (se afsnit 5.2) og justering for baggrundsdødelighed (se afsnit 4.2) jf. Medicinrådets metodevejledning.

Medicinrådets vurdering af grundantagelser

Medicinrådet anvender ansøgers grundantagelser med undtagelse af patienternes alder, højde og vægt, se afsnit 3.2.1. I Medicinrådets analyse anvendes en gennemsnitsalder på 54 år. Når startalderen øges, vil en korrektion for baggrundsdødelighed indtræffe



tidligere, ligesom aldersjustering af nytteværdierne vil tage udgangspunkt i en højere startalder. I denne analyse har justering for baggrunds dødelighed ikke betydning grundet patienternes dårlige prognose. Effektestimater, som anvendes i den sundhedsøkonomiske analyse, er fortsat baseret på studiedata fra InnovaTV 301-studiet, hvor patienterne i gennemsnit var 51,4 år ved studiestart. Forskellene i startalder vurderes ikke at have betydning for overførbareheden af resultaterne fra InnovaTV 301-studiet.

2.3 Datagrundlag for patientbevægelser

Analysen er baseret på patienter med r/mCCU fra head-to-head studiet InnovaTV 301. Fra studiet anvendes data for samlet overlevelse (afsnit 3.3.3), progressionsfri overlevelse (afsnit 3.3.4) og behandlingsvarighed (afsnit 3.1.1).

Medicinerådets vurdering af datagrundlag

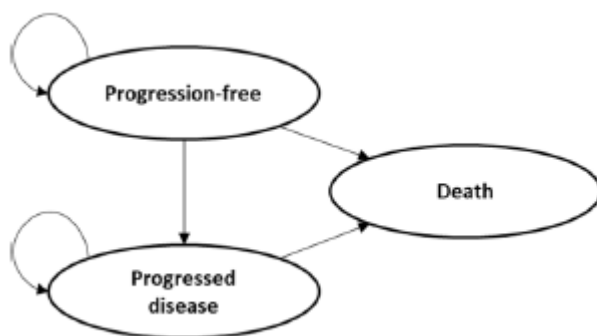
Medicinerådet vurderer, at det anvendte data kan danne grundlag for den sundhedsøkonomiske analyse.

2.4 Modeltype og modelstruktur

Ansøger har indsendt en semi-Markov-model med tre gensidigt udelukkende helbredsstadier:

- Progressionsfri sygdom (PF)
- Progredieret sygdom (PD)
- Død

Patienterne starter i PF-stadiet og kan i hver ugentlig cyklus forblive i PF-stadiet, overgå til PD-stadiet eller dø. Patienter i PD-stadiet kan i hver cyklus forblive i PD-stadiet eller dø. Stadiet død er et absorberende stadie, se Figur 2.



Figur 2. Semi-Markov model for tidligere behandlet r/mCCU patienter

Ansøger begrundet valget af en semi-Markov model, frem for en partitioned survival model, med, at semi-Markov modellen giver mulighed for at indføre en stadiespecifik



mortalitetsrisiko, hvilket, ifølge ansøger, giver mulighed for at modellere en mere klinisk plausibel mortalitetsrisiko. Derudover vurderer ansøger, at de savner evidens for et stabilt eller forudsigeligt forhold mellem PFS og OS for patienter med tidligere behandlet r/mCCU, hvilket taler imod at anvende en partitioned survival model.

Fremskrivning af bevægelserne fra hhv. PF til PD, PF til død og PD til død samt behandlingsvarighed beskrives i afsnit 4.1. Markov-traces, gennemsnitlig varighed i de enkelte helbredsstadier samt beskrivelser af den samlede validitet af patientbevægelserne fremgår af afsnit 4.2.

Medicinrådets vurdering af modeltype og modelstruktur

Medicinrådet vurderer, at ansøgers modeltype og -struktur kan danne grundlag for den sundhedsøkonomiske analyse. Det bemærkes dog, at ansøgers model indebærer, at OS-kurverne modelleres indirekte. I InnovaTV 301-studiet krydser OS-kurverne efter ca. 18 måneder, og den modellerede OS-kurve for kemoterapi-armen adskiller sig fra OS-kurven fra studiet fra dette tidspunkt. Der er dog stor usikkerhed om OS efter 18 måneder som følge af få hændelser og få *patients at risk*. I en partitioned survival-model, hvor OS-kurverne fra studiet ekstrapoleres direkte, kan det ikke udelukkes, at de modellerede OS-kurver ville kunne give et bedre fit på OS-kurverne fra studiet. Den interne validitet af analysen diskuteres i afsnit 4.2.

3. Effekt og sikkerhed

3.1 Litteratursøgning

Ansøger har ikke foretaget en litteratursøgning, da InnovaTV 301-studiet er det eneste studie med en direkte sammenligning af tisotumab vedotin og kemoterapi i patienter med recidiverende eller metastatisk livmoderhalskræft.

I ansøgningen er der anvendt data, som findes i EPAR [11], i artikelformat [4] samt Genmabs data-on-file.



3.1 Kliniske studier

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

Tabel 1. Grundlag for vurdering af effekt og sikkerhed i vurderingen

Studienavn [NCT-nummer]	Population	Intervention	Komparator	Effekt mål og opfølgningstid	Anvendt i den sundhedsøkonomiske analyse
InnovaTV 301 [NCT04697628]	Patienter med recidiverende eller metastatisk livmoderhalskræft (planocellulært karcinom, adenokarcinom eller adenoskvamøst karcinom)	Tisotumab vedotin	Topotecan	OS	OS
			Vinorelbin	PFS	PFS
			Gemcitabin	ORR	HRQoL
			Irinotecan	EQ-5D	Uønskede hændelser
			Pemetrexed		



3.1.1 InnovaTV 301

InnovaTV 301 er et multicenter, randomiseret, *open-label* fase 3-forsøg designet til at evaluere effekt og sikkerhed af tisotumab vedotin som anden- eller tredje-linjebehandling til voksne patienter med recidiverende eller metastatisk livmoderhalskræft [4].

Studiet inkluderede voksne patienter med recidiverende eller metastatisk livmoderhalskræft med dokumenteret sygdomsprogression under eller efter systemisk behandling. Patienterne blev randomiseret 1:1 til enten at modtage enten tisotumab vedotin 2,0 mg/kg administreret i.v. hver 3. uge (n=253) eller *investigators* valg af kemoterapi (n=249). Behandlingsmulighederne med kemoterapi omfattede topotecan, vinorelbin, gemcitabin, irinotecan eller pemetrexed givet i standarddoser og -regimer afhængigt af valgt præparat (se afsnit 3.2.3).

Randomiseringen er stratificeret efter ECOG performance-status score (0 vs. 1), tidligere behandling med bevacizumab (ja vs. nej), geografisk region (USA, Europa, Asien eller andet), tidligere behandling med PD-1-hæmmer eller PD-L1-hæmmer (ja vs. nej).

Vigtige inklusionskriterier omfattede recidiverende eller metastatisk livmoderhalskræft med histologiske karakteristika af typen planocellulært karcinom, adenokarcinom eller adenoskvamøst karcinom, en Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG) performance status score på 0 eller 1, målbar sygdom ifølge Response Evaluation Criteria in Solid Tumors (RECIST), version 1.1 og en forventet restlevetid på 3 måneder eller mere. Patienterne skulle ligeledes have haft progression under eller efter tidligere behandling med standard-of-care systemisk dobbelt kemoterapiregime (defineret som paclitaxel plus cisplatin, carboplatin eller topotecan sammen med bevacizumab og et anti-PD-1 eller anti-PD-L1 antistof, hvis begge behandlinger var en mulighed og patienterne var egnede til behandlingen. Patienter skal have modtaget en eller to tidligere systemiske behandlinger for recidiverende eller metastatisk livmoderhalskræft, hvilket ikke inkluderer kemoterapi i form af adjuverende, vedligeholdende eller neoadjuverende behandling eller i kombination med stråleterapi. Patienter blev ekskluderet, hvis de havde primære neuroendokrine, lymfoide, sarkomatoide histologier, klinisk signifikant aktiv sygdom på øjets overflade eller tilstande der medfører risiko for cikatriciel konjunktivitis eller okulær involvering ved Stevens-Johnson-syndrom, perifer neuropati af \geq grad 2, klinisk signifikante blødningsproblemer eller -risici eller signifikante kardiovaskulære problemer eller risici. De fulde eksklusionskriterier kan ses i appendix til artiklen [4].

Det primære endepunkt i studiet var samlet overlevelse (OS). Vigtige sekundære endepunkter omfattede progressionsfri overlevelse (PFS) og objektiv responsrate (ORR) vurderet af investigator. Derudover indgik sikkerhed samt patientrapporterede effektmål, herunder livskvalitet målt ved EQ-5D-5L, EORTC QLQ-C30 og QLQ-CX24.

Indrullering til InnovaTV 301-studiet opstartede i marts 2021. Protokollen er blevet ændret ad 3 omgange heraf 2 gange efter indrulleringen af patienter i studiet er opstartet. De væsentligste ændringer er fra 3. ændring, der fandt sted 6. april 2022, og inkluderer tilføjelsen af tidligere behandling med anti-PD-(L)1 og ændring af



rapporteringsperioden for alle uønskede hændelser til 30 dage efter sidste behandling i studiet.

Data fra InnovaTV 301-studiet, som indgår i vurderingen, er baseret på et præspecificeret data-cut fra 24. juli 2023. Ved dette DCO var den mediane opfølgningstid 10,8 måneder for hele populationen og der var indtruffet 263 dødsfald. Et data-cut off fra 16. januar 2024 blev stillet til rådighed for Det Europæiske Lægemiddelagentur (EMA), hvilket er inkluderet i den regulatoriske evidensgennemgang. Ansøger fremhæver, at dette data cut ikke ligger til grund for den regulatoriske godkendelse. Medicinrådet har efterspurgt de kliniske resultater baseret på det seneste data cut-off fra 16. januar 2024. Ansøger har ikke ønsket at imødekomme dette, men resultater for OS og PFS fra det seneste data cut-off er indsat fra European Public Assessment Report (EPAR).

I alt modtog 99 % af patienterne randomiseret til tisotumab vedotin og 96 % af patienterne randomiseret til kemoterapi minimum én dosis af den intenderede behandling. Den mediane behandlingsvarighed var 3,65 måneder i tisotumab vedotin-armen og 2,76 måneder i kemoterapi-armen. Median antal serier var 5 (interval: 1-26) i interventionsarmen og 4 (interval: 1-30) i komparatorarmen.

Se uddybende beskrivelse af studiekarakteristika for InnovaTV 301 i ansøgningen.

3.2 Population, intervention, komparator og effektmål

Tabel 2. 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 recidiverende eller metastatisk livmoderhalskræft	Populationen er overordnet sammenlignelig med danske patienter med recidiv eller metastatisk livmoderhalskræft. Patienterne vil gennemsnitligt være lidt ældre, lidt højere og med lidt højere vægt i dansk klinisk praksis	Samme population som i InnovaTV 301, dog justeret så alder, højde og vægt svarer til forventede danske patienter.
Intervention	Tisotumab vedotin 2 mg/kg (anbefalet startdosis) som i.v. infusion hver 3. uge. Max startdosis er 200 mg for personer der vejer \geq 100 kg	Svarer til forventet praksis ved ibrugtagning i Danmark	Samme intervention justeret for dosisintensitet jf. InnovaTV 301



	Anvendt i sammenligning af effekt og sikkerhed	Medicinrådets vurdering	Anvendt i sundhedsøkonomisk analyse
Komparator	Kemoterapi: vinorelbin, topotecan, gemcitabin, irinotecan, pemexetred (af afsnit 3.3)	I dansk praksis er andenlinjebehandling topotecan. De fem kemoterapiregimer i studiet har sammenlignelig effekt.	Topotecan
Effekt mål	OS, PFS, ORR, sikkerhed, helbredsrelateret livskvalitet (se afsnit 3.3, 3.4 og 5)	Resultater for OS, PFS, ORR, helbredsrelateret livskvalitet og sikkerhed	Resultater for OS, PFS, helbredsrelateret livskvalitet (EQ-5D-5L) og sikkerhed

3.2.1 Population

Tabel 3 viser baselinekarakteristika for deltagerne i InnovaTV 301. Studiet viser en balanceret randomisering mellem tisotumab vedotin-armen og kemoterapiarmen. Medianalderen er 50 år og langt hovedparten af populationen er < 65 år (83,5 %). Patienterne fordeler sig med 41,8 % fra Europa, 34,5 % fra Asien, 6,0 % er fra USA og 17,7 % er klassificeret i kategorien "Andre". Hovedparten af patienterne er diagnosticeret med planocellulært karcinom (63,1 %), 31,9 % med adenokarcinom og 5,0 % med adenoskvamøst karcinom. Lidt over halvdelen af patienterne har PS score på 0 (54,4 %) og langt hovedparten er diagnosticeret med metastatisk sygdom (89,8 %). Hovedparten af patienterne har tidligere modtaget behandling med bevacizumab (63,9 %), hvorimod lidt under en tredjedel har modtaget tidligere behandling med anti-PD-L1.

En oversigt over studiepopulationens tidligere behandlinger kan ses i Tabel 35 og Tabel 36 i Bilag A. Dette inkluderer systemisk behandling, radiologisk, bevacizumab i kombination med kemoterapi og kirurgisk behandling samt antal tidligere behandlinger.

Tabel 3. Baselinekarakteristika for patienter i InnovaTV 301 (DCO 2023)

	Tisotumab vedotin (N=253)	Kemoterapi ^a (N=249)	Alle patienter (N=502)
Median alder (interval), år	51 (26-80)	50 (27-78)	50 (26-80)
Alder, n (%)			
<65 år	211 (83,4)	208 (83,5)	419 (83,5)
≥65 år	42 (16,6)	41 (16,5)	83 (16,5)
Geografisk region – n (%)			



	Tisotumab vedotin (N=253)	Kemoterapi ^a (N=249)	Alle patienter (N=502)
US	16 (6,3)	14 (5,6)	30 (6,0)
Europa	106 (41,9)	104 (41,8)	210 (41,8)
Asien	85 (33,6)	88 (35,3)	173 (34,5)
Andre	46 (18,2)	43 (17,3)	89 (17,7)
Race, n (%)			
Hvid	122 (48,2)	122 (49,0)	244 (48,6)
Asiatisk	90 (35,6)	90 (36,1)	180 (35,9)
Amerikansk indianer eller indfødt fra Alaska	7 (2,8)	7 (2,8)	14 (2,8)
Sort eller afroamerikaner	4 (1,6)	6 (2,4)	10 (2,0)
Andet	2 (0,8)	1 (0,4)	3 (0,6)
Indfødt hawaiianer eller anden stillehavsøboer	1 (0,4)	0	1 (0,2)
Ikke rapporteret	19 (7,5)	17 (6,8)	36 (7,2)
Ukendt	8 (3,2)	6 (2,4)	14 (2,8)
Etnicitet, n (%)			
Ikke af latinamerikansk, latino/a eller spansk oprindelse	176 (69,6)	177 (71,1)	353 (70,3)
Latinamerikansk, latino/a eller af spansk oprindelse	52 (20,6)	50 (20,1)	102 (20,3)
Ikke rapporteret	19 (7,5)	17 (6,8)	36 (7,2)
Ukendt	6 (2,4)	5 (2,0)	11 (2,2)
Histologisk type			
Planocellulært karcinom	160 (63,2)	157 (63,1)	317 (63,1)



	Tisotumab vedotin (N=253)	Kemoterapi ^a (N=249)	Alle patienter (N=502)
Adenokarcinom	85 (33,6)	75 (30,1)	160 (31,9)
Adenoskvamøst karcinom	8 (3,2)	17 (6,8)	25 (5,0)
Baseline ECOG performance- status score^b – n (%)			
0	137 (54,2)	136 (54,6)	273 (54,4)
1	116 (45,8)	113 (45,4)	229 (45,6)
Sygdomsstatus ved inklusion i studie, n (%)			
Recidiverende	27 (10,7)	24 (9,6)	51 (10,2)
Metastatisk	226 (89,3)	225 (90,4)	451 (89,8)
Tidligere behandling med bevacizumab^b, n (%)			
Ja	164 (64,8)	157 (63,1)	321 (63,9)
Nej	89 (35,2)	181 (36,9)	181 (36,1)
Tidligere behandling med anti-PD-[L]1^{b, c}, n (%)			
Ja	71 (28,1)	67 (26,9)	138 (27,5)
Nej	182 (71,9)	182 (73,1)	364 (72,5)

Forkortelser: : ECOG, Eastern Cooperative Oncology Group; PD-L1, programmed cell death ligand 1; SD, standard deviation

^aDe fem kemoterapier er topotecan, vinorelbin, gemcitabin, irinotecan og pemetrexed.

^bBaseline sygdoms karakteristika er baseret på EDC-registreringerne.

^cBemærk, at inklusion af deltagere, der tidligere var behandlet med anti-PD-[L]1, begyndte efter protokolændring nr. 3 at tage højde for ændringen i behandlingsparadigmet.

Kilde: InnovaTV 301 Clinical study report (Genmab - data on file); Vergote et al.

Medicinrådets vurdering af population

Medicinrådet vurderer, at ITT-populationen i InnovaTV 301-studiet i store træk forekommer sammenlignelig med patientpopulationen i dansk klinisk praksis.

Medianalderen ved diagnose er 52 år i Danmark og størstedelen af patienterne har ingen alvorlig komorbiditet ved diagnosetidspunktet (70,2 %) [12]. I studiet er medianalderen 50 år ved inklusion i studiet. I dansk kontekst er den hyppigste histologiske subtype er planocellulært karcinom (77,1 %), efterfulgt af adenokarcinom (18,5 %) ved



diagnose[12]. Andelen med planocellulært karcinom er højere i danske tal ved diagnose, men omvendt er andelen med adenokarcinom lavere sammenlignet med InnovaTV 301-studiet (63,1 % og 31,9 % i studiet). Fordelingerne tilsvare dog nogenlunde forventede fordelinger for subtyperne, hvor planocellulært karcinom typisk udgør 70 – 90 % af tilfældene og 10 – 30 % udgøres af adenokarcinom og ca. 10 % udgøres af adenoskvamøst karcinom. Andelen af patienter med adenokarcinom forventes at være større i en population, hvor mange af patienterne har haft tilbagefald efter tidligere kurativ behandling frem for ved tidspunktet for diagnose. Derfor vurderes det, at andelen af patienter med adenokarcinom i forhold til planocellulære karcinomer i studiet afspejler fordelingen i en tilsvarende population af danske patienter. Langt hovedparten af patienterne i studiet er inkluderet med metastatisk sygdom (89,8 %) fremfor recidiverende sygdom. Der er ikke publiceret registerdata specifikt for danske patienter fordelt på patienter med recidiverende eller metastatisk livmoderhalskræft.

I ansøgers sundhedsøkonomiske analyse antages den gennemsnitlige alder ved behandlingsopstart at være 51,4 år, gennemsnitlig vægt er 63,3 kg og kropsoverfladeareal er 1,65 m², baseret på InnovaTV 301-studiets data cut fra 24. juli 2024. Danske patienter vurderes at være en anelse ældre end patienterne i studiet ved dissemineret recidiv og metastatisk sygdom. I Medicinrådets sundhedsøkonomiske analyse antages patienterne at være 170 cm høje og med en vægt på ca. 70 kg. I dansk klinisk praksis vil 90 % af patienterne have fået tidligere behandling med PD-L1 i første linje. Fordelingen af PD-L1 er dog balanceret ved baseline i begge arme og derfor forventes det ikke, at det vil påvirke effekten fra studiet selvom danske patienter vil være bedre behandlet i første linje.

3.2.2 Intervention

Patienter, der blev randomiseret til tisotumab vedotin fik 2 mg/kg én gang (op til maksimalt 200 mg for patienter, der vejer \geq 100 kg) hver 3. uge som i.v. infusion indtil sygdomsprogression eller uacceptabel toksicitet. Der henvises til produktresuméet for anvisninger vedrørende uønskede hændelser og kriterier for dosisreduktion. Patienterne modtager øjendråber med kortikosteroid på dag -1 til dag 3 i hver serie, topikale karsammentrækkende øjendråber umiddelbart forud for infusion og anbefales daglig brug af fugtgivende øjendråber under hele behandlingen og i 30 dage efter den sidste dosis af tisotumab vedotin. Derudover skal der lægges kolde omslag på øjnene før infusionen påbegyndes, under infusion og frem til 30 minutter efter infusionen.

Der er mulighed for dosisreduktion til 2 lavere niveauer for tisotumab vedotin. Første dosisreduktion er ned til 1,3 mg/kg (op til maksimalt 130 mg), og anden dosisreduktion er ned til 0,9 mg/kg (op til maksimalt 90 mg). Tisotumab vedotin skal seponeres permanent hos patienter, som ikke tåler 0,9 mg/kg [9]. RDI er på 89,31 %.

Medicinrådets vurdering af intervention

Interventionen svarer til forventet praksis ved ibrugtagning i Danmark. Se produktresumé for yderligere oplysninger. Ved potentiel ibrugtagning af tisotumab vedotin vil det overvejende blive anvendt som andenlinjebehandling, men kan også anvendes til behandling i tredje linje.



3.2.3 Komparator

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

- Topotecan: 1 eller 1,25 mg/m² intravenøst (IV) på dag 1 til 5, hver 21 dage
- Vinorelbin: 30 mg/m² IV på dag 1 og 8, hver 21 dage
- Gemcitabin: 1000 mg/m² IV på dag 1 og 8, hver 21 dage
- Irinotecan: 100 eller 125 mg/m² IV hver uge i 28 dage, hver 42 dage
- Pemetrexed: 500 mg/m² IV på dag 1, hver 21 dage

I kontrolarmen fik 7,9 % topotecan, 7,1 % vinorelbin, 45,6 % gemcitabin, 5,9 % irinotecan og 33,5 % pemetrexed.

Medicinerådets vurdering af komparator

De 5 kemoterapiregimer betragtes som ligeværdige alternativer, men i dansk klinisk praksis anvendes topotecan.

Ca. 65 % af patienterne i tisotumab vedotin-armen og 63 % i kontrolgruppen havde tidligere modtaget behandling med bevacizumab. Ligeledes har ca. 28 % i tisotumab vedotin-armen og 27 % i kontrolgruppen modtaget tidligere behandling med PD-L1. I dansk klinisk praksis estimeres det at 90 % af patienterne vil være behandlet med PD-L1 i førstelinjebehandling, hvilket er markant højere end i studiet. Fordelingen af PD-L1 hæmmer er dog ens i både intervention og komparator, så derfor vurderes det ikke af være af væsentlig betydning.

I Bilag B er der en oversigt over de efterfølgende behandlinger som patienter fra InnovaTV 301 har modtaget. Andelen af patienter, der har modtaget efterfølgende systemisk behandling, er højere i tisotumab vedotin-armen (49 %) end i kemoterapi-armen (42,5 %). I begge arme er den hyppigste efterfølgende behandling kemoterapi (71,2 % i tisotumab vedotin-armen og 60,4 % i kemoterapi-armen). Den næstehyppigste behandling i begge arme er immunterapi (35,2 % i tisotumab vedotin-armen og 34 % i kemoterapi-armen). Gemcitabin var den hyppigst anvendte kemoterapi i efterfølgende behandling. Andelen, der modtager efterfølgende behandling i studiet, er høj sammenlignet dansk klinisk praksis, hvor det forventes måske 20 % vil modtage efterfølgende behandling. I og med der er tale om behandling i tredje og fjerde linje forventes dette ikke at have væsentlig betydning for resultaterne.

3.2.4 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).

Medicinerådets vurdering af effektmål

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



Medicinrådet har ikke inkluderet data vedr. time-to-response (TTR) og duration of response (DOR) i denne vurdering, fordi OS, PFS og ORR anses for dækkende for evalueringen af effekt.

Data er baseret på et data cut-off fra den 24. juli 2023 med en median opfølgningstid på 10,8 måneder. Der er tale om en præspecificeret interimanalyse. Medicinrådet har efterspurgt data fra et senere data cut-off fra den 16. januar 2024 med en median opfølgningstid på [REDACTED] måneder, der anvendes i den sundhedsøkonomiske analyse. Ligeledes har Medicinrådet efterspurgt data fra et senere data cut-off for OS. Ansøger har ikke ønsket at imødekomme dette, men kliniske resultater fra det senest tilgængelige data cut-off fra 16. januar 2024 er medtaget fra EPAR'en.

3.3 Sammenligning af effekt

3.3.1 Analysemetode

Ansøgers valg af analysemetode

Ansøger har inkluderet resultater fra den direkte sammenligning i InnovaTV 301. Analysen af primære og sekundære effektmål er foretaget for alle randomiserede patienter (N=502) i begge grupper, mens analyser af sikkerhedsmål kun inkluderede patienter der har modtaget mindst én dosis af den behandling, de blev randomiseret til (N= 489).

Medicinrådets vurdering af analysemetode

Medicinrådet vurderer, at den direkte sammenligning i InnovaTV 301 kan ligge til grund for vurderingen.

3.3.2 Oversigt over effektestimater

Tabel 4 viser centrale estimater vedrørende effekt og sikkerhed baseret på InnovaTV 301-studiet.

Tabel 4. Oversigt over resultater InnovaTV 301 (DCO 2023)

Effektmål	Tisotumab vedotin (N=253)	Kemoterapi* (N=249)	Forskel
OS (data cut: 24. juli 2023)			
Hændelser, n (%)	123 (48,6 %)	140 (56,2 %)	
Median, mdr (95 % CI)	11,5 mdr. (9,8-14,9)	9,5 mdr. (7,9-10,7)	
6-måneders rate (95 % CI)	81,4 % (75,9; 85,7)	66,9 % (60,5; 72,5)	
12-måneders rate	48,7 % (41,0; 55,8)	35,3 % (28,0; 42,7)	



Effekt mål	Tisotumab vedotin (N=253)	Kemoterapi* (N=249)	Forskel
(95 % CI)			
18 måneders rate	33,1 % (24,2; 42,2)	23,5 % (15,8;32,2)	
(95 % CI)			
HR (95 % CI)			HR: 0,70 (0,54–0,89)
OS (data cut: 16. januar 2024)			
Hændelser, n (%)	176 (69,6 %)	174 (69,9 %)	
Median, mdr (95 % CI)	11,7 mdr. (9,9-13,1)	9,2 mdr. (8,0-10,3)	
HR (95 % CI)			HR: 0,79 (0,63–0,97)
PFS (data cut: 24. juli 2023)			
Hændelser, n (%)	198	194	
Median, mdr (95 % CI)	4,2 mdr. (4,0-4,4)	2,9 mdr. (2,6;3,1)	
3-måneders rate	62,7 % (56,2; 68,4)	45,8 % (39,1, 52,2)	
(95 % CI)			
6-måneders rate	30,4 % (24,5; 36,5)	18,9 % (13,8; 24,7)	
(95 % CI)			
9 måneders rate	16,6 % (11,7; 22,3)	9,4 % (5,5; 14,5)	
(95 % CI)			
HR (95 % CI)			HR: 0,67 (0,54–0,82)

Forkortelser: CI, confidence interval; HR, hazard ratio; OS, overall survival; PFS, progression-free survival;
 Note: *De 5 kemoterapier er topotecan, vinorelbin, gemcitabin, irinotecan, and pemetrexed.
 Kilde: InnovaTV 301 Clinical study report (data on file), Vergote et al. [4]

3.3.3 Samlet overlevelse (OS)

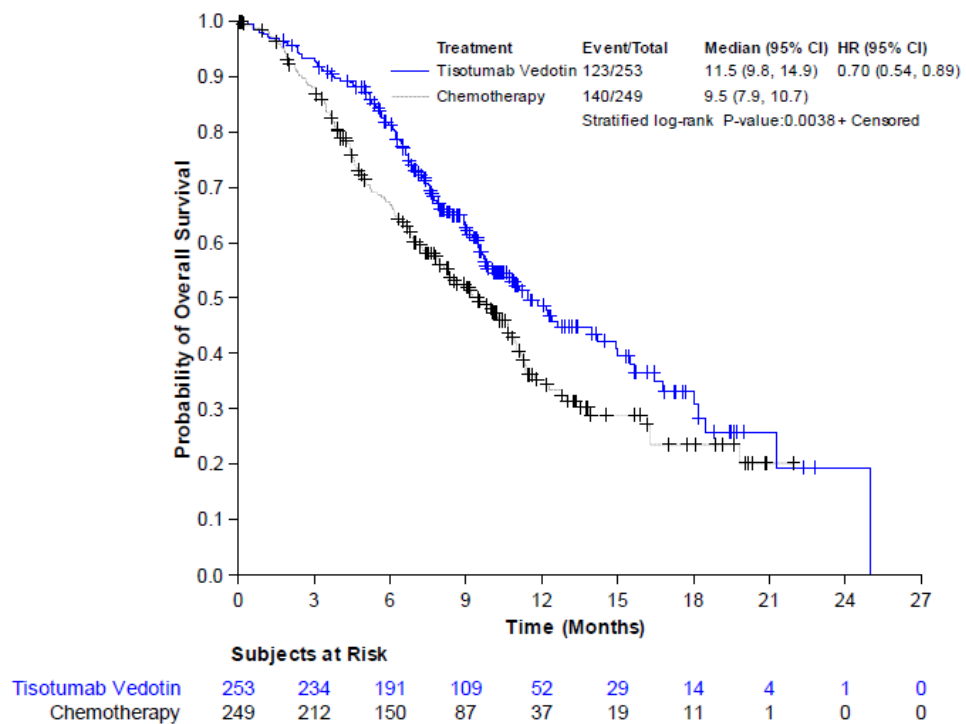
OS er det primære effekt mål i InnovaTV 301-studiet og studiet viser en statistisk signifikant forbedring i OS for patienter behandlet med tisotumab vedotin sammenlignet med kemoterapi.

Efter en median opfølgingsperiode på 10,8 måneder var der indtruffet 263 dødsfald ved data cut-off 24. juli 2023. Dette er en præspecificeret interimanalyse, men blev erklæret som den endelige OS-analyse af en uafhængig datamonitoreringskomité (IDMC). Ved dette DCO var der indtruffet 123 hændelser i tisotumab vedotin-armen (48,6 %) og 140

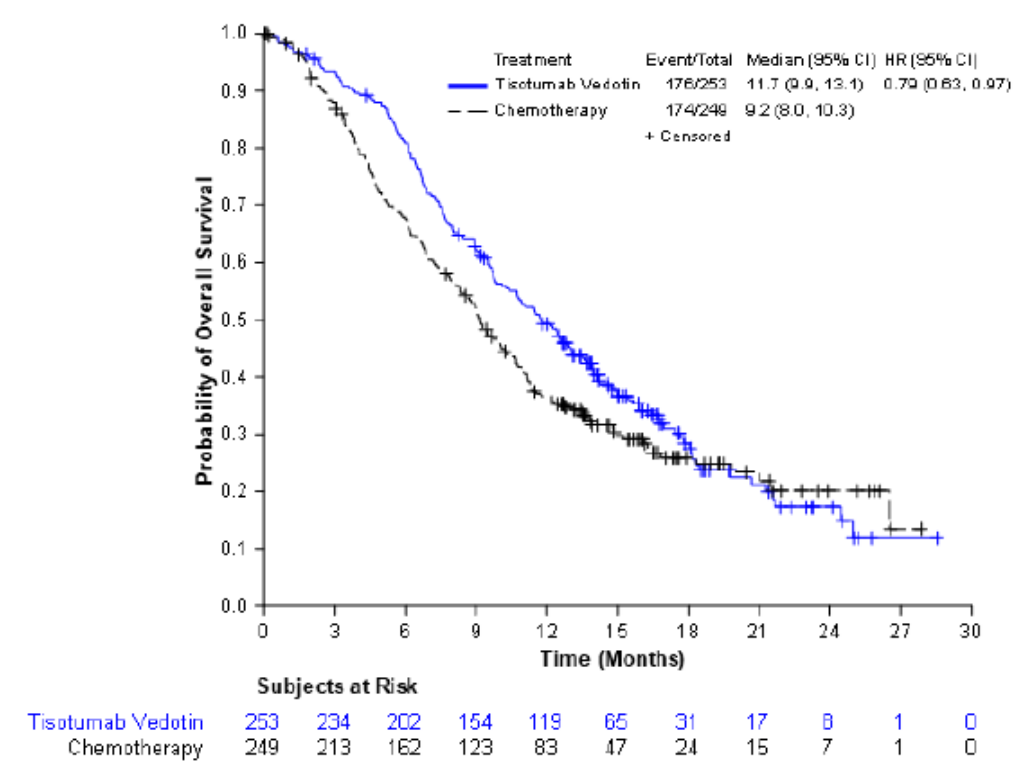


hændelser i kemoterapi-armen (56,2 %). Data fra InnovaTV 301 viser, at median OS er 11,5 måneder (95 % CI: 9,8-14,9) for tisotumab vedotin-armen og 9,5 måneder (95 % CI: 7,9-10,7) for kemoterapi-armen og HR for OS er 0,70 (95 % CI: 0,54;0,89). HR skal dog tolkes med forbehold, da der ikke var proportionale hazards, og HR derfor bliver et tidsvægtet gennemsnit. Grafiske tjek viser, at effekten for OS primært lå de første 10 måneder (se Appendix B i ansøgning). Som det fremgår af Figur 3 begynder kurverne at adskille sig 3 måneder efter randomisering. Kurverne begynder at nærme sig hinanden 18 måneder efter randomisering og krydser ved 21 måneder, hvor der er få patienter tilbage i studiet.

Medicinerådet har efterspurgt kliniske data fra data cut-off fra 16. januar 2024, men ansøger har ikke ønsket at indsende dette. Nedenstående data i Figur 4 er fra data cut-off 16. januar 2024 er baseret på EMAs vurderingsrapport [11]. Her ses en median OS på 11,7 måneder for tisotumab vedotin og 9,2 måneder for kemoterapi-armen. HR for OS er 0,79 (0,63; 0,97). Ved dette data cut begynder armene ligeledes at adskille sig ved 3 måneder efter randomisering, men krydser efter 18 måneder.

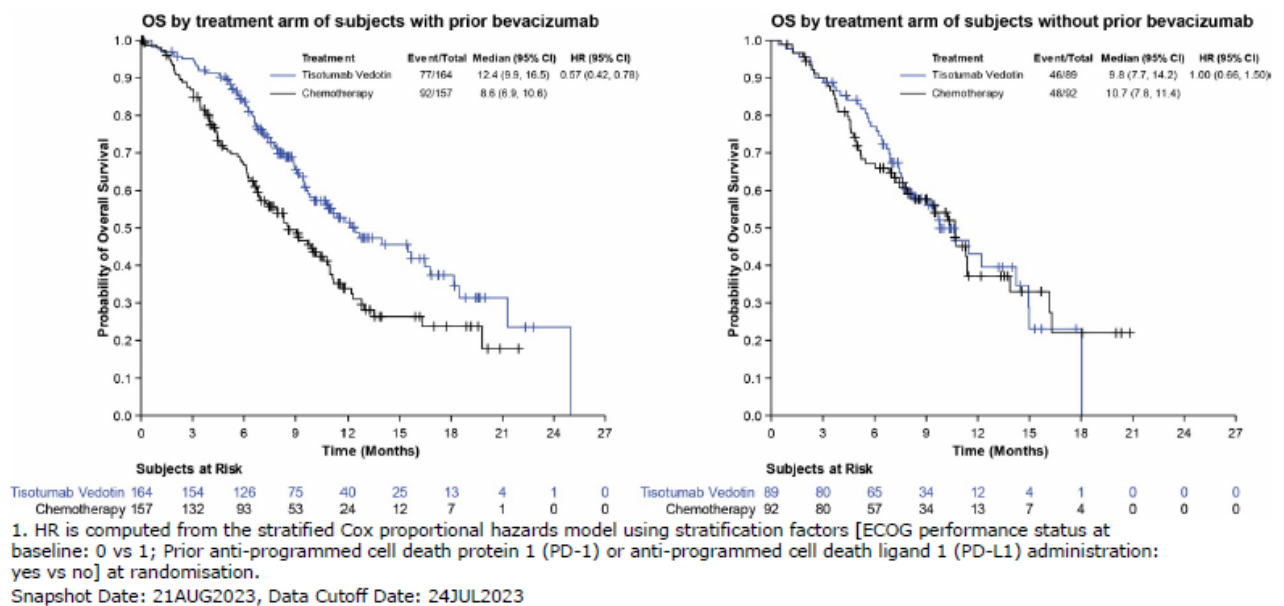


Figur 3. KM-plot for OS (ITT-population) for DCO 24. juli 2023



Figur 4. KM-plot for OS (ITT-population) for DCO 16. januar 2024

Der var overordnet sammenlignelige resultater for OS på tværs af subgrupper, herunder geografisk region, PS score, tidligere anti-PD-1 eller anti-PD-L1 behandling mv. (Bilag C). Det bemærkes, at der ikke var nogen forskel i effekten af tisotumab vedotin på overlevelse afhængigt af om patienterne havde modtaget 1 eller 2 tidligere systemiske behandlinger. Derudover bemærkes, at der kun ser ud til at være en OS-effekt i gruppen, der tidligere har modtaget behandling med bevacizumab. I Figur 5 vises overlevelseskurverne for subpopulationerne fordelt på om patienterne tidligere har været i behandling med bevacizumab [11].



Figur 5. Kaplan-Maier kurver for samlet overlevelse fordelt på subpopulation, der tidligere har modtaget/ikke-modtaget bevacizumab

Medicinrådets vurdering af OS

Data fra InnovaTV 301-studiet viser, at patienter med recidiverende eller metastatisk livmoderhalskræft har længere overlevelse ved behandling med tisotumab vedotin sammenlignet med kemoterapi. Der er en forskel i median OS på 2,0 mdr. Da antagelsen om proportional hazards ikke er opfyldt, er hazard ratio ikke et pålideligt mål, og effekten bør derfor primært fortolkes ud fra median og rater.

Subgruppeanalyser indikerer, at der alene ses en overlevelses effekt i gruppen, der tidligere har modtaget bevacizumab, hvilket er en subgruppe der er defineret ud fra en stratifikationsfaktor. EMA konkluderer, at der ikke er fundet biologisk rationale for, at der skulle ses en mindre effekt hos personer, der ikke tidligere har fået bevacizumab [11]. Medicinrådet vurderer på linje med EMA, at det er usandsynligt, at der er differentieret behandlingseffekt baseret på tidligere bevacizumab eksponering.

Ved data cut-off fra 16. januar 2024 havde i alt 49 % af patienterne i tisotumab vedotin-armen og 42,5 % af patienterne i kemoterapi-armen fået efterfølgende systemisk behandling, hvilket kan betyde, at effekten på overlevelse overestimeres. Da forskellen på efterfølgende behandling er forholdsvis lille har det næppe væsentlig indflydelse på resultaterne. En lidt større andel i kemoterapi-armen fået tisotumab vedotin som efterfølgende behandling (■ %) end i armene randomiseret til tisotumab vedotin (■). Dette kan betyde, at effekten på overlevelse underestimeres, men da andelen der får tisotumab vedotin efterfølgende er lav forventes det ikke at have væsentlig indflydelse på resultaterne. EMA har vurderet en sensitivitetanalyse for efterfølgende behandling for OS, hvor patienter vægtes efter deres sandsynlighed for at have modtaget efterfølgende behandling. Ligeledes er der udført en sensitivitetanalyse for OS, hvor effekten estimeres uden stratificering. Begge analyser ligger tæt op ad ITT-analysen [11].



I det senere data cut-off fra 16. januar 2024 er HR numerisk højere end ved data cut-off fra 24. juli 2023. Ansøger fremhæver, at der er få patienter tilbage i begge arme ved DCO 16. januar 2024 (6 i tisotumab vedotin-armen og 6 i kemoterapi-armen), der stadig modtager behandling tildelt ved randomisering. Dermed er næsten alle patienter progredieret og en betragtelig andel modtager efterfølgende behandling. Det fremhæves af ansøger, at dette data cut ikke er præ-specificeret, men er efterspurgt af FDA.

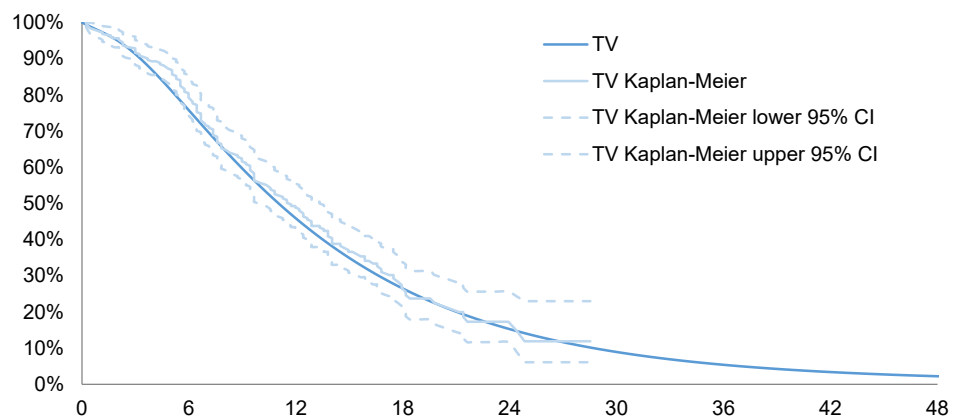
Overordnet vurderer Medicinrådet ikke, at der er nogen væsentlige usikkerheder af betydning for overførsel af resultaterne til dansk klinisk praksis. Samlet set forventes effekten fra studiet derfor at kunne overføres til dansk klinisk praksis.

Fremskrivning af OS til brug i den sundhedsøkonomiske analyse

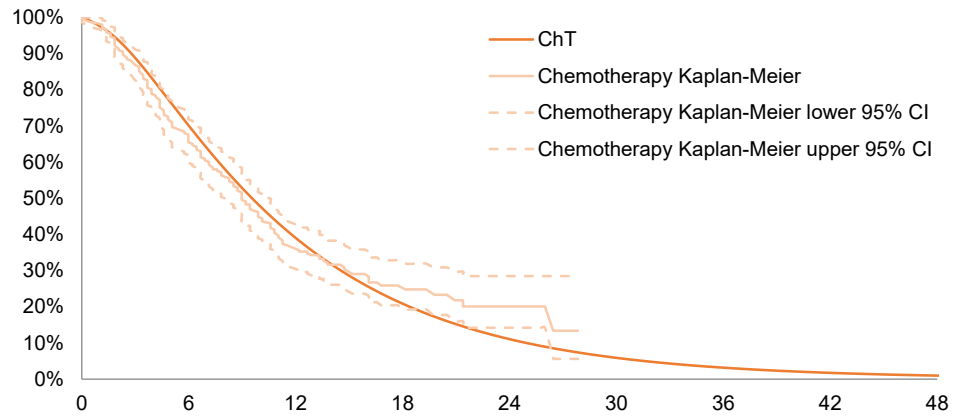
For at estimere de forventede helbredsgevinster og omkostninger forbundet med at anvende tisotumab vedotin sammenlignet med kemoterapi er det nødvendigt at fremskrive de observerede data for OS, da opfølgningen i studiet er kortere end den anvendte tidshorisont.

Ansøger modellerer OS ved at fremskrive patientbevægelserne fra hhv. PF og PD til stadiet død, se afsnit 4.

KM-data samt fremskrivningerne for hver arm fremgår af hhv. Figur 6 og Figur 7 og samlet i afsnit 4.2.



Figur 6. KM-data og fremskrivning af tisotumab vedotin-armen



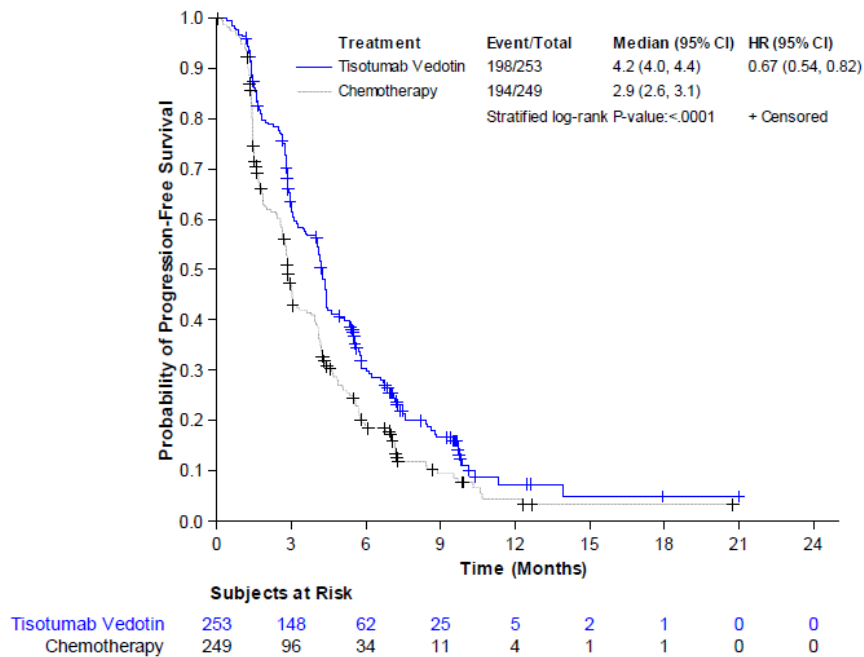
Figur 7. KM-data og fremskrivning af kemoterapi-armen

Medicinrådets vurdering af fremskrivning af data for OS

Se afsnit 4.2.

3.3.4 Progressionsfri overlevelse (PFS)

Efter en median opfølgingsperiode på 10,8 måneder var der indtruffet 392 hændelser (progression eller død), hvoraf 198 var i tisotumab vedotin-armen og 194 hændelser i kemoterapi-armen. Median PFS for patienter behandlet med tisotumab vedotin var 4,2 måneder (95 % CI: 4,0; 4,4) og 2,9 måneder (95 % CI: 2,6; 3,1) og HR for PFS var 0,67 (95 % CI: 0,54; 0,82). HR skal dog tolkes med forbehold, da der ikke var proportionale hazards. Grafiske tjek viser, at effekten for PFS primært lå de første 6 måneder (se Appendix B i ansøgningen).



Figur 8. KM-plot for PFS i InnovaTV 301 (ITT-population) ved DCO 24. juli 2023



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

Medicinrådets vurdering af PFS

Data fra InnovaTV 301-studiet viser, at behandling med tisotumab vedotin udsætter tiden til sygdomsprogression/død hos patienter med recidiverende eller metastatisk livmoderhalskræft sammenlignet med kemoterapi. Der er en forskel i median PFS på 1,3 måneder. Da antagelsen om proportional hazards ikke er opfyldt, er hazard ratio ikke et pålideligt mål, og effekten bør derfor primært fortolkes ud fra median og rater.

EMA har vurderet en række sensitivitetanalyser med alternative censureringsregler. Samtlige alternative analyser ligger tæt op ad PFS-estimatet i studiet og indikerer, at tisotumab vedotin er mere effektiv end kemoterapi.

3.3.5 Objektiv responsrate (ORR)

Objektiv responsrate (ORR) anvendes til belysning af behandlingsrespons og afspejler interventionens umiddelbare antineoplastiske potentiale. ORR blev i InnovaTV 301 defineret som andel der opnåede komplet respons (CR) eller partielt respons (PR), jf. RECIST v. 1.1.

ORR var på 17,8 % (13,3; 23,1) i tisotumab vedotin-gruppen sammenlignet med 5,2 % (2,8; 8,8) hos gruppen behandlet med kemoterapi ved data cut 24. juli 2023. Hos patienter behandlet med tisotumab vedotin havde hhv. 2,4 % og 15,4 % komplet og partielt respons. I kontrolgruppen havde hhv. 0 % og 5,2 % komplet og partielt respons. Stratificeret odds ratio for ORR er 4,0 (2,1;7,6).

Medicinrådets vurdering af ORR

InnovaTV 301 viser, at flere patienter responderer på behandling med tisotumab vedotin. Forskellen i ORR er primært drevet af, at flere opnår partielt respons ved behandling med tisotumab vedotin sammenlignet med kemoterapi.

3.4 Sammenligning af sikkerhed

Resultaterne for sikkerhed er baseret på data fra InnovaTV 301 for den del af populationen, som modtog mindst 1 dosis af behandlingen, hvilket inkluderer 489 patienter i alt, fordelt på 250 patienter i tisotumab vedotin-gruppen og 239 i kemoterapi-gruppen. Data vedrørende uønskede hændelser er kategoriseret jf. Medical Dictionary for Regulatory Activities (MedDRA). Gradering af uønskede hændelser (blev foretaget af investigator) i henhold til National Cancer Institute Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE) version 5. Data i sikkerhedsdatassættet består af uønskede hændelser, som blev registreret efter første administration af lægemidlet og frem til 30 dage efter ophør af behandling. Den mediane follow-up for sikkerhedsdata var 115 dage (ca. 3,8 måneder). Den mediane eksponeringstid var 3,7 måneder for tisotumab vedotin og 2,8 måneder for kemoterapi [11].



I Tabel 5 fremgår andelen med uønskede hændelser, alvorlige uønskede hændelser, og grad ≥ 3 uønskede hændelser samt andelen, der dosisreduceres og ophører med behandling grundet uønskede hændelser.

Tabel 5. Oversigt over uønskede hændelser i InnovaTV 301 (DCO 24. juli 2023)

	Tisotumab vedotin (N = 250)	Kemoterapi* (N = 239)	Forskel, %-point	Forskel, RR (95 % CI)
Alle uønskede hændelser (AE), n (%)	246 (98,4 %)	237 (99,2 %)	-0,8	0,99
Alvorlige AE (SAE), n (%) ¹	82 (32,8 %)	94 (39,3 %)	-6,5	0,83
AE grad ≥ 3 , n (%) ²	130 (52,0 %)	149 (62,3 %)	-10,3	0,83
Dosisreduktion grundet AE, n (%)	74 (29,6)	59 (24,7)	4,9	1,20
Behandlingsophør grundet AE, n (%)	40 (16,0 %)	9 (3,8 %)	12,2	4,29

I InnovaTV 301-studiet var de hyppigste uønskede hændelser uanset grad i tisotumab vedotin-armen kvalme (33,2 %), konjunktivitis (31,2 %), perifer sensorisk neuropati (28,4 %) og næseblod (epitaxis) (26,0 %). De samme hændelser optrådte hos hhv. 40,2 %, 0,4 %, 2,5 % og 2,5 % af patienterne behandlet med kemoterapi.

De hyppigste uønskede hændelser uanset grad ved behandling med kemoterapi, udover kvalme, var anæmi (52,3 %), neutropeni (22,6 %) og pyrexi (20,9 %). De samme hændelser optrådte hos hhv. 23,2 %, 6,8 % og 16,8% af patienterne behandlet med tisotumab vedotin.

Uønskede hændelser af grad ≥ 3 forekom hos 52,0 % af patienterne i tisotumab vedotin-armen og 62,3% af patienterne behandlet med kemoterapi. De hyppigste uønskede hændelser af grad ≥ 3 i tisotumab vedotin-armen var anæmi (8,4 %), urinvejsinfektion (4,4 %) og mavesmerter (4,0 %). I kemoterapi-armen var de hyppigste uønskede hændelser af grad ≥ 3 anæmi (27,6 %), neutropeni (13,4 %), nedsat antal neutrofile celler (4,6 %) og fatigue (4,2 %) af patienterne. Alvorlige uønskede hændelser forekom hos 32,8 % i tisotumab vedotin-armen og 39,3 % i kemoterapi-armen. En oversigt over alvorlige uønskede hændelser kan findes i Bilag D.

Tabel 6. Liste over uønskede hændelser (≥ 10 % uanset alvorlighed, ≥ 2 % for grad ≥ 3)

	Tisotumab vedotin (N = 250)		Kemoterapi* (N = 239)	
	Alle	Grad ≥ 3	Alle	Grad ≥ 3
Kvalme, n (%)	83 (33.2)	1 (0,4)	96 (40.2)	5 (2,1)



	Tisotumab vedotin (N = 250)		Kemoterapi* (N = 239)	
Bindehindebetændelse (konjunktivitis), n (%)	78 (31.2)		1 (0.4)	
Perifer sensorisk neuropati, n (%)	71 (28.4)	7 (2.8)	6 (2.5)	0
Næseblod (epitaxis), n (%)	65 (26.0)		6 (2.5)	
Forstoppelse, n (%)	62 (24.8)		39 (16.3)	
Alopeci, n (%)	61 (24.4)		7 (2.9)	
Nedsat appetit, n (%)	59 (23.6)		42 (17.6)	
Anæmi, n (%)	58 (23.2)	21 (8.4)	125 (52.3)	66 (27.6)
Diarré, n (%)	54 (21.6)		36 (15.1)	
Opkast, n (%)	44 (17.6)		44 (18.4)	
Pyrexia, n (%)	42 (16.8)		50 (20.9)	
Kraftesløshed (asteni), n (%)	40 (16.0)	5 (2.0)	38 (15.9)	5 (2.1)
Hornhindebetændelse (keratitis), n (%)	39 (15.6)	5 (2.0)	0	0
Mavesmerter, n (%)	34 (13.6)	10 (4.0)	23 (9.6)	4 (1.7)
Tørre øjne, n (%)	33 (13.2)		1 (0.4)	
Urinvejsinfektion, n (%)	33 (13.2)	11 (4.4)	38 (15.9)	17 (7.1)
Fatigue, n (%)	32 (12.8)	9 (3.6)	39 (16.3)	10 (4.2)
Svær kløe (pruritus), n (%)	25 (10.0)		7 (2.9)	
Vaginal blødning, n (%)	25 (10.0)		13 (5.4)	
Forhøjet alanin aminotransferase, n (%)	18 (7.2)	4 (1.6)	26 (10.9)	5 (2.1)



	Tisotumab vedotin (N = 250)		Kemoterapi* (N = 239)	
Forhøjet asparat aminotransferase, n (%)	17 (6.8)		27 (11.3)	
Neutropeni, n (%)	17 (6.8)	9 (3.6)	54 (22.6)	32 (13.4)
Perifert ødem, n (%)	9 (3.6)	0	30 (12.6)	5 (2.1)
Tyndtarmsobstruktion, n (%)	6 (2.4)		1 (0.4)	
Sepsis, n (%)	5 (2.0)		2 (0.8)	
Hypertension, n (%)	4 (1.6)		5 (2.1)	
Hypokaliæmi, n (%)	4 (1.6)		5 (2.1)	
Akut nyreskade, n (%)	3 (1.2)		5 (2.1)	
Febril neutropeni, n (%)	2 (0.8)		9 (3.8)	
Hydronefrose, n (%)	2 (0.8)		6 (2.5)	
Hypofosfatæmi, n (%)	1 (0.4)		5 (2.1)	
Leukopeni, n (%)	0		7 (2.9)	
Nedsat antal neutrofile celler, n (%)	0		11 (4.6)	
Nedsat antal blodplader, n (%)	0		5 (2.1)	
Trombocytopeni, n (%)	0		5 (2.1)	

*investigators valg af topotecan, gemcitabin, pemetrexed, irinotecan og vinorelbin.

Nedenfor beskrives uønskede hændelser af særlig interesse. Disse er baseret på DCO fra 24. juli 2023, hvis ikke andet er angivet.

Okulære hændelser

I alt havde 52,8 % af patienterne i tisotumab vedotin-armen okulære hændelser sammenlignet med 6,3 % i kemoterapiarmen. Hændelserne medførte permanent behandlingsophør hos 5,6 % af interventionsarmen og 0 % i kontrolarmen. I tisotumab vedotin-armen havde 19,6 %, 29,2 % og 4,0 % okulære hændelser som hhv. 1, 2 og 3 grad. De hyppigste grad ≥ 3 okulære uønskede hændelser var keratitis (2 %) og ulcererende keratitis (0,8 %). Median tid til frembrud af okulære hændelser var 1,22 måneder i interventionsarmen og 2,07 måneder i kontrolarmen. Ud af 132 patienter med



okulære hændelser uanset grad i tisotumab vedotin-armen oplevede 59,8 % fuldstændig bedring, 24,2 % oplevede delvis bedring, og 6,1 % oplevede ingen bedring på tidspunkt for sidste opfølgning. Ved DCO 16. januar 2024 var de tilsvarende andele 61,4 %, 22,7 % og 6,1 %. Hos 11,4 % af patienter med tilbageværende okulære hændelser ved sidste evaluering svarede til symptombilledet til grad ≥ 2 . Der sås ingen grad 4 eller 5 ved okulære hændelser.

Før opstart med tisotumab vedotin anbefales det i produktresuméet, at der udføres en øjenundersøgelse ved øjenlæge, og at undersøgelsen gentages, hvis en patient udvikler okulære bivirkninger. Behandlende læge skal kontrollere patientens øjne før hver infusion. I produktresuméet anbefales det at bruge viskøse øjendråber flere gange om dagen under hele behandlingen og i 30 dage efter den sidste dosis tisotumab vedotin. Derudover anbefales øjendråber med steroider fra 1 dag før til 3 dage efter infusion samt øjendråber med karsammentrækkende virkning umiddelbart inden infusion. Hovedparten af patienterne i InnovaTV 301 havde ikke behov for dosistilpasninger som følge af okulære uønskede hændelser, men dosis blev udskudt i 16,0 % og reduceret hos 10,0 % af patienterne. Behandlingsophør grundet okulære hændelser sås hos 5,6 %. Konjunktivitis var den hyppigste okulære hændelse der medførte dosisreduktion (4,0 %) og dosisudskydelse (8,8 %), hvorimod keratitis var den hyppigste årsag til behandlingsophør af okulære hændelser (2,4 %).

Perifer neuropati

I alt udviklede 38,4 % af patienterne i tisotumab vedotin-armen perifer neuropati sammenlignet med 4,2 % i kemoterapiarmen, og hændelserne medførte permanent behandlingsophør hos 5,6 % af interventionsarmen og 0 % i kontrolarmen. I tisotumab vedotin-armen havde 12,8 %, 20,0 % og 5,6 % perifer neuropati som hhv. grad 1, 2 og 3 mod 2,1 %, 1,7 % og 0,4 % i kemoterapi-armen. Den hyppigste grad ≥ 3 uønskede hændelse for perifer neuropati er perifer sensorisk neuropati (2,8 %). Median tid til frembrud af perifer neuropati var 2,38 måneder i interventionsarmen og 1,15 måneder i kontrolarmen. Ud af 96 patienter med perifer neuropati uanset grad i tisotumab vedotin-armen oplevede 36,5 % fuldstændig bedring, 7,3 % oplevede delvis bedring, og 56,3 % oplevede ingen bedring på tidspunkt for sidste opfølgning. Hos 37,5 % af patienter med tilbageværende perifer neuropati ved sidste evaluering svarede symptombilledet til grad ≥ 2 . Der sås ingen grad 4 eller 5 ved perifer neuropati.

Hovedparten af patienterne i InnovaTV 301 havde ikke behov for dosistilpasninger som følge af perifer neuropati, men dosis blev udskudt i 6,0 % og reduceret hos 9,6 % af patienterne. Behandlingsophør grundet perifer neuropati sås hos 5,6 %.

Blødninger

I alt havde 42,5 % af patienterne i tisotumab vedotin-armen blødninger sammenlignet med 14,2 % i kemoterapiarmen. Hændelserne medførte hverken permanent behandlingsophør i interventionsarmen eller i kontrolarmen. De hyppigste blødninger i begge arme var næseblod (epitaxis) (26 % vs. 2,5 %) og vaginal blødning (10 % vs. 5,4 %). I tisotumab vedotin-armen havde 32,0 %, 7,6 %, 2 % og 0,4 % blødninger som hhv. grad 1, 2, 3 og 4. Median tid til frembrud af blødninger var 0,43 måneder i interventionsarmen og 0,92 måneder i kontrolarmen. Ud af 105 patienter med blødninger uanset grad i



tisotumab vedotin-armen oplevede 73,3 % fuldstændig bedring, 10,5 % oplevede delvis bedring, og 16,2 % oplevede ingen bedring på tidspunkt for sidste opfølgning. Hos 5,7 % af patienter med blødninger svarede symptombilledet ved sidste evaluering til grad ≥ 2 . Der sås ingen grad 5 hændelser ved blødninger.

Hovedparten af patienterne i InnovaTV 301 havde ikke behov for dosistilpasninger som følge af blødninger, men dosis blev udskudt hos 0,8 %. Blødninger førte hverken til dosisreduktioner eller behandlingsophør.

Medicinrådets vurdering af sikkerhed

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

Der er væsentlig forskel på typen af uønskede hændelser i de to arme. Ved behandling med tisotumab vedotin er okulære uønskede hændelser mere fremtrædende og kræver hyppig monitorering og profylaktisk behandling. Ligeledes sås hyppigere perifer neuropati (både af alle grader og grad ≥ 3), blødninger og gastrointestinale uønskede hændelser (både af alle grader og grad ≥ 3) og alopeci ved tisotumab vedotin sammenlignet med kemoterapi. Kemoterapi var forbundet med markant flere tilfælde af anæmi, neutropeni og febril neutropeni (både af alle grader og grad ≥ 3) end behandling med tisotumab vedotin. Ligeledes ses nedsat antal blodplader og trombocytopeni af grad ≥ 3 ved behandling med kemoterapi.

Behovet for de oftalmiske undersøgelser, som der anbefales i produktresuméet og som følger af de mange okulære bivirkninger, vil udgøre et væsentligt ressourcetræk på øjenlægerne.

Der er væsentlig forskel på sikkerhedsprofilerne af tisotumab vedotin og kemoterapi, hvilket gør det kompliceret at sammenligne behandlingerne. Det vurderes dog, at tisotumab vedotin er mere toksisk end kemoterapi. Her lægges der vægt på, at der er flere, der ophører behandling og må dosisreduceres i tisotumab vedotin-armen. Overordnet er der også flere uønskede hændelser ved behandling med tisotumab vedotin, som er af længerevarende eller kronisk karakter og som kan være stærkt invaliderende, fx perifer neuropati og okulære hændelser. Ligeledes kan det fremhæves at uønskede hændelser som neuropati og diarré også i grad 2 bør betragtes som relativt alvorlige hændelser. I kemoterapi-armen ses i højere grad hæmatologisk toksicitet, hvilket lettere kan håndteres i klinikken og patienterne har det ikke så dårligt. Dog skal det bemærkes at mange af bivirkningerne i tisotumab vedotin-armen også er reversible og man vil blive bedre til at håndtere disse bivirkninger i klinikken. Studiet af Vergote al. var et af de første studier med et ADC, hvorfor man endnu ikke havde så meget erfaring med at håndtere disse bivirkninger [4].



3.5 Usikkerheder i datagrundlaget for klinisk effekt og sikkerhed

Danske patienter er generelt bedre behandlet end patienterne i studiet. I dansk klinisk praksis vil 90 % af patienterne have fået tillæg af PD-L1 i førstelinjebehandling, hvorimod dette gør sig gældende for < 30 % i studiet. Andelen er dog balanceret mellem interventions- og kontrolarmen, hvorfor der ikke er grund til at forvente effekten varierer mellem de to arme.

En mindre andel af patienterne (6,6 %) i kontrolgruppen har fået tisetumab vedotin efter progression, hvilket kan føre til en underestimering af effekten på overlevelse. Grundet det beskedne antal vurderes det at have begrænset effekt på resultaterne. Omvendt får en større andel af patienterne i tisetumab vedotin-armen (49 %) efterfølgende systemisk behandling sammenlignet med kemoterapi-armen (42,5 %), hvilket kan trække resultaterne for overlevelse i den modsatte retning.

At studiet er *open label* kan give anledning til bias med hensyn til de subjektivt evaluerede effektmål som livskvalitet. Der ses et hurtigere fald i andelen af besvarelser i kemoterapi-armen. Da ansøger ikke har indsendt data på om der er forskel på dem der har svaret og dem der falder fra, kan det ikke vurderes hvilken betydning dette har.

Overordnet ses der ikke usikkerheder af væsentlig betydning i datagrundlaget for klinisk effekt og sikkerhed.

4. Fremskrivning af patientbevægelser

Patientbevægelserne mellem modellens tre helbredsstadier modelleres på baggrund af fremskrevne forløbsdata. I Tabel 7 præsenteres et overblik over formlerne anvendt til at udregne transitionssandsynlighederne for at forblive i et givent helbredsstadium.

Tabel 7. Transitionssandsynligheder i den sundhedsøkonomiske model

Fra helbredsstadium	Til helbredsstadium	Transitions-sandsynlighed, inkl. beregning	Antagelse
PF	Forbliv i PF	$1 - p_{PF-PD} - p_{PF-DØD}$	Tidsafhængig og forskellig risiko mellem armene, da den er estimeret på studiedata
	PD	p_{PF-PD}	
	Død	$p_{PF-DØD}$	
PD	Forbliv i PD	$1 - p_{PD-DØD}$	Konstant risiko og ens i de to arme
	Død	$p_{PD-DØD}$	
Død	-	-	-



4.1 Fremskrivning ved brug af parametriske ekstrapolationsmodeller

Den sundhedsøkonomiske analyse bygger på en fremskrivning af bevægelser fra InnovaTV 301-studiets seneste datacut (16. januar 2024).

PFS modelleres som funktion af de estimerede bevægelser fra PF til PD og PF til død. Modellens transitionssandsynligheder fra PF-stadiet er baseret på parametriske modeller, der fittes til data for hhv. tid til progression og tid til død for hver behandlingsarm.

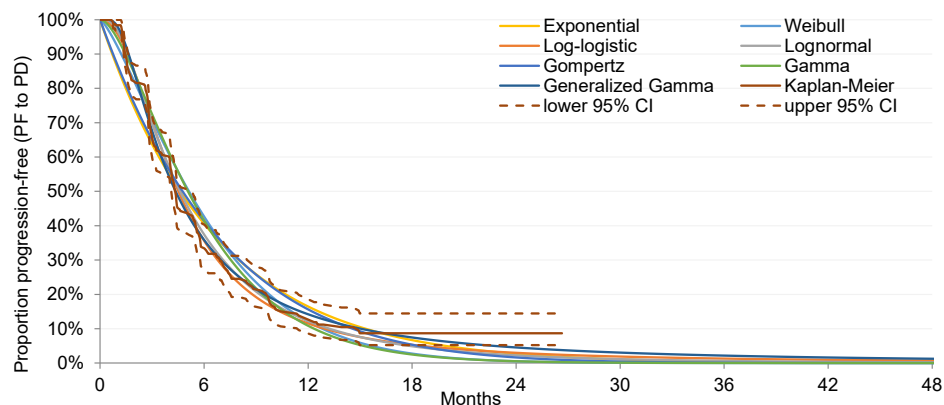
I hver cyklus er sandsynligheden for at progrediere bestemt af de hazardrater, som er estimeret individuelt for hver bevægelse. Den samlede hazard for en PFS-hændelse er givet ved summen af hazardraten for hhv. PF til PD og PF til død. Dermed er sandsynligheden for at progrediere tidsafhængig og fleksibel for hver bevægelse.

Bevægelser fra PD til død er modelleret med en eksponentialfordeling, hvilket indebærer en konstant hazard. Fordelingen er fittet til de samlede data fra begge behandlingsarme. Dermed er sandsynligheden for død fra PD-stadiet den samme i hver cyklus og ens i begge arme.

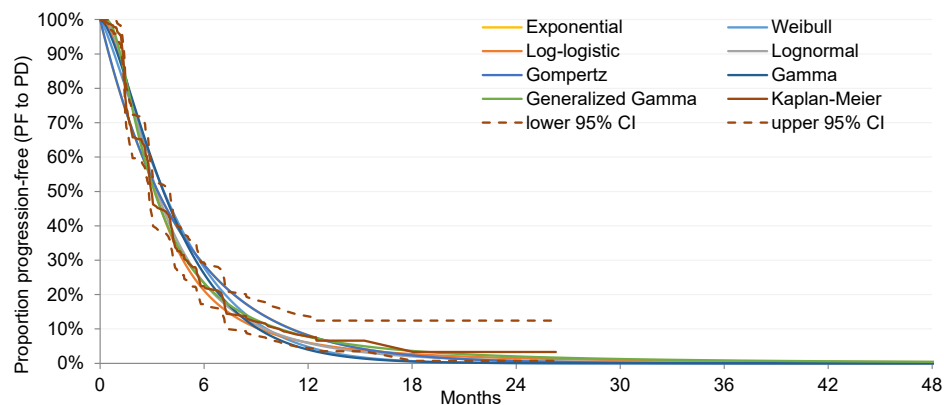
4.1.1 Fremskrivning af PF til PD

Ansøger har modelleret bevægelsen fra PF til PD individuelt for hver behandlingsarm med den generaliserede gamma-fordeling. Ansøger antager ikke proportionale hazards mellem armene. Der er indsendt log-kumulative hazard plots, som viser en vis afvigelse fra parallelitet, samt plots af Schoenfeld-residualer, som viser en afvigelse fra en vandret linje i starten af perioden.

Blandt de syv standard parametriske ekstrapolationsmodeller viser den generaliserede gamma-fordeling det bedste statistiske fit i begge arme. Baseret på visuelt fit er der flere relevante fordelinger. Ansøger har indsendt hazard plots, som viser tegn på, at hazarden er ikke-monoton, hvilket den generaliserede gamma-fordeling i princippet kan modellere. De mulige parametriske fordelinger fremgår af Figur 9 og Figur 10.



Figur 9. Mulige parametriske fordelinger til fremskrivning af bevægelsen PF til PD for tisotumab vedotin

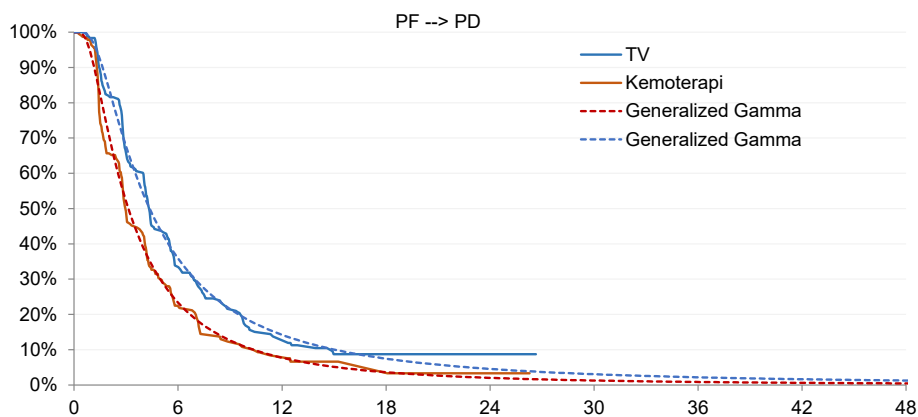


Figur 10. Mulige parametriske fordelinger til fremskrivning af bevægelsen PF til PD for kemoterapi

Medicinerådets vurdering af fremskrivning af data for PF til PD

Baseret på ansøgers plots af log-kumulative hazards og Schoenfeld-residualer vurderer Medicinerådet, at antagelsen om proportionale hazards ikke er opfyldt og accepterer ansøgers tilgang med fremskrivning med separate modeller.

Ansøgers valg af ekstrapolationsmodeller er i overensstemmelse med det bedste statistiske fit, og Medicinerådet vurderer, at disse fremskrivninger samlet set giver det klinisk mest plausible forløb. Medicinerådet anvender ansøgers valg af ekstrapolationsmodeller, se Figur 11.



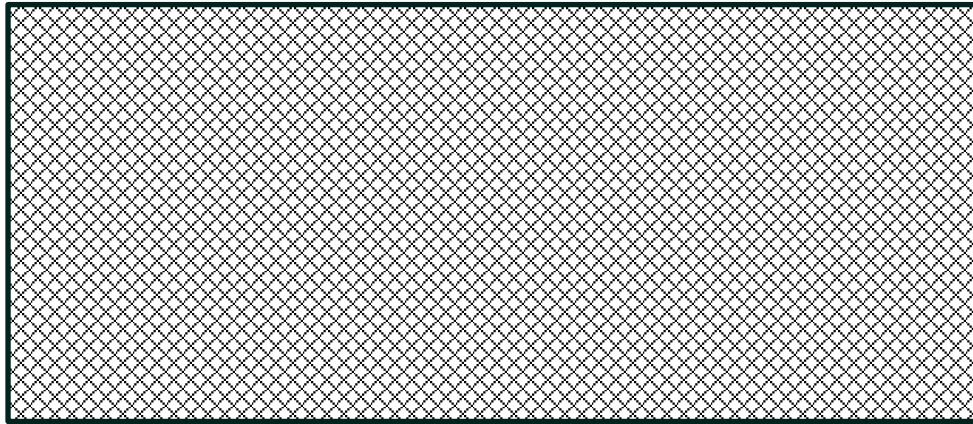
Figur 11. Fremskrivning af bevægelsen fra PF til PD samt studiedata

4.1.2 Fremskrivning af PF til død

For tisotumab vedotin-armen har ansøger modelleret bevægelsen fra PF til død med Gompertz-fordelingen baseret på bedste statistiske fit ifølge AIC. Baseret på BIC udviser eksponentialfordelingen det bedste statistiske fit. I perioden fra 0-6 måneder, hvor der er et rimeligt antal patienter *at risk*, er det visuelle fit for de to fordelinger sammenligneligt, se Figur 12.

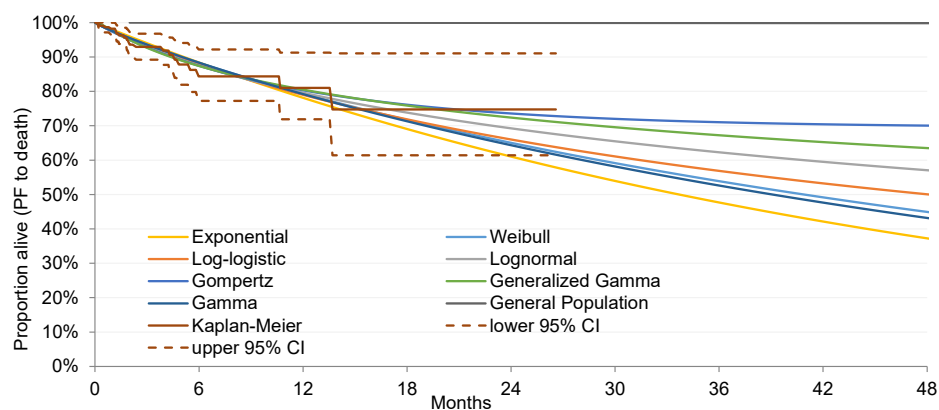


Med ansøgers valg af fremskrivninger er medianvarigheden af PF-stadiet i tisotumab vedotin-armen 3,9 måneder.



Figur 12. Mulige parametriske fordelinger til fremskrivning af bevægelsen PF til død for tisotumab vedotin

For kemoterapi-armen har ansøger modelleret bevægelsen fra PF til død med log-normal-fordelingen baseret på bedste statistiske fit ifølge AIC. Baseret på BIC udviser eksponentialfordelingen det bedste statistiske fit, og ligesom for tisotumab vedotin-armen er det visuelle fit for de to fordelinger sammenligneligt, se Figur 13.

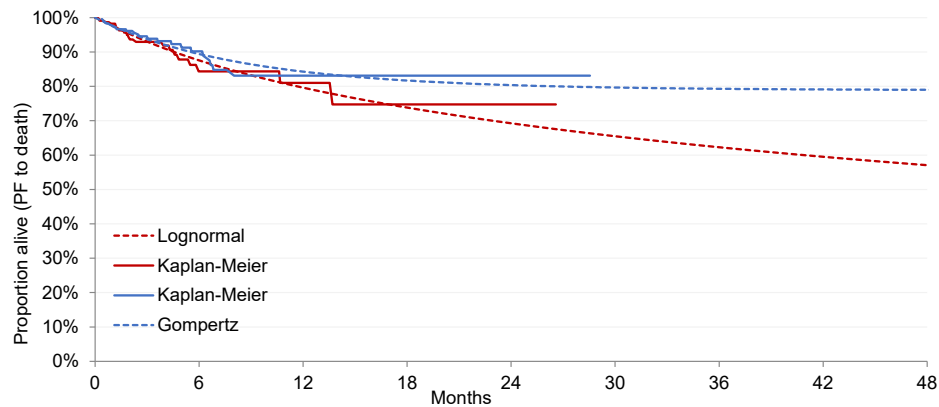


Figur 13. Mulige parametriske fordelinger til fremskrivning af bevægelsen PF til død for kemoterapi

Med ansøgers valg af fremskrivning er medianvarigheden af PF-stadiet i kemoterapi-armen 3,0 måneder.

Medicinerådets vurdering af fremskrivning af data for PF til død

Ansøgers valg af ekstrapolationsmodeller er i overensstemmelse med det bedste statistiske fit ifølge AIC, og Medicinerådet vurderer, at disse fremskrivninger samlet set giver det klinisk mest plausible forløb. Medicinerådet anvender ansøgers valg af ekstrapolationsmodeller, se Figur 14.



Figur 14. Fremskrivning af bevægelsen fra PF til død samt studiedata

For begge behandlingsarme viser eksponentialfordelingen dog det bedste statistiske fit baseret på BIC, og indebærer, at en højere andel patienter bevæger sig direkte fra PF til død i modellen.

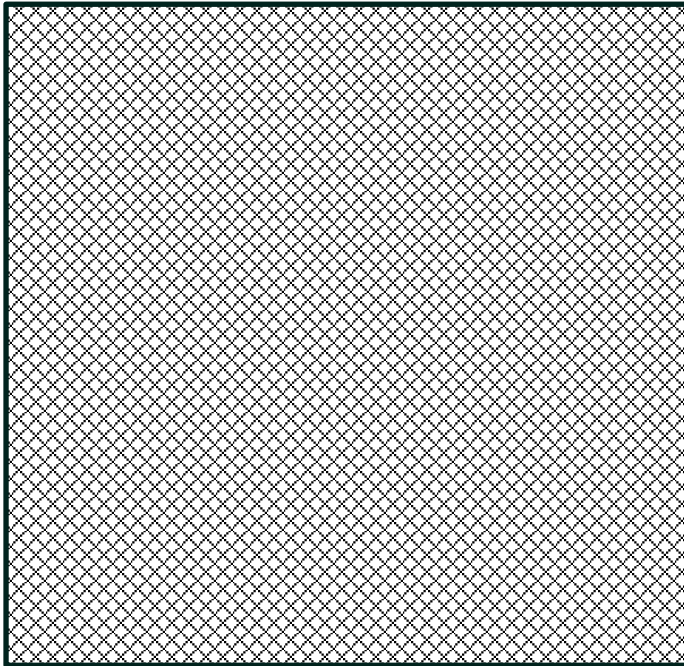
Medicinerådet vurderer, at relativt få patienter vil dø inden progression som følge af behandlingen eller af andre årsager, da patienterne er forholdsvis unge. Derfor risikerer fremskrivning med eksponentialfordelingen at overestimere andelen af patienter, der dør fra PF, og de modellerede forløb med hovedanalysens fordelinger, hhv. Gompertz-fordelingen og log-normal-fordelingen, vurderes at være mest klinisk plausible. Konsekvenserne af at anvende eksponentialfordelingen til fremskrivning af PF til død i begge arme er dog belyst i en følsomhedsanalyse, dels fordi det statistiske fit ikke er dårligere, og dels fordi forskellen på fordelingerne især opstår efter 12 måneder, hvor datagrundlaget består af meget få eller ingen observationer.

4.1.3 Fremskrivning af PD til død

I ansøgers analyse anvendes OS-kurverne fra studiet til at bestemme dødeligheden separat for hver arm i de første 12 måneder af modellens tidshorisont. Dette med begrundelsen at data er modent og at censurering er begrænset. Efter 12 måneder er omfanget af censurering forholdsvis stort, og ansøger vurderer det derfor mere hensigtsmæssigt at anvende de estimerede bevægelser fra hhv. PF og PD til død herefter. Modelleringen beskrives herunder.

Ansøger anvender data for *post-progression survival* (PPS) fra InnovaTV 301 til at estimere transitionssandsynligheden fra PD til død. Ansøger antager, at forudgående behandling ikke har betydning for risikoen for død efter patienterne er progredieret. I studiet kunne patienterne i begge arme få forskellige former for kemoterapi, som alle antages at have samme effekt på overlevelse efter progression i begge arme. Samtidig tillader ansøgers model ikke tidsvarierende hazardrater efter progression.

På den baggrund modelleres bevægelsen fra PD til død med en konstant hazard, der er estimeret på det samlede data for begge arme. Fremskrivningen af PPS på det samlede data for begge arme fremgår af Figur 15.

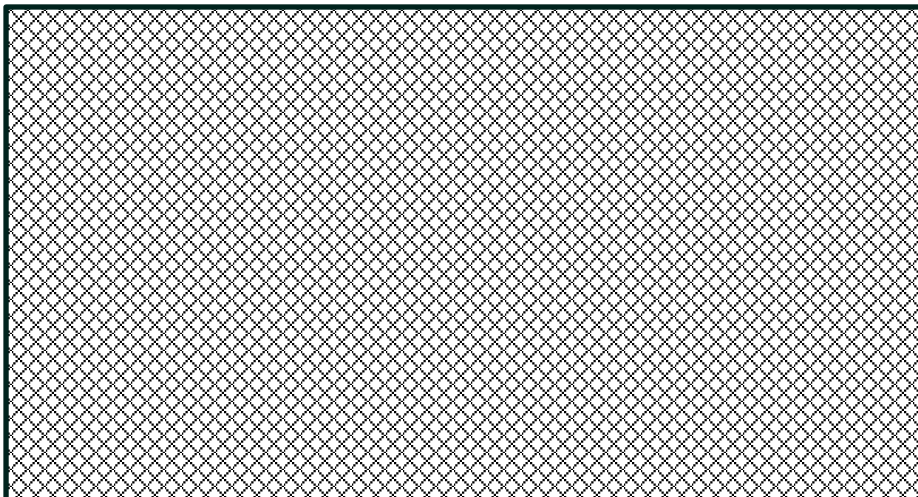


Note: x-aksen viser tid siden progression.

Figur 15. Parametrisk fremskrivning af post-progression survival for begge arme

Med ansøgers valg af fremskrivning er medianvarigheden af PD-stadiet 7,6 måneder i tisotumab vedotin-armen og 6,0 måneder i kemoterapi-armen. Forskellen i varigheden af PD-stadiet skyldes, at ansøger anvender OS-data fra studiet de første 12 måneder. Først derefter ekstrapoleres begge arme med samme eksponentialfordeling.

På Medicinrådets forespørgsel har ansøger fremsendt PPS-data fordelt på behandlingsarm, som viser, at PPS for tisotumab vedotin er højere end for kemoterapi frem til ca. 12 måneder, se Figur 16.



Figur 16. Post -progression survival i InnovaTV (DCO 16. januar 2024)



Medicinrådets vurdering af fremskrivning af data for PD til død

Medicinrådet accepterer ansøgers antagelse om, at forudgående behandling ikke har betydning for risikoen for død efter progression. De sammenlignede behandlinger vurderes biologisk set at være relativt ens og dermed kan det være rimeligt, at forløbet er ens i armene efter progression. I modellen indebærer antagelsen principielt, at varigheden af PD-stadiet er ens i behandlingsarme, og at forskellen i overlevelse mellem armene udelukkende drives af forskelle i PF-stadiet.

Fremskrivningen med en konstant og ens risiko viser et godt visuelt fit på det samlede data, men der er forskel på post-progression overlevelse mellem armene i InnovaTV 301-studiet, hvor tisotumab vedotin-armen viste en lidt længere median overlevelse. Mellem 48 måneder og 60 måneder krydser overlevelseskurverne, så PPS var lidt højere i kemoterapi-armen end i tisotumab vedotin-armen. Der er dog forholdsvis få patienter i studiet herefter.

Ansøger anvender observerede data for OS i hver arm i de første 12 måneder af modellens tidshorisont og overgår herefter til modellerede transitionssandsynligheder. Medicinrådet vurderer, at ansøgers tilgang er uhensigtsmæssig af flere grunde.

For det første vurderer Medicinrådet, at det svækker den interne konsistens, at OS i de første 12 måneder i ansøgers analyse hovedsageligt baseres på studiedata, idet bevægelsen fra PD til død udgør størstedelen af overgangene til død, mens de øvrige bevægelser baseres på parametriske modeller. Når de øvrige bevægelser i modellen estimeres parametriske fra begyndelsen af modellens tidshorisont med henblik på at sikre strukturel konsistens mellem PFS og OS, taler dette for, at parametriske modeller også anvendes som grundlag for bevægelsen fra PD til død fra starten af tidshorisonten. Brug af parametriske modeller gør det også muligt at inkludere parameterusikkerheden i de første 12 måneder i den probabilistiske følsomhedsanalyse.

For det andet er de parametriske estimater for hver bevægelse vurderet passende som model for de forventede underliggende hazards. Med det skift fra studiedata til parametriske modeller, ansøger har lagt ind, springer OS-kurven brat til den indirekte modellerede OS-kurve. Det taler også for at anvende modellen konsekvent som grundlag for analysen.

For det tredje er der risiko for, at det arbitrære valg af tidspunkt for overgangen til modelestimer kan være suboptimalt i forhold til, hvornår det er mest hensigtsmæssigt at lade modellen, frem for de observerede data, danne grundlag for den estimerede overlevelse. Det er uhensigtsmæssigt, at tidspunktet i sig selv kan have betydning.

På den baggrund vurderer Medicinrådet, at det er mest hensigtsmæssigt at anvende de parametriske estimerede bevægelser fra hhv. PF og PD til død fra begyndelsen af modellens tidshorisont. Dette reducerer isoleret set overlevelsesgevinsten med ca. en halv måned i Medicinrådets analyse.

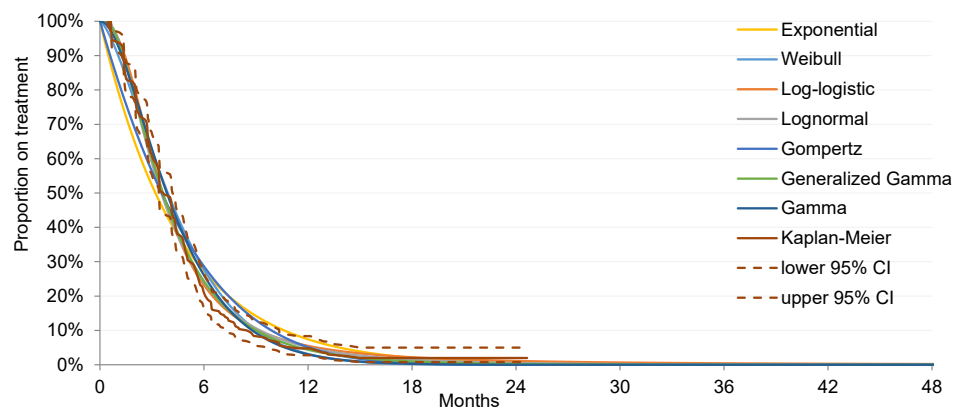


4.1.4 Fremskrivning af behandlingsvarighed

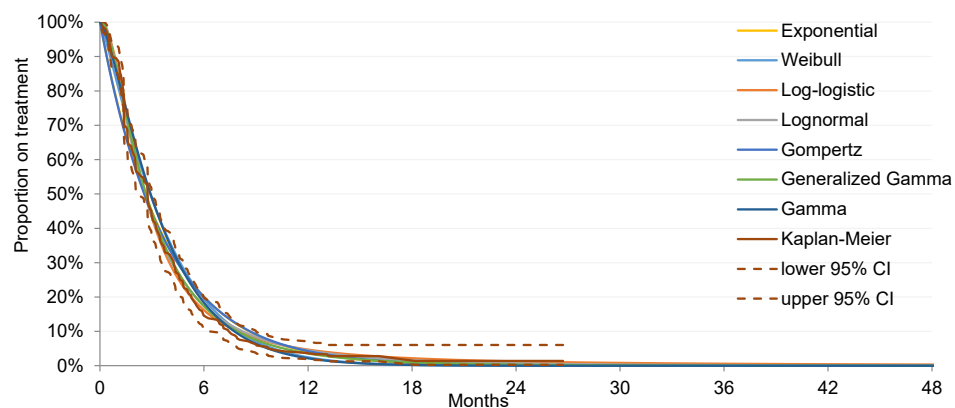
Ansøger modellerer behandlingsvarigheden i PF-stadiet for hver arm baseret på InnovaTV 301-studiet, hvor den log-logistiske fordeling udviser det bedste statistiske fit i begge behandlingsarme.

Blandt de fordelinger, der udviser de bedste statistiske fit, er der ikke væsentlige forskelle på visuelt fit, se Figur 17 og Figur 18.

Med de anvendte fremskrivninger er behandlingsvarigheden gennemsnitligt 5,0 måneder og 4,2 måneder for hhv. tisotumab vedotin og kemoterapi.



Figur 17. Mulige parametriske fordelinger til fremskrivning af behandlingsvarighed med tisotumab vedotin



Figur 18. Mulige parametriske fordelinger til fremskrivning af behandlingsvarighed med kemoterapi

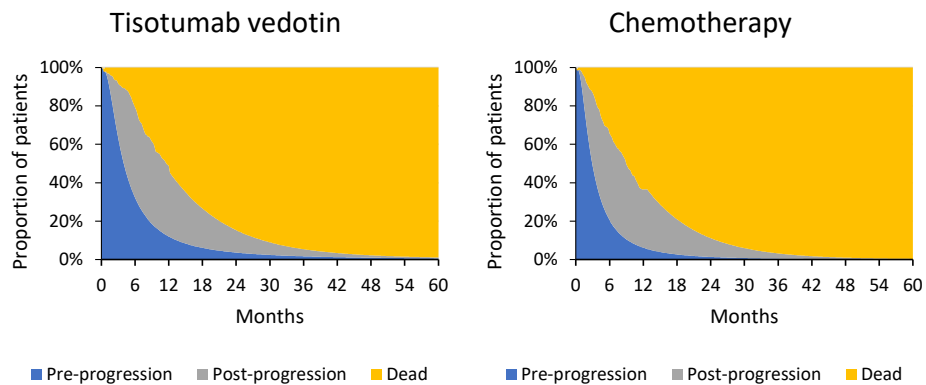
Medicinrådets vurdering af fremskrivning af behandlingsvarighed

Medicinrådet anvender ansøgers valg af ekstrapolationsmodeller til fremskrivning af behandlingsvarigheder.



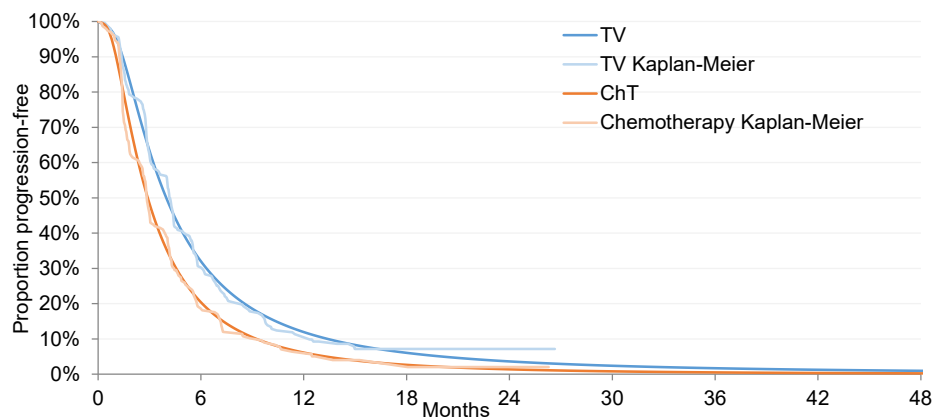
4.2 Opsummering og validitet af fremskrevne patientbevægelser

Markov traces for begge behandlingsarme i ansøgers analyse fremgår af Figur 19. Figureerne viser springet i OS-kurverne ved 12 måneder, som beskrevet i afsnit 4.1.3 under Medicinrådets vurdering.



Figur 19. Ansøgers analyse: Markov traces

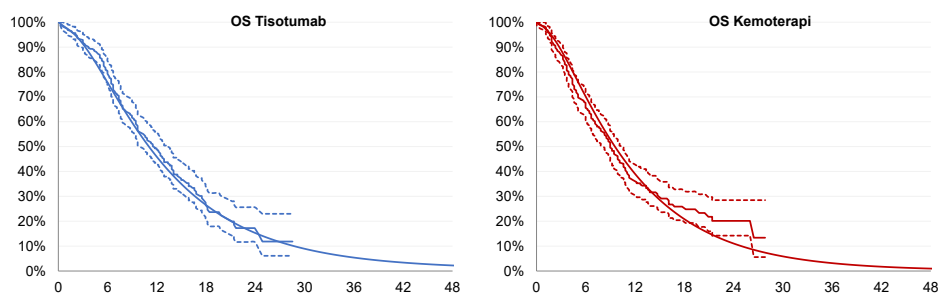
I den sundhedsøkonomiske model modelleres PFS som funktion af de estimerede bevægelser fra PF til PD og PF til død, se Figur 20.



Figur 20. KM-data for PFS fra Innova-301 og modelleret PFS

OS modelleres indirekte gennem de øvrige bevægelser i modellen, se Figur 21.

Efter ca. 18 måneder krydser OS-kurverne fra studiet, som beskrevet i afsnit 3.3.3. Der er dog et højt antal censureringer inden da, som betyder at usikkerheden er stor. De modellerede OS-kurver krydser ikke, og OS for tisotumab vedotin er højere end for kemoterapi i hele modellens tidshorisont.



Figur 21. KM-data for OS fra Innova-301 og modelleret OS

I ansøgers analyse genereres hovedparten af overlevelsesgevinsten i PF-stadiet. Modellen indebærer i sig selv at hele overlevelsesgevinsten genereres i PF-stadiet, men ansøger anvender studiedata i de første 12 måneder for OS, hvilket resulterer i et bidrag til overlevelsesgevinsten fra PD-stadiet.

I ansøgers analyse er overlevelsen i gennemsnit 2,8 måneder længere i tisotumab vedotin-armen end i kemoterapi-armen, se Tabel 8.

Sammenlignet med InnovaTV 301-studiet underestimeres median PFS for tisotumab vedotin (0,4 måneder). Median OS underestimeres med hhv. 0,2 måneder og 0,1 måned for tisotumab vedotin og kemoterapi.

Som tjek af den eksterne validitet for tisotumab vedotin har ansøger også sammenlignet den modellerede PFS og OS for med fase II-studiet InnovaTV 204, hvor median OS var 12,1 måned og median PFS var 4,2 måneder.

Tabel 8. Ansøgers analyse: Modelleret tid i de enkelte helbredsstadier, gennemsnit i måneder, ikke-diskonterede estimater (halvcykluskorrigeret og korrigeret for baggrundsdødelighed)

	Tisotumab vedotin	Kemoterapi	Forskel
Tid i PF	6,8	4,6	2,2
Tid i PD	7,9	7,3	0,6
Samlet overlevelse	14,7	11,9	2,8

Den gennemsnitlige behandlingsvarighed er lidt længere for tisotumab vedotin. Efterfølgende behandling efter progression antages at være af samme varighed i begge arme. Omkostningerne tilskrives som et engangsbeløb svarende til 15,8 ugers behandling, se Tabel 9.

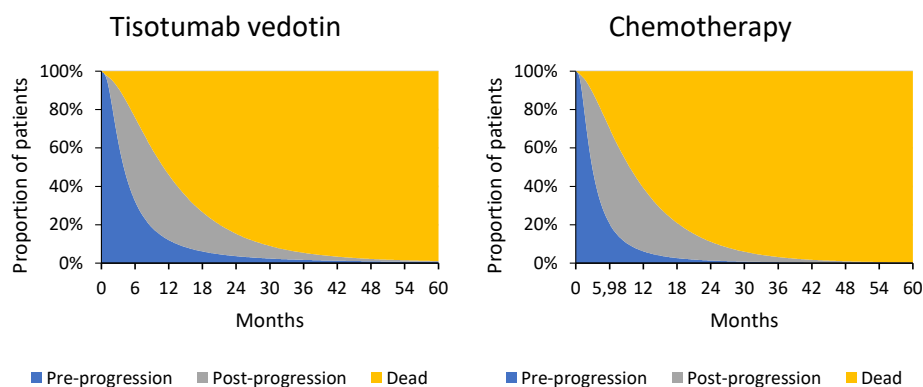


Tabel 9. Ansøgers analyse: Modellerede gennemsnitlige behandlingsvarigheder for de enkelte lægemidler, ikke-diskonterede estimater (halvcykluskorrigeret og korrigeret for baggrunds dødelighed)

	Varighed i måneder	Varighed i år
Intervention: Tisotumab vedotin	5,0	0,4
Intervention: Efterfølgende behandling	15,8	1,3
Komparator: Kemoterapi	4,2	0,3
Komparator: Efterfølgende behandling	15,8	1,3

Medicinerådets vurdering af de fremskrevne patientbevægelser

Markov traces for begge behandlingsarme i Medicinerådets analyse fremgår af Figur 22.



Figur 22. Medicinerådets analyse: Markov traces

Den interne validitet af modelleringen af PFS vurderes at være god baseret på PFS-kurverne fra studiet sammenholdt med de modellerede PFS-kurver, som følger studiedata godt for begge arme.

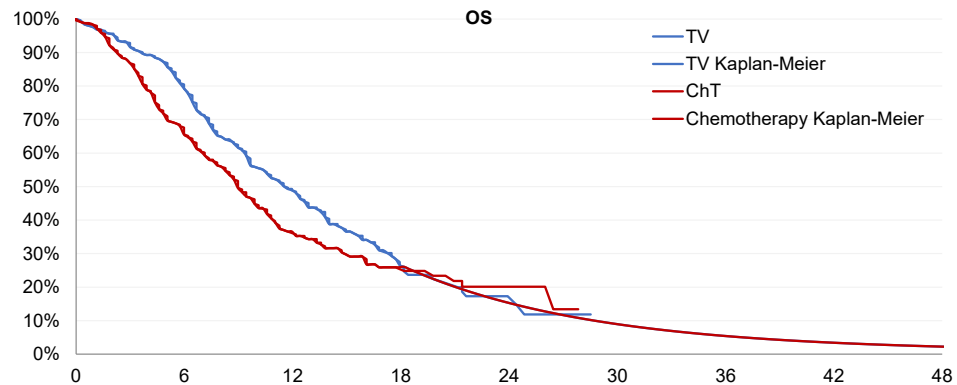
I tisotumab vedotin-armen ses en rimelig overensstemmelse mellem den estimerede OS-kurve og de observerede studiedata igennem hele den periode, hvor der er data fra studiet. Omkring seks måneder efter randomisering underestimeres samlet overlevelse en smule, se figur 21.

For kemoterapi-armen ses en god overensstemmelse mellem den estimerede OS-kurve og de observerede studiedata i den periode, hvor der er et rimeligt antal *patients at risk* i studiet. Efter ca. 14 måneder er modellens OS-kurve lavere end i InnovaTV 301-studiet og efter ca. 20 måneder ligger den uden for konfidensintervallet fra studiet. I denne del af forløbet er der imidlertid få patienter tilbage i studiet og få hændelser, hvorfor det observerede data er forbundet med stor usikkerhed. Afgivelsen efter 20 måneder



vurderes ikke at være problematisk for den interne validitet idet den modellerede gennemsnitlige overlevelse på ca. 12 måneder vurderes at være klinisk plausibel.

Da OS-kurverne i studiet krydser ved ca. 18 måneder, og der er stor usikkerhed fra dette tidspunkt, foretager Medicinrådet en følsomhedsanalyse, hvor OS fra studiet anvendes frem til 18 måneder og OS-kurven for kemoterapi sættes lig tisetumab vedotin i resten af modellens tidshorisont, se Figur 23.



Figur 23. Følsomhedsanalyse: KM-data indtil 18 måneder, herefter OS lig tisetumab vedotin i begge arme

Medicinrådets ændringer til ansøgers model indebærer ingen ændringer i PFS sammenlignet med ansøgers analyse, dog ses en forskel som følge af half cycle correction, som anvendes i Medicinrådets analyse. Gennemsnitlig OS for tisetumab vedotin reduceres med 0,2 måneder og gennemsnitlig OS for kemoterapi øges med 0,4 måneder, se Tabel 10. Median OS for tisetumab vedotin reduceres 0,4 måneder og median OS for kemoterapi øges med 0,7 måneder.

Tabel 10. Medicinrådets analyse: Modelleret tid i de enkelte helbredsstadier, gennemsnit i måneder, ikke-diskonterede estimater, halvcykluskorrigeret og korrigeret for baggrunds dødelighed

	Tisetumab vedotin	Kemoterapi	Forskel
Tid i PF	6,8	4,6	2,2
Tid i PD	7,7	7,7	0,0
Samlet overlevelse	14,5	12,3	2,2

Medicinrådet anvender samme antagelser om behandlingsvarighed som ansøger.



5. Helbredsrelateret livskvalitet

5.1 Inkluderede instrumenter for HRQoL

Ansøger har afrapporteret HRQoL for to instrumenter: EQ-5D-5L samt EORTC QLQ-C30 fra InnovaTV 301-studiet, se Tabel 11. Der blev i InnovaTV 301 også indsamlet besvarelser med EORTC-QLQ-CX24-instrumentet, der er specifikt for livmoderhalskræft. Ansøger har ikke præsenteret dette data. På Medicinrådets forespørgsel har ansøger indsendt resultater for 'Global Health Status' fra det kræftspecifikke instrument EORTC QLQ-C30. Resultaterne er sammenlignelige med resultaterne for instrumenterne gennemgået i afsnit [5.1] og gennemgås ikke yderligere.

Instrumentet EQ-5D-5L anvendes til beregning af nytteværdier, se afsnit 5.2.

Tabel 11. Oversigt over ansøgers inkluderede instrumenter til måling af helbredsrelateret livskvalitet

Instrument	Median opfølgningstid og data-cut	Anvendelse	Kilde	Henvielse til beskrivelse
EQ-5D-5L	163 dage. Ansøger har indsendt DCO 2023 for afrapportering, og anvendt DCO 2024 til beregning af nytteværdier	Vurdering af helbredsrelateret livskvalitet, beregning af nytteværdier	InnovaTV 301	5.1.1
EORTC-QLQ-C30	99 dage. DCO 2023	Vurdering af helbredsrelateret livskvalitet	InnovaTV 301	

5.1.1 EQ-5D-5L

EQ-5D-5L er et standardiseret og generisk instrument, der anvendes til at måle helbredsrelateret livskvalitet [13]. EQ-5D-5L er Medicinrådets foretrukne instrument til at beskrive helbredsrelateret livskvalitet. Ved indsamling af EQ-5D-5L besvarelser indsamles desuden besvarelser på skalaen EQ VAS. I Bilag E findes der en mere detaljeret beskrivelse af EQ-5D instrumentet.

5.1.1.1 Instrument og studiedesign

Udvikling i patienternes besvarelser angående helbredsrelateret livskvalitet præsenteres både ved brug af EQ VAS og EQ-5D-indekset, hvor EQ VAS alene beskriver patienternes oplevede livskvalitet, mens EQ-5D-5L-indekset er vægtet med den generelle befolknings præferencer for patienternes afrapporterede helbredsrelateret livskvalitet.



5.1.1.2 Dataindsamling

Målinger blev foretaget ved baseline (før behandlingsstart), på dag 1 i hver behandlingsserie, ved afslutning af behandlingen (30 dage efter sidste administration) samt hver 60. dag efter sidste administration. Det blev anbefalet, at spørgeskemaet blev udfyldt som det første ved hvert besøg, og før dialog med sundhedspersonale eller forberedelser til behandling [4].

De deskriptive målinger, som præsenteres i afsnit 5.1, er baseret på data cut fra 24. juli 2023, se Tabel 35 og Tabel 36. Datagrundlaget for beregning af nytteværdier, som præsenteres i afsnit 5.2, er baseret på det seneste data cut fra 16. januar 2024. Medicinrådet har anmodet ansøger om at indsende alle opgørelser for helbredsrelateret livskvalitet baseret på seneste data cut fra 16. januar 2024. Det har ansøger ikke imødekommet.

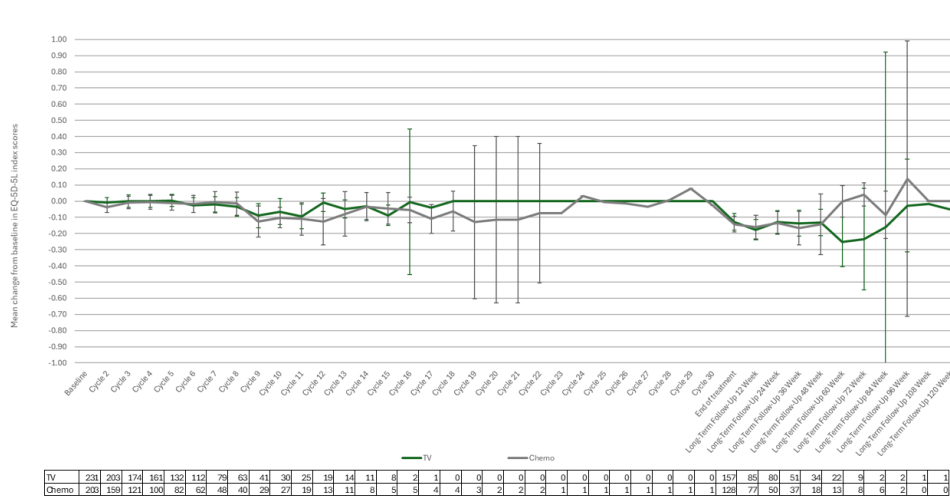
Resultaterne er baseret på alle randomiserede patienter, som har modtaget mindst en dosis af behandlingen og som udfyldte EQ-5D-5L-spørgeskemaet ved baseline samt mindst et spørgeskema post-baseline (*Full Analysis Set*, FAS-populationen). Andel besvarelser i hver behandlingsarm er beregnet som antal patienter, der opfyldte disse betingelser divideret med det totale antal patienter i FAS-populationen (FAS=434). En dimension regnes for komplet, hvis mindst halvdelen af spørgsmålene er udfyldt.

Besvarelsesandele blandt patienter, der fortsat var en del af studiet, er sammenlignelige på tværs af armene (Bilag F).

Besvarelsesandelen siden randomisering aftager lidt hurtigere i kemoterapi-armen i de første tre serier. Patienterne i kemoterapi-armen havde i højere grad uønskede hændelser grad ≥ 3 . Der var dog en højere andel patienter i tisotumab vedotin-armen, som ophørte behandling som følge af uønskede hændelser, og der er væsentlig forskel på typen af uønskede hændelser og sikkerhedsprofilen mellem behandlingerne. Tisotumab vedotin vurderes samlet set at være en mere toksisk behandling, se afsnit 3.4. Ansøger har ikke indsendt data, der kan belyse, om patienterne, der besvarer og ikke besvarer på udvalgte tidspunkter, har forskellige karakteristika. Ansøger argumenterer, at populationen i InnovaTV 301-studiet – trods frafald og manglende besvarelser – er repræsentativ for den relevante population for behandlingen.

5.1.1.3 Resultater

Der er ikke målt klinisk relevante forskelle i helbredsrelateret livskvalitet ved behandling med tisotumab vedotin sammenlignet med behandling med kemoterapi. Data indikerer, at den helbredsrelaterede livskvalitet påvirkes negativt under begge behandlinger og umiddelbart efter endt behandling, se Figur 24.



Figur 24. EQ-5D-5L (DK vægte) gennemsnitlig ændring ift. baseline

Note: Mellem 18. og 30. serie var der ingen patienter *at risk* i tisotumab vedotin-armen. Det er angivet som nul i figuren.

5.1.2 Medicinrådets vurdering af instrumenter for helbredsrelateret livskvalitet

Medicinrådet vurderer det klinisk plausibelt, at HRQoL falder i løbet af behandlingen. Der ses et fald i HRQoL fra omkring serie 8, hvilket kan tyde på, at HRQoL særligt opfanger progression og forværring af sygdommens symptomer, da man ville forvente at se udslag i HRQoL pga bivirkninger tidligere i forløbet. Dette er dog nok nærmere en afspejling af, at bivirkninger ikke opfanges grundet målefrekvensen på spørgeskemaerne.

I begge behandlingsarme er målingerne påvirket af behandlingsophør og/eller manglende besvarelser. Det er usikkert i hvilket omfang behandlingsophør i tisotumab vedotin-armen og manglende besvarelser af spørgeskemaet i kemoterapi-armen har påvirket resultaterne for helbredsrelateret livskvalitet og ansøger har ikke indsendt information om hvilke patienter, der har hhv. besvaret og ikke besvaret spørgeskemaet. Der er en risiko for, at de patienter, der har ophørt behandling eller ikke har besvaret spørgeskemaet har haft en dårligere helbredsrelateret livskvalitet, men usikkerheden vurderes ikke at have væsentlig betydning for analysens resultater.

5.2 Nyttteværdier

5.2.1 Grundlag for beregning af nyttteværdier

Tabel 12 viser datagrundlaget til bestemmelse af nyttteværdierne i ansøgers analyse. Besvarelserne af EQ-5D-5L er konverteret til nyttteværdier med danske præferencevægte.



Tabel 12. Grundlag for estimering af nytteværdier

Instrument	Præferencevægte	Kilde	Kort beskrivelse
EQ-5D-5L	DK	InnovaTV 301 (DCO 2024)	Samme studie, der informerer klinisk effekt og sikkerhed, men ikke samme datacut.

5.2.2 Beregning af nytteværdier

Ansøger anvender stadiespecifikke nytteværdier for progressionsfri sygdom og progredieret sygdom, der er uafhængige af behandlingsarm. Ansøger har ikke testet om nytteværdierne er uafhængige af behandlingsarm.

Alle tilgængelige EQ-5D-observationer er anvendt til estimering af nytteværdierne. Ansøger antager, at manglende besvarelser er *missing completely at random* (MCAR) og anvender en *generalized estimation equations* (GEE)-model til at estimere stadiespecifikke nytteværdier og tage højde for, at patienternes målinger er korreleret over tid. Der indgår ikke andre kovariater i modellen. I ansøgningen nævnes en alternativ estimering med en mixed effects-model. Medicinrådet har efterspurgt resultaterne fra denne. Det er ikke blevet imødekommet.

Ansøger har ikke estimeret fald i helbredsrelateret livskvalitet som følge af uønskede hændelser ved fx at inkludere forekomst af uønskede hændelser som forklarende variabel i GEE-modellen. I stedet indregnes nyttefald fra uønskede hændelser særskilt baseret på observerede uønskede hændelser i InnovaTV 301-studiet og estimerer for påvirkningen baseret på ekstern litteratur. Nyttefaldet og varighed som følge af de inkluderede uønskede hændelser fremgår af Tabel 13. Faldet i nytteværdi varierer på tværs af behandlingsarm, da incidensen for de uønskede hændelser varierer.

De estimerede nytteværdier er aldersjusteret i overensstemmelse med Medicinrådets metodevejledning, så nytteværdierne er aftagende med alderen som følge af den øgede sygelighed og funktionsnedsættelse, der generelt kan være forbundet med en stigende levealder.

Tabel 13. Fald i nytte fra uønskede hændelser

	Fald i nytteværdi og varighed af faldet	Kilde
Anæmi	-0,073 2,1 uger	Liu 2023 for fald i nytte [14], Shah 2022 for varighed [15]
Urinvejsinfektion	-0,019 0,6 uger	Birmingham 2012 [16] for fald i nytte, Shah 2022 for varighed [15]



	Fald i nytteværdi og varighed af faldet	Kilde
Neutropeni	-0,050 1,9 uger	Liu 2023 for fald i nytte [14], Shah 2022 for varighed [15]
Perifer neuropati	-0,121 ■	Niño-de-Guzmán 2023 for fald i nytte [17], InnovaTV 301 trial (DCO 2023) for varighed [18]
Okulære bivirkninger (alle grader)	-0,040 ■	Brown 2003 for fald i nytte [19], InnovaTV 301 trial DCO 2023 for varighed [18]

5.2.3 Resultater for nytteværdier

Ansøgers estimerede nytteværdier for hvert stadie fremgår af Tabel 14. Estimerne for progressionsfri sygdom er baseret på 430 patienter og 2.330 observationer. Estimerne for progredieret sygdom er baseret på 284 patienter og 909 observationer.

Tabel 14. Anvendte nytteværdier

	Nytteværdi [95 % CI]	Instrument, præferencevægt	Kilde og henvisning
Progressionsfri sygdom	■	EQ-5D-5L, DK	InnovaTV 301 Afsnit 5.1.1 og 5.2.2
Progredieret sygdom	■	EQ-5D-5L, DK	InnovaTV 301 Afsnit 5.1.1 og 5.2.2
Samlet nyttefald grundet uønskede hændelser	Tisotumab vedotin: ■ Kemoterapi: ■		

5.2.4 Medicinrådets vurdering af nytteværdier

Medicinrådet vurderer, at ITT-populationen i Innova TV 301-studiet i store træk forekommer sammenlignelig med patientpopulationen i dansk klinisk praksis, se afsnit 3.2.1, og at det indsamlede data kan danne grundlag for beregning af nytteværdier til analysen.

Medicinrådet vurderer, at ansøgers tilgang med stadiespecifikke nytteværdier kan anvendes, da det afspejler den kliniske forventning om, at den helbredsrelaterede livskvalitet hovedsageligt er forbundet med sygdomsudviklingen og ikke behandlingen i



sig selv. Niveaue for nytteværdierne i og mellem sygdomsstadierne vurderes at afspejle sygdommen rimeligt.

I Medicinrådets analyse anvendes følgende værdier for nytтетab i overensstemmelse med tidligere vurderinger af behandlinger til livmoderkræft og æggestokkræft: -0,12 for anæmi og -0,09 for neutropeni [15].

Der er en række usikkerheder ved de estimerede stadiespecifikke nytteværdier, som knytter sig til ansøgers modellering og afrapportering.

- Medicinrådet vurderer, at tisotumab vedotin fremstår mere toksisk end kemoterapi, jf. afsnit 3.4. Tisotumab vedotin-armen viste også et større omfang af behandlingsophør grundet uønskede hændelser. Ansøger estimerer nytteværdier alene som funktion af helbredsstadie, og de estimerede nytteværdier vil derfor afspejle den gennemsnitlige bivirkningsbyrde i de observerede EQ-5D-målinger på tværs af behandlingerne. Når der også inkluderes særskilte nytтетab som følge af bivirkninger, er der risiko for dobbelttælling i det omfang bivirkningernes påvirkning af helbredsrelateret livskvalitet er afspejlet i EQ-5D-målingerne. Ideelt set havde ansøger kontrolleret for bivirkninger i GEE-modellen, når der inkluderes særskilte nyttefald fra bivirkninger.
- Ansøgers estimerer hviler på antagelsen om, at manglende observationer er *missing completely at random*. Det vurderes at være usikkert i lyset af det større omfang af behandlingsophør i tisotumab vedotin-armen. Der foreligger ikke data om, hvordan frafaldet har påvirket målingen af helbredsrelateret livskvalitet.
- Ansøger har ikke ønsket at fremlægge resultaterne fra deres mixed effects model, hvilket svækker validiteten af de indsendte resultater, da der er forskel på, hvilke antagelser om manglende data, der kræves, og der kunne indgå forskellige variable i modellerne.

6. Omkostninger

6.1 Lægemiddelomkostninger

Ansøger har estimeret lægemiddelomkostninger på baggrund af apotekernes indkøbspris (AIP).

Doseringen i den sundhedsøkonomiske analyse er baseret på InnovaTV 301-studiet, se Tabel 15. Data for relativ dosisintensitet (RDI) og behandlingsvarighed er baseret på datacut fra 24. juli 2023. Der foreligger ikke oplysninger fra ansøger om omfanget af pauseringer eller dosisreduktioner, i den sundhedsøkonomiske model er RDI implementeret som en dosisreduktion. Medicinrådet har anmodet ansøger om at opdatere data for behandlingsvarighed baseret på seneste datacut. Dette er ikke blevet imødekommet.



Ved administration af lægemidlerne antager ansøger, at der vil være lægemiddelspild for begge behandlinger. Patienternes vægtfordeling i InnovaTV 301-studiet danner grundlag for beregning af fordeling på hætteglas, hvorefter lægemiddelomkostningerne pr. administration beregnes som et vægtet gennemsnit på tværs af hele hætteglas.

Ansøger inkluderer omkostninger til præmedicin i form af øjendråber for patienterne i interventionsarmen, dexamethason (0,1 %) og brimonidin-tartrat (0,2 %). Omkostningerne hertil er forholdsvis små og gennemgås ikke yderligere.

Tabel 15. Antagelser om dosering anvendt i ansøgers analyse

Lægemiddel	Dosis	Frekvens	RDI	Andel i arm
Tisotumab vedotin	2 mg/kg	Hver 3. uge	■	100 %
Præmedicin				
Dexamethason 0.1%	0,05 ml, 1 dråbe i hvert øje	Dag 1-4 i uge 3, 3 gange dagligt	■	100%
Brimonidin tartrat 0.2%	0,15 ml, 3 dråber i hvert øje	Dag 1 i uge 3.	■	100 %
Kemoterapi				
Topotecan	1,13 mg/m ²	Hver 3. uge, 5 dage	■	8 %
Vinorelbin	30 mg/m ²	Hver 3. Uge, 2 dage	■	7 %
Gemcitabin	1000 mg/m ²	Hver 3. Uge, 2 dage	■	46 %
Irinotecan	112,5 mg/m ²	Hver 6. uge, 2 dage	■	6 %
Pemetrexed	500 mg/m ²	Hver 3. uge	■	33 %

Til udregning af lægemiddelforbrug har ansøger for tisotumab vedotin anvendt vægtfordelingen og for kemoterapi gennemsnitligt kropsoverfladeareal i studiets datacut fra 2024, se Tabel 16.

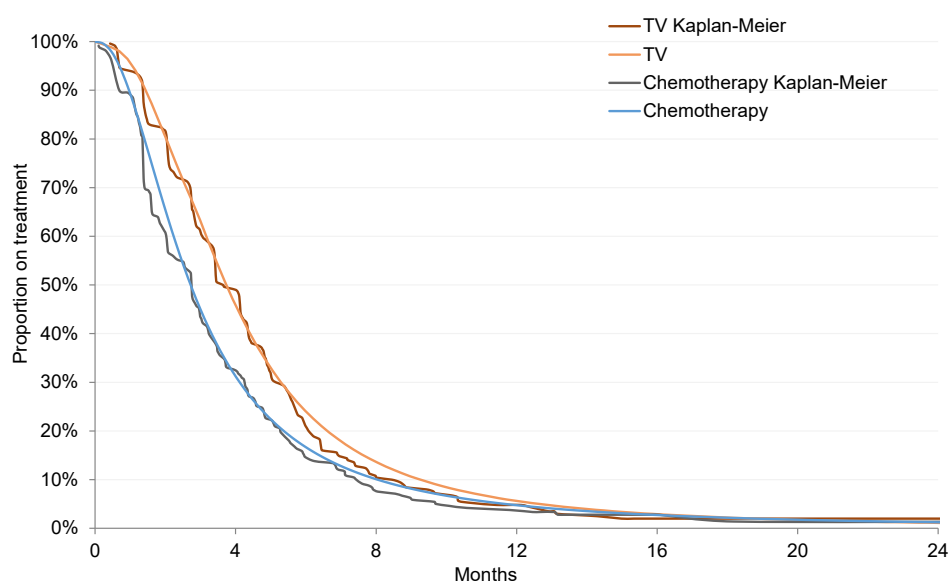
Tabel 16. Fordeling af patientvægt i InnovaTV 301-studiet og tilhørende hætteglas tisotumab vedotin

Vægtinterval	Frekvens	Antal hætteglas (40mg)
[20,30)	0,2%	2
[30,40)	2,6%	2
[40,50)	14,7%	3
[50,60)	31,3%	3



Vægtinterval	Frekvens	Antal hætteglas (40mg)
[60,70)	24,5%	3
[70,80)	12,7%	4
[80,90)	6,4%	4
[90,100)	3,8%	5
[100,110)	2,4%	5
[110,120)	0,6%	6
[120,130)	0,2%	6
[130,140)	0,6%	7

Til at estimere den gennemsnitlige behandlingslængde anvender ansøger *duration of treatment* (DoT) fra InnovaTV 301-studiet, som ekstrapoleres over analysens tidshorisont, se afsnit 4.1.4 og Figur 25. Den gennemsnitlige behandlingsvarighed i ansøgers analyse er 5,0 måneder i tisotumab-armen og 4,2 måneder i kemoterapi-armen.



Figur 25. Behandlingsvarighed i ansøgers analyse

Medicinrådets vurdering af lægemiddelomkostninger

Medicinrådet tilpasser den gennemsnitlige kropsvægt og højde, så den vurderes at stemme overens med den danske patientpopulation, se afsnit 3.2.1. Derudover anvendes ansøgers tilgang og antagelser vedrørende opgørelse af lægemiddelomkostninger, da der vurderes at være et sammenligneligt omfang af dosisreduktioner i dansk klinisk praksis.

Der vurderes at være spild forbundet med behandling med tisotumab vedotin, da der er forholdsvis få patienter, som ville modtage lægemidlet. For behandling med kemoterapi



anvendes i dansk klinisk praksis som udgangspunkt topotecan, jf. afsnit 3.2.3, og der vurderes ikke at være spild forbundet med administration af dette lægemiddel. I Medicinrådets analyse anvendes sygehusapotekernes indkøbspris (SAIP).

6.1.1 Lægemiddelomkostninger til efterfølgende behandlinger

Efter progression modtog 49 % og 42,5 % af patienterne i hhv. tisotumab vedotin-armen og kemoterapi-armen efterfølgende systemisk behandling. I den sundhedsøkonomiske analyse antager ansøger, at andelen af patienter, som modtager efterfølgende behandling, er den samme i behandlingsarmene (53,4 %). Varigheden af behandlingen er antaget at være den gennemsnitlige varighed fra studiet og er ens i armene. Dermed bliver også omkostningerne til efterfølgende behandling ens i armene.

Ansøgers antagelser om brug af efterfølgende behandling fremgår af Tabel 17. Der anvendes samme antagelser om RDI, lægemiddelspild og dosering som ved kemoterapi før progression.

De fulde omkostninger til efterfølgende behandling tilskrives i den sundhedsøkonomiske models første cyklus.

Tabel 17. Ansøgers analyse: Antagelser vedr. efterfølgende behandling

Efterfølgende behandling	Tisotumabvedotin % af progredierede patienter	Kemoterapi % af progredierede patienter	Gennemsnitlig behandlingsvarighed	Dosering	Eventuelle antagelser vedr. dosisjustering og pausering, inkl. kilder
Topotecan	50 %	50 %	15,8 uger	1-1,25 mg/m ² , IV administration	Samme som pre-progression kemoterapi
Gemcitabin	50 %	50 %	15,8 uger	1000 mg/m ² , IV administration	Samme som pre-progression kemoterapi

Medicinrådets vurdering af lægemiddelomkostninger til efterfølgende behandlinger

Medicinrådet anvender ansøgers antagelse om, at varigheden af efterfølgende behandling er ens i armene. Andelen af patienter, der modtager efterfølgende behandling ændres fra 50 % til 20 %, da det vurderes, at færre patienter vil modtage efterfølgende behandling i dansk klinisk praksis. Patienterne, der modtager efterfølgende behandling, behandles med topotecan, se Tabel 18.

I ansøgers sundhedsøkonomiske model tilskrives omkostningerne til alle patienter, der forlader PF-stadiet, dvs. alle, der enten progredierer eller dør. Omkostningerne bør kun tilskrives patienter, der progredierer. Da omkostningerne til den efterfølgende



behandling er lave, og næsten lige mange patienter i behandlingsarmene progredierer, inden de dør, har dette ikke væsentlig betydning for de samlede inkrementelle omkostninger i analysen.

Tabel 18. Medicinrådets analyse: Antagelser vedr. efterfølgende behandling i begge behandlingsarme

Efterfølgende behandling	Gennemsnitlig behandlingsvarighed	Dosering	Eventuelle antagelser vedr. dosisjustering og pausering, inkl. kilder
Topotecan	15,8 uger	1-1,25 mg/m ² , IV administration	Samme som pre-progression kemoterapi

6.2 Hospitalsomkostninger

6.2.1 Administrationsomkostninger

Ansøger inkluderer omkostninger til intravenøs infusion for tisotumab vedotin og kemoterapi (inklusive efterfølgende behandling). Der inkluderes ikke omkostninger forbundet med orale eller overfladiske administrationer. Ansøgers antagelser vedr. administrationsomkostninger fremgår af Tabel 19.

Tabel 19. Ansøgers analyse: Antagelser vedr. administrationsomkostninger

Administrationsform	Diagnose- og procedurekoder*	DRG-gruppe	Enhedsomkostning, DKK
IV administration	DC539, livmoderhalskræft, BWAA62, medicingivning ved intravenøs infusion	13MA98	1.467
Overfladisk administration af øjendråber	-	-	Ingen

Medicinrådets vurdering af administrationsomkostninger

Medicinrådet anvender ansøgers antagelser vedr. administrationsomkostninger.

6.2.2 Sygdomshåndtering

Ansøgers antagelser vedr. omkostninger til sygdomshåndtering fremgår af Tabel 20. Flere omkostninger er ikke opgjort ved DRG-takster, men i stedet baseret på takstkort fra læger.dk. Disse er angivet med primær sektor i kolonnen DRG-gruppe.



Tabel 20. Ansøgers analyse: Antagelser vedr. omkostninger til sygdomshåndtering

Forløb	Frekvens	Værdighed	Diagnose- og procedurekoder*	DRG-gruppe	Enhedsomkostning
Ambulant besøg, onkolog	Hver 2. måned år 1-2, hver 4. måned år 3-5, hver 6. måned år 6+	Foretages under hele forløbet		Primær sektor	809
Hæmatologisk status	Hver 2. måned år 1-2, hver 4. måned år 3-5, hver 6. måned år 6+	Foretages under hele forløbet	Prøvetagning: Blod Analyse: P-kreatinin, Pglucosem, C-reaktivt protein, B-hæmoglobin	Primær sektor	224
Biokemisk profil	Samme som blod status	Foretages under hele forløbet		Primær sektor	224
Koloskopi	Hver 6. måned	Foretages under hele forløbet	Kikkertundersøgelse af livmoderhalsen	Primær sektor	502
PET-CT-scanning	Hver 4. måned år 1-2, hver 12 måned år 3+	Foretages under hele forløbet	Procedure: UXCD15 CT-scanning af nedre abdomen, inkl. bækken	30PR07 CT-scanning, ukompliceret	2.861
Røntgen af brystkasse	Hver 2. måned år 1-2, hver 4. måned år 3-5, hver 6. måned år 6+	Foretages under hele forløbet	Procedure: UXRC00, røntgenundersøgelse af thorax	30PR18 Røntgenundersøgelse (alm), ukompliceret	1.843
MR-skanning	Hver 4. måned år 1-2, hver 12 måned år 3+	Foretages under hele forløbet	Procedure: UXMD15 MR-skanning af nedre abdomen, inkl. bækken	30PR03 MR-scanning, ukompliceret	2.264
Øjenundersøgelse	Ved behandlingsoptagelse	-	Første konsultation	Primær sektor	478
Efterfølgende øjenundersøgelse	Hver 3. uge inden administration	Indtil progression	Senere konsultation	Primær sektor	244



Medicinrådets vurdering af omkostninger til sygdomshåndtering

Ansøger anvender ikke enhedsomkostninger baseret på DRG-takster, jf. Medicinrådets vejledning. Medicinrådet har forespurgt om, at dette rettes. Det er ikke blevet imødekommet. I Medicinrådets analyse anvendes DRG-takster, se Tabel 21.

Medicinrådet vurderer, at der ikke rutinemæssigt i dansk klinisk praksis vil udføres opfølgning med MR-scanning, røntgen af brystkasse eller koloskopi. En biokemisk profil indeholder også hæmatologisk status, hvorfor der kun tilskrives omkostninger til biokemisk profil i Medicinrådets analyse.

I Medicinrådets analyse ændres derudover frekvenser for ambulant besøg, blodprøver og CT-scanning. Patienterne følges med CT-scanning hver 2. måned indtil progression. Det er vurderingen, at patienterne vil blive set ambulant hos en onkolog hver 6. uge. Blodprøver vil blive taget forud for behandlingen og dermed med en frekvens på ca. hver 3. uge og kun indtil behandlingsophør eller progression. Efter progression inkluderes kun konsultation hos onkolog hver 4. måned.

Medicinrådet anvender ansøgers antagelser om øjenundersøgelser, dog foretages disse på hospitalet og der foretages kun efterfølgende øjenundersøgelser for de patienter, der oplever øjenbivirkninger. Disse inkluderes som behandlingsmonitoring, se afsnit 6.2.3.

Tabel 21. Medicinrådets analyse: Antagelser vedr. omkostninger til sygdomshåndtering

Forløb	Frekvens	Varighed	Diagnose- og procedurekoder*	DRG-gruppe	Enhedsomkostning DKK
Ambulant besøg, onkolog	Hver 6. uge indtil progression, herefter hver 4. måned	Under hele forløbet	DC539M, DZ087M	13MA98, MDC13 1-dagsgruppe, pat. Mindst 7 år	1.467
Biokemisk profil	Hver 3. uge	Indtil progression	DC539M	13MA98, MDC13 1-dagsgruppe, pat. Mindst 7 år	1.467
CT-scanning	Hver 2. måned, efter progression hver 4. måned	Under hele forløbet	Procedure: UXCD15 CT-skanning af nedre abdomen, inkl. bækken	30PR07 CT-scanning, ukompliceret	2.861



6.2.3 Behandlingsmonitorering

Ansøgers antagelser vedr. omkostninger til behandlingsmonitorering fremgår af Tabel 22. Det antages, at kun patienter med øjenrelaterede hændelser (uanset grad) modtager løbende øjenundersøgelser i primærsektoren.

Tabel 22. Ansøgers analyse: Antagelser vedr. omkostninger til behandlingsmonitorering

Forløb	Frekvens	Varighed	Diagnose- og procedurekoder*	DRG-gruppe	Enhedsomkostning
Vurdering af øjenstatus	Ved behandlingsopstart	-	Primær sektor	-	478
Efterfølgende øjenundersøgelse	Hver 3. uge	Indtil progression	Primær sektor	-	244

*Inkluder andre patientoplysninger, hvis disse er relevante for valget af DRG-gruppe; A = aktionsdiagnose; P = procedure.

Medicinerådets vurdering af omkostninger til behandlingsmonitorering

Som beskrevet i afsnit 6.2.2 antages det i Medicinerådets analyse, at øjenundersøgelser vil blive foretaget på hospitalet og takseres med DRG-takster. Derudover vil efterfølgende øjenundersøgelser kun foretages hos patienter med øjenbivirkninger og kun rutinemæssigt indtil bivirkningerne er under kontrol.

6.2.4 Uønskede hændelser

Ansøgers antagelser vedr. omkostninger til håndtering af uønskede hændelser fremgår af Tabel 23.

Tabel 23. Ansøgers analyse: Antagelser vedr. omkostninger til håndtering af uønskede hændelser

Uønsket hændelse	Forekomst		Diagnosekoder*	Varighed (uger)	DRG-gruppe	Enhedsomkostning DKK
	Tiso-tumab	Kemo-terapi				
Anæmi	8,4 %	27,6 %	DC539, (DD592), Hæmolytisk ikke-autoimmun anæmi forårsaget af lægemiddel	2,1	16MA98	2.195
Urinvejsinfektion	4,4 %	7,1 %	DC539, (DN390), Urinvejsinfektion uden angivelse af lokalisation	0,6	11MA98	1.588
Neutropeni	3,6 %	13,4 %	DC539, (DD709A) Neutropeni og agranulocytose	1,9	16MA98	2.195



Uønsket hændelse	Forekomst		Diagnosekoder*	Varighed (uger)	DRG-gruppe	Enhedsomkostning DKK
	Tiso-tumab	Kemo-terapi				
			forårsaget af lægemiddel			
Perifer neuropati	5,6 %	0,0 %	DC539, (DG598) Mononeuropati ved anden sygdom klassificeret andetsteds	4,9	01MA98	2.061

Medicinerådets vurdering af omkostninger til håndtering af uønskede hændelser

Ansøger antager, at øjenrelaterede hændelser, som ses hos 53 % af patienterne i tiso-tumab vedotin-armen, ikke vil være forbundet med omkostninger. På Medicinerådets forespørgsel har ansøger fremsendt data, som viser, at 4 % af patienterne havde øjenrelaterede uønskede hændelser af mindst grad 3. I Medicinerådets analyse tilskrives omkostninger til håndtering af disse med DRG 2026: keratitis UNS, diagnose DH169 (A), livmoderhalskræft (B), 02MA01, 1.773 kr.

6.3 Patientomkostninger

Ansøgers antagelser vedr. patientomkostninger fremgår af Tabel 24. Ansøger anvender en enhedsomkostning for patienttid på 188 kr. pr. time og transportomkostninger på 3,79 kr. pr. kilometer med gennemsnitlig afstand på 20 km. pr. besøg.

Tabel 24. Ansøgers antagelser vedr. patientens tidsforbrug

Aktivitet	Frekvens for aktivitet	Patientens tidsforbrug på aktivitet	Patientens transporttid	Note
Gennemsnitlig tid pr. besøg inkl. transportomkostninger	Hvert besøg forvundet med sygdomshåndtering	3 timer	Inkluderet i samlet tidsforbrug	Antager 20 km hver vej til hospitalet til 3,79 DKK pr. km.
Anæmi	Ved uønsket hændelse	48 timer	40 km * 3,79	Antagelse
Urinvejsinfektion	Ved uønsket hændelse	3 timer	40 km * 3,79	Antagelse



Aktivitet	Frekvens for aktivitet	Patientens tidsforbrug på aktivitet	Patientens transporttid	Note
Neutropeni	Ved uønsket hændelse	48 timer	40 km * 3,79	Antagelse
Perifer neuropati	Ved uønsket hændelse	48 timer	40 km * 3,79	Antagelse
Øjenrelaterede hændelser	Ved uønsket hændelse	3 timer	40 km * 3,79	Antagelse

Medicinerådets vurdering af patientomkostninger

Ifølge Medicinerådets metodevejledning anvendes en enhedsomkostning for patienttid på 200 kr. pr. time og transportomkostninger på 150 kr. pr. besøg. I Medicinerådets analyse indregnes patientomkostninger til både administration af lægemidlet og sygdomshåndtering. Begge typer besøg antages at være forbundet med samme tidsforbrug.

Derudover ekskluderes patienttid i forbindelse med håndtering af behandlingskrævende uønskede hændelser, da Medicinerådet forventer, at behandlingskrævende uønskede hændelser er af så alvorlig karakter, at patientens tid ikke alternativt kunne være anvendt på nyttegivende aktivitet.

Dog inkluderes patienttid til øjenrelaterede hændelser grad 2 eller lavere (48,8 % af patienterne). Ved grad 2 eller lavere øjenrelaterede hændelser anvendes ansøgers estimat på 3 timers patienttid.

6.4 Øvrige omkostninger: Palliative omkostninger

Ansøger inkluderer palliative omkostninger i både tisetum vedotin- og kemoterapiarmen. Omkostningerne er vist i Tabel 25.

Tabel 25. Ansøgers antagelser vedr. øvrige omkostninger

Aktivitet	DRG-kode	Enhedsomkostning, DKK
Palliativ indsats	13MA01 Gynækologiske infektioner, blødningsforstyrrelser eller andre gynækologiske sygdomme eller mistanke herom. Diagnose DC539, Livmodershalskræft, Procedure Basal palliativ indsats (lang indsats, 12+ timer)	24.910



Medicinrådets vurdering af palliative omkostninger

I Medicinrådets analyse ekskluderes palliative omkostninger jf. Medicinrådets metodevejledning. Dette skyldes, at den palliative indsats varierer meget og tilpasses den enkelte patients sygdom og behandlingsforløb både på og uden for hospitalet, og at evidensen for hvilken behandling patienterne reelt modtager er sparsom.

7. Opsummering af ændringer fra ansøgers sundhedsøkonomiske analyse til Medicinrådets analyse

Medicinrådet har foretaget ændringer til ansøgers oprindelige analyse. Disse fremgår af Tabel 26.

I Medicinrådets analyse er half cycle correction slået til, transitionssandsynlighederne for bevægelserne til død er korrigeret korrekt for baggrunds dødelighed og omkostningerne vedr. patienttid er opdateret til seneste pris-år.

De ugentlige frekvenser vedr. sygdomshåndtering og monitorering i ansøgers sundhedsøkonomiske model er rettet i Medicinrådets analyse, så de afspejler antagelserne beskrevet i vurderingsrapporten.

Tabel 26. Forskelle i antagelser mellem ansøgers analyse og Medicinrådets analyse

Antagelser	Ansøger	Medicinrådet	Henvisning
Lægemiddelpriser	AIP	SAIP	Afsnit 6.1
Modellering af OS	Studiedata indtil måned 12	Parametrisk fremskrivning i hele modellens tidshorisont	Afsnit 4.1
Komparator	Flere kemopræparater, spild inkluderet	Topotecan, intet spild	Afsnit 6.1
Andel patienter i hver arm der modtager efterfølgende behandling	50 %	20 %	Afsnit 6.1.1
Tisotumab vedotin markedsandele ved anbefaling	20 % i år 1, derefter stigning på 5 %-point hvert år frem til år 5	8 patienter af de 20 årlige egnede patienter fra år 1	Afsnit 10.1



Antagelser	Ansøger	Medicinrådet	Henvisning
Nytteværdier			Afsnit 5.2.4
Fald i nytte ved anæmi	-0,073	-0,19	
Fald in nytte ved neutropeni	-0,050	-0,09	
Behandlingsmonitorering			Afsnit 6.2.3
Øjenundersøgelser	Både initiale og rutinemæssige øjenundersøgelser foretages i primærsektoren	Alle øjenundersøgelser foregår på hospitalet. Kun patienter med øjenrelaterede hændelser modtager rutinemæssige undersøgelser	
Sygdomshåndtering			Afsnit 6.2.2
Enhedsomkostninger til sygdomshåndtering	Takster fra privat praksis	DRG-takster	
Monitorering	Inkluderer ambulante besøg hos onkolog, blodprøver, PET-CT-, MR-scanning, røntgen, koloskopi, øjenundersøgelser	Inkluderer ambulante besøg hos onkolog, blodprøver, CT-scanning og initial øjenundersøgelse	
Frekvenser for rutinemæssig opfølgning: Ambulant besøg, blodprøver, CT-scanning	Hver 8. uge, Hver 8. uge, Hver 4. måned	Hver 6. uge, Hver 3. uge, Hver 2. måned	Afsnit 6.2.2
Patientkarakteristika	Patientvægt og højde fra studiet	Tilpasset dansk befolkning, gennemsnit 1,7 m. og 70 kg.	Afsnit 3.2.1
Patienttid ved uønskede hændelser	Inkluderer ikke patienttid til øjenrelaterede hændelser grad 2 eller lavere	Inkluderer patienttid til øjenrelaterede hændelser grad 2 eller lavere	Afsnit 6.2.4
Palliative omkostninger	Inkluderet	Ekskluderet	Afsnit 6.4



8. Resultat af den sundhedsøkonomiske analyse

8.1 Resultat af Medicinrådets analyse

Medicinrådet præsenterer én hovedanalyse, der udgør det mest plausible sygdoms- og behandlingsforløb for patienterne.

I Medicinrådets analyse estimeres den gennemsnitlige QALY-gevinst pr. patient til [REDACTED] QALY (0,17 leveår), mens de inkrementelle omkostninger ca. er [REDACTED] kr. Dermed bliver de inkrementelle omkostninger pr. vundet QALY (ICER) ca. [REDACTED] kr. pr. QALY. Er analysen udført med AIP, bliver de inkrementelle omkostninger pr. patient ca. [REDACTED] kr., mens ICER er ca. [REDACTED] kr. pr. QALY.

De inkrementelle omkostninger er primært drevet af lægemiddelomkostningerne for tisotumab vedotin. QALY-gevinsten er drevet af, at patienternes tid til progression udskydes ved behandlingen, samtidig med at patienternes livskvalitet er højere præ-progression end post-progression, samt at tisotumab vedotin har en positiv effekt på patienternes overlevelse.

Tabel 27. Resultatet af Medicinrådets analyse, diskonterede estimater, halvcykluskorrigeret og korrigeret for baggrunds dødelighed

	Tisotumab vedotin	Kemoterapi	Forskel
Lægemiddelomkostninger	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
Lægemiddelomkostninger for efterfølgende behandling	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
Administration	19.074	55.829	-36.754
Sygdomshåndtering og behandlingsmonitorering	43.470	23.675	19.794
Håndtering af uønskede hændelser	520	1.013	-493
Patienttid	15.698	13.111	2.587
Totale omkostninger	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
Leveår i PF	0,55	0,38	0,18
Leveår i PD	0,63	0,63	-0,01



	Tisotumab vedotin	Kemoterapi	Forskel
Totale leveår	1,18	1,01	0,17
QALY i PF	■	■	■
QALY i PD	■	■	■
Totale QALYs	■	■	■
Inkrementelle omkostninger pr. vundet leveår	■	■	■
Inkrementelle omkostninger pr. vundet QALY (ICER)	■	■	■

8.2 Medicinrådets følsomhedsanalyser

Deterministiske følsomhedsanalyser

Medicinrådet har udført tre følsomhedsanalyser af hhv. ekstrapolering af patientbevægelser fra PF til død, OS-kurverne og patienternes vægt og højde.

Følsomhedsanalyserne illustrerer overordnet, at selv små ændringer i den estimerede QALY-gevinst (< 0,1 QALY) har stor betydning for den estimerede ICER. De to følsomhedsanalyser af alternativ ekstrapolering og samlet overlevelse trækker i retning af en højere ICER, men medfører kun små ændringer i QALY-gevinsten. Følsomhedsanalysen, hvor patienternes vægt og højde antages at være lavere svarende til i det kliniske studie, medfører lavere inkrementelle omkostninger og ICER, da lægemiddelforbruget er proportionalt med patienternes højde og vægt, se Tabel 28.

Tabel 28. Resultatet af Medicinrådets følsomhedsanalyser sammenlignet med hovedanalysen

Parameter	Følsomhedsanalyse	Rationale	Inkrementelle QALY	Inkrementelle omkostninger	ICER (+/- absolut forskel fra hovedanalysen)
Resultatet af hovedanalysen			■	■	■
Alternativ ekstrapolering af PF til død	Ekstrapolering af bevægelsen fra PF til død ændres fra gompertz i tisotumab vedotin-armen og log-normal i kemoterapi-armen til eksponentialfordelingen i begge arme	Statistisk fit, se afsnit 4.1.2	■	■	■

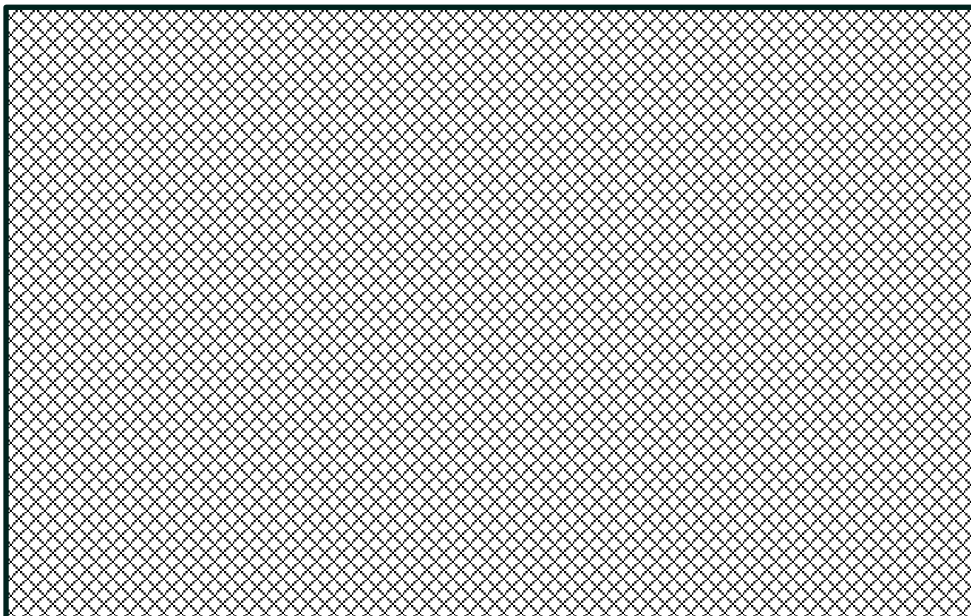


Parameter	Følsomhedsanalyse	Rationale	Inkrementelle QALY	Inkrementelle omkostninger	ICER (+/- absolut forskel fra hovedanalysen)
OS-kurver	OS-kurver fra studiet anvendes frem til 18 måneder, herefter sættes OS for kemoterapi lig OS for tisotumab vedotin	Usikkerhed om OS-kurverne efter 18 måneder, se afsnit 4.2	■	■	■
Patientvægt	Gns. patientvægt og -højde som i innovaTV 301-studiet	Afsnit 3.2.1	■	■	■

Probabilistisk følsomhedsanalyse

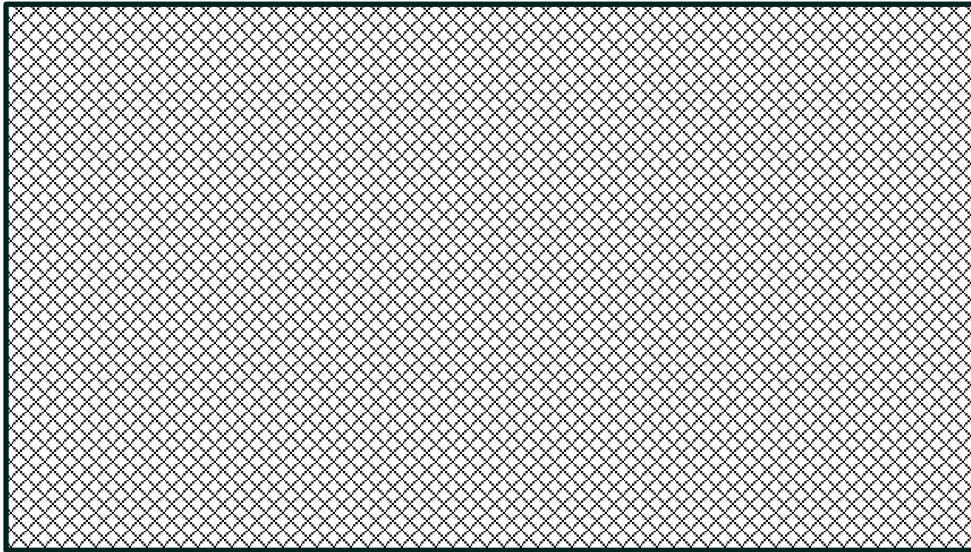
Ansøger har udført en probabilistisk følsomhedsanalyse (PSA) til at beskrive den samlede parameterusikkerhed. I en PSA gives hver modelparameter, der kan være behæftet med usikkerhed, en plausibel fordeling fremfor et punktestimat. Herefter simuleres den sundhedsøkonomiske model et stort antal gange, hvor der i hver simulering trækkes en ny værdi fra modelparametrenes fordelinger. Dette resulterer i en ny ICER ved hver simulering, og således kan den samlede parameterusikkerhed vises som en sky af værdier for forholdet mellem inkrementelle omkostninger og QALY-gevinst.

Resultaterne af PSA'en baseret på Medicinrådets hovedanalyse fremgår af Figur 26.



Figur 26. Scatterplot af inkrementelle QALY og inkrementelle omkostninger

Figur 27 præsenterer sandsynligheden for, at tisotumab vedotin vil være omkostningseffektiv for forskellige niveauer af betalingsvillighed (inkrementelle omkostninger pr. QALY) baseret på resultatet af PSA'en.



Figur 27. Cost effectiveness acceptability curve

Figur 26 viser, at usikkerheden forbundet med estimerne for de inkluderede parametre påvirker både QALY-gevinsten og de inkrementelle omkostninger.

9. Væsentligste usikkerheder i den sundhedsøkonomiske analyse

Tabel 29 opsummerer de væsentligste usikkerheder ved den estimerede ICER. Uddybende beskrivelser findes i de respektive afsnit angivet i tabellen, mens eventuelle følsomhedsanalyser fremgår af afsnit 8.2.

Tabel 29. Opsummering af de væsentligste usikkerheder ved den estimerede ICER

Usikkerhed	Beskrivelse	Analyse og betydning for resultatet
Strukturelt		
Relativ effekt <i>Afsnit 2.4 og 4.2</i>	Med ansøgers model modelleres OS indirekte, og det visuelle fit af den modellerede OS-kurve til det observerede data indenfor studieperioden er dårligere for kemoterapi-armen end for tisotumab vedotin-armen. I studiedata krydser de to behandlingsarme ved måned 18, mens de modellerede OS-kurver kun konvergerer	Det har med den indirekte modellering af OS ikke været muligt at modellere et OS-forløb, hvor kurverne konvergerer indenfor studieperioden. Der er udført en følsomhedsanalyse, hvor OS-kurverne i modellen sættes lig studiedata indtil måned 18 og hvor OS-kurven for kemoterapi-armen sættes lig OS-kurven for tisotumab vedotin-armen efter 18



Usikkerhed	Beskrivelse	Analyse og betydning for resultatet
	langsomt over hele modellens tidshorisont.	måneder. Dette resulterer i et lille fald i QALY-gevinsten (<0,1 QALY) og en stigning i ICER på [redacted] kr. pr. QALY.

Parameter

Der er ikke fundet væsentlige usikkerheder ved enkelte parametre, som retfærdiggør særskilte følsomhedsanalyser, men samlet set er der væsentlig usikkerhed ved modellens parametre. Dette er illustreret ved den probabilistiske følsomhedsanalyse i afsnit 8.2 ovenfor.

10. Budgetkonsekvenser

10.1 Estimat af patientantal og markedsandel

Resultatet af Medicinrådets budgetkonsekvensanalyse bygger på patientantal og -optag angivet i afsnit 1.2.

10.2 Resultat af budgetkonsekvensanalysen

Medicinrådet estimerer, at anvendelse af tisetumab vedotin vil resultere i budgetkonsekvenser på ca. [redacted] kr. i år 5. Resultatet er præsenteret i Tabel 30.

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

Tabel 30. 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]



11. Referencer

1. Colombo N, Dubot C, Lorusso D, Caceres MV, Hasegawa K, Shapira-Frommer R, et al. Pembrolizumab for Persistent, Recurrent, or Metastatic Cervical Cancer. *N Engl J Med.* 2021;385(20):1856–67.
2. Bradley J. Monk, Nicoletta Colombo, Krishnansu S. Tewari, Coraline Dubot, Valeria Caceres, Kosei Hasegawa, et al. First-Line Pembrolizumab + Chemotherapy Versus Placebo + Chemotherapy for Persistent, Recurrent, or Metastatic Cervical Cancer: Final Overall Survival Results of KEYNOTE-826. *Journal of Clinical Oncology* [internet]. 2023 [citeret 12. marts 2026]; Tilgængelig fra: <https://ascopubs.org/doi/10.1200/JCO.23.00914>
3. Tewari KS, Monk BJ, Vergote I, Miller A, De Melo AC, Kim H-S, et al. Survival with Cemiplimab in Recurrent Cervical Cancer. *N Engl J Med.* 2022;386(6):544–55.
4. Vergote I, González-Martín A, Fujiwara K, Kalbacher E, Bagaméri A, Ghamande S, et al. Tisotumab Vedotin as Second- or Third-Line Therapy for Recurrent Cervical Cancer. *N Engl J Med.* 2024;391(1):44–55.
5. John A. Blessing, David P. Warshal, Lainie P. Martin, Stephen L. Rose, Albert J. Bonebrake, Lois M. Ramondetta. Phase II trial of nab-paclitaxel in the treatment of recurrent or persistent advanced cervix cancer: A gynecologic oncology group study. *Gynecologic Oncology.* 2012;127(3):451–5.
6. Shah R, Nwankwo C, Kwon Y, Corman SL. Economic and Humanistic Burden of Cervical Cancer in the United States: Results from a Nationally Representative Survey. *J Womens Health (Larchmt).* 2020;29(6):799–805.
7. Way NA, Nwankwo C, Li VW. EP374 Humanistic and economic burden associated with cervical cancer in japan. *International Journal of Gynecological Cancer.* 2019;29:A253–5.
8. Kratochvil D, Nwankwo C, Corman SL. Lost annual productivity costs due to cervical cancer deaths in England and Wales in 2017. *Gynecologic Oncology.* 2020;159:161–2.
9. CHMP. Tivdak. Produktresumé [internet]. Det Europæiske Lægemiddel Agentur (EMA); Tilgængelig fra: https://www.ema.europa.eu/da/documents/product-information/tivdak-epar-product-information_da.pdf
10. DGCG. Livsforlængende behandling af patienter med recidiv, der ikke er kandidater til kurativ intenderet behandling [internet]. 2019. Tilgængelig fra: file:///C:/Users/NAJEN/OneDrive%20-%20Danske%20Regioner/1.%20Vurdering%20af%20nye%20I%C3%A6gemidler/7.%20Tisotumab%20vedotin/DGCG.%20M5_Livsforl%C3%A6ngende_behandling_af_patienter_med_recidiv_der_ikke_er_kandidater_til_kurativ_intenderet_behandling uden_koder_1.pdf



11. CHMP. Assessment report Tivdak. International non-proprietary name: tisotomab vedotin [internet]. The European Medicines Agency; 2025. Procedure No. EMEA/H/C/005363/0000. Tilgængelig fra: https://www.ema.europa.eu/en/documents/assessment-report/tivdak-epar-public-assessment-report_en.pdf
12. DGCD. Dansk Gynækologisk Cancer Database Årsrapport 2025. 2025;
13. Rabin R, Charro F de. EQ-SD: a measure of health status from the EuroQol Group. *Annals of Medicine*. 2001;33(5):337–43.
14. Liu K, Zhu Y, Zhou Y, Zhu H. Cemiplimab as Second-Line Therapy for Patients with Recurrent Cervical Cancer: A United States-based Cost-effectiveness Analysis. *Adv Ther*. 2023;40(4):1838–49.
15. 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.
16. Bermingham SL, Ashe JF. Systematic review of the impact of urinary tract infections on health-related quality of life. *BJU Int*. 2012;110(11 Pt C):E830-836.
17. Niño-de-Guzmán E, Bracchiglione J, Vásquez-Mejía A, Graaf G de, Calderón CR, Alonso-Coello P. How Do Patients With Type 2 Diabetes Mellitus Value the Importance of Outcomes? An Overview of Reviews. *Value in Health*. 2023;26(12):1782–94.
18. Genmab. InnovaTV 301. Trial data update (DCO, 16. januar 2024). 2024.
19. Brown MM, Brown GC, Sharma S, Busbee B. Quality of life associated with visual loss: A time tradeoff utility analysis comparison with medical health states. *Ophthalmology*. 2003;110(6):1076–81.



12. Sammensætning af fagudvalg

Medicinrådets fagudvalg vedrørende 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 Patient/patientrepræsentant	Danske patienter
<i>Patient/patientrepræsentant</i>	Danske patienter



13. Versionslog

Version	Dato	Ændring
1.0	27. maj 2026	Godkendt af Medicinrådet.



14. Bilag

Bilag A. Tidligere behandlinger i InnovaTV 301

Tabel 31. Tidligere systemiske og radiologiske behandlinger i InnovaTV 301

	Tisotumab Vedotin (N=253) n (%)	Chemotherapy ^a (N=249) n (%)
Subjects who received any prior systemic therapy or radiation for cervical cancer	253 (100)	249 (100)
Subjects who received any prior systemic therapy	253 (100)	249 (100)
Subjects who received any prior radiation therapy for cervical cancer	205 (81.0)	203 (81.5)
Subjects who received any prior radiation therapy for cervical cancer	118 (46.6)	116 (46.6)
Subjects who received external beam radiation therapy	198 (78.3)	190 (76.3)
Subjects who received brachytherapy	117 (46.2)	121 (48.6)
Subjects with bevacizumab in combination with chemotherapy doublet as 1L therapy^b	155 (61.3)	147 (59.0)
Subjects who received any prior surgical treatment for cervical cancer	116 (45.8)	117 (47.0)

^aThe five chemotherapies are topotecan, vinorelbine, gemcitabine, irinotecan, and pemetrexed.

^bChemotherapy doublet includes: paclitaxel + cisplatin or paclitaxel + carboplatin or paclitaxel + topotecan.

Source: InnovaTV 301 Clinical study report (Genmab – data on file)



Tabel 32. Antal tidligere systemiske behandlinger for recidiverende/metastatisk livmoderhalskræft

	Tisotumab Vedotin (N=253) n (%)	Chemotherapy ^a (N=249) n (%)
Number of prior recurrent/metastatic systemic regimens		
1	159 (62.8)	149 (59.8)
2	93 (36.8)	100 (40.2)
Unknown	1 (0.4)	0

^aThe five chemotherapies are topotecan, vinorelbine, gemcitabine, irinotecan, and pemetrexed. Regimen can be a combination of individual drugs, for example, BEVACIZUMAB/CISPLATIN/TOPOTECAN. Medications are sorted by descending order of frequency in total column.
Source: InnovaTV 301 Clinical study report (Genmarb - data on file).



Bilag B. Efterfølgende behandling

Tabel 33. Efterfølgende behandling i InnovaTV 301-studiet

	Tisotumab vedotin (n=253)	Chemotherapy (n=249)
Received post-progression treatment (%)	■	■
Patients with any subsequent systemic regimens, n/N (%)	125 (49%)	106 (42.5%)
Chemotherapy	■	■
Immunotherapy	■	■
Investigational agent	■	■
Chemo-Immunotherapy	■	■
Chemo-Bevacizumab	■	■
TIVDAK	■	■
TKI/Small Molecule	■	■
Other/Unknown	■	■
Distribution of post-progression treatment in model		
Topotecan	50%	50%
Gemcitabine	50%	50%
Costs of subsequent treatment		
Acquisition costs	6,220.30	6,220.30
Administration costs	20,621.86	20,621.86



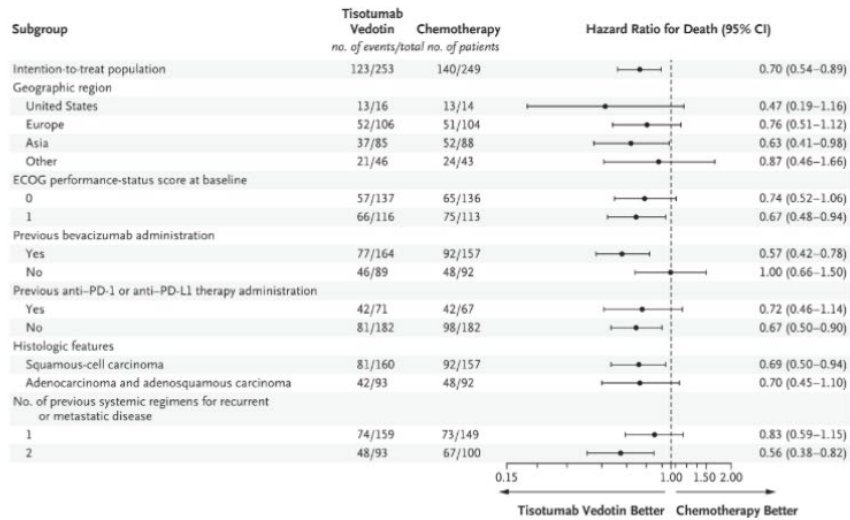
Tabel 34. Varighed af efterfølgende behandlinger i InnovaTV 301-studiet

Subsequent Therapy Line Summary (Durations)

Line	Tisotumab Vedotin (N = 253)	Chemotherapy (N = 249)
1. line	125 (49.4%) Dur mean/med: 78.2 d / 56.5 d (Ndur=68)	106 (42.6%) Dur mean/med: 78.1 d / 56 d (Ndur=63)
2. line	43 (17%) Dur mean/med: 69.8 d / 48.5 d (Ndur=30)	31 (12.4%) Dur mean/med: 74.4 d / 52 d (Ndur=16)
3. line	10 (4%) Dur mean/med: 31.3 d / 29 d (Ndur=3)	6 (2.4%) Dur mean/med: 39.2 d / 43 d (Ndur=4)
4. line	2 (0.8%) Dur mean/med: 71 d / 71 d (Ndur=1)	3 (1.2%) Dur mean/med: 14.5 d / 14.5 d (Ndur=2)
5. line	0 (0.0%) Dur mean/med: NA / NA (Ndur=0)	1 (0.4%) Dur mean/med: NA / NA (Ndur=0)

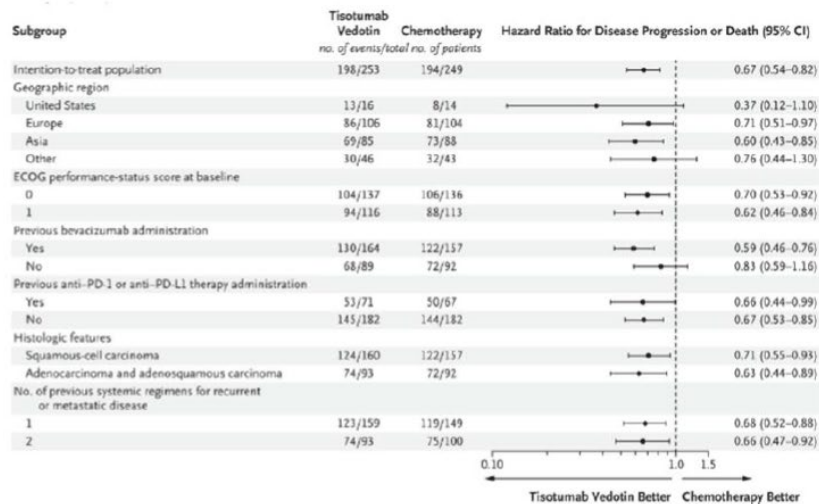


Biag C. Subgrupperanalyse for InnovaTV 301



Abbreviations: CI, confidence interval; CT, chemotherapy; ECOG, Eastern Cooperative Oncology Group; HR, hazard ratio; ITT, intent-to-treat; PD-1, programmed cell death protein 1; PD-L1=programmed cell death ligand 1; TV=tisotumab vedotin. Notes: HR is computed from the Cox proportional hazards model using stratification factors (ECOG performance status at baseline: 0 vs 1; Prior bevacizumab administration: yes vs no; Prior anti-PD-1 or anti-PD-L1 administration: yes vs no) at randomization. Subgroup is defined based on eCRF records. If the subgroup is defined by a randomization stratification factor, Cox model is stratified for the randomization stratification factors other than the one that defines the subgroup.
Source: Vergote et al.(14)

Figur 28. Forest plot af OS (ITT-population, DCO 2023)



Abbreviations: CI, confidence interval; CT, chemotherapy; ECOG, Eastern Cooperative Oncology Group; ITT, intent-to-treat; PD-1, programmed cell death protein 1; PD-L1, programmed cell death ligand 1; PFS, progression-free survival; TV, tisotumab vedotin. Notes: HR is computed from the Cox proportional hazards model using stratification factors (ECOG performance status at baseline: 0 vs 1; Prior bevacizumab administration: yes vs no; Prior anti-PD-1 or anti-PD-L1 administration: yes vs no) at randomization. Subgroup is defined based on eCRF records. If the subgroup is defined by a randomization stratification factor, Cox model is stratified for the randomization stratification factors other than the one that defines the subgroup.
Source: Vergote et al. (14)

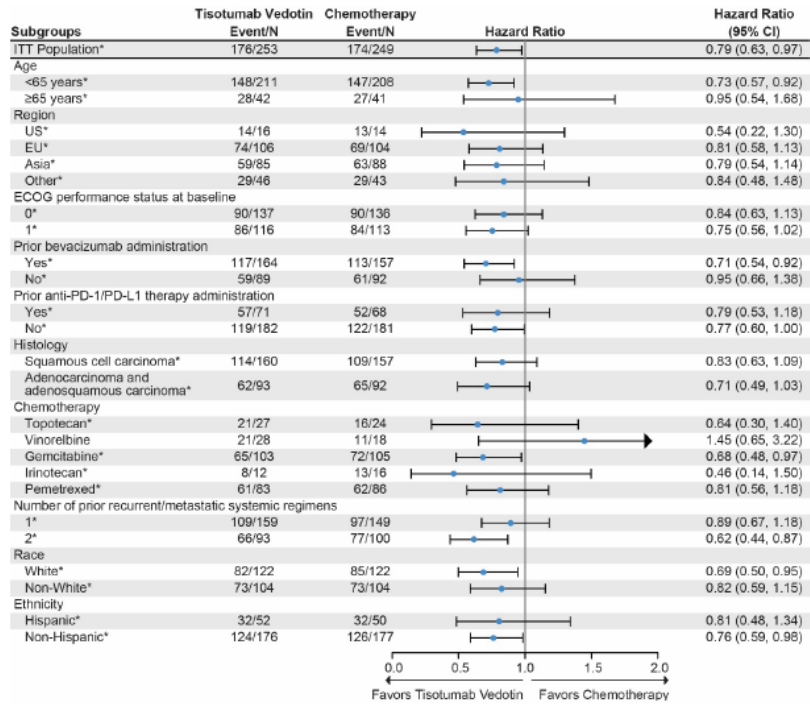
Figure 7 Forest plot of PFS per investigator assessment (ITT analysis set)

Figur 29. Forest plot for investigator vurderet PFS (ITT-population, DCO 2023)



Updated forest plot with DCO 16-Jan-2024

Figure 38: Hazard Ratio and 95% CI for Overall Survival by Subgroups SGNTV-003 ITT Analysis Set



HR is computed from the Cox proportional hazards model using stratification factors [ECOG performance status at baseline: 0 vs 1; Prior bevacizumab administration: yes vs no; Prior anti-programmed cell death protein 1 (PD-1) or anti-programmed cell death ligand 1 (PD-L1) administration: yes vs no] at randomisation.

Chemotherapy subgroups are based on the investigator's pre-specified chemotherapy choice before randomisation for each subject if randomised to the chemotherapy arm.

Subgroup except Chemotherapy is defined based on eCRF records. Chemotherapy subgroup is based on RTSM records. If the subgroup is defined by a randomisation stratification factor, Cox model is stratified for the randomisation stratification factors other than the one that defines the subgroup.

* Indicates subgroup with HR<1.

TV= Tisotumab Vedotin; CT= Chemotherapy.

Snapshot Date: 13FEB2024, Data Cutoff Date: 16JAN2024

Figur 30. Forest plot for OS (ITT-population), DCO 16. januar 2024



Bilag D. *Treatment-Emergent* alvorlige uønskede hændelser i InnovaTV 301

Preferred Term	SGNTV-003 (Pivotal Cervical)		GCT1015-04 (Supportive Cervical) (N=101) n (%)	Pool 1 ^b (All Cervical) (N=425) n (%)	Pool 2 ^c (All Tumour Types) (N=628) n (%)
	Tisotumab Vedotin (N=250) n (%)	Chemotherapy ^a (N=239) n (%)			
Subjects with any event ^d	82 (32.8)	94 (39.3)	44 (43.6)	159 (37.4)	243 (38.7)
Urinary tract infection	10 (4.0)	17 (7.1)	3 (3.0)	15 (3.5)	19 (3.0)
Small intestinal obstruction	6 (2.4)	1 (0.4)	0	6 (1.4)	10 (1.6)
Abdominal pain	5 (2.0)	2 (0.8)	1 (1.0)	8 (1.9)	13 (2.1)
Sepsis	5 (2.0)	2 (0.8)	0	5 (1.2)	9 (1.4)
Pyrexia	4 (1.6)	4 (1.7)	3 (3.0)	9 (2.1)	10 (1.6)
Vaginal haemorrhage	4 (1.6)	3 (1.3)	2 (2.0)	7 (1.6)	7 (1.1)
Vomiting	4 (1.6)	2 (0.8)	1 (1.0)	9 (2.1)	12 (1.9)
Acute kidney injury	3 (1.2)	5 (2.1)	1 (1.0)	4 (0.9)	5 (0.8)
Constipation	3 (1.2)	0	3 (3.0)	8 (1.9)	13 (2.1)
Fatigue	3 (1.2)	4 (1.7)	0	4 (0.9)	5 (0.8)
Hyponatraemia	3 (1.2)	0	0	3 (0.7)	7 (1.1)
Pelvic pain	3 (1.2)	0	0	3 (0.7)	3 (0.5)
Anaemia	2 (0.8)	10 (4.2)	2 (2.0)	5 (1.2)	7 (1.1)
Hydronephrosis	2 (0.8)	7 (2.9)	0	2 (0.5)	2 (0.3)
Neutropenia	2 (0.8)	4 (1.7)	0	2 (0.5)	3 (0.5)
Pneumonia	2 (0.8)	3 (1.3)	4 (4.0)	6 (1.4)	11 (1.8)
Febrile neutropenia	1 (0.4)	8 (3.3)	0	2 (0.5)	5 (0.8)
Pyelonephritis	1 (0.4)	3 (1.3)	0	2 (0.5)	3 (0.5)
COVID-19	0	3 (1.3)	0	0	0
Nausea	0	3 (1.3)	0	3 (0.7)	4 (0.6)
Pancytopenia	0	4 (1.7)	0	0	0

Multiple occurrences of events within a subject are counted only once.

Data are sorted by descending order of frequency and then by ascending alphabetical order of preferred term in 1st column.

a. The chemotherapy options were: topotecan, vinorelbine, gemcitabine, irinotecan, or pemetrexed.

b. Pool 1 includes data from Studies SGNTV-003, GCT1015-04, GEN701 (Cohort Expansion), GEN702 (Cohort Expansion), GCT1015-03, and GCT1015-06 (Cohort Expansion).

c. Pool 2 includes data from Studies SGNTV-003, GEN701 (Cohort Expansion), GEN702 (Cohort Expansion), GCT1015-03, GCT1015-04, GCT1015-06 (Cohort Expansion), and SGNTV-001 (Part A).

Dictionary: MedDRA v26.0

Data cutoff: GEN701 exp: 02May2019, GEN702 exp: 13Dec2017, GCT1015-03: 10Jan2019, GCT1015-04: 04Oct2022, GCT1015-06 exp: 27Jan2022, SGNTV-001 (Part A): 10Mar2023, SGNTV-003: 24Jul2023



Bilag E. Beskrivelse af EQ-5D-5L

EQ-5D-5L er et standardiseret og generisk instrument, der anvendes til at måle helbredsrelateret livskvalitet. De fem dimensioner i EQ-5D-5L repræsenterer følgende forskellige helbredsaspekter: bevægelighed, personlig pleje, sædvanlige aktiviteter, smerter/ubehag og angst/depression. Hver dimension er scoret på en 5-points skala fra 1 (ingen problemer) til 5 (ikke i stand til/svære problemer). EQ-5D-5L besvarelserne præsenteres ved brug af et EQ-5D-index, hvor besvarelserne er vægtet med præferencevægte for de enkelte helbredstilstande fra den generelle danske befolkning. Det er også dette indeks, der anvendes til beregning af nytteværdier i den sundhedsøkonomiske analyse.

Ved indsamling af EQ-5D-5L besvarelser indsamles desuden besvarelser på skalaen EQ VAS, hvor patienterne angiver deres generelle helbredstilstand på besvarelsesdagen på en skala fra 0 (værst) til 100 (bedst). EQ VAS og EQ-5D-5L opfanger forskellige aspekter af helbredsrelateret livskvalitet, hvor EQ VAS alene måler patienternes perspektiv, mens EQ-5D-5L indekset er vægtet med den generelle befolknings præferencer for patienternes afrapporterede helbredsrelateret livskvalitet.



Bilag F. EQ-5D-5L besvarelsesandele i begge behandlingsarme

Tabel 35. Overblik over besvarelser på EQ-5D-5L i tisotumab vedotin-armen

Tidspunkt	Antal patienter "at risk"* på tidspunkt t (forventet antal besvarelser) N	Antal besvarelser på tidspunkt t N	Andel besvarelser ud af antal patienter "at risk" på tidspunkt t** %	Andel besvarelser ud af antal patienter ved randomisering* ** %
Baseline	231	231	100%	100%
Cyklus 2	227	203	89%	88%
Cyklus 3	196	174	89%	75%
Cyklus 4	174	161	93%	70%
Cyklus 5	143	132	92%	57%
Cyklus 6	117	112	96%	48%
Cyklus 7	88	79	90%	34%
Cyklus 8	65	63	97%	27%
Cyklus 9	44	33	75%	14%
Cyklus 10	33	30	91%	13%
Cyklus 11	29	25	86%	11%
Cyklus 12	22	19	86%	8%
Cyklus 13	16	14	88%	6%
Cyklus 14	11	11	100%	5%
Cyklus 15	8	8	100%	3%
Cyklus 16	2	2	100%	1%
Cyklus 17	1	1	100%	0%
Cyklus 18	1	0	0%	0%
Cyklus 19	0	-	-	-
⋮	⋮	⋮	⋮	⋮



Tidspunkt	Antal patienter "at risk"* på tidspunkt t (forventet antal besvarelser) N	Antal besvarelser på tidspunkt t N	Andel besvarelser ud af antal patienter "at risk" på tidspunkt t** %	Andel besvarelser ud af antal patienter ved randomisering* ** %
Cyklus 30	0	-	-	-
Behandlingsophør	161	157	98%	68%
Opfølgning uge 12	191	85	45%	37%
Opfølgning uge 24	152	80	53%	35%
Opfølgning uge 36	106	51	48%	22%
Opfølgning uge 48	65	34	52%	15%
Opfølgning uge 60	26	22	85%	10%
Opfølgning uge 72	23	9	39%	4%
Opfølgning uge 84	7	2	29%	1%
Opfølgning uge 96	4	2	50%	1%
Opfølgning uge 108	2	1	50%	0%
Opfølgning uge 120	1	1	100%	0%

Note: Mellem 18. og 30. cyklus var der ingen patienter i tisotumab-armen, som forventedes at udfylde spørgeskemaet.

*Antal patienter "at risk": Patienter, der ikke er døde eller censureret før tidspunkt t og dermed forventes at udfylde spørgeskemaet. Patienter, der er ophørt behandling skal tælles med.

**Andel besvarelser ud af patienter "at risk" på tidspunkt t = antal besvarelser på tidspunkt t/antal patienter "at risk" på tidspunkt t.

***Andel besvarelser siden randomisering = antal besvarelser på tidspunkt t/antal patienter ved randomisering.



Table 36. Overview of responses in the chemotherapy arm

Tidspunkt	Antal patienter "at risk"* på tidspunkt t (forventet antal besvarelser) N	Antal besvarelser på tidspunkt t N	Andel besvarelser ud af antal patienter "at risk" på tidspunkt t** %	Andel besvarelser ud af antal patienter ved randomisering** *
Baseline	203	203	100%	100%
Cyklus 2	193	159	82%	78%
Cyklus 3	140	121	86%	60%
Cyklus 4	115	100	87%	49%
Cyklus 5	89	82	92%	40%
Cyklus 6	70	62	89%	31%
Cyklus 7	55	48	87%	24%
Cyklus 8	44	40	91%	20%
Cyklus 9	33	29	88%	14%
Cyklus 10	29	27	93%	13%
Cyklus 11	20	19	95%	9%
Cyklus 12	14	13	93%	6%
Cyklus 13	12	11	92%	5%
Cyklus 14	8	8	100%	4%
Cyklus 15	7	5	71%	2%
Cyklus 16	5	5	100%	2%
Cyklus 17	4	4	100%	2%
Cyklus 18	4	4	100%	2%
Cyklus 19	3	3	100%	1%
Cyklus 20	2	2	100%	1%
Cyklus 21	2	2	100%	1%



Tidspunkt	Antal patienter "at risk"* på tidspunkt t (forventet antal besvarelser) N	Antal besvarelser på tidspunkt t N	Andel besvarelser ud af antal patienter "at risk" på tidspunkt t** %	Andel besvarelser ud af antal patienter ved randomisering** *
Cyklus 22	2	2	100%	1%
Cyklus 23	1	1	100%	0%
⋮	⋮	⋮	⋮	⋮
Cyklus 30	1	1	100%	0%
Behandlingsophør	131	128	98%	63%
Opfølgning uge 12	159	77	48%	38%
Opfølgning uge 24	124	50	40%	25%
Opfølgning uge 36	75	37	49%	18%
Opfølgning uge 48	49	18	37%	9%
Opfølgning uge 60	25	13	52%	6%
Opfølgning uge 72	12	8	67%	4%
Opfølgning uge 84	8	6	75%	3%
Opfølgning uge 96	2	2	100%	1%
Opfølgning uge 108	0	-	-	-
Opfølgning uge 120	0	-	-	-

*Antal patienter "at risk": Patienter, der ikke er døde eller censoreret før tidspunkt t og dermed forventes at udfylde spørgeskemaet. Patienter, der er ophørt behandling skal tælles med.

**Andel besvarelser ud af patienter "at risk" på tidspunkt t = antal besvarelser på tidspunkt t/antal patienter "at risk" på tidspunkt t.

***Andel besvarelser siden randomisering = antal besvarelser på tidspunkt t/antal patienter ved randomisering.

Medicinrådets sekretariat

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

+ 45 70 10 36 00
medicinraadet@medicinraadet.dk

www.medicinraadet.dk