

Medicinrådets anbefaling vedr.
erdafitinib til behandling af
inoperabel eller metastatisk
urotelialkræft med specifikke
FGFR3-genændringer efter
forudgående behandling med
mindst én behandlingslinje
med PD-1/-L1-hæmmer

Anb



Dokumentoplysninger

Godkendt 23. april 2025

Ikrafttrædelsesdato 23. april 2025

Dokumentnummer 215008

Versionsnummer 1.0

Sagsoplysninger

Lægemiddel Erdafitinib (Balversa)

Indikation Erdafitinib som monoterapi er indiceret til behandling af voksne patienter med inoperabel eller metastatisk urotelialkræft med specifikke FGFR3-genændringer, som tidligere har fået mindst én behandlingslinje med en PD-1/PD-L1-hæmmer i forbindelse med behandling af inoperabel eller metastatisk sygdom.

Lægemiddelfirma Johnson & Johnson

ATC-kode L01EN01

Sagsbehandling

Proces 18-ugers proces

Anmodning modtaget fra ansøger 4. juni 2024

Aftalt ansøgningstidspunkt og opstart af sagsbehandlingstiden 17. oktober 2024

Udkast til rapport sendt til Amgro og virksomheden 11. marts 2025

Rådets anbefaling 23. april 2025

Sagsbehandlingstid (opgjort i arbejdsdage) 25 uger og 2 dage (127 arbejdsdage)

Fagudvalg Fagudvalget vedrørende blære- og urotelialkræft



Anbefaling

Medicinrådet **anbefaler** erdafitinib til behandling af voksne patienter med inoperabel eller metastatisk urotelialkræft med specifikke FGFR3-genændringer efter forudgående behandling med mindst én behandlingslinje med PD-1/-L1-hæmmer.

Anbefalingen gælder patienter, der ikke bør behandles med platinbaseret kemoterapi, fordi de enten ikke kan tåle det eller tidligere er blevet behandlet med det. For disse patienter er den nuværende standardbehandling vinflunin. Medicinrådet anbefaler skærpet opmærksomhed i forhold til behandling af patienter med performance status 2 samt væsentlig komorbiditet, herunder nedsat nyrefunktion.

Medicinrådet vurderer, at erdafitinib kan forlænge patienternes levetid sammenlignet med vinflunin. Samtidig er erdafitinib ikke forbundet med flere eller mere alvorlige bivirkninger end vinflunin, omend bivirkningsprofilerne er forskellige.

Omkostningerne forbundet med behandling med erdafitinib er højere end behandling med vinflunin, men Medicinrådet vurderer samlet set, at omkostningerne er rimelige i forhold til effekten.



Opsummering

Om Medicinrådets vurdering

Medicinrådet har vurderet erdafitinib til behandling af voksne patienter med fremskreden urotelialkræft og specifikke FGFR3-genændringer, som er progredieret efter behandling med mindst én PD-1/-L1-hæmmer.

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

Der foreligger ikke data til at vurdere erdafitinib relativt til platinbaseret kemoterapi. Nærværende vurdering repræsenterer således patienter, som hverken kan modtage PD-1/-L1-hæmmer eller platinbaseret kemoterapi. Erdafitinib vil derfor for de fleste patienters vedkommende først være relevant i 3. linje.

Urotelialkræft

Urotelialkræft er den hyppigst forekommende histologi, der ses hos mere end 90 % af danske patienter med urinvejskræft, hvilket er en fællesbetegnelse for kræft i blære, urinrør eller de øvre urinveje (nyrebækken og urinleder). I Danmark behandles samlet ca. 135 patienter årligt i første linje for fremskreden urotelialkræft (lokalavanceret eller metastatisk sygdom).

Erdafitinib

Erdafitinib er en oral pan-FGFR-tyrosinkinasehæmmer, som ved binding til FGFR-receptoren hæmmer FGFR-signaler og derved tumurvækst. Den anbefalede startdosis er 8 mg én gang dagligt indtaget som tablet.

Nuværende behandling i Danmark

Førstelinjebehandling af voksne patienter med inoperabel eller metastatisk urotelialkræft er enfortumab vedotin (EV) i kombination med pembrolizumab. Medicinrådet anslår, at ca. 85 % af patienterne i førstelinjebehandling vil modtage denne kombinationsbehandling. Ved progression under eller umiddelbart efter EV og pembrolizumab tilbydes patienterne behandling med platinbaseret kemoterapi. Herefter tilbydes patienterne vinflunin.

En mindre gruppe på i alt ca. 15 % bliver tilbudt PD-1/-L1 monoterapi, CisGem i kombination med nivolumab eller CarboGem i første linje, da de ikke er egnede til at modtage EV og pembrolizumab.

Medicinrådet anslår, at 38 patienter vil have en almentilstand, der tillader yderligere behandling efter tidligere behandlingslinjer. Af disse estimeres ca. 7 patienter årligt at have FGFR3-genændringer, hvilket er en forudsætning for behandling med erdafitinib.



Effekt og sikkerhed

Vurderingen er baseret på kohorte 1 fra THOR-studiet (herefter THOR C1), som beskriver effektiviteten af erdafitinib vs. kemoterapi (docetaxel eller vinflunin) hos patienter med lokalavanceret eller metastatisk urotelialkræft med ændringer i FGFR3/2-genet, som tidligere har modtaget behandling med en PD-1/PD-L1-hæmmer. Effekten i subpopulationen, som har modtaget vinflunin, er undersøgt med en post-hoc-analyse, da vinflunin som komparator bedst afspejler dansk klinisk praksis. Docetaxel anvendes ikke til den relevante population i dansk klinisk praksis. Medicinrådet lægger dog mest vægt på analysen, som sammenligner erdafitinib med ITT-populationen. Det skyldes, at docetaxel og vinflunin betragtes som klinisk ligeværdige, samt at randomiseringen er foretaget på baggrund af ITT-populationen, hvilket har forårsaget, at vinflunin-populationen er markant anderledes end erdafitinib-populationen mht. alder, performance status og antal behandlingslinjer forud for studiet. Der benyttes således effektestimater fra sammenligningen mellem erdafitinib og ITT-populationen i den sundhedsøkonomiske analyse. Medicinrådet inddrager effektestimater fra vinflunin-populationen supplerende i gennemgangen af klinisk effekt og sikkerhed.

I Tabel A præsenteres centrale estimater for effekt.

Tabel A. Centrale effektestimater

Effektmål	Erdafitinib N = 136	Kemoterapi (ITT) N = 130	Resultat (erdafitinib vs. kemo)	Vinflunin N = 48	Resultat (erdafitinib vs. vinflunin)
OS, median og HR (95 % CI)	12,06 mdr. (10,28; 16,36)	7,79 mdr. (6,54; 11,07)	HR: 0,64 (0,47; 0,88)		HR: 0,54 (0,36; 0,81)
PFS, median og HR (95 % CI)	5,55 mdr. (4,40; 5,65)	2,73 mdr. (1,81; 3,68)	HR: 0,58 (0,44; 0,77)		HR: 0,64 (0,44; 0,9)
ORR, rate og RR (95 % CI)	62 (45,6 %)	15 (11,5 %)	RR: 3,94 (2,37; 6,57)		RR: 3,13 (1,54; 6,35)

Der ses lige mange uønskede hændelser af enhver grad på tværs af behandlingsgrupperne, men numerisk færre hændelser af grad ≥ 3 og alvorlige uønskede hændelser ved behandling med erdafitinib sammenlignet med vinflunin.

Der er ikke markant forskel på sikkerheden samlet set ved behandling med erdafitinib sammenlignet med kemoterapi, men der er forskel mellem bivirkningsprofilerne. Erdafitinib er især forbundet med diarré, øjenproblemer, smagspåvirkning samt gener med slimhinder, negle og hud. Kemoterapi medførte derimod forbigående gastrointestinale og knoglemarvsrelaterede bivirkninger.

Omkostningseffektivitet

Medicinrådets hovedanalyse er en cost-utility-analyse baseret på en partitioned survival-model.



Medicinerådets sundhedsøkonomiske analyse tager udgangspunkt i effektdata for OS, PFS og TTD fra THOR C1. Til at estimere nytteværdierne i hvert helbredsstadie anvender Medicinerådet EQ-5D-5L-data fra samme studie, som er koblet til danske præferencevægte.

På baggrund af Medicinerådets gennemgang af den indsendte analyse er der foretaget ændringer, så analysen bedst muligt afspejler dansk klinisk praksis. Det inkluderer bl.a. valg af population fra vinflunin-subpopulationen til ITT-populationen, valg af de parametriske fordelinger til ekstrapolering af samlet overlevelse, progressionsfri overlevelse og behandlingsvarighederne samt monitoreringsomkostninger.

Resultatet af Medicinerådets hovedanalyse viser, at de inkrementelle omkostninger mellem erdafitinib og vinflunin er ca. [REDACTED] DKK, mens QALY-gevinsten er ca. 0,28 QALY. Det svarer til en inkrementel omkostningseffektivitetsratio (ICER) på ca. [REDACTED] DKK pr. QALY. Resultaterne er præsenteret i Tabel B.

Tabel B. Resultatet af Medicinerådets sundhedsøkonomiske hovedanalyse, diskonterede tal

	Erdafitinib	Vinflunin	Forskel
Totale omkostninger	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
Totale leveår	1,43	1,06	0,37
Totale QALY	1,07	0,79	0,28

Forskel i omkostninger pr. vundet leveår	Beregnet med AIP: 1.286.169 DKK
	Beregnet med SAIP: [REDACTED]
Forskel i omkostninger pr. vundet QALY (ICER)	Beregnet med AIP: 1.696.870 DKK
	Beregnet med SAIP: [REDACTED] [REDACTED]

Resultaterne er behæftet med nogen usikkerhed. De væsentligste usikkerheder relaterer sig til valg af komparator, modellering af overlevelse og inklusion af lægemiddelspild.

Medicinerådet har udført flere følsomhedsanalyser, hvoraf nogle af de mest betydningsfulde belyser usikkerhederne ved valg af data for komparator fra ITT-populationen til vinflunin-subpopulationen, ekstrapolering af OS-kurvens forløb samt højere gennemsnitlig dosis for erdafitinib (fra 7,1 mg til 8 mg). Analyserne resulterer i en ICER på henholdsvis [REDACTED], [REDACTED] og [REDACTED] pr. vundne QALY. Følsomhedsanalysen med anvendelse af en dosis på 8 mg er udført, fordi den gennemsnitlige dosis på 7,1 mg ikke indeholder eventuelt spild ved udlevering af hele pakninger, hvor ikke alle tabletter er indtaget. I dansk klinisk praksis kan udleverede tabletter, der ikke er indtaget, som udgangspunkt ikke tilbageleveres til behandling af andre patienter. Den store usikkerhed i forbindelse med følsomhedsanalyserne er primært drevet af, at QALY-gevinsten er ret lille, hvorfor selv mindre ændringer er meget udslagsgivende for ICER'en.

**Budgetkonsekvenser**

Medicinrådet estimerer, at anvendelse af erdafitinib vil resultere i budgetkonsekvenser for regionerne på ca. [REDACTED] i år 5 sammenlignet med vinflunin. Er analysen udført med AIP, bliver budgetkonsekvenserne ca. 3,3 mio. DKK i år 5.



Indholdsfortegnelse

1.	Baggrund	11
1.1	Om vurderingen	11
1.2	Urotelialkræft	11
1.2.1	FGFR	11
1.3	Erdafitinib.....	12
1.4	Nuværende behandling	12
1.4.1	Kandidater til behandling.....	13
2.	Effekt og sikkerhed	14
2.1	Litteratursøgning	14
2.2	Kliniske studier	14
2.2.1	THOR C1	14
2.3	Population, intervention, komparator og effektmål.....	15
2.3.1	Population.....	16
2.3.2	Intervention	19
2.3.3	Komparator	19
2.3.4	Effektmål.....	20
2.4	Sammenligning af effekt	20
2.4.1	Analysemetode for sammenligning af effekt.....	20
2.4.2	Oversigt over effektestimater	21
2.4.3	Overlevelse (OS).....	21
2.4.4	Progressionsfri overlevelse (PFS)	26
2.4.5	Objektiv responsrate (ORR)	30
2.4.6	Livskvalitet målt ved EQ-5D-5L	31
2.5	Sammenligning af sikkerhed	33
2.6	Usikkerheder i datagrundlaget for klinisk effekt og sikkerhed	35
3.	Sundhedsøkonomisk analyse	37
3.1	Analyseperspektiv	37
3.2	Model	37
3.2.1	Behandlingsvarighed (TTD)	38
3.2.2	Opsummering af forløbsdata anvendt i Medicinrådets hovedanalyse	40
3.3	Opgørelse af helbredsrelateret livskvalitet.....	41
3.4	Omkostninger	42
3.4.1	Lægemiddelomkostninger	42
3.4.2	Administrationsomkostninger	44
3.4.3	Monitoreringsomkostninger	44
3.4.4	Bivirkningsomkostninger	45
3.4.5	Efterfølgende behandlinger	46
3.4.6	Patientomkostninger	46
3.4.7	Omkostninger forbundet med FGFR-test.	46



3.5	Opsummering af ændringer fra ansøgers analyse til Medicinrådets hovedanalyse	47
3.6	Resultater.....	48
3.6.1	Resultat af Medicinrådets hovedanalyse.....	48
3.6.2	Medicinrådets følsomhedsanalyser	48
4.	Budgetkonsekvenser.....	53
4.1	Estimat af patientantal og markedsandel	53
4.2	Resultat af budgetkonsekvensanalysen.....	54
5.	Referencer.....	55
6.	Sammensætning af fagudvalg	57
7.	Versionslog.....	58
8.	Bilag	59
8.1	Helbredsrelateret livskvalitet.....	59
8.1.1	Besvarelsesrater for EQ-5D-5L.....	59
8.1.2	Litteraturbaseret disnytte anvendt i den sundhedsøkonomiske analyse.....	60
8.2	Ekstrapolering af OS.....	61
8.3	Ekstrapolering af PFS	62
8.4	Ekstrapolering af TTD	63
8.5	Monitoreringsomkostninger anvendt i ansøgningen	64
8.6	Omkostning forbundet med håndtering af uønskede hændelser – tabel	65
8.7	PSA – parametre	67



Om Medicinrådets anbefalinger

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

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

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

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

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

Forpersonen for fagudvalget fremlægger sammen med sekretariatet rapporten for Rådet.

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

Læs mere om Medicinrådets proces og metode for vurdering af nye lægemidler på www.medicinraadet.dk. Se fagudvalgets sammensætning på side 57.



Begreber og forkortelser

AIP:	Apotekernes indkøbspris
EMA:	Det Europæiske Lægemiddelagentur (<i>European Medicines Agency</i>)
EPAR:	<i>European Public Assessment Report</i>
EV:	Enfortumab vedotin
HR:	<i>Hazard ratio</i>
ICER:	<i>Incremental Cost Effectiveness Ratio</i>
ITT:	<i>Intention-to-treat</i>
OR:	<i>Odds ratio</i>
PICO:	Population, intervention, komparator og effektmål (<i>Population, Intervention, Comparator and Outcome</i>)
PP:	<i>Per Protocol</i>
PSA:	Probabilistisk følsomhedsanalyse
QALY:	<i>Kvalitetsjusteret leveår</i>
RCT:	Randomiseret kontrolleret studie (<i>Randomised Controlled Trial</i>)
RR:	Relativ risiko
SAIP:	Sygehusapotekernes indkøbspris
SMD:	<i>Standardized Mean Difference</i>



1. Baggrund

1.1 Om vurderingen

Medicinrådet har vurderet erdafitinib til behandling af voksne patienter med fremskreden urotelialkræft og specifikke FGFR3-genændringer, som er progredieret efter behandling med en PD-1/-L1-hæmmer.

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

Janssen-Cilag (eget af Johnson & Johnson) fik markedsføringstilladelse til indikationen i Europa den 22. august 2024.

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

1.2 Urotelialkræft

Urotelialkræft er den hyppigst forekommende histologi, der ses hos mere end 90 % af danske patienter med urinvejskræft, som er en fællesbetegnelse for kræft i blære, urinrør eller de øvre urinveje (nyrebækken og urinleder). Medianalderen på tidspunkt for diagnose er ca. 70 år. Omkring 75 % af patienterne er mænd [1]. I Danmark behandles samlet ca. 135 patienter årligt i første linje for fremskreden urotelialkræft, som er defineret ved lokalavanceret (spredning til omkringliggende organer) eller metastatisk (spredning til andre områder i kroppen) sygdom (mUC). I disse stadier betragtes sygdommen som uhelbredelig, og behandlingen har et lindrende og livsforlængende sigte. En del af patienterne har tidligere modtaget kurativ intenderet behandling med efterfølgende progression.

1.2.1 FGFR

Fibroblast vækstfaktor-receptor (FGFR)-familien af transmembrane receptor-kinaser er vigtige for cellefunktioner som proliferation, overlevelse, migration og differentiering. Overudtryk og unormal regulering af FGFR-aktivitet er associeret med udvikling af urotelialkræft [2,3]. Tumorer, der har specifikke ændringer i FGFR-generne, kan være følsomme over for behandling med en FGFR-hæmmer. Forekomsten af FGFR-mutationer og -genfusioner hos patienter med mUC er 15-20 % [4]. Dette bakkes op af THOR C1-studiet, som finder at 16,6 % af de testede patienter har specifikke FGFR3-genændringer [5].



1.3 Erdafitinib

Erdafitinib (Balversa) er en oral pan-FGFR-tyrosinkinasehæmmer. Binding af erdafitinib til FGFR-receptoren resulterer i hæmning af FGFR-signaler, hvilket hæmmer tumorvæksten.

Lægemidlets indikation jf. EMA er:

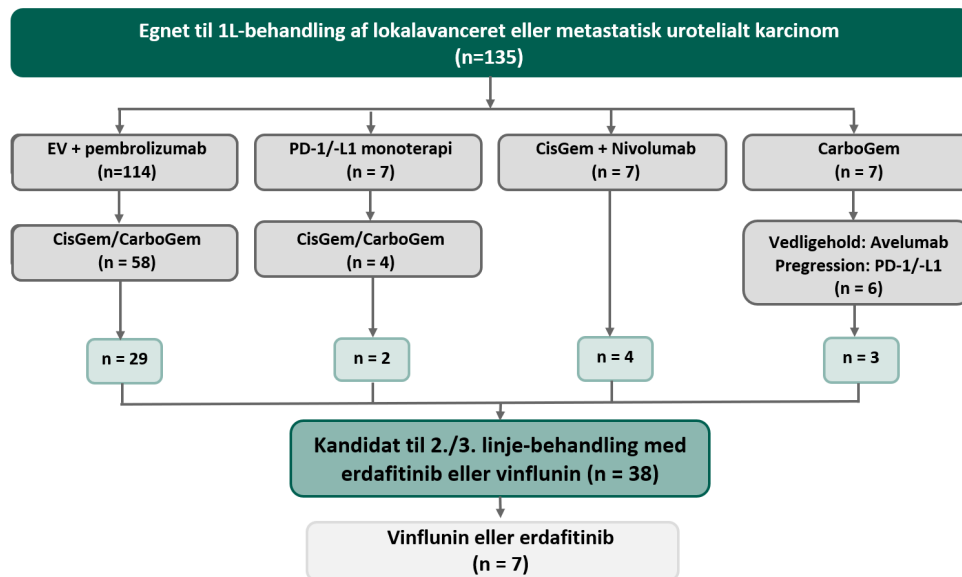
Erdafitinib som monoterapi er indiceret til behandling af voksne patienter med inoperabelt eller metastatisk urotelialt karcinom med specifikke FGFR3 genændringer, som tidligere har fået mindst én behandlingslinje med en PD-1- eller PD-L1-hæmmer i forbindelse med behandling af inoperabel eller metastatisk sygdom.

Den anbefalede startdosis er 8 mg oralt én gang dagligt indtaget som tablet. Serumfosfatniveau skal måles mellem dag 14 og 21. Hvis serumfosfatniveauet er <9,0 mg/dL og der ikke opleves lægemiddelrelateret toksicitet ved behandlingen, skal dosis justeres til 9 mg dagligt. Efter dag 21 må serumfosfatniveauet ikke bruges som grundlag for en beslutning om optitrering. Der behandles indtil sygdomsprogression eller uacceptabel toksicitet.

Erdafitinib har aktuelt ikke markedsføringstilladelse til andre indikationer.

1.4 Nuværende behandling

Figur 1 illustrerer nuværende behandlingspraksis for lokalavanceret eller metastatisk urotelialkræft, som senest er ændret i december 2024, hvor Medicinrådet anbefalede enfortumab vedotin (EV) kombineret med pembrolizumab som førstelinjebehandling til voksne patienter, der er egnede til behandling med immunterapi og platinbaseret kemoterapi [6]. Der findes ikke en behandlingsvejledning fra Medicinrådet på området, men der foreligger [nationale kliniske retningslinjer](#) [7].



Figur 1. Behandling af lokalavanceret eller metastatisk urotelialkræft i dansk klinisk praksis. Såfremt erdafitinib anbefales, vil patienterne blive testet for FGFR-genændringer umiddelbart inden behandling med vinflunin eller erdafitinib.

I december 2024 anbefalede Medicinrådet EV i kombination med pembrolizumab til førstelinjebehandling af voksne patienter med inoperabel eller metastatisk urotelialkræft, der er egnede til platinbaseret kemoterapi. Medicinrådet anslår, at ca. 85 % af de patienter, som er egnede til førstelinjebehandling, vil modtage denne kombinationsbehandling. Ved progression under eller umiddelbart efter EV og pembrolizumab, vil patienterne tilbydes behandling med CisGem (cisplatin-egnede) eller CarboGem (cisplatin-uegnede). Ved progression på platinbaseret kemoterapi blev patienterne indtil december 2024 behandlet med EV eller vinflunin, men da EV nu benyttes i første linje, er udelukkende vinflunin relevant for denne patientgruppe. Medicinrådet anslår, at en mindre gruppe på i alt 15 % vil modtage PD-1/-L1 monoterapi, CisGem i kombination med nivolumab eller CarboGem i første linje (se Figur 1), da de ikke er egnede til at modtage EV og pembrolizumab.

1.4.1 Kandidater til behandling

Jf. indikationen for erdafitinib vil patienter, der har modtaget EV i kombination med pembrolizumab i første linje være kandidater til erdafitinib. Det kliniske studie, der ligger til grund for indikationen af erdafitinib, sammenligner dog alene effekten med kemoterapi (*investigators choice*), som består af enten vinflunin eller docetaxel. Medicinrådet kan derfor kun vurdere effekten af erdafitinib over for en relevant komparator for de patienter, der tidligere er behandlet med både PD-1/-L1-hæmmer og platinbaseret kemoterapi. Det betyder, at nærværende vurdering gælder patienter, der har fået forudgående behandling med PD-1/-L1-hæmmer og platinbaseret kemoterapi, og som har FGFR3-genændringer.



I Danmark er ca. 135 patienter årligt egnede til førstelinjebehandling af lokalavanceret eller metastatisk urotelialkræft. Medicinrådet anslår, at ca. 38 patienter årligt vil have en almentilstand, der tillader yderligere antineoplastisk behandling efter tidligere behandlingslinjer, hvilket for de fleste patienter består af EV og pembrolizumab (85 %) efterfulgt af platinbaseret kemoterapi (se Figur 1).

Foruden forudgående behandling med en PD-1/-L1-hæmmer, forudsætter behandling med erdafitinib specifikke FGFR3-genændringer (se afsnit 1.3). Jf. litteraturen er der en forekomst af FGFR3-mutationer og -genfusioner hos patienter med metastatisk urotelialkræft på ca. 16 % (se afsnit 1.2.1). På baggrund af ovenstående, estimerer Medicinrådet, at ca. 7 patienter årligt vil tilbydes behandling med erdafitinib, såfremt det anbefales af Medicinrådet. Såfremt erdafitinib anbefales, vil patienterne blive testet for FGFR-genændringer umiddelbart inden behandling med vinflunin eller erdafitinib.

Medicinrådet bemærker, at de estimerede patientantal i de respektive behandlingslinjer inkl. antallet af kandidater til erdafitinib er behæftet med usikkerhed. Dette skyldes den nylige ændring i behandlingsalgoritmen fra december 2024, hvilket gør erfaring med behandlingsalgoritmen og dennes betydning for patienternes almentilstand ned igennem behandlingslinjerne sparsom.

2. Effekt og sikkerhed

2.1 Litteratursøgning

Ansøger har ikke foretaget en litteratursøgning, da THOR C1 (NCT03390504) er det eneste studie med en direkte sammenligning af vinflunin og erdafitinib. Ansøger har ikke indsendt datamateriale til vurdering af erdafitinib relativt til platinbaseret kemoterapi.

2.2 Kliniske studier

Medicinrådet har baseret vurderingen af effekt og sikkerhed på kohorte 1 fra THOR-studiet (herefter THOR C1), som undersøger effekten og sikkerheden af erdafitinib vs. kemoterapi (docetaxel eller vinflunin) hos patienter med lokalavanceret eller metastatisk urotelialkræft med ændringer i FGFR3-genet, som tidligere har modtaget behandling med en PD-1/PD-L1-hæmmer [5]. Ansøger har indsendt en post-hoc-analyse, der specifikt undersøger behandlingseffekten i vinflunin-subgruppen fra kemoterapi-gruppen, da denne bedst afspejler dansk klinisk praksis.

2.2.1 THOR C1

THOR C1 er et ublindet fase 3-studie, som blev udført på 121 institutioner i 23 lande eller regioner i Nordamerika, Sydamerika, Europa, Oceanien og Asien. Patienter blev randomiseret i forholdet 1:1 til at modtage 3-ugers behandlingsserier med oral erdafitinib eller behandlerens valg af kemoterapi – enten docetaxel eller vinflunin.



Erdafeitinib-behandling bestod af 8 mg/dag i tabletform, evt. med optitrering til 9 mg på dag 14. Docetaxel og vinflunin blev indgivet intravenøst hver 3. uge i en dosis på henholdsvis 75 mg/m² legemsoverflade over en periode på 1 time og i en dosis på 320 mg/m² legemsoverflade over en periode på 20 minutter. Alle behandlinger fortsatte til sygdomsprogression eller uacceptable bivirkninger. Randomisering blev stratificeret efter ECOG performance-status score (0 eller 1 vs. 2), sygdomsspredning (tilstedeværelse vs. fravær af viscerale metastaser), og geografisk region (Nordamerika vs. Europa vs. resten af verden).

Studiet inkluderede voksne patienter (≥ 18 år) med inoperabel eller metastatisk urotelialkræft og specifikke FGFR3-genændringer samt progression eller recidiv under eller efter tidligere systemisk behandling med en PD-1-/PD-L1-hæmmer og eventuelt platinbaseret kemoterapi. Ydermere skulle patienterne have ECOG performancestatus-score på 0, 1 eller 2 og tilstrækkelig organfunktion. Patienterne måtte ikke have modtaget mere end to tidligere behandlingslinjer. Det primære endepunkt i THOR C1-studiet var samlet overlevelse (OS). Sekundære endepunkter inkluderede progressionsfri overlevelse (PFS), overall respons rate (ORR), sikkerhed og helbredsrelateret livskvalitet. PFS blev vurderet af behandleren vha. RECIST v1.1.

Data fra THOR C1, som indgår i vurderingen, er baseret på den præspecificerede interim-analyse fra 15. januar 2023, hvor den mediane opfølgningstid var 15,9 mdr. I alt 266 patienter indgik (erdafeitinib: n=136; docetaxel: n=82 og vinflunin: n=48). 18 af de 130 patienter i kemoterapi-armen modtog aldrig behandling, hvorimod kun én patient i erdafeitinib-armen frafalder inden behandling. Dette kan skyldes, at studiet er open label, og at patienter falder fra, hvis de randomiseres til komparator. Dette kan bidrage til bias med risiko for, at randomiseringen ikke er opretholdt efter frafald.

Den mediane behandlingstid med erdafeitinib var 146 dage (interval: 5 til 1162 dage) og med kemoterapi 43 dage (interval: 1 til 820 dage). På grund af den signifikant bedre effekt af erdafeitinib sammenlignet med kemoterapi, blev THOR C1 herefter stoppet og patienter behandlet med kemoterapi blev tilladt at overgå til behandling med erdafeitinib. Overkrydsning til behandling med erdafeitinib var ikke tilladt i perioden frem til det anvendte data-cut.

2.3 Population, intervention, komparator og effektmål

Ansøger har fremsendt en ansøgning, hvor erdafeitinib er sammenlignet med to komparatorer; vinflunin og EV. Sammenligningen mellem erdafeitinib og vinflunin er baseret på et head-to-head-studie, THOR C1, hvor komparator-armen består af vinflunin eller docetaxel (*investigators choice*). Sammenligningen af erdafeitinib og EV er baseret på en indirekte analyse, MAIC. Medicinrådet har vurderet, at vinflunin er den mest relevante komparator jf. dansk klinisk praksis. Vurderingen inkl. den sundhedsøkonomiske analyse baseres primært på sammenligningen mellem erdafeitinib og hele intention-to-treat-populationen (ITT: vinflunin eller docetaxel) og inddrager supplerende estimater for vinflunin-subgruppen. EV er ikke benyttet som komparator, da EV tilbydes i første linje jf. afsnit 1.4.



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

	Anvendt i sammenligning af effekt og sikkerhed	Medicinrådets vurdering	Anvendt i sundhedsøkonomisk analyse
Population	Voksne patienter (≥ 18 år) med lokalavanceret eller metastatisk urotelialkræft og FGFR3-genændringer, som er progredieret efter behandling med en PD-1/-L1-hæmmer.	Studiepopulationen svarer ikke til den danske population, idet studiepopulationen har modtaget mindre og anden behandling forud for THOR C1 end i dansk klinisk praksis.	Samme population som i THOR C1
Intervention	Erdaftinib 8 mg én gang dagligt i tabletform, imellem dag 14 og 21 kan evt. optitreres til 9 mg dagligt	Svarer til forventet praksis ved ibrugtagning i Danmark.	Analysen anvender samme dosering som i THOR C1: 8 mg/dag. Doseringen korrigeres jf. den i studiet observerede dosisintensitet.
Komparator	Vinflunin 320 mg/ m ² legemsoverflade i.v. over 20 min. hver 3. uge. Vinflunin er repræsenteret som en subgruppe af ITT-populationen, som er behandlet med docetaxel eller vinflunin. EV 1,25 mg/kg i.v. over 30 min. hver 3. uge.	Vinflunin er benyttet som komparator og repræsenteret ved ITT-populationen fra THOR C1 (vinflunin eller docetaxel) i nærværende vurdering. Supplerende inddrages estimer fra sammenligningen med vinflunin-subgruppen. EV er ikke benyttet som komparator jf. nuværende dansk klinisk praksis.	Analysen anvender kemoterapigruppe (ITT-populationen) som komparator i hovedanalysen. Der er foretaget en følsomhedsanalyse, hvori omkostningseffektivitet estimeres på baggrund af data fra vinflunin-subgruppen
Effekt mål	OS, PFS, ORR, FACT-BI, EQ-5D-5L inkl. VAS, sikkerhed m.fl. (se 2.2.4)	Nærværende vurdering inkluderer OS, PFS, ORR og EQ-5D-5L inkl. VAS samt sikkerhed. Der inddrages primært data for ITT-populationen, som suppleres med data for vinflunin-subgruppen.	Resultater for OS, PFS helbredsrelateret livskvalitet og sikkerhed

2.3.1 Population

Tabel 2 viser baselinekarakteristika for deltagerne i THOR C1.



Tabel 2. Patientkarakteristika for THOR C1

	Erdafitinib (N = 136)	Kemoterapi, docetaxel og vinflunin (N = 130)	Vinflunin (N = 48)
Median alder, år (interval)	66,0 (32; 85)	69,0 (35; 86)	■
Personer ≥ 75 år, n (%)	26 (19,1)	30 (23,1)	■
Mænd, n (%)	96 (70,6)	94 (72,3)	■
Geografisk region, n (%)			
Nordamerika	8 (5,9)	5 (3,8)	■
Vesteuropa	82 (60,3)	80 (61,5)	■
Resten af verden	46 (33,8)	45 (34,6)	■
ECOG-performance- status, n (%)			
0	63 (46,3)	51 (39,2)	■
1	61 (44,9)	66 (50,8)	■
2	12 (8,8)	13 (10,0)	■
Bellmont score, n (%)			
0-1	103 (75,7)	95 (73,1)	■
≥ 2	33 (24,3)	35 (26,9)	■
Personer, som ikke har røget tobak, n (%)	44 (32,4)	47 (36,2)	■
Kendt med tidl. diabetes, n (%)	11 (8,1)	22 (16,9)	■
Primær tumorlokalisering, n (%)			
Øvre urinveje	41 (30,1)	48 (36,9)	■
Blære eller anden lokation	95 (69,9)	82 (63,1)	■
Metastaser, n (%)			
Viscerale metastaser	101 (74,3)	97 (74,6)	■
Levermetastaser	31 (22,8)	38 (29,2)	■
PD-L1 status, lav (CPS < 10), n (%)	89 (92,7)	68 (86,1)	■



	Erdaftinib (N = 136)	Kemoterapi, docetaxel og vinflunin (N = 130)	Vinflunin (N = 48)
FGFR2/3-ændringer, n/total (%)			
Mutationer	108/135 (79,4)	107/129 (82,3)	■
Fusioner	25/135 (18,4)	19/129 (14,6)	■
Mutationer og fusioner	2/135 (1,5)	3/129 (2,3)	■
Histologi ved baseline, n (%)			
Urotelialt karcinom	128 (94,1)	124 (95,4)	■
Urotelialt karcinom med uddifferentiering < 50 %	8 (5,9)	6 (4,6)	■
Tidl. systemisk behandling, n (%)			
1 linje	45 (33,1)	33 (25,4)	■
2 linjer	90 (66,2)	97 (74,6)	■
≥ 3 linjer	1 (0,7)	0	■
Personer uden tidl. platin-baseret kemoterapi, n (%)	14 (10,3)	19 (14,6)	■
Mediantid fra diagnose af fremskreden sygdom til randomisering, mdr. (min.; maks.)	12,9 (0,6; 74,6)	11,7 (1,8; 63,5)	■

Generelt ses der en væsentlig overvægt af mandlige patienter samt tidligere rygere. Der er flere oplysninger, bl.a. rygehistorik og andel af patienter med FGFR-genændringer, som ikke er opgivet for vinflunin-gruppen. Medianalderen og antallet af patienter, som har modtaget mere end én behandlingslinje, er højere i vinflunin-gruppen end i erdaftinib-gruppen. Andelen af patienter med ECOG-performancestatus over 0 er også højere i vinflunin-gruppen end i erdaftinib-gruppen.

Medicinrådets vurdering af population

Vinflunin-gruppens højere medianalder og dårligere performancestatus samt at flere patienter har modtaget mere end én behandlingslinje indikerer, at denne subgruppe er i dårligere almentilstand og tungere behandlet end erdaftinib-gruppen forud for studiet. Medicinrådet vurderer, at dette kan overestimere den relative effekt af erdaftinib sammenlignet med vinflunin. Betragter man hele kemoterapi-gruppen (docetaxel og vinflunin) er forskellen mellem armene ikke markant. Dette, samt det faktum, at man på baggrund af klinisk erfaring forventer, at docetaxel og vinflunin kan ligestilles, betyder, at



Medicinrådet lægger mest vægt på sammenligningen mellem erdafitinib- og kemoterapi-gruppen (ITT-populationen).

Medicinrådet bemærker derudover, at studiepopulationen har modtaget en markant anderledes forbehandling inden studiet sammenlignet med kandidaterne til erdafitinib i dansk klinisk praksis. Der er ingen patienter i studiet, som har modtaget EV og pembrolizumab i første linje, hvilket siden december 2024 har været anbefalet som førstelinjebehandling i Danmark. Derudover vil flere patienter i dansk praksis være behandlet med to behandlingslinjer sammenlignet med studiepopulationen. I dansk klinisk praksis vil man oftest ikke behandle patienter i ECOG-performance status på to eller derover. Medicinrådet vurderer, at disse uoverensstemmelser imellem studiepopulationen og de danske kandidater udgør en usikkerhed for overførbareheden af studiets fund til dansk praksis, men at det er et uundgåeligt vilkår for vurderingen grundet den nylige ændring i førstelinjebehandlingen for patientgruppen.

2.3.2 Intervention

I THOR C1 behandles med 8 mg erdafitinib én gang dagligt i tabletform. Imellem dag 14 og 21 kan dosis evt. optitreres til 9 mg dagligt, hvis serumfosfatniveauet er $<9,0$ mg/dL, og der ikke opleves uacceptable bivirkninger ved behandlingen. Efter dag 21 må serumfosfatniveauet ikke bruges som grundlag for en beslutning om optitrering. Ca. 27 % af patienterne i THOR C1 fik justeret dosis til 9 mg dagligt, og ca. 40 % fik en dosis på under 8 mg dagligt. Andelen af forventede doser erdafitinib, der reelt blev indtaget, sammenlignet med antallet af forventede doser var 82,9 % i THOR C1. Der behandles indtil sygdomsprogression eller forekomst af uacceptable bivirkninger.

Medicinrådets vurdering af intervention

Interventionen svarer til forventet praksis ved ibrugtagning i Danmark.

2.3.3 Komparator

THOR C1 sammenligner erdafitinib med kemoterapi (*investigators choice*), som består af enten vinflunin eller docetaxel. Vinflunin som komparator afspejler bedst dansk klinisk praksis. Docetaxel anvendes ikke til den relevante population i dansk klinisk praksis.

I studiet indgives vinflunin intravenøst i en dosis på 320 mg/m^2 legemsoverflade over 20 minutter hver 3. uge. Ansøger antager at 99,8 % af alle doseringer vinflunin bliver administreret som planlagt.

Medicinrådets vurdering af komparator

Som beskrevet tidligere, har Medicinrådet benyttet vinflunin repræsenteret ved hele kemoterapi-gruppen (docetaxel eller vinflunin, ITT-populationen) som komparator til erdafitinib. Det skyldes:

- I THOR C1 er vinflunin repræsenteret som en subgruppe af ITT-populationen, som har fået vinflunin eller docetaxel. Randomiseringen er foretaget pba. ITT-populationen, hvilket har forårsaget, at vinflunin-populationen er markant



anderledes end erdafitinib-populationen mht. alder, performance status og antal behandlingslinjer forud for studiet (se afsnit 2.3.1).

- Vinflunin og docetaxel er ikke sammenlignet i head-to-head-studier, men på baggrund af klinisk erfaring betragtes docetaxel og vinflunin som klinisk ligeværdige.

Medicinrådet inddrager effektestimater fra vinflunin-populationen supplerende i gennemgangen af klinisk effekt og sikkerhed.

Medicinrådets sundhedsøkonomiske analyse er baseret på effektestimater fra sammenligningen med kemoterapi (ITT-populationen), mens lægemiddelpriserne for vinflunin anvendes. Der præsenteres dog en følsomhedsanalyse, hvor effektestimater for vinflunin-populationen anvendes.

Startdosis for vinflunin i studiet svarer til dansk praksis, dog initieres behandlingen jf. EPAR typisk med en dosis på 280 mg/m², hvis patienten er over 80 år, har fået strålebehandling, er kendt med nyre- eller leversygdom eller har en ECOG-performance status på en eller derover. Medicinrådet justerer således dosisreduktion for vinflunin til 15 % svarende til, at patienterne i gennemsnit modtager en dosis på 272 mg/m² legemsoverflade (se afsnit 3.4.1). Det vurderes, at komparatorgruppen i studiet af denne grund kan være mere påvirket af bivirkninger og muligvis opnå større effekt end forventet i dansk praksis.

2.3.4 Effektmål

Virksomheden har indsendt data for følgende effektmål: OS, PFS og ORR. Virksomheden har desuden indsendt data for helbredsrelateret livskvalitet (HRQoL) og sikkerhed, herunder antal patienter med ≥ 1 uønsket hændelse (i alt, alvorlige og grad ≥ 3).

Medicinrådets vurdering af effektmål

Medicinrådet vurderer, at ansøger har inkluderet relevante effektmål for vurderingen af en livsforlængende kræftbehandling. Medicinrådet medtager i sin vurdering data for OS, PFS, ORR, helbredsrelateret livskvalitet (EQ-5D-5L inkl. VAS) samt data vedrørende sikkerhed.

2.4 Sammenligning af effekt

2.4.1 Analysemetode for sammenligning af effekt

Ansøgers valg af analysemetode

Ansøger har inkluderet resultater fra den direkte sammenligning i THOR C1. Analysen af primære og sekundære effektmål er foretaget for patienterne i erdafitinib (n=136) sammenlignet med kemoterapi-armen (ITT-populationen, docetaxel og vinflunin, N=130) og vinflunin-armen (n=48). Analysen af sikkerhedsmål inkluderer patienter, som har modtaget mindst én dosis af den behandling, de blev randomiseret til (n = 247).



Medicinrådets vurdering af analysemetode

Medicinrådet vurderer, at den direkte sammenligning i THOR C1 kan ligge til grund for vurderingen.

2.4.2 Oversigt over effektestimater

I det følgende præsenteres effektestimater for både erdafitinib-populationen, ITT-populationen og vinflunin-subgruppen. Tabel 3 viser centrale resultater vedrørende effekt og sikkerhed.

Tabel 3. Oversigt over mest centrale resultater fra THOR C1

Effektmål	Erdafitinib N = 136	Kemoterapi (ITT) N = 130	Resultat (erdafitinib vs. kemo)	Vinflunin N = 48	Resultat (erdafitinib vs. vinflunin)
OS, median og HR (95 % CI)	12,06 mdr. (10,28; 16,36)	7,79 mdr. (6,54; 11,07)	HR: 0,64 (0,47; 0,88)		HR: 0,54 (0,36; 0,81)
PFS, median og HR (95 % CI)	5,55 mdr. (4,40; 5,65)	2,73 mdr. (1,81; 3,68)	HR: 0,58 (0,44; 0,77)		HR: 0,64 (0,44; 0,9)
ORR, rate og RR (95 % CI)	62 (45,6%)	15 (11,5%)	RR: 3,94 (2,37; 6,57)		RR: 3,13 (1,54; 6,35)
Sikkerhed	N = 135	N = 112	N = 43		
Antal og andel af patienter med ≥ 1 uønsket hændelse af grad ≥ 3, n (%)	85 (63,0 %)	72 (64,3 %)			
Antal og andel af patienter med ≥ 1 alvorlig uønsket hændelse*, n (%)	56 (41,5 %)	47 (42,0 %)			

2.4.3 Overlevelse (OS)

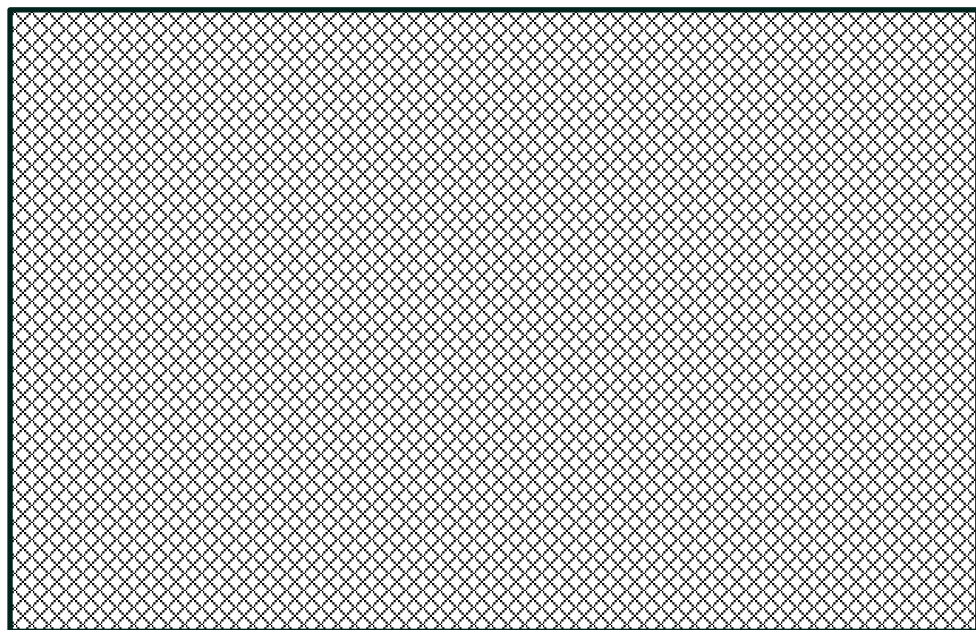
Efter en median opfølgning på 15,9 mdr. var 155 dødsfald blevet registreret (77 i interventionsarmen og 78 i komparatorarmen). Patienter, der fik erdafitinib, havde en længere median OS og en signifikant lavere risiko for død (HR = 0,64; 95 % CI: 0,47; 0,88) sammenlignet med den samlede gruppe af patienter randomiseret til kemoterapi (ITT-populationen) (se Tabel 4). Tilsvarende var tilfældet, når erdafitinib blev sammenlignet med subgruppen, som modtog vinflunin: Patienter, der fik erdafitinib, havde en median OS på 12,06 mdr. (95 % CI: 10,28; 16,36) sammenlignet med mdr. (95 % CI:



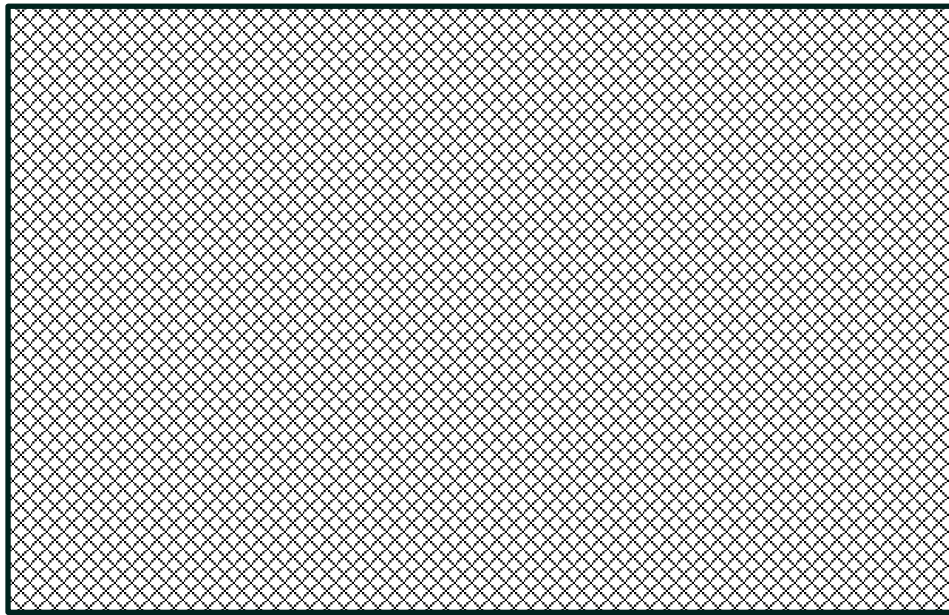
██████████) for vinflunin-gruppen. Kaplan-Meier-kurver for kemoterapi og vinflunin kan ses i henholdsvis Figur 2 og Figur 3.

Tabel 4. OS-resultater fra THOR C1

	Erdafitinib N = 136	Kemoterapi N = 130	Vinflunin N = 48
OS median, mdr. (95 % CI)	12,06 (10,28; 16,36)	7,79 (6,54; 11,07)	██████████
6 mdr. overlevelsesrate (95 % CI)	0,85 (0,77; 0,90)	0,66 (0,56; 0,74)	██████████
12 mdr. overlevelsesrate (95 % CI)	0,51 (0,41; 0,60)	0,38 (0,28; 0,47)	██████████
24 mdr. overlevelsesrate (95 % CI)	0,26 (0,17; 0,36)	0,20 (0,11; 0,31)	██████████
HR (95 % CI)		0,64 (0,47; 0,88)	0,54 (0,36; 0,81)



Figur 2. Kaplan-Meier-plot for OS i ITT-populationen fra THOR C1



Figur 3. Kaplan-Meier-plot for OS i subgruppen af patienter behandlet med vinflunin fra THOR C1

Medicinrådets vurdering af samlet overlevelse

Data fra ITT-populationen i THOR C1 viser, at patienter, der har modtaget behandling med erdafitinib, lever længere end patienter, der behandles med kemoterapi (HR = 0,64; [0,47; 0,88]). I sammenligning specifikt med vinflunin ses en tilsvarende HR på 0,54 [0,36; 0,81].

Ekstrapolering af samlet overlevelse til brug i den sundhedsøkonomiske analyse

For at estimere de samlede forventede sundhedsgevinster og omkostninger forbundet med at anvende erdafitinib sammenlignet med vinflunin er det nødvendigt at ekstrapolere de observerede OS-data fra THOR C1, da opfølgningen i studiet er kortere end den anvendte tidshorisont.

Ansøger vurderer, på baggrund af visuel inspektion af Schoenfeld-residualerne og kumulative hazard-plots, at der ikke er proportionale hazards mellem behandlingsarmene og modellerer derfor OS-kurverne med separate (uafhængige) fittede modeller.

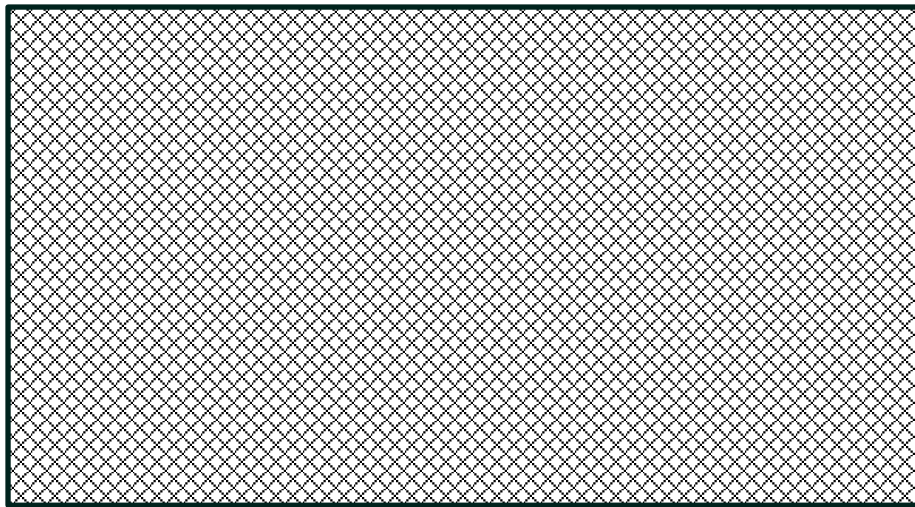
Til at ekstrapolere det observerede OS-data for erdafitinib og vinflunin-subgruppen har ansøger testet 7 standardparametriske modeller. På baggrund af statistisk fit og visuel inspektion af de ekstrapolerede kurver samt udglattede hazard-funktioner, vælger ansøger at anvende en log-logistisk fordeling til at ekstrapolere OS-data for erdafitinib og en eksponentiel fordeling til at ekstrapolere OS-data for vinflunin.

Medicinrådets vurdering af ekstrapolerede data for samlet overlevelse

Medicinrådet vurderer, at der for ekstrapolering af OS-data i erdafitinib-armen (se Figur 4) er flere af de parametriske modeller, der er for optimistiske og ikke klinisk plausible. Eksponentiel, log-normal, log-logistisk og generaliseret gamma-fordelingerne estimerer en 5 års OS-rate på 4 -6 %, hvoraf log-normal og log-logistisk desuden resulterer i en 10

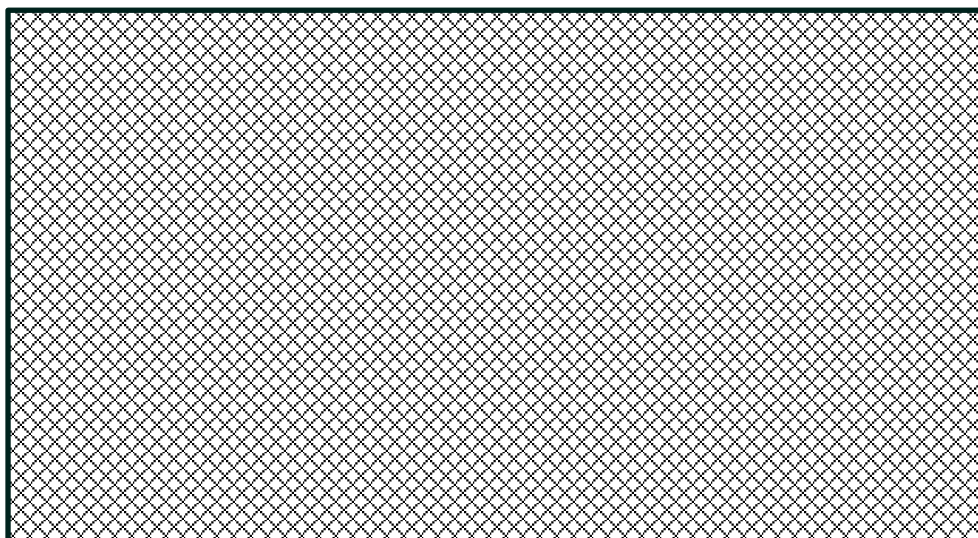


års OS-rate på hhv. 1 % og 2 %, hvilket Medicinrådet vurderer er urealistisk, da det ikke forventes, at der er nogen, der lever så længe. De resterende parametriske fordelinger resulterer i en 5 års OS-rate på ca. 1 %, hvilket vurderes til et være mere realistisk. På baggrund af dette ekstrapoleres OS-data for erdafitinib-armen med Weibull-fordelingen i Medicinrådets hovedanalyse, idet Weibull er den af de tre plausible fordelinger, der har det bedste statistisk fit på det observerede data. Medicinrådet undersøger betydningen af at ekstrapolere OS for erdafitinib-armen med en log-logistisk-fordeling i en følsomhedsanalyse, idet log-logistisk har det bedste statistiske fit på tværs af alle fordelingerne.



Figur 4. De mulige kurver for OS for erdafitinib – data fra THOR C1

Jf. afsnit 2.3.3 anvender Medicinrådet OS-data fra hele ITT-populationen i THOR C1 til at ekstrapolere OS-kurverne for komparator-armen i stedet for kun at anvende data fra subgruppen af patienter, som modtog vinflunin. Til ekstrapolering af OS-data for komparator-armen vurderes alle parametriske fordelinger at have et rimeligt statistisk fit, se Figur 5 og bilag 5.2. Den eksponentielle fordeling har det bedste statistiske fit og resulterer i en 5 års OS-rate på 1 %, hvilket er klinisk plausibelt og i overensstemmelse med tidligere vurderinger [8].



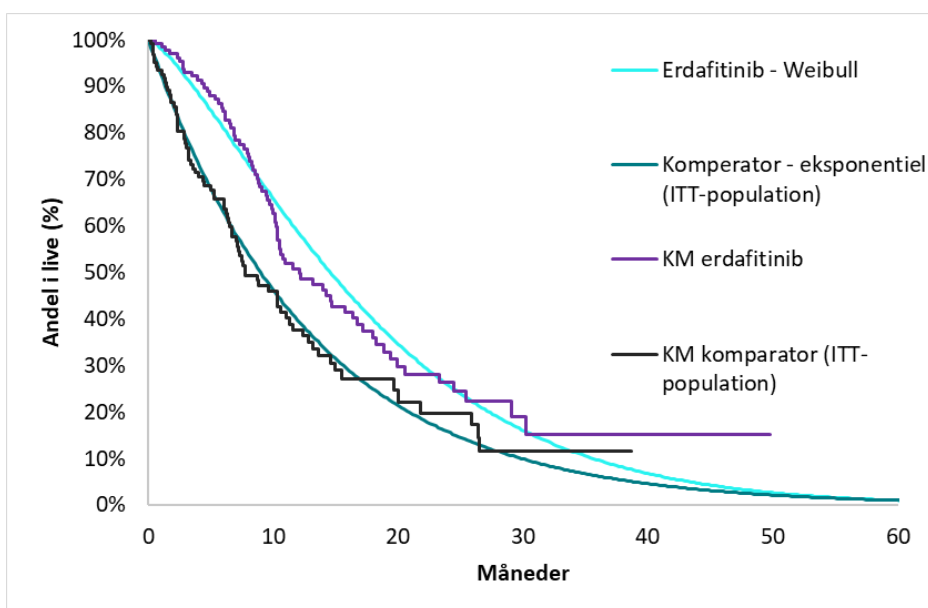
Figur 5. Overblik over ekstrapolerede OS-kurve for ITT-komparator

Medicinerådet udfører desuden en følsomhedsanalyse, hvor OS-data for subgruppen, som modtog vinflunin, anvendes. Tilsvarende OS-data for ITT-populationen subgruppen vurderes alle parametriske fordelinger at have et rimeligt statistisk fit. I følsomhedsanalysen anvendes Weibull fordelingen, da denne har det næstbedste statistiske fit til det observerede data og resulterer i en 5-års OS-rate på 1 %, svarende til Medicinerådets hovedanalyse.

Tabel 5. Estimerede OS-rater ved udvalgte tidspunkter og gennemsnitlige OS, Medicinerådet hovedanalyse, ikke diskonterede tal

Kilde	1 år	2 år	3 år	4 år	5 år	Gns. OS
Erdaftinib – Weibull	59 %	25 %	10 %	3 %	1 %	17,6 mdr.
Erdaftinib – Log-logistisk*	55 %	24 %	13 %	8 %	5 %	21,2 mdr.
Komparator - eksponentiel (ITT-populationen)	■	■	■	■	■	■
Komparator – Weibull (vinflunin subgruppen)*	■	■	■	■	■	■

*Følsomhedsanalyse.



Figur 6. De anvendte kurver for OS i Medicinrådets hovedanalyse – data fra THOR C1

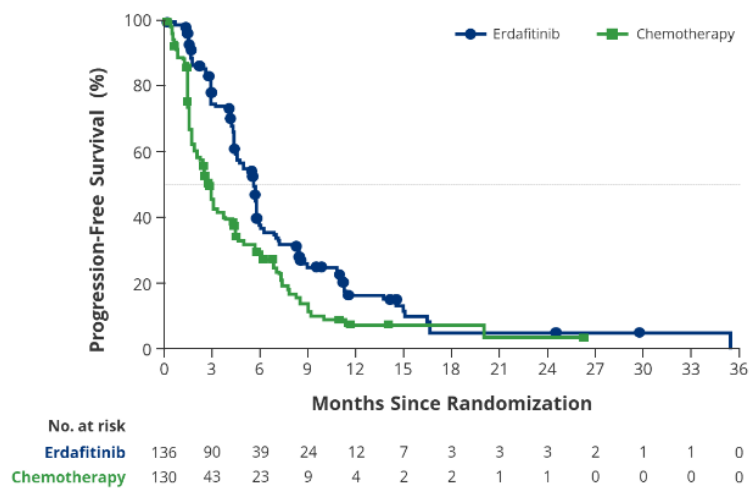
2.4.4 Progressionsfri overlevelse (PFS)

PFS defineres i THOR C1 som tiden fra randomisering til første dokumentation af progression i henhold til Response Evaluation Criteria in Solid Tumors (RECIST) v. 1.1 eller død uanset årsag.

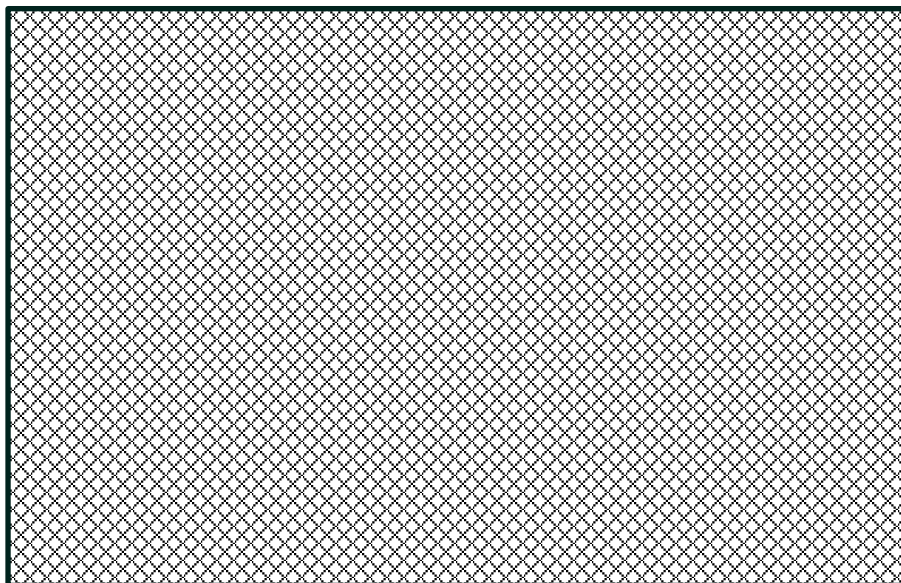
I erdafitinib-armen var der 101 hændelser (progression eller død) i opfølgningsperioden sammenlignet med 90 hændelser i kemoterapi-armen. Tilsvarende data for median OS, blev der også observeret numerisk længere median PFS for patienter behandlet med erdafitinib (5,55 mdr.; 95 % CI: 4,40; 5,65) sammenlignet med kemoterapi (2,73 mdr.; 95 % CI: 1,81; 3,68), se Tabel 6. Median PFS for patienter behandlet med vinflunin er [REDACTED] mdr. (95 % CI: [REDACTED]). Kaplan-Meier-kurver for kemoterapi og vinflunin kan ses i henholdsvis Figur 7 og Figur 8.

Tabel 6. PFS-resultater fra THOR C1

	Erdafitinib N = 136	Kemoterapi N = 130	Vinflunin N = 48
PFS median, mdr. (95 % CI)	5,55 (4,40; 5,65)	2,73 (1,81; 3,68)	[REDACTED]
6 mdr. PFS-rate (95 % CI)	0,37 (0,28; 0,46)	0,27 (0,19; 0,37)	[REDACTED]
12 mdr. PFS-rate (95 % CI)	0,17 (0,10; 0,25)	0,08 (0,03; 0,15)	[REDACTED]
24 mdr. PFS-rate (95 % CI)	0,05 (0,01; 0,12)	0,04 (0,00; 0,13)	[REDACTED]
HR (95 % CI)		0,58 (0,44; 0,78)	0,64 (0,44; 0,93)



Figur 7. Kaplan-Meier for PFS i THOR C1, erdafitinib vs. ITT-populationen (15,9 måneders median opfølgning)



Figur 8. Kaplan-Meier for PFS i THOR C1, erdafitinib vs. vinflunin (15,9 måneders median opfølgning)

Medicinrådets vurdering af progressionsfri overlevelse

Data fra THOR C1 viser, at behandling med erdafitinib udsætter sygdomsprogression i længere tid end behandling med kemoterapi (HR = 0,58 [0,44; 0,78]). I sammenligning specifikt med vinflunin ses samme tendens (HR = 0,64 [0,44; 0,93]).



Ekstrapolering af progressionsfri overlevelse til brug i den sundhedsøkonomiske analyse

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

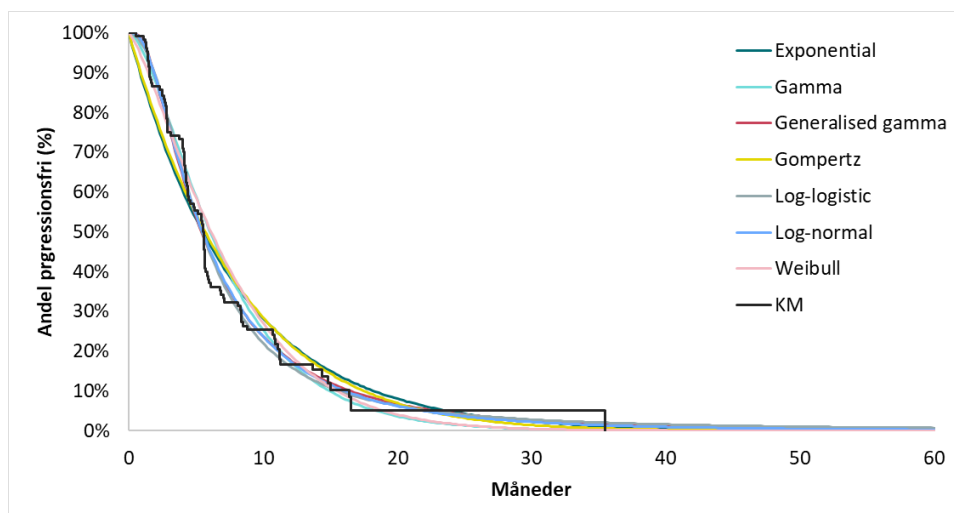
Ansøger vurderer, på baggrund af visuel inspektion af Schoenfeld-residualerne og kumulative hazard-plots, at der ikke er proportionale hazards mellem behandlingsarmene og modellerer derfor PFS-kurverne for erdafitinib og vinflunin med separate modeller.

For at ekstrapolere det observerede PFS-data for erdafitinib og vinflunin-armene har ansøger testet 7 standard parametriske modeller. På baggrund af statistisk fit og visuel inspektion af de ekstrapolerede kurver samt udglattede hazard-funktioner, vælger ansøger at anvende en log-normal-fordeling til at ekstrapolere PFS-data for erdafitinib. Tilsvarende for vinflunin-armen vælger ansøger, på baggrund af statistisk fit og visuel inspektion, en log-normal fordeling til at ekstrapolere PFS-data.

Medicinrådets vurdering af ekstrapolerede data for progressionsfri overlevelse

Data for PFS for både erdafitinib og komparator er modent. Derfor har valget af parametrisk funktion blot en lille betydning for den samlede omkostningseffektivitet.

De 7 parametriske fordelinger fremgår af Figur 9 og heraf har log-normal og log-logistisk de bedste statistiske fit til det observerede PFS-data for erdafitinib. Medicinrådet anvender den log-logistiske fordeling i hovedanalysen, idet denne fordeling er den eneste fordeling med rimeligt statistisk fit, der estimerer en 5-års PFS-rate på 1 %, hvilket er i overensstemmelse med forventningerne om, at meget få patienter kan være progressionsfri efter 5 år. Medicinrådet udfører desuden en følsomhedsanalyse, hvor PFS-data for erdafitinib er ekstrapoleret med log-normal som parametrisk funktion, da Medicinrådet vurderer, at dette også er et realistisk scenarie.

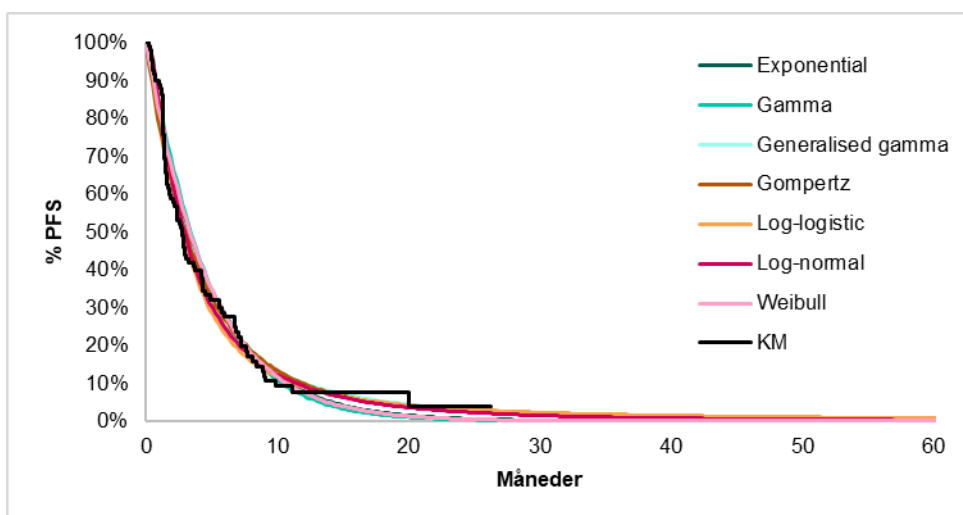


Figur 9. De mulige kurver for PFS for erdafitinib – data fra THOR C1

Jf. afsnit 2.3.3 anvender Medicinrådet PFS-data fra hele ITT-populationen i THOR C1 til at ekstrapolere PFS-kurverne for komparator-armen i stedet for kun at anvende data fra



subgruppen af patienter, som modtog vinflunin. Til ekstrapolering af PFS-data for komparator-armen vurderes log-normal, log-logistisk og generaliseret gammafordelingerne at have et rimeligt statistisk fit, se Figur 10 og bilag 5.3. Medicinrådet anvender den log-logistisk fordeling, der har det næstbedste statistiske fit og resulterer i en 5 års PFS-rate på 0 % og en gennemsnitlig PFS på 5,7 mdr. hvilket vurderes klinisk plausibelt og i overensstemmelse med tidligere vurderinger [8].



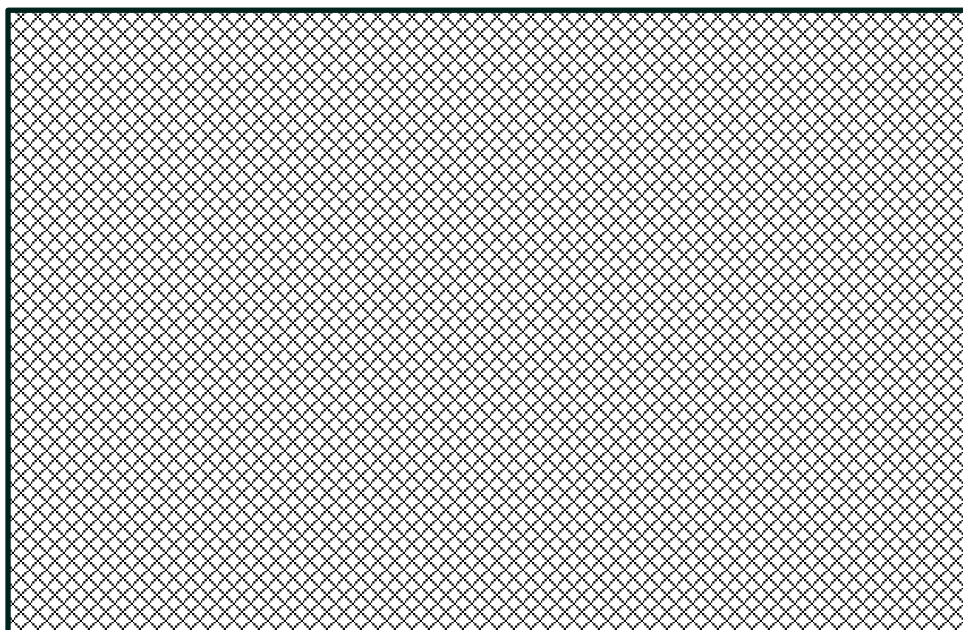
Figur 10. Overblik over ekstrapolerede PFS-kurve for ITT-komparator

Medicinrådet udfører desuden en følsomhedsanalyse, hvor PFS-data for komparator-armen baseret på subgruppe analysen. For PFS-data for vinflunin-subgruppen vurderes alle parametriske fordelinger at have et rimeligt statistisk fit. I følsomhedsanalysen anvendes log-normalfordelingen der har det bedste statistiske fit og resulterer i en 5 års PFS-rate på 0 % og en gennemsnitlig PFS på 5,7 mdr.

Tabel 7. Estimerede PFS-rater ved udvalgte tidspunkter og gennemsnitlige PFS, Medicinrådets hovedanalyse, ikke diskonterede tal

Kilde	1 år	2 år	3 år	4 år	5 år	Gns. PFS
Erdaftinib – log-logistisk	16 %	4 %	2 %	1 %	1 %	8,2 mdr.
Erdaftinib – log-normal*	18 %	4 %	1 %	0 %	0 %	7,8 mdr.
Komparator – log-logistisk (ITT-populationen)						
Komparator – log-normal (vinflunin subgruppen)*						

* Følsomhedsanalyse.



Figur 11. De anvendte kurver for PFS i Medicinrådets hovedanalyse - data fra THOR C1

2.4.5 Objektiv responsrate (ORR)

Objektiv responsrate (ORR) er defineret som andelen af patienter, som opnår partiel eller komplet respons på behandlingen evalueret vha. RESIST v1.1. ORR anvendes til belysning af behandlingsrespons og afspejler interventionens umiddelbare antineoplastiske potentiale. Hos patienter med gener fra deres primære tumorer eller fra metastaser kan et komplet eller partielt respons være symptomlindrende.

ORR-resultater fra THOR C1 kan ses i Tabel 8. Den objektive responsrate er 45,6 %; 11,5 % og ■■■ % for henholdsvis erdafitinib-, kemoterapi- og vinfluningruppen. Der er mange patienter fra kemoterapi-gruppen inkl. vinflunin-gruppen, som ikke kan evalueres (~30 % vs. 7 % for erdafitinib).

Tabel 8. ORR-resultater fra THOR C1

	Erdafitinib N = 136	Kemoterapi N = 130	Vinflunin N = 48
Bedste objektive responsrate, n (%)			
Komplet respons (CR)	9 (6,6 %)	1 (0,8 %)	■■■
Partiel respons (PR)	53 (39,0 %)	14 (10,8 %)	■■■
Stabil sygdom	50 (36,8 %)	41 (31,5 %)	■■■
Progressiv sygdom	14 (10,3 %)	31 (23,8 %)	■■■
Ikke evaluerbar	10 (7,4 %)	43 (33,1 %)	■■■
Objektiv responsrate (CR + PR), n (%)	62 (45,6 %)	15 (11,5 %)	■■■
Relativ risiko (95 % CI)		3,94 (2,37; 6,57)	3,13 (1,54; 6,35)



Medicinrådets vurdering af ORR

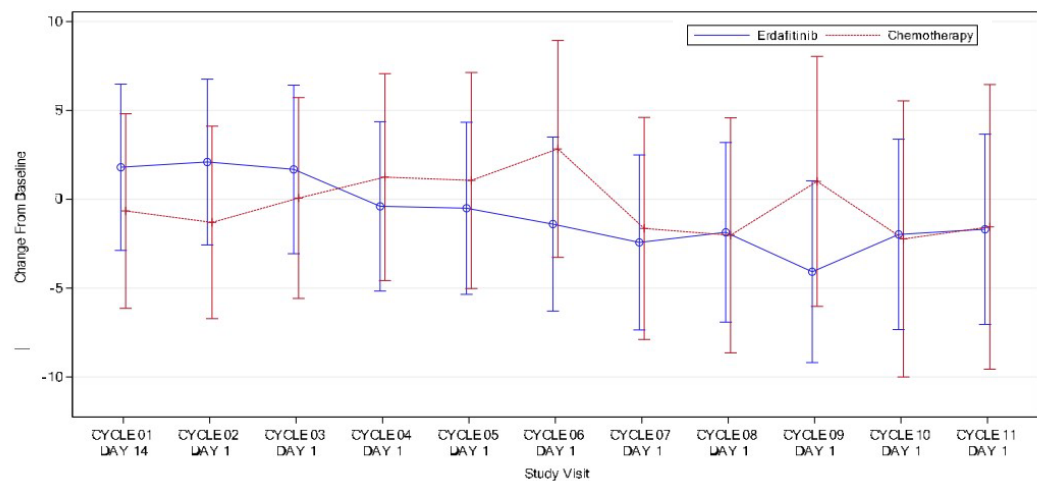
Medicinrådet vurderer, at flere patienter responderer på erdafitinib (45,6 %) sammenlignet med kemoterapi (11,5 %) inkl. vinflunin (■ %). De mange patienter, som ikke har været evaluerbare i kemoterapi-gruppen (inkl. vinflunin), gør det svært at fortolke resultaterne, da denne gruppe af patienter potentielt ville kunne ændre på konklusionen af responsraten. Medicinrådet vurderer dog med afsæt i klinisk erfaring og et studie af Powles et al. [9], at responsraten for vinflunin på ■ % er sammenlignelig med tidligere erfaringer, og resultatet vurderes derfor at være troværdigt på trods af de manglende data.

2.4.6 Livskvalitet målt ved EQ-5D-5L

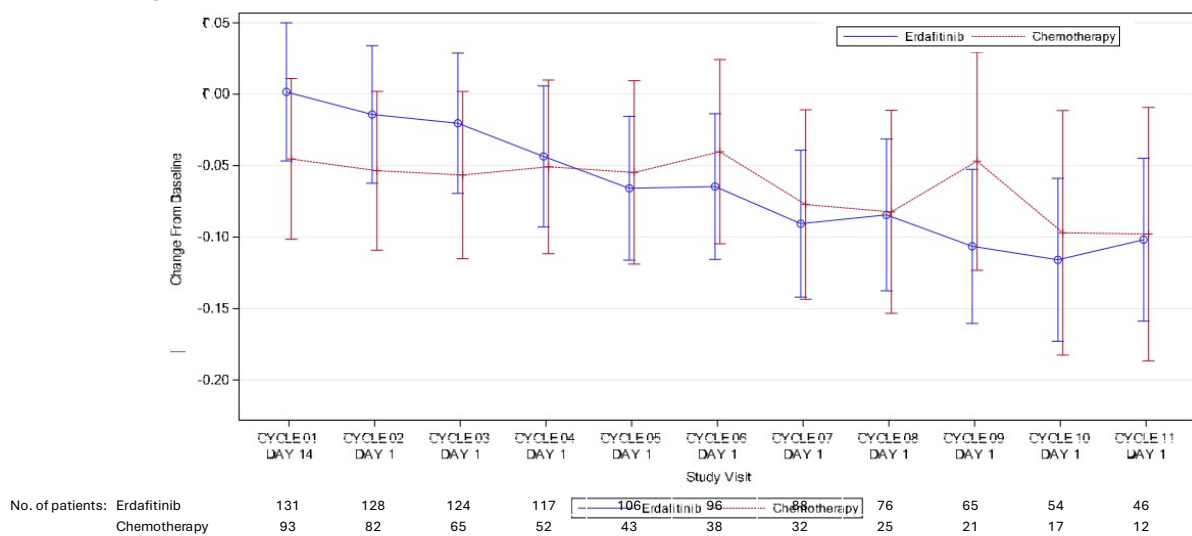
Patienternes helbredsrelaterede livskvalitet blev målt med EQ-5D-5L inkl. EQ-VAS, FACT-BI og *Patient-Global Impression of Severity* (PGIS). Medicinrådet gennemgår kun EQ-5D-5L inkl. EQ-VAS i nærværende vurdering, da det blev vurderet, at resultaterne fra FACT-BI ikke var nævneværdigt forskellige fra EQ-5D-5L.

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

I THOR C1 udfyldte patienterne EQ-5D-5L-spørgeskemaerne før nogen anden procedure på dag 1 og dag 14 i cyklus 1 og derefter på dag 1 i de efterfølgende 21-dages studiecyklusser indtil behandlingens afslutning. Der blev ikke udført imputering i tilfælde af manglende spørgeskemaer (dvs. spørgeskemaer, der var forventet, men ikke udfyldt af patienter, der stadig var i risiko ved en planlagt vurderingstid). Figur 12 og Figur 13 viser resultater for henholdsvis EQ-VAS og EQ-5D-5L (*health utility index score*) i perioden fra cyklus 1, dag 14 til cyklus 11, dag 1. Grafen præsenterer ændring i score fra cyklus 1, dag 1. Der er et begrænset antal patienter tilbage i cyklus 11, særligt i kemoterapi-gruppen.



Figur 12. Resultater af EQ-VAS (ændring fra cyklus 1, dag 1) for erdafitinib- og kemoterapi-gruppen i perioden fra cyklus 1, dag 14 til cyklus 11, dag 1. Antallet af patienter fremgår nederst i figuren.



Figur 13. Resultater af EQ-5D-5L (ændring fra cyklus 1, dag 1) for erdafitinib- og kemoterapi-gruppen i perioden fra cyklus 1, dag 14 til cyklus 11, dag 1. Antallet af patienter fremgår nederst i figuren.

Andelen af udfyldte besvarelser var nogenlunde sammenlignelig på tværs af behandlingsarme; ca. 85 %, 80 % og 85 % besvarede EQ-5D-5L-spørgeskemaet ved hhv. cyklus 1, dag 1; cyklus 5 og cyklus 11.

Numerisk sås aftagende helbredsrelateret livskvalitet efter påbegyndelse af behandling for både erdafitinib- og kemoterapi-gruppen. Ansøger har ikke leveret data for subgruppen, der har modtaget vinflunin-behandling.

Medicinrådets vurdering af EQ-5D-5L inkl. VAS

Medicinrådet vurderer, at der er et sparsomt grundlag for at vurdere, hvordan erdafitinib påvirker patienternes livskvalitet set i forhold til behandling med komparatorarm.



Medicinrådet bemærker, at der er tale om en ældre patientgruppe, som har været igennem en eller to tidligere systemiske onkologiske behandlinger, og som forventes at have en lavere helbredsrelateret livskvalitet end den generelle befolkning. Overordnet indikerer data generelt aftagende livskvalitet, uanset behandling. Medicinrådet vurderer, at dette er plausibelt, idet livskvaliteten må forventes at falde i takt med progression af sygdommen. Dette forventes også at gøre sig gældende for den danske patientpopulation.

I THOR C1 kunne ikke påvises klinisk relevant forskel på helbredsrelateret livskvalitet hos patienter behandlet med erdafitinib sammenlignet med patienter behandlet med kemoterapi.

2.5 Sammenligning af sikkerhed

Resultater for sikkerhed er baseret på data fra THOR C1 for den del af populationen, som modtog min. 1 dosis af intervention eller komparator. I erdafitinib-gruppen var der 135 patienter og i kemoterapi-gruppen i alt 112, hvoraf 43 fik vinflunin. Median tid i behandling var 146 dage (interval: 5 til 1162 dage) i erdafitinib-gruppen og 43 dage (interval: 1 til 820 dage) i kemoterapi-gruppen.

I Tabel 9 ses andelen med hhv. uønskede hændelser, alvorlige uønskede hændelser, grad ≥ 3 uønskede hændelser samt andelen, der dosisreduceres og ophører med behandling grundet uønskede hændelser. De fleste oplysninger er ikke tilgængelige for vinflunin-subgruppen.

Tabel 9. Overblik over sikkerhedshændelser i THOR C1

	Erdafitinib (N = 135)	Vinflunin (N = 43)	Kemoterapi (N = 112)
Antal og andel af patienter, som har haft ≥ 1 uønsket hændelse, n (%)	133 (98,5 %)		109 (97,3 %)
Antal og andel af patienter med ≥ 1 alvorlig uønsket hændelse*, n (%)	56 (41,5 %)	N/A	47 (42,0 %)
Antal og andel af patienter med ≥ 1 uønsket hændelse af grad ≥ 3 , n (%)	85 (63,0 %)		72 (64,3 %)
Antal og andel af patienter, som har fået dosisreduktion, n (%)	93 (68,9 %)	N/A	27 (24,1 %)
Antal og andel af patienter, som ophørte behandling uafhængig af årsag, n (%)	106 (78,5 %)	N/A	102 (91,1 %)



	Erdaftinib (N = 135)	Vinflunin (N = 43)	Kemoterapi (N = 112)
Antal og andel af patienter, som ophørte behandling pga. uønskede hændelser, n (%)	19 (14,1 %)	N/A	20 (17,9 %)

Andelen af patienter, som har haft én eller flere uønskede hændelser, var ens på tværs af behandlingsgrupperne. Andelen med uønskede hændelser af grad 3 eller derover var derimod lidt højere for vinflunin-subgruppen. Flere patienter behandlet med erdaftinib blev dosisreduceret.

I Tabel 10 og Tabel 11 præsenteres henholdsvis uønskede hændelser af grad 3 eller derover og alvorlige uønskede hændelser, som forekom hos mere end 5 % af patienterne i THOR C1.

Tabel 10. Uønskede hændelser af ≥ grad 3 opstået hos mere end 5 % af patienterne i THOR C1

Hændelse	Erdaftinib (N = 135)	Vinflunin (N = 43)
Plantar-palmar erytrodysæstesi (føleforstyrrelse i håndflader og på fodsåler)	9,63 %	0,00 %
Betændelse i munden	8,15 %	4,65 %
Anæmi	7,41 %	13,95 %
Hyponatriæmi	7,41 %	4,65 %
Onykolyse (negleproblemer)	5,93 %	0,00 %
Hyperfosfatæmi	5,19 %	0,00 %
Neutropeni	0,00 %	16,28 %

Tabel 11. Alvorlige uønskede hændelser med en forekomst på over 5 % i THOR C1

Alvorlige hændelser	Erdaftinib (N = 135)	Kemoterapi (N = 112)
Febril neutropeni, n (%)	0	7 (6,3 %)

Medicinrådets vurdering af sikkerhed

I den kvantitative resultatgennemgang har Medicinrådet lagt vægt på forekomst af uønskede hændelser inkl. hændelser af grad 3 eller derover og alvorlige uønskede hændelser samt andel, som har fået reduceret dosis.



Der ses lige mange hændelser af enhver grad på tværs af behandlingsgrupperne, men numerisk færre hændelser grad ≥ 3 og alvorlige uønskede hændelser ved behandling med erdafitinib sammenlignet med vinflunin. Der er ikke rapporteret nogen alvorlige uønskede hændelser med en forekomst i mere end 5 % af patienterne behandlet med erdafitinib.

Der er begrænset information vedr. karakteren af uønskede hændelser af vinflunin fra THOR C1. I dansk klinisk praksis observeres typisk obstipation, mavesmerter, betændelse i mundslimhinden, alopecia og alvorlige knoglemarvsrelaterede hændelser (bl.a. neutropeni og anæmi). Selvom hovedparten af disse uønskede hændelser er af mildere karakter, er de generende for patientens dagligdag. Bivirkningerne ved vinflunin er forbigående og optræder kun i forbindelse med behandlingen ved hver cyklus hver 3. uge. Bivirkningerne ved erdafitinib må derimod forventes at være længerevarende med daglig forekomst.

Medicinrådet bemærker, at den mediane behandlingstid for kemoterapi-gruppen svarer til ca. 2 behandlingscykler, hvilket er meget kort sammenlignet med erfaringerne fra dansk klinisk praksis, hvor ca. 70 % behandles med min. 3 cykler af vinflunin. Det kan evt. skyldes, at vinflunin-dosis er højere i studiet end i dansk praksis (se afsnit 2.3.3), hvilket kan betyde, at flere patienterne ophører behandlingen pga. uacceptable bivirkninger. En anden mulig årsag kan være, at man i studiet evaluerede billeddiagnostisk hver 6. uge (2 behandlingscykler) mod dansk klinisk praksis, hvor der evalueres diagnostisk hver 9. uge (3 behandlingscykler).

Flere har fået dosisreduktion i erdafitinib-gruppen sammenlignet med vinflunin-gruppen. Det kan skyldes, at der er mange uønskede hændelser og en prædefineret algoritme for dosisreduktion [10], men det kan også påvirkes af den markant længere behandlingstid for erdafitinib-gruppen sammenlignet med kemoterapi-gruppen.

Medicinrådet vurderer, at der ikke er markant forskel på sikkerheden samlet set ved behandling med erdafitinib sammenlignet med kemoterapi, men at der er stor forskel mellem bivirkningsprofilerne. Erdafitinib var især forbundet med diarré, øjenproblemer, smagspåvirkning samt gener med slimhinder, negle og hud. Kemoterapi medførte derimod forbigående gastrointestinale og knoglemarvsrelaterede bivirkninger.

2.6 Usikkerheder i datagrundlaget for klinisk effekt og sikkerhed

Der er flere forhold, som bidrager til usikkerhed i datagrundlaget for denne vurdering af erdafitinib. De to væsentligste kilder til usikkerhed er som følger:

Den foranderlige behandlingsalgoritme betyder, at klinikken har begrænset erfaring med nuværende standardbehandling og hvordan det påvirker populationen, som kandiderer til erdafitinib, såfremt denne behandling anbefales. Det betyder også, at der er større usikkerhed omkring det forventede patientantal. Ydermere bidrager den uoverensstemmelse, der er vedr. forbehandlingen inden behandling med erdafitinib eller



kemoterapi for studie-populationen sammenlignet med den danske population, til usikkerhed omkring overførbareheden af estimaterne fra studiet til dansk klinisk praksis.

Studiets "open label"-design bidrager til usikkerhed i datagrundlaget. Det er velkendt, at patienter, der randomiseres til komparator-armen, oftere frafalder inden behandling, hvilket er i overensstemmelse med, at der i THOR C1 er observeret et stort frafald i komparator-armen sammenlignet med erdafitinib-armen. Dette frafald kan give anledning til bias, hvilket kan betyde, at randomiseringen ikke er opretholdt. Et "open label"-design giver også risiko for bias på specielt subjektive effektmål som fx livskvalitet, der let kan påvirkes af patientens egen forventning til behandlingen.

Derudover er der følgende kilder til usikkerhed af mindre betydning:

Det kan give ophav til upræcise estimater, at patienter i komparator-armen er behandlet med vinflunin eller docetaxel. I denne sammenhæng bemærker Medicinrådet dog, at man i dansk klinisk praksis betragter docetaxel og vinflunin som sidestillede, og derfor ikke forventer nævneværdige effektforskelle mellem de to lægemidler. At vinflunin undersøges i en subgruppe bidrager til begrænset sikkerhedsdata, og Medicinrådet har derfor inddraget erfaringer fra dansk klinisk praksis i vurderingen af sikkerhed for vinflunin som komparator.

Medicinrådet bemærker, at der er mange patienter, hvor det ikke har været muligt at evaluere den objektive responsrate, hvilket gør dette effektmål svært at konkludere noget endeligt ud fra. Estimaterne på dette effektmål bakkes dog op af data for OS og PFS.

Behandlingstiden for komparatorarmen er kun ca. 2 behandlingscykler, hvilket er kort sammenlignet med dansk praksis, hvor de fleste patienter (estimeret til ca. 70 %) behandles med min 3 cykler. Dette kan evt. være påvirket af, at der i THOR C1 administreres 320 mg/m² legemsoverflade, hvor dansk praksis er at initiere behandlingen med en dosis på 280 mg/m², hvis patienten er over 80 år, har fået strålebehandling, er kendt med nyre- eller leversygdom eller har en ECOG-performance status på en eller derover.



3. Sundhedsøkonomisk analyse

Den sundhedsøkonomiske analyse er en cost-utility-analyse, som estimerer de inkrementelle omkostninger pr. vundet kvalitetsjusteret leveår (QALY) ved behandling. Medicinrådet anvender ITT-populationen i hovedanalysen og vinflunin-subpopulationen i følsomhedsanalyser jf. afsnit 2.3.3.

Analysen er baseret på THOR C1-studiet. Der anvendes således PFS- og OS-data som beskrevet i afsnit 2.4.3 og 2.4.4. Til at beregne behandlingslængden er der anvendt TTD-data fra studiet, se afsnit 3.2.1. Data vedrørende helbredsrelateret livskvalitet som beskrevet i afsnit 2.4.6 og 3.3.

3.1 Analyseperspektiv

Den sundhedsøkonomiske analyse er udarbejdet med et begrænset samfundsperspektiv, hvor effekten og omkostningerne diskonteres med 3,5 % pr. år. Modellen har en tidshorisont på 10 år, og patienterne antages at være 66 år ved indtrædelse i modellen, hvilket svarer til gennemsnitsalderen ved studiestart i THOR C1-studiet for erdafitinib-armen.

Medicinrådets vurdering af analyseperspektiv

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

3.2 Model

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

- Progressionsfri sygdom (PF): Patienter i dette helbredsstadium modtager behandling med erdafitinib eller vinflunin og er ikke progredierede.
- Progredieret sygdom (PD): Når tumorprogression er observeret, jf. RECIST 1.1-kriterier, bevæger patienterne i modellen til dette helbredsstadium.
- Død.

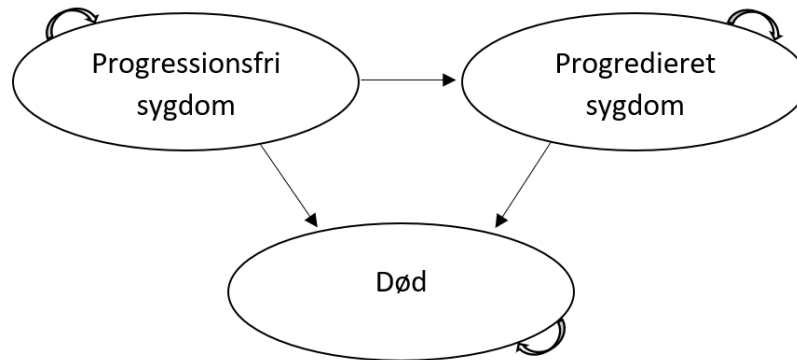
Modelstrukturen er præsenteret i Figur 14. I modellen starter alle patienterne i det progressionsfri stadium, hvorfra deres bevægelse gennem modellen bestemmes på baggrund af ekstrapoleret OS- og PFS-data, se hhv. afsnit 2.4.3 og 2.4.4.

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



stadie død. Andelen af patienter i stadiet død bliver estimeret på baggrund af den modellerede OS-kurve.

Modellen har en cykluslængde på syv dage, og ansøger benytter *half-cycle correction*.



Figur 14. Modelstruktur

3.2.1 Behandlingsvarighed (TTD)

For at estimere behandlingsvarigheden af erdafitinib og vinflunin ekstrapolerer ansøger *time to treatment discontinuation* data (TTD) fra THOR C1-studiet.

Ansøger har testet syv standardparametriske modeller for hver behandling, se bilag 5.4. På baggrund af statistisk fit og visuel inspektion af de ekstrapolerede kurver vælger ansøger den log-logistiske fordeling for erdafitinib-armen og en log-normalfordeling for vinflunin-armen.

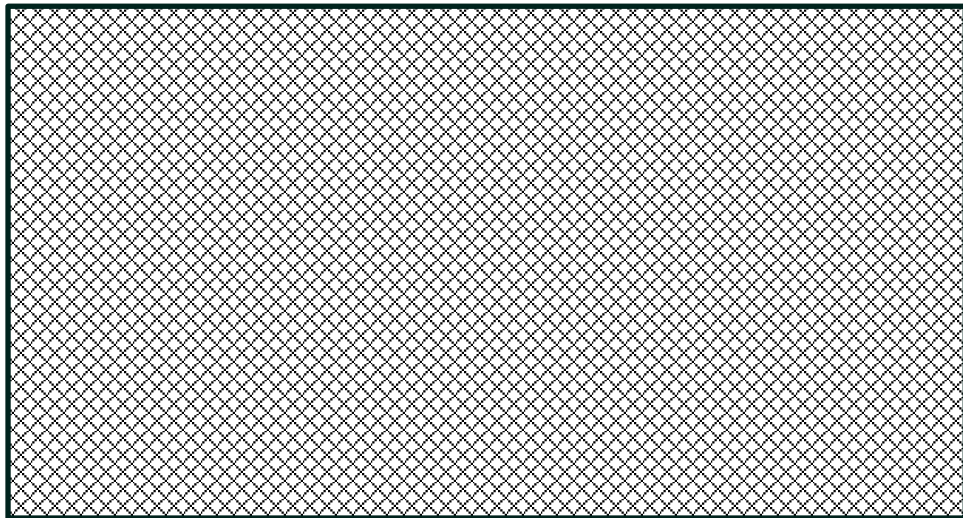
Jf. protokollen for THOR C1-studiet var det tilladt for patienter at fortsætte behandling efter progression. Baseret på dansk klinisk praksis og produktresumeeet for erdafitinib antager ansøger at behandlingen med erdafitinib skal ophøre ved progression. I ansøgers model er TTD for erdafitinib derfor begrænset af PFS.

Medicinrådets vurdering af model

Ligesom for OS og PFS, anvender Medicinrådet det ekstrapolerede data for behandlingsvarighed både under og efter observationsperioden.

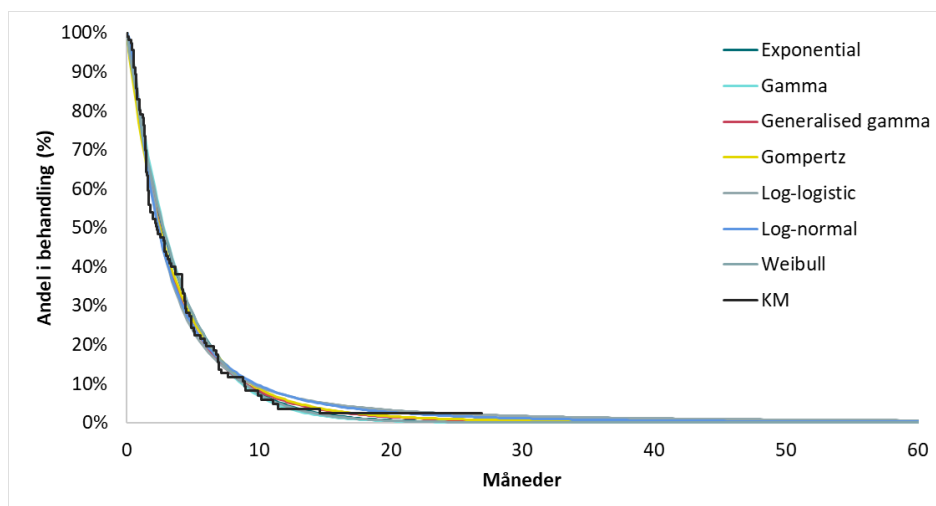
Medicinrådet accepterer ansøgers antagelse om at begrænse TTD-kurven for erdafitinib til PFS-kurven i den sundhedsøkonomiske analyse, da dette afspejler dansk klinisk praksis. Der er dog risiko for at overestimere effekten af erdafitinib, da patienter i gennemsnit er behandlet længere i studiet end de vil blive i dansk klinisk praksis. Derfor udfører Medicinrådet en følsomhedsanalyse, hvor TTD-kurven ikke er begrænset, så omkostningerne afspejler behandlingsvarigheden fra THOR C1.

Af de 7 parametriske fordelinger (se Figur 15) har log-normal og log-logistisk de bedste statistiske fit til det observerede TTD-data for erdafitinib. Medicinrådet anvender ligesom ansøger den log-logistiske fordeling i hovedanalysen, hvilket giver en gennemsnitlig behandlingsvarighed på 9,5 måneder.



Figur 15. De mulige kurver for TTD for erdafitinib – data fra THOR C1

Jf. afsnit 2.3.3 anvender Medicinrådet TTD-data fra hele ITT-populationen i THOR C1 til at ekstrapolere TTD-kurverne for komparator-armen i stedet for kun at anvende data fra subgruppen af patienter, som modtog vinflunin. Til ekstrapolering af TTD-data for komparator-armen vurderer Medicinrådet, at eksponentiel-, gamma- og Weibull-fordelingerne er de mest klinisk plausible, da patienter i dansk klinisk praksis ikke bliver behandlet til progression, men typisk op til 6-8 måneder grundet kumulativ toksicitet som også medfører, at man i udgangspunktet ikke vil forvente at se patienter i behandling længere end 20 måneder. Medicinrådet anvender eksponentielfordelingen blandt de tre ovenstående fordelinger på baggrund af bedste statistiske fit, hvilket resulterer i en gennemsnitlig TTD på [redacted] måneder.



Figur 16. De mulige kurver for TTD for komparator (ITT-population) – data fra THOR C1

Medicinrådet udfører desuden en følsomhedsanalyse, hvor behandlingsvarigheden for komparator-armen ekstrapoleres på baggrund af data fra subgruppen, som modtog vinflunin i THOR C1. For TTD-data for vinflunin-subgruppen vurderes alle parametriske fordelinger at have et lige rimeligt statistisk fit. I følsomhedsanalysen anvender

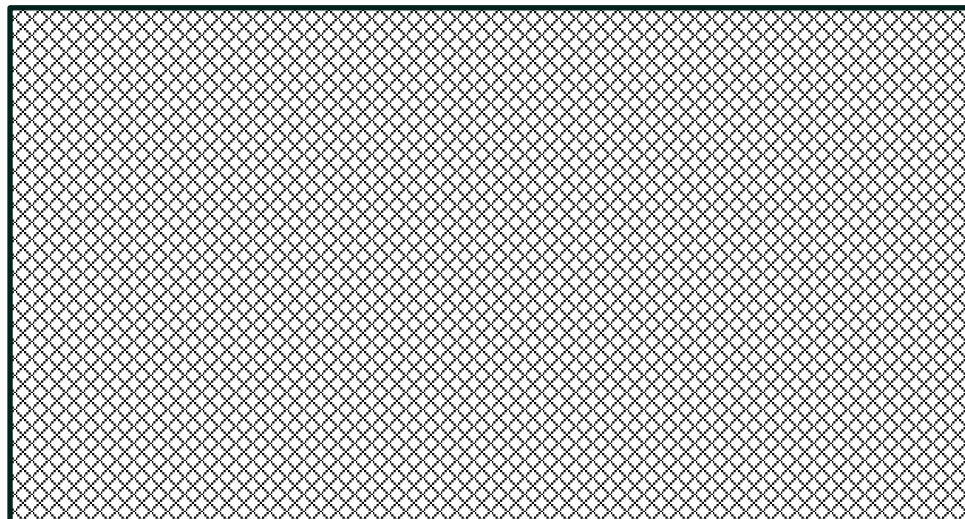


Medicinrådet Weibull fordeling, hvilket resulterer i en gennemsnitlig TTD på 9,5 måneder.

Tabel 12. Estimerede TTD-rater ved udvalgte tidspunkter og gennemsnitlige TTD, Medicinrådet hovedanalyse, ikke diskonterede tal

Kilde	5 mdr.	10 mdr.	20 mdr.	30 mdr.	40 mdr.	Gns. TTD
Erdaftinib – Log-logistisk	60 %	28 %	9 %	4 %	2 %	9,5 mdr.
Komparator – eksponentiel (ITT-populationen)	■	■	■	■	■	■
Komparator – Weibull (vinflunin subgruppen)*	■	■	■	■	■	■

*Følsomhedsanalyse.



Figur 17. De anvendte kurver for TTD (begrænset af PFS) anvendt i Medicinrådets hovedanalyse

3.2.2 Opsummering af forløbsdata anvendt i Medicinrådets hovedanalyse

Tabel 13 viser gennemsnitlig behandlingsvarighed, PFS og OS i Medicinrådets hovedanalyse.

Tabel 13. Modelleret gennemsnitlig varighed af modelstadiet TTD, PFS og OS

Behandling	Behandlingsvarighed [måneder]*	PFS [måneder]	OS [måneder]
Erdaftinib	9,5	8,2	17,6
Komparator (ITT-populationen)	■	■	■

Note: Progressionsfri overlevelse (PFS), samlet overlevelse (OS).

*Begrænset af PFS.



3.3 Opgørelse af helbredsrelateret livskvalitet

I THOR C1 blev helbredsrelateret livskvalitet indsamlet, som beskrevet i afsnit 2.4.6, ved brug af spørgeskemaerne FACT-BI, PGI-S, EQ-VAS og EQ-5D-5L. Ansøger anvender data fra det generiske måleinstrument EQ-5D-5L i den sundhedsøkonomiske analyse.

Ansøger definerer besvarelsesandelen (*compliance*) ved forskellige opfølgningstidspunkter som antal patienter, der besvarede spørgeskemaet, ud af antal patienter, der forventedes at besvare spørgeskemaet. Antallet af forventede besvarelser faldt betydeligt under opfølgningstiden, se bilag 5.1.

Ansøger beregnede nytteværdierne til den sundhedsøkonomiske analyse med en *mixed model for repeated measures* (MMRM). Helbredsrelateret livskvalitet målt med EQ-5D-5L i THOR 1C er koblet på danske præferencevægte [11].

For både PF-stadiet og PD-stadiet fandt ansøger, at der ikke var en statistisk signifikant forskel mellem patienter behandlet med hhv. erdafitinib og vinflunin. Derfor anvender ansøger ens nytteværdier på tværs af behandlingsarmene i deres hovedanalyse, hvilket er i overensstemmelse med de observerede data (se afsnit 2.4.6), hvor der ikke er klinisk relevante forskelle for livskvalitet mellem de to behandlingsarme. Ansøger har anvendt data fra THOR C1 til at beregne stadiespecifikke nytteværdier for OS og PFS i deres hovedanalyse. Nytteværdierne, som anvendes i ansøgers sundhedsøkonomiske analyse, fremgår af Tabel 14.

Tabel 14. Helbredsrelateret livskvalitet (HRQoL)

HRQoL	Gennemsnit (SE)	Instrument	Præferencevægte
PFS	0,788 (0,001)	EQ-5D-5L	Danske vægte [11]
PD	0,717 (0,024)	EQ-5D-5L	Danske vægte [11]

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

Ansøger inkluderer reduktion i patientens livskvalitet i forbindelse med uønskede hændelser for at reflektere det midlertidige fald i livskvalitet, som patienten oplever i forbindelse med en uønsket hændelse. Ansøger inkluderer uønskede hændelser af grad ≥ 3 med en samlet incidens på $\geq 5\%$ i mindst én af behandlingsarmene med tilhørende varighed i THOR C1, se Tabel 24 i bilag 8.1.

Ansøger anvender eksterne kilder, til at estimere faldet i nytteværdier relateret til uønskede hændelser for hver behandlingsarm. Faldet tilskrives som et engangsfald i modellens første cyklus, se Tabel 24 i bilag 8.1.

Medicinrådets vurdering af helbredsrelateret livskvalitet

Medicinrådet vurderer, at ansøgers valg om ikke at anvende behandlingsspecifikke nytteværdier er korrekt. Denne antagelse stemmer overens patienternes livskvalitet er sammenlignelige i de to behandlingsarme, se 2.4.6.



Ydermere anvender Medicinrådet ansøgers tilgang, hvor der skelnes mellem livskvaliteten ud fra PF og PD helbredsstadierne. Medicinrådet anvender ansøgers nytteværdier, men bemærker dog at frafaldet af patienter som besvarer EQ-5D-5L instrumentet, bidrager med usikkerhed til resultaterne af den sundhedsøkonomiske analyse. Hvis de patienter, som har den dårligste livskvalitet, ikke har besvaret spørgeskemaerne, vil den samlede QALY-gevinst være overestimeret.

3.4 Omkostninger

I det følgende præsenteres antagelser i analysen vedrørende omkostninger til behandling med erdafitinib og vinflunin.

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

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

3.4.1 Lægemiddelomkostninger

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

Dosis anvendt i ansøgers analyse er baseret på dosering af erdafitinib og vinflunin svarende til THOR C1, se afsnit 2.3.2 og 2.3.3.

Ansøger beregner lægemiddelprisen af erdafitinib som et vægtet gennemsnit på tværs af fordelingen af de observerede doser fra THOR 1C på 7,1 mg (se Tabel 15). Fordelingen af dosis er baseret på perfekt deling af pakninger, dvs. brud på pakninger ved udløring samt tilbagelevering af tabletter, der ikke er indtaget. Derfor indeholder beregningen af lægemiddelomkostninger ikke eventuelt lægemiddelspild, der opstår, når patienter dosisjusteres, pauseres eller stopper behandling uden at have færdiggjort den udlørede pakning.

Tabel 15. Observerede doser i studiet

Dosis (mg)	Kombination af tabletter	Andel af doser i THOR C1
3	1 x 3 mg	0,01 %
4	1 x 4 mg	12,99 %
5	1 x 5 mg	9,15 %
6	2 x 3 mg	19,73 %
7	3 mg + 4 mg	1,17 %



Dosis (mg)	Kombination af tabletter	Andel af doser i THOR C1
8	2 x 4 mg	30,38 %
9	3 x 3 mg	26,56 %
12	4 x 3 mg eller 3 x 4 mg	0,00 %

Samtidig medregner ansøger en reduktion i omkostning forbundet med pauseringer observeret i THOR C1 studiet på [REDACTED]. Pauseringerne er beregnet ud fra antallet dage under behandling, hvor patienterne registrerede, at de ikke modtog en dosis.

Ved beregning af dosis for vinflunin anvender ansøger det gennemsnitlige kropsoverfladeareal (BSA) på 1,82 m² fra THOR C1 og antager en dosis på 320 mg/m² svarende til en gennemsnitlig dosis på 583 mg pr. administration med en reduktion i omkostninger forbundet med pauseringer på 0,2 %. Ansøger antager, at det ikke er muligt at dele eventuelle rester af vinflunin hætteglas mellem patienter, og derfor er den fulde omkostning for alle hætteglas medregnet i analysen.

Ansøger inkluderer lægemiddelomkostning til både erdafitinib og vinflunin hver tredje uge.

Medicinerådets vurdering af lægemiddelomkostninger

Medicinerådet udskifter AIP med sygehusapotekernes indkøbspris (SAIP), se Tabel 16.

Medicinerådet vurderer, at dosis for vinflunin er for høj i forhold til dansk klinisk praksis. I dansk klinisk praksis anvender klinikken tre dosistrin på hhv. 320, 280 og 250 mg/m². Medicinerådet vurderer, at den gennemsnitlige dosis vil være på omkring 280 mg/m² svarende til en dosisreduktion på 15 % af 320 mg/m², hvilket blandt andet skyldes, at patienter typisk behandles i 6,8 måneder og i denne periode opbygger kumulativ toksicitet. Medicinerådet justerer således dosisreduktion for vinflunin i den sundhedsøkonomiske model fra 0 % til 15 %, da Medicinerådet vurderer, at dette i højere grad afspejler dansk klinisk praksis.

Medicinerådet vurderer, at der vil være lægemiddelspil for erdafitinib i forbindelse med dosisreduktion, pausering eller behandlingsstop. Medicinerådet kender ikke den præcise mængde af spild, da ansøger ikke har indsendt data for udleverede pakninger, men udfører en følsomhedsanalyse, hvor den gennemsnitlige dosis på 7,1 mg rundes op til nærmeste hele pakningskombination, dvs. 8 mg hvor 2 tabletter af 4 mg anvendes.

Tabel 16. Lægemiddelpriser anvendt i Medicinerådets hovedanalyse (februar, 2025)

Lægemiddel	Styrke	Pakningsstørrelse	SAIP [DKK]	Kilde
Erdafitinib	3 mg	84 tabletter	[REDACTED]	Amgros
Erdafitinib	4 mg	56 tabletter	[REDACTED]	Amgros



Lægemiddel	Styrke	Pakningsstørrelse	SAIP [DKK]	Kilde
Erdafitinib	5 mg	28 tabletter	■	Amgros
Vinflunin	25 mg/ml	2 ml	■	Amgros
Vinflunin	25 mg/ml	10 ml	■	Amgros

3.4.2 Administrationsomkostninger

Ansøger inkluderer omkostninger forbundet med administration af vinflunin på hospitalet, da lægemidlerne administreres intravenøst. Administrationsomkostningerne følger frekvenserne beskrevet i afsnit 2.2.1. Til at estimere enhedsomkostningen forbundet med én administration anvender ansøger en DRG-takst på 1.989DKK (DRG 2024: MDC17 1-dagsgruppe, pat. mindst 7 år)

Erdafitinib administreres oralt og er derfor ikke forbundet med nogen administrationsomkostninger.

Medicinrådets vurdering af administrationsomkostninger

Medicinrådet anvender ansøgers tilgang og antagelser vedrørende estimering af omkostninger forbundet med administration af erdafitinib, men ændrer DRG-taksten for administration af vinflunin til 11MA98 (2025: MDC11 1-dagsgruppe, pat. mindst 7 år) med en enhedsomkostning på 1543 DKK.

3.4.3 Monitoreringsomkostninger

Ansøger antager en meromkostning for monitorering af patienter der bliver behandlet med erdafitinib til øjenlægekonsultation månedligt de første 4 måneder efterfulgt af hver tredje måned. Ansøger anvender i den forbindelse en engangsomkostning pr. konsultation hos øjenlægen på 280,34 dkk og henviser til Takskort 14B, 2024.

Derudover inkluderer ansøger en række konsultationer med forskellige sundhedsprofessionelle afhængig af patientens sygdomsstadie, og som bygger på *NICE's technology appraisal TA788* [13] (Se Tabel 30). Ansøger antager, at frekvenserne for de forskellige besøg er ens uanset behandlingsarm (Se Tabel 30). Ansøger antager, at frekvenserne for de forskellige besøg er ens uanset behandlingsarm.

Medicinrådets vurdering af monitoreringsomkostninger

Ansøgers monitoreringsomkostninger stemmer ikke overens med dansk klinisk praksis.

Medicinrådet godtager ansøgers antagelse om monitoreringsomkostning i forbindelse med øjenlægekonsultation. Medicinrådet påpeger at det på nuværende tidspunkt ikke er en del af dansk klinisk praksis, men at det forventeligt vil blive implementeret, da det er en anbefaling, der fremgår af produktresumet. Videre vurderer Medicinrådet, at patienter behandlet med erdafitinib vil få taget blodprøve hver tredje uge, og derudover tilføjer Medicinrådet CT-skanninger hver 3. måned og ændrer frekvensen af onkolog-konsultation til hver tredje uge for at tilpasse det til dansk klinisk praksis.



Medicinrådet bemærker desuden at patienter overvejende blot modtager 1 onkologkonsultation efter progression. Da samtlige patienter progredierer indenfor få år i begge behandlingsarme, vil de inkrementelle omkostninger være minimale, hvorfor Medicinrådet ikke inkluderer dette ressourceforbrug i den sundhedsøkonomiske analyse.

Medicinrådet anvender ikke ansøgers øvrige monitoreringsomkostninger, da de øvrige omkostninger afspejler engelsk klinisk praksis. Enhedsomkostningerne til monitorering anvendt i Medicinrådets hovedanalyse fremgår af Tabel 17.

Tabel 17. Omkostninger til monitorering anvendt i Medicinrådets hovedanalyse

Aktivitet	Frekvens (hver X måned)		Enheds- omkostning [DKK]	Kilde
Øjenlæge- konsultation	Månedligt i de første fire måneder af behandlingen og derefter hver tredje måned*		280,50	1 konsultation Øjenlægehjælp. Takstkort 14B 2024
Helbredsstadie	PFS	PD		
Blodprøve	Hver 3. uge*	0	1.550	DRG 2024: 11MA98: MDC11 1-dagsgruppe, pat. mindst 7 år
CT-skanning	Hver 3. måned	0	2.585	DRG 2024: 30PR06: CT-scanning, kompliceret
Onkolog konsultation	Hver 3. uge	1 gang efter progression	1.550	DRG 2024: 11MA98: MDC11 1-dagsgruppe, pat. mindst 7 år

*Omkostning tildeles gives kun for erdafitinib-armen.

3.4.4 Bivirkningsomkostninger

Ansøger har inkluderet omkostninger forbundet med uønskede hændelser ved begge behandlingsarme. Ansøger anvender uønskede hændelser af grad ≥ 3 med incidens 5 % og de rapporterede frekvenser fra THOR C1-studiet for erdafitinib- og vinflunin-armen (Se Tabel 31). Ansøger estimerer bivirkningsomkostninger på baggrund af DRG-takster.

Ansøger estimerer de samlede omkostninger til håndtering af uønskede hændelser til 813 og 2.422 DKK for patienter behandlet med hhv. erdafitinib- og vinflunin-armen. Omkostningerne er inkluderet som en engangsomkostning i modellens første cyklus.

Medicinrådets vurdering af bivirkningsomkostninger

Medicinrådet anvender overvejende ansøgers tilgang og antagelser vedrørende estimering af omkostninger forbundet med bivirkninger. Dog er omkostningen forbundet



med behandling for neutropeni fjernet, fordi patienter ikke bliver behandlet herfor i dansk praksis.

Medicinerådet vurderer, at bivirkningsprofilen for vinflunin subgruppen den mest retvisende til at informere bivirkningsfrekvenserne af komparator. Derfor anvendes bivirkningsfrekvensen fra vinflunin subgruppen. Det bemærkes også, at det ikke har nogen nævneværdig betydning for det samlede resultat at anvende ITT-populationen til at informere bivirkningsfrekvenserne for komparator.

3.4.5 Efterfølgende behandlinger

Ansøger har ikke medtaget omkostninger til efterfølgende behandlinger i den sundhedsøkonomiske analyse. Ansøger antager at omkostninger forbundet med efterfølgende behandling vil være sammenlignelige mellem erdafitinib og vinflunin i dansk klinisk praksis.

Medicinerådets vurdering af efterfølgende behandlinger

Medicinerådet anvender ansøgers tilgang og antagelser til estimering af omkostninger forbundet med efterfølgende behandling.

3.4.6 Patientomkostninger

Ansøger inkluderer patientomkostninger relateret til administrationsbesøg på hospitalet og inkluderer patientens effektive tid på hospitalet, ventetid og transporttid.

Ansøger anvender en enhedsomkostning for patienttid på 188 DKK pr. time og transportomkostninger på 151,60 DKK pr. besøg, jf. Medicinerådets værdisætning af enhedsomkostninger.

Ansøger antager ingen patientomkostninger for erdafitinib, da patienterne selv administrerer behandlingen oralt. Derimod medregner ansøger patientomkostninger i forbindelse med i.v. infusion af vinflunin hver tredje uge med en effektiv tid på hospitalet på 20 minutter.

Medicinerådets vurdering af patientomkostninger

Medicinerådet anvender ansøgers tilgang. Disse omkostninger har minimal betydning for analysens resultat.

3.4.7 Omkostninger forbundet med FGFR-test.

Ansøgeren antager, at 100 % af patienterne, der behandles med erdafitinib, testes for FGFR-genændringer i dansk klinisk praksis. Omkostningerne ved testning er indregnet som en engangsomkostning i den første cyklus. Ansøger vurderer på baggrund af tidligere vurderingsrapporter fra Medicinerådet, at en NGS-paneler er den bedste metode til genetisk testning, da de kan detektere abnormiteter i mange forskellige gener samtidigt, herunder FGFR. Ansøger har anvendt en enhedsomkostning på 5.000 DKK i modellen, hvilket er tilsvarende tidligere vurderinger i Medicinerådet [14]. Enhedsomkostningen blev delt med den forventede prævalens af FGFR-mutationsrate på



16,6 % i THOR-C1 studiet for at opnå den gennemsnitlige omkostning pr. identificeret positive tilfælde.

Medicinrådets vurdering af FGFR-test

Medicinrådet er enig i, at en anbefaling af erdafitinib vil medføre til systematisk testning af patienter for FGFR-fusion. Medicinrådet vurderer dog, at det kræver to forskellige tests for at opdage FGFR-genændringer i denne patientgruppe: et DNA-panel til at finde mutationer og amplifikationer og et RNA-panel til at finde fusioner. Omkostningen forbundet med DNA- og RNA-sekventering estimeres til 7.400 DKK med afsæt i erfaringer fra klinikken. Der er dog en lille usikkerhed omkring testomkostningerne, da forskellige afdelinger kan anvende forskellige testmetoder. Denne usikkerhed har dog blot lille betydning for hovedresultatet. Medicinrådet accepterer en FGFR-mutationsrate på 16,6% fra THOR-C1 studiet.

3.5 Opsummering af ændringer fra ansøgers analyse til Medicinrådets hovedanalyse

Medicinrådet har foretaget ændringer til ansøgers oprindelige analyse, disse fremgår af Tabel 18.

Tabel 18. Forskelle mellem ansøgers analyse og Medicinrådets hovedanalyse

Antagelser	Ansøger	Medicinrådet	Henvisning
Administrationsomkostning - vinflunin	1.998 DKK	1.543 DKK	Afsnit 3.4.2
dosisreduktion - vinflunin	■ %	15 %	Afsnit 3.4.1
Monitoreringsomkostninger	Tabel 30	Tabel 17	Afsnit 3.4.3
Bivirkningsomkostninger	Tabel 31	Neutropeni fjernet	Afsnit 3.4.4
Testomkostning pr. patient	5000 DKK	7400 DKK	3.4.7
Komparator	Vinflunin og Enfortumab vedotin	Vinflunin (ITT-populationen)	Afsnit 2.3
Parametriske funktioner OS			
Erdafitinib:	Log-logistisk	Weibull	Afsnit 2.4.3
Parametriske funktion TTD			
Vinflunin (ITT):	Log-normal	Weibull	Afsnit 3.2.1



3.6 Resultater

3.6.1 Resultat af Medicinrådets hovedanalyse

Medicinrådet estimerer, at de inkrementelle omkostninger mellem erdafitinib og vinflunin er ca. [REDACTED], mens QALY-gevinsten er ca. 0,28 QALY (0,37 leveår). Det svarer til en inkrementel omkostningseffektivitetsratio (ICER) på ca. [REDACTED] DKK pr. QALY. Er analysen udført med AIP, bliver den inkrementelle omkostning ca. 479.000 DKK, hvilket resulterer i en ICER på ca. 1.697.000 DKK.

Resultaterne af Medicinrådets hovedanalyse er præsenteret i Tabel 19. De inkrementelle omkostninger er primært drevet af lægemiddelomkostningerne til erdafitinib sammenlignet med vinflunin. QALY-gevinsten drives primært af den gennemsnitlige levetid forlænges ved behandling erdafitinib sammenlignet med vinflunin.

Tabel 19. Resultatet af Medicinrådets hovedanalyse, diskonterede tal

	Erdafitinib	Vinflunin	Forskel
Lægemiddelomkostninger	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
Administrationsomkostninger	0	9.523	-9.523
Monitoreringsomkostninger	64.806	7.126	57.679
Bivirkningsomkostninger	813	2.422	-1.609
Efterfølgende behandling	0	0	0
Patientomkostninger	0	1.322	-1.322
Totale omkostninger	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
Totale leveår	1,43	1,06	0,37
Totale QALY	1,07	0,79	0,28

Forskel i omkostninger pr. vundet leveår	Beregnet med AIP: 1.286.169 DKK Beregnet med SAIP: [REDACTED]
Forskel i omkostninger pr. vundet QALY (ICER)	Beregnet med AIP: 1.696.870 DKK Beregnet med SAIP: [REDACTED]

3.6.2 Medicinrådets følsomhedsanalyser

Deterministiske følsomhedsanalyser

Relevante deterministisk følsomhedsanalyser fremgår af Tabel 20.



Resultaterne er følsomme overfor ændringer i antagelser vedr. ekstrapolering af OS-kurvene for erdafitinib-armen, da de forskellige ekstrapoleringsmodeller begynder at sprede sig efter 1 år (- ca. [REDACTED] DKK til ICER'en). Derimod er resultaterne robuste overfor ændring af PFS-kurverne, hvilket også afspejler at PFS-data er mere modent (- ca. [REDACTED] til ICER'en).

Resultaterne er også følsomme overfor ændringen i antagelsen vedr. at ansøger begrænser TTD-kurven til PFS-kurven for erdafitinib, da patienter derved stopper med at blive tillagt omkostning for erdafitinib tidligere end hvad der er set i THOR C1-studiet (+ ca. [REDACTED] DKK til ICER'en). Samtidig er resultaterne følsomme overfor inklusion af højere gennemsnitlig dosis for erdafitinib på 8 mg frem for 7,1 mg (+ ca. [REDACTED] DKK til ICER'en).

Slutteligt er resultaterne følsomme over i ændring i populationen, som belyser komparator-armen fra ITT-populationen til vinflunin-subpopulationen (- ca. [REDACTED] DKK til ICER'en).



Tabel 20. Resultatet af Medicinrådets følsomhedsanalyse sammenlignet med hovedanalysen, DKK

Parameter	Følsomhedsanalyse	Rationale	Inkrementelle QALY	Inkrementelle omkostninger (DKK)	ICER (+/- absolut forskel fra hovedanalysen) (DKK pr. QALY)
Resultatet af hovedanalysen			0,28	■	■
1) Ekstrapolering af OS for erdafitinib	OS for erdafitinib ekstrapoleres under antagelsen om en log-log-fordeling .	Usikkerhed om OS.	0,54	■	■
2) Ekstrapolering af PFS for erdafitinib	PFS for erdafitinib ekstrapoleres under antagelsen om en log-normal fordeling .	Usikkerhed om PFS.	0,28	■	■
3) Begræns ikke TTD til PFS	TTD-kurven begrænses ikke til PFS kurven, og det tillades dermed at behandle efter progression.	For at effekten i studiet afspejler doseringen i studiet.	0,28	■	■
4) Brug af vinflunin-subpopulationen som komparator	Komparator sættes til vnflunin-subpopulationen i stedet for ITT-populationen.	Nogle patienter i ITT-populationen modtager ikke vinflunin.	0,37	■	■
5) Gennemsnitsdosis for erdafitinib	Gennemsnitlige dosis for erdafitinib rundes op til nærmeste hele pakningskombination (8 mg).	Dosisfordelingen inkluderer ikke lægemiddelpild, hvilket man vil forvente at se i dansk klinisk praksis.	0,28	■	■

Overordnet er der stor usikkerhed omkring ICER'en, og de enkelte følsomhedsanalyser trækker resultatet betydeligt i begge retninger. Den store usikkerhed i forbindelse med følsomhedsanalyserne er primært drevet af, at QALY-gevinsten er ret lille, hvorfor selv små ændringer er meget udslagsgivende for ICER'en.

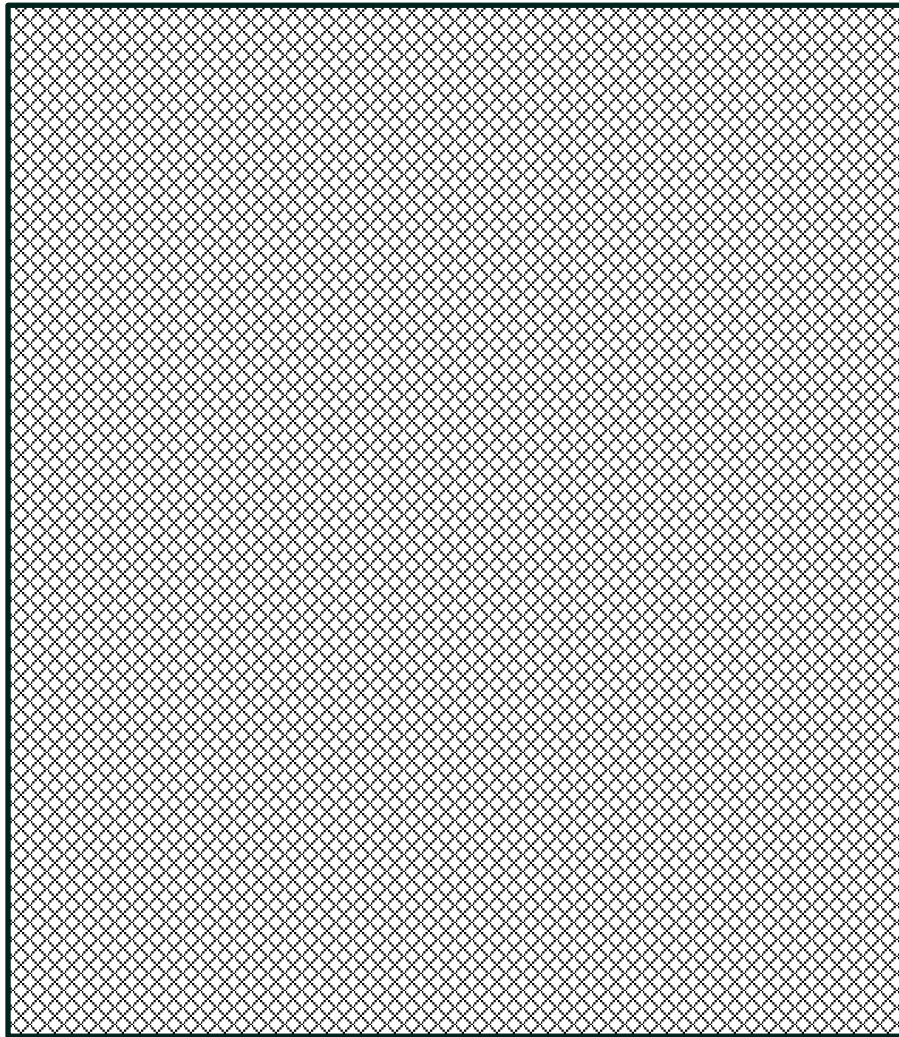


Probabilistisk følsomhedsanalyse

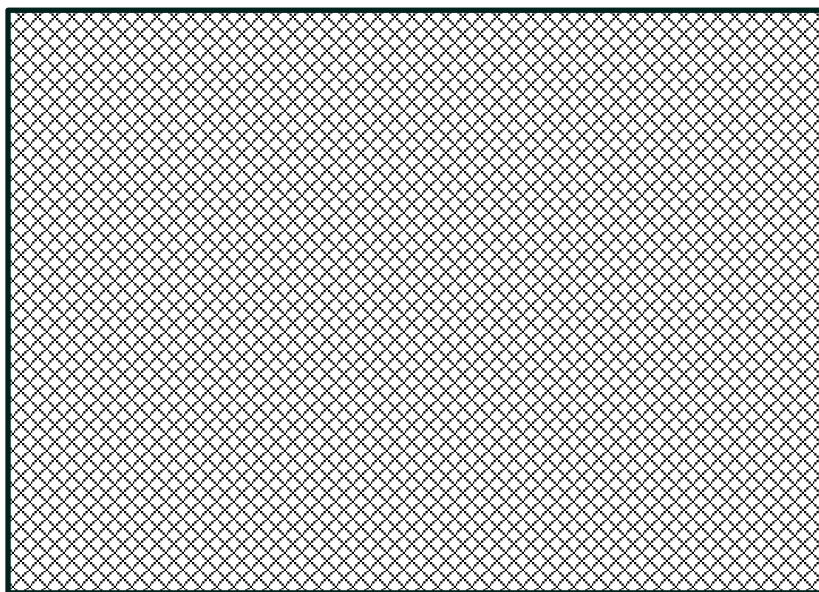
Ansøger har udført en probabilistisk følsomhedsanalyse (PSA). I en sådan følsomhedsanalyse benyttes sandsynlighedsfordelinger og specifikke plausible fordelinger for modellens enkelte input fremfor at benytte punktestimaterne. Modellens resultater simuleres et stort antal gange for at estimere den samlede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

I ansøgers PSA inkluderes der blandt andet de centrale parametre HR for OS, PFS, helbredsrelateret livskvalitet (HRQoL) og relativ dosisintensitet. Den fulde liste over inkluderede parametre og sandsynlighedsfordelinger findes i Tabel 32. Medicinrådet har fjernet en række inputs fra ansøger som alle relaterer sig til takster til enhedsomkostninger, da der ikke er usikkerhed forbundet med taksterne værdisætning. Resultaterne af PSA'en tilpasset Medicinrådets hovedanalyse kan ses i Figur 18. Det fremgår at hovedparten af simulationerne estimerer en QALY-gevinst mellem 0,1 og 0,6 QALY, med inkrementelle omkostninger på ca. [REDACTED]. Medicinrådet bemærker yderligere, at der er simulationer med negative QALY-gevinster.

Figur 19 præsenterer sandsynligheden for at erdafitinib vil være omkostningseffektiv for forskellige niveauer af betalingsvillighed pr. QALY baseret på resultaterne præsenteret i Medicinrådets hovedanalyse.



Figur 18. Medicinrådets probalistske sensitivitetsanalyse for sammenligningen mellem erdafitinib og vinflunin



Figur 19. Forhold mellem betalingsvillighed (inkrementelle omkostninger pr. QALY) og sandsynlighed for, at erdafitinib og vinflunin er omkostningseffektive

I tolkningen af de præsenterede resultater er det vigtigt at pointere, at denne analyse udelukkende analyserer usikkerheden i parameterestimerne. Analysen adresserer altså ikke usikkerheder valg af parametrisk fordeling af OS for vinflunin PFS for erdafitinib. Da disse antagelser har helt central betydning for resultatet af den sundhedsøkonomiske analyse, bør resultaterne af PSA'en ses i sammenhæng med de deterministiske følsomhedsanalyser.

4. Budgetkonsekvenser

4.1 Estimat af patientantal og markedsandel

Ansøger har antaget, at der vil være ca. 11 patienter om året, der ved anbefaling vil være kandidater til behandling med erdafitinib.

Ved en anbefaling antager ansøger, at erdafitinib vil have et markedsoptag på 50 % i år 1, 60 % i år 2 og 77 % i år 3-5.

Medicinerådets vurdering af ansøgers budgetkonsekvensanalyse

Medicinerådet estimerer, at ca. 7 patienter pr. år forventes at være kandidater til behandling med erdafitinib til den pågældende indikation, jf. afsnit 1.4.1. Hvis erdafitinib anbefales, forventes 80 % af patienterne at modtage behandlingen i år 1. I efterfølgende år forventes alle patienterne at modtage behandlingen, se Tabel 21.



Tabel 21. Medicinrådets estimat af antal nye patienter pr. år

	År 1	År 2	År 3	År 4	År 5
Anbefales					
Erdaftinib	6	7	7	7	7
Vinflunin	1	0	0	0	0
Anbefales ikke					
Erdaftinib	0	0	0	0	0
Vinflunin	7	7	7	7	7

4.2 Resultat af budgetkonsekvensanalysen

Medicinrådet estimerer, at anvendelse af erdaftinib vil resultere i budgetkonsekvenser på ca. [REDACTED] DKK i år 5. Resultaterne er præsenteret i Tabel 22.

Er analysen udført med AIP, bliver budgetkonsekvenserne ca. 3.273.761 DKK i år 5.

Tabel 22. Medicinrådets analyse af totale budgetkonsekvenser, mio. DKK, ikke-diskonterede tal

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



5. Referencer

1. Omland LH, Lindberg H, Carus A, Als AB, Jensen NV, Taarnhøj GA, et al. Real-world Treatment Patterns and Overall Survival in Locally Advanced and Metastatic Urothelial Tract Cancer Patients Treated with Chemotherapy in Denmark in the Preimmunotherapy Era: A Nationwide, Population-based Study. *European Urology Open Science*. 2021;24:1–8.
2. Touat M, Ileana E, Postel-Vinay S, André F, Soria J-C. Targeting FGFR Signaling in Cancer. *Clin Cancer Res*. 2015;21(12):2684–94.
3. Katoh M, Nakagama H. FGF receptors: cancer biology and therapeutics. *Med Res Rev*. 2014;34(2):280–300.
4. Siefker-Radtke AO, Mellado B, Decaestecker K, Burke JM, O'Hagan A, Avadhani A, et al. Ongoing phase 2 study of erdafitinib (JNJ-42756493), a pan-fibroblast growth factor receptor (FGFR) tyrosine kinase inhibitor, in patients (pts) with metastatic or unresectable urothelial carcinoma (M/UR UC) and FGFR gene alterations. *Annals of Oncology*. 2016;27:vi293.
5. Loriot Y, Matsubara N, Park SH, Huddart RA, Burgess EF, Houede N, et al. Erdafitinib or Chemotherapy in Advanced or Metastatic Urothelial Carcinoma. *N Engl J Med*. 2023;389(21):1961–71.
6. Medicinrådet. Medicinrådets anbefaling vedr. enfortumab vedotin i kombination med pembrolizumab til førstelinjebehandling af urotelialkræft [internet]. [citeret 19. februar 2025]. Tilgængelig fra: <https://filer.medicinraadet.dk/media/clzifcf0/medicinradets-anbefaling-vedr-enfortumab-vedotin-pembrolizumab-til-urotelialkraeft-vers-1-0-x.pdf>
7. DMCG. Blærekræft [internet]. [citeret 23. januar 2025]. Tilgængelig fra: <https://www.dmcg.dk/kliniske-retningslinjer/kliniske-retningslinjer-opdelt-paa-dmcg/cancer-i-urinvejene/blaerekraeft/>
8. Medicinrådet. Enfortumab vedotin (Padcev) - Blærekræft [internet]. 2024 [citeret 17. februar 2025]. Tilgængelig fra: <https://medicinraadet.dk/anbefalinger-og-vejledninger/laegemidler-og-indikationsudvidelser/e/enfortumab-vedotin-padcev-blaerekraeft>
9. Powles T, Rosenberg JE, Sonpavde GP, Loriot Y, Durán I, Lee J-L, et al. Enfortumab Vedotin in Previously Treated Advanced Urothelial Carcinoma. *N Engl J Med*. 2021;384(12):1125–35.
10. EPAR, product information, Balversa [internet]. EMA; Tilgængelig fra: <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/balversa>
11. Jensen CE, Sørensen SS, Gudex C, Jensen MB, Pedersen KM, Ehlers LH. The Danish EQ-5D-5L Value Set: A Hybrid Model Using cTTO and DCE Data. *Appl Health Econ Health Policy*. 2021;19(4):579–91.



12. Medicinrådet. Medicinrådets metodevejledning for vurdering af nye lægemidler [internet]. København; 2021. 1.2. Tilgængelig fra: <https://medicinraadet.dk.b-cdn.net/media/gleh0mfq/medicnr%C3%A5dets-metodevejledning-for-vurdering-af-nye-l%C3%A6gemidler-vers-1-3.pdf>
13. National Institute for Health and Care Excellence. Overview | Avelumab for maintenance treatment of locally advanced or metastatic urothelial cancer after platinum-based chemotherapy | Guidance | NICE [internet]. NICE; 2022 [citeret 6. februar 2025]. Tilgængelig fra: <https://www.nice.org.uk/guidance/ta788>
14. Medicinrådet. Pemigatinib (Pemazyre) - Leverkræft [internet]. [citeret 7. februar 2025]. Tilgængelig fra: <https://medicinraadet.dk/anbefalinger-og-vejledninger/laegemidler-og-indikationsudvidelser/p/pemigatinib-pemazyre-leverkraeft>
15. Nafees B, Lloyd AJ, Dewilde S, Rajan N, Lorenzo M. Health state utilities in non-small cell lung cancer: An international study. Asia-Pac J Clin Oncology [internet]. 2017 [citeret 10. februar 2025];13(5). Tilgængelig fra: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1111/ajco.12477>
16. Takstkort afregning praktiserende speciallæger [internet]. Lægeforeningen. [citeret 6. februar 2025]. Tilgængelig fra: <https://laeger.dk/foreninger/faps/takster/takstkort>



6. Sammensætning af fagudvalg

Medicinerådets fagudvalg vedrørende blære- og urotelialkræft

Forperson

Dorthe Yakymenko
Afdelingslæge

Indstillet af

Lægevidenskabelige Selskaber og Dansk Selskab for
Klinisk Onkologi (repræsenterer også Region
Sjælland)

Medlemmer

Udpeget af

Andreas Carus
Overlæge, klinisk lektor

Region Nordjylland

Mads Agerbæk
Ledende overlæge

Region Midtjylland

Niels Viggo Jensen
Overlæge

Region Syddanmark

Line Hammer Dohn (næstforperson)
Overlæge

Region Hovedstaden

Hilde Omestad
Klinisk farmaceut

Dansk Selskab for Sygehusapoteksledelse

Stig Ejdrup Andersen
Ledende overlæge

Dansk Selskab for Klinisk Farmakologi

Helle Hughson
Sygeplejerske

Dansk Sygepleje Selskab

Poul Johnsen
Patient/patientrepræsentant

Danske Patienter



7. Versionslog

Version	Dato	Ændring
1.0	23. april 2025	Godkendt af Medicinrådet.



8. Bilag

8.1 Helbredsrelateret livskvalitet

8.1.1 Besvarelsesrater for EQ-5D-5L

Tabel 23. Pattern of missing data and completion

Time point	HRQoL population N	Missing N (%)	Expected to complete N	Completion N (%)
	Number of patients at randomization	Number of patients for whom data is missing (% of patients at randomization)	Number of patients “at risk” at time point X	Number of patients who completed (% of patients expected to complete)
Cycle 1 (day 1)	266	34 (13%)	266	232 (87%)
Cycle 1 (day 14)	266	86 (32%)	224	180 (80%)
Cycle 2 (day 1)	266	74 (28%)	210	192 (91%)
Cycle 3 (day 1)	266	110 (41%)	189	156 (83%)
Cycle 4 (day 1)	266	124 (47%)	169	142 (84%)
Cycle 5 (day 1)	266	147 (55%)	149	119 (80%)
Cycle 6 (day 1)	266	157 (59%)	134	109 (81%)
Cycle 7 (day 1)	266	164 (62%)	120	102 (85%)
Cycle 8 (day 1)	266	186 (70%)	101	80 (79%)
Cycle 9 (day 1)	266	195 (73%)	86	71 (83%)
Cycle 10 (day 1)	266	214 (80%)	71	52 (73%)
Cycle 11 (day 1)	266	215 (81%)	58	51 (88%)
Cycle 12 (day 1)	266	221 (83%)	55	45 (82%)
Cycle 13 (day 1)	266	227 (85%)	50	39 (78%)
Cycle 14 (day 1)	266	233 (88%)	43	33 (77%)
Cycle 15 (day 1)	266	233 (88%)	38	33 (87%)
Cycle 16 (day 1)	266	236 (89%)	35	30 (86%)
Cycle 17 (day 1)	266	240 (90%)	31	26 (84%)
Cycle 18 (day 1)	266	243 (91%)	27	23 (85%)
Cycle 19 (day 1)	266	245 (92%)	25	21 (84%)



Time point	HRQoL population N	Missing N (%)	Expected to complete N	Completion N (%)
Cycle 20 (day 1)	266	247 (93%)	22	19 (86%)
Cycle 21 (day 1)	266	248 (93%)	21	18 (86%)
Cycle 22 (day 1)	266	253 (95%)	19	13 (68%)
Cycle 23 (day 1)	266	253 (95%)	16	13 (81%)
Cycle 24 (day 1)	266	252 (95%)	15	14 (93%)
Cycle 25 (day 1)	266	254 (95%)	15	12 (80%)
Cycle 26 (day 1)	266	256 (96%)	14	10 (71%)
Cycle 27 (day 1)	266	256 (96%)	13	10 (77%)
Cycle 28 (day 1)	266	258 (97%)	10	8 (80%)
Cycle 29 (day 1)	266	260 (98%)	9	6 (67%)
Cycle 30 (day 1)	266	260 (98%)	7	6 (86%)
Cycle 31 (day 1)	266	261 (98%)	7	5 (71%)
Cycle 32 (day 1)	266	261 (98%)	6	5 (83%)
Cycle 36 (day 1)	266	263 (99%)	4	3 (75%)
Cycle 41 (day 1)	266	264 (99%)	3	2 (67%)
Cycle 45 (day 1)	266	265 (100%)	2	1 (50%)
Cycle 58 (day 1)	266	266 (100%)	1	0 (0%)
Cycle 59 (day 1)	266	266 (100%)	1	0 (0%)
Cycle 60 (day 1)	266	266 (100%)	1	0 (0%)
End of treatment	266	154 (58%)	112	112 (100%)

Abbreviations: HRQoL, health-related quality of life.

8.1.2 Litteraturbaseret disnytte anvendt i den sundhedsøkonomiske analyse

Tabel 24. Overview of literature-based health state utility values

Adverse event	Duration in days (SE)	Source duration	Utility (SE)	Source utility
Palmar-plantar erythrodysesthes ia syndrome	31.2 (6.9)	THOR C1	−0.040 (NA)	Assumed equal to stomatitis (following TA780(64))
Stomatitis	16.6 (5.2)	THOR C1	−0.040 (NA)	TA498 (64)
Anaemia	26.1 (5.3)	THOR C1	−0.090 (0.020)	Beusterien et al. (2010) (65)



Adverse event	Duration in days (SE)	Source duration	Utility (SE)	Source utility
Hyponatraemia	12.9 (2.6)	THOR C1	−0.115 (NA)	Lloyd et al. (2006) (66); assumed equivalent to fatigue
Onycholysis	80.1 (53.4)	THOR C1	−0.032 (0.012)	Nafees et al. (2009) [15]; assumed equivalent to skin reactions
Hyperphosphataemia	9.4 (1.3)	THOR C1	−0.115 (NA)	Nafees et al. (2009) [15]; assumed equivalent to fatigue
Neutropenia	16.4 (4.4)	THOR C1	−0.090 (0.015)	Nafees et al. (2009) [15]
Leukopenia	14.0 (4.1)	THOR C1	−0.090 (0.016)	Assumed equal to neutropenia
Febrile	5.3 (0.8)	THOR C1	−0.090 (0.016)	Nafees et al. (2009) [15]
Fatigue	129.5 (35.7)	THOR C1	−0.073 (0.018)	Nafees et al. (2009)
Maculopapular rash	80.1 (53.4)	THOR C1	−0.032 (0.012)	Nafees et al. (2009) [15]; assumed equal to immune mediated rash
Decreased neutrophil count	16.4 (4.4)	THOR C1	−0.090 (0.015)	Assumed equal to neutropenia

8.2 Ekstrapolering af OS

Tabel 25. Evaluering af statistisk fit til OS, ITT-komparator

Model	AIC	BIC
Ekspontentielt	■	■
Gamma	■	■
Generaliseret gamma	■	■
Gompertz	■	■
Log-logistic	■	■
Log-normal	■	■
Weibull	■	■



Tabel 26. De estimerede OS-rater ved brug af forskellige parametriske modeller for IIT-komparator

	1 år	2 år	3 år	5 år	10 år	Gennemsnit (måneder)
Ekspontiel	■	■	■	■	■	■
Gamma	■	■	■	■	■	■
Generaliseret gamma	■	■	■	■	■	■
Gompertz	■	■	■	■	■	■
Log-logistisk	■	■	■	■	■	■
Log-normal	■	■	■	■	■	■
Weibull	■	■	■	■	■	■

8.3 Ekstrapolering af PFS

Tabel 27. Evaluering af statistisk fit til PFS, ITT-komparator

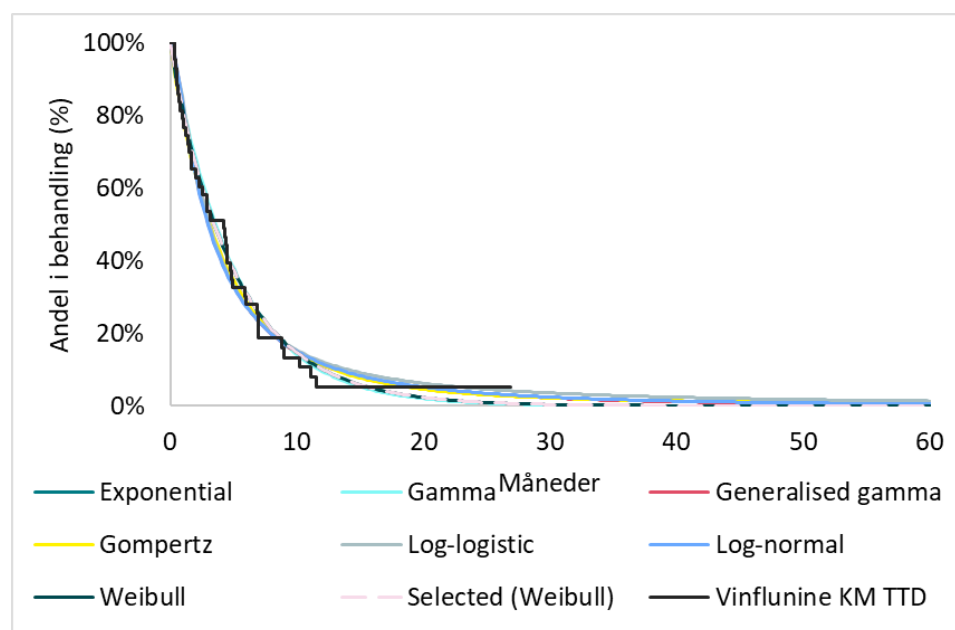
Model	AIC	BIC
Ekspontiel	■	■
Gamma	■	■
Generaliseret gamma	■	■
Gompertz	■	■
Log-logistisk	■	■
Log-normal	■	■
Weibull	■	■



Tabel 28. De estimerede PFS-rater ved brug af forskellige parametriske modeller for IIT-komparator

	1 år	2 år	3 år	5 år	10 år	Gennemsnit (måneder)
Ekspontiel	■	■	■	■	■	■
Gamma	■	■	■	■	■	■
Generaliseret gamma	■	■	■	■	■	■
Gompertz	■	■	■	■	■	■
Log-logistisk	■	■	■	■	■	■
Log-normal	■	■	■	■	■	■
Weibull	■	■	■	■	■	■

8.4 Ekstrapolering af TTD



Figur 20. Overblik over ekstrapolerede TTD-kurve for vinflunine



Tabel 29. Evaluering af statistisk fit til TTD, ITT-komparator

Model	AIC	BIC
Ekspontiel	484,1	486,8
Gamma	485,1	490,6
Generaliseret gamma	480,7	488,8
Gompertz	484,1	489,6
Log-logistisk	478,7	484,1
Log-normal	481,2	486,6
Weibull	486,0	491,4

8.5 Monitoreringsomkostninger anvendt i ansøgningen

Tabel 30. Omkostninger til monitorering anvendt i ansøgers hovedanalyse

Aktivitet	Frekvens (hver X måned)		Enhedsomkostning [DKK]	DRG-takst	Kilde
Øjenlægekonsultation enhedsomkostninger	Månedligt i de første fire måneder af behandlingen og derefter hver tredje måned		280,34	1 konsultation Øjenlægehjælp. Takstkort 14B 2024	Takstkort 14B 2024 [16]
Helbredsstadie	PFS	PS			
Praktiserende læge	3,85	1,39	160,72	Honorartabel, dagtid, Konsultation	TA788 (hjemmekonsultation) [13]
Regionssygeplejerske	3,70	1,04	453	Nurse salary Table 1. Sygeplejersker.	TA788 [13]
Hjemmebesøg	3,85	1,39	1.541,57	House health check. Honorartabel April-Oct 24. Sundhedstjek til borgere på botilbud + tidsforbrugstillæg og evt. kørselsgodtgørelse	TA788 (hjemmekonsultation) [13]



Aktivitet	Frekvens (hver X måned)		Enhedsomkostning [DKK]	DRG-takst	Kilde
Diætist	16,67	6,25	1.374	Diætvejledning. 49PR04	TA788 [13]
Onkologi konsultation	1,14	1,08	504,72	1 konsultation Kirurgi, Takstkort 22. April 2024	TA788 [13]
Urolog	14,29	25,00	504,72	1 konsultation Kirurgi, Takstkort 22. April 2024	TA788 [13]

8.6 Omkostning forbundet med håndtering af uønskede hændelser – tabel

Tabel 31. Omkostninger til bivirkninger anvendt i ansøgers hovedanalyse

	Erdaftinib	Vinflunin	Enhedsomkostning [DKK]	Kilde
Palmar-plantar erythrodysesthesia syndrome	9.63%	0.00%	DKK 1,625	DRG 2024, 09MA98: MDC09 1-dagsgruppe, pat. mindst 7 år, diagnosis: DL271 Lokaliseret dermatitis forårsaget af indtaget lægemiddel
Stomatitis	8.15%	4.65%	DKK 2,107	DRG 2024, 03MA98: MDC03 1-dagsgruppe, pat. mindst 7 år, Diagnosis: DK121B: Stomatitis UNS
Anaemia	7.41%	13.95%	DKK 2,111	DRG 2024, 16MA98: MDC16 1-dagsgruppe, pat. mindst 7 år, Diagnosis: DD649: Anæmi UNS
Hyponatraemia	7.41%	4.65%	DKK 1,847	DRG 2024, 10MA98: MDC10 1-dagsgruppe, pat. mindst 7 år, Diagnosis: DE871A: Hyponatriæmi
Onycholysis	5.93%	0.00%	DKK 1,625	Assumed same as palmar-plantar erythrodysesthesia syndrome



	Erdafitinib	Vinflunin	Enhedsom kostning [DKK]	Kilde
Hyperphosphataemia	5.19%	0.00%	DKK 1,847	DRG 2024, 10MA98: MDC10 1-dagsgruppe, pat. mindst 7 år, Diagnosis: DE871A: Hyponatriæmi
Neutropenia	0.00%	16.28%	DKK 2,111	DRG 2024, 16MA98: MDC16 1-dagsgruppe, pat. mindst 7 år, Diagnosis: DD709: Neutropeni UNS
Leukopenia	0.00%	4.65%	DKK 2,111	DRG 2024, 16MA98: MDC16 1-dagsgruppe, pat. mindst 7 år, Diagnosis: DD728H: Leukopeni
Febrile neutropenia	0.00%	4.65%	DKK 37,129	DRG 2024, 16MA03: Granulo- og trombocytopeni, Diagnosis: DD709A: Neutropeni og agranulocytose forårsaget af lægemiddel
Fatigue	0.00%	2.33%	DKK 5,103	DRG 2024, 23MA03: Symptomer og fund, u. kompl. bidiag., Diagnosis: DR539A: Udmattelse
Maculopapular rash	0.00%	0.00%	DKK 1,625	DRG 2024, 09MA98: MDC09 1-dagsgruppe, pat. mindst 7 år, Diagnosis: DR219: Hududslæt UNS
Decreased neutrophil count	0.00%	0.00%	DKK 2,111	DRG 2024, 16MA98: MDC16 1-dagsgruppe, pat. mindst 7 år, Diagnosis: DD709: Neutropeni UNS



8.7 PSA – parametre

Tabel 32. Parametre inkluderet i probabilistisk følsomhedsanalyse

Parameter	Sandsynlighedsfordeling
Age at model start	Log-Normal
Proportion male	Beta
Weight	Log-Normal
Body surface area	Log-Normal
OS HR vinflunine: applied to erdafitinib	Log-Normal
PFS HR vinflunine: applied to erdafitinib	Log-Normal
Doses not skipped: Erdafitinib	Beta
RDI: Vinflunine	Beta
RDI: Erdafitinib	Beta
FGFR testing proportion	Beta
Frequency of adverse events	beta
Disutility of Adverse events	Negative Beta
Utility: progression-free	Beta
Utility: progressed	Beta

Medicinrådets sekretariat

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

+ 45 70 10 36 00
medicinraadet@medicinraadet.dk

www.medicinraadet.dk