

## Hurtig metodevurdering for legemidler finansiert i spesialisthelsetjeneste

ID2021\_096: Enfortumab vedotin (Padcev) som monoterapi til behandling av voksne pasienter med lokalavansert eller metastatisk urotelial kreft som tidligere har fått platinabasert kjemoterapi og en programmert celledød-protein-1- eller programmert celledød-ligand 1-hemmer.

Vurdering av innsendt dokumentasjon

06.02.2023

Statens legemiddelverk

## Forord

De regionale helseforetakene har ansvar for det nasjonale systemet for innføring av nye metoder i spesialisthelsetjenesten, Nye metoder. Prinsippene for prioritering i helsetjenesten er angitt i stortingsmelding 34 (2015-2016), "Verdier i pasientens helsetjeneste — Melding om prioritering", vedtatt av Stortinget i 2016. Nye metoder skal bidra til at metoder som er aktuelle å innføre i spesialisthelsetjenesten blir vurdert på en systematisk måte, og dermed bidra til forsvarlig bruk av ressursene i helsetjenestene. Systemet for Nye metoder har vært lovfestet siden 2019 og er nærmere beskrevet på Nye metoder sine hjemmesider, [nyemetoder.no](http://nyemetoder.no).

Legemiddelverkets rolle er å vurdere enkeltstående legemidler, såkalte hurtige metodevurderinger. En hurtig metodevurdering er en kunnskapsoppsummering basert på kliniske data for effekt og sikkerhet samt kostnader knyttet til det aktuelle legemiddelet. I tillegg vurderes alvorlighetsgraden av den aktuelle sykdommen. Formålet med hurtige metodevurderinger er å utarbeide et grunnlag for å vurdere de tre prioriteringskriteriene nytte, ressursbruk og alvorlighet. For å vurdere nytte og ressursbruk beregnes merkostnaden for hvert "gode leveår" det nye legemidlet gir sammenlignet med dagens behandling. Med et godt leveår mener vi et år med "perfekt" helse, dvs. helt uten sykdom/plager. På fagspråket defineres dette som et kvalitetsjustert leveår (1 QALY) og er en standardisert beregningsmetode som gjør det mulig å sammenligne nytten av ulike behandlinger som brukes mot ulike sykdommer. Legemiddelverket vurderer ikke forholdet mellom effekt og sikkerhet (nytte-risiko-balansen); dette utredes av det europeiske legemiddelbyrået, EMA, under markedsføringstillatelsesprosedyren.

Dokumentasjonsplikten ligger alltid hos legemiddelfirmaet som har markedsføringstillatelse for det aktuelle legemiddelet. Legemiddelverket kan gi veiledning til legemiddelfirmaet og innhente tilleggsopplysninger fra firmaet, det kliniske fagmiljøet og brukere. Legemiddelfirmaet utarbeider vanligvis en helseøkonomisk modell for å beregne forholdet mellom nytte og kostnad, altså kostnaden for et "godt leveår", for det aktuelle legemiddelet. Med utgangspunkt i hva som anses å være mest sannsynlig i forhold til klinisk praksis i Norge vurderer Legemiddelverket forutsetningene som er lagt til grunn i de helseøkonomiske beregningene. Legemiddelverket kan gjøre endringer i legemiddelfirmaets forutsetninger, men utfører vanligvis ikke egne helseøkonomiske analyser.

Beslutningsforum, som er satt sammen av direktørene for de regionale helseforetakene, tar den endelige avgjørelsen om innføring av nye legemidler i spesialisthelsetjenesten etter en samlet vurdering av de tre prioriteringskriteriene. Legemiddelverket har ikke beslutningsmyndighet i systemet for Nye metoder, men metodevurderingsrapportene inngår i beslutningsgrunnlaget. Sykehusinnkjøp HF forhandler pris på nye legemidler i Nye metoder. Hvor mye samfunnet er villig til å betale for et kvalitetsjustert leveår henger sammen med alvorlighetsgraden til sykdommen. I tillegg kan legemidler forbundet med stor usikkerhet/lav kvalitet på tilgjengelig dokumentasjon og/eller hvor det er store budsjettkonsekvenser, gis lavere prioritet.

Noe av informasjonen i Legemiddelverkets rapporter kan være taushetsbelagt. Legemiddelverket vurderer legemiddelfirmaets ønsker om unntak fra offentlighet og tar stilling til om opplysningene er taushetsbelagte (jf. forv.l. §13,1, se [her](#) for retningslinjer). Alle metodevurderingsrapportene publiseres, og er offentlig tilgjengelig på Legemiddelverkets hjemmesider ([www.legemiddelverket.no](http://www.legemiddelverket.no)).

## Vurdering av Padcev

### Hva er Padcev?

Padcev er et legemiddel til behandling av kreft i blæren og urinveiene. Padcev inneholder virkestoffet enfortumab vedotin som består av et antistoff og et stoff som kan drepe kreftceller (cellegift). Antistoffet kan kjenne igjen kreftceller og sørger for at medisinen blir levert til kreftcellene. Padcev gis som intravenøs infusjon i en blodåre (drypp).

Hva er en metodevurdering? Du kan lese om Legemiddelverkets arbeid med metodevurderinger [her](#).

Hva mener vi med et *godt leveår*? Du kan lese mer om hva vi mener med et godt leveår [her](#).

Hva er blærekreft? Du kan lese om blærekreft på [helsenorge.no](https://helsenorge.no)

### Hvem kan få behandling med Padcev?

Padcev er til pasienter med urinveiskreft som har spredd seg eller som ikke kan opereres, og som har fått behandling med både annen cellegift og immunterapi tidligere. Dette kan utgjøre rundt 150 pasienter i året men det nøyaktige tallet er vanskelig å estimere.

### Hvor alvorlig er sykdommen?

Når sykdommen oppdages etter at den har spredd seg til et annet organ, er det omtrent 7 % av mennene og 12 % av kvinnene som lever etter 5 år.

### Hvordan virker Padcev?

Antistoffet i Padcev binder seg til et protein på overflaten av kreftceller og gjør at legemidlet kommer seg inn i cellen. Inne i cellen ødelegger legemidlet cellens skjelett og gjør at kreftcellen dør. Dette kan bremse forverring eller videre spredning av kreften. I dag behandles disse pasientene med annen cellegift, og det er dagens behandling vi sammenligner med når vi vurderer nytten av Padcev.

### Hvordan er nytten av behandlingen undersøkt?

Nytten av og risikoen ved behandling med Padcev er undersøkt i kliniske studier. I hovedstudien ble 608 pasienter trukket til å få behandling enten med Padcev eller med etablert cellegift. Av pasientene som fikk behandling med Padcev var halvparten fremdeles i live etter 13 måneder, mens av pasientene som fikk annen cellegift var halvparten i live etter 9 måneder i denne studien.

Legemiddelfirmaet Astellas har laget en modell for å beregne hvordan behandling med Padcev påvirker overlevelse og livskvalitet til personer med kreft i blære eller urinveier. Modellen prøver å forutsi hvilken effekt behandlingen har så lenge pasientene lever.

### Legemiddelverkets vurdering av dokumentasjonen

Legemiddelverket har vurdert studien og beregningsmodellen som legemiddelfirmaet Astellas har laget. Studien viser at pasienter som behandles med Padcev lever lenger enn pasienter som får dagens behandling. Effekten er godt dokumentert i studieperioden (ca. 2 år), men vi vet lite om effekten etter dette. Legemiddelverket har fått hjelp av kliniske eksperter, som behandler pasienter med kreft i blære og urinveier i Norge, til å vurdere hva som kan være sannsynlig videre effekt for disse pasientene.

### Hva koster Padcev?

Det koster om lag 100 000 kroner (ikke inkludert mva.) for en måneds behandling med Padcev. I tillegg kommer kostnader til oppfølging hos spesialist og annen støttebehandling ved kreftsykdommen. Padcev

må gis oftere enn dagens behandling, og det betyr at pasientene må oftere på sykehus. Sykehusinnkjøp HF forhandler pris på nye legemidler, og prisen på Padcev kan bli lavere etter en slik forhandling.

### **Hva er forholdet mellom nytte og kostnad?**

For å kunne vurdere nytte og kostnad må vi beregne og sammenligne kostnad og effekt ved behandling med Padcev og kostnad og effekt av dagens standardbehandling. Dette presenteres som hvor mye det koster at pasientene skal vinne et «godt leveår»<sup>1</sup> ved behandling med Padcev sammenlignet med dagens behandling. Med et godt leveår mener vi ett år helt uten sykdom med perfekt helse. Dette er en standardisert måte å regne på som gjør det mulig å sammenligne nytten av ulike behandlinger som blir brukt mot ulike sykdommer.

Selv med god behandling vil ikke sykdommen i det stadiet Padcev brukes kunne kureres. En person med langtkommen kreft i blære eller urinveier vil derfor oppleve lavere livskvalitet og kortere levetid enn en person helt uten sykdom, og vil få færre «gode leveår» enn en helt frisk person. En pasient som får behandling med Padcev kan få omtrent 0,3 ekstra «gode leveår», men noen vil få færre og noen vil få flere. Vi har beregnet at kostnaden for et «godt leveår» ved behandling med Padcev, vil være rundt 2,15 millioner kroner.

### **Hvem avgjør om Padcev skal tas i bruk?**

Legemiddelverkets rolle i evalueringen av sykehusmedisiner er å gi et estimat på forholdet mellom nytte og kostnad, altså kostnaden for et «godt leveår». Hvor mye det norske samfunnet er villig til å betale for et «godt leveår», er avhengig av hvor alvorlig sykdommen er. Beslutningsforum, som er satt sammen av direktørene i de regionale helseforetakene, tar den endelige avgjørelsen om innføring av nye behandlinger i norske sykehus.

---

<sup>1</sup> På fagspråket heter det «kvalitetsjustert leveår»

## 3-siders sammendrag

### Metode

Hurtig metodevurdering av legemiddelet enfortumabvedotin (EV, Padcev). Legemiddelverket har vurdert prioriteringskriteriene knyttet til nytte, ressursbruk og alvorlighet ved bruk av EV i henhold til bestilling ID2021\_096: *Enfortumab vedotin til behandling av voksne med lokalavansert eller metastatisk urotelialt karsinom, som tidligere har blitt behandlet med platinumbasert kjemoterapi og PD-1-/PD-L1-hemmer, og godkjent preparatomtale*. Vurderingen tar utgangspunkt i dokumentasjon innsendt av Astellas.

### Pasientgrunnlag i Norge

Norske kliniske eksperter, som har gitt innspill til Legemiddelverket i denne metodevurderingen, estimerer at om lag 150 pasienter per år kan være aktuelle for behandling med EV.

### Behandling i norsk klinisk praksis

Dagens behandling er beskrevet i nasjonalt handlingsprogram med retningslinjer for diagnostikk, behandling og oppfølging av blære- og urotelkreft. Platinumbasert kjemoterapi og PD-1-/PD-L1-hemmere brukes i første og andrelinjebehandling eller i samme rekkefølge som første linje og vedlikeholdsbehandling. Etter disse behandlingene brukes docetaxsel, paklitaxsel og vinflunin (DPV). DPV er komparator i metodevurderingen.

### Alvorlighet og prognosetap

Alvorlighetsgraden kan påvirke om kostnadene vurderes å stå i rimelig forhold til nytten av behandlingen. Legemiddelverket har beregnet at urotelial kreft for denne populasjonen behandlet med DPV har et absolutt prognosetap (APT) på ca. 14 QALY.

### Effekt

EV-301 er en åpen, randomisert, kontrollert fase 3-studie som sammenlignet effekt og sikkerhet av EV med DPV hos pasienter (N = 608) med lokalavansert eller metastatisk urotelial kreft som tidligere hadde fått behandling med platinabasert kjemoterapi og en PD-1- eller PD-L1-hemmer. Pasientene ble randomisert (1:1) til EV (1,25 mg/kg på dag 1, 8 og 15 i 28-dagers sykluser) eller kjemoterapi bestemt av utprøver. Kjemoterapi i komparatorarmen var en av følgende: docetaxsel 75 mg/m<sup>2</sup>, paklitaxsel 175 mg/m<sup>2</sup> eller vinflunin 320 mg/m<sup>2</sup> på dag 1 i 21-dagers sykluser (DPV). Dette er relevante komparatorer i norsk klinisk praksis. Primært utfallsmål var totaloverlevelse (OS), mens progresjonsfri overlevelse (PFS) og helserelatert livskvalitet var blant de sekundære utfallsmålene.

Resultatene viste at EV gir forlenget overlevelse sammenlignet med dagens behandling. Ved endelig analyse av OS fra EV-301 var median oppfølgingsstid 24 måneder (datakutt 30-07-2021). Ved dette tidspunktet var 69 % av pasienten døde i EV-armen og 77 % var døde i DPV-armen. Median OS var 12,9 måneder i EV-armen og 8,9 måneder i DPV-armen (HR 0,70; 95 % KI 0,58 – 0,85). Median PFS var 5,6 måneder i EV-armen og 3,7 måneder i DPV-armen (HR 0,63; 95 % KI 0,52 – 0,76).

### Sikkerhet

Den totale forekomsten av bivirkninger var omtrent lik for EV og DPV i EV-301. De vanligste bivirkningene av EV (kan forekomme hos flere enn 1 av 10 pasienter) var hårtap, fatigue, redusert appetitt, vekttap, endret smaksans, diaré, kvalme, oppkast, perifer sensorisk nevropati, kløe, utslett, tørr hud, anemi, økte

leverenzymmer (ASAT eller ALAT), hyperglykemi og tørre øyne. De vanligste alvorlige bivirkningene var diaré og hyperglykemi.

### Kostnadseffektivitet

Legemiddelverket har vurdert innsendt analyse, og forutsetninger for denne. Forutsetningene Legemiddelverket har lagt til grunn er de samme som i grunnanalysen til Astellas, bortsett fra følgende:

Parameter	Firmaets grunnanalyse	Legemiddelverkets hovedscenario
Effekt	<p>PFS:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- EV: KM-data fra EV-301 direkte de første 25 månedene, deretter parametrisk log-logistisk hale.</li> <li>- DPV: Antagelse om proporsjonal hasard (HR: 1,58).</li> </ul> <p>OS:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- EV: KM-data fra EV-301 direkte de første 25 månedene, deretter parametrisk eksponentiell hale.</li> <li>- DPV: Antagelse om proporsjonal hasard (HR: 1,42).</li> </ul>	<p>PFS:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Ikke antagelse om proporsjonal hasard.</li> <li>- EV og DPV: Fullparametrisert med log-logistisk funksjon for begge armer, modellert separat for hver av armene.</li> </ul> <p>OS:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Ikke antagelse om proporsjonal hasard.</li> <li>- EV og DPV: Fullparametrisert med eksponentiell funksjon, modellert separat for hver av armene.</li> </ul>
Nyttevekter	Nyttevektene i den helseøkonomiske modellen antas å være høyere med EV enn med DPV i PFS-stadiet. Nyttvekten i PD-stadiet er lik mellom armene.	Samme nyttevekter for begge behandlingsarmer både i PFS- og PD-stadiet.
Legemiddelkostnader	Kostnaden for DPV er satt lik kostnaden for vinflunin (og ikke kostnaden for den faktisk mottatte kjemoterapien).	Kostnaden for DPV er beregnet basert på fordelingen i EV-301: 38 % docetaxel, 37 % paklitaxel, 25 % vinflunin.
Reise- og tidskostnader	Ikke inkludert i den helseøkonomiske modellen (kun ved bivirkningshåndtering)	Inkludert reise- og tidskostnader.

Alle større enkeltendringer er vist i tabellen over. En oversikt over alle endringer i Legemiddelverkets hovedanalyse, inkludert endringer av svært liten betydning, er vist i Tabell 21 i Kap. 4.2.2.

Resultatene fra analysen Legemiddelverket mener er mest sannsynlig (heretter hovedanalysen) er følgende:

Tabell 1: Resultater fra Legemiddelverkets hovedanalyse. Basert på maksimal AUP uten mva. Per pasient. Diskonterte tall.

	Enfortumab vedotin (Padcev)	DPV (docetaxel, paklitaxel eller vinflunin)	Differanse
Totale kostnader	932 387	357 827	574 560
Totale QALYs	1,04	0,77	0,27
Totale leveår	1,53	1,16	0,37
Merkostnad per vunnet QALY			2 150 573
Merkostnad per vunnet leveår			1 563 908

Merkostnad for enfortumab vedotin sammenliknet med vinflunin eller taksaner ved bruk av maksimal AUP ekskl. mva. er:

Ca. 2 150 000 NOK per vunnet kvalitetsjusterte leveår (QALY).

Ca. 1 560 000 NOK per vunnet leveår.

Astellas sin grunnanalyse avviker fra den Legemiddelverket mener er mest sannsynlig. Resultatene i denne analysen er gjengitt i tabellen under.

Tabell 2: Kostnad per vunne kvalitetsjusterte leveår (QALY) og vunne leveår i firmaets grunnanalyse. Per pasient. Pris NOK maksimal AUP uten mva. Diskonterte tall.

	Enfortumab vedotin (Padcev)	DPV (docetaxel, paklitaxel eller vinflunin)	Differanse
Totale kostnader	960 170	420 320	539 850
Totale QALYs	1,06	0,72	0,34
Totale leveår	1,54	1,09	0,45
Merkostnad per vunnet QALY			1 590 732
Merkostnad per vunnet leveår			1 208 232

Forutsetningene som har størst innvirkning på resultatet er:

- Nyttvektene i progresjonsfri stadium
- Framskrivning av totaloverlevelse (OS)
- Legemiddelkostnader i intervensjonsarmen (EV)

### **Budsjettkonsekvenser**

#### Konklusjon budsjettkonsekvenser for spesialisthelsetjenestens legemiddelbudsjett:

De totale budsjettvirkningene i det femte budsjettåret, og med 150 pasienter som mottar behandlingen dette året er, estimert til omtrent 94 millioner NOK med maksimal AUP inkludert mva.

Budsjettberegningene er usikre og forenklete, og vil være avhengig av antall pasienter som ender opp med å motta behandlingen.

Legemiddelverket har kun beregnet legemiddelbudsjettet for spesialisthelsetjenesten fordi vi mener at virkninger utover legemiddelkostnader ikke vil være av stor budsjettmessig betydning.

Administrasjonskostnadene for intervensjonen er høyere enn for komparator, da denne doseres oftere, men Legemiddelverket mener likevel at disse kostnadene er små sammenlignet med legemiddelkostnadene.

### **Legemiddelverkets vurdering**

I Legemiddelverkets hovedanalyse er IKER ca. 2,15 millioner NOK per QALY (maksimal AUP uten mva.), og sykdommens alvorlighet (APT) er beregnet til ca. 14 QALY.

Studien EV-301 er godt egnet som dokumentasjonsgrunnlag for en metodevurdering. EV er sammenlignet direkte med relevant komparator i en randomisert klinisk studie, og det finnes relativt modne data for PFS og OS fra studien. Videre vurderer de kliniske ekspertene at pasientene i EV-301 er representative for aktuelle norske pasienter. Legemiddelverket vurderer derfor at det er liten usikkerhet i estimatet for relativ effekt mellom EV og dagens behandling i den perioden studien varte (ca. 2 år), og modne data reduserer også usikkerheten i ekstrapoleringen av behandlingsvarighet, PFS og i noen grad OS. Relativ effekt mellom EV og DPV i et livstidsperspektiv er imidlertid fortsatt usikker, og valg av framskrivningskurve for totaloverlevelse har stor innvirkning på resultatet i modellen. Den store innvirkningen kan imidlertid i stor grad tilskrives den høye legemiddelkostnaden for EV.



# Innholdsfortegnelse

<b>FORORD</b> .....	<b>2</b>
<b>VURDERING AV PADCEV</b> .....	<b>3</b>
<b>3-SIDERS SAMMENDRAG</b> .....	<b>5</b>
<b>INNHOLDSFORTEGNELSE</b> .....	<b>9</b>
<b>LOGG</b> .....	<b>11</b>
<b>ORDLISTE</b> .....	<b>13</b>
<b>1 BAKGRUNN</b> .....	<b>15</b>
<b>1.1 Problemstilling</b> .....	<b>15</b>
<b>1.2 Urotelial kreft</b> .....	<b>15</b>
1.2.1 Pasientgrunnlag.....	16
<b>1.3 Alvorlighetsgrad og prognosetap</b> .....	<b>16</b>
<b>1.4 Tredjelinjebehandling av urotelial kreft med spredning</b> .....	<b>16</b>
1.4.1 Behandling med enfortumab vedotin .....	16
1.4.2 Behandlingsretningslinjer/anbefalinger/norsk klinisk praksis.....	17
1.4.3 Plassering av enfortumab vedotin i behandlingstilbudet.....	18
1.4.4 Komparator .....	19
1.4.5 Behandling med vinflunin.....	19
1.4.6 Behandling med docetaxsel .....	19
1.4.7 Behandling med paklitaxsel.....	20
<b>2 DOKUMENTASJON FOR Å VISE RELATIV EFFEKT</b> .....	<b>21</b>
<b>2.1 Oversikt over relevante, innsendte studier</b> .....	<b>21</b>
<b>3 PICO</b> .....	<b>25</b>
<b>3.1 Pasientpopulasjon</b> .....	<b>25</b>
<b>3.2 Intervensjon</b> .....	<b>29</b>
<b>3.3 Komparator</b> .....	<b>32</b>
<b>3.4 Utfallsmål</b> .....	<b>35</b>

3.4.1	Effekt .....	35
3.4.2	Bivirkninger.....	45
3.4.3	Helsenytte/helsetap .....	47
<b>4</b>	<b>ØKONOMISK ANALYSE .....</b>	<b>50</b>
<b>4.1</b>	<b>Modell, metode og forutsetninger .....</b>	<b>50</b>
4.1.1	Analyseperspektiv .....	51
4.1.2	Kostnader (input data) .....	51
<b>4.2</b>	<b>Resultater .....</b>	<b>58</b>
4.2.1	Firmaets grunnanalyse .....	58
4.2.2	Legemiddelverkets hovedanalyse .....	58
4.2.3	Sensitivitets- og scenarioanalyser .....	60
4.2.4	Legemiddelverkets konklusjon om inkrementell kostnadseffektivtetsratio .....	62
<b>5</b>	<b>BUDSJETTKONSEKVENSER.....</b>	<b>63</b>
<b>6</b>	<b>OPPSUMMERING.....</b>	<b>64</b>
	<b>REFERANSER.....</b>	<b>66</b>
	<b>APPENDIKS 1: ALVORLIGHETSBEREGNINGER.....</b>	<b>68</b>
	<b>APPENDIKS 2: TABELLER, FIGURER, GRAFER BENYTTET FOR VURDERING AV EKSTRAPOLERING AV ENDEPUNKTER .....</b>	<b>71</b>
	<b>APPENDIKS 3: BUDSJETTBEREGNINGER.....</b>	<b>78</b>
A.1	Budsjettkonsekvenser .....	78
A.1.2	Estimat av antall pasienter som er aktuelle for behandling .....	78
A.1.3	Estimat av legemiddelkostnad per pasient .....	79
A.1.4	Budsjettkonsekvenser for spesialisthelsetjenestens legemiddelbudsjett.....	79
	<b>VEDLEGG 1 KOMMENTARER FRA PRODUSENT .....</b>	<b>83</b>

## Logg

<b>Bestilling:</b>	<i>ID2021_096: En hurtig metodevurdering med en kostnad-nytte vurdering (løp C) gjennomføres ved Statens legemiddelverk for enfortumab vedotin (Padcev) som monoterapi til behandling av voksne pasienter med lokalavansert eller metastatisk urotelial kreft som tidligere har fått platinabasert kjemoterapi og en programmert celledød-protein-1- eller programmert celledød-ligand 1-hemmer. Prisnotat utarbeides av Sykehusinnkjøp HF, LIS. *</i>
<b>Forslagstiller:</b>	Statens legemiddelverk
<b>Legemiddelfirma:</b>	Astellas
<b>Preparat:</b>	Padcev
<b>Virkestoff:</b>	Enfortumabvedotin
<b>Indikasjon:</b>	Padcev som monoterapi er indisert til behandling av voksne pasienter med lokalavansert eller metastatisk urotelial kreft som tidligere har fått platinabasert kjemoterapi og en programmert celledød-protein-1- eller programmert celledød-ligand 1-hemmer
<b>ATC-nr:</b>	L01FX13
<b>Prosess</b>	
Tidspunkt for MT for legemiddelet/indikasjonutvidelsen	13-04-2022
Dokumentasjon bestilt av Legemiddelverket	30-08-2021
Fullstendig dokumentasjon mottatt hos Legemiddelverket	15-08-2022 (Første mottak 21-01-2022 – Avslått)
Klinikere kontaktet for første gang	10-05-2022
LIS kontaktet for første gang av Legemiddelverket.	18-05-2022
Legemiddelverket bedt om ytterligere dokumentasjon	18-05-2022, 06-09-2022

Ytterligere dokumentasjon mottatt av Legemiddelverket	15-08-2022, 15-09-2022
Rapport ferdigstilt:	06-02-2023
Saksbehandlingstid:	176 dager hvorav 17 dager i påvente av ytterligere opplysninger fra legemiddelfirma. Dette innebærer en reel saksbehandlingstid hos legemiddelverket på 159 dager.
Saksutredere:	Ida Kommandantvold Kirsti Hjelme
Kliniske eksperter:	Daniel Heinrich, Sykehuset Innlandet Gjøvik Svein Inge Helle, Helse Bergen HF Haukeland universitetssykehus
<p>Kliniske eksperter har bidratt med avklaringer av sentrale forutsetninger i analysen (bl.a. sammenlignende behandling, pasientgrunnlag og overførbarhet av studiedata til norsk klinisk praksis). Legemiddelverket er ansvarlig for rapportens innhold. Kliniske eksperter har ikke vært involvert i noen konsensusprosess eller hatt noen «peer-review» funksjon ved utarbeidelse av rapporten.</p>	

\*Oppdatert i tråd med godkjent indikasjonsordlyd.

## Ordliste

APT	Absolutt prognosetap
AIC	Akaike's Information Criteria
AUP	Apotekenes utsalgpris
BIC	Bayesian Information Criteria
CUA	Kostnad-per-QALY analyse
DoT	Behandlingsvarighet (duration of treatment)
DPV	docetaxel, paklitaxel eller vinflunin
EMA	European Medicines Agency
EORTC QLQ-C30	European Organization for the Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire
EQ-5D	EuroQol – 5 dimensions
EV	Enfortumab vedotin
HR	Hasardratio
IKER	Inkrementell kostnadseffektivitetsratio
ITT	Intention to treat
KI	Konfidensintervall
KM	Kaplan-Meier
MT	Markedsføringstillatelse
mUC	Metastatisk urotelialt karsinom (blærekreft)
MVA	Merverdiavgift
ORR	Objektiv responsrate og
OS	Totaloverlevelse
PD-1/PD-L1	programmert celledød protein 1/programmert celledød ligand 1

PFS	Progresjonsfri overlevelse
PH	Proporsjonal hasard
QALY	Kvalitetsjustert leveår
UC	Urotelialt karsinom (blærekreft)

# 1 Bakgrunn

## 1.1 Problemstilling

I metodevurderingen vurderes prioriteringskriteriene knyttet til alvorlighet, nytte og ressursbruk av enfortumab vedotin (EV) til behandling av urotelialt karsinom (UC). Behandling med EV har markedsføringstillatelse (MT) til behandling av voksne pasienter med lokalavansert eller metastatisk UC som tidligere har fått platinabasert kjemoterapi og en programmert celledød-protein-1- (PD-1) eller programmert celledød-ligand 1 (PD-L1) -hemmer.

EV sammenlignes med dagens standardbehandling, kjemoterapibehandling med docetaxsel, paklitaxsel eller vinflunin (DPV), i en kostnad-per-QALY analyse (CUA). I analysen vurderes behandling med EV i henhold til godkjent indikasjon og basert på data fra den kliniske studien EV-301, som lå til grunn for MT av EV. Vurderingen tar utgangspunkt i dokumentasjon innsendt av Astellas, som er MT-innehaver for EV.

Legemiddelverket mottok første dokumentasjonspakke fra Astellas 21.01.2022. Astellas leverte en CUA hvor EV var sammenlignet med vinflunin, og som var basert på data for en subgruppe fra EV-301 ved primært datakutt 15.07.2020. I et oppstartsmøte med norske kliniske eksperter fikk Legemiddelverket avklart at dagens behandling til aktuelle pasienter er vinflunin eller taksan (docetaxsel, paklitaxsel), i tråd med anbefalingene i handlingsprogrammet for blære- og urotelkreft (1). Det betyr at komparatorarmen i EV-301, som var docetaxsel, paklitaxsel eller vinflunin (DPV) bestemt av utprøver, er relevant komparator i norsk klinisk praksis. Legemiddelverket etterspurte derfor en oppdatert dokumentasjonspakke fra Astellas, med en CUA der EV sammenlignes med DPV og som er basert på hele studiepopulasjonen (ITT-populasjonen) fra EV-301. Dette var også rådet Astellas fikk i et formøte med Legemiddelverket 14.09.2021.

Legemiddelverket mottok ny dokumentasjonspakke med ny helseøkonomisk modell fra Astellas 15.08.2022. I tillegg til å levere analysen Legemiddelverket etterspurte, har Astellas gjort flere andre endringer i dokumentasjonspakken, bl.a. brukt data fra et senere datakutt i EV-301 (endelig datakutt 30.07.2021) og oppdaterte kostnader. Metodevurderingen tar utgangspunkt i den oppdaterte dokumentasjonspakken fra Astellas.

## 1.2 Urotelial kreft

Urotelial kreft er kreft i urinveiene. Hos de fleste pasientene (80 - 90 %) oppstår kreften i blæren, men den kan også oppstå i nyrebekken, urinledere og andre urinveisorganer. Blod i urinen er det vanligste funnet i tidlige stadier av blærekreft. Røyking er sannsynligvis den viktigste risikofaktoren for å få blærekreft (2). De fleste nye tilfeller av blærekreftsvulster (70 %) blir oppdaget på et tidlig stadium og er overfladiske. Da har de bare vokst i epitelet, og ikke rukket å vokse ned i blæremuskulaturen. Disse svulstene kan helbredes ved en kikkertoperasjon med et endoskop gjennom urinrøret. Hvis svulstene har utviklet seg over tid, kan de vokse gjennom muskelvevet og ut i fettvevet eller inn i tilgrensende organer som prostata, livmor og skjede. Når svulster vokser gjennom blæremuskelen, øker også faren for videre spredning. Spredningen skjer gjennom blodsystemet til alle organer, hyppigst til lunger, lever og skjelett, eller gjennom lymfesystemet til lymfeknuter i bekkenet og videre til lymfeknuter i bakre bukvegg (3).

### 1.2.1 Pasientgrunnlag

I 2020 fikk 1 852 personer diagnosen blærekreft i Norge. Medianalder ved diagnose er 73 år. Blærekreft er vanligere hos menn enn hos kvinner. De siste årene har det vært mer enn 1 000 tilfeller årlig blant menn, og mellom 400 – 500 tilfeller årlig blant kvinner. Det var 241 menn og 108 kvinner som døde av blærekreft i 2020 (4, 5).

EV er til behandling av pasienter med urotelial kreft med spredning som tidligere har fått platinabasert kjemoterapi og PD-1- eller PD-L1-hemmer. Astellas har estimert at 37 pasienter kan være aktuelle for behandling med EV hvert år i Norge. Estimater er basert på en dansk studie (6), innspill fra en norsk kliniker og tilgjengelig informasjon fra andre land. Norske kliniske eksperter, som har gitt innspill til Legemiddelverket i denne metodevurderingen, estimerer at om lag 150 pasienter per år kan være aktuelle for behandling med EV.

## 1.3 Alvorlighetsgrad og prognosetap

Prognosen er dårlig hvis blærekreft oppdages i stadium IV (når sykdommen har spredd seg til et annet organ), og tall fra Kreftregisteret viste at femårsoverlevelse bare er 6,7 % for menn og 12,3 % for kvinner (5).

Nytte- og kostnadskriteriene skal vurderes opp mot alvorligheten til den aktuelle tilstanden/sykdommen. Alvorlighetsgraden kan påvirke om kostnadene vurderes å stå i rimelig forhold til nytten av behandlingen.

Legemiddelverket benytter en kvantitativ metode for å beregne alvorlighetsgraden for pasienter med med lokalavansert eller metastatisk UC. Nærmere omtale finnes i Appendiks 1.

Beregning av alvorlighetsgrad ut ifra dagens behandling tilsier et absolutt prognosetap på ca. 14 QALY.

## 1.4 Tredjelinjebehandling av urotelial kreft med spredning

### 1.4.1 Behandling med enfortumab vedotin

- *Indikasjon*  
Enfortumab vedotin som monoterapi er indisert til behandling av voksne pasienter med lokalavansert eller metastatisk urotelial kreft som tidligere har fått platinabasert kjemoterapi og en programmert celledød-protein-1- eller programmert celledød-ligand 1-hemmer.
- *Virkningsmekanisme*  
Enfortumab vedotin er et antistoff-legemiddelkonjugat (ADC) målrettet mot nektin-4, et adhesjonsprotein som finnes på overflaten av de uroteliale kreftcellene. Legemiddelkomponenten er det mikrotubuliforstyrrende midlet MMAE. Prekliniske data tyder på at antitumoraktiviteten til enfortumab vedotin skyldes binding av ADC til nektin-4-uttrykkende celler, etterfulgt av internalisering av ADC-nektin-4-komplekset og frigjøring av MMAE via proteolytisk spaltning. Frigjøring av MMAE forstyrrer mikrotubulinnettverket i cellen, noe som fører til cellesyklusarrest og apoptotisk celledød. MMAE som frigjøres fra enfortumab vedotin-målrettede celler, kan diffundere inn i nærliggende, lav nektin-4-uttrykkende celler og føre til cytotoxisk celledød.



- *Dosering*

Anbefalt dose er 1,25 mg/kg (opptil maksimalt 125 mg for pasienter  $\geq 100$  kg) administrert som en intravenøs infusjon over 30 minutter på dag 1, 8 og 15 av en 28-dagers syklus inntil sykdomsprogresjon eller uakseptabel toksisitet.

Preparatomtalen gir anbefalinger om doseavbrudd, dosereduksjon og seponering ved bivirkninger.

- *Bivirkninger*

De vanligste bivirkningene var alopesi (49 %), fatigue (47 %), redusert appetitt (45 %), perifer sensorisk nevropati (39 %), diaré (38 %), kvalme (36 %), kløe (33 %), dysgeusi (30 %), anemi (27 %), redusert vekt (23 %), makulopapuløst utslett (23 %), tørr hud (22 %), oppkast (18 %), økt aspartataminotransferase (15 %), hyperglykemi, (13 %), tørre øyne (13 %), økt alaninaminotransferase (12 %) og utslett (10,4 %).

De vanligste alvorlige bivirkningene var diaré (2 %) og hyperglykemi (2 %).

I de kliniske studiene medførte bivirkninger av EV til permanent seponering av behandlingen hos 9 % av pasientene, doseavbrudd hos 44 % av pasientene og dosereduksjon hos 30 % av pasientene.

For mer utfyllende informasjon, se preparatomtalen til Padcev (7).

### **1.4.2 Behandlingsretningslinjer/anbefalinger/norsk klinisk praksis**

Helsedirektoratet har utarbeidet et nasjonalt handlingsprogram med retningslinjer for diagnostikk, behandling og oppfølging av blære- og urotelkreft, sist oppdatert i april 2021 (1).

Handlingsprogrammets anbefalinger for behandling av metastatisk blære- og urotelkreft er gjengitt under, beskrevet som palliativ systemisk behandling:

#### *Førstelinjebehandling*

Cisplatin-basert kjemoterapi i kombinasjon med metotreksat, vinblastin og adriamycin (M-VAC) eller gemcitabin (GC) har best dokumentert effekt som førstelinjebehandling ved metastatisk sykdom, og egner seg primært for pasienter med tilstrekkelig nyrefunksjon og relativt god allmenntilstand (ECOG performance status 0-1). GC foretrekkes fremfor M-VAC grunnet mindre bivirkninger. Omtrent 50 % av pasientene er ikke aktuelle for cisplatin-basert kjemoterapi i førstelinje, og ved kontraindikasjoner mot cisplatin-basert kjemoterapi (GC) er kombinasjonen karboplatin/gemcitabin best dokumentert.

Vedlikeholdsbehandling med PD-L1-hemmeren avelumab er anbefalt til pasienter som ikke har progrediert på førstelinjebehandling med platinabasert kjemoterapi etter 4-6 sykluser. Avelumab er foreløpig eneste PD-1/PD-L1-hemmer som har MT til førstelinje vedlikeholdsbehandling. Denne metoden ble vurdert av Legemiddelverket i 2021, og besluttet innført i spesialisthelsetjenesten i august 2021 (8).

### *Andrelinjebehandling*

Ved svikt på cisplatin-basert kjemoterapi hos pasienter som fortsatt er i god allmenntilstand (ECOG  $\leq 1$ ), kan andrelinjebehandling vurderes. Immunterapi med PD-1- eller PD-L1-hemmer (pembrolizumab, atezolizumab, nivolumab) anbefales hvis PD-1- eller PD-L1-hemmer ikke er gitt som vedlikeholdsbehandling.

Samtlige av disse metodene er tidligere vurdert av Legemiddelverket (9-11). Det er anbuds konkurranse i regi av Sykehusinnkjøp HF for PD-1- og PD-L1-hemmere ved andrelinjebehandling av lokalavansert eller metastatisk urotelialt karsinom (12).

Vinflunin kan tilbys som andrelinjebehandling når immunterapi ikke kan gis. Taksan som monoterapi kan være et alternativ. Hvis immunterapi er gitt som vedlikeholdsbehandling, kan pasienter med initial respons på GC og lang progresjonsfri periode (minimum 6 mnd), vurderes for ny behandlingssyklus med GC.

### *Tredjelinjebehandling*

Tredjelinjebehandling kan vurderes til pasienter som fortsatt er i god allmenntilstand (ECOG  $\leq 1$ ). Vinflunin eller taksan kan gis som tredjelinjebehandling etter manglende effekt av eller progresjon under immunterapi. Hvis immunterapi er gitt som andrelinjebehandling, kan pasienter med initial respons på GC og lang progresjonsfri periode før andrelinjebehandling (minimum 6 mnd), vurderes for ny behandlingssyklus med GC.

### **1.4.3 Plassering av enfortumab vedotin i behandlingstilbudet**

EV har MT til behandling av lokalavansert eller metastatisk UC til pasienter som tidligere har fått platinabasert kjemoterapi og PD-1- eller PD-L1-hemmer. I norsk klinisk praksis innebærer dette følgende plassering av EV i behandlingstilbudet:

- 1) Etter førstelinjebehandling med platinabasert kjemoterapi og førstelinje vedlikeholdsbehandling med avelumab (PD-L1-hemmer). Dette gjelder pasienter som ikke progredierer på platinabasert kjemoterapi etter 4-6 sykluser, og som fortsetter med vedlikeholdsbehandling med PD-L1-hemmer, men som deretter får sykdomsprogresjon enten under eller etter vedlikeholdsbehandlingen.
- 2) Etter førstelinjebehandling med platinabasert kjemoterapi og andrelinjebehandling med PD-1/PD-L1-hemmer (pembrolizumab, nivolumab eller atezolizumab). Dette gjelder pasienter som progredierer under behandling med platinabasert kjemoterapi, og deretter under eller etter behandling med PD-1/PD-L1-hemmer.

Denne plasseringen av EV i behandlingstilbudet er i tråd med innspill fra de kliniske ekspertene, og følger av de gjeldene behandlingsretningslinjene i handlingsprogrammet.

#### 1.4.4 Komparator

EV er til behandling av pasienter som tidligere har fått platinabasert kjemoterapi og en PD-1- eller PD-L1-hemmer. Ifølge handlingsprogrammet er det vinflunin eller taksan (docetaxsel eller paklitaxsel) som er dagens etablerte praksis til disse pasientene. De kliniske ekspertene bekrefter at dette stemmer med klinisk praksis, og at det varierer på landsbasis om det er vinflunin eller taksan som er mest brukt i denne behandlingslinjen.

Vinflunin har godkjent indikasjon (MT) for behandling av urotelial kreft, mens docetaxsel og paklitaxsel brukes utfor godkjent indikasjon (off-label). Disse behandlingene er ansett som etablert praksis over en lengre periode og behandlingstkostnaden er lav.

Basert på avsnittene over, og tilbakemeldinger fra kliniske eksperter Legemiddelverket har konferert med, mener vi at relevante komparatorer for denne metodevurderingen er vinflunin og taksan. Komparator er uavhengig av hvorvidt pasientene faller innunder gruppe 1) eller 2), som beskrevet i kapittel 1.4.3 over.

#### 1.4.5 Behandling med vinflunin

- *Indikasjon*  
Som monoterapi til behandling av voksne pasienter med avansert eller metastatisk overgangsepitelkarsinom i urinveiene etter at tidligere platinabasert regime har mislyktes. Effekt og sikkerhet av vinflunin hos pasienter med funksjonsstatus  $\geq 2$  er ikke undersøkt.
- *Virkningsmekanisme*  
Bindes til tubulin ved eller i nærheten av vinkabindingssetene og hemmer polymerisering til mikrotubuli, som resulterer i hemming av tråddannelse, forstyrrelse av mikrotubulidynamikk, mitotisk arrest og apoptose.
- *Dosering*  
Anbefalt dose er 320 mg/m<sup>2</sup> hver 3. uke administrert som en intravenøs infusjon over 20 minutter. Preparatomtalen gir anbefalinger om doseutsettelse/seponering ved toksisitet.
- *Bivirkninger*  
De vanligste behandlingsrelaterte bivirkningene rapportert i kliniske studier er hematologiske lidelser, hovedsakelig nøyttropeni og anemi, gastrointestinale forstyrrelser, spesielt obstipasjon, anoreksi, kvalme, stomatitt/mukositt, oppkast, magesmerter og diaré, samt generelle lidelser som asteni/tretthet (fatigue).

For mer utfyllende informasjon, se preparatomtalen til Javlor (13).

#### 1.4.6 Behandling med docetaxsel

- *Indikasjon*  
Docetaxsel er indisert ved brystkreft, ikke-småcellet lungekreft, prostatakreft, adenokarsinom i ventrikkel og kreft i hode og hals. Bruk av docetaxsel i behandling av urotelial kreft er utenfor godkjent preparatomtale (off-label).
- *Virkningsmekanisme*  
Binder og inaktiverer mikrotubuli, hemmer mitose og induserer apoptose.

- *Dosering*  
Vanlig brukt dose er 75 mg/m<sup>2</sup> hver 3. uke.
- *Bivirkninger*  
Svært vanlige bivirkninger sett ved docetaxel 75 mg/m<sup>2</sup> monoterapi er anemi, nøytropeni, trombocytopeni, diare, kvalme, oppkast, stomatitt, asteni, smerter, væskeretensjon, alopesi, hudreaksjon, infeksjon, perifer sensorisk nevropati og anoreksi.

For mer utfyllende informasjon, se preparatomtalen til Docetaxel Accord (14).

#### **1.4.7 Behandling med paklitaxel**

- *Indikasjon*  
Paklitaxel er indisert ved brystkreft, adenokarsinom i pankreas, ikke-småcellet lungekreft, ovarialkreft, aids-relatert Kaposi sarkom, Bruk av paklitaxel i behandling av urotelial kreft er utenfor godkjent preparatomtale (off-label).
- *Virkningsmekanisme*  
Binder og inaktiverer mikrotubuli, hemmer mitose.
- *Dosering*  
Vanlig brukt dose er 175 mg/m<sup>2</sup> hver 3. uke.
- *Bivirkninger*  
Svært vanlige bivirkninger sett ved paklitaxel monoterapi er anemi, benmargssuppresjon, leukopeni, lymfopeni, nøytropeni, trombocytopeni, diare, forstoppelse, kvalme, oppkast, stomatitt, asteni, fatigue, feber, alopesi, utslett, artralgi, myalgi, hypoestesi, nevropati, parestesi, perifer nevropati og anoreksi.

For mer utfyllende informasjon, se preparatomtalen til Paclitaxel Accord (15).

## 2 Dokumentasjon for å vise relativ effekt

EV fikk MT i Europa 13-04-2022 som monoterapi til behandling av voksne pasienter med lokalavansert eller metastatisk urotelial kreft som tidligere har fått platinabasert kjemoterapi og en PD-1- eller PD-L1-hemmer. Søknaden om MT var basert på resultatene fra hovedstudien EV-301, med støtte fra fase 1-studien EV-101 og fase 2-studien EV-201. EV-301 er en åpen, randomisert, kontrollert fase 3-studie som sammenlignet effekt og sikkerhet av EV med kjemoterapi bestemt av utprøver (docetaxel, paklitaxel eller vinflunin) i aktuell pasientgruppe. Data fra EV-301 brukes i den helseøkonomiske analysen.

Astellas har gjennomført systematiske litteratursøk i relevante databaser. Søkestrategi, søkeresultat og seleksjon av studier er dokumentert. Av studiene som ble funnet, er det EV-301 som er mest relevant for denne metodevurderingen. I denne studien er EV sammenlignet direkte mot relevant komparator.

### 2.1 Oversikt over relevante, innsendte studier

Følgende studier ble identifisert, og er relevante for metodevurderingen:

Tabell 3. Oversikt over EV-301 studien.

Studie	EV-301 ( <a href="#">NCT03474107</a> ) (16)
<b>Design</b>	Åpen, randomisert (1:1), fase 3, multisenter Stratifisert på ECOG (0 vs. 1), region (vest-Europa vs. USA vs. resten av verden), levermetastaser (ja vs. nei)
<b>Populasjon</b>	<p>Pasienter med lokalavansert eller metastatisk urotelial kreft som tidligere har fått behandling med platinabasert kjemoterapi og en PD-1- eller PD-L1-hemmer.</p> <p>Pasienter ble ekskludert fra studien hvis de hadde aktive CNS-metastaser, pågående sensorisk eller motorisk nevropati <math>\geq</math> grad 2, kjent historikk med hiv-infeksjon, aktiv hepatitt B eller C eller ukontrollert diabetes definert som HbA1c <math>\geq</math> 8 % eller HbA1c <math>\geq</math> 7 % med diabetesymptomer.</p> <p>N = 608</p>
<b>Intervensjon</b>	Enfortumab vedotin 1,25 mg/kg på dag 1, 8 og 15 i 28-dagers sykluser n = 301
<b>Komparator</b>	Kjemoterapi bestemt av utprøver, en av følgende: docetaksel 75 mg/m <sup>2</sup> , paklitaksel 175 mg/m <sup>2</sup> eller vinflunin 320 mg/m <sup>2</sup> på dag 1 i 21-dagers sykluser. n = 307
<b>Primært utfallsmål</b>	Total overlevelse (OS)
<b>Noen sekundære utfallsmål</b>	Progresjonsfri overlevelse (PFS), utprøvert ved bruk av RECIST v1.1 Objektiv responsrate (ORR), utprøvert ved bruk av RECIST v1.1 Helserelatert livskvalitet (EORTC QLQ-C30 og EQ-5D-5L)
<b>Datakutt</b>	Primæranalyse 15-07-2020, median oppfølgingstid 11,1 mnd (95 % KI 10,6 – 11,6) Endelig analyse 30-07-2021, median oppfølgingstid 23,8 mnd (95 % KI 23,1 – 24,5)

### Studier som pågår

Det pågår flere kliniske studier med EV ved urotelial kreft, i tidligere behandlingslinjer og i kombinasjon med immunterapi. Aktuelle studier som er identifisert er oppsummert i Tabell 4.

Tabell 4. Pågående kliniske studier med enfortumab vedotin innenfor relevant terapiområde (kilde: ClinicalTrials.gov).

Studietittel	Estimert avslutning	NCT-nummer
<i>"An Open-label, Randomized, Controlled Phase 3 Study of Enfortumab Vedotin in Combination with Pembrolizumab Versus Chemotherapy Alone in Previously Untreated Locally Advanced or Metastatic Urothelial Cancer"</i>	November 2023 (primæranalyse) September 2027 (endelig analyse)	<a href="https://clinicaltrials.gov/ct2/show/study/NCT04223856">NCT04223856</a>
<i>"A Randomized Phase 3 Study Evaluating Cystectomy With Perioperative Pembrolizumab and Cystectomy With Perioperative Enfortumab Vedotin and Pembrolizumab Versus Cystectomy Alone in Participants Who Are Cisplatin-Ineligible or Decline Cisplatin With Muscle-Invasive Bladder Cancer (KEYNOTE-905/EV-303)"</i>	Mai 2027 (primæranalyse) Desember 2027 (endelig analyse)	<a href="https://clinicaltrials.gov/ct2/show/study/NCT03924895">NCT03924895</a>
<i>"A Phase 3, Randomized, Open-label Study to Evaluate Perioperative Enfortumab Vedotin Plus Pembrolizumab (MK-3475) Versus Neoadjuvant Gemcitabine and Cisplatin in Cisplatin-eligible Participants With Muscle-invasive Bladder Cancer (KEYNOTE-B15 / EV-304)"</i>	Juni 2026	<a href="https://clinicaltrials.gov/ct2/show/study/NCT04700124">NCT04700124</a>
<i>"A Phase III Randomized, Open-Label, Multicenter Study evaluating the Efficacy and Safety of Durvalumab in Combination with Tremelimumab and Enfortumab Vedotin or Durvalumab in Combination With Enfortumab Vedotin for Perioperative Treatment in Patients Ineligible for Cisplatin Undergoing Radical Cystectomy for Muscle Invasive Bladder Cancer (VOLGA)"</i>	Juli 2025 (primæranalyse) September 2028 (endelig analyse)	<a href="https://clinicaltrials.gov/ct2/show/study/NCT04960709">NCT04960709</a>

### Legemiddelverkets vurdering av innsendt klinisk dokumentasjon

EV-301 er en åpen, randomisert, fase 3-multisenterstudie som sammenligner EV med kjemoterapi bestemt av utprøver (docetaksel, paklitaksel eller vinflunin). Det er en styrke ved dokumentasjonsgrunnlaget at EV er sammenlignet direkte med relevant komparator i en randomisert klinisk studie. Det er også en styrke at primært utfallsmål i studien er OS, og at det finnes relativt modne data fra studien.

EV-301 hadde åpent studiedesign. Primært utfallsmål OS blir ikke påvirket av åpent studiedesign. Det kan imidlertid være risiko for bias i vurderingene av PFS, siden PFS ble vurdert av utprøver, og det ikke ble gjort uavhengige vurderinger av bildeundersøkelsene. Åpent studiedesign gir også risiko for bias i målingene av helse relatert livskvalitet, se kapittel 3.4.3.

Analysen av data fra EV-301 er basert på ITT (intention to treat) populasjonen, dvs. at alle randomiserte pasienter var inkludert i analysen.

Behandlingsbytte til EV fra komparatorarmen (crossover) var ikke tillatt ved oppstart av studien. På grunn av positive resultater ved en planlagt interimanalyse ble det tillatt med behandlingsbytte fra DPV-armen til EV ved en endring av studieprotokollen 14-09-2020. Behandlingsbytte ble da tillatt for pasienter som var randomisert til komparatorarmen, og som enten fortsatt stod på studiebehandling eller som hadde avsluttet studiebehandlingen på grunn av intoleranse, bivirkninger eller sykdomsprogresjon, og som ikke hadde startet ny systemisk kreftbehandling. På forespørsel fra Legemiddelverket opplyser Astellas at det var 18 pasienter (5,9 %) fra DPV-armen som fikk EV som etterfølgende behandling; 13 pasienter etter at behandlingsbytte ble tillatt og 5 pasienter før denne endringen av studieprotokollen. Den oppdaterte helseøkonomiske analysen fra firma er basert på data fra endelig analyse av effekt- og sikkerhetsdata ved datakutt 30-07-2021. Effekt- og sikkerhetsdata er analysert basert på den behandlingsarmen pasientene opprinnelig var randomisert til (ITT-analyse), og er ikke justert for behandlingsbytte fra DPV til EV. Effektestimatet for OS kan være påvirket av dette behandlingsbyttet, sannsynligvis ved at relativ effekt blir noe underestimert. Betydningen av dette antas imidlertid å være begrenset siden det var såpass få pasienter som byttet fra DPV til EV i studien.



## 3 PICO<sup>2</sup>

### 3.1 Pasientpopulasjon

Legemiddelverket har vurdert pasientpopulasjonen i den kliniske studien og den helseøkonomiske modellen, og hvor godt denne gjenspeiler forventet pasientpopulasjon i norsk klinisk praksis.

#### Norsk klinisk praksis

Legemiddelverket har i samtaler med norske kliniske eksperter vurdert pasientpopulasjonen som i dag vil kunne være aktuell for behandling med EV. Klinikere forteller at følgende pasienter vil kunne få EV:

- 1) Pasienter som ikke progredierer på platinabasert kjemoterapi i førstelinje og går direkte over til avelumab vedlikeholdsbehandling, og som deretter opplever sykdomsprogresjon enten under eller etter vedlikeholdsbehandling.
- 2) Pasienter som progredierer under behandling med platinabasert kjemoterapi i førstelinje og går over til behandling med PD-1/PD-L1-hemmer i andrelinje, og som deretter opplever sykdomsprogresjon enten under eller etter andrelinjebehandlingen.

Dette er i tråd med godkjent indikasjon for EV.

#### Innsendt klinisk dokumentasjon

I EV-301 var baseline pasientkarakteristika generelt godt balansert mellom de to gruppene. Median alder var 68 år (intervall: 30 til 88 år), og 77 % av pasientene var menn. Vel halvparten av pasientene var av europeisk opprinnelse (52 %) og 33 % var av asiatisk opprinnelse. Alle pasientene hadde en baseline ECOG-funksjonsstatus på 0 (40 %) eller 1 (60 %). De fleste pasientene (95 %) hadde metastatisk sykdom, og 5 % hadde lokalavansert sykdom. Viscerale metastaser forekom hos 78 % av pasientene i EV-armen og hos 82 % i DPV-armen. Andel pasienter med levermetastaser (31 %) var lik mellom armene. Histologisk type ved opprinnelig diagnose var urotelialt karsinom/overgangscellekarsinom hos 76 % av pasientene, urotelialt karsinom blandet med annen histologi hos 14 % av pasientene og andre histologiske varianter hos 10 % av pasientene.

---

<sup>2</sup> Patients, Intervention, Comparator, Outcome.

Tabell 5 Sykdomshistorie og baseline pasientkarakteristika i EV-301 (17).

Parameter Statistics/Criteria	Enfortumab Vedotin (n = 301)	Chemotherapy (n = 307)	Total (n = 608)
<b>ECOG PS at Study Entry, n (%)</b>			
0	120 (39.9)	124 (40.4)	244 (40.1)
1	181 (60.1)	183 (59.6)	364 (59.9)
<b>Region, n (%)</b>			
Western Europe	126 (41.9)	129 (42.0)	255 (41.9)
US	43 (14.3)	44 (14.3)	87 (14.3)
Rest of the World	132 (43.9)	134 (43.6)	266 (43.8)
<b>Liver Metastasis, n (%)</b>			
Yes	93 (30.9)	95 (30.9)	188 (30.9)
No	208 (69.1)	212 (69.1)	420 (69.1)
<b>Primary Disease Site of Origin<sup>†</sup>, n (%)</b>			
Upper Tract	98 (32.6)	107 (34.9)	205 (33.7)
Bladder/Other	203 (67.4)	200 (65.1)	403 (66.3)
<b>Current Extent of Disease, n (%)</b>			
Metastatic	290 (96.3)	289 (94.1)	579 (95.2)
Locally Advanced	11 (3.7)	18 (5.9)	29 (4.8)
<b>Histology Type at Initial Diagnosis, n (%)</b>			
Urothelial Carcinoma/Transitional Cell	229 (76.1)	230 (75.4)	459 (75.7)
Urothelial Carcinoma Mixed	45 (15.0)	42 (13.8)	87 (14.4)
Other <sup>‡</sup>	27 (9.0)	33 (10.8)	60 (9.9)
Unknown	0	2 (0.7)	2 (0.3)
<b>Visceral Metastasis<sup>§</sup>, n (%)</b>			
Yes	234 (77.7)	250 (81.7)	484 (79.7)
No	67 (22.3)	56 (18.3)	123 (20.3)
Missing	0	1 (0.3)	1 (0.2)
<b>Lymph Node Only Metastasis, n (%)</b>			
Yes	34 (11.3)	28 (9.2)	62 (10.2)
No	267 (88.7)	278 (90.8)	545 (89.8)
Missing	0	1 (0.3)	1 (0.2)

ECOG PS: Eastern Cooperative Oncology Group Performance Status; FAS: Full Analysis Set.

<sup>†</sup> Upper tract included renal pelvis and ureter. Bladder/other included urethra, bladder and other.

<sup>‡</sup> Other histologies include adenocarcinoma, squamous cell carcinoma and pseudosarcomatous differentiation.

<sup>§</sup> Subjects had baseline tumor results at the locations of lung, liver, spleen, adrenal gland, kidney, heart, colon, bone or prostate gland.

For å bli inkludert i EV-301, måtte pasientene ha progresjon eller tilbakefall under eller etter behandling med PD-1- eller PD-L1-hemmer. I tillegg måtte pasientene ha fått platinabasert kjemoterapi tidligere. Tabellen under viser hvilken systemisk behandling studiepasientene hadde mottatt tidligere.

Tabell 6 Tidligere systemisk kreftbehandling for pasienter inkludert i EV-301 (17).

Parameter	Enfortumab Vedotin (n = 301)	Chemotherapy (n = 307)	Total (n = 608)
<b>Prior Lines of Systemic Therapy under Locally Advanced or Metastatic Setting †, n (%)</b>			
1	39 (13.0)	32 (10.4)	71 (11.7)
2	223 (74.1)	238 (77.5)	461 (75.8)
≥ 3	39 (13.0)	37 (12.1)	76 (12.5)
<b>Type of Prior CPI received ‡, n (%)</b>			
Nivolumab	21 (7.0)	13 (4.2)	34 (5.6)
Pembrolizumab	146 (48.5)	144 (46.9)	290 (47.7)
Atezolizumab	86 (28.6)	89 (29.0)	175 (28.8)
Avelumab	16 (5.3)	13 (4.2)	29 (4.8)
Durvalumab	35 (11.6)	56 (18.2)	91 (15.0)
Other	11 (3.7)	11 (3.6)	22 (3.6)
<b>PD-1/PD-L1 use, n (%)</b>			
PD-1 inhibitors only	164 (54.5)	150 (48.9)	314 (51.6)
PD-L1 inhibitors only	133 (44.2)	151 (49.2)	284 (46.7)
PD-1 and PD-L1 inhibitors	3 (1.0)	6 (2.0)	9 (1.5)
<b>Type of Prior Platinum-based Treatment Received, n (%)</b>			
Cisplatin-based only	193 (64.1)	190 (61.9)	383 (63.0)
Carboplatin-based Only	74 (24.6)	85 (27.7)	159 (26.2)
Both Cisplatin-based and Carboplatin-based	34 (11.3)	31 (10.1)	65 (10.7)
<b>CPI as Most Recent Therapy, n (%)</b>			
No	40 (13.3)	37 (12.1)	77 (12.7)
Yes	261 (86.7)	270 (87.9)	531 (87.3)
<b>Best Overall Response on Prior CPI Therapy, n (%)</b>			
Complete Response	16 (5.3)	9 (2.9)	25 (4.1)
Partial Response	45 (15.0)	41 (13.4)	86 (14.1)
Stable Disease	51 (16.9)	63 (20.5)	114 (18.8)
Progressive Disease	156 (51.8)	152 (49.5)	308 (50.7)
Nonevaluable	6 (2.0)	4 (1.3)	10 (1.6)
Unknown	20 (6.6)	36 (11.7)	56 (9.2)
Not Applicable	6 (2.0)	2 (0.7)	8 (1.3)

All subjects who were randomized (FAS). Subjects can be counted in more than one row.

CPI: checkpoint inhibitor; FAS: full analysis set; PD-I: programmed cell death 1; PD-L1: programmed cell death-ligand 1.

† Including platinum-based therapy in the neoadjuvant/adjuvant setting and the subject progressed within 12 months of therapy completion.

‡ One subject did not receive prior CPI therapy.

### Innsendt helseøkonomisk modell

Pasientkarakteristika som inngår som variabler i modellen er alder (66,67 år), kjønn (77,3 % menn), kroppsoverflate, BSA (1,85 m<sup>2</sup>) og vekt (73,9 kg). Dataene gjenspeiler gjennomsnittsverdiene fra EV-301.

### Legemiddelverkets vurdering

Pasientene i EV-301 er i hovedsak representative for aktuelle norske pasienter når det gjelder demografi og sykdomskarakteristika ifølge de kliniske ekspertene. Medianalder ved diagnose av blærekreft er 73 år ifølge Kreftregisteret. Klinikerne vurderer imidlertid at alder (median 68 år, gjennomsnitt 67 år) og vekt (74 kg) til pasientene i EV-301, og i den helseøkonomiske modellen, er i tråd med det som observeres for de norske pasientene som kan være aktuelle for behandling med EV. Legemiddelverket endrer ikke disse variablene i den helseøkonomiske modellen eller ved beregning av alvorlighet.

Det er en forholdsvis høy andel asiatiske pasienter i EV-301 (33 %), men for denne krefttypen vurderer klinikerne at dette har liten betydning for overførbareheten av studiedata til norsk populasjon.

EV har MT til pasienter som tidligere har fått platinabasert kjemoterapi og PD-1- eller PD-L1-hemmer. Kravene til tidligere behandling samsvarer med pasientpopulasjonen i EV-301, og med handlingsprogrammet, som anbefaler platinabasert kjemoterapi som førstelinjebehandling og deretter førstelinjevedlikeholdsbehandling med avelumab eller PD-1- eller PD-L1-hemmer som andrelinjebehandling, se kapittel 1.4.2. EV-301-studien er imidlertid utført før avelumab monoterapi fikk MT som førstelinjevedlikeholdsbehandling til pasienter som ikke har progrediert etter platinabasert kjemoterapi. Denne metoden er vurdert av Legemiddelverket, og ble besluttet innført av Beslutningsforum for nye metoder fra 15-09-2021. I EV-301 var det knappe 5 % av studiepopulasjonen som hadde fått tidligere behandling med avelumab. De kliniske ekspertene forteller at vedlikeholdsbehandling med avelumab nå er standardbehandling i Norge. Det betyr at mens det var få pasienter i studien som hadde brukt avelumab tidligere, så er det forventet at flertallet av norske pasienter etter hvert vil ha fått avelumab som førstelinjevedlikeholdsbehandling før eventuell behandling med EV. Klinikerne vurderer at denne forskjellen mellom studiepopulasjonen og norsk populasjon kan ha betydning for prognosen til pasientgruppen, men trolig ikke påvirker størrelsen på relativ effekt mellom EV og DPV. Legemiddelverket støtter denne vurderingen.

Tidligere platinabasert kjemoterapi i EV-301 var cisplatin-basert for 63 % av pasientene, karboplatin-basert for 26 % av pasientene, og både cisplatin-basert og karboplatin-basert for 11 % av pasientene. Ifølge handlingsprogrammet har cisplatin-basert kjemoterapi best dokumentert effekt som førstelinjebehandling, men omtrent 50 % av pasientene er ikke aktuelle for denne behandlingen. Handlingsprogrammet viser da til at karboplatin/gemcitabin er best dokumentert. Studiepasientene har dermed i større grad fått cisplatin-basert kjemoterapi tidligere (74 %) enn det som er vanlig i norsk klinisk praksis. Klinikerne vurderer at denne forskjellen mellom studiepopulasjonen og norsk populasjon kan ha betydning for prognosen til pasientgruppen, men trolig ikke påvirker størrelsen på relativ effekt mellom EV og standard kjemoterapi. Ifølge de kliniske ekspertene er det ulik forståelse blant behandlere av hvilke pasienter som er egnet for cisplatin, og det er antagelig færre pasienter som får cisplatin i norsk klinisk praksis i dag enn de som kunne ha fått det.

## 3.2 Intervensjon

Legemiddelverket har vurdert intervensjonen, altså den nye behandlingen, med hovedfokus på dosering og behandlingsvarighet i den kliniske studien og den helseøkonomiske modellen, og hvor godt denne gjenspeiler forventet dosering og bruk i norsk klinisk praksis.

### Norsk klinisk praksis

Det antas at EV vil doseres i tråd med anbefalingene i preparatomtalen, se kapittel 1.4.1.

### Innsendt klinisk dokumentasjon

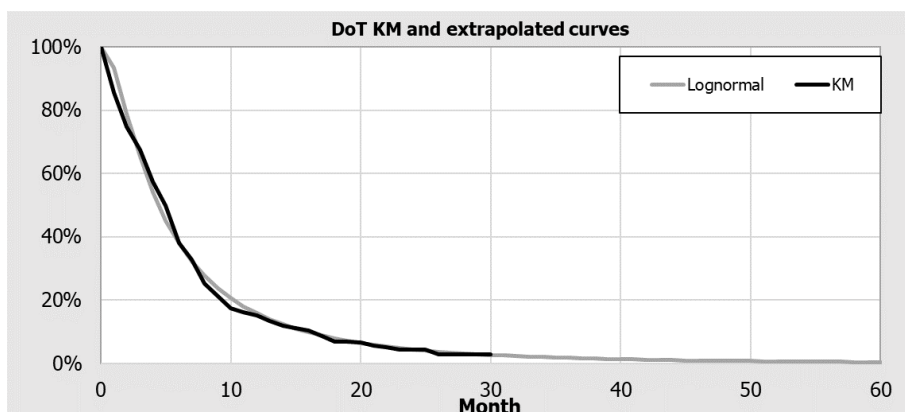
I EV-301 ble EV dosert i tråd med anbefalingene i preparatomtalen.

Ved datakutt 15-07-2020 var det 56 pasienter (18,6 %) som fortsatt fikk behandling med EV, mens 245 pasienter (81,4 %) hadde avsluttet behandlingen. De viktigste grunnene til at behandlingen ble avsluttet, var sykdomsprogresjon (59 %) og bivirkninger (14 %). Ved siste datakutt (30-07-2021) var median behandlingsvarighet i EV-armen 5 måneder (95 % KI: 4,34 – 5,52).

### Innsendt helseøkonomisk modell

Dosering av EV i modellen er i tråd med anbefalingene i preparatomtalen (1,25 mg/kg på dag 1, 8 og 15 i en 28-dagers syklus), og med doseintensiteten som ble observert i EV-301 (78 %). For å modellere andel pasienter som står på behandlingen utover studieperioden, er dataene delvis parametrisert framskrevet. Astellas har modellert DoT-armene for hver av behandlingsarmene separat. En visuell fremstilling av KM-data og modellert DoT for EV-armen i Astellas grunnanalyse er vist i Figur 1.

I sin grunnanalyse har Astellas brukt KM-data for behandlingsvarighet (DoT) fra EV-301 direkte for de første 25 månedene, og deretter framskrevet dataene for den resterende tidsperioden i modellen med parametrisert lognormal funksjon. Astellas begrunner valg av ekstrapolering på bakgrunn av AIC/BIC og visuell inspeksjon. Astellas har justert DoT slik at pasienter som ikke mottok noen studiebehandling ble ekskludert. I EV-armen fikk 98 % av pasientene minst én dose studiebehandling. Videre ble DoT begrenset til å ikke kunne ligge høyere enn PFS. Modellen til Astellas gir mulighet for å velge andre tidspunkt (transition point) for bytte mellom KM-data og parametrisert ekstrapolering, samt mulighet til å benytte seg av andre funksjonsformer (eksponentiell, Weibull, Gompertz og generalisert gamma). Alle de mulige funksjonsformene er visuelt fremstilt i Figur 2. Modellen innehar også muligheten for å benytte fullstendig parametrisering av DoT.



Figur 1. Behandlingslengde (DoT) for EV i Astellas sin grunnanalyse (kilde: Astellas).

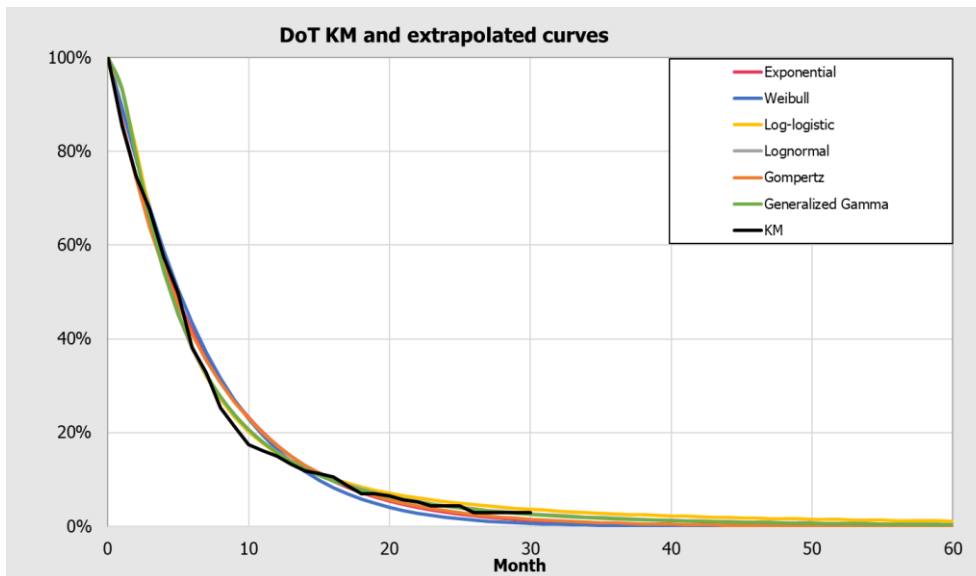
### Legemiddelverkets vurdering

Dosering av EV i klinisk dokumentasjon vurderes å være representativt for slik behandlingen antas å bli brukt i klinisk praksis. I EV-301 fikk pasientene fortsette behandling med EV inntil progresjon, et protokolldefinert kriterie for seponering, studieavslutning eller studiefullføring, alt etter hva som inntraff først. Astellas har kun benyttet DoT-data for pasientene i studien som fikk minst én behandling med EV. Dette gjelder for 98 % av pasientene som opprinnelig ble randomisert til å motta EV, og Legemiddelverket mener det er fornuftig å kun inkludere de som faktisk mottok behandlingen i modelleringen av DoT.

I klinisk praksis vil EV i hovedsak bli administrert inntil progresjon, mens noen pasienter vil stanse behandlingen tidligere grunnet bivirkninger. Dette bekreftes av de kliniske ekspertene. At DoT og PFS kurvene ikke krysser, slik Astellas har antatt, er derfor klinisk plausibelt. KM-kurvene for DoT og PFS krysser heller aldri hverandre, men de ekstrapolerte delene av kurvene krysser hverandre avhengig av funksjonsform. Grunnet modenheten i DoT-dataene og bruken av delparametrisert tilnærming har det derimot minimal innvirkning på resultatene om man «slår av» antagelsen i modellen om at DoT-kurven ikke kan krysse PFS-kurven. Legemiddelverket vurderer at DoT kurven bør følge en lignende form som PFS-kurven, da sykdomsprogresjon er den viktigste grunnen til at behandling med EV avsluttes. En klinisk fagekspert har også gitt innspill på at behandling med EV trolig vil seponeres dersom pasienten har langvarig respons på behandlingen (>2 år). Dette var ikke en del av studiedesignet i EV-301, men det var likevel svært få pasienter som stod på behandling utover to år i studien (Figur 2).

Behandlingsstopp ved to år for EV vil redusere legemiddelkostnaden, men dette har liten betydning for kostnadseffektiviteten fordi det gjelder en så liten andel av pasientene og fordi kostnadene diskonteres over tid (scenarioanalyse ikke vist). Det finnes heller ikke studiedata for PFS og OS hvis behandlingen seponeres.

For å modellere andel pasienter som står på behandlingen utover studieperioden har Astellas, som nevnt, benyttet KM-data direkte de første 25 månedene, for deretter å fremskrive DoT for den resterende tidshorisonten i modellen med lognormal funksjon. Astellas har ikke begrunnet valget av transition point mellom KM-data og videre parametrisering i innsendt dokumentasjon, og generelt vurderer Legemiddelverket at begrunnelsene knyttet til valg av metode og parametrisering gjennomgående er svake for alle de modellerte endepunktene fra EV-301.



Figur 2. KM-data for DoT (svart) i EV-armen og mulige framskrivningsfunksjoner i den helseøkonomiske modellen. Kilde: Astellas.

For vurdering av tilpasning til dataene i EV-301-studien ba Legemiddelverket om smoothed hasardplott for DoT fra studien og de ulike parametriske kurvene, samt logkumulativ hasardplot og Schoenfeld residualer. Smoothed hasard for DoT fra EV-studien viser et forløp som er godt tilpasset både lognormal, log logistisk og generalisert gamma (Figur 15 i Appendiks 2), som også er de funksjonene som har best tilpasning i henhold til AIC og BIC. Med såpass modne data, vil AIC og BIC i stor grad kunne predikere hvilken modell som har best tilpasning til dataene. Legemiddelverket har derfor primært undersøkt betydningen ved bruk av første-, andre- og tredjering av funksjonell form i hht AIC og BIC (som har tydelig bedre tilpasning enn de øvrige). Disse tre funksjonsformene gir tilnærmet likt resultat på IKER.

Legemiddelverket mener at det i dette tilfellet ikke nødvendigvis er grunnlag for å benytte KM-data direkte i modellen inntil et visst tidspunkt, siden det ikke er observert noen større endringer i KM-kurven som tilsier at hasarden «brått» endres over tid og som kunne gi grunnlag for en slik tilnærming. Imidlertid er KM-dataene tilnærmet komplette for DoT. Å bruke KM-data direkte er derfor fornuftig, da det er lite behov for å fremskrive forbi den observerte perioden. Legemiddelverket velger derfor å ikke endre modellering av DoT fra Astellas grunnanalyse. Legemiddelverket har utforsket betydningen av å benytte andre transition points, samt ulike funksjonsformer og fullparametrisering. Disse endringene påvirker resultatet i liten grad.

Astellas har ikke inkludert etterfølgende behandlinger i den helseøkonomiske modellen. EV er aktuell i en sen behandlingslinje hvor eventuell videre behandling etter progresjon har ingen dokumentasjon, begrenset effekt og lave kostnader. Legemiddelverket er derfor enig i at det i denne metodevurderingen ikke er nødvendig å ta hensyn til om en innføring av EV vil føre til endringer i påfølgende behandlingslinjer. Dette gjelder også for komparatorarmen og analyser av denne i den helseøkonomiske modellen.



### 3.3 Komparator

Legemiddelverket har vurdert komparator, altså dagens behandling, med hovedfokus på dosering og behandlingsvarighet i den kliniske studien og den helseøkonomiske modellen, og hvor godt denne gjenspeiler dagens dosering og bruk i norsk klinisk praksis.

#### Norsk klinisk praksis

Vinflunin og taksaner er relevante komparatorer i norsk klinisk praksis, se kapittel 1.4.3 og 1.4.4. De kliniske ekspertene forteller at det varierer noe mellom ulike helseregioner om det er vinflunin eller taksaner som brukes mest. Overordnet mener de kliniske ekspertene at komparatorarmen i EV-301 er representativ for dagens behandling i Norge som helhet, både når det gjelder effekt og kostnader.

#### Innsendt klinisk dokumentasjon

Komparator i EV-301 var en av følgende kjemoterapier, bestemt av utprøver:

- Docetaksel 75 mg/m<sup>2</sup> på dag 1 av en 21-dagers syklus.
- Paklitaksel 175 mg/m<sup>2</sup> på dag 1 av en 21-dagers syklus.
- Vinflunin 320 mg/m<sup>2</sup> på dag 1 av en 21-dagers syklus.

Av de 307 pasientene som ble randomisert til DPV-armen, var 117 (38 %) bestemt av utprøver til docetaksel, 112 (37 %) til paklitaksel og 78 (25 %) til vinflunin.

Ved datakutt 15-07-2020, var det 22 pasienter (7,2 %) som fortsatt fikk behandling i DPV-armen, mens 285 pasienter (92,8 %) hadde avsluttet behandlingen. De viktigste grunnene til at behandlingen ble avsluttet, var sykdomsprogresjon (59 %) og bivirkninger (15 %). Ved siste datakutt (30-07-2021) var median behandlingsvarighet 3,5 måneder (95 % KI: 2,76 – 3,91) i DPV-armen. En visuell fremstilling av KM-data og modellert DoT for DPV-armen i Astellas grunnanalyse er vist i Figur 3.

#### Innsendt helseøkonomisk modell

Etter forespørsel fra Legemiddelverket har Astellas sendt inn oppdatert dokumentasjon og helseøkonomisk analyse med hele studiepopulasjonen (ITT-populasjonen) fra EV-301 som grunnlag for hovedanalysen, dvs. med samme komparator i analysen som i studien.

Tabell 7. Komparatorarm med pasientandel og doseintensitet i den helseøkonomiske modellen (kilde: Astellas).

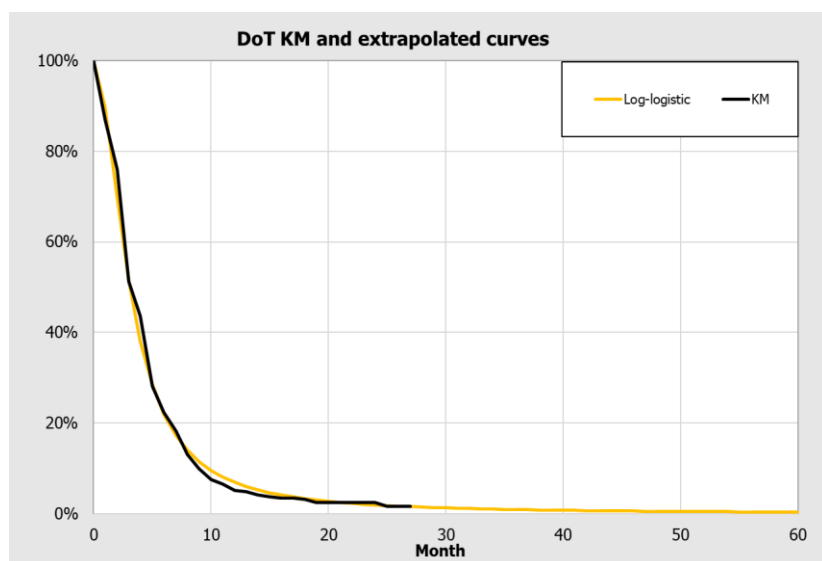
Komparatorarm (%)	Doseintensitet (%)
Docetaksel (38%)	92 %
Paklitaksel (37%)	92 %
Vinflunin (25%)	91 %

Fordelingen av pasienter mellom de tre kjemoterapibehandlingene i komparatorarmen, samt dosering av docetaksel, paklitaksel og vinflunin i modellen er i tråd med doseringene som ble brukt i EV-301, og med doseintensiteten som ble observert i EV-301 (Tabell 7).



For å modellere andel pasienter som står på behandlingen utover studieperioden, er dataene delvis parametrisk framskrevet. Astellas har modellert DoT-armene for hver av behandlingsarmene separat.

Astellas har i sin grunnanalyse brukt KM-data fra EV-301 direkte for de første 25 månedene, tilvarende som for EV-armen. Deretter har Astellas framskrevet DoT for DPV-armen med parametrisk log-logistisk funksjon. Astellas begrunner valg av ekstrapolering på bakgrunn av AIC/BIC og visuell inspeksjon. Astellas har justert DoT slik at pasienter som ikke mottok noen studiebehandling ble ekskludert (i likhet ved EV-armen). I DPV-armen fikk 95 % av pasientene minst én dose med studiebehandling. Videre ble DoT begrenset til å ikke kunne ligge høyere enn PFS. Modellen til Astellas gir mulighet for å velge andre tidspunkt (transition point) for bytte mellom KM-data og parametrisert ekstrapolering, samt mulighet til å benytte seg av andre funksjonsformer (eksponentiell, Weibull, Gompertz og generalisert gamma). Alle de mulige funksjonsformene er visuelt fremstilt i Figur 5. Modellen innehar også muligheten for å benytte fullstendig parametrisering av DoT.



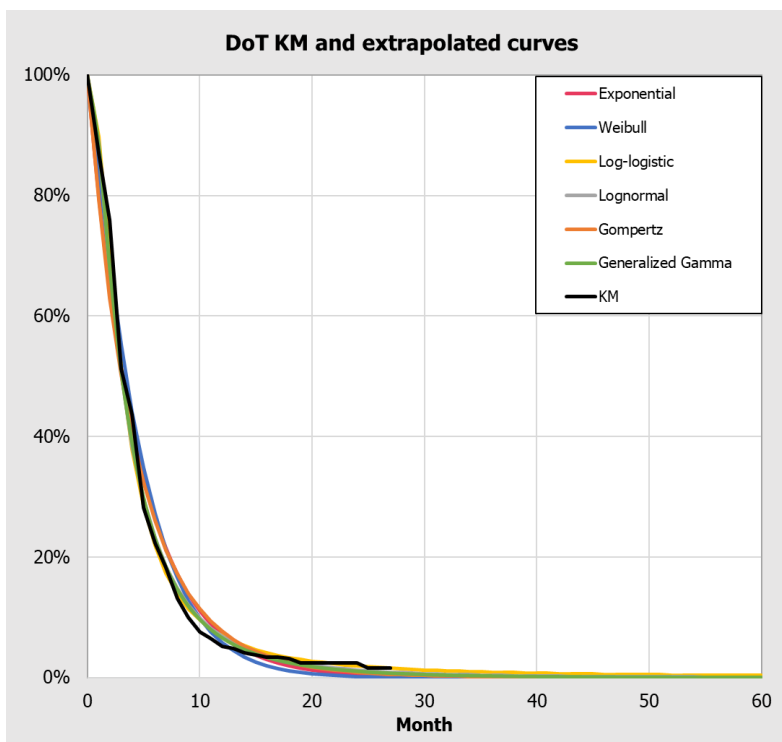
Figur 3. Behandlingslengde (DoT) for DPV i Astellas sin grunnanalyse.

### Legemiddelverkets vurdering

Komparatorarmen basert på studiepopulasjonen fra EV-301 i oppdatert modell fra Astellas er i samsvar med relevant komparator i norsk klinisk praksis. Dosering av kjemoterapiene i klinisk dokumentasjon og i modellen vurderes å være representativt for slik behandlingen blir brukt i klinisk praksis. I EV-301 fikk pasientene fortsette behandling med DPV inntil progresjon, et protokolldefinert kriterie for seponering, studieavslutning eller studiefullføring, alt etter hva som inntraff først. I liket med EV-armen har Astellas kun benyttet DoT-data for pasienter som faktisk mottok komparatorbehandling (95 %). Legemiddelverket vurderer, i liket med DoT-data for EV, at dette er hensiktsmessig. I klinisk praksis blir vinflunin eller taksaner i hovedsak administrert inntil progresjon, hvis ikke behandlingen må avsluttes grunnet bivirkninger eller av andre årsaker. At DoT og PFS kurvene ikke krysser, slik Astellas har antatt, er derfor klinisk plausibelt. KM-kurvene for DoT og PFS krysser heller aldri hverandre, men de ekstrapolerte delene av kurvene krysser hverandre. Grunnet modne DoT-data og bruk av delparametrisering har det derimot

minimal innvirkning på resultatene om man «slår av» antagelsen i modellen om at DoT-kurven ikke kan krysse PFS-kurven.

For vurdering av tilpasning til dataene i EV-301-studien ba Legemiddelverket om smoothed hasardplott for DoT fra studien og de ulike parametriske kurvene, samt logkumulativ hasardplot og Schoenfeld residualer. Smoothed hasard for DoT fra studien viser et forløp som er godt tilpasset log-logistisk, lognormal og generalisert gamma for DPV-armen (Figur 16 i Appendiks 2), som også er de funksjonene som har best tilpasning i henhold til AIC og BIC (Tabell 25). Legemiddelverket har primært undersøkt betydningen ved bruk av første-, andre og tredjeringing av modellen i hht. AIC og BIC (som har tydelig bedre tilpasning enn de øvrige). Valg av andre- og tredjeringing for AIC og BIC (Lognormal og Generalisert Gamma) gir en noe høyere IKER.



Figur 4. KM-data for DoT (svart) i DPV-armen og mulige framskrivningsfunksjoner i den helseøkonomiske modellen.

Legemiddelverket mener, i likhet med vurderingen av EV-armen, at det i dette tilfellet ikke nødvendigvis er grunnlag for å benytte KM-data direkte i modellen inntil et visst tidspunkt siden det ikke er observert noen større endringer i KM-kurven som tilsier at hasarden «brått» endres over tid og som kunne gi grunnlag for en slik tilnærming. Imidlertid er KM-dataene tilnærmet komplette for DoT. Å bruke KM-data direkte er derfor fornuftig, da det er lite behov for å fremskrive forbi den observerte perioden. Legemiddelverket velger derfor å ikke endre modellering av DoT fra Astellas grunnanalyse. Legemiddelverket har utforsket betydningen av å benytte andre transition points, samt ulike funksjonsformer og fullparametrisering. Disse endringene påvirker resultatet i liten grad.

Se vurdering av påfølgende behandling i Kap. 3.2, siste avsnitt.

## 3.4 Utfallsmål

### 3.4.1 Effekt

#### Innsendt klinisk dokumentasjon

##### Primært utfallsmål – totaloverlevelse (OS)

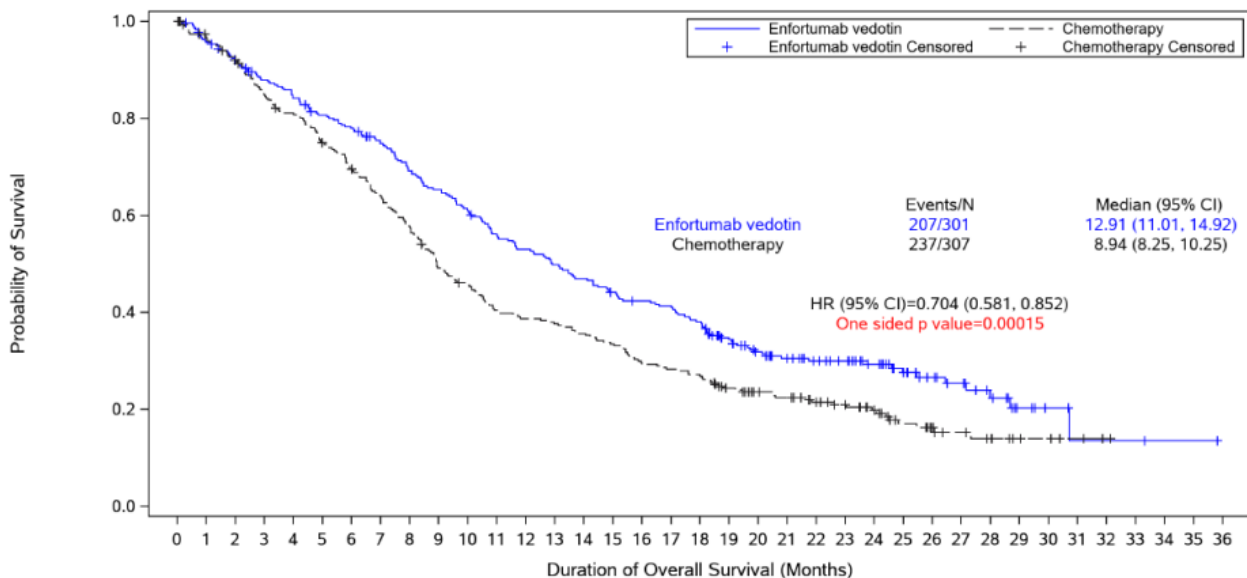
Ved primæranalysen av effekt (datakutt 15-07-2020) var median oppfølgingstid 11,10 måneder. Ved dette tidspunktet var 134 av 301 pasienter (44,5 %) døde i EV-armen og 167 av 307 pasienter (54,4 %) døde i DPV-armen. HR for OS var 0,70 (95 % KI 0,56 – 0,89; p = 0,00142). Median OS var 12,9 måneder i EV-armen og 9,0 måneder i DPV-armen.

Tabell 8 Totaloverlevelse (OS) i EV-301, ITT-populasjon (datakutt 15-07-2020) (17).

Category Parameter/Statistic	Enfortumab Vedotin (n = 301)	Chemotherapy (n = 307)
<b>OS</b>		
Deaths, n (%)	134 (44.5)	167 (54.4)
Duration of OS (months) †		
Median (95% CI)	12.88 (10.58, 15.21)	8.97 (8.05, 10.74)
Range ‡	0.30, 23.39+	0.03+, 22.87+
<b>Stratified Analysis §</b>		
1-sided P value ¶	0.00142 *	
Hazard ratio (95% CI) ††	0.702 (0.556, 0.886)	
<b>OS Rate, % (95% CI) ‡‡</b>		
At 6 months	77.9 (72.74, 82.25)	69.5 (63.85, 74.38)
At 12 months	51.5 (44.63, 58.03)	39.2 (32.60, 45.64)

All subjects who were randomized (FAS) Data cutoff date was 15 Jul 2020. † Based on Kaplan-Meier estimate. ‡ + indicates censoring § Stratification factors were ECOG performance status, geographic region and liver metastasis per interactive response technology. ¶ Based on log-rank test. Note: \* indicates that the P value of OS is ≤ the predetermined 1-sided significance level of 0.00679 based on the number of observed deaths. †† Based on Cox proportional hazards model with treatment, ECOG performance status, geographic region and liver metastasis as the explanatory variables. Assuming proportional hazards, a hazard ratio < 1

Endelig analyse av OS fra EV-301 ved median oppfølgingstid 23,75 måneder (datakutt 30-07-2021) viser konsistente resultater, med HR for OS på 0,70 (95 % KI 0,58 – 0,85). Ved dette tidspunktet var 207 (68,8 %) pasienter døde i EV-armen og 237 (77,2 %) pasienter døde i DPV-armen.



N At Risk

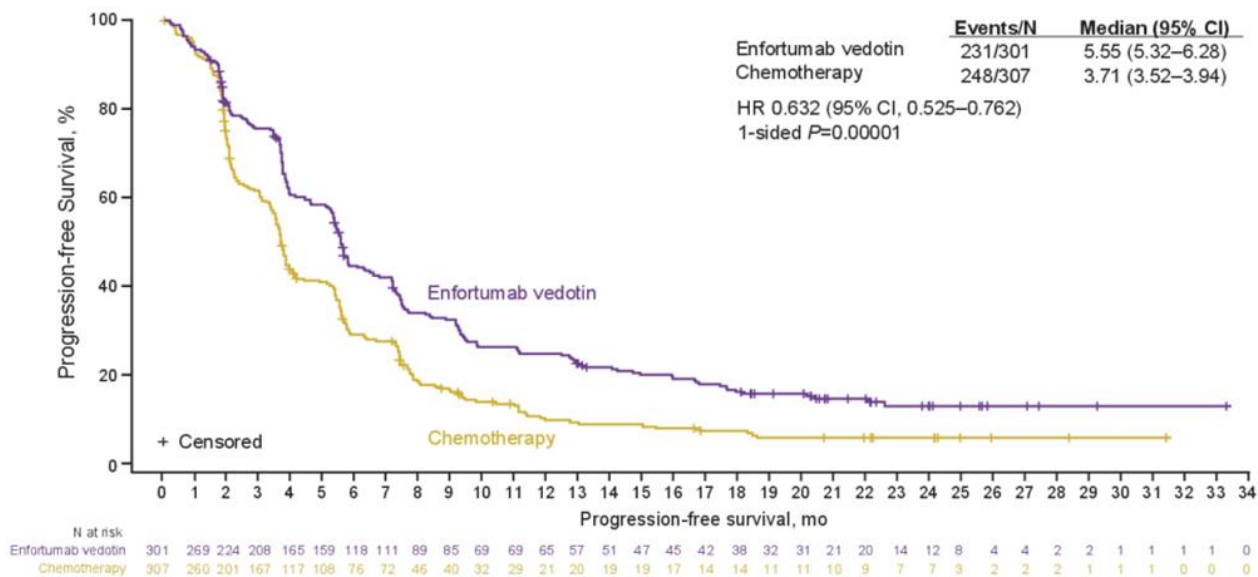
Enfortumab vedotin 301 286 272 257 246 234 226 213 197 186 174 159 150 141 133 124 118 115 106 86 73 63 55 50 41 31 24 20 14 7 4 2 2 2 1 1 0

Chemotherapy 307 288 274 250 238 219 203 186 168 142 132 116 111 108 102 96 85 81 78 65 58 54 46 40 32 22 17 13 10 6 5 3 1 0 0 0 0

Figur 5 KM-data for OS fra EV-301. ITT-analyse (datakutt 30-07-2021) (17).

**Progresjonsfri overlevelse (PFS)**

PFS vurdert av utprøver ved bruk av RECIST v1.1 var et sekundært utfallsmål i EV-301. Ved datakutt 15-07-2020 var median PFS 5,55 måneder (95 % KI 5,32 – 5,82) i EV-armen og 3,71 måneder (95 % KI 3,52 – 3,94) i DPV-armen. Endelig analyse av PFS fra EV-301 ved datakutt 30-07-2021 viser konsistente resultater, med HR for PFS på 0,63 (95 % KI 0,53 – 0,76).



Figur 6 KM-data for PFS fra EV-301. ITT-analyse. Datakutt 30-07-2021

### Respons

Respons ble vurdert av utprøver ved hjelp av RECIST v1.1 i EV-301. Tabellen under oppsummerer objektiv responsrate ved primæranalysen av effekt (datakutt 15-07-2020).

Tabell 9 Respons i EV-301, ITT-populasjon (datakutt 15-07-2020) (17).

	EV (n=301)	DPV (n=307)
<b>ORR (CR + PR)</b>	40,6 % (95 % KI 35,0 – 46,5)	17,9 % (95 % KI 13,7 – 22,8)
CR	4,9 %	2,7 %
PR	35,8 %	15,2 %
<b>Varighet av respons for respondere, median</b>	7,4 måneder (95 % KI 5,6 – 9,5)	8,1 måneder (95 % KI 5,7 – 9,6)

CR = komplett respons. ORR = objektiv responsrate. PR = delvis respons

### **Innsendt helseøkonomisk modell.**

Oppdatert grunnanalyse fra Astellas er en kostnad-per-QALY-analyse basert på effektdata for ITT-populasjonen i EV-301. Legemiddelverket har vurdert at ITT-populasjonen fra EV-301-studien er representativ for norske pasienter og norsk klinisk praksis, og gir det beste sammenligningsgrunnlaget for metodevurderingen.

Astellas sin opprinnelige grunnanalyse (mottatt 21-01-2022) var basert på datakuttet 15-07-2020 fra EV-301, og det var anvendt følgende metoder for å modellere og framskrive effekt og behandlingsvarighet:

- PFS: KM-data fra EV-301 direkte de første 9 månedene, deretter med parametriske log-logistiske hale (for begge behandlingsarmer) – modellert separat.
- OS: KM-data fra EV-301 direkte de første 12 månedene, deretter med parametriske Weibull hale for vinflunin-armen og eksponentielle hale for EV-armen.
- Behandlingsvarighet (DoT): KM-data fra EV-301 direkte de første 8 månedene, deretter med parametriske eksponentielle hale (for begge behandlingsarmer) – modellert separat.

Oppdatert grunnanalyse (mottatt 15-08-2022) fra Astellas er basert på siste datakutt 30-07-2021 fra EV-301, og det er anvendt følgende metoder for å modellere og framskrive effekt og behandlingsvarighet:

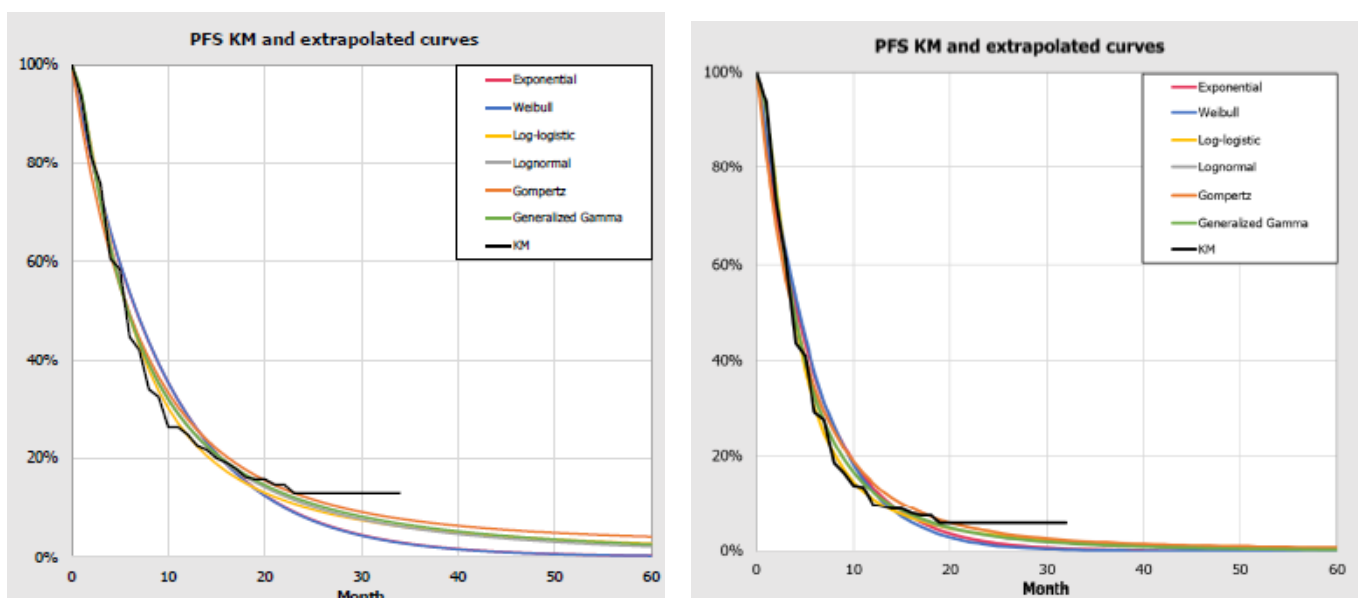
- PFS:
  - o EV: KM-data fra EV-301 direkte de første 25 månedene, deretter med parametriske log-logistiske hale.
  - o DPV: Antagelse om proporsjonal hasard (HR: 1,58).
- OS:
  - o EV: KM-data fra EV-301 direkte de første 25 månedene, deretter med parametriske eksponentielle hale.
  - o DPV: Antagelse om proporsjonal hasard (HR: 1,42).
- DoT (diskutert i Kap. 3.1 for EV-armen og 3.2 for DPV-armen):

- EV: KM-data fra EV-301 direkte de første 25 månedene, deretter med parametriske log-normal funksjon.
- DPV: KM-data fra EV-301 direkte de første 25 månedene, deretter med parametriske log-logistiske funksjon.

#### Framskrivning av progresjonsfri overlevelse (PFS)

Astellas har valgt å benytte seg av KM-data fra EV-301 for PFS for EV-armen direkte de første 25 månedene, og deretter legge på en parametriske log-logistisk hale. Tilpasning av kurver ble vurdert ut fra statistiske kriterier, og

Tabell 26 og Tabell 27 i Appendiks viser AIC og BIC for de testede parametriske funksjonene for EV- og DPV-armen. Tilhørende visuell fremstilling av de ulike tilgjengelige parametriske funksjonene i modellen, samt KM-data, er vist i Figur 7. Astellas har for framskrivning av PFS antatt proporsjonal hasard (PH) mellom intervensjon- og komparatorarmen, med en hasardratio (HR) på 1,58. Foruten bruk av AIC/BIC og visuell inspeksjon har Astellas ikke gitt noen videre redegjørelse for valg av framskrivning.



Figur 7. Observert progresjonsfri overlevelse (KM-data i svart) og ulike framskrivningsalternativer for intervensjonsarmen (venstre) og komparatorarmen (høyre).

#### Legemiddelverket vurdering av framskrivning av progresjonsfri overlevelse (PFS)

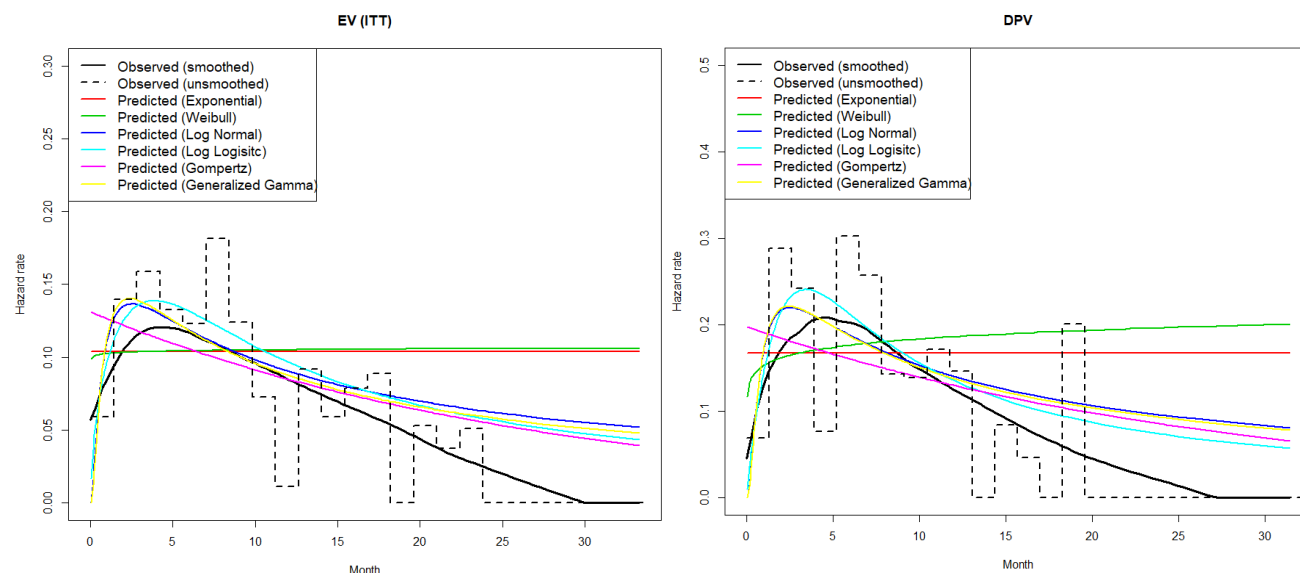
Astellas har levert en modell hvor det er mulig å modellere behandlingsarmene både avhengig og uavhengig av hverandre, og dette er en styrke. Log-kumulative hasardplott og Schoenfeld residualplott

vist i Appendiks 2, samt smoothed og unsmoothed hasardplotter for PFS i begge behandlingsarmer (Figur 8) ble oversendt på forespørsel fra Legemiddelverket.

Legemiddelverket er enig med Astellas i at statistiske tester og grafiske presentasjoner tyder på at antagelsene om PH for PFS holder. Log-kumulative hasardplott viser tilnærmet parallelle linjer, dog med en tidlig krysning av linjene (Appendiks 2). Schoenfeld residualplott demonstrerer også parallelle og tilnærmet rette linjer, med en p-verdi på 0,819, se Figur 18 i Appendiks 2. PH for PFS er imidlertid en sterk antagelse.

For å modellere andel progresjonsfrie pasienter i EV-armen utover studieperioden har Astellas, som nevnt, benyttet KM-data direkte de første 25 månedene, for deretter å fremskrive PFS for den resterende tidshorisonten i modellen med log-logistisk funksjon. Astellas har ikke begrunnet valget av transition point mellom KM-data og videre parametrisering i innsendt dokumentasjon.

Smoothed hasard for PFS fra studien viser endring i hasard over tid, økende for så å avta (bifasisk). Smoothed hasard for lognormal, log-logistisk og generalisert gamma viser liknende forløp som hasarden i studiedataene (Figur 8) både for EV- og DPV-armen. Disse funksjonene har også best statistisk tilpasning i henhold til AIC og BIC. Legemiddelverket har primært undersøkt betydningen ved bruk av første-, andre- og tredjeringing av funksjonell form i hht. AIC og BIC (som har tydelig bedre tilpasning enn de øvrige). Disse tre funksjonsformene gir tilnærmet likt resultat på IKER.



Figur 8. Smoothed og unsmoothed hasardplotter for PFS i EV-armen (venstre) og DPV-armen (høyre).

Klinikere Legemiddelverket har konferert med vurderer, i likhet med Legemiddelverket, at modenheten i PFS-data tilsier liten grad av usikkerhet i valget mellom ulike framskrivninger. De antar heller ikke noe platå i PFS over tid.

Legemiddelverket mener videre at det ikke er grunnlag for å benytte KM-data direkte i modellen inntil et visst tidspunkt for PFS. Det er ikke observert noen større endringer i KM-kurven som tilsier at hasarden

«brått» endres over tid, som gir grunnlag for en slik tilnærming. I tillegg har Astellas lagt transition point til et tidspunkt hvor svært få pasienter fortsatt er «at risk». I EV-armen er 2,5 % (8 pasienter) av de inkluderte pasientene fortsatt «at risk» ved transition point. Ifølge Legemiddelverkets retningslinjer må det som et minstekrav presenteres en analyse der halen er satt på det tidspunktet der 50 % av den inkluderte populasjonen i hver behandlingsarm fortsatt er «at risk». Legemiddelverket endrer til fullparametrisering av PFS i egne analyser.

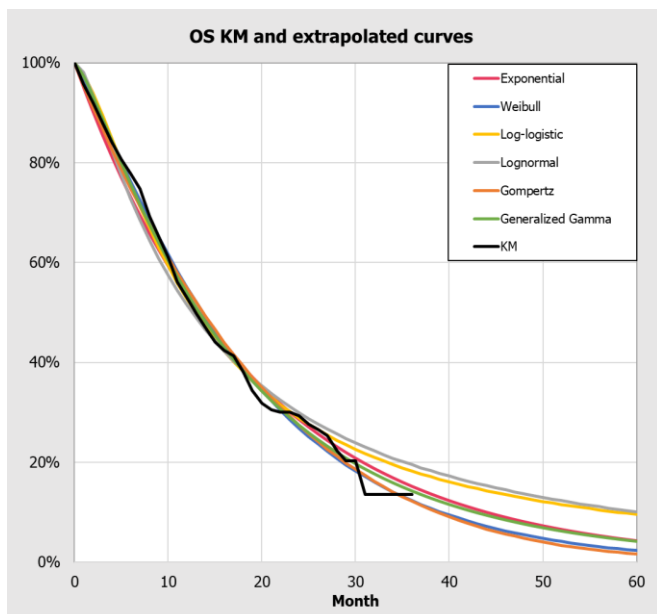
Astellas har som nevnt antatt PH i sin grunnanalyse og log-logistisk funksjon i framskrivning av halen. PH-modeller har imidlertid metodiske restriksjoner som gjør at log-logistisk funksjon ikke passer. Det er kun eksponentiell, Gompertz eller Weibull som kan kombineres med antagelsen om PH, men ingen av disse funksjonsformene viser god tilpasning til dataene. Legemiddelverket endrer derfor til separat modellering av EV- og DPV-armen for PFS, men med samme parametrisk funksjonsform som Astellas har benyttet, log-logistisk, som kan benyttes ved individuell parametrisering. Visuell fremstilling av ekstrapolering av PFS i Legemiddelverkets hovedanalyse er vist i Figur 12. Denne endringen alene fører til en økning i IKER på ca. NOK 17 000 (fra NOK 1 590 732 til NOK 1 608 282 i firmaets grunnanalyse).

#### Framskrivning av totaloverlevelse (OS)

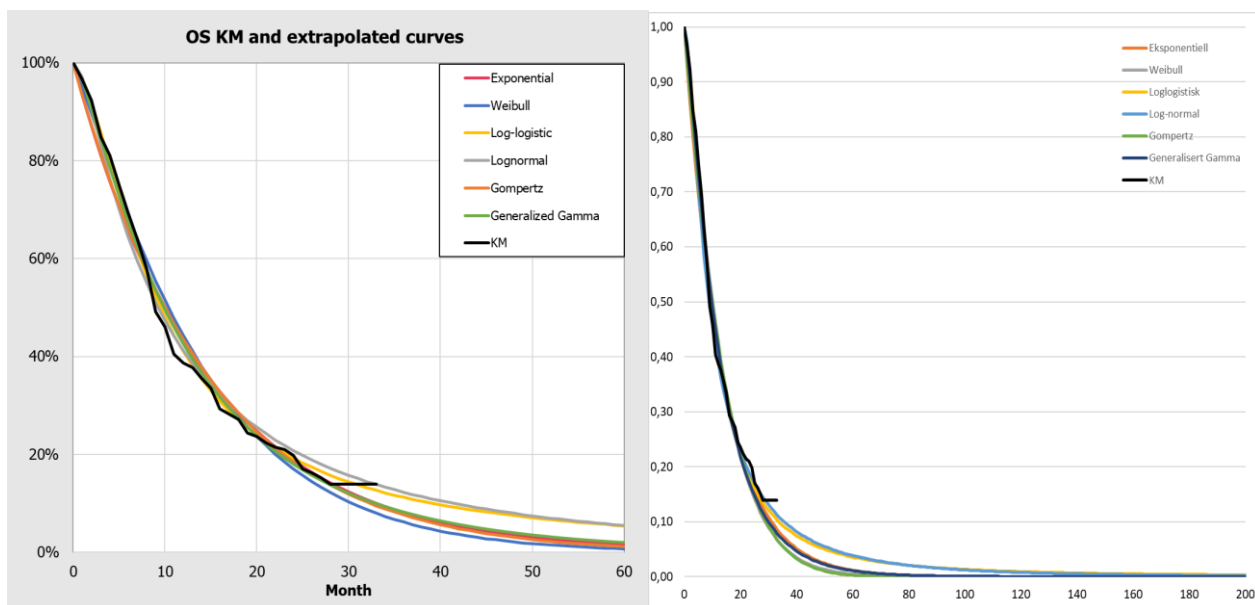
Ved siste datakutt (30.07.2021) viste dataene for OS god modenhet. Astellas har valgt å benytte seg av KM-data fra EV-301 for OS for EV-armen direkte de første 25 månedene, og deretter legge på en parametrisk eksponentiell hale. Astellas har for framskrivning av OS antatt proporsjonal hasard (PH) mellom intervensjon- og komparatorarmen (HR: 1,42).

Tilpasning av kurver ble vurdert utfra statistiske kriterier (AIC og BIC). Tabell 29 viser AIC og BIC for de testede parametriske funksjonene for EV og komparatorarmen (DPV). Tilhørende visuelt fremstilling av de ulike tilgjengelige parametriske funksjonene i modellen, samt KM-data, er vist i Figur 9 for EV-armen og Figur 10 for DPV-armen. På bakgrunn av AIC/BIC for EV og DPV separat, vurderte Astellas at eksponentiell, Weibull og log-logistisk har god statistisk tilpasning til dataene. Imidlertid argumenterer Astellas for at Weibull, på bakgrunn av at denne viser en økende hasard over tid gir grunn til å forkaste denne funksjonsformen. Videre viser Astellas til at log-logistisk har en passende trend til OS-dataene, men vurderer videre at denne framskrivningen produserer for optimistiske langsiktige OS-rater. Valget til Astellas falt derfor på å benytte eksponentiell funksjon for framskrivningen av OS. Astellas har benyttet data fra den enarmede EV-201-studien for å validere valg av framskrivningsfunksjon (Figur 21 i Appendiks 2). Denne studien var en del av dokumentasjonsgrunnlaget ved MT-vurderingen. Kohort 1 i EV-201 ligner pasientpopulasjonen i EV-301 ifølge Astellas. Astellas presenterer OS-data fra EV-201 etter median 28,4 måneder oppfølgingstid (datakutt september 2020), det vil si omtrent like lang oppfølgingstid som i EV-301. Astellas har også lagt inn en antagelse om at totaloverlevelsen ikke kan ligge høyere enn den generelle befolkningsoverlevelsen. Dersom det benyttes funksjonsformer hvor dette skjer, vil OS bli overstyrt og dødeligheten følger dødelighetsdata for den generelle befolkningen i Norge.





Figur 9. Observert totaloverlevelse (KM-data i svart) og ulike framskrivingsalternativer for intervensjonsarmen (EV).



Figur 10. Observert totaloverlevelse (KM-data i svart) og ulike framskrivingsalternativer for komparatorarmen (DPV), på kort sikt og lang sikt.

#### Legemiddelverket vurdering av framskrivning av totaloverlevelse (OS)

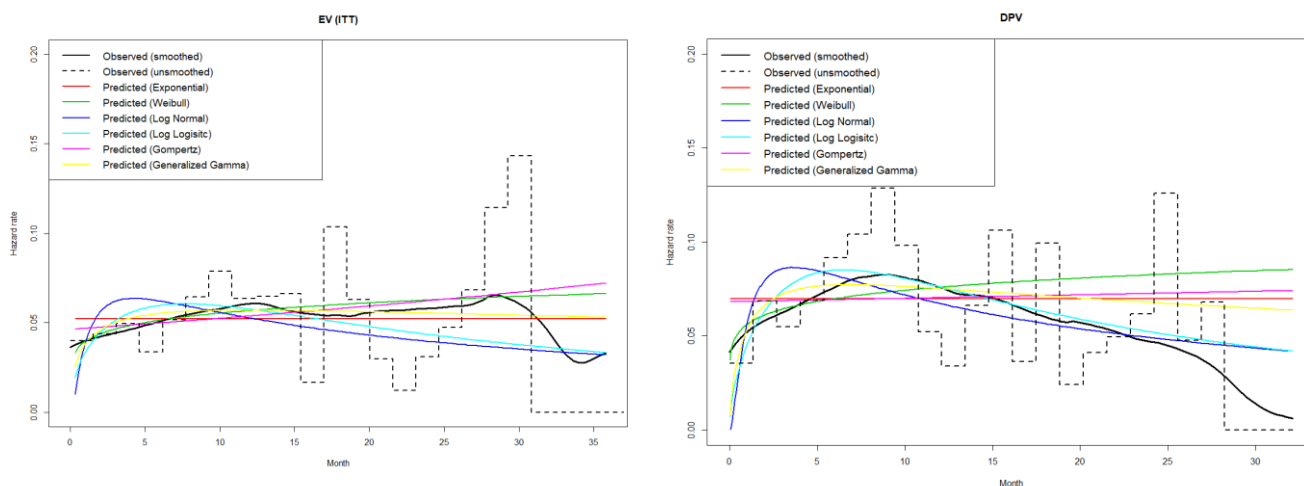
Dataene for OS fra EV-301-studien er modne. Det kan derfor legges mer vekt på tilpasningen av parametriske funksjoner til KM-data (intern validitet) enn ved umodne data. Imidlertid er vurdering av klinisk plausibilitet av framskrivning fremdeles viktig (ekstern validitet). Ved gjennomgang av dokumentasjonspakken, og i senere saksbehandling har Legemiddelverket etterspurt utfyllende

informasjon fra Astellas vedrørende statistiske tester og grafisk presentasjon knyttet til tilpasningen av parametriske funksjoner og framskrivning av studiedata. Blant annet ble Log-kumulative hasardplott og Schoenfeld residualplott (vist i Figur 19 og Figur 20 i Appendix 2), samt smoothed og unsmoothed hasardplotter for OS i begge behandlingsarmene (Figur 12) oversendt på forespørsel fra Legemiddelverket. Overordnet mener Legemiddelverket at Astellas sin dokumentasjon knyttet til framskrivning av effektendepunkter er begrenset, da de i liten grad har begrunnet de valgene som er gjort i den helseøkonomiske modellen.

Astellas har levert en modell hvor det er mulig å modellere behandlingsarmene både avhengig og uavhengig av hverandre, og dette er en styrke. Legemiddelverket er enige med Astellas i at statistiske tester og grafisk presentasjoner tyder på at det kan antas PH, men dette er en sterk antagelse. Log-kumulative hasardplott viser tilnærmet parallelle linjer, dog med en tidlig krysning av linjene (Figur 19 i Appendix 2). Schoenfeld residualplott demonstrerer også parallelle og tilnærmet rette linjer (Figur 20 i Appendix 2). Til tross for dette vurderer Legemiddelverket at bruk av PH mellom behandlingsarmene for modelleringen av OS i den helseøkonomiske modellen setter for store begrensninger for kurvevalg, og er en for sterk antagelse å legge til grunn når det gjelder framskrivning av OS over tid. Legemiddelverket endrer derfor til separat modellering av OS for EV- og DPV-armen.

For å modellere andel pasienter som er i live etter studieperioden har Astellas, som nevnt, benyttet KM-data direkte de første 25 månedene, for deretter å fremskrive OS for den resterende tidshorisonten i modellen med eksponentiell funksjon. Astellas har ikke begrunnet valget av transition point mellom KM-data og videre parametrisering i innsendt dokumentasjon. Legemiddelverket vurderer at det heller ikke for OS er grunnlag for å benytte KM-data direkte i modellen inntil et visst tidspunkt. Det er ikke observert noen større endringer i KM-kurven som tilsier at hasarden «brått» endres over tid, som gir grunnlag for en slik tilnærming. I tillegg har Astellas lagt transition point til et tidspunkt hvor få pasienter er igjen til å informere videre parametrisering. I EV-armen er 10 % (31 pasienter) av de inkluderte pasientene fortsatt «at risk» ved transition point. Legemiddelverket endrer derfor til fullstendig parametrisering av OS. Endring til fullparametrisering av KM-dataene for OS medfører alene en økning i IKER på ca. NOK 30 000 (fra NOK 1 590 732 til NOK 1 619 988 i firmaets grunnanalyse).

AIC og BIC tyder på at log-logistisk (3. på AIC og BIC i EV-armen, 3. på AIC og 2. på BIC for DPV-armen), generalisert gamma (2. på AIC og 5. på BIC i EV-armen, og 2. på AIC og 4. på BIC i DPV-armen) og Weibull (1. på AIC og 2. på BIC i EV-armen, og 1. på AIC og BIC i DPV-armen) kan passe OS-dataene, for både EV-armen og DPV-armen. For DPV-armen viser smoothed hasard plott at både generalisert gamma og log-logistisk, samt muligens log-normal kan være gode funksjonsformer (Figur 12). For EV-armen er smoothed hasard plott noe mer tvetydig, og flere funksjoner fremstår plausible. Visuell inspeksjon av kurvene viser også at flere funksjonsformer kan passe til de observerte KM-dataene. Legemiddelverket vurderer at Astellas valg av eksponentiell funksjon ikke er i tråd med deres egen argumentasjon med bruk av AIC/BIC, da denne funksjonsformen viser dårlig statistisk tilpasning (intern validitet). Visuell inspeksjon av kurvene i Figur 9 viser at framskrivningen med log-logistisk, som har god statistisk tilpasning, fører til at kurven tidlig skiller seg fra KM-dataene (18 måneder), hvor ca. 30 % av pasientene fortsatt er «at risk», og kan informere modellen videre. Eksponentiell, som Astellas har valgt for framskrivning av OS forbi måned 25, fremstår imidlertid som et plausibelt scenario for EV-armen. DPV-armen viser derimot et noe annet forløp.



Figur 11 Smoothed og unsmoothed hasardplot over tid for intervensjonsarmen (EV - venstre) og komparatorarmen (DPV – høyre). Kilde: Astellas.

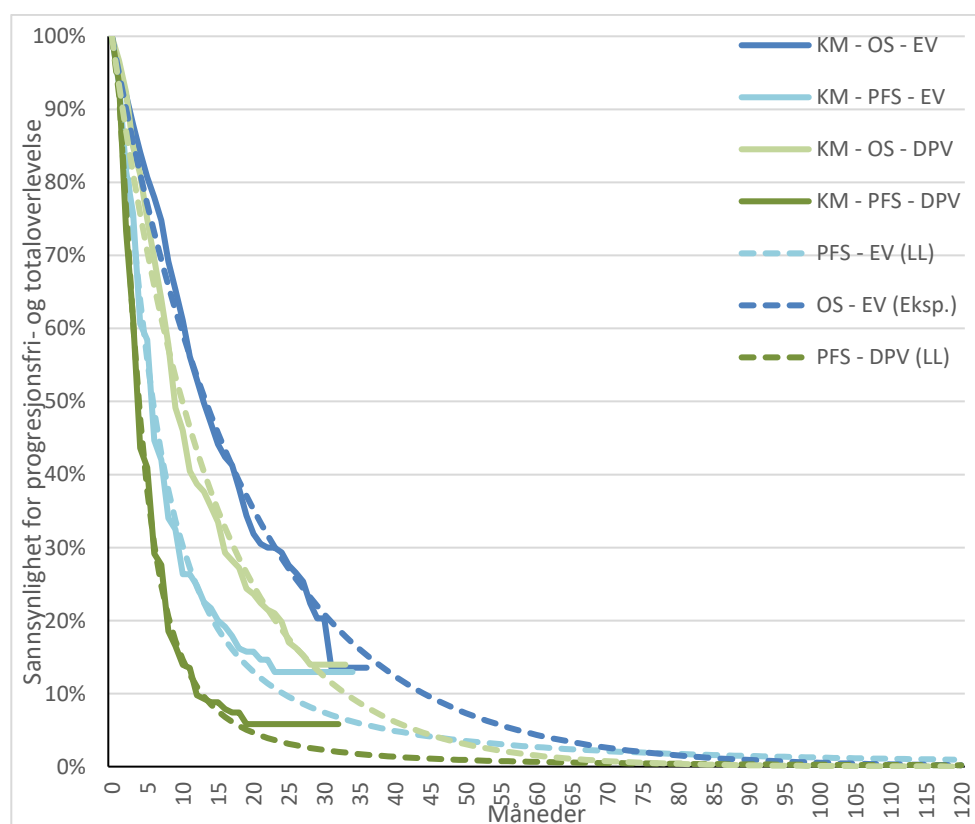
Legemiddelverket har i møte med kliniske eksperter fått tilbakemelding om at forventet 5-års overlevelse for pasienter som mottar DPV i dagens kliniske praksis er rett i overkant av 1 %. For EV-armen forventer de kliniske ekspertene en 5-års overlevelse på rundt 5 %. Dette baserer de bl.a. på OS-data så langt og at EV har vist gode responsrater i EV-301-studien (Tabell 9). Klinikerne viser til studier av cisplatin i tidligere behandlingslinjer hos pasienter med urotelial kreft som viser at en liten andel av pasientene oppnår langtidsoverlevelse (18-20). Tilsvarende er ikke vist for karboplatin i samme pasientgruppe, og klinikerne knytter langtidsoverlevelsen som er sett med cisplatin til gode responsrater. I møtet fikk de kliniske ekspertene se kurvene for de ulike funksjonene for framskrivning av OS, og hvilke OS-rater disse funksjonene gir over tid i den helseøkonomiske modellen.

Amerikanske (US) SEER-data viser at betinget 5-års overlevelse ved urotelialkreft med spredning er mellom 5 % (ved diagnose) og 18 % (hvis pasienter overlevde 1 år) (21). For pasientene i EV-301 er median tid siden diagnose omtrent 13 måneder, og pasientene har mottatt minst 2 tidligere behandlingslinjer og har fremdeles god funksjonsstatus. SEER-data er ikke direkte overførbare til aktuell pasientgruppe som er aktuelle for behandling med EV, men gir likevel en pekepinn på forventet overlevelse hos pasientgruppen.

Av de overnevnte funksjonsformene, log-logistisk, generalisert gamma og Weibull, vurderer Legemiddelverket, i likhet med de kliniske ekspertene vi har konferert med, at log-logistisk produserer for optimistiske OS-resultater på lengre sikt. Astellas valg av eksponentiell produserer 5-års overlevelseshaster i tråd med tilbakemeldinger fra kliniske eksperter, men har dårlig intern validitet. Weibull viser god tilpasning ifølge statistiske tester og visuelle vurderinger av KM-data, men har en økende hazard som ikke kan observeres på nåværende tidspunkt. Denne funksjonsformen gir også noe lavere OS-rater på sikt enn det de kliniske ekspertene har estimert (tilnærmet 0 % ved 5 år for DPV-armen, og rundt 2 % for EV-armen) (Tabell 30 i Appendiks 2). Generalisert Gamma viser også god tilpasning ifølge samtlige statistiske tester, dog noe dårligere enn Weibull, samt noe lavere estimater for langtidsoverlevelse enn det de kliniske ekspertene har uttalt (uten PH-modell), men har igjen bedre tilpasning til smoothed hasardplott

for DPV-armen. Eksponentiell, som Astellas har valgt for framskrivning av OS forbi måned 25, fremstår imidlertid som et plausibelt scenario for EV-armen med hensyn til visuell inspeksjon av KM-kurven og smoothed hasard plot, til tross for svak intern validitet. Imidlertid produsere framskrivinger med denne funksjonsformen resultater i tråd med tilbakemeldinger fra kliniske eksperter (5-års overlevelse på 4,4 % for EV og 1,5 % for DPV). Legemiddelverket beholder derfor eksponentiell funksjonsform for framskrivingen, men uten antagelse om PH, samt fullparametrisering av OS-dataene. Figur 12 viser KM-data for OS for hver av behandlingsarmene, samt ekstrapoleringene benyttet i Legemiddelverkets hovedanalyse. Endringene medfører en økning i IKER på ca. NOK 213 000 (til NOK 1 804 300 i firmaets grunnanalyse). Legemiddelverket belyser betydningen av å benytte henholdsvis Generalisert Gamma og Weibull som framskrivningsfunksjon i scenarioanalyser, da disse også fremstår som plausible valg.

Valg av OS-kurve har stor effekt på analysens resultat (se kapittel 4.2.3), og de aktuelle funksjonene gir en betydelig endring i IKER, til tross for at de tre testede funksjonene har god tilpasning av KM-kurvene og ligger ganske likt. Dette kan skyldes den matematiske egenskapen IKER har når QALY-gevinsten er liten (EV gir en QALY-gevinst på 0,34 over 33 år i Astellas grunnanalyse). En liten QALY-gevinst gjør at IKER er svært sensitiv for kurvevalg (lav nevner i brøken gjør at resultatet er sensitivt for endringer i nevneren). Samtidig er legemiddelkostnaden for EV en av hoveddriverne i modellen, og sensitiviteten kan i stor grad tilskrives den høye legemiddelkostnaden for EV.



Figur 12. KM-data og tilhørende ekstrapoleringer for progresjonsfri overlevelse (PFS) og totaloverlevelse (OS) i begge behandlingsarmene, benyttet i Legemiddelverkets hovedanalyse.

### 3.4.2 Bivirkninger

#### Innsendt klinisk dokumentasjon

Forekomsten av bivirkninger i EV-301-studien var høy i både EV-armen (93,9 %) og i DPV-armen (91,8 %).

I EV-armen var de vanligste bivirkningene (oppstod hos  $\geq 20$  % av pasientene) alopesi, redusert appetitt, fatigue, diaré, perifer sensorisk nevropati, kløe, kvalme, forstoppelse, smaksforstyrrelse og feber. I DPV-armen var de vanligste bivirkningene (oppstod hos  $\geq 20$  % av pasientene) alopesi, anemi, redusert appetitt, fatigue, kvalme, forstoppelse, diaré og perifer sensorisk nevropati. Forekomsten av perifer sensorisk nevropati, smaksforstyrrelse, kløe, utslett, tørr hud og makulopapuløst utslett var høyere med EV enn med DPV (17).

De vanligste grad 3 eller 4 bivirkningene i EV-301-studien (oppstod hos  $\geq 5$  % av pasientene) var fatigue, redusert nøytrofiltall og makulopapuløst utslett i EV-armen, og nøytropeni, anemi, febril nøytropeni, redusert nøytrofiltall i DPV-armen.

Hudreaksjoner, perifer nevropati og hyperglykemi er bivirkninger av særlig interesse (17). Forekomsten av hudreaksjoner var høy i EV-armen sammenlignet med DPV-armen (54 % vs. 26 %). Perifer nevropati var også vanlig hos pasienter som fikk behandling med EV (50 % i EV-armen og 34 % i kjemoterapi-armen), og var den bivirkningen som hyppigst førte til seponering av EV. Hyperglykemi forekom hos 12 % av pasientene i EV-armen og hos 3 % av pasientene i DPV-armen. Grad 3-4 hyperglykemi oppstod hos 21 (7 %) av pasientene som ble behandlet med EV, og det var én pasient som døde av hyperglykemi (17).

I kliniske studier har bivirkninger ført til doseavbrudd av EV hos 44 % av pasientene, dosereduksjon hos 30 % av pasientene og permanent seponering hos 9 % av pasientene (7).

#### Innsendt helseøkonomisk modell

Astellas har inkludert kostnader for håndtering av bivirkninger i den helseøkonomiske modellen.

Bivirkninger av grad 3 eller 4, som oppstod hos minst 5 % av pasientene i en av behandlingsarmene, ble inkludert. Frekvens og alvorlighet av bivirkninger er hentet fra EV-301 (datakutt 30-07-2021).

Tabell 10. Bivirkningsfrekvens i den helseøkonomiske analysen, fordelt på behandlingsarm. Kilde: EV-301

Bivirkning	EV	DPV
Anaemia	6,42 %	12,03 %
Neutropenia	4,73 %	7,56 %
Febrile neutropenia	1,35 %	5,50 %
Rash maculo-papular	7,43 %	0,00 %
Decreased appetite	5,41 %	2,41 %
Hyperglycemia	7,09 %	1,03 %
Neutrophil count decreased	7,09 %	15,46 %
Asthenia, or Fatigue, or General physical health deterioration	10,14 %	7,56 %
Abdominal pain, or Constipation	1,69 %	2,06 %

Astellas har ikke inkludert nyttetap som følge av bivirkninger i den helseøkonomiske analysen. Dette er drøftet i kapittel 3.4.3. Kostnader knyttet til håndtering av bivirkninger er omtalt i kapittel 4.1.2.

### Legemiddelverkets vurdering

Både EV og dagens behandling med vinflunin og taksan er forbundet med en rekke bivirkninger. Den totale forekomsten av bivirkninger var omtrent lik for EV og komparator i EV-301. De kliniske ekspertene, som har gitt innspill til Legemiddelverket i denne metodevurderingen, vurderer også at på gruppenivå er bivirkningsforekomsten for EV tilsvarende som for dagens behandling, men at forskjeller i bivirkningsprofil kan påvirke valg av behandling på individnivå.

EMA konkluderer med at bivirkningene av EV er klinisk håndterbare. EMA peker imidlertid på hudreaksjoner, inkludert fatale tilfeller, hyperglykemi og polynevropati som de mest bekymringsfulle bivirkningene av EV, og at gastrointestinale bivirkninger som kan påvirke livskvalitet også er viktige (17).

### 3.4.3 Helsenytt/helsetap

#### Innsendt dokumentasjon

I EV-301 ble data for helserelatert livskvalitet samlet inn med EQ-5D-5L og EORTC QLQ-C30. For pasienter i begge studiearmene ble spørreskjemaene brukt ved baseline, hver uke de første 12 ukene og deretter hver 12. uke. Etterlevelsrate ved baseline var sammenlignbar mellom EV-armen og DPV-armen både for EORTC QLQ-C30 (91 % og 87 %) og EQ-5D-5L (91 % og 90 %). Det var også et tilsvarende antall pasienter i de to armene som fullførte livskvalitetsmålingene ved hvert besøk.

Endring fra baseline til uke 12 i EORTC QLQ-C30 Global Health Status var et sekundært utfallsmål i EV-301. Gjennomsnittlig skår ved baseline var 63,8 i EV-armen og 64,6 i DPV-armen. Resultatene indikerer at helserelatert livskvalitet ble opprettholdt fra baseline til uke 12, med en noe mindre nedgang for pasientene i EV-armen (-2,8) enn i DPV-armen (-5,0), men forskjellen er ikke statistisk signifikant. For pasienter i EV-armen ble det observert noe redusert symptombyrde fra baseline til uke 12 i insomni, forstoppelse og smerte, mens det ble rapportert økt symptombyrde knyttet til fatigue, dyspné, tap av appetitt og diaré. For kvalme og oppkast var det lite endring. Sammenlignet med DPV-armen, hadde pasientene i EV-armen en signifikant reduksjon i smertesymptomer (EV: -5,62, DPV: +0.11,  $P < 0,05$ ), men en signifikant forverring i tap av appetitt (EV: +8,55, DPV: +1,26,  $P < 0,05$ ). Andre symptomskår var ikke signifikant forskjellig mellom gruppene (17).

Resultatene fra EQ-5D-5L var i hovedsak konsistente med EORTC QLQ-C30-funnene, og det var ingen signifikant forskjell mellom EV og DPV.

#### Innsendt helseøkonomisk modell

I modellen har Astellas brukt EQ-5D-data fra EV-301. Astellas har konvertert EQ-5D-5L til EQ-5D-3L etter metoden til van Hout et al. (22). Analysene av EQ-5D dataene var basert på ITT-populasjonen ( $n = 608$ ) i EV-301 og alle respondentene som inngikk i analysen måtte ha fullført minst ett EQ-5D-5L-skjema.

Modellen gir to valg for å modellere helserelatert livskvalitet:

1. Livskvalitetsvekter knyttet til helsetilstandene progresjonsfri og progrediert i modellen, uavhengig av behandling
2. Behandlingsspesifikke livskvalitetsvekter i progresjonsfri helsetilstand, og livskvalitetsvekt uavhengig av behandling i progrediert helsetilstand

Astellas har valgt å anvende behandlingsspesifikke nyttevekter i grunnanalysen, alternativ 2.

Tabell 11 viser EQ-5D-3L verdiene (etter konvertering fra 5L) fra EV-301, fordelt på progresjonsstatus og behandlingsarm. Tabellen viser også antall respondenter per behandlingsarm og det totale antall skjemaer som ble samlet inn fra de respektive pasientene per behandlingsarm. Gjennomsnittsverdien og standardavviket for nyttevektene fremkommer også i tabellen.

Tabell 11. Valgalternativer av helserelatert livskvalitet basert på ulike behandlingsgrupper fra EV-301 (kilde: Astellas).

Helsestadium	Behandlingsarm	Andel pasienter med EQ-5D skår	Totalt antall EQ-5D skjemaer i analysesettet	Gjennomsnitt	Std.avvik
Pre-progresjon	EV	270	2216	0.74	0.01
	DPV	251	1825	0.71	0.01
	ITT populasjon	521	4041	0.73	0.01
Post-progresjon	ITT populasjon	262	414	0.61	0.02

EV: enfortumabvedotin. ITT: Intention-to-treat-population (alle randomiserte pasienter). D: docetaxel. P: paklitaxel. V: vinflunin. DPV: docetaxel+ paklitaxel+ vinflunin. ES: standardavvik. EQ-5D: EuroQoL 5-dimention.

Gjennomsnittlig helserelatert livskvalitet uavhengig av behandling, men basert på progresjonsstatus, er inkludert som et alternativ i modellen, og er også vist i Tabell 11.

Livskvalitetsvektene er ikke aldersjustert. Astellas begrunner dette med at populasjonen har kort forventet levetid og at aldersjustering derfor vil ha liten betydning.

Astellas har ikke inkludert nyttetap som følge av bivirkninger i den helseøkonomiske analysen. De begrunner dette med at de antar at bivirkninger allerede er fanget opp i livskvalitetsmålingene som ligger til grunn for de behandlingsspesifikke nyttevektene. Astellas har derimot inkludert kostnader knyttet til håndtering av bivirkninger (Kap. 4.1.2).

### Legemiddelverkets vurdering

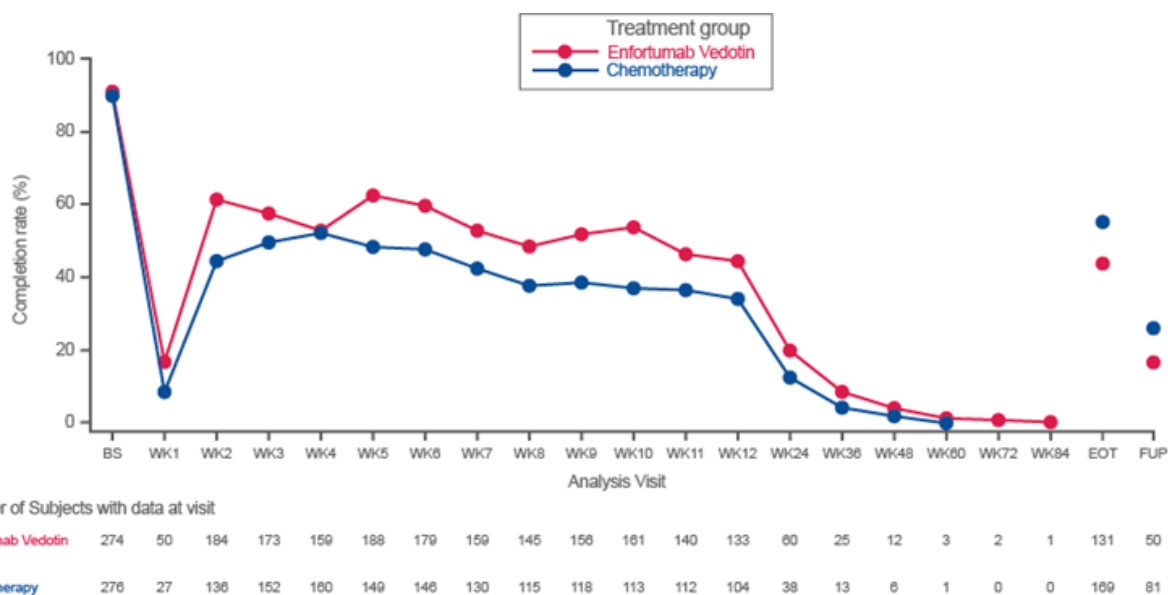
Legemiddelverket mener det er en styrke at det er samlet inn livskvalitetsdata direkte fra pasientene i EV-301-studien, samt at disse er benyttet i grunnanalysen fra Astellas.

Astellas har ellers brukt britiske tariffer, samt konvertert fra EQ-5D-5L til 3L med metoden fra van Hout et.al. i henhold til Legemiddelverkets retningslinjer.

Legemiddelverket etterspurte ytterligere opplysninger om datasettet som lå til grunn for beregning av nyttevekter, blant annet antall respondenter over tid, samt dokumentasjon som kunne støtte valg av behandlingsspesifikke nyttevekter.

Etterlevelsrate ved baseline var sammenlignbar mellom EV-armen og DPV-armen både for EORTC QLQ-C30 (91 % og 87 %) og EQ-5D-5L (91 % og 90 %). Det var også et tilsvarende antall pasienter i de to armene som fullførte livskvalitetsmålingene ved hvert besøk.





Figur 13. Fullførelse i utfylling av EQ-5D-5L ved ulike målepunkter (uker) i EV-301. Kilde: Astellas.

Astellas svarer at ved uke 12 var det fremdeles 133 pasienter i EV-armen og 104 pasienter i DPV-armen som fullførte et EQ-5D-skjema. Primæranalysen for HRQoL ble gjort med data til og med uke 12, og viste en liten numerisk forskjell mellom behandlingsarmene, men disse var ikke statistisk signifikante.

EV-301 studien var ikke blindet, noe som gir risiko for bias i pasientrapporterte utfallsmål. Forventninger pasienten har til den nye behandlingen kan påvirke besvarelsene om egen livskvalitet, og resultatene må derfor tolkes med forsiktighet. Det ble heller ikke vist statistisk signifikante forskjeller i livskvalitet for pasientene mellom behandlingsarmene i EV-301, verken for EQ-5D-5L eller EORTC QLQ-C30.

Legemiddelverket bruker derfor helsestadium-spesifikke nyttevekter, som er like mellom behandlingsarmene, i egen hovedanalyse. Denne endringen medfører en økning i IKER på ca. 103 000 NOK (fra NOK 1 590 732 til 1693 819).

Klinikere Legemiddelverket har konferert med viser til at det var en høyere grad av respons i EV-armen sammenlignet med DPV-armen (både komplett respons (CR) og delvis respons (PR)), noe som kan være forbundet med en høyere livskvalitet for pasientene. Legemiddelverket viser derfor IKER med bruk av behandlingsspesifikke nyttevekter i en scenarioanalyse (se kapittel 4.2.3).

Bivirkningsprofilen mellom EV og DPV er noe ulik, men den totale bivirkningsforekomsten er omtrent lik på gruppenivå mellom armene. Astellas har som nevnt ikke inkludert nyttetap som følge av bivirkninger i den helseøkonomiske analysen. Siden behandlingsvarighet er lenger for EV enn DPV kan det hende at dette vil underestimere nyttetap i EV-armen sammenlignet med DPV-armen i modellen. Dette antas imidlertid å være av liten betydning for resultatet, og Legemiddelverket aksepterer derfor at nyttetap som følge av bivirkninger ikke er inkludert i denne metodevurderingen.

Legemiddelverket endrer fra behandlingsspesifikke til helsestadium-baserte nyttevekter, men holder ellers annet likt som i analysen fra Astellas.

## 4 Økonomisk analyse

For å belyse kostnadseffektiviteten til EV har Astellas levert en kostnad-nytte-analyse hvor EV sammenlignes med dagens standardbehandling (vinflunin og taksaner - DPV).

### 4.1 Modell, metode og forutsetninger

#### Modellbeskrivelse

Astellas har benyttet seg av en «partitioned survival»-tilnærming i sin helseøkonomiske modell til å estimere kostnad per kvalitetsjusterte leveår (QALY) og kostnad per oppnådd leveår (LY). De viktigste effekt- og sikkerhetsdata som brukes i modellen er hentet fra den pivotale kliniske studien EV-301 (datakutt 30. juli 2021).

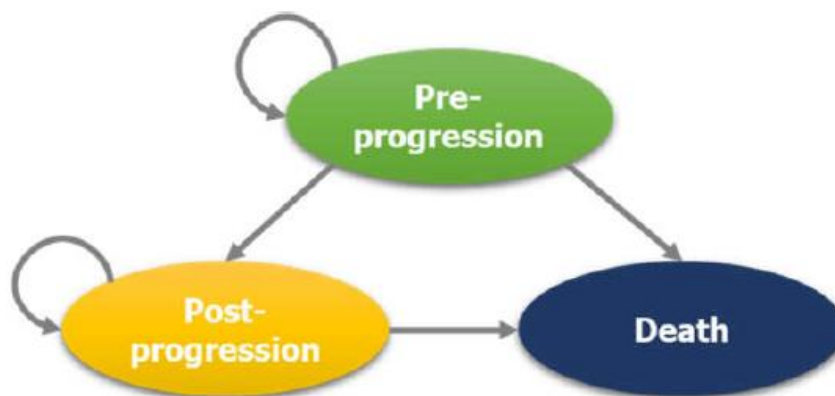
Modellen bruker kohortsimulering til å estimere forskjellene i kostnader og nytte mellom behandlingsarmene. Helsetilstandene baserer seg på inndeling av pasienter som fortsatt lever og er enten progresjonsfrie, progredierte eller døde på adskilte tidspunkter. Det kumulative arealet under kurven definerer distribusjonen av pasientkohorten mellom de tre stadiene, per syklus, over hele tidshorisonten. Følgende formler (der OS er totaloverlevelse og PFS er progresjonsfri overlevelse) er benyttet for å beregne kumulativ sannsynlighet for overlevelse;

$$PF=P(PFS)$$

$$Død=1-P(OS)$$

$$PD=P(OS)-P(PFS)$$

Data for totaloverlevelse (OS), progresjonsfri overlevelse (PFS) og behandlingsvarighet (DoT) er fremskrevet utover observasjonstiden fra EV-301-studien. Parametriseringen er oppsummert og vurdert i Kap. 3.4.1 for OS og PFS, og i Kap. 3.2 og Kap. 3.3 for DoT for henholdsvis intervensjon og komparator. For alle helsetilstandene er det tilknyttet stadiespesifikke nyttevekter, og kostnader forbundet med bruk av legemidler, ressurser og bivirkningskostnader. Helsenytten- og tapet er beskrevet i Kap. 3.4.3. Gjennomgang og vurderingen av kostnader er videre beskrevet i Kap. 4.



Figur 14. Visuell fremstilling av den helseøkonomiske modellen (kilde: Astellas)

Modellen har en månedlig sykluslengde og baserer seg på tre gjensidig ekskluderende helsestadier (Figur 14):

- Progresjonsfri sykdom (Pre-progression, PFS): Alle pasientene i kohorten starter i helsetilstanden PFS, hvor de mottar enten intervensjons- eller komparatorbehandling. Det er i denne helsetilstanden pasientene vil motta enten EV eller DPV. Pasientene kan forbli i denne helsetilstanden til de progredierer eller til de dør.
- Progresjonsstadium (Post-progression, PD): Helsetilstanden som pasienter som progredierer fra PFS går over til. Pasientene forblir i progresjonsstadiet til de dør.
- Død: En helsetilstand hvor alle pasientene i modellen vil ende opp hvis tidshorizonten i modellen er tilstrekkelig lang.

#### **Legemiddelverkets vurdering**

Modellstrukturen er godt beskrevet i innlevert dokumentasjon. Den valgte strukturen benyttes ofte for modellering av onkologiske legemidler, blant annet for legemidler i tidligere behandlingslinjer for UC. Strukturen og tilhørende metode er mye benyttet i tidligere metodevurderinger, er godt kjent fra litteraturen og Legemiddelverket har vurdert den som hensiktsmessig tidligere. Innsendt modell er fleksibel og transparent, og Legemiddelverket har muligheter til å utforske og validere majoriteten av inputdata som inngår i modellverket

Legemiddelverket godtar den helseøkonomiske modellen.

#### **4.1.1 Analyseperspektiv**

Analysen til Astellas er gjort i et utvidet helsetjenesteperspektiv. Nytteutfallet inkluderer pasientenes helserelaterte livskvalitet og leveår. Kostnadsutfallet inkluderer direkte helsekostnader forbundet med metastatisk UC (mUC), samt indirekte kostnader forbundet med pasienters tidsbruk og transportkostnader forbundet med å motta helsetjenester for mUC.

Modellen benytter en månedlig sykluslengde som er valgt for å best tilpasse doseringen av både intervensjon- og komparatorbehandlingen. Astellas har utført halvsykluskorrigerings. Den årlige diskonteringsraten er satt til 4 % for kostnader og QALY/LYG, i henhold til Legemiddelverkets retningslinjer. Tidshorizonten i modellen er i et livstidsperspektiv (inntil pasientgruppen er 100 år), som tilsvarer 33 år basert på startalder til pasientene i modellen (67 år). Det er inkludert muligheter for å utforske kortere tidshorisonter.

#### **Legemiddelverkets vurdering**

Analyseperspektivet er i tråd med Legemiddelverkets retningslinjer og Legemiddelverket godtar dette.

#### **4.1.2 Kostnader (input data)**

Astellas har i sin grunnanalyse lagt inn kostnader for legemiddelbruk, sykdomsoppfølging, håndtering av bivirkninger, transport, samt kostnader i forbindelse med livets slutt.

#### **Direkte kostnader**

Kostnadene for oppfølging av sykdommen og død tilknyttes helsetilstandene, mens kostnadene for legemiddelbruk og bivirkninger knyttes til de ulike behandlingsarmene i modellen. Det er ikke inkludert

kostnader for etterfølgende behandling. Astellas har benyttet norske klinikere til validering og estimering av kostnader for tilpasning til norsk klinisk praksis.

## Innsendt dokumentasjon

### Legemiddelkostnader

Astellas har inkludert legemiddelkostnaden for fire ulike behandlinger i den helseøkonomiske modellen, intervensjonen EV og de tre ulike kjemoterapiene som pasientene kunne få i komparatorarmen (docetaxsel, paklitaxsel og vinflunin). Ifølge preparatomtalene skal dosering av EV og DPV beregnes avhengig av vekt. Astellas har beregnet dose (antall nødvendige hele hetteglass) av EV og DPV ved å bruke gjennomsnitt og standardavvik av vekt og kroppsflateareal for pasientene fra EV-301-studien. Dette er så kombinert med observert doseintensitet fra EV-301. Enhetskostnadene er basert på maksimal AUP ekskludert merverdiavgift (mva.). Astellas har satt legemiddelkostnaden for DPV-armen i modellen lik legemiddelkostnaden for vinflunin, dvs. NOK 38 591 NOK pr. måned (Tabell 13).

Tabell 12. Legemidler inkludert i analysen, med dosering, doseenhet, doseintensitet og fordeling i EV-301-studien pr. behandlingsarm\* og den helseøkonomiske modellen\*\* i Astellas sin grunnanalyse.

Legemiddel	Dosering	Doseenhet	Doseintensitet	Andel pasienter* EV-301	Kostnadsandel i modellen**
Enfortumab vedotin	Dag 1,8, 15 i hver 28-dagers syklus	1,25 mg/kg	79,35 %	100 %	100 %
Docetaxsel	Dag 1 i hver 21-dagers syklus	75,00 mg/m <sup>2</sup>	91,78 %	38 %	0 %
Paklitaxsel	Dag 1 i hver 21-dagers syklus	175,00 mg/m <sup>2</sup>	92,25 %	37 %	0 %
Vinflunin	Dag 1 i hver 21-dagers syklus	320,00 mg/m <sup>2</sup>	91,01 %	25 %	100 %

Tabell 13. Legemiddelkostnader pr. behandlingssyklus og måned for de ulike behandlingalternativene anvendt i modellen, slik det fremkommer av Astellas sin grunnanalyse. Alle legemiddelkostnader er satt til maksimal AUP uten mva. Kilde: Astellas.

	Kostnad pr. doseringsyklus	Kostnad pr. måned	Admin. kost pr. doseringsyklus	Admin. kost pr. måned	Total behandlingssyklus kostnad pr. måned
Enfortumab vedotin	kr 78 600	kr 85 442	kr 9 555	kr 10 387	kr 95 829
DPV*	kr 12 809*	Kr 18 566*	kr 3 185*	kr 4 616*	kr 23 182*/**
Docetaxsel	kr 7 813	kr 11 324	kr 3 185	Kr 4 616	kr 15 941

Paklitaksel	kr 10 757	kr 15 592	kr 3 185	Kr 4 616	kr 20 208
Vinflunin	kr 23 440	kr 33 974	kr 3 185	Kr 4 616	kr 38 591

\*snitt basert på kostnadene mellom docetaksel, paklitaksel og vinflunin i Tabell 13 og andelen på de ulike behandlingene vist i Tabell 12.

\*\*Astellas har satt legemiddelkostnaden for DPV-armen i modellen lik legemiddelkostnaden for vinflunin, dvs. NOK 38 591 NOK pr. måned.

#### Legemiddelverkets vurdering av legemiddelkostnader

Som vurdert i Kap. 3.3 er sammenligningsalternativene i EV-301-studien overførbare til norsk klinisk praksis. Alle relevante legemiddelkostnader for behandlingsalternativene for denne pasientgruppen er inkludert i den helseøkonomiske modellen, EV, docetaksel, paklitaksel og vinflunin. Norske kliniske eksperter har gitt tilbakemelding om at de anser effekt og kostnader for komparatorarmen i EV-301 som overførbare til norske forhold. Astellas har imidlertid satt legemiddelkostnadene for alle pasientene i DPV-armen lik kostnaden for vinflunin. Legemiddelverket setter derfor kostnaden for komparator lik kostnaden for den faktiske fordelingen av docetaksel, paklitaksel og vinflunin slik den var i EV-301-studien, dvs. NOK 23 182 NOK pr. måned (Tabell 13). Denne endringen fører til en økning av IKER på ca. NOK 210 000.

#### Administrasjonskostnader

Kostnadene for administrasjon av intravenøse legemidler er hentet fra Legemiddelverkets enhetskostnadsdatabase. Astellas har KPI<sup>3</sup>-justert kostnaden til 2022-kroner.

Tabell 14. Administrasjonskostnader i modellen.

Type administrasjon	Kostnad pr. administrasjon	Referanse
Intravenøs infusjon	kr 3 332	Legemiddelverkets enhetskostnadsdatabase 2021

#### Legemiddelverkets vurdering av administrasjonskostnader

Kostnadene knyttet til administrasjon er i tråd med Legemiddelverkets enhetskostnadsdatabase og tidligere metodevurderinger. Astellas har KPI-justert kostnaden fra Legemiddelverkets database fra 2021 til 2022 kroner. Legemiddelverket oppdaterte derimot sin enhetskostnadsdatabase i august 2022, så vi legger den oppdaterte enhetskostnaden til grunn (NOK 3 185). Dette medfører en liten nedgang i IKER (minus ca. 8000 NOK).

#### Ressursinnsats og tilhørende kostnader forbundet med ressursbruk

Astellas har benyttet seg av både en norsk kliniker sine uttalelser, samt litteraturen, for å estimere andre innsatsfaktorer, herunder antall besøk hos lege/spesialist eller nødvendige undersøkelser.

<sup>3</sup> KPI: konsumprisindeks. En indeks som viser prisutviklingen på varer og tjenester. Hvert år blir pengene dine mindre verdt. En hundrelapp mister kjøpekraften i takt med inflasjonen. Neste år vil du ikke få like mange varer og tjenester for hundrelappen som du får i år. Indeksen blir beregnet av Statistisk Sentralbyrå.

Ressursobjektene er vist i Tabell 15. Deretter har Astellas ut ifra enhetskostnadene vist i Tabell 16 estimert ressursbruk fordelt på helsestadium (PFS og PD).

Den eneste ressurskostnaden som er ulik mellom EV og DPV er antall intravenøse behandlinger. EV skal doseres intravenøst på dag 1, 8 og 15 hver 28-dagers syklus, mens DPV doseres 1 gang hver 21. dag. Dette fører til høyere behandlingsrelaterte kostnader i EV-armen for behov for å oppsøke sykehus og motta intravenøs behandling. Ingen andre ressurskostnader er spesielt tilknyttet behandlingen, men heller helsestadium.

Tabell 15. Kostnad/ressursobjekt (kilde: Astellas).

Cost item	Resource use	Source
Intravenous infusion	EV: Days 1, 8, 15 of each 28-day cycle. DPV: Day 1 of each 21-day cycle.	PADCEV SmPC, JAVLOR SmPC, legge til de andre
Oncology visit	Pre- and post-progression: Once per month.	Based on input from Norwegian Key Opinion Leader.
Investigations and tests	Pre- and post-progression: <ul style="list-style-type: none"> <li>Blood sample, once every 3 weeks.</li> <li>CT scan, once every 2 months.</li> <li>MRI, twice per year.</li> <li>PET-CT scan, once per year.</li> </ul>	Based on input from Norwegian Key Opinion Leader.
General Practitioner visit	Pre- and post-progression: Once per year.	Based on input from Norwegian Key Opinion Leader.
Emergency Department visit	Pre-progression 0.10 visits per month. Post-progression: 0.23 visits per month.	Flannery et al. 2018
Disease related hospitalisation	Pre-progression: 0.05 hospitalisations per month. Post-progression: 0.13 hospitalisations per month.	Flannery et al. 2018
Terminal care costs	One-time cost at end of life.	Assumption.

Tabell 16. Kostnads pr. ressurs (kilde: Astellas).

Cost item	Unit cost (2022 NOK)	Source
Oncology visit	2,723	DRG 911B (Helsedirektoratet, 2022) + travel cost of NOK 909 (NoMA, 2021a).
Investigations and tests	3,654	Based on input from Norwegian Key Opinion Leader. Blood sample, NOK 823 (NoMA, 2021a). CT scan (CT4), NOK 2,561 (Lovdata, 2022). MRI (MR2), NOK 2,605 (Lovdata, 2022). PET-CT scan (PET2), NOK 8,959 (Lovdata, 2022). All tests include patient copayment and travel costs.
General Practitioner visit	1,477	NoMA, 2021a. + travel cost of NOK 909 (NoMA, 2021a)
Emergency Department visit	7,639	DRG 981X Hospital admission without overnight stay. (Helsedirektoratet, 2022)

Legemiddelverkets vurdering av kostnader forbundet med ressursbruk

Legemiddelverket vurderer at kostnadene er rimelige og i tråd med tidligere kostnader for ressursbruk for denne pasientgruppen. Legemiddelverket godtar disse.

Bivirkningskostnader

Kun bivirkninger av grad 3 eller 4, som oppstod hos minst 5 % av pasientene i en av behandlingsarmene ble inkludert i den helseøkonomiske modellen. Andelen bivirkninger er hentet fra alle pasientene i EV-301 som mottok EV og kun for subgruppen som mottok vinflunin for bivirkninger i denne armen. Alle bivirkningene ble antatt å være behandlingstrengende, og det er lagt inn tids/reisekostnader for å oppsøke helsehjelp. Astellas har validert kostnadene forbundet med bivirkningene med en norsk kliniker.

Tabell 17. Kostnader forbundet med bivirkninger (kilde: Astellas)

Bivirkning	Kostnad	Kilde
Anemia	7,012	2022 DRG 9160: Poliklinisk konsultasjon vedr sykdommer ved bloddannelse eller i immunsystemet, NOK 3,008. <sup>1</sup> Assume 40% of patients need blood transfusion. 2021 DRG 816R: Transfusjon av fullblod eller røde blodlegemer. NOK 4,249. <sup>1</sup> Assume 10% of patients need hospitalisation (24 hours). Liggedøgn NOK 19,578 (2022). <sup>2</sup> Total cost = 0.9 x (3,008 + 0.4 x 4,249 + 909) + (0.1 x 19,578) = NOK 7,012.
Neutropenia	3,916	2022 DRG 9160: Poliklinisk konsultasjon vedr sykdommer ved bloddannelse eller i immunsystemet. NOK 3,008. <sup>1</sup> Total cost = 3,008 + 909 = NOK 3,916.
Febrile neutropenia	35,632	2022 DRG 9160: Poliklinisk konsultasjon vedr sykdommer ved bloddannelse eller i immunsystemet. NOK 3,008. <sup>1</sup> Assume 90% of patients need hospitalisation for a minimum of 2 days with i.v. antibiotics (2 x 24 hours). Liggedøgn NOK 19,578 (2022). <sup>2</sup> Total cost = 0.1 x (3,008 + 909) + (0.9 x 2 x 19,578) = NOK 35,632.

Rash maculo-papular	2,245	2022 DRG 909E: Poliklinisk konsultasjon vedr eksem og dermatitt. NOK 1,337. <sup>1</sup> Total cost = 1,337 + 909 = NOK 2,245.
Decreased appetite	3,248	2022 DRG 9100: Poliklinisk konsultasjon vedr andre endoine/ernærings-/stoffsykdommer. NOK 2,339. <sup>1</sup> Total cost = 2,339 + 909 = NOK 3,248.
Hyperglycemia	3,429	2022 DRG 910A: Poliklinisk konsultasjon vedrørende diabetes mellitus. NOK 1,679. <sup>1</sup> Assume 5% of patients need a hospitalisation (24 hours). Liggedøgn NOK 19,578 (2022). <sup>2</sup> Total cost = 0.95 x (1,679 + 909) + (0.05 x 19,578) = NOK 3,429.
Neutrophil count decreased	6,266	2022 DRG 9160: Poliklinisk konsultasjon vedr sykdommer ved bloddannelse eller i immunsystemet. NOK 3,008. <sup>1</sup> Assume 15% of patients need a hospitalisation (24 hours). Liggedøgn NOK 19,578 (2022). <sup>2</sup> Total cost = 0.85 x (3,008 + 909) + (0.15 x 19,578) = NOK 6,266.
White blood cell count decreased	6,266	2022 DRG 9160: Poliklinisk konsultasjon vedr sykdommer ved bloddannelse eller i immunsystemet. NOK 3,008. <sup>1</sup> Assume 15% of patients need a hospitalisation (24 hours). Liggedøgn NOK 19,578 (2022). <sup>2</sup> Total cost = 0.85 x (3,008 + 909) + (0.15 x 19,578) = NOK 6,266.
Peripheral sensory neuropathy	3,487	2022 DRG 906C: Poliklinisk konsultasjon vedr smerte i mageregionen. NOK 2,578. <sup>1</sup> Total cost = 2,578 + 909 = NOK 3,487.
Asthenia, or Fatigue, or General physical health deterioration	6,065	2022 DRG 9190: Poliklinisk konsultasjon vedrørende mentale tilstander uten signifikant prosedyre. NOK 5,156. <sup>1</sup> Total cost = 5,156 + 909 = NOK 6,065.

#### Legemiddelverkets vurdering av bivirkningskostnader

Kostnadene for bivirkningene er i stor grad basert på tilhørende DRG-koder av en generell karakter med hensyn til bivirkningen, samt Legemiddelverkets enhetskostnadsdatabase. De er også i tråd med tidligere metodevurderinger innenfor sykdomsfeltet (10). Legemiddelverket godtar enhetskostnadene og innarbeidelsen av disse i modellen. Kostnadene relatert til behandling av bivirkninger har liten innvirkning på resultatene totalt sett.

#### Kostnader forbundet med transport og tidsbruk

Astellas skriver i innsendt dokumentasjon at de har inkludert kostnader forbundet med transport. Denne kostnaden er imidlertid kun knyttet til besøk hos lege i forbindelse med håndtering av bivirkninger.

#### Legemiddelverkets vurdering av kostnader forbundet med transport og tidsbruk

I henhold til Legemiddelverkets retningslinjer skal følgende kostnader inkluderes hvis det er relevant(23):

- Transportkostnader knyttet til reiser til og fra behandling, betalt av helsetjenesten eller pasienten/pårørende
- Pasienters og pårørendes tidsbruk i forbindelse med behandlingen

Infusjon med EV gis hyppigere (3 ganger per 28 dagers syklus) og i en lenger behandlingsperiode enn infusjoner med DPV (1 gang per 21 dagers syklus). Legemiddelverket vurderer derfor at det er relevant å inkludere kostnader for transport og tidsbruk i dette tilfellet. Legemiddelverket inkluderer denne kostnaden (transport og tidsbruk) i enhetskostnaden for administrasjon, da det ikke antas å være



forskjeller i antall besøk til sykehus mellom EV og DPV utover det å motta legemiddelbehandlingen. Enhetskostnader for reise og fritid er hentet fra Legemiddelverkets enhetskostnadsdatabase (24). Legemiddelverket vurderer at det er rimelig å estimere i snitt 3 timer tidsbruk per behandling, som da benyttes til både reisetid, behandlingsgjennomføring og overvåkning. Totalt blir kostnaden for transport tur/retur og 3 timer tidsbruk NOK 1042 per behandlingsbesøk (totalt NOK 4 227 i administrasjonskostnader, som da også inkluderer reisekostnader og tap av fritid). Dette kostnadsnivået er i tråd med tidligere metodevurderinger (25), men er trolig underestimert som følge av eldre kilder for estimering av transportkostnader. Da kostnaden tilskrives behandling med intravenøse administrasjoner tilfaller denne både i intervensjons- og komparatorarmen. Kostnaden blir imidlertid høyere for EV-armen da denne behandlingen må doseres oftere. Denne endringen alene medfører en økning av IKER på ca. NOK 48 000 (til NOK 1 639 214 fra firmaets grunnanalyse).

#### Kostnader forbundet med livets slutfase

Astellas har inkludert en kostnad relatert til livets slutfase i modellen. Den tilfaller som et engangsbeløp når pasientene forflytter seg til døds-stadiet i modellen.

Kostnad pr. pasient	Referanse
kr 63 891	Legemiddelverkets enhetskostnadsdatabase 2021.

#### Legemiddelverket vurdering av kostnader forbundet med livets slutfase

Kostnadene knyttet til livets slutfase er i tråd med Legemiddelverkets retningslinjer og tidligere metodevurderinger. Astellas har KPI-justert kostnaden fra Legemiddelverkets database fra 2019 til 2022 kroner. Legemiddelverket oppdaterte derimot sin enhetskostnadsdatabase i august 2022, så vi legger den oppdaterte enhetskostnaden til grunn (NOK 65 502). Dette medfører ingen relevant endring i IKER.

## 4.2 Resultater

### 4.2.1 Firmaets grunnanalyse

Tabell 18. Kostnad per vunnet kvalitetsjusterte leveår (QALY) og vunnet leveår i firmaets grunnanalyse. Per pasient. Pris NOK maksimal AUP uten mva. Diskonterte tall.

	Enfortumab vedotin (Padcev)	DPV (docetaxel, paklitaxel eller vinflunin)	Differanse
Totale kostnader	960 170	420 320	539 850
Totale QALYs	1,06	0,72	0,34
Totale leveår	1,54	1,09	0,45
Merkostnad per vunnet QALY			1 590 732
Merkostnad per vunnet leveår			1 208 232

### 4.2.2 Legemiddelverkets hovedanalyse

Basert på Legemiddelverkets kritiske vurderinger i kapitlene over har Legemiddelverket gjort en egen hovedanalyse. Forutsetningene er som i Astellas analyse bortsett fra følgende:

Tabell 19. Nøkkelantagelser i den helseøkonomiske modellen, hvor Astellas sin grunnanalyse avviker fra Legemiddelverkets hovedanalyse.

Parameter	Firmaets grunnanalyse	Legemiddelverkets hovedscenario
Effekt	<p>PFS:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- EV: KM-data fra EV-301 direkte de første 25 månedene, deretter parametrisk log-logistisk hale.</li> <li>- DPV: Antagelse om proporsjonal hasard (HR: 1,58).</li> </ul> <p>OS:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- EV: KM-data fra EV-301 direkte de første 25 månedene, deretter parametrisk eksponentiell hale.</li> <li>- DPV: Antagelse om proporsjonal hasard (HR: 1,42).</li> </ul>	<p>PFS:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Ikke antagelse om proporsjonal hasard.</li> <li>- EV og DPV: Fullparametrisert med log-logistisk funksjon for begge armer, modellert separat for hver av armene.</li> </ul> <p>OS:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Ikke antagelse om proporsjonal hasard.</li> <li>- EV og DPV: Fullparametrisert med eksponentiell funksjon,</li> </ul>

		modellert separat for hver av armene.
Nyttevekter	Nyttevektene i den helseøkonomiske modellen antas å være høyere med EV enn med DPV i PFS-stadiet. Nyttvekten i PD-stadiet er lik mellom armene.	Samme nyttevekter for begge behandlingsarmer både i PFS- og PD-stadiet.
Legemiddelkostnader	Kostnaden for DPV er satt lik kostnaden for vinflunin (og ikke kostnaden for den faktisk mottatte kjemoterapien).	Kostnaden for DPV er beregnet basert på fordelingen i EV-301: 38 % docetaxsel, 37 % paklitaxsel, 25 % vinflunin.
Reise- og tidskostnader	Ikke inkludert i den helseøkonomiske modellen (kun ved bivirkningshåndtering)	Inkludert reise- og tidskostnader.

Tabell 20: Kostnad per vunne kvalitetsjusterte leveår (QALY) og vunne leveår i Legemiddelverkets hovedanalyse. Basert på maksimal AUP uten mva. per pasient. Diskonterte tall.

	Enfortumab vedotin (Padcev)	DPV (docetaxsel, paklitaxsel eller vinflunin)	Differanse
Totale kostnader	932 387	357 827	574 560
Totale QALYs	1,04	0,77	0,27
Totale leveår	1,53	1,16	0,37
Merkostnad per vunnet QALY			2 150 573
Merkostnad per vunnet leveår			1 563 908

Tabell 21. Alle enkeltendringer fra firmaets grunnanalyse til Legemiddelverkets hovedanalyse.

Parameter	Legemiddelverkets hovedanalyse	Firmaets analyse	IKER i (Maks. AUP) (+/- absolutt endring fra firmaets analyse)
	<b>Legemiddelverkets hovedanalyse</b>	<b>Se [4.2.2] for alle endringer</b>	<b>Se [4.2.1]</b>
1	Nyttevekter	Helsestadium-basert	Behandlingsspesifikk
			1 693 819 (+103 087)

2	Legemiddelkostnad for komparator	I tråd med fordeling mellom D, P og V for effektdata	Effektdata basert på fordeling mellom D, P og V, men antatt tilsvarende kostnad for alle (V)	1 801 028 (+210 296)
3	Administrasjonskostnader	NOK 3 185, i henhold til Legemiddelverkets enhetskostnads-database 2022.	NOK 3 331, KPI-justert fra Legemiddelverkets enhetskostnads-database 2021.	1 583 880 (-6 852)
4	Livets slutfase	NOK 65 502, i henhold til Legemiddelverkets enhetskostnads-database 2022.	NOK 63 891, KPI-justert fra Legemiddelverkets enhetskostnads-database 2019.	1 590 655 (-77)
5	Reise- og tidskostnader	Inkludert NOK 751 i reisekostnader én vei, og NOK 272 for en times tapt fritid per behandling.	Ikke inkludert i den helseøkonomiske modellen	1 639 214 (+ 48 482)
8	Progresjonsfri overlevelse (PFS)	Fullparametrisert (uten antagelse om PH) med log-logistisk	KM-data benyttet de 25 første månedene, deretter parametrisert hale med log-logistisk. Antagelse om PH.	1 608 282 (+17 550)
9	Totaloverlevelse (OS)	Fullparametrisert (uten antagelse om PH) med eksponentiell	KM-data benyttet de 25 første månedene, deretter parametrisert hale med eksponentiell. Antagelse om PH.	1 804 300 (+213 568)

### 4.2.3 Sensitivitets- og scenarioanalyser

#### Sensitivitets- og scenarioanalyser

Legemiddelverket har utforsket strukturell usikkerhet knyttet til Legemiddelverkets hovedanalyse ved å utføre scenarioanalyser. EV er sammenlignet direkte med relevant komparator i en randomisert klinisk studie, og det finnes relativt modne data for PFS og OS fra studien. Videre vurderer de kliniske ekspertene at pasientene i EV-301 er representative for aktuelle norske pasienter. Legemiddelverket vurderer derfor at det er liten usikkerhet i estimatet for relativ effekt mellom EV og dagens behandling i den perioden

studien varte (ca. 2 år), og modne data reduserer også usikkerheten i ekstrapoleringen av behandlingsvarighet, PFS og i noen grad OS. Utvalgte scenarioanalyser er presentert i Tabell 22 under.

Tabell 22: Scenarioanalyser på Legemiddelverkets hovedanalyse

Parameter	Legemiddelverkets hovedanalyse	Scenario analyse	IKER i scenarioanalysene (Maks. AUP) (+/- absolutt endring fra hovedanalysen)	
	Se [4.2.2] for alle endringer	-	2 150 573	
1	Totaloverlevelse (OS)	Fullparametrisert med eksponentiell funksjon (uten antagelse om PH)	Fullparametrisert med Weibull funksjon (uten antagelse om PH)	2 391 904 (+241 331)
2	Totaloverlevelse (OS)	Fullparametrisert med eksponentiell funksjon (uten antagelse om PH)	Fullparametrisert med generalisert gamma (uten antagelse om PH)	2 267 056 (+116 483)
3	Totaloverlevelse (OS)	Fullparametrisert med eksponentiell funksjon (uten antagelse om PH)	Fullparametrisert med Log-logistisk (uten antagelse om PH)	1 615 954 (-534 619)
4	Nyttevekter	Helsestadium-basert	Behandlingsspesifikk	1 994 951 (-155 622)

### Scenario 1, 2 og 3

I sin hovedanalyse har Legemiddelverket valgt å fullparametrisere OS med eksponentiell funksjon. Imidlertid er det vurdert at både generalisert gamma, Weibull og Log-logistisk også kan være passende funksjonsformer. Det henvises til Kap. 3.4.1 for ytterligere begrunnelser for dette. Som nevnt avslutningsvis i Kap. 3.4.1 gir de ulike funksjonene noe ulike IKER, til tross for at de har god tilpasning og ligger noenlunde likt. IKER er derimot følsom for små endringer grunnet en lav QALY-gevinst over en lang tidshorisont, samt at sensitiviteten i stor grad kan tilskrives den høye legemiddelkostnaden for EV.

### Scenario 4

Legemiddelverket har benyttet helsestadium-spesifikke nyttevekter i hovedanalysen. Dette er primært begrunnet i det åpne studiedesignet og at det heller ikke ble vist statistisk signifikante forskjeller i livskvalitet for pasientene mellom behandlingsarmene. Klinikere i Legemiddelverket har konferert med viser til høyere grad av respons i EV-armen sammenlignet med DPV-armen (både komplett respons (CR) og delvis respons (PR)), noe som kan være forbundet med en høyere livskvalitet for pasientene. Legemiddelverket velger derfor å vise IKER dersom behandlingsspesifikke nyttevekter ble anvendt i scenarioanalyse.

#### **4.2.4 Legemiddelverkets konklusjon om inkrementell kostnadseffektivtetsratio**

I hovedanalysen er merkostnad for enfortumab vedotin sammenlignet med DPV (docetaxel, paklitaxel eller vinflunin): Ca. 2,15 millioner NOK per vunnet kvalitetsjusterte leveår (QALY) med dagens legemiddelpriser (maksimal AUP uten mva.).

## 5 Budsjettkonsekvenser

Budsjettvirkningen for år 1-5 etter innføring basert på antagelsen om at metoden vil bli anbefalt for bruk av de regionale helseforetakene og evt. implementert i retningslinjene til Helsedirektoratet er beregnet. En ser derfor på to scenarier:

- A) Metoden blir anbefalt for bruk av de regionale helseforetakene – for indikasjonen denne rapporten dreier seg om
- B) Metoden blir ikke anbefalt for bruk.

Budsjettvirkningen blir differansen mellom budsjettvirkningene i de to scenariene. For mer informasjon om forutsetningene som er lagt til grunn for budsjettberegningene, se Appendiks 3: Budsjettberegninger.

### Konklusjon budsjettkonsekvenser for spesialisthelsetjenestens legemiddelbudsjett:

Legemiddelverket velger å kun beregne legemiddelkostnadene for spesialisthelsetjenesten fordi vi mener at virkninger utover legemiddelkostnader ikke vil være av stor budsjettmessig betydning. Imidlertid er administrasjonskostnadene forbundet med intervensjonen høyere enn for komparator, da denne doseres oftere, men Legemiddelverket mener likevel at disse kostnadene er små sammenlignet med legemiddelkostnadene.

De totale budsjettvirkningene ved å behandle 150 pasienter med EV er estimert til omtrent 94 millioner NOK med maksimal AUP inkludert mva. i det femte budsjettåret. Budsjettberegningene er usikre og forenklete, og vil i stor grad være avhengig av antall pasienter som ender opp med å motta behandlingen.

## 6 Oppsummering

### Legemiddelverket har vurdert nytte:

Dokumentasjon for sikkerhet og effekt av EV er basert på hovedstudien EV-301, som inkluderte 608 pasienter med lokalavansert eller metastatisk urotelial kreft som tidligere hadde fått behandling med platinabasert kjemoterapi og en PD-1- eller PD-L1-hemmer. EV-301 er en åpen, randomisert, kontrollert fase 3-studie som sammenlignet effekt og sikkerhet av EV med DPV. DPV er relevante komparatorer i norsk klinisk praksis. Resultatene viste at EV gir forlenget overlevelse sammenlignet med DPV. Ved endelig analyse av OS fra EV-301 var median oppfølgingstid 24 måneder, og 69 % av pasientene var døde i EV-armen og 77 % var døde i DPV-armen. Median OS i EV-armen og DPV-armen var henholdsvis 12,9 måneder og 8,9 måneder (HR 0,70; 95 % KI 0,58 – 0,85), og median PFS var henholdsvis 5,6 måneder og 3,7 måneder (HR 0,63; 95 % KI 0,52 – 0,76). Legemiddelverkets hovedanalyse beregner at pasienter som behandles med EV i gjennomsnitt får 0,3 flere gode leveår (QALY) sammenliknet med pasienter som behandles med DPV.

### Legemiddelverket har vurdert ressursbruk:

I den helseøkonomiske analysen er det inkludert kostnader for legemidlene, administrasjon av legemidler, sykdomsoppfølging, håndtering av bivirkninger, transport, samt kostnader i forbindelse med livets slutt. Legemiddelkostnaden for en måneds behandling med EV er om lag 100 000 NOK (maksimal AUP uten mva.). I Legemiddelverkets hovedanalyse gir dette en total legemiddelkostnad for EV på ca. 550 000 NOK per pasient (diskontert), sammenlignet med en total legemiddelkostnad for DPV på ca. 78 000 NOK per pasient (diskontert). Gjennomsnittlig totalkostnad for et behandlingsløp med EV er ca. 930 000 NOK per pasient (diskontert). Dette gir en gjennomsnittlig merkostnad på 575 000 NOK per pasient sammenlignet med DPV.

I Legemiddelverkets hovedanalyse er IKER, dvs. merkostnad for EV sammenlignet med DPV, ca. 2,15 millioner NOK per vunnet QALY.

### Legemiddelverket har vurdert alvorlighet:

Legemiddelverket har estimert at den aktuelle pasientgruppen med langtkommen urotelial kreft, som får dagens behandling med DPV, har et absolutt prognosetap (APT) på ca. 14 QALY.

### Legemiddelverket har vurdert usikkerhet:

Studien EV-301 er godt egnet som dokumentasjonsgrunnlag for en metodevurdering. EV er sammenlignet direkte med relevant komparator i en randomisert klinisk studie, og det finnes relativt modne data for PFS og OS fra studien. Videre vurderer de kliniske ekspertene at pasientene i EV-301 er representative for aktuelle norske pasienter. Legemiddelverket vurderer derfor at det er liten usikkerhet i estimatet for relativ effekt mellom EV og dagens behandling i den perioden studien varte (ca. 2 år), og modne data reduserer også usikkerheten i ekstrapoleringen av behandlingsvarighet, PFS og i noen grad OS. Relativ effekt mellom EV og DPV i et livstidsperspektiv er imidlertid fortsatt usikker, og valg av framskrivningskurve for totaloverlevelse har stor innvirkning på resultatet i modellen. Den store innvirkningen kan imidlertid i stor grad tilskrives den høye legemiddelkostnaden for EV.



Legemiddelverket har vurdert budsjettvirkninger:

Legemiddelverket har estimert at å behandle 150 pasienter med EV vil ha en total årlig budsjettkonsekvens for sykehusenes på ca. 94 millioner NOK inkl. mva. i det femte budsjettåret.

Statens legemiddelverk, 06-02-2023

Elisabeth Bryn  
enhetsleder

Ida Kommandantvold  
Kirsti Hjelme  
Saksbehandlere

## Referanser

1. Helsedirektoratet. Nasjonalt handlingsprogram med retningslinjer for diagnostikk, behandling og oppfølging av blære- og urotelkreft. 2021.
2. helsenorge.no. Blærekreft.
3. Kreftlex. Kreft i urinblæren.
4. WHO N-. Norway - Bladder and urinary tract. 2022.
5. Kreftregisterert. Blærekreft. 2021.
6. 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.
7. EMA. Preparatomtale - Padcev.
8. Legemiddelverket. Hurtig metodevurdering for legemidler finansiert i spesialisthelsetjenesteID2020\_083: Avelumab (Bavencio) som monoterapi til førstelinjevedlikeholdsbehandling av voksne pasienter med lokalavansert eller metastatisk urotelialt karsinom (UC) som ikke har progrediert etter platinabasert kjemoterapi. 2021.
9. Legemiddelverk S. Hurtig metodevurdering - Pembrolizumab (Keytruda). Indikasjon V: Behandling av lokalavansert eller metastatisk urotelialt karsinom hos voksne som tidligere er behandlet med platinabasert kjemoterapi. 2018.
10. Legemiddelverk S. Hurtig metodevurdering - Atezolizumab til behandling av pasienter med urotelialt karsinom som har mottatt kjemoterapi. 2018.
11. Legemiddelverket S. Hurtig metodevurdering - Nivolumab (Opdivo). Indikasjon IX: Behandling av lokalavansert inoperabelt eller metastatisk urotelialt karsinom hos voksne der tidligere platinabasert behandling har mislyktes. 2018.
12. HF S. ANBEFALINGER FOR ONKOLOGISKE OG KOLONISTIMULERENDE LEGEMIDLER. 2022.
13. EMA. Preparatomtale - Javlor.
14. EMA. Preparatomtale - Docetaxel Accord.
15. EMA. Preparatomtale - Paclitaxel Accord.
16. Powles T, Rosenberg JE, Sonpavde GP, Loriot Y, Durán I, Lee J-L, et al. Enfortumab Vedotin in Previously Treated Advanced Urothelial Carcinoma. 2021;384(12):1125-35.
17. EMA. Assessment report - EPAR - Enfortumab vedotin (Padcev). 2022.
18. De Santis M, Bellmunt J, Mead G, Kerst JM, Leahy M, Maroto P, et al. Randomized phase II/III trial assessing gemcitabine/carboplatin and methotrexate/carboplatin/vinblastine in patients with advanced urothelial cancer who are unfit for cisplatin-based chemotherapy: EORTC study 30986. *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology*. 2012;30(2):191-9.
19. Sternberg CN, de Mulder P, Schornagel JH, Theodore C, Fossa SD, van Oosterom AT, et al. Seven year update of an EORTC phase III trial of high-dose intensity M-VAC chemotherapy and G-CSF versus classic M-VAC in advanced urothelial tract tumours. *European journal of cancer (Oxford, England : 1990)*. 2006;42(1):50-4.

20. von der Maase H, Sengelov L, Roberts JT, Ricci S, Dogliotti L, Oliver T, et al. Long-term survival results of a randomized trial comparing gemcitabine plus cisplatin, with methotrexate, vinblastine, doxorubicin, plus cisplatin in patients with bladder cancer. *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology*. 2005;23(21):4602-8.
21. US SEER Urinary bladder cancer statistics 2000-2015.
22. van Hout B, Janssen MF, Feng YS, Kohlmann T, Busschbach J, Golicki D, et al. Interim scoring for the EQ-5D-5L: mapping the EQ-5D-5L to EQ-5D-3L value sets. *Value in health : the journal of the International Society for Pharmacoeconomics and Outcomes Research*. 2012;15(5):708-15.
23. Legemiddelverk S. Retningslinjer for dokumentasjonsgrunnlag for hurtig metodevurdering av legemidler. 2021.
24. Legemiddelverk S. Dokumentasjon av enhetskostnader. 2022.
25. Legemiddelverk S. Hurtig metodevurdering for legemidler finansiert i spesialisthelsetjenesten. ID2019\_116 Esketamin (Spravato) - behandling ved behandlingsresistent depresjon. 2020.
26. Stavem K, Augestad LA, Kristiansen IS, Rand K. General population norms for the EQ-5D-3 L in Norway: comparison of postal and web surveys. *Health and quality of life outcomes*. 2018;16(1):204.

## Appendiks 1: Alvorlighetsberegninger

Legemiddelverket benytter en kvantitativ metode for å gradere alvorlighetsgrad beregnet ut ifra dagens behandling med kjemoterapi/taksaner (docetaksel, paklitaksel eller vinflunin (DPV)).

Legemiddelverkets beregninger tar utgangspunkt i absolutt prognosetap (APT). APT er det gjennomsnittlige helsetapet målt i udiskonterte kvalitetsjusterte leveår (QALYs) som følge av sykdommen/tilstanden uten den nye behandlingen.

Beregningen av absolutt prognosetap skjer i trinn:

- 1) Først defineres gjennomsnittsalder ved behandlingsstart i den aktuelle norske pasientgruppen som er under vurdering for det nye behandlingstilbudet. Vi benevner alderen A. Alder er satt til 67 år. Dette er i tråd med pasientpopulasjonen i EV-301-studien og tilbakemeldinger fra norske klinikere.
- 2) Gjennomsnittlig antall forventede gjenværende QALYs (udiskonterte) beregnes for den generelle befolkningen med samme alder som pasientgruppens gjennomsnittsalder. Vi benevner dette QALY<sub>S<sub>A</sub></sub>. Vi har brukt dødelighetsdata for den norske befolkningen fra Statistisk sentralbyrå (2019) i beregning av forventet gjenværende levetid for ulike aldre<sup>4</sup>. Dette er kombinert med aldersspesifikke livskvalitetsdata for en gjennomsnittsbefolkning, for beregning av kvalitetsjustert gjenværende levetid for ulike aldre. Vi har brukt norske aldersspesifikke livskvalitetsdata for en gjennomsnittsbefolkning, med britiske befolkningsbaserte EQ-5D-verdsettingstariffer, basert på Stavem et al (2018)<sup>5</sup>. viser forventede gjenværende kvalitetsjusterte leveår fordelt etter alder hos gjennomsnittsbefolkningen og er basert på kildene nevnt over.
- 3) Gjennomsnittlig prognose for den aktuelle norske pasientgruppen beregnes. Prognosen er forventet gjenværende QALYs (udiskonterte) for pasientgruppen med dagens standardbehandling. Vi benevner dette P<sub>A</sub>. Prognosen er basert på simulering av behandling med komparator i den helseøkonomiske modellen i denne metodevurderingen.
- 4) Det absolutte prognosetapet (APT) er forskjellen mellom forventet antall gjenværende QALYs for den generelle befolkningen med samme alder (punkt 2) og forventet antall gjenværende QALYs for pasientgruppen med dagens standardbehandling (punkt 3).
- 5)  $APT = QALY_{S_A} - P_A$

Tabell 23: Beregnet alvorlighetsgrad

Alder	A	67
Forventede gjenværende QALYs for gjennomsnittspopulasjon uten sykdommen (udiskontert)	QALY <sub>S<sub>A</sub></sub>	14,9
Forventet gjenværende QALYs med sykdom uten den nye behandlingen (udiskontert) (prognose)	P <sub>A</sub>	0,79
<b>Antall mistede QALYs som følge av sykdom (absolutt prognosetap)</b>	<b>APT</b>	<b>14,1</b>

Beregning av alvorlighetsgrad ut ifra dagens behandling tilsier et absolutt prognosetap på ca. 14 QALY.

<sup>4</sup> SSB. Dødelighetstabeller, 2019 [Available from: <https://www.ssb.no/befolkning/statistikker/dode>].

<sup>5</sup> Stavem K, Augestad LA, Kristiansen IS, Rand K. General population norms for the EQ-5D-3 L in Norway: comparison of postal and web surveys. Health and quality of life outcomes. 2018;16(1):204.

### Forventede gjenværende QALYs i den generelle befolkningen.

Tabellen under (A1) viser hhv. forventede gjenværende QALYs og (helserelaterte) livskvalitetsvekter fordelt på alder for den generelle befolkningen. Forventede gjenværende QALYs er basert på dødelighetsdata for norsk befolkning fra Statistisk sentralbyrå<sup>6</sup> og de aldersspesifikke livskvalitetsvektene i høyre kolonne.

Legemiddelverket har oppdatert livskvalitetsvektene<sup>7</sup> for den generelle befolkningen med de nylig publiserte normtallene til Stavem et al<sup>8</sup>. Befolkningsutvalget er representativt for hele Norge, og data er av nyere dato enn de tidligere brukte normtallene fra Sverige<sup>9</sup>, men antallet respondenter er lavere. De nye livskvalitetsvektene er som tidligere verdsatt med befolkningsbaserte EQ-5D-tariffer (UK)<sup>10</sup>.

De norske normtallene dekker aldersgruppen fra 19 til 97. Livskvalitetsvektene (verdier i parentes) for aldersgruppene 19-50 år har vi hentet direkte fra Stavem *et al* (26), delt inn i aldersgruppene 19-30 (0,906), 31-40 (0,870), og 41-50 (0,846). Aldersgruppene 51-70<sup>11</sup> (0,811) og 71-80 (0,808) er beregnet med vektet snitt<sup>12</sup> av rådata fra Stavem et al<sup>13</sup>. For aldersgruppen over 80 år bruker vi rådata fra Stavem et al, som gir en vekt på 0,730. Et brattere fall i livskvalitet etter fylte 80 år sammenlignet med fall i livskvalitet mellom 50 og 80 år har støtte i funnene i Tromsøundersøkelsen (T7, upublisert) og i helserelaterte livskvalitetsstudier fra Europa<sup>14</sup>. Legemiddelverket antar som tidligere en noe høyere livskvalitet i aldersgruppen 0 til 19 år og bruker samme påslaget (0,02) for å beregne denne (0,926).

---

<sup>6</sup> SSB. Dødelighetstabeller [Available from: <https://www.ssb.no/befolkning/statistikker/dode>].

<sup>7</sup> Vi har fulgt samme strategi for beregninger og ekstrapoleringer av de norske normtallene som for de tidligere brukte svenske normtallene.

<sup>8</sup> Stavem K, Augestad LA, Kristiansen IS, Rand K. General population norms for the EQ-5D-3 L in Norway: comparison of postal and web surveys. *Health and quality of life outcomes*. 2018;16(1):204.

<sup>9</sup> Burstrom K, Johannesson M, Diderichsen F. Swedish population health-related quality of life results using the EQ-5D. *Quality of life research : an international journal of quality of life aspects of treatment, care and rehabilitation*. 2001;10(7):621-35.

Sun S, Irestig R, Burstrom B, Beijer U, Burstrom K. Health-related quality of life (EQ-5D) among homeless persons compared to a general population sample in Stockholm County, 2006. *Scand J Public Health*. 2012;40(2):115-25.

<sup>10</sup> Dolan P. Modeling valuations for EuroQol health states. *Medical care*. 1997;35(11):1095-108.

<sup>11</sup> I Stavem *et al* er livskvalitetsvektene i aldersgruppa 51-60 lavere enn for gruppa 61-70. Tilsvarende svingninger er ikke sett i andre studier, og Legemiddelverket har jevnet ut livskvalitetsvektene ved å lage et vektet snitt for hele gruppa.

<sup>12</sup> I rådata er livskvalitetsvektene beregnet i 5-årsintervall; snittet er vektet etter andelen respondenter i hver aldersgruppe.

<sup>13</sup> Stavem- personlig kommunikasjon

<sup>14</sup> Janssen MF, Szende A, Cabases J, Ramos-Goni JM, Vilagut G, Konig HH. Population norms for the EQ-5D-3L: a cross-country analysis of population surveys for 20 countries. *The European journal of health economics : HEPAC : health economics in prevention and care*. 2019;20(2):205-16.

Konig HH, Heider D, Lehnert T, Riedel-Heller SG, Angermeyer MC, Matschinger H, et al. Health status of the advanced elderly in six European countries: results from a representative survey using EQ-5D and SF-12. *Health and quality of life outcomes*. 2010;8:143.

Mangen MJ, Bolkenbaas M, Huijts SM, van Werkhoven CH, Bonten MJ, de Wit GA. Quality of life in community-dwelling Dutch elderly measured by EQ-5D-3L. *Health and quality of life outcomes*. 2017;15(1):3.

Tabell A 1: Forventede gjenværende QALYs og livskvalitetsvekter i den generelle befolkning

Alder	Forventede gjenværende QALYs	Livskvalitetsvekter	Alder	Forventede gjenværende QALYs	Livskvalitetsvekter	Alder	Forventede gjenværende QALYs	Livskvalitetsvekter
0	70,9	0,926	36	38,8	0,870	72	11,6	0,808
1	70,2	0,926	37	37,9	0,870	73	11,0	0,808
2	69,2	0,926	38	37,1	0,870	74	10,4	0,808
3	68,3	0,926	39	36,2	0,870	75	9,8	0,808
4	67,4	0,926	40	35,4	0,870	76	9,2	0,808
5	66,5	0,926	41	34,6	0,846	77	8,7	0,808
6	65,6	0,926	42	33,7	0,846	78	8,1	0,808
7	64,6	0,926	43	32,9	0,846	79	7,5	0,808
8	63,7	0,926	44	32,1	0,846	80	7,0	0,808
9	62,8	0,926	45	31,3	0,846	81	6,5	0,730
10	61,9	0,926	46	30,5	0,846	82	6,0	0,730
11	61,0	0,926	47	29,7	0,846	83	5,6	0,730
12	60,0	0,926	48	28,9	0,846	84	5,2	0,730
13	59,1	0,926	49	28,1	0,846	85	4,9	0,730
14	58,2	0,926	50	27,3	0,846	86	4,5	0,730
15	57,3	0,926	51	26,5	0,811	87	4,1	0,730
16	56,4	0,926	52	25,7	0,811	88	3,8	0,730
17	55,4	0,926	53	25,0	0,811	89	3,5	0,730
18	54,5	0,926	54	24,2	0,811	90	3,2	0,730
19	53,6	0,906	55	23,5	0,811	91	3,0	0,730
20	52,7	0,906	56	22,7	0,811	92	2,8	0,730
21	51,9	0,906	57	22,0	0,811	93	2,6	0,730
22	51,0	0,906	58	21,2	0,811	94	2,4	0,730
23	50,1	0,906	59	20,5	0,811	95	2,2	0,730
24	49,2	0,906	60	19,8	0,811	96	2,0	0,730
25	48,3	0,906	61	19,1	0,811	97	1,8	0,730
26	47,4	0,906	62	18,3	0,811	98	1,8	0,730
27	46,6	0,906	63	17,7	0,811	99	1,6	0,730
28	45,7	0,906	64	17,0	0,811	100	1,5	0,730
29	44,8	0,906	65	16,3	0,811	101	1,5	0,730
30	43,9	0,906	66	15,6	0,811	102	1,4	0,730
31	43,0	0,870	67	14,9	0,811	103	1,3	0,730
32	42,2	0,870	68	14,2	0,811	104	1,0	0,730
33	41,3	0,870	69	13,6	0,811	105	0,8	0,730
34	40,5	0,870	70	12,9	0,811			
35	39,6	0,870	71	12,3	0,808			

## Appendiks 2: Tabeller, figurer, grafer benyttet for vurdering av ekstrapolering av endepunkter

Tabell 24. Statistisk tilpasning av DoT i intervensjonsarmen (EV).

Funksjonell form	AIC	AIC rangering	BIC	BIC rangering
Eksponentiell	1638,2	5	1641,9	4
Weibull	1634,9	4	1642,3	5
Log-Logistic	1614,3	3	1621,6	3
Lognormal	1607,1	1	1614,5	1
Gompertz	1640,0	6	1647,4	6
Generalisert Gamma	1609,1	2	1620,2	2

Tabell 25. Statistisk tilpasning av DoT i komparatorarmen (DPV).

Funksjonell form	AIC	AIC rangering	BIC	BIC rangering
Eksponentiell	1435,8	5	1439,5	5
Weibull	1430,1	4	1437,4	4
Log-Logistisk	1390,8	1	1398,1	1
Lognormal	1392,1	2	1399,5	2
Gompertz	1436,5	6	1443,8	6
Generalisert Gamma	1393,8	3	1404,8	3

Tabell 26. Statistisk tilpasning av PFS i intervensjonsarmen (EV).

Funksjonell form	AIC	AIC rangering	BIC	BIC rangering
Ekspontiell	1509,9	5	1513,6	5
Weibull	1511,9	6	1519,3	6
Log-Logistisk	1476,4	1	1483,8	1
Lognormal	1479,1	2	1486,5	2
Gompertz	1502,0	4	1509,4	4
Generalisert Gamma	1480,8	3	1491,9	3

Tabell 27. Statistisk tilpasning av PFS i komparatorarmen (DPV).

Funksjonell form	AIC	AIC rangering	BIC	BIC rangering
Ekspontiell	1386,0	6	1389,7	5
Weibull	1385,5	5	1392,9	6
Log-logistisk	1331,5	1	1338,9	1
Lognormal	1340,8	2	1348,2	2
Gompertz	1380,4	4	1387,9	4
Generalisert Gamma	1342,7	3	1353,9	3

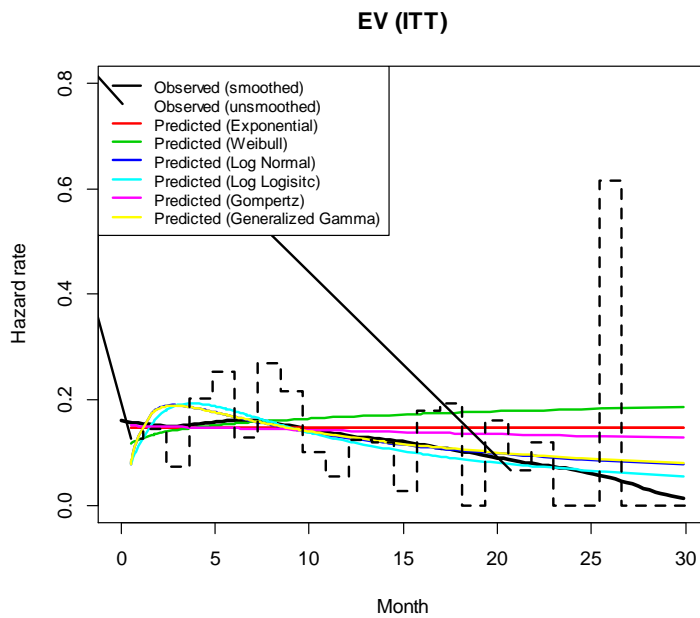


Tabell 28. Statistisk tilpasning av OS i intervensjonsarmen (EV).

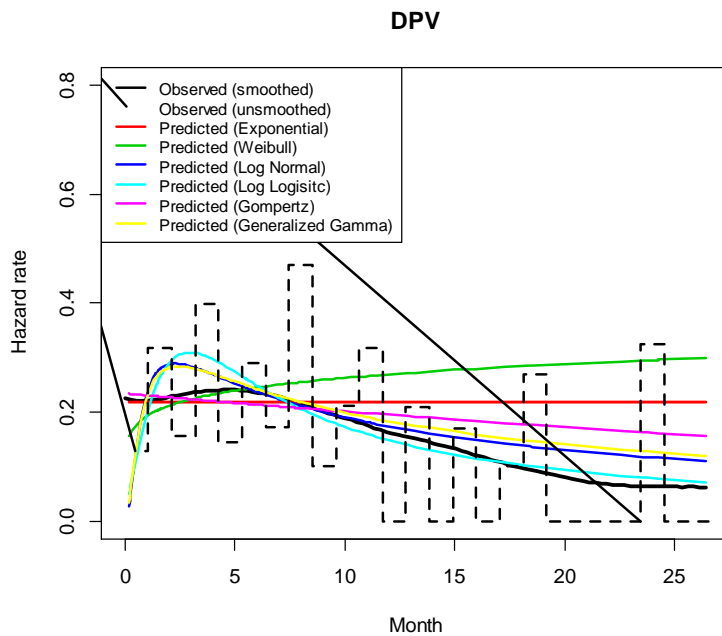
Funksjonell form	AIC	AIC rangering	BIC	BIC rangering
Ekspontiell	1638,2	4	1642,0	1
Weibull	1635,5	1	1642,9	2
Log-logistisk	1636,4	3	1643,8	3
Lognormal	1642,5	6	1649,9	6
Gompertz	1638,7	5	1646,1	4
Generalisert Gamma	1636,1	2	1647,2	5

Tabell 29. Statistisk tilpasning av OS i komparatorarmen (DPV).

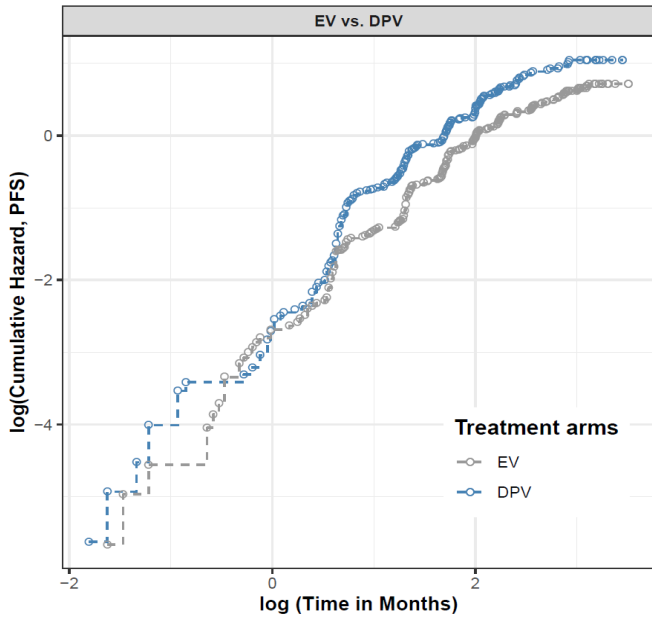
Funksjonell form	AIC	AIC rangering	BIC	BIC rangering
Ekspontiell	1220,6	5	1224,3	5
Weibull	1211,2	1	1218,6	1
Log-logistisk	1213,6	3	1221,0	2
Lognormal	1225,7	6	1233,2	6
Gompertz	1215,6	4	1223,0	3
Generalisert Gamma	1213,1	2	1224,2	4



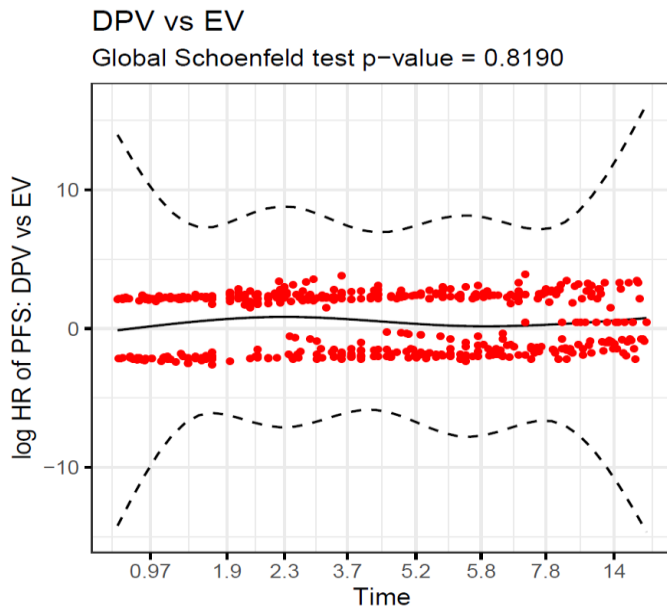
Figur 15. Smoothed og unsmoothed hasardplott for DoT i EV-armen i EV-301-studien. Kilde: Astellas.



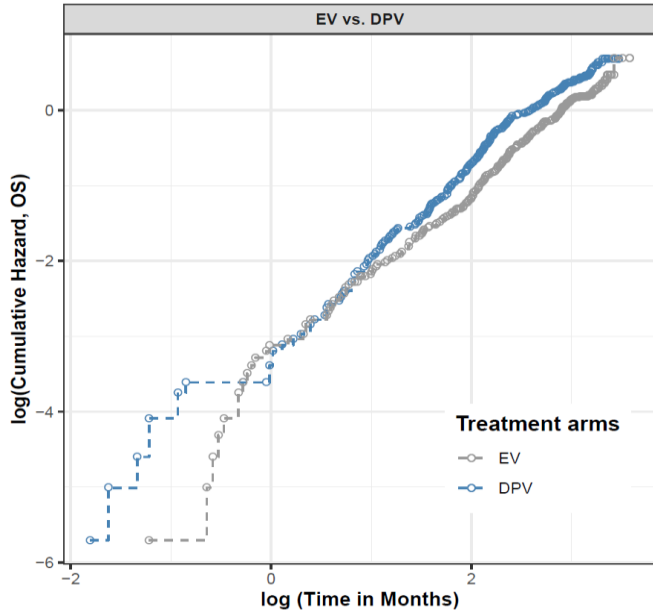
Figur 16. Smoothed og unsmoothed hasardplott for DoT i DPV-armen i EV-301-studien.



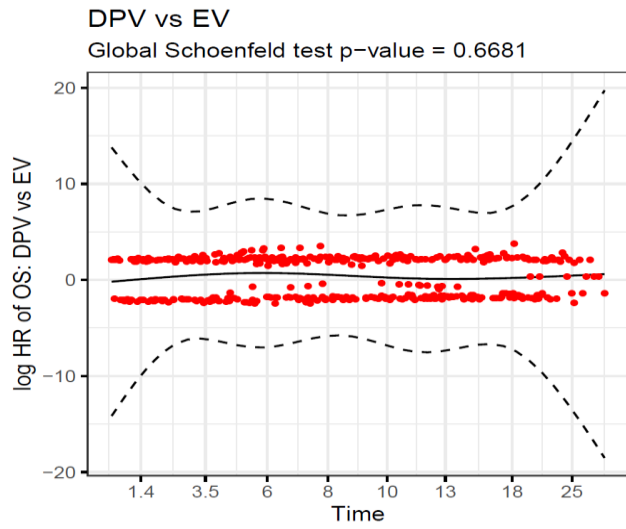
Figur 17. Log-kumulativt hasardplott for PFS (Kilde: Astellas)



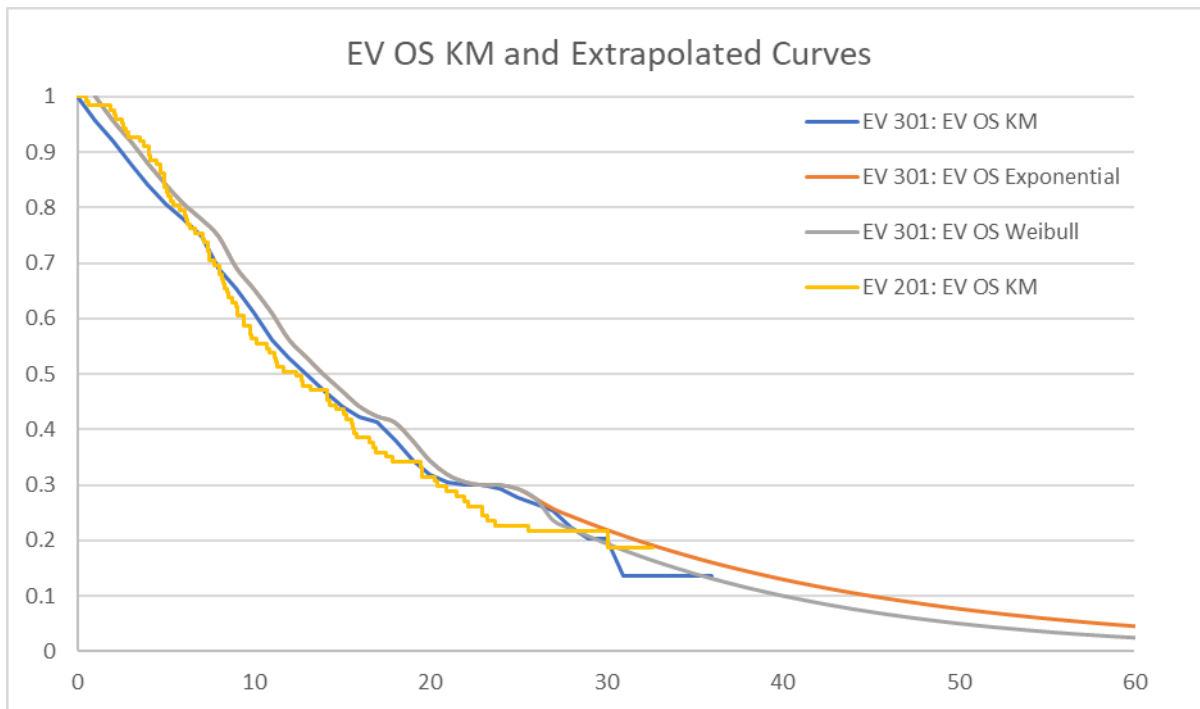
Figur 18. Schoenfeld residualplott for PFS (Kilde: Astellas)



Figur 19. Log-kumulativt hasardplott for OS.



Figur 20. Schoenfeld residualplott for OS.



Figur 21. KM-data fra EV-201-studien og EV-301-studien, samt parametriserte OS-kurver fra EV-301-data ved bruk av Weibull og Eksponentiell funksjon (kilde: Astellas).

Tabell 30. Andel pasienter som er i live fra EV-301 (KM-data OS), og de fire mest plausible funksjonsformene, på ulike tidspunkter i den helseøkonomiske modellen. Basert på antagelse om proporsjonel hasard.

Funksjonell form	KM-data		Eksponentiell*		Weibull		Log-logistisk		Generalisert Gamma	
	EV	DPV	EV	DPV	EV	DPV	EV	DPV	EV	DPV
6 måneder	77,9 %	69,5 %	73,1 %	64,1 %	76,3 %	68,1 %	75,5 %	67,1 %	75,6 %	67,3 %
12 måneder	53 %	38,7 %	53,4 %	41 %	55,1 %	42,9 %	52,8 %	40,3 %	53,9 %	41,5 %
18 måneder	38 %	27,2 %	39,1 %	26,3 %	38,7 %	26 %	38,2 %	25,5 %	38,3 %	25,6 %
24 måneder	29,3 %	19,8 %	28,6 %	16,9 %	26,8 %	15,4 %	28,9 %	17,1 %	27,4 %	15,9 %
3 år	13,5 %	-	15,3 %	6,9 %	12,3 %	5,1 %	18,3 %	8,9 %	14,3 %	6,3 %
5 år	-	-	4,4 %	1 %	2,3 %	≈0 %	9,6 %	3,6 %	4,2 %	1,1 %
10 år	-	-	1 %	≈0 %	≈0 %	0 %	3,7 %	<1 %	≈0 %	0 %

\*firmaets grunnanalyse

## Appendiks 3: Budsjettberegninger

### A.1 Budsjettkonsekvenser

Budsjettkonsekvensene deles i tre:

- Legemiddelkostnader for spesialisthelsetjenesten
- Andre relaterte kostnader for spesialisthelsetjenesten
- Andre relaterte kostnader i helse- og omsorgstjenesten

Legemiddelverket velger å kun beregne legemiddelkostnadene for spesialisthelsetjenesten fordi vi mener at virkningen utover legemiddelkostnader ikke vil være av stor budsjettmessig betydning. I det øverste punktet listet over, inkluderes kun de direkte legemiddelkostnadene for intervensjon og komparator i analysen. I punkt to listet over, inkluderes i tillegg administrasjonskostnader og annen ressursbruk i spesialisthelsetjenesten. Administrasjonskostnadene forbundet med intervensjonen er høyere enn for komparator, da denne doseres oftere, men Legemiddelverket mener likevel at kostnadene er små sammenlignet med legemiddelkostnadene.

#### A.1.2 Estimat av antall pasienter som er aktuelle for behandling

I innlevert dokumentasjon anslår Astellas i budsjettberegningene at det vil være ca. 37 pasienter årlig som vil få behandling for avansert eller metastatisk blærekreft i tredje linje. Dette estimatet er basert på en dansk studie (6), innspill fra en norsk kliniker og tilgjengelig informasjon fra andre land, samt tidligere metodevurderinger innen tilsvarende sykdomsområde. Astellas antar videre at de vil ha et lite markedsopptak i 2023, på 25 % (tilsvarende 9 pasienter), før de når 100 % i år 3 (2025 –37 pasienter).

Norske kliniske eksperter, som har gitt innspill til Legemiddelverket i denne metodevurderingen, estimerer imidlertid at om lag 150 pasienter per år kan være aktuelle for behandling med EV. Klinikerne forteller at det vil være sesongvariasjoner, men at det i snitt vil kunne være aktuelt å behandle ca. 150 pasienter årlig med Padcev om denne blir innført. På grunn av variasjonen velger legemiddelverket å legge til grunn 150 nye pasienter årlig, uten justering for evt. økning grunnet generell befolkningsvekst (Tabell 31). Legemiddelverket legger imidlertid inn, basert på innspill fra medisinsk fagekspert, at det vil ta noe tid før alle aktuelle pasienter vil motta behandling med EV. Det er ikke antatt noen opphentingpopulasjon, da prognosen er kort og det ikke forventes at dette vil utgjøre store forskjeller og heller inngår i det overordnede estimatet fra klinikere. Dersom Padcev ikke blir innført antas det at 100 % mottar enten docetaxel, paklitaxel eller vinflunin med tilsvarende fordeling som i den kliniske studien.

Tabell 31. Totalt antall pasienter de fem første årene dersom Padcev blir innført.

	År 1	År 2	År 3	År 4	År 5
Antall nye pasienter årlig som vil bli behandlet med Padcev, dersom Padcev blir innført	75	113	150	150	150
Andel pasienter nye pasienter årlig som vil bli behandlet med DPV, dersom Padcev blir innført	0	0	0	0	0

### A.1.3 Estimat av legemiddelkostnad per pasient

Legemiddelverket har hentet utgifter per pasient per år for de første fem årene fra den helseøkonomiske modellen som representerer Legemiddelverkets hovedanalyse. Imidlertid er kostnadene i tabellen under, og som går inn i beregning av budsjettkonsekvensene, inkludert både merverdiavgift (mva.) og er udiskonterte.

Tabell 32. Legemiddelutgifter per pasient for intervensjon (EV) og komparator (DPV). Maks. AUP. inkl. mva.

	År 1	År 2	År 3	År 4	År 5
Padcev (enfortumab vedotin)	566 454	117 816	36 073	14 589	6 907
Docetaxsel, paklitaxsel, eller vinflunin	89 861	10 547	3 463	1 692	989

### A.1.4 Budsjettkonsekvenser for spesialisthelsetjenestens legemiddelbudsjett

Budsjettkonsekvensene er basert på udiskonterte kostnader og inklusjon av merverdiavgift. I denne analysen er kostnader per pasient hentet fra den innsendte helseøkonomiske modellen og er basert på Legemiddelverkets hovedanalyse der AUP ligger til grunn for legemiddelprisene. Antall pasienter er hentet fra Tabell 31.

Tabell 33. Legemiddelutgifter (NOK, maksimal AUP inkludert mva.) per år – dersom Padcev IKKE blir tatt i bruk

	År 1	År 2	År 3	År 4	År 5
Padcev (enfortumab vedotin), legemiddelutgift for kohorten som starter behandlingen i år 1	0	0	0	0	0
Padcev (enfortumab vedotin), legemiddelutgift for kohorten som starter behandlingen i år 2		0	0	0	0
Padcev (enfortumab vedotin), legemiddelutgift for kohorten som starter behandlingen i år 3			0	0	0
Padcev (enfortumab vedotin), legemiddelutgift for kohorten som starter behandlingen i år 4				0	0
Padcev (enfortumab vedotin), legemiddelutgift for kohorten som starter behandlingen i år 5					0

Docetaksel, paklitaksel, eller vinflunin, legemiddelutgift for kohorten som starter behandlingen i år 1	13 479 208	1 635 473	559 128	284 207	172 876
Docetaksel, paklitaksel, eller vinflunin, legemiddelutgift for kohorten som starter behandlingen i år 2		13 479 208	1 635 473	559 128	284 207
Docetaksel, paklitaksel, eller vinflunin, legemiddelutgift for kohorten som starter behandlingen i år 3			13 479 208	1 635 473	559 128
Docetaksel, paklitaksel, eller vinflunin, legemiddelutgift for kohorten som starter behandlingen i år 4				13 479 208	1 635 473
Docetaksel, paklitaksel, eller vinflunin, legemiddelutgift for kohorten som starter behandlingen i år 5					13 479 208
<b>Totalt pr. år</b>	<b>13 479 208</b>	<b>15 061 319</b>	<b>15 580 728</b>	<b>15 834 473</b>	<b>15 982 848</b>

Tabell 34. Legemiddelutgifter (NOK, maksimal AUP inkludert mva.) per år – dersom Padcev blir tatt i bruk

	År 1	År 2	År 3	År 4	År 5
Padcev (enfortumab vedotin), legemiddelutgift for kohorten som starter behandlingen i år 1	42 484 046	8 836 218	2 705 493	1 094 144	518 039
Padcev (enfortumab vedotin), legemiddelutgift for kohorten som starter behandlingen i år 2		63 726 068	13 254 328	4 058 240	1 641 217
Padcev (enfortumab vedotin), legemiddelutgift for kohorten som starter behandlingen i år 3			84 968 091	17 672 437	5 410 987
Padcev (enfortumab vedotin), legemiddelutgift for kohorten som starter behandlingen i år 4				84 968 091	17 672 437



Padcev (enfortumab vedotin), legemiddelutgift for kohorten som starter behandlingen i år 5					84 968 091
Docetaxsel, paklitaxsel, eller vinflunin, legemiddelutgift for kohorten som starter behandlingen i år 1	6 739 604	791 056	259 704	126 873	74 187
Docetaxsel, paklitaxsel, eller vinflunin, legemiddelutgift for kohorten som starter behandlingen i år 2		3 369 802	395 528	129 852	63 436
Docetaxsel, paklitaxsel, eller vinflunin, legemiddelutgift for kohorten som starter behandlingen i år 3			0	0	0
Docetaxsel, paklitaxsel, eller vinflunin, legemiddelutgift for kohorten som starter behandlingen i år 4				0	0
Docetaxsel, paklitaxsel, eller vinflunin, legemiddelutgift for kohorten som starter behandlingen i år 5					0
<b>Totalt pr. år</b>	<b>49 223 649</b>	<b>76 723 144</b>	<b>101 583 145</b>	<b>108 049 637</b>	<b>110 348 394</b>

De estimerte budsjettvirkningene ved innføring av metoden er presentert i Tabell 35 under.

Tabell 35. Forventet budsjettvirkning på spesialisthelsetjenestens legemiddelbudsjett av Padcev (enfortumab vedotin) til behandling av metastatisk blærekreft (NOK, maksimal AUP inkludert mva.).

	År 1	År 2	År 3	År 4	År 5
Padcev (enfortumab vedotin) blir besluttet innført	49 223 649	76 723 144	101 583 145	108 049 637	110 348 394
Padcev (enfortumab vedotin) ikke blir besluttet innført	13 479 208	15 061 319	15 580 728	15 834 473	15 982 848
<b>Budsjettvirkning av anbefaling</b>	<b>35 744 442</b>	<b>61 661 825</b>	<b>86 002 417</b>	<b>92 215 164</b>	<b>94 365 546</b>

- **Konklusjon for spesialisthelsetjenestens legemiddelbudsjett**

De totale budsjettvirkningene er estimert til omtrent 94 millioner med maksimal AUP inkludert mva. i det femte budsjettåret. Budsjettberegningene er usikre og forenklete, og vil være avhengig av antall pasienter som ender opp med å motta behandlingen.

## **Vedlegg 1 Kommentarer fra produsent**

The Norwegian Medicines Agency

## **Astellas comments regarding Enfortumab vedotin (PADCEV™) D2021\_096**

The Norwegian Medicines Agency (NoMA) has conducted a comprehensive and thorough assessment of Padcev and Astellas only have two major remarks for consideration after reviewing the assessment report.

NoMA has made several changes to the submitted health economic analysis. Astellas generally find that the assumptions of the NoMA are well-founded, and we acknowledge that they may be clinically and methodologically plausible. The sum of these changes is leading to a significantly increased ICER than the submitted base case and does in our opinion represent a conservative estimate.

### **Number of estimated eligible Padcev patients**

In the report, NoMA estimate that around 150 patients per year may be eligible for treatment with Padcev while Astellas only estimate 37 patients per year. The estimated patient number assumed by NoMA is based on input from two Norwegian clinical experts but is not clear in the report how the experts have estimated 150 patients. Astellas will hereby present our estimate in more details:

Based on input from a Norwegian expert and a Danish real world evidence study, Astellas estimated the incident mUC patient population (progressed and de-novo) to 140 patients per year in Norway, of whom 116 would be eligible for 1st line treatment with platinum-based chemotherapy (Omland et al., 2021). This is in line with estimates from the NoMA assessment of avelumab, where the patient population eligible for 1st line chemotherapy treatment was estimated to 100-120 patients per year (NoMA, 2021a). In addition, it was expected, that approximately 80% would progress to 2nd line and that 40% of these would be eligible for EV – equivalent to 37 patients per year.

The Danish Medicine Council estimated number of eligible Padcev patients to 40 (Medicinrådet, 2022), an expert in Finland estimated it to 30 (Mattila, 2022) and two experts in Sweden estimated it to 70-100 patients (Janusinfo, 2022). In a recently published registry-based study for patients with locally advanced and metastatic bladder cancer in Denmark (Norgaard 2022), 42% of those who received a first line treatment (chemo, immune or other therapy) also received a 2L treatment and of the 2L treated patients 43% receive a 3L treatment. If 100 patients receive a 1L treatment, only 18 patients will receive a 3L treatment (chemo, immune or other therapy) based on this study. Astellas believe that these sources together justify our estimate of 37 eligible Padcev patients in Norway.

### **Selection of comparator**

The comparator in the dossier Astellas initially submitted to NoMA was vinflunine (V) based on feedback from a Norwegian clinical expert stating that V is more commonly used than taxanes in clinical practice, and that approximately 2 out of 3 patients would receive V for the indication relevant for this application. The same situation was seen in the three other Nordic countries and V was approved as comparator for the assessment of Padcev in Denmark, Finland, and Sweden respectively (Medicinrådet 2022; FIMEA 2022; TLV 2022).

Additionally, V is also the only pharmaceutical recommended or licensed for treatment with an indication similar to that of Padcev (Helsedirektoratet, 2021). V is indicated for adult patients with locally advanced or metastatic transitional cell carcinoma of the urothelial tract after failure of prior platinum-containing regimen (Javlor SmPC, 16.02.2021), while Padcev as monotherapy is indicated for the treatment of adult patients with locally advanced or metastatic urothelial cancer who have previously received a platinum-containing chemotherapy and a

programmed death receptor-1 or programmed death-ligand 1 inhibitor (PADCEV™ SmPC). Although Docetaxel (D) and Paclitaxel (P) are listed as possible alternative treatments (Helsedirektoratet, 2021), these chemotherapies are not indicated for use in laUC/mUC (NoMA, 2021b). Based on these considerations, Astellas considers V to be the only relevant comparator for this application.

In EV-301, however, only 78 patients were assigned to receive V out of 307 patients assigned to receive chemotherapy (Powles et al., 2021). Although data from the V subgroup could be individualized in a good way, the use of subgroup data could lead to reduced statistical strength of the results. Following advice provided by NoMA in the pre-submission meeting on the 14<sup>th</sup> of September 2021 and feedback from NoMA after the first submission (personal communication, e-mail of 18<sup>th</sup> May 2022), a combined alternative of D, P and V (“Investigator’s choice” control arm of EV-301) was chosen as a comparator for this application.

Just because the data from the ITT population was used in the assessment, it doesn’t mean that the price need to correspond to the share of treatment in the study. The data from the sub-group analysis shows similar OS and PFS for the three different chemotherapies vs Padcev (Powles et al., 2021b). If V is the most used chemo in Norway, we believe that it should be reflected in the price and not use 25% of V price and 75% taxan (D+P) price which gives a conservative analysis not reflecting the standard of care in Norway.

## References

FIMEA. Padcev report by FIMEA, 2022. Report accessed 23 January 2023. <https://www.fimea.fi/-/fimea-on-julkaissut-arviointiraportin-enfortumabi-vedotiinin-vaikutuksista-edenneen-uroteelikasinooman-hoidossa>

Helsedirektoratet. Nasjonalt handlingsprogram med retningslinjer for diagnostikk, behandling og oppfølging av blære- og urotelkreft (04/21). Oslo: Helsedirektoratet.

Janusinfo. Enfortumab vedotin (Padcev) vid metastaserande urotelialcancer Tidig bedömningsrapport 2021-11-15. Report accessed from [www.janusinfo.se](http://www.janusinfo.se) 23 January 2023 <https://www.janusinfo.se>

Javlor SmPC (16.02.2021) [Internet]. Available from: [https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/javlor-epar-product-information\\_en.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/javlor-epar-product-information_en.pdf)

NoMA. (2021a) *Hurtig metodevurdering for legemidler finansiert i spesialisthelsetjeneste. ID2020\_083: Avelumab (Bavencio) som monoterapi til førstelinjevedlikeholdsbehandling av voksne pasienter med lokalavansert eller metastatisk urotelialt karsinom (UC) som ikke har progrediert etter platinbasert kjemoterapi (12.07.2021)*. Available from: [ID2020\\_083 Avelumab Bavencio Monoterapi for førstelinje-, vedlikeholdsbeh. av urotelkarsinom - Hurtig metodevurdering - offentlig version.pdf \(nyemetoder.no\)](https://www.no-ma.no/ID2020_083_Avelumab_Bavencio_Monoterapi_for_forstelinje-vedlikeholdsbehandling_av_urotelkarsinom_-_Hurtig_metodevurdering_-_offentlig_version.pdf).

NoMA. (2021b) *Legemiddelsøk* [Internet]. SmPC search performed on all marketed products of docetaxel and paclitaxel in Norway. Available from: [www.legemiddelsok.no](http://www.legemiddelsok.no). Search performed: October 2021.

Nørgaard M, Mailhac A Fagerlund K et al. Characteristics and treatment patterns in patients with locally advanced and metastatic bladder cancer in Denmark 2015-202. Poster presented at ISPE conference 2022

Mattila K. Expert statement in Finnish, number of eligible Padcev patients. Astellas data on file, 2022

Medicinerådet. Medicinerådets anbefaling vedrørende enfortumab vedotin til behandling af fremskreden urotelialkræft efter forudgående behandling med en PD-1/-L1-hæmmer og platinbaseret kemoterapi. 2022. Report accessed 23 January 2023 from [www.medicinraadet.dk](http://www.medicinraadet.dk)

Omland LH, Lindberg H, Carus A, Als AB, Jensen NV, Taarnhøj GA, et al. (2021) “Real-world Treatment Patterns and Overall Survival in Locally Advanced and Metastatic Urothelial Tract Cancer Patients Treated with Chemotherapy in Denmark in the Preimmunotherapy Era: A Nationwide, Population-based Study”, *Eur Urol Open Sci*, 24, pp. 1-8. doi: 10.1016/j.euros.2020.12.002.

PADCEV™ SmPC (05.05.2022) [Internet]. Available from: [https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/padcev-epar-product-information\\_en.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/padcev-epar-product-information_en.pdf)

Powles T, Rosenberg JE, Sonpavde GP, Loriot Y, Durán I, Lee JL, et al. (2021b) “Enfortumab Vedotin in Previously Treated Advanced Urothelial Carcinoma”, *N Engl J Med*, 384(12), pp. 1125-1135.

TLV. Hälsoekonomisk bedömning av Padcev vid lokalt avancerad eller metastaserad urotelial cancer. 2022 Report accessed from [www.tlv.se](http://www.tlv.se) 23 January 2023.