Direktoratet for medisinske produkter

Metodevurdering av enkeltlegemiddel finansiert i spesialisthelsetjenesten

Enfortumabvedotin og pembrolizumab (Padcev og Keytruda)

Til førstelinjebehandling av voksne pasienter med ikke-resekterbar eller metastatisk urotelial kreft som er kvalifisert for platinabasert kjemoterapi.

ID2024_027

08.04.2025

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 legemidler 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, www.nyemetoder.no.

Før et nytt legemiddel kan tas i bruk i spesialisthelsetjenesten, må det foreligge en beslutning om innføring av Beslutningsforum. Dette er et beslutningsorgan satt sammen av direktørene for de regionale helseforetakene. Beslutningsforum tar den endelige avgjørelsen om innføring av nye legemidler i spesialisthelsetjenesten etter en samlet vurdering av de tre prioriteringskriteriene nytte, ressursbruk og alvorlighet. Direktoratet for medisinske produkter (DMP) sin rolle er å gjennomføre metodevurderinger som belyser prioriteringskriteriene ved den aktuelle bruken. Metodevurderingen inngår som del av beslutningsgrunnlaget til Beslutningsforum.

Nytten måles ved hvor mange gode leveår den nye behandlingen i gjennomsnitt gir for pasienter i den aktuelle pasientgruppen sammenliknet med relevant behandlingspraksis. Med et godt leveår menes et år med "perfekt" helse, dvs. helt uten sykdom/plager, på fagspråket definert som et kvalitetsjustert leveår (1 QALY). Dette er en standardisert beregningsmetode som gjør det mulig å sammenligne nytten av ulike behandlinger som brukes mot ulike sykdommer.

Ressursbruk beregnes med utgangspunkt i gjennomsnittlig legemiddelkostnad og øvrig ressursbruk i helse- og omsorgstjenesten, sammenliknet med relevant behandlingspraksis.

Alvorlighet måles ved hvor mange gode leveår pasienter i den aktuelle gruppen i gjennomsnitt taper ved fravær av behandlingen som vurderes.

Legemidlets rettighetshaver har ansvar for å sende inn nødvendig dokumentasjon til DMP før metodevurdering, i henhold til bestilling fra Bestillerforum. DMP kan gi veiledning til legemiddelfirmaet. DMP vurderer det innsendte datagrunnlaget for kliniske utfall, alvorlighet, angitt ressursbruk, forutsetninger for analysen og de presenterte analyseresultater. DMP kan ved behov innhente tilleggsopplysninger hos legemidlets rettighetsinnehaver, det kliniske fagmiljøet og brukere, og kan foreta egne beregninger av kostnader og kostnadseffektivitet. DMP vurderer ikke forholdet mellom effekt og sikkerhet (nytte-risiko-balansen). Dette utredes av den europeiske legemiddelmyndigheten (EMA) under prosedyren for markedsføringstillatelse.

For å sikre at metodevurderingen er dekkende og relevant for norske forhold, samt å avklare sentrale forutsetninger lagt til grunn av legemidlets rettighetshaver, er det viktig med involvering av medisinske fageksperter. De regionale helseforetakene (RHF) rekrutterer medisinske fageksperter innenfor relevant sykdomsområde som kan bistå DMP i oppdrag om metodevurdering. Både fageksperten selv, helseforetakene og DMP må ta stilling til om fageksperten anses å være habil til å delta i det aktuelle oppdraget. Fagekspertene fungerer som rådgivere i arbeidet, og involvering skjer gjennom arbeidsmøter og/eller skriftlig kommunikasjon mellom DMP og rekrutterte medisinske fageksperter underveis i utredningen. Fagekspertene får også mulighet til å kommentere på rapporten generelt, men har ikke fagfellefunksjon. Hensikten er at fagekspertene kontrollerer at DMP har oppfattet og brukt deres bidrag hensiktsmessig. DMP er selv ansvarlig for innholdet i rapporten. Fageksperters rolle i metodevurderinger i

systemet for Nye metoder er nærmere beskrevet på DMPs hjemmesider (www.dmp.no).

DMP har ikke beslutningsmyndighet i systemet for Nye metoder, men metodevurderingsrapportene inngår i beslutningsgrunnlaget til Beslutningsforum. Sykehusinnkjøp HF forhandler pris på nye legemidler i Nye metoder. Prisen for et legemiddel påvirker kostnaden for behandling, og dermed kostnaden per kvalitetsjusterte leveår. Hvor mye samfunnet er villig til å betale for et kvalitetsjustert leveår henger sammen med alvorlighetsgraden til sykdommen.

Noe av informasjonen i DMPs rapporter kan være taushetsbelagt. DMP 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 DMPs hjemmesider (www.dmp.no).

Forenklet oppsummering

Hvorfor gjør vi metodevurderinger?
Metodevurdering av legemidler er et viktig verktøy for å sikre forsvarlig og rettferdig bruk av samfunnets ressurser. Stortinget har bestemt hvilke kriterier som skal ligge til grunn for prioriteringer i helsevesenet. En metodevurdering belyser prioriteringskriteriene alvorlighet, nytte og ressursbruk ved å ta i bruk en ny behandling blant norske pasienter.

Det europeiske legemiddelbyrået (EMA) har fra før vurdert at Padcev i kombinasjon med Keytruda har en nytte som sannsynligvis overstiger risikoen ved bruk. I metodevurderingen er det nytte og kostnad av Padcev og Keytruda, sammenlignet med dagens behandling i Norge, som blir undersøkt. Nytten måles ved hvor mange «gode leveår»[1] den nye behandlingen i gjennomsnitt gir for pasienter sammenlignet med dagens behandling. Kostnader inkluderer legemiddelkostnad og øvrig ressursbruk i helse- og omsorgstjenesten knyttet til ny behandling sammenlignet med dagens behandling.

Hva er en metodevurdering? Du kan lese om DMPs arbeid med metodevurderinger *her*.

Hva menes med et *godt leveår*? Du kan lese mer om hva som menes med et godt leveår *her.*

Hva er urotelial kreft? Du kan lese om urotelial kreft eller blærekreft som det ofte kalles på helsenorge.no

Direktoratet for medisinske produkter (DMP) sin metodevurdering tar utgangspunkt i dokumentasjon innsendt av legemiddelselskapet Astellas. Det er oppnevnt tre medisinske fageksperter til å bistå med metodevurderingen. Disse har hjulpet DMP med sentrale avklaringer underveis.

Hva er Padcev og Keytruda?
Padcev og Keytruda er legemidler som brukes sammen for å behandle urotelial kreft, en krefttype som rammer urinveiene. Padcev virker ved å angripe kreftcellene direkte, mens Keytruda styrker kroppens immunforsvar til å bekjempe kreften. Behandlingen gis som intravenøs infusjon (drypp i en blodåre) på sykehus. Keytruda gis én gang hver tredje uke, mens Padcev gis to ganger i løpet av en 3-ukers periode. Behandling med Keytruda gis i maksimalt to år, mens behandling med Padcev kan fortsette så lenge den virker og tåles av pasienten.

Hvor alvorlig er sykdommen?
Urotelial kreft som har spredt seg eller ikke kan opereres, er en alvorlig sykdom. Pasientene lever kortere og har en dårligere livskvalitet sammenlignet med den generelle befolkningen i Norge. Sykdommen rammer oftest eldre med en gjennomsnittsalder på 73 år ved diagnose, og er vanligere hos menn enn hos kvinner. Av pasientene som har spredning av sykdommen til andre deler av kroppen, er det omtrent 10 – 15 % som lever etter fem år.

Hvem kan få behandling med Padcev og Keytruda hvis legemidlet innføres i norske sykehus?
Denne behandlingen er aktuell for voksne med urotelial kreft som har spredd seg eller ikke kan opereres, og som er kvalifisert for platinabasert kjemoterapi.

Dette utgjør rundt 150 pasienter i året i Norge.

[1] På fagspråket heter det «kvalitetsjustert leveår»

Hvordan er nytten av Padcev og Keytruda undersøkt?

Den generelle nytten av, og risikoen ved, behandling med Padcev og Keytruda ved urotelial kreft som har spredd seg eller ikke kan opereres er undersøkt i kliniske studier. I hovedstudien ble pasientene tilfeldig valgt ut til å få behandling enten med Padcev og Keytruda eller med kjemoterapi.
Etter 2,5 år så man på:

- hvor mange av pasientene i hver gruppe som hadde overlevd
- hvor mange av pasientene i hver gruppe som hadde blitt kvitt alle tegn på sin kreftsykdom
- hvor mange av pasientene i hver gruppe som ikke hadde fått tilbakefall av sin kreftsykdom

Resultatene viser at det var dobbelt så mange av pasientene som fikk behandling med Padcev og Keytruda som ble kvitt alle tegn på sin kreftsykdom og de levde lenger før de fikk tilbakefall enn pasientene som fikk kjemoterapi. Pasientene som fikk behandling med Padcev og Keytruda levde også i typiske tilfeller (median) over dobbelt så lenge som pasientene som fikk kjemoterapi.

Legemiddelfirmaet har laget en modell for å beregne hvordan behandling med Padcev og Keytruda påvirker sykdommen og livskvaliteten til personer med urotelial kreft som har spredd seg eller ikke kan opereres, og som er kvalifisert for platinabasert kjemoterapi. Modellen prøver å forutsi hva slags nytte behandlingen har så lenge pasientene lever.

DMPs vurdering av dokumentasjonen

I dag behandles aktuelle pasienter i Norge med platinabasert kjemoterapi. Pasienter som ikke får tilbakefall av sin kreftsykdom etter platinabasert kjemoterapi, får vedlikeholdsbehandling med immunterapien avelumab. Derfor er platinabasert kjemoterapi, etterfulgt av avelumab vedlikeholdsbehandling, sammenligningsgrunnlaget når vi vurderer nytten av Padcev og Keytruda for norske pasienter.

Det er en styrke at sammenligningsgrunnlaget i hovedstudien for Padcev og Keytruda også var kjemoterapi, som er en del av dagens behandling i Norge, og at noen pasienter i studien fikk avelumab vedlikeholdsbehandling. Imidlertid ville omtrent dobbelt så mange pasienter i Norge fått vedlikeholdsbehandling med avelumab sammenlignet med pasientene i studien. Siden sammenligningsgrunnlaget i hovedstudien ikke fullt ut samsvarer med hvordan pasienter behandles i Norge, kan ikke studien gi et helt presist svar på hvordan effekten av Padcev og Keytruda står seg mot dagens behandling i Norge. Dette tilfører noe usikkerhet til analysen.

DMP har vurdert den kliniske dokumentasjonen og beregningsmodellen som legemiddelfirmaet har levert. Dokumentasjonen er hovedsakelig av god kvalitet, og den er egnet for metodevurderingen. DMP mener det er noen utfordringer ved å vurdere hvilken nytte behandlingen vil ha for norske pasienter over tid. Dette er fordi oppfølgingstiden i studien er relativt kort, og det er vanskelig å forutsi hvilken effekt behandlingen kan ha på lang sikt når det gjelder å hindre tilbakefall av sykdom og/eller død. DMP har fått hjelp fra medisinske fageksperter i Norge til å vurdere hva som kan være sannsynlige effekter på lang sikt.

Hva koster behandling med Padcev og Keytruda?

Det koster om lag 240 000 kroner, inkludert merverdiavgift, for en måneds legemiddelbehandling med Padcev og Keytruda. Behandlingen med Keytruda gis i maksimalt 2 år, mens behandling med Padcev gis så lenge den virker og tåles av pasienten. Beregningsmodellen inkluderer også kostnader knyttet til administrasjon, monitorering av kreftsykdom inkl. oppfølging hos spesialist, håndtering av bivirkninger og påfølgende behandling. Trolig vil disse kostnadene over tid ikke være særlig forskjellig for pasienter som får Padcev og Keytruda og pasienter som får dagens standardbehandling.

Det foreligger rabatterte priser for flere av legemidlene som inngår i analysen. Rabattene er unntatt offentlighet etter ønske fra legemiddelfirmaene. Merkostnad for Padcev og Keytruda sammenliknet med

kjemoterapi og avelumab med disse konfidensielle prisene vil komme frem i et separat dokument som oversendes til aktører med tjenstlig behov for denne informasjonen.

Hva er forholdet mellom nytte og kostnad?

For å kunne vurdere relativ nytte og kostnad må vi beregne og sammenligne effekt og kostnad ved behandling med Padcev og Keytruda og effekt og kostnad av dagens standardbehandling. Dette presenteres som hvor mye det koster at pasientene skal vinne et «godt leveår»[2] ved behandling med Padcev og Keytruda sammenlignet med dagens behandling. Med et godt leveår mener vi ett år helt uten sykdom. Dette er en standardisert måte å regne på som gjør det mulig å sammenligne nytten av ulike behandlinger som blir brukt mot ulike sykdommer. Det er alltid færre «gode leveår» enn antall år pasienten faktisk lever siden de som har en sykdom sjelden vil ha perfekt livskvalitet.

Dokumentasjonen tyder på at pasienter som behandles med Padcev og Keytruda får flere gode leveår sammenlignet med dagens standardbehandling. Effekten er god i oppfølgingsperioden i den kliniske studien, men vi vet mindre om langtidseffekten. Det må vi ta hensyn til når vi vurderer forholdet mellom nytte og kostnad. Beregningene viser at Padcev og Keytruda kan gi 1,57 «gode leveår» sammenlignet med dagens standardbehandling.

Vi har beregnet at kostnaden for et «godt leveår» ved behandling med Padcev og Keytruda, vil være rundt 1,1 millioner kroner.

Hvem avgjør om Padcev og Keytruda skal tas i bruk?

DMPs 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 for helseforetakene, tar den endelige avgjørelsen om innføring av nye behandlinger i norske sykehus.

[2] På fagspråket heter det «kvalitetsjustert leveår, QALY»

Sammendrag

Metode

Metodevurdering av legemiddelkombinasjonen Padcev og Keytruda (enfortumabvedotin + pembrolizumab, EV + P). Direktoratet for medisinske produkter (DMP) har vurdert prioriteringskriteriene alvorlighet, nytte og ressursbruk, samt usikkerhet i dokumentasjonen og budsjettkonsekvenser. Det europeiske legemiddelbyrået (EMA) har vurdert at EV + P har en nytte som overstiger risikoen ved bruk, og Europakommisjonen har utstedt markedsføringstillatelse. For metodevurderingen er det relativ nytte og merkostnad av den nye metoden sammenlignet med dagens behandlingsalternativ i norsk klinisk praksis som er relevant.

DMPs vurdering tar utgangspunkt i dokumentasjon innsendt av Astellas. Det er oppnevnt tre medisinske fageksperter til oppdraget om metodevurdering. Disse har bistått DMP med avklaringer rundt dagens behandling for pasientgruppen, forventet plassering av EV + P i behandlingsalgoritmen, pasientanslag, overførbarhet av studiedata til norsk pasientpopulasjon samt forventede effekter av behandling på lang sikt.

Oversikt over metodevurderingen	
Bestilling	ID2024_027: En metodevurdering, med en helseøkonomisk analyse (kostnad-nytte-analyse), gjennomføres ved Direktoratet for medisinske produkter, basert på innsendt dokumentasjon fra leverandør, for enfortumabvedotin (Padcev) og pembrolizumab (Keytruda) i kombinasjon til behandling av lokalavansert eller metastatisk urotelialt karsinom hos voksne som er kvalifisert for platinabasert kjemoterapi.
Legemiddelfirma	Padcev: Astellas Pharma Europe B.V. Keytruda: Merck Sharp & Dohme B.V.
Preparat	Padcev Keytruda
Virkestoff	enfortumabvedotin pembrolizumab
ATC-kode	L01FX13 (Padcev) L01FF02 (Keytruda)
Aktuell indikasjon	Enfortumabvedotin, i kombinasjon med pembrolizumab, er indisert til førstelinjebehandling av voksne pasienter med ikke-resekterbar eller metastatisk urotelial kreft som er kvalifisert for platinabasert kjemoterapi.
Virkningsmekanisme	Enfortumabvedotin (EV) er et antistoff-legemiddelkonjugat (ADC) målrettet mot Nektin-4, et adhesjonsprotein som finnes på overflaten av de uroteliale kreftcellene. Det består av et humant antistoff som er konjugert til det mikrotubuliforstyrrende midlet MMAE. Frigjøring av MMAE forstyrrer mikrotubulinettverket i cellen, noe som fører til cellesyklusarrest, apoptose og immunogen celledød. Kombinasjon av enfortumabvedotin med PD-1-hemmere resulterer i økt antitumoraktivitet, i samsvar med de komplementære mekanismene til MMAE-indusert cellecytotoksisitet og induksjon av immunogen celledød, pluss oppregulering av immunfunksjon ved PD-1-hemming.
Dosering	Enfortumabvedotin; 1,25 mg/kg (opptil maksimalt 125 mg for pasienter ≥ 100 kg) administrert som en intravenøs infusjon over 30 minutter på dag 1 og 8 av hver 3-ukers (21-dagers) syklus inntil sykdomsprogresjon eller uakseptabel toksisitet.

Oversikt over metodevurderingen	
	Pembrolizumab; enten 200 mg hver 3. uke eller 400 mg hver 6. uke administrert som en intravenøs infusjon over 30 minutter. Pasienter bør gis pembrolizumab etter enfortumabvedotin når det gis samme dag.
Helseøkonomisk analyse vurdert av DMP	Ja ☒ Type: Kostnad-per-QALY Nei ☐
Rabatterte legemiddelpriser	Det foreligger forhandlede rabatterte legemiddelpriser på et eller flere av legemidlene i analysen. Resultater basert på disse konfidensielle prisene vil fremkomme i et separat dokument som oversendes til aktører med tjenstlig behov for denne informasjonen.

Sykdom

Ikke-resekterbar eller metastatisk urotelial kreft	
Om sykdommen	Urotelialt karsinom (UC) er en kreftsvulst som vokser ut fra cellelaget som dekker innsiden av nyrebekkenet, urinlederne og urinblæren. Om lag 10-20 % av pasientene diagnostiseres med lokalavansert eller metastatisk UC. Median alder ved diagnose i Norge er 73 år og sykdommen rammer tre ganger flere menn enn kvinner.
Pasientgrunnlag i Norge	Basert på innspill fra de medisinske fagekspertene og tall fra Norsk pasientregister (NPR) anslår DMP at om lag 150 pasienter vil være aktuelle for behandling med EV + pembrolizumab årlig.
Behandling i norsk klinisk praksis	Dagens behandling er platinabasert kjemoterapi (cisplatin/karboplatin i kombinasjon med gemcitabin) med avelumab vedlikeholdsbehandling til pasienter som ikke progredierer. (I tillegg ble nivolumab i kombinasjon med gemctabin + cisplatin etterfulgt av nivolumab vedlikeholdsbehandling innført i august i 2024.) For pasienter som ikke kan få kjemoterapi er immunterapi som monoterapi førstevalget.

Helseøkonomisk analyse

Beskrivelse av den helseøkonomiske analysen DMP har lagt til grunn	
Populasjon	Voksne pasienter med ikke-resekterbar eller metastatisk urotelial kreft som er kvalifisert for platinabasert kjemoterapi
Intervensjon	Enfortumabvedotin i kombinasjon med pembrolizumab
Komparator	Platinabasert kjemoterapi (gemcitabin i kombinasjon med cisplatin eller karboplatin), etterfulgt av avelumab vedlikeholdsbehandling (for pasienter uten progresjon)*.
Utfall	QALYs, leveår, ressursbruk
Hovedkilde til effektdata	EV-302, fase III, kontrollert, åpen studiedesign
Analyseperspektiv	Utvidet helsetjenesteperspektiv
Tidshorisont	Livstid, tilsvarende 30 år

* Nivolumab i kombinasjon med gemcitabin + cisplatin etterfulgt av nivolumab vedlikeholdsbehandling ble innført i august i 2024, og er ifølge medisinske fageksperter den mest relevante komparatoren for pasienter som er egnet for cisplatin. Det finnes imidlertid ingen kliniske studier som direkte sammenligner denne kombinasjonsbehandlingen med EV + P.

DMP har vurdert innsendt helseøkonomisk analyse fra Astellas og forutsetningene for denne. DMP har gjennomført egne analyser med utgangspunkt i den innsendte analysen. Resultatene fra analysen DMP mener er mest sannsynlig, er presentert i tabellen under. Resultater vises per pasient, basert på diskonterte tall og maksimal AUP uten mva. for alle legemidler som inngår i analysen.

	EV + P	SoC	Differanse
Totale kostnader (NOK)	**2 443 159**	**732 581**	**1 711 000**
Totale QALYs Totale leveår	**3,15** **4,67**	**1,58** **2,39**	**1,57** **2,28**
Merkostnad (NOK) per vunnet QALY Merkostnad (NOK) per vunnet leveår			**1 088 000** **751 000**

EV + P - Enfortumabvedotin + Pembrolizumab, SoC - Platinabasert kjemoterapi; gemcitabin i kombinasjon med enten cisplatin eller karboplatin, etterfulgt av avelumab vedlikeholdsbehandling

Vurdering av prioriteringskriteriene, budsjettkonsekvenser og usikkerhet ved innføring av den nye metoden

DMPs vurdering av nytte:

Effekt og sikkerhet av EV + P sammenlignet med platinabasert kjemoterapi for pasienter med ikke-resekterbar eller metastatisk urotelial kreft er dokumentert i EV-302-studien (1). Dette er en åpen, randomisert fase 3-studie, som inkluderte 886 pasienter. DMP vurderer at platinabasert kjemoterapi er relevant komparator i norsk klinisk praksis. Det er imidlertid en begrensning i studien at en betydelig lavere andel fikk avelumab vedlikeholdsbehandling sammenlignet med norsk klinisk praksis.

Medisinske fageksperter rekruttert til saken vurderer EV-302 som et sjeldent stort fremskritt innen behandlingen av urotelial kreft. Resultater fra EV-302 indikerer at behandling med EV + P forlenger tiden til sykdomsprogresjon og død sammenlignet med platinabasert kjemoterapi. Median progresjonsfri overlevelse (PFS) og totaloverlevelse (OS) var over doblet i EV + P-armen sammenlignet med kjemoterapiarmen. For PFS var median 12,5 og 6,3 måneder i hhv. EV + P-armen og kjemoterapiarmen, for OS var median 34 og 16 måneder. Det var også dobbelt så mange som fikk komplett respons i EV+P-armen sammenlignet med kjemoterapiarmen (30,4 % vs. 14,5 %), og det er ifølge de rekrutterte medisinske fagekspertene disse pasientene som har potensiale til å kunne bli langtidsoverlevere.

I DMPs hovedanalyse estimeres det at pasienter som behandles med EV + P i gjennomsnitt får 1,57 flere gode leveår (QALY) sammenlignet med dagens standardbehandling (SoC).

Sikkerhetsprofilen for EV + P var i samsvar med sikkerhetsprofilene for EV og pembrolizumab og forekomsten av bivirkninger grad ≥3 var lignende i begge armer. Som forventet forekom klassiske kjemoterapirelaterte bivirkninger sjeldnere med EV + P, men en høyere andel av pasientene opplevde perifer nevropati og hudreaksjoner (for det meste makulopapulært utslett).

DMPs vurdering av ressursbruk:

Legemiddelkostnaden for en måneds behandling med EV + P er om lag 167 000 NOK, basert på maksimal AUP uten mva. I den helseøkonomiske analysen er det også inkludert kostnader forbundet med påfølgende behandling, administrasjon av legemidler, monitorering og sykdomsoppfølging, tidsbruk og transport, håndtering av uønskede medisinske hendelser, samt kostnader i forbindelse med livets slutt.

Gjennomsnittlig totalkostnad for et behandlingsløp med EV + P er ca. 2,4 millioner NOK per pasient (diskontert). Dette er om lag 1,7 millioner NOK mer per pasient sammenlignet med totalkostnadene estimert for behandling med SoC.

DMP har estimert at merkostnad for EV + P sammenliknet med SoC basert på maksimal AUP uten mva. for alle legemidler som inngår i analysen er:

1,1 millioner NOK per vunnet kvalitetsjusterte leveår (QALY)
751 000 NOK per vunnet leveår

DMPs vurdering av alvorlighet:
Alvorlighetsgraden kan påvirke om kostnadene vurderes å stå i rimelig forhold til nytten av behandlingen. DMP har beregnet at lokalavansert eller metastatisk urotelialt karsinom for denne populasjonen behandlet med dagens standardbehandling har et absolutt prognosetap (APT) på ca. 12,5 QALY.

DMPs vurdering av budsjettvirkninger:
DMP har estimert at budsjettvirkningen for sykehusene ved å ta i bruk EV + P ved behandling av lokalavansert eller metastatisk urotelialt karsinom vil være om lag 333 millioner NOK per år i det femte budsjettåret. Det er lagt til grunn at 162 nye pasienter vil starte på behandling med EV + P i det femte budsjettåret, og beregningene er basert på maksimal AUP med mva. for alle legemidler som inngår i analysen. Budsjettberegningene er usikre og forenklede.

DMPs vurdering av usikkerhet:
EV-302 er relativt godt egnet som dokumentasjonsgrunnlag for en metodevurdering. EV + P er sammenlignet direkte med relevant komparator i en randomisert klinisk studie. De medisinske fagekspertene vurderer at pasientene i EV-302-studien er representative for norske pasienter og har fremhevet at studien har en sjeldent god ekstern validitet. DMP påpeker imidlertid at andelen av pasientene som fikk avelumab vedlikeholdsbehandling i studien var under halvparten av andelen som får tilsvarende behandling i norsk klinisk praksis. Som et resultat av dette er sannsynligvis både nytte og kostnader i komparatorarmen noe underestimert i den helseøkonomiske analysen sammenlignet med norsk klinisk praksis. Scenario 2 i Kap. 4.1.3 belyser usikkerheten rundt dette, og indikerer at en oppjustering av andelen som behandles med avelumab for å bedre reflektere norske forhold, øker IKER med om lag 108 000 NOK.

DMP vurderer at det er usikkerhet knyttet til relativ effekt over tid og valg av framskrivningskurve for OS i intervensjonsarmen har stor innvirkning på resultatet i modellen. DMP har utført to scenarioanalyser for å belyse usikkerheten knyttet til modellering av OS i den helseøkonomiske analysen, og disse scenarioene trekker analysens resultat i motsatt retning, se, analyse A og analyse B (Kap. 4.1.2). Begge scenarioene er inkludert i DMPs hovedanalyse, hvor de vektlegges likt i beregningen av IKER.

Kaplan-meier-kurvene for PFS ser ut til å flate ut over tid, noe som støttes av data fra fase 1b/2-studien EV-103 (2) og historiske data for urotelial kreft (3-6). EV-103 vurderte i likhet med EV-302 førstelinjebehandling med EV + P for pasienter med lokalavansert eller metastatisk UC (se Kap. 2.2). En av de medisinske fagekspertene har videre påpekt at svært få pasienter opplever tilbakefall etter tre år. Dette indikerer en mulighet for at også OS kurven vil kunne flate ut over tid, noe OS data fra EV-103 viser tegn til. Dette kan bety at OS underestimeres i innsendt analyse fra Astellas (lik DMPs analyse A), men det er usikkerhet knyttet til dette, da dataene for OS fortsatt er relativt umodne.

De medisinske fagekspertene vurderer at den relative effektforskjellen på OS mellom behandlingsarmene vil holde seg relativt stabil over tid. De estimerte først en 10 % forskjell mellom armene etter 10 år, men har

senere påpekt at de opprinnelige estimatene var for konservative, i lys av det oppdaterte datakuttet. Fageksperter vurderer at framskrivningen i analyse A underestimerer OS for EV + P over tid. DMP belyser dette i en scenarioanalyse i Kap. 4.1.3. Scenario 1 (lik DMPs analyse B) er et mer optimistisk scenario der hasardratioen for OS mellom EV + P og kjemoterapi antas å være konstant gjennom modellens tidshorisont. I denne analysen går IKER ned med ca. 270 000 NOK sammenlignet med analyse A.

Det er i tillegg noe usikkerhet knyttet til komparator i analysen. Nivolumab i kombinasjon med gemcitabin + cisplatin etterfulgt av nivolumab vedlikeholdsbehandling ble innført i august i 2024, og er ifølge medisinske fageksperter den mest relevante komparatoren for pasienter som er egnet for cisplatin. Det finnes imidlertid ingen kliniske studier som direkte sammenligner denne kombinasjonsbehandlingen med EV + P. Internasjonale retningslinjer likestiller gemcitabin og cisplatin i kombinasjon med nivolumab etterfulgt av nivolumab vedlikeholdsbehandling med gemcitabin og cisplatin etterfulgt av avelumab vedlikeholdsbehandling. Dersom kostnader knyttet til behandlingen med nivolumab er høyere sammenlignet med platinabasert kjemoterapi etterfulgt av avelumab, kan kostnadene i komparatorarmen i hovedanalyse være noe underestimert sammenlignet med norsk klinisk praksis.

Innholdsfortegnelse

Forord **2**

Forenklet oppsummering **4**

Sammendrag **7**

Metode 7

Sykdom 8

Helseøkonomisk analyse 8

Vurdering av prioriteringskriteriene, budsjettkonsekvenser og usikkerhet ved innføring av den nye metoden 9

Innholdsfortegnelse **12**

Liste over tabeller **14**

Liste over figurer **16**

Logg **18**

Forkortelser **20**

1. Bakgrunn **21**

1.1 Oversikt over oppdraget 21

1.1.1 Intervensjon 21

1.1.2 Oppdragsramme 22

1.2 Ikke-resekterbar eller metastatisk urotelial kreft 22

1.3 Behandling av ikke-resekterbar eller metastatisk urotelial kreft i norsk klinisk praksis 23

1.4 Forventet plassering av enfortumabvedotin i kombinasjon med pembrolizumab i behandlingsalgoritmen 24

2. Klinisk evidensgrunnlag **25**

2.1 Identifikasjon av relevante kliniske studier 25

2.2 Oversikt over relevante, innsendte studier 25

3. Analysemetode og PICO **27**

3.1 Problemstilling 27

3.2 Helseøkonomisk modell 27

3.3 Pasientpopulasjon 29

3.3.1 Innsendt klinisk dokumentasjon 29

3.3.2 Innsendt helseøkonomisk modell 31

3.3.3 Norsk klinisk praksis 31

3.3.4 DMPs vurdering 31

3.4 Intervensjon 32

3.4.1 Innsendt dokumentasjon sett i sammenheng med norsk klinisk praksis 32

3.4.2 Implementering av intervensjon i den helseøkonomiske modellen 33

3.4.3 DMPs vurdering 34

3.5 Komparator ... 35
3.5.1 Innsendt dokumentasjon sett i sammenheng med norsk klinisk praksis ... 35
3.5.2 Implementering av komparator(er) i den helseøkonomiske modellen ... 37
3.5.3 DMPs vurdering ... 38
3.6 Kliniske utfallsmål ... 40
3.6.1 Relativ effekt ... 40
3.6.2 Uønskede medisinske hendelser ... 52
3.6.3 Livskvalitet ... 54
3.7 Ressursbruk, kostnader og øvrige input i helseøkonomisk modell ... 59
3.7.1 Legemiddelkostnader for intervensjon og komparator ... 59
3.7.2 Andre relevante legemiddelkostnader ... 61
3.7.3 Administrasjonskostnader ... 63
3.7.4 Kostnader ved uønskede hendelser ... 64
3.7.5 Kostnader forbundet med helsestadier i helseøkonomiske modell ... 65
3.7.6 Øvrige kostnader ... 70
4. Analyseresultater ... 71
4.1 Kostnad-per-QALY analyse ... 71
4.1.1 Firmaets grunnanalyse ... 71
4.1.2 DMPs hovedanalyse ... 71
4.1.3 Analyser av usikkerhet ... 73
4.2 Alvorlighetsgrad og prognosetap ... 75
4.3 DMPs vurdering av analyseresultater ... 75
5. Budsjettberegninger ... 76
5.1 Estimat av antall pasienter aktuell for behandling med Padcev + Keytruda ved ikke-resekterbar eller metastatisk urotelial kreft i Norge ... 76
5.2 Estimat av legemiddelkostnad per pasient ... 77
5.3 Budsjettkonsekvenser ... 77
5.3.1 Budsjettkonsekvenser for spesialisthelsetjenestens legemiddelbudsjett ... 77
Referanser ... 79
Appendiks 1: Relevante pågående studier for EV i kombinasjon med pembrolizumab ... 0
Appendiks 2: Undersøkelser av parametrisk kurvetilpasning ... 2
Generelt ... 2
Behandlingsvarighet (ToT) ... 2
Progresjonsfri overlevelse (PFS) ... 7
Totaloverlevelse (OS) ... 9
Appendiks 3: Dokumentasjon av livskvalitet ... 11
Appendiks 4: Alvorlighetsberegninger ... 13
Vedlegg 1: Innspill fra medisinske fageksperter rekruttert til oppdraget ... 16
Vedlegg 2: Kommentarer fra produsent ... 17

Liste over tabeller

Tabell 1. Intervensjonen denne metodevurderingen gjelder. ... 21
Tabell 2. Oppdragsrammen for metodevurderingen ... 22
Tabell 3. Oversikt over innsendte studier relevante for metodevurderingen. ... 25
Tabell 4. Hovedtrekk ved den helseøkonomiske modellen. ... 28
Tabell 5 Pasientkarakteristika i EV-302 (Kilde: innsendt dokumentasjon, (1, 14)) ... 29
Tabell 6. Pasientkarakteristika som inngår som variabler i den helseøkonomiske modellen. ... 31
Tabell 7. Karakteristikker ved intervensjon; EV i kombinasjon med pembrolizumab (kilde: innsendt dokumentasjon og (14-16)) ... 32
Tabell 8. Framskrivning av behandlingsvarighet av EV i Astellas sin grunnanalyse (kilde: innsendt dokumentasjon). ... 33
Tabell 9. Andel pasienter på behandling med EV og pembrolizumab ved ulike tidspunkter og fram til år 10 i modellen (Kilde: innsendt modell). ... 33
Tabell 10. Karakteristikker ved komparator (Kilde: innsendt dokumentasjon, EPAR og preparatomtale) ... 35
Tabell 11. Framskrivning av behandlingsvarighet av avelumab i Astellas sin grunnanalyse (kilde: innsendt dokumentasjon). ... 37
Tabell 12. Andel progresjonsfrie pasienter på vedlikeholdsbehandling med avelumab ved ulike tidspunkter og fram til år 5 i modellen, framskrevet med ulike funksjoner. Astellas har valgt lognormal funksjon. (Kilde: innsendt modell). ... 37
Tabell 13. Responsrater og responsvarighet fra EV-302 (Kilde: innsendt dokumentasjon) ... 40
Tabell 14. PFS resultater fra EV-302 (kilde: innsendt dokumentasjon) ... 41
Tabell 15. Framskrivning av PFS i Astellas sin grunnanalyse (kilde: innsendt dokumentasjon) ... 42
Tabell 16. OS resultater fra EV-302 (kilde: innsendt dokumentasjon) ... 45
Tabell 17. Framskrivning av OS i Astellas sin grunnanalyse (kilde: innsendt dokumentasjon). ... 46
Tabell 18. Modellert overlevelse med ulike funksjonsformer i komparatorarmen i modellen over tid sammenlignet med tilgjengelig KM-data fra datakuttet 08.08.2024 (kilde: innsendt modell) ... 46
Tabell 19. Modellert overlevelse med ulike funksjonsformer i intervensjonsarmen i modellen over tid sammenlignet med tilgjengelig KM-data fra datakuttet 08.08.2024 (kilde: innsendt modell) ... 47
Tabell 20. Uønskede medisinske hendelser inkludert i den helseøkonomiske modellen – frekvens per behandlingsarm (Kilde: Innsendt dokumentasjon). ... 52
Tabell 21. Alternative livskvalitetsvekter (EQ-5D-3L) per helsetilstand i modellen (kilde: innsendt dokumentasjon, basert på første datakutt) ... 55
Tabell 22. Nyttetapsverdier ved uønskede hendelser om inngår i modellen (kilde: innsendt dokumentasjon). ... 56
Tabell 23. Nyttevekter i andre metodevurderinger til behandling av urotelialt karsinom, og i Astellas sin grunnanalyse. ... 57
Tabell 24. Legemiddelkostnader for intervensjon og komparator i den helseøkonomiske analysen. Priser med maksimal AUP uten mva. ... 59
Tabell 25. Forutsetningene Astellas har lagt til grunn i sin analyse for beregning av legemiddelkostnadene (kilde: innsendt modell). ... 60
Tabell 26. Legemiddelkostnader for legemiddelkostnader ved påfølgende behandlinger i den helseøkonomiske analysen. Priser med maksimal AUP uten mva. ... 61
Tabell 27. Forutsetninger lagt til grunn i beregninger av legemiddelkostnader ved påfølgende behandlinger (Kilde: innsendt dokumentasjon). ... 62
Tabell 28. Totale kostnader relatert til påfølgende behandling, per pasient, i de to behandlingsarmene (kilde: innsendt modell). Basert på maksimal AUP uten mva. Diskonterte tall. ... 62

Tabell 29. Totale kostnader relatert til administrasjon av intervensjon og komparator og påfølgende behandling, per pasient, i de to behandlingsarmene (kilde: innsendt modell). Diskonterte tall. 63
Tabell 30. Enhetskostnader ved uønskede hendelser (kilde: innsendt dokumentasjon og modell). 64
Tabell 31. Totale kostnader relatert til uønskede behandlingsrelaterte hendelser, per pasient, i de to behandlingsarmene (kilde: innsendt modell). Diskonterte tall. 65
Tabell 32. Månedlig ressursbruk for monitorering av behandlingen, per helsetilstand (kilde: innsendt dokumentasjon). 66
Tabell 33. Månedlig ressursbruk for oppfølging av sykdommen, per helsetilstand (kilde: innsendt dokumentasjon). 67
Tabell 34. Oversikt over kostnader knyttet til tidsbruk og transport (kilde: innsendt modell). 68
Tabell 35. Kostnad per vunnet kvalitetsjusterte leveår (QALY) og per vunnet leveår i firmaets grunnanalyse. Basert på maksimal AUP uten mva. Per pasient. Diskonterte tall. 71
Tabell 36. Enkeltvis virkning på IKER av endringene DMP gjør i Astellas sin grunnanalyse, og som inngår i DMPs hovedanalyse. Basert på maksimal AUP uten mva. Per pasient. Diskonterte tall. 72
Tabell 37. Kostnad per vunne kvalitetsjusterte leveår (QALY) og vunne leveår i DMPs analyse A. Basert på maksimal AUP uten mva. Per pasient. Diskonterte tall. 72
Tabell 38. Kostnad per vunne kvalitetsjusterte leveår (QALY) og vunne leveår i DMPs analyse B. Basert på maksimal AUP uten mva. Per pasient. Diskonterte tall. 73
Tabell 39. Kostnad per vunne kvalitetsjusterte leveår (QALY) og vunne leveår i DMPs hovedanalyse. Basert på maksimal AUP uten mva. Per pasient. Diskonterte tall. 73
Tabell 40. Scenarioanalyser på DMPs analyse A basert på maksimal AUP uten mva. 74
Tabell 41. DMPs beregning av absolutt prognosetap (APT). 75
Tabell 42. Antall nye pasienter de første fem årene lagt til grunn i DMPs budsjettberegninger. 77
Tabell 43. Legemiddelutgifter per pasient for Padcev + Keytruda og SoC. Maksimal AUP. inkl. mva. Udiskontert. 77
Tabell 44. Forventet budsjettvirkning på spesialisthelsetjenestens legemiddelbudsjett av Padcev + Keytruda til førstelinjebehandling av voksne pasienter med ikke-resekterbar eller metastatisk urotelial kreft som er kvalifisert for platinabasert kjemoterapi (NOK, maksimal AUP inkludert mva.). 78
Tabell 45. Dokumentasjon levert av Astellas for vurdering av parametrisk kurvetilpasning av forløpsdata, sett opp mot DMPs retningslinjer 2
Tabell 46. AIC- og BIC-verdier for de uavhengige parametriske modellene for EV, pembrolizumab og avelumab – ToT (ITT-populasjon). (Kilde: Innsendt dokumentasjon). 2
Tabell 47. AIC- og BIC-verdier for de uavhengige parametriske modellene for intervensjonsarmen– PFS (ITT-populasjon). (Kilde: Innsendt dokumentasjon). 7
Tabell 48. AIC- og BIC-verdier for de uavhengige parametriske modellene for intervensjons- og komparatorarmen– OS (ITT-populasjon). (Kilde: Innsendt dokumentasjon). 9
Tabell 49. Generelle leveranser av dokumentasjon for livskvalitet, levert av Astellas, sett opp mot DMPs retningslinjer/krav til klinisk dokumentasjon for livskvalitet 11
Tabell 50. Generelle leveranser av dokumentasjon for livskvalitet, levert av Astellas, sett opp mot DMPs retningslinjer/krav til beskrivelse av hvordan kliniske data for livskvalitet har blitt implementert i helseøkonomisk modell 11
Tabell 51. Resultater for nytteskårene, PRO FAS-populasjon (kilde: innsendt dokumentasjon). 12

Liste over figurer

Figur 1.Europeiske retningslinjer for førstelinjebehandling av avansert urotelialt karsinom (13). 24
Figur 2. Illustrasjon av modellstrukturen. PFS – progresjonsfri overlevelse, OS - totaloverlevelse (Kilde: innsendt dokumentasjon). 27
Figur 3.KM-kurve for responsvarighet fra EV-302, datakutt 08.08.2024 (20) 40
Figur 4.KM-kurve for responsvarighet for undergruppen som fikk komplett respons fra EV-302, datakutt 08.08.2024 (20) 41
Figur 5. KM-kurver for PFS fra EV-302, datakutt 08.08.2024 (kilde: innsendt dokumentasjon) 42
Figur 6. Andel pasienter progresjonsfrie og i live over tid i måneder i intervensjons- og komparatorarmen i innsendt modell. DMP legger til grunn samme framskrivning av PFS i egen hovedanalyse. 43
Figur 7 KM-kurver for OS fra EV-302-studien, datakutt 08.08.2024 (kilde: innsendt dokumentasjon) 45
Figur 9. Ekstrapolering av OS for intervensjons- og komparatorarmen fra EV-302 i Astellas sin innsendte modell. DMP legger til grunn samme framskrivning av OS i egen hovedanalyse. 47
Figur 10. Til venstre; scenario 1, et optimistisk scenario der behandlingseffekten holdes konstant over modellens tidshorisont. Til høyre; scenario 2, et pessimistisk scenario der komparatorarmen justeres opp ved å øke opptaket av avelumab vedlikeholdsbehandling i modellen. Se Kap. 4.1.3 for beskrivelse av scenarioene. 50
Figur 10. Forest plot av subgruppeanalyser for overlevelse fra EV-302, datakutt 08.08.2024 (kilde: innsendt dokumentasjon) 51
Figur 11. Glattet hasardsplott over en 3-års periode for ToT for EV for overall safety population i EV-302 (kilde: innsendt dokumentasjon) 3
Figur 12. Ekstrapolering av ToT for EV i EV-302 (andel pasienter på behandling over tid i måneder). Astellas har valgt loglogistisk funksjon. (Kilde: innsendt dokumentasjon). 4
Figur 13. Glattet hasardsplott over en 3-års periode for ToT for pembrolizumab for overall safety population i EV-302 (kilde: innsendt dokumentasjon). 4
Figur 14. Ekstrapolering av ToT for pembrolizumab i EV-302 (andel pasienter på behandling over tid i måneder). Astellas har valgt lognormal funksjon og applisert en stopperegel etter 24 måneder (Kilde: innsendt dokumentasjon). 5
Figur 15. Glattet hasardsplott over en 3-års periode for ToT for vedlikeholdsbehandling med avelumab for de pasientene som mottok behandlingen etter SoC i overall safety population i EV-302 (kilde: innsendt dokumentasjon). 5
Figur 16. Ekstrapolering av ToT for avelumab i EV-302 (andel pasienter på behandling over tid i måneder). Astellas har valgt log-logistisk funksjon (Kilde: innsendt dokumentasjon). 6
Figur 17. Log-kumulativt hasardplott for PFS i ITT-populasjon (Kilde: Innsendt dokumentasjon). 7
Figur 18. Glattet hasardsplott over en 3-års periode for PFS for EV + pembrolizumab for ITT i EV-302 (kilde: innsendt dokumentasjon). 8
Figur 19. Glattet hasardsplott over en 3-års periode for PFS for SoC for ITT i EV-302 (kilde: innsendt dokumentasjon). 8
Figur 20. Ekstrapolering av PFS for intervensjonsarmen i EV-302 (andel progresjonsfrie pasienter i livet over tid i måneder). Astellas har valgt generalisert gamma funksjon (Kilde: innsendt dokumentasjon). 8
Figur 21. Ekstrapolering av PFS for komparatorarmen i EV-302 (andel progresjonsfrie pasienter i livet over tid i måneder). Astellas har valgt loglogistisk funksjon (Kilde: innsendt dokumentasjon). 9
Figur 22. Log-kumulativt hasardplott for OS i ITT-populasjon (Kilde: Innsendt dokumentasjon). 9
Figur 23. Glattet hasardsplott over en 3-års periode for OS for EV + pembrolizumab for ITT i EV-302 (kilde: innsendt dokumentasjon). 10
Figur 24. Glattet hasardsplott over en 3-års periode for OS for SoC for ITT i EV-302 (kilde: innsendt dokumentasjon). 10

Figur 25. Gjennomsnittlig endring fra baseline i EQ-5D-5L VAS-skår, PRO FAS-populasjon (kilde: innsendt dokumentasjon). 11
Figur 26. Etterlevelse av EQ-5D-5L spørreskjemaer per behandlingsarm i EV-302, PRO FAS-populasjon (innsendt dokumentasjon på forespørsel av DMP den 31.10.2024) 12

Logg

Tidslogg for oppdraget	
Beskrivelse	**Dato/antall dager**
Tidspunkt for MT for indikasjonsutvidelsen	26-07-2024
Oppdrag gitt av Bestillerforum RHF	27-05-2024
Dokumentasjon mottatt hos DMP	28-08-2024*
Medisinske fageksperter rekruttert til saken	07-10-2024
Saken tildelt saksutreder(e)	03-09-2024
Medisinske fageksperter involvert i saken fra og med	25-10-2024
Rapport ferdigstilt	08-04-2025
Total tid hos DMP[3]	223 dager
Herunder:	
Tid i påvente av opplysninger fra legemiddelfirma	101 dager
Saksbehandlingstid hos DMP[4]	**122 dager**
Herunder[5]:	
Tid i påvente av rekruttering av medisinske fageksperter	40 dager
Tid i kø i påvente av tildeling til saksutreder(e)	6 dager

*Opprinnelig innsendt dokumentasjon, mottatt 28-08-2024, inkluderte data fra den pivotale studien EV-302 fra datakutt 08-08-2023. Astellas sendte den 24-01-2025 inn en oppdatert helseøkonomisk modell hvor data fra det nyeste datakuttet 08-08-2024 var implementert.

[3] Tid fra mottatt dokumentasjon til ferdigstilling av rapport.
[4] Tid fra mottatt dokumentasjon til ferdigstilling, fratrukket tid i påvente av opplysninger fra legemiddelfirma
[5] Tid i påvente av rekruttering av medisinske fageksperter og tid i kø i påvente av tildeling til saksutreder(e) kan overlappe.

Medisinske fageksperter rekruttert til oppdraget	
Navn	**Tilknytning**
Daniel Heinrich	Helse Sør-Øst
Gunnar Tafjord	Helse Sør-Øst
Øystein Olstad Langseth	Helse Midt-Norge
Medisinske fageksperter har bidratt med avklaringer av sentrale forutsetninger i analysen (bl.a. sammenlignende behandling, pasientgrunnlag og overførbarhet av studiedata til norsk klinisk praksis). DMP er ansvarlig for rapportens innhold. Medisinske fageksperter har ikke vært involvert i noen konsensusprosess eller hatt noen «peer-review» funksjon ved utarbeidelse av rapporten	

DMP		
Navn	**Rolle i metodevurderingen**	**Stillingstittel**
Ida Jonson	Utredningsleder	Seniorrådgiver
Angeliki Louiza Politi	Saksutreder	Seniorrådgiver
Ingrid Albert	Kvalitetssikrer	Seniorrådgiver
Hilde Røshol	Kvalitetssikrer	Seniorrådgiver
Elisabeth Bryn	Har godkjent endelig rapport	Enhetsleder

Forkortelser

Forkortelse	Betydning
AIC	Akaike's Information Criterion
APT	Absolutt prognosetap
AUP	Apotekenes utsalgspris
BIC	Bayesian Information Criterion
BSA	Kroppsareal (Body Surface Area)
GFR	Glomerulær filtrasjonshastighet
IKER	Inkrementell kostnadseffektivitetsratio
ISF	Innsatsstyrt finansiering
Kg	Kilo
laUC	Lokalavansert urotelialt karsinom
MT	Markedsføringstillatelse
mUC	Metastatisk urotelialt karsinom
MVA	Merverdiavgift
NOK	Norsk krone
NPR	Norsk pasientregister
OS	Totaloverlevelse
PFS	Progresjonsfri overlevelse
PSM	Partioned survival model
QALY	Kvalitetsjustert leveår
SoC	Dagens standard behandling
TEAEs	Treatment-emergent adverse events
ToT	Tid på behandling
UC	Urotelialt karsinom

1. Bakgrunn

1.1 Oversikt over oppdraget

I metodevurderingen vurderes prioriteringskriteriene alvorlighet, nytte og ressursbruk, samt usikkerhet i dokumentasjonen og budsjettkonsekvenser. Det europeiske legemiddelbyrået (EMA) har vurdert at enfortumabvedotin (EV) i kombinasjon med pembrolizumab har en nytte som overstiger risikoen ved bruk, og Europakommisjonen har utstedt indikasjonsutvidelse. For metodevurderingen er det relativ nytte og merkostnad av den nye metoden sammenlignet med dagens behandlingsalternativ i norsk klinisk praksis som er relevant. Direktoratet for medisinske produkter (DMP) sin vurdering tar utgangspunkt i dokumentasjon innsendt av Astellas.

1.1.1 Intervensjon

Tabell 1. Intervensjonen denne metodevurderingen gjelder.

Enfortumabvedotin (Padcev) **Pembrolizumab (Keytruda)**	
Indikasjon relevant for metodevurderingen	Enfortumabvedotin, i kombinasjon med pembrolizumab, er indisert til førstelinjebehandling av voksne pasienter med ikke-resekterbar eller metastatisk urotelial kreft som er kvalifisert for platinabasert kjemoterapi.
Andre godkjente indikasjoner og status i Nye metoder for enfortumabvedotin og pembrolizumab	Både enfortumabvedotin og pembrolizumab har indikasjon i senere linje for urotelialt karsinom; Enfortumabvedotin som monoterapi til behandling av voksne med lokalavansert eller metastatisk urotelial kreft som tidligere har fått platinabasert kjemoterapi og en PD-(L)1-hemmer, ID2021_096, besluttet ikke innført i Nye metoder. Pembrolizumab til behandling av lokalavansert eller metastatisk blærekreft (urotelialt karsinom) hos voksne som tidligere er behandlet med platinabasert kjemoterapi, ID2017_060, er innført i Nye metoder. Pembrolizumab som monoterapi til behandling av lokalavansert eller metastatisk urotelialt karsinom hos voksne som ikke kan behandles med cisplatinbasert kjemoterapi, og som har tumor som uttrykker PD-L1 med «combined positive score» (CPS) ≥10, ID2018_001, metodevurdering bestilt, men MSD har ikke levert dokumentasjon til denne metodevurderingen. Pembrolizumab har i tillegg en rekke andre indikasjoner.
Virkningsmekanisme	Enfortumabvedotin (EV) er et antistoff-legemiddelkonjugat (ADC) målrettet mot Nektin-4, et adhesjonsprotein som finnes på overflaten av de uroteliale kreftcellene. Det består av et humant antistoff som er konjugert til det mikrotubuliforstyrrende midlet MMAE. Frigjøring av MMAE forstyrrer mikrotubulinettverket i cellen, noe som fører til cellesyklusarrest, apoptose og immunogen celledød. Kombinasjon av enfortumabvedotin med PD-1-hemmere resulterer i økt antitumoraktivitet, i samsvar med de komplementære mekanismene til MMAE-indusert cellecytotoksisitet og induksjon av immunogen celledød, pluss oppregulering av immunfunksjon ved PD-1-hemming.
Dosering ved relevant indikasjon	Enfortumabvedotin; 1,25 mg/kg (opptil maksimalt 125 mg for pasienter ≥ 100 kg) administrert som en intravenøs infusjon over 30 minutter på dag 1 og 8 av hver 3-ukers (21-dagers) syklus inntil sykdomsprogresjon eller uakseptabel toksisitet. Pembrolizumab; enten 200 mg hver 3. uke eller 400 mg hver 6. uke administrert som en intravenøs infusjon over 30 minutter. Pasienter bør gis pembrolizumab etter enfortumabvedotin når det gis samme dag.

1.1.2 Oppdragsramme

Tabellen under oppsummerer bestillingen og rammen for metodevurderingen. Metoden er en indikasjonsutvidelse og fikk markedsføringstillatelse 26.08.2024. Bestillingen er i samsvar med godkjent indikasjon.

Tabell 2. Oppdragsrammen for metodevurderingen

Oversikt over oppdragsrammen		
Bestilling	ID2024_027: En metodevurdering, med en helseøkonomisk analyse (kostnad-nytte-analyse), gjennomføres ved Direktoratet for medisinske produkter, basert på innsendt dokumentasjon fra leverandør, for enfortumabvedotin (Padcev) og pembrolizumab (Keytruda) i kombinasjon til behandling av lokalavansert eller metastatisk urotelialt karsinom hos voksne som er kvalifisert for platinabasert kjemoterapi.	
Analysetype(r)	Kostnad-per-QALY og budsjettkonsekvensanalyse	
PICO definert av bestillingen		
	Beskrivelse	**Kapittel for utredning**
Populasjon	Hele populasjonen omfattet av godkjent indikasjon	3.2
Intervensjon	Enfortumabvedotin i kombinasjon med pembrolizumab	3.4
Komparator	Gemcitabin i kombinasjon med cisplatin eller karboplatin (med avelumab som vedlikeholdsbehandling til pasienter som ikke progredierer)*	3.5
Utfallsmål	OS og PFS Sikkerhet EQ-5D (QALYs) Ressursbruk	3.6.1 3.6.2 3.6.3 3.7

*Nivolumab i kombinasjon med gemcitabin + cisplatin etterfulgt av nivolumab vedlikeholdsbehandling ble innført i august i 2024, og er ifølge medisinske fageksperter den mest relevante komparatoren for pasienter som er egnet for cisplatin. Det finnes imidlertid ingen kliniske studier som direkte sammenligner denne kombinasjonsbehandlingen med EV + P.

Den pivotale studien som er grunnlaget for indikasjonsutvidelsen, EV-302, er en pågående åpen, randomisert fase 3-studie. EV-302-studien sammenligner effekt og sikkerhet av kombinasjonen EV + pembrolizumab mot platinabasert kjemoterapi hos pasienter med tidligere ubehandlet, inoperabelt, lokalt avansert eller metastatisk urotelialt karsinom. Studien har inkludert 886 pasienter randomisert 1:1 til enten EV + pembrolizumab (n = 442) eller kjemoterapi (n = 444). Randomiseringen ble stratifisert på egnethet for cisplatin, PD-L1 uttrykk og hvorvidt pasienten hadde levermetastaser. Pasienter i kontrollarmen som ikke progredierer kan motta avelumab vedlikeholdsbehandling der dette er lokalt tilgjengelig.

1.2 Ikke-resekterbar eller metastatisk urotelial kreft

Urotelialt 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. Blærekreft er den vanligste urologiske kreftformen etter prostatakreft hos norske menn og sykdommen rammer rundt tre ganger så mange menn som kvinner (7). I 2023 fikk 1 351 menn og 466 kvinner diagnosen blærekreft. Median alder ved diagnose er 74 år og det er blant personer i 70-årsalderen at forekomsten er høyest (8).

Behandling av blærekreft velges på bakgrunn av faktorer som svulstens størrelse, om svulsten har vokst inn i omliggende organer, eventuell spredning (metastaser), pasientens alder, forventede livslengde og allmenntilstand (9). De fleste nye tilfeller av blærekreftsvulster (70 %) blir oppdaget på et tidlig stadium og er overfladiske. Disse svulstene kan helbredes ved en kikkhullsoperasjon gjennom urinrøret, men

svulstene har en tendens til å komme tilbake. 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, da 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 (10).

Om lag 10-20 % har inoperabel eller metastatisk sykdom ved diagnosetidspunktet. For pasienter med inoperabel eller metastatisk sykdom finnes ingen kurativ behandling og prognosen er dårlig, selv om en liten andel pasienter kan bli langtidsoverlevere. Median overlevelse uten behandling er rundt 3 - 6 måneder og om lag halvparten av pasientene er i for dårlig form til å kunne motta noen form for behandling (7). Tall fra det nye kvalitetsregisteret for blærekreft indikerer at så lite som 25 % av pasientene med inoperabel eller metastatisk UC mottar systemisk behandling (11). Videre er det kun en mindre andel av pasientene som progredierer på eller etter førstelinjebehandling som vil være i form til å motta en ny linje med behandling (7).

1.3 Behandling av ikke-resekterbar eller metastatisk urotelial kreft i norsk klinisk praksis

Helsedirektoratet har utarbeidet et nasjonalt handlingsprogram med retningslinjer for diagnostikk, behandling og oppfølging av blære- og urotelkreft, sist oppdatert i september 2023 (7).

Handlingsprogrammet beskriver at en betydelig andel av pasientpopulasjonen med avansert UC ikke er egnet for noen form for aktiv behandling. Handlingsprogrammets anbefalinger for behandling av metastatisk blære- og urotelialkreft er gjengitt under, beskrevet som palliativ systemisk behandling:

Førstelinjebehandling:
Cisplatin-basert kjemoterapi i kombinasjon med metotreksat, vinblastin og adriamycin (M-VAC) eller gemcitabin 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). Cisplatin/gemcitabin 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 (Cisplatin/gemcitabin) er kombinasjonen karboplatin/gemcitabin best dokumentert (7).

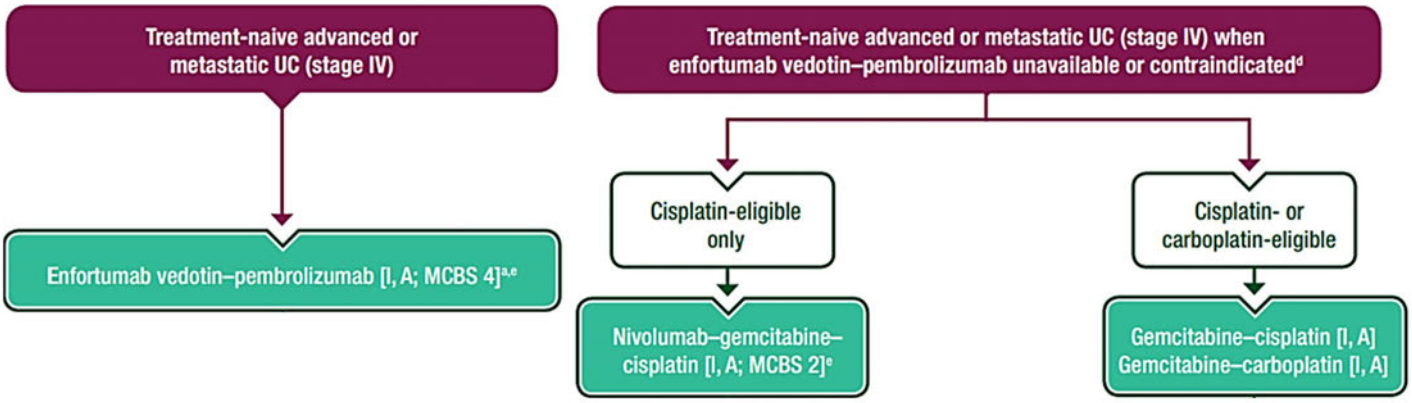
Vedlikeholdsbehandling med PD-L1-hemmeren avelumab er anbefalt til pasienter som ikke har progrediert på førstelinjebehandling med platinabasert kjemoterapi etter 4-6 sykluser.

Andre behandlinger:
Handlingsprogrammet ble sist oppdatert i 2023 og siden da er PD-1-hemmeren nivolumab i kombinasjon med cisplatin/gemcitabin innført av Beslutningsforum for nye metoder til førstelinjebehandling av inoperabelt eller metastatisk urotelialt karsinom (12). Dette er et kun et alternativ for pasienter som er egnet for behandling med cisplatin.

I de nyeste europeiske retningslinjene (13) er anbefalingen for førstelinjebehandling av avansert UC enfortumabvedotin (EV) i kombinasjon med pembrolizumab. Platinabasert kjemoterapi etterfulgt av avelumab eller i kombinasjon med nivolumab er kun anbefalt dersom EV i kombinasjon med pembrolizumab ikke er tilgjengelig.

1.4 Forventet plassering av enfortumabvedotin i kombinasjon med pembrolizumab i behandlingsalgoritmen

Enfortumabvedotin i kombinasjon med pembrolizumab (EV + P) er førstelinjes behandling for ikke-resekterbar og metastatisk urotelial kreft for pasienter som er egnet for platina-basert kjemoterapi. Europeiske retningslinjer anbefaler EV + P som førstevalget for disse pasientene. Figuren under viser de europeiske retningslinjene for førstelinjes behandling av aktuelle pasienter.



Figur 1.Europeiske retningslinjer for førstelinjebehandling av avansert urotelialt karsinom (13).

Dagens standardbehandling i norsk klinisk praksis er gemcitabin i kombinasjon med cisplatin eller karboplatin for pasienter som ikke er egnet for cisplatin-behandling. For pasienter som ikke har sykdomsprogresjon under behandling med kjemoterapi gis PD-(L)1-hemmeren avelumab som vedlikeholdsbehandling etter en «wash-out» periode på 4 – 10 uker. De medisinske fagekspertene har spilt inn at om lag 70 % av aktuelle pasienter i klinisk praksis i dag får avelumab vedlikeholdsbehandling. Pasienter som progredierer på kjemoterapi, og dermed ikke er aktuelle for vedlikeholdsbehandling med avelumab, får i dag en PD-(L)1-hemmer som 2.linjebehandling. De medisinske fagekspertene har bekreftet at det ikke vil være aktuelt med re-behandling med PD-(L)1-hemmer ved en evt. progresjon på EV + P (2.linjebehandling vil være kjemoterapi).

Nivolumab i kombinasjon med gemcitabin + cisplatin, etterfulgt av nivolumab monoterapi som vedlikeholdsbehandling er aktuell førstelinjebehandling for undergruppen av pasienter som er i god nok form til å kunne motta behandling med cisplatin. Medisinske fageksperter vurderer dette som den mest relevante komparatoren for pasienter som er egnet for cisplatin.

De medisinske fagekspertene har spilt inn at alle aktuelle behandlingsregimer vil bli erstattet av EV + P ved en eventuell innføring. Det finnes imidlertid ingen studier som sammenligner denne kombinasjonsbehandlingen med EV + P og internasjonale retningslinjer likestiller gemcitabin og cisplatin i kombinasjon med nivolumab med gemcitabin og cisplatin etterfulgt av avelumab (Figur 1). DMP har derfor valgt en pragmatisk tilnærming ved å beholde gemcitabin og cisplatin etterfulgt av avelumab som komparator for hele pasientpopulasjonen.

DMPs konklusjon om komparator
DMP mener gemcitabin i kombinasjon med enten cisplatin eller karboplatin, etterfulgt av avelumab vedlikeholdsbehandling er relevant komparator for metodevurderingen.

2. Klinisk evidensgrunnlag

2.1 Identifikasjon av relevante kliniske studier

Astellas har gjennomført systematiske litteratursøk i relevante databaser. Søkestrategi, søkeresultat og seleksjon av studier er tilstrekkelig dokumentert.

2.2 Oversikt over relevante, innsendte studier

Tabell 3. Oversikt over innsendte studier relevante for metodevurderingen.

EV-302	
Studie ID	NCT04223856
Design	Fase 3, kontrollert, åpen
Studielokasjon	Global, 260 lokasjoner i 25 land.
Populasjon	Studien inkluderte voksne pasienter med radiologisk dokumentert, histologisk bekreftet, ikke-resekterbar lokalavansert eller metastatisk urotelialt karsinom som kvalifiserte for platina-basert kjemoterapi, med en ECOG status på 0-2 og adekvat hematologisk- og organfunksjon. Sentrale eksklusjonskriterier var tidligere behandling med PD-(L)1-hemmer eller annen systemisk behandling (unntatt neoadjuvant/adjuvant kjemoterapi etter kirurgi med tilbakefall >12 måneder etter avsluttet behandling), ukontrollert diabetes, pågående sensorisk eller motorisk nevropati av grad 2 eller høyere, og tidligere autoimmun sykdom som pasienten hadde fått systemisk behandling for de siste 2 årene. Randomisering ble stratifisert på cisplatin egnethet (egnet eller uegnet), PD-L1 uttrykk (høy eller lav), og levermetastaser (ja eller nei). Studien inkluderte 886 pasienter randomisert 1:1 til EV-pembrolizumab (n = 442) eller kjemoterapi (n = 444).
Intervensjon	Enfortumabvedotin: 1,25 mg/kg (opptil maksimalt 125 mg for pasienter ≥ 100 kg) administrert som en intravenøs infusjon over 30 minutter på dag 1 og 8 av hver 3-ukers (21-dagers) syklus inntil sykdomsprogresjon eller uakseptabel toksisitet. Pembrolizumab: enten 200 mg hver 3. uke eller 400 mg hver 6. uke administrert som en intravenøs infusjon over 30 minutter inntil sykdomsprogresjon eller uakseptabel toksisitet i maksimalt 35 sykluser.
Komparator	Gemcitabin i kombinasjon med cisplatin eller karboplatin: 1000 mg/m^2 gemcitabin administrert som en intravenøs infusjon på dag 1 og 8 av hver 3-ukers (21-dagers) syklus i kombinasjon med enten 70 mg/m^2 cisplatin eller karboplatin administrert intravenøst på dag 1 av hver 3-ukers syklus. Behandlingen ble gitt inntil sykdomsprogresjon eller uakseptabel toksisitet i maksimalt 6 sykluser. Pasienter som ikke progredierte på kjemoterapi, kunne motta vedlikeholdsbehandling med avelumab dersom dette var tilgjengelig lokalt.
Primært endepunkt	Totaloverlevelse (OS) og progresjonsfri overlevelse (PFS) vurdert av en blindet uavhengig komité (BICR) per RECIST v1.1.
Viktige sekundære endepunkter	Responsrate (ORR) (BICR per RECIST v1.1) og sikkerhet.
Observasjonstid	Ved primært datakutt 08.08.2023 var median oppfølgingstid 17,2 mnd.

	Ved siste datakutt 08.08.2024 var median oppfølgingstid 29,1 mnd.
Datakutt	Primæranalyse: 08.08.2023 Oppdatert datakutt: 08.08.2024
Ligger studien til grunn for EMA sin vurdering av markedsføringstillatelse?	Ja, pivotal studie.

EV-103
I tillegg til EV-302 vurderer DMP at det er relevant å se til fase 1b/2-studien EV-103.
I EMA sin vurdering av markedsføringstillatelse ble EV-103 vurdert som en støtte-studie (14).
Kohort A i EV-103-studien undersøkte i likhet med EV-302-studien EV + P i første linje for pasienter med lokalavansert eller metastatisk urotelialt karsinom. Men EV-103 inkluderte kun pasienter som ikke var egnet for behandling med cisplatin, en populasjon som har dårligere prognose enn pasientene som er egnet for cisplatin (det var ca. 50 % cisplatin egnede i EV-302). I kohort A mottok 45 pasienter behandling med EV + P og doseringen for begge legemidler var den samme som i EV-302. Primærendepunktet var sikkerhet og viktige sekundære endepunkter var responsrate, responsvarighet og totaloverlevelse. Ved siste datakutt (20.11.2023) var median oppfølgingstid 62,1 måneder (2).
Etter 5 år var 41,5 % av pasientene fortsatt i live, noe som er en betydelig forbedring historisk sett, spesielt med tanke på at denne kohorten kun inkluderte pasienter som ikke var egnet for behandling med cisplatin. Responsraten var sammenlignbar med EV-302, med en responsrate på 73,3 % (95% KI, 58,1-85,4) og en komplett responsrate på 15,6 %. Kaplan-Meier kurvene for responsvarighet og progresjonsfri overlevelse flatet ut etter 2 år ved et nivå på hhv. 47 % og 38 % (2).

DMPs vurdering
EV-302-studien ligger til grunn for indikasjonsutvidelsen av enfortumabvedotin i kombinasjon med pembrolizumab, og er en randomisert fase 3 studie vurdert av EMA. Komparator i studien er relevant. DMP vurderer at data fra EV-302 kan være egnet som dokumentasjonsgrunnlag for å gjøre en helseøkonomisk analyse. Studiens overførbarhet til norske forhold vurderes i Kapittel 3.

3. Analysemetode og PICO

3.1 Problemstilling

For å estimere kostnadseffektiviteten av enfortumabvedotin i kombinasjon med pembrolizumab, har Astellas levert en kostnad-per-QALY analyse. Kombinasjonsbehandlingen sammenlignes med dagens standardbehandling (SoC) [6] for voksne pasienter med ikke-resekterbar eller metastatisk urotelial kreft som er kvalifisert for platinabasert kjemoterapi. Resultatene fra analysen skal belyse prioriteringskriteriene nytte og ressursbruk, og ligger til grunn i beregningen av alvorlighet av ikke-resekterbar eller metastatisk urotelial kreft for pasienter som er kvalifisert for platinabasert kjemoterapi.

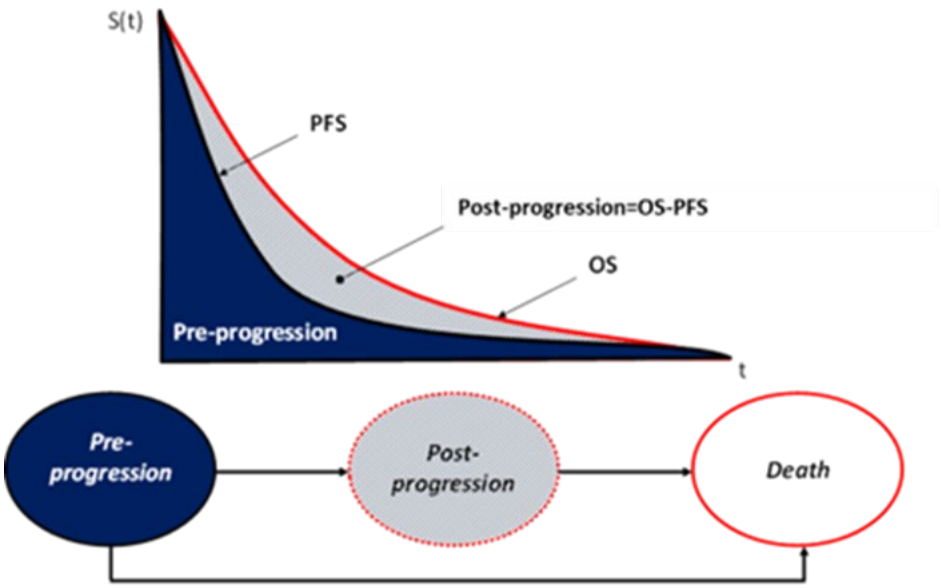
3.2 Helseøkonomisk modell

Den innsendte helseøkonomiske analysen er en modell av typen areal-under-kurven-modell (partioned survival model; PSM). Modellen (se Figur 1) består av tre gjensidig ekskluderende helsetilstander som representerer ulike sykdomsstadier ved urotelialt kreft:

- Før progresjon*:* I dette stadiet har pasientene stabil sykdom uten progresjon. Alle pasienter i modellen starter som progresjonsfrie. Pasientene behandles med enten intervensjon eller komparator. Pasientene i komparatorarmen kan motta vedlikeholdsbehandling med avelumab etter gjennomført førstelinjebehandling med platinabasert kjemoterapi. Pasientene kan forbli i denne helsetilstanden i ubegrenset tid, til de opplever progresjon eller til de dør.

- Etter progresjon: I dette stadiet har pasientene progrediert sykdom, og de forblir her inntil død. Pasienter med progresjon vil motta eventuelle påfølgende behandlinger.

- Død: Dette er et absorberende stadium. Alle pasienter i analysen vil ende opp i dette stadiet, gitt at tidshorisonten er lang nok.



Figur 2. Illustrasjon av modellstrukturen. PFS – progresjonsfri overlevelse, OS - totaloverlevelse (Kilde: innsendt dokumentasjon).

[6] SoC - Platinabasert kjemoterapi; gemcitabin i kombinasjon med enten cisplatin eller karboplatin, etterfulgt av avelumab vedlikeholdsbehandling

Tabell 4. Hovedtrekk ved den helseøkonomiske modellen.

Tema	Beskrivelse
Modelltype	Areal-under-kurven-modell (partioned survival model; PSM).
Halvsykluskorrigering	Ja
Sykluslengde	7 dager
Diskonteringsrate	4 % for både helsegevinster og kostnader
Aldersjustering av nyttevekter	Ja
Perspektiv	Utvidet helsetjenesteperspektiv
Tidshorisont	30 år

I den helseøkonomiske modellen inngår effektdata fra studien EV-302. Behandlingsvarighet (ToT) og de kliniske effektdataene for totaloverlevelse (OS) og progresjonsfri overlevelse (PFS) er framskrevet med parametriske forløpsdatakurver uavhengig av hverandre for å estimere relevante kostnader og andel pasienter i helsestadiene *før progresjon*, *etter progresjon* og *død* gjennom modellens tidshorisont.

Følgende parametriske kurver er tilgjengelig i modellen:

- OS- og PFS-kurver for intervensjon og komparator
- ToT-kurver, for intervensjon, modellert separat for enfortumabvedotin og pembrolizumab, og ToT-kurver for avelumab vedlikeholdsbehandling.

Astellas sin generelle metode for vurdering av parametrisk kurvetilpasning av forløpsdata til Kaplan-Meier (KM)-dataene fra EV-302, sett opp mot DMPs retningslinjer, er vist i Appendiks 2.

DMPs vurdering

PSM-modeller er godt beskrevet i litteratur og er kjent som egnede tilnærminger for modellering i aktuelt sykdomsområde. Modellstrukturen er tilstrekkelig beskrevet i innsendt dokumentasjon og passer godt for å belyse problemstillingen i denne metodevurderingen. Lignende modeller er også brukt i tidligere saker av DMP. Hovedtrekk ved modellen er i tråd med våre retningslinjer. Sykluslengde og tidshorisont er rimelige. Modellen vurderes totalt sett som ganske transparent og fleksibel med hensyn til at DMP selv kan endre de fleste inputdata og parametere i den. Den er videre fleksibel med hensyn til valgfrihet til å velge mellom ulike framskrivningsmuligheter. Totalt sett har Astellas levert tilstrekkelig med dokumentasjon til å kunne vurdere modellen videre med hensyn til framskrivning av relevante effektendepunkter.

DMPs konklusjon om helseøkonomisk modell

DMP vurderer at den innsendte helseøkonomiske modellen er godt egnet til å analysere sykdoms- og behandlingsforløpet, med hensikt å belyse kostnadseffektiviteten av enfortumabvedotin i kombinasjon med pembrolizumab sammenlignet med SoC for behandling av voksne pasienter med ikke-resekterbar eller metastatisk urotelial kreft som er kvalifisert for platinabasert kjemoterapi.

3.3 Pasientpopulasjon

3.3.1 Innsendt klinisk dokumentasjon

EV-302-studien inkluderte voksne pasienter med ikke-resekterbar lokalavansert eller metastatisk urotelialt karsinom som kvalifiserte for platina-basert kjemoterapi. Median alder var 69 år, tre av fire pasienter i studien var menn og hovedandelen av pasientene hadde metastatisk sykdom. Om lag halvparten av pasientene hadde ECOG[7] status 0 og den andre halvparten 1, mens kun noen få pasienter hadde ECOG status 2. Tabellen under viser pasientkarateristika for pasientene i EV-302.

Tabell 5 Pasientkarakteristika i EV-302 (Kilde: innsendt dokumentasjon, (1, 14))

	EV+P (n=442)	**kjemoterapi (n=444)**	**Total (n=886)**
Age			
Mean (SD)	67.9 (9.1)	68.0 (9.4)	67.9 (9 2)
Median age, years (range)	69.0 (37 – 87)	69.0 (22 – 91)	69.0 (22 – 91)
Age group, n (%)			
<65 years	144 (32.6)	135 (30.4)	279 (31.5)
65 to <75 years	196 (44.3)	201 (45.3)	397 (44.8)
≥75 years	102 (23.1)	108 (24.3)	210 (23 .7)
Male sex, n (%)	344 (77.8)	336 (75.7)	680 (76.7)
Geographic region, n (%)			
North America	103 (23.3)	85 (19.1)	188 (21.2)
Europe	172 (38.9)	197 (44.4)	369 (4 1.6)
Rest of world	167 (37.8)	162 (36.5)	329 (37.1)
Race, n (%)			
American Indian or Alaska Native	2 (0.5)	2 (0.5)	4 (0.5)
Asian	99 (22.4)	92 (20.7)	191 (21.6)
Black or African American	3 (0.7)	7 (1.6)	10 (1.1)
Native Hawaiian or Other Pacific Islander	0	1 (0.2)	1 (0.1)
White	308 (69.7)	290 (65.3)	598 (67.5)
Other/unknown	30 (3.4)	52 (5.9)	82 (9.3)
ECOG performance status, n (%)			
0	223 (50.5)	215 (48.4)	438 (49.4)
1	204 (46.2)	216 (48.6)	420 (47.4)
2	15 (3.4)	11 (2.5)	26 (2 .9)
Missing	0	2 (0.5)	2 (0.2)
Weight (kg)			
Mean (SD)	75.40 (17.29)	76.39 (18.37)	75.89 (17.84)

[7] ECOG: Et internasjonalt klassifikasjonssystem som beskriver pasientens funksjonsstatus. Funksjonsstatus graderes i en skala fra 0 til 5, der ECOG 0: «I stand til å utføre enhver normal aktivitet uten begrensning»; ECOG 1: «Ikke i stand til fysisk krevende aktivitet, men oppegående og i stand til å utføre lett arbeid»; ECOG 2: «Oppegående og i stand til all egenpleie, men ikke i stand til noe arbeid; oppe og i bevegelse mer enn 50 % av våken tid»; ECOG 3: «Bare i stand til begrenset egenpleie; bundet til seng eller stol mer enn 50 % av våken tid»; ECOG 4: «Helt hjelpetrengende; klarer ikke noen egenpleie; helt bundet til seng eller stol», og ECOG 5: «Død»

	EV+P (n=442)	kjemoterapi (n=444)	Total (n=886)
Median	75.00	74.10	74.80
Body surface area (m^2)			
Mean (SD)	1.87 (0.26)	1.88 (0.26)	1.88 (0 .26)
Median	1.88	1.87	1.87
BMI, n (%)			
<25	206 (46.6)	185 (41.7)	391 (441)
25 to <30	144 (32.6)	155 (34.9)	299 (33 .7)
≥30	89 (20.1)	101 (22.7)	190 (21.4)
Missing	3 (0.7)	3 (0.7)	6 (0.7)
Creatinine clearance, n (%)			
≥60 ml/min	249 (56.3)	257 (57.9)	506 (57.1)
<60 ml/min	193 (43.7)	187 (42.1)	380 (42.9)
No. of Bajorin risk factors, n (%)			
0	179 (40.5)	183 (41.2)	362 (40.9)
1	263 (59.5)	259 (58.3)	522 (58 9)
Disease status at randomization, n (%)			
Locally advanced	21 (4.8)	24 (5.4)	45 (5.1)
Metastatic	421 (95.2)	420 (94.6)	841 (94.9)
HbA1C, n (%)			
<5.7%	205 (46.4)	208 (46.8)	413 (46 6)
≥5.7 and <6.5%	155 (35.1)	140 (31.5)	295 (333)
≥6.5%	41 (9.3)	44 (9.9)	85 (9 .6)
Missing	41 (9.3)	52 (11.7)	93 (10.5)
Primary tumour location, n (%)			
Upper tract	135 (30.5)	104 (23.4)	239 (27.1)
Lower tract	305 (69.0)	339 (76.4)	644 (72.9)
Metastasis category, n (%)			
Visceral metastases	318 (71.9)	318 (71.6)	636 (71.8)
Lymph nodes only disease	103 (23.3)	104 (23.4)	207 (23.4)
Not applicable†	21 (4.8)	22 (5.0)	43 (4.9)
PD-L1 expression, n/total n (%)			
High, CPS ≥10	254/438 (58.0)	254/439 (57.9)	508/877 (57.9)
Low, CPS <10	184/438 (42.0)	185/439 (42.1)	369/877 (42.1)
Cisplatin eligibility status, n (%)			
Eligible	240 (54.3)	242 (54.5)	482 (54.4)
Ineligible	202 (45.7)	202 (45.5)	404 (45.6)

EV + P: enfortumabvedotin i kombinasjon med pembrolizumab, Plat + Gem: Gemcitabin i kombinasjon med cisplatin eller karboplatin, SD: standardavvik, BMI: kroppsmasseindeks, HbA1C: glykosylert hemoglobin (langtidsblodsukker), CPS: combined positive score (uttrykk av PD-L1 i tumor).

3.3.2 Innsendt helseøkonomisk modell

Pasientpopulasjonen i den helseøkonomiske modellen er basert på gjennomsnittsverdier for ITT-populasjonen i studien EV-302, som vist i Tabell 6.

Tabell 6. Pasientkarakteristika som inngår som variabler i den helseøkonomiske modellen.

Variabel	Inputvariabel	Kilde
Startalder (år)	67,90	Gjennomsnitt i ITT-populasjon i EV-302
Andel menn (%)	76,70	Totalfordeling i ITT-populasjon i EV-302
Kroppsvekt (kg)	75,89	Gjennomsnitt i ITT-populasjon i EV-302
Kroppsareal (m^2)	1,88	Gjennomsnitt i ITT-populasjon i EV-302

Startalder i modellen er knyttet til aldersjustering av nyttevektene til pasientene i modellen, og ligger til grunn ved beregning av alvorlighet i komparatorarmen. Kjønnsfordeling inngår i beregning av bakgrunnsmortalitet, som er basert på mortalitetsdata hentet fra SSB for 2023. Kroppsvekt og kroppsareal benyttes i beregning av legemiddelkostnadene.

3.3.3 Norsk klinisk praksis

Relevant pasientpopulasjon i denne metodevurderingen er voksne pasienter med ikke-resekterbar eller metastatisk urotelial kreft som er kvalifisert for platinabasert kjemoterapi, også omtalt som aktuell pasientpopulasjon. Behandling av disse pasientene i norsk klinisk praksis i dag er nærmere omtalt i Kap. 1.3 og Kap. 3.5.

3.3.4 DMPs vurdering

De medisinske fagekspertene vurderer pasientpopulasjonen i EV-302 som representativ for aktuelle pasienter i norsk klinisk praksis. De understreker at studien har sjeldent god ekstern validitet og at det er en fordel at det ble inkludert pasienter med glomerulær filtrasjonshastighet (GFR) helt ned mot 30 ml/min. Dette er pasienter som ikke er kvalifisert for behandling med cisplatin. Median alder ved diagnose av blærekreft er 74 år. Imidlertid er en stor andel av pasientene med avansert urotelial kreft ikke egnet for noen form for kreftrettet behandling og pasienter som kvalifiserer for platinabasert kjemoterapi vil med høy sannsynlighet være noe yngre enn pasientpopulasjonen som helhet. De medisinske fagekspertene vurderer at en median alder på 69 år, hvor om lag 24 % av pasientene er over 75 år, stemmer godt overens med pasientpopulasjonen som er aktuell for behandling med EV + P i norsk klinisk praksis.

Ifølge fagekspertene vil det imidlertid være en større andel pasienter med ECOG 2 som vil være aktuelle for behandling i klinisk praksis enn det som var inkludert i studien (kun 3 %). Eksklusjon av pasienter med ECOG ≥2 er i stor grad standard praksis i kliniske studier og forventes ikke å ha betydelig påvirkning på overførbarheten av studiepopulasjonen til norsk klinisk praksis. Videre var nesten 22 % av pasientene i EV-302 fra Asia, men fagekspertene vurderer at for denne krefttypen har dette liten betydning for overførbarheten av studiepopulasjonen til norsk setting.

Innspillene fra de medisinske fagekspertene tilsier at alder (median 69, gjennomsnitt 67,9) og gjennomsnittsvekt (75,9) for pasientene i EV-302, og i den helseøkonomiske modellen, i all hovedsak er representative for aktuell pasientpopulasjon i norsk klinisk praksis. DMP endrer dermed ikke disse variablene i analysen.

DMPs konklusjon om pasientpopulasjon
DMP vurderer at pasientpopulasjonen fra EV-302 i all hovedsak er overførbar til aktuell pasientpopulasjon i norsk klinisk praksis, og legger til grunn de samme pasientkarakteristika som Astellas i hovedanalysen.

3.4 Intervensjon

3.4.1 Innsendt dokumentasjon sett i sammenheng med norsk klinisk praksis

Det var 440 av de 442 pasientene som ble randomisert til intervensjonsarmen i EV-302 som fikk behandling med EV i kombinasjon med pembrolizumab. Tabellen under beskriver behandling med EV + P i EV-302 studien, i den helseøkonomiske modellen og forventet behandling i norsk klinisk praksis.

Tabell 7. Karakteristikker ved intervensjon; EV i kombinasjon med pembrolizumab (kilde: innsendt dokumentasjon og (14-16))

	Klinisk dokumentasjon	**Helseøkonomisk modell**	**Norsk klinisk praksis**
Dosering	EV 1,25 mg/kg på dag 1 og 8 i en 21-dagers syklus i kombinasjon med pembrolizumab 200 mg på dag 1 i en 21-dagers syklus.	EV 1,25 mg/kg på dag 1 og 8 i en 21-dagers syklus i kombinasjon med pembrolizumab 200 mg på dag 1 i en 21-dagers syklus.	Det antas at preparatene vil doseres i henhold til klinisk dokumentasjon og godkjente preparatomtaler.
Administrasjonsform	EV: intravenøs infusjon over 30 minutter. Pembrolizumab: intravenøs infusjon ca. 30 minutter etter EV.	Intravenøs infusjon over 30 minutter.	Preparatomtalen angir at pasienter bør gis pembrolizumab etter EV når det gis samme dag. Preparatene administreres som intravenøs infusjon over 30 minutter.
Behandlingsvarighet (ToT)	Inntil sykdomsprogresjon, uakseptabel toksisitet eller fullføring av maksimalt antall behandlingssykluser (pembrolizumab, 35 sykluser; EV, ikke fastsatt maksimum). Median ToT (måneder): - EV: [redacted] - Pembrolizumab: 8,46 måneder	EV: framskrevet data for tid på behandling (ToT) fra EV-302. Pembrolizumab: Kaplan-Meier (KM)-data direkte fra EV-302. Stopperegel etter 2 år for pembrolizumab. Modellert median ToT (måneder): - EV: 7,36 - Pembrolizumab: 8,51	EV antas brukt inntil sykdomsprogresjon eller uakseptabel toksisitet. Pembrolizumab antas brukt i inntil 2 år, eller til sykdomsprogresjon eller uakseptabel toksisitet.
Relativ doseintensitet (%)	EV: [redacted] Pembrolizumab: [redacted]	EV: [redacted] Pembrolizumab: [redacted]	Ukjent
Tidligere behandling	Ingen tidligere systemisk behandling for lokalavansert eller metastatisk sykdom. *	Ingen	Preparatomtalen angir at legemiddelkombinasjonen er indisert til førstelinjebehandling av aktuelle pasienter.
Påfølgende behandling	Ca. [redacted] % av totalpopulasjonen hadde fått påfølgende systemisk behandling ved siste datakutt. Majoriteten fikk platina-basert kjemoterapi. Et mindre antall pasienter fikk PD-1/ L1 hemmer og EV.	Progredierte pasienter får påfølgende behandling, basert på data fra EV-302. Det antas at ingen vil få EV da den ikke er innført til slik behandling i Norge.	Medisinske fagekspertер anslår at 40 til 50 % av pasienter som progredierer antas å være aktuelle for påfølgende behandling, hovedsakelig platinabasert kjemoterapi.

* Pasienter som fikk neoadjuvant kjemoterapi, eller pasienter som fikk adjuvant kjemoterapi etter cystektomi, ble inkludert i studien hvis tilbakevending var > 12 måneder etter avsluttet behandling.

3.4.2 Implementering av intervensjon i den helseøkonomiske modellen

Ved datakutt 08.08.2024 var 54 av 440 pasienter i intervensjonsarmen (12,2 %) fortsatt på behandling med EV og pembrolizumab, mens de resterende 386 pasientene (87,3 %) hadde avsluttet behandlingen. De viktigste årsakene for seponering av behandlingen var sykdomsprogresjon (40,5 %) og uønskede medisinske hendelser (26,7 %).

Tabell 8 viser hvilke undersøkelser Astellas har gjort for å støtte opp sine valg for framskrivning av behandlingsvarighet (tid på behandling, ToT) for EV utover den observerte studieperioden. ToT-kurven er begrenset av PFS-kurven, slik at andelen pasienter som mottar behandling ikke overstiger andelen progresjonsfrie pasienter i live. For pembrolizumab benyttes KM-data direkte fra EV-302 og det er lagt inn en stopperegel etter 2 år.

Tabell 8. Framskrivning av behandlingsvarighet av EV i Astellas sin grunnanalyse (kilde: innsendt dokumentasjon).

Astellas sin analyse	
Grunnanalyse	Modellert uavhengig med fullparametrisering av KM-data ved bruk av loglogistisk funksjon for EV.
Kurvevalg basert på:	
Proporsjonal hasard (PH)	Testing av proporsjonal hasard-antagelsen gjennom log-kumulativt hasardplott. Plottet er vist i Appendiks 2. Testing gjennom Schoenfeld residualplott er ikke utført og/eller levert.
Accelerated failure time (AFT)	Testing ikke utført og/eller levert.
Vurdering av ekstrapolering	AIC, BIC og visuell inspeksjon ga grunnlag for kurvevalg, se Appendiks 2.

Astellas har valgt å fremskrive ToT for EV og pembrolizumab hver for seg for å bedre reflektere de ulike behandlingsvarighetene for disse to. Utvalgt framskrivningskurve for EV fører til at det etter år 5 i modellen er 3 % av pasientene som fortsatt er på behandling med EV (se i Tabell 9).

Tabell 9. Andel pasienter på behandling med EV og pembrolizumab ved ulike tidspunkter og fram til år 10 i modellen (Kilde: innsendt modell).

	Andel pasienter på behandling med	
Tidspunkt	**Enfortumabvedotin (EV)**	**Pembrolizumab**
6 måneder	58 %	64 %
1 år	31 %	40 %
2 år	13 %	23 %
3 år	7 %	0 %
5 år	3 %	0 %
10 år	1 %	0 %

Påfølgende behandling

Fordeling og behandlingslengde av påfølgende behandling i den helseøkonomiske modellen er basert på data fra EV-302 studien (se i Kapittel 3.7.2 for modellering av relevante kostnader). Dataene benyttes for å beregne en gjennomsnittskostnad for påfølgende behandling, omregnet til ukentlig kostnad som påløper per modellsyklus for pasientene som befinner seg i helsetilstanden «etter progresjon».

3.4.3 DMPs vurdering

I EV-302 fikk pasientene pembrolizumab 200 mg intravenøst hver 3. uke. Ifølge preparatomtalen er også doseringsregimet på 400 mg hver 6. uke et aktuelt alternativ, da det ikke er påvist klinisk signifikante forskjeller i effekt eller sikkerhet blant de to doseringsregimene. De medisinske fagekspertene oppgir at initialt vil aktuelle pasienter behandles med 3-ukers doseringsregimet for pembrolizumab og at 6-ukers dosering kan vurderes på et senere tidspunkt ved god toleranse og/ eller etter seponering av EV. Det er usikkert hvordan dette vil praktiseres i klinisk praksis, men dersom 6-ukers doseringsregimet benyttes vil dette kunne bety noe mindre kostnader knyttet til administrasjoner av pembrolizumab. Videre har Astellas lagt inn en stoppregel i modellen etter 2 år for pembrolizumab, som i studien EV-302. Dette er standard praksis for pembrolizumab ved ulike indikasjoner. De medisinske fagekspertene oppgir at det forventes at maksimal behandlingslengde for pembrolizumab i EV-302 også vil gjelde i norsk klinisk praksis. DMP godtar 3-ukers dosering av pembrolizumab i modellen samt behandlingsstopp av pembrolizumab etter 2 år. Begge er i tråd med klinisk dokumentasjon og innspill fra de medisinske fagekspertene.

Pasientene i studien fikk i tillegg til pembrolizumab EV 1,25 mg/kg kroppsvekt på dag 1 og 8 i en 21-dagers syklus. Dersom EV gis som monoterapi, noe som kan være aktuelt etter seponering av pembrolizumab, er det anbefalt i preparatomtalen hyppigere administrasjoner; 1,25 mg/kg kroppsvekt på dag 1, 8 og 15 av en 28-dagers syklus. De medisinske fagekspertene oppgir derimot at en slik endring trolig ikke er aktuell i klinisk praksis, og er heller ikke noe som ble praktisert i studien. Dessuten oppgir fagekspertene at det vil være fokus på å redusere bruken av og seponere behandling med EV over tid, da det er en form for kjemoterapi. I EV-302 hadde halvparten av pasientene seponert EV ved 7 måneder og majoriteten av pasientene (ca. 76 %) hadde avsluttet behandling med EV ett år etter oppstart på behandling. Eventuelt bruk av monoterapiregimet vil gjelde svært få pasienter, og vurderes derfor å være av liten betydning for analysen. DMP godtar dosering og relativ doseintensitet av EV i modellen.

Modellering av behandlingsvarighet for EV + pembrolizumab

Visuell inspeksjon tilsier at modellert behandlingsvarighet for EV passer relativt godt med observert behandlingsvarighet fra EV-302. Videre fører utvalgt parametrisering av ToT for EV til at andel pasienter på behandling med EV ved år 2 stemmer godt overens med data fra nyeste datakutt. Ved år 5 og 10 legger Astellas imidlertid til grunn at det fortsatt vil være noen få pasienter (henholdsvis 7 og 3 % i modell) på behandling med EV. Dette anses som lite klinisk plausibelt, basert på innspill fra de medisinske fagekspertene. DMP velger å framskrive behandlingsvarighet av EV med generalisert gamma funksjon med en median ToT på ca. 7,4 måneder. I DMPs hovedanalyse er det da fortsatt 6 % av pasientene på behandling med EV ved år 3, og år 5 er det kun 1 %. Dette fører til at IKER reduseres med ca. 120 000 NOK.

Behandlingsvarighet for pembrolizumab er modellert etter KM-data. Dette er positivt. DMP legger til grunn det samme som Astellas i sin hovedanalyse for pembrolizumab.

Påfølgende behandling

Medisinske fageksperter anslår at andelen pasienter i klinisk praksis som vil motta påfølgende behandling ved progresjon etter behandling med EV + pembrolizumab kan forventes å være omtrent 40 %, og at de aller fleste vil tilbys gemcitabin i kombinasjon med cisplatin/ karboplatin. I studien fikk en tilsvarende andel av hele populasjonen påfølgende behandling, basert på data fra siste datakutt. Majoriteten av pasientene fikk platinabasert kjemoterapi og noen få ble behandlet med pembrolizumab i andre linje.

I modellen inkluderes kun påfølgende behandling brukt av mer enn 3 % av pasientene i studien og påfølgende behandling i andre og senere linjer er slått sammen for å beregne en gjennomsnittskostnad. I studien var det noen pasienter som fikk EV som påfølgende behandling. EV er ikke innført i Norge til bruk i andre og senere linjer, og Astellas har derfor re-distribuert pasientene som fikk EV til å motta andre

behandlinger i modellen. DMP godtar dette. Selv om det medfører at andelene i studien og innsendt modell ikke er helt i samsvar med hverandre og med effektdataene, vil de bedre reflektere norsk klinisk praksis. Påfølgende behandling er videre ikke en driver for analysens resultat. DMP legger til grunn det samme som Astellas i sin hovedanalyse for påfølgende behandling.

DMPs konklusjon om intervensjon
DMP legger til grunn det samme som Astellas i sin hovedanalyse, men endrer modellering av behandlingsvarighet for EV til generalisert gamma, som best reflekterer forventet andel pasienter på behandling med EV i norsk klinisk praksis over tid.

3.5 Komparator

3.5.1 Innsendt dokumentasjon sett i sammenheng med norsk klinisk praksis

Som tidligere nevnt er platinabasert kjemoterapi; gemcitabin i kombinasjon med enten cisplatin eller karboplatin, etterfulgt av avelumab vedlikeholdsbehandling den mest relevante komparatoren for metodevurderingen.

Av de 444 pasientene som ble randomisert til komparatorarmen i EV-302 studien fikk 433 behandling med platinabasert kjemoterapi. Vedlikeholdsbehandling med avelumab var definert i EV-302 som påfølgende behandling, hvor 30,4 % av pasientene fikk avelumab etter fullført kjemoterapi-behandling i komparatorarmen.

Tabellen under beskriver behandling med komparator i EV-302 studien, i den helseøkonomiske modellen og dagens behandling i norsk klinisk praksis.

Tabell 10. Karakteristikker ved komparator (Kilde: innsendt dokumentasjon, EPAR og preparatomtale)

	Klinisk dokumentasjon	**Helseøkonomisk modell**	**Norsk klinisk praksis***
Dosering	*Platinabasert kjemoterapi:* Gemcitabin 1000 mg/m^2 administrert på dag 1 og 8 av en 21-dagers syklus med cisplatin 70 mg/m^2 eller karboplatin (AUC = 4,5 eller 5 mg/ml/min i henhold til lokale retningslinjer) administrert på dag 1 av en 21-dagers syklus. *Avelumab vedlikeholdsbehandling* (en del av påfølgende behandling i studien): 800 mg over 1 time hver 2. uke frem til sykdomsprogresjon eller uakseptabel toksisitet. Etter fullført kjemoterapi-fikk 30,4 % av pasientene avelumab.	*Platinabasert kjemoterapi*: Gemcitabin 1000 mg/ m^2 på dag 1 og 8 av behandlingssyklusen (21 dager), i kombinasjon med cisplatin 70 mg/m^2 eller karboplatin 450 mg på dag 1 hver 3. uke. *Avelumab vedlikeholdsbehandling (*for pasienter uten progresjon*):* 800 mg over 1 time hver 2. uke frem til sykdomsprogresjon eller uakseptabel toksisitet. Etter fullført kjemoterapi-får 30,4 % av pasientene avelumab.	*Platinabasert kjemoterapi*: Anbefalt dosering iht. handlingsprogrammet er gemcitabin 1000 mg/ m^2 på dag 1 og 8 i kombinasjon med cisplatin 70 mg/m^2 på dag 2 eller karboplatin AUC 4,5 på dag 1 av en 21-dagers syklus. *Avelumab vedlikeholdsbehandling:* 800 mg over 1 time hver 2. uke frem til sykdomsprogresjon eller uakseptabel toksisitet. Medisinske fageksperter anslår at 70 % av norske pasienter mottar avelumab vedlikeholdsbehandling etter fullført kjemoterapi-behandling

	Klinisk dokumentasjon	Helseøkonomisk modell	Norsk klinisk praksis*
Administrasjonsform	Intravenøs infusjon	*Gemcitabin*: 30-minutters intravenøs infusjon *Cisplatin/ Karboplatin*: intravenøs infusjon i løpet av minst en 1 time *Avelumab*: intravenøs infusjon i løpet av en 1 time	Intravenøs infusjon
Behandlingsvarighet	*Platinabasert kjemoterapi:* 4,14 måneder (median) *Avelumab:* Median [redacted] måneder i EV-302	*Platinabasert kjemoterapi*: 4,14 måneder (median), basert på KM-estimater i EV-302. *Avelumab*: Framskrevet behandlingsvarighet på [redacted] måneder (median).	*Platinabasert kjemoterapi*: 4 – 6 sykluser (6 sykluser er 4,14 mnd.) *Avelumab*: Medisinske fageksperter anslår median behandlingsvarighet på ca. 6 måneder, med maksimal varighet på 2 år som med andre immunsjekkpunkts-hemmere.
Relativ doseintensitet (%)	*Platinabasert kjemoterapi:* - Gemcitabin: [redacted] - Cisplatin: [redacted] - Karboplatin: ikke oppgitt *Avelumab:* ikke oppgitt	*Platinabasert kjemoterapi:* - Gemcitabin: [redacted] - Cisplatin: [redacted] - Karboplatin:100 (antagelse) *Avelumab*: 95 (17)	*Platinabasert kjemoterapi:* Antas lik som i EV-302 *Avelumab*: JAVELIN-studien
Tidligere behandling	Ingen tidligere systemisk behandling for lokalavansert eller metastatisk sykdom. **	Ingen	Ingen, iht. klinisk dokumentasjon og godkjent indikasjonsordlyd.
Påfølgende behandling	Ved siste datakutt var det ca. [redacted] % av totalpopulasjonen som hadde fått påfølgende systemisk behandling, inkludert vedlikeholdsbehandling med avelumab. Hovedandelen fikk en PD-(L)1-hemmer ([redacted] % som vedlikeholdsbehandling og [redacted] % som etterfølgende behandling), mens et mindre antall pasienter fikk kjemoterapi.	Progredierte pasienter får påfølgende behandling, basert på data fra EV-302.	PD-(L)1-hemmer for pasienter som ikke har mottatt avelumab. Kjemoterapi (platinabasert kjemoterapi, et taksan eller vinflunin) når immunterapi ikke kan gis.

* Nivolumab i kombinasjon med gemcitabin + cisplatin etterfulgt av nivolumab vedlikeholdsbehandling ble innført i august i 2024, og er ifølge medisinske fageksperter den mest relevante komparatoren for pasienter som er egnet for cisplatin. Det finnes imidlertid ingen kliniske studier som direkte sammenligner denne kombinasjonsbehandlingen med EV + P.

** Pasienter som fikk neoadjuvant kjemoterapi, eller pasienter som fikk adjuvant kjemoterapi etter cystektomi, ble inkludert i studien hvis tilbakevending var > 12 måneder etter avsluttet behandling.

3.5.2 Implementering av komparator(er) i den helseøkonomiske modellen

Pasientene i komparatorarmen i EV-302 fikk kjemoterapi inntil sykdomsprogresjon, uakseptabel toksisitet eller fullføring av maksimalt 6 behandlingssykluser. Ved datakutt 08.08.2023 var ingen av pasientene fortsatt på kjemoterapi, da alle pasienter hadde avsluttet behandlingen, hovedsakelig på grunn av fullført behandling (55 %), sykdomsprogresjon (16 %) eller uønskede medisinske hendelser (14 %) (14). For kjemoterapi i komparatorarmen i modellen bruker dermed Astellas median behandlingsvarighet på 4,14 måneder direkte fra EV-302 studien. Tabell 11 viser hvilke undersøkelser Astellas har gjort for å støtte opp om sine valg for framskrivning av behandlingsvarighet (tid på behandling, ToT) for vedlikeholdsbehandling med avelumab hos ikke-progredierte pasienter utover den observerte studieperioden.

Tabell 11. Framskrivning av behandlingsvarighet av avelumab i Astellas sin grunnanalyse (kilde: innsendt dokumentasjon).

Astellas sin analyse	
Grunnanalyse	Modellert uavhengig med fullparametrisering av KM-data ved bruk av lognormal funksjon.
Kurvevalg basert på:	
Proporsjonal hasard (PH)	Testing av proporsjonal hasard-antagelsen gjennom log-kumulativt hasardplott. Plottet er vist i Appendiks 2. Testing gjennom Schoenfeld residualplott er ikke utført og/ levert.
Accelerated failure time (AFT)	Testing ikke utført og/ levert.
Vurdering av ekstrapolering	AIC, BIC og visuell inspeksjon ga grunnlag for kurvevalg, se Appendiks 2. Klinisk plausibilitet (etter samtale med norske klinikere) ikke spesifikt omtalt i innsendt dokumentasjon, men antatt som vurdert.

Utvalgt framskrivningskurve for avelumab fører til at det etter år 5 i modellen er 15 % av pasientene som fortsatt står på vedlikeholdsbehandling med avelumab.

Tabell 12. Andel progresjonsfrie pasienter på vedlikeholdsbehandling med avelumab ved ulike tidspunkter og fram til år 5 i modellen, framskrevet med ulike funksjoner. Astellas har valgt lognormal funksjon. (Kilde: innsendt modell).

Tidspunkt (år)	**Andel pasienter på vedlikeholdsbehandling med avelumab (%)**						
	Lognormal	**Loglogistisk**	**Gompertz**	**Exponentiell**	**Weibull**	**Gamma**	**Gen. gamma**
1	40	38	36	43	41	43	40
1,5	33	30	32	28	32	33	33
2	28	26	31	18	26	26	29
3	22	20	30	8	18	16	23
5	15	14	30	1	10	7	17

Påfølgende behandling

Fordeling og behandlingslengde av påfølgende behandling i den helseøkonomiske modellen er basert på data fra EV-302 studien (se i Kap. 3.7.2 for modellering av relevante kostnader). Dataene benyttes for å beregne en gjennomsnittskostnad for påfølgende behandling, som modelleres videre likt intervensjonsarmen.

3.5.3 DMPs vurdering

Platinabasert kjemoterapi

I EV-302 var det 54 % av pasientene som var egnet for cisplatin, mens 46 % var uegnet. Dette stemmer godt overens med norsk klinisk praksis, da de medisinske fagekspertene har spilt inn at om lag halvparten av pasientene i dag får cisplatin i kombinasjon med gemcitabin, mens halvparten får karboplatin i kombinasjon med gemcitabin. Dosering og behandlingsvarighet av de to kjemoterapiregimene er hentet fra EV-302 studien, og reflekterer også norsk klinisk praksis. DMP godtar modelleringen av kjemoterapi.

Nivolumab i kombinasjon med cisplatin og gemcitabin etterfulgt av nivolumab vedlikeholdsbehandling ble innført av Beslutningsforum for nye metoder 26.08.2024 som et alternativ til cisplatin og gemcitabin etterfulgt av avelumab vedlikeholdsbehandling, for de om lag 50 % av pasientene som er egnet for cisplatin. Medisinske fageksperter vurderer dette som den mest relevante komparatoren for pasienter som er egnet for cisplatin. Det finnes imidlertid ingen studier som sammenligner denne kombinasjonsbehandlingen med EV + P og internasjonale retningslinjer likestiller gemcitabin og cisplatin i kombinasjon med nivolumab med gemcitabin og cisplatin etterfulgt av avelumab (13). Videre er kombinasjonsbehandlingen med nivolumab innført gjennom PD-(L)1-ordningen[8] uten en vurdering av kostnadseffektivitet for denne indikasjonen. DMP har derfor valgt en pragmatisk tilnærming ved å beholde gemcitabin og cisplatin etterfulgt av avelumab som komparator for hele pasientpopulasjonen. Dette skyldes at DMP kun kan justere for kostnader, ikke for forskjeller i effekt. DMP bemerker imidlertid at kostnadene i komparatorarmen kan være noe underestimert sammenlignet med norsk klinisk praksis.

Avelumab vedlikeholdsbehandling:

Avelumab vedlikeholdsbehandling var definert som en del av påfølgende behandling i studien og ble inkludert i protokollen først en tid etter oppstart av studien. Behandlingen ble kun administrert dersom tilgjengelig ved studiestedet og forutsatt at pasienten ble vurdert som egnet av utprøver. Ca. 30 % av pasientene i komparatorarmen (135/ 441) fikk avelumab etter fullført kjemoterapi-behandling, mens [redacted] % egentlig kvalifiserte for behandling (basert på post-hoc data fra Astellas). De rekrutterte medisinske fagekspertene anslår at om lag 70 % av pasientene som starter platinabasert kjemoterapi får avelumab vedlikeholdsbehandling i norsk klinisk praksis i dag. Dette kan bety at under halvparten av pasientene som ellers ville kvalifisere for vedlikeholdsbehandling i norsk klinisk praksis, faktisk mottok avelumab i studien. Dette kompliserer overførbarhet av effektdata i komparatorarmen til en norsk setting (se Kap 3.6), og fører samtidig til en underestimering av tilknyttede legemiddelkostnader sammenlignet med norsk klinisk praksis (se Kap 3.7.1). Anslaget på 70 % er ikke basert på registerdata og er noe usikkert. Astellas viser til RWE fra USA og Europa som tilsier at ca. 13 – 37 % av pasienter som mottar kjemoterapi-behandling i 1L fortsetter med avelumab vedlikeholdsbehandling. I februar 2025 ble det derimot presentert en real-world studie i ASCO GU 2025 som viser at avelumab vedlikeholdsbehandling ble gitt til 61 % av pasientene som ble behandlet med karboplatin-basert kjemoterapi og 65 % av de som mottok cisplatin-basert kjemoterapi (18). DMP har ikke funnet relevante data for Norge.

DMP velger å ikke endre andel pasienter som får avelumab i modellen (30 %) med hensyn til intern validitet og samsvar med kliniske data. På forespørsel fra DMP, har Astellas inkludert en funksjon i modellen for å utforske ulike opptak av avelumab der både effekt og kostnader vektes tilsvarende. Funksjonen baseres på data fra en post-hoc-analyse, og dens resultater bør tolkes med forsiktighet. Ved bruk av funksjonen og samtidig endring av andelen pasienter på avelumab til [redacted] % (tilsvarende totalt antall pasienter egnet for avelumab i studien), øker IKER med ca. 172 000 NOK (Kap.4.1.3).

[8] Nye metoder har etablert en ordning for forenklet prosess for PD-(L)1- legemidler. En ordning hvor legemidler av typen PD-(L)1-hemmere, en type immunterapi som brukes til behandling av kreftsykdommer, kan behandles i en forenklet prosess i Nye metoder uten metodevurdering. Se: https://www.nyemetoder.no/om-systemet/ordninger-for-forenkling/#pd-l1-ordningen.

I metodevurderingen[9] av avelumab som vedlikeholdsbehandling står det videre følgende:

> *«Norske kliniske eksperter mener at pasienter som blir behandlet med avelumab hovedsakelig vil behandles i inntil 24 måneder, men at en eventuell seponering kan forekomme tidligere etter en totalvurdering av pasientens allmenntilstand, pasientpreferanser, og reisevei grunnet den hyppige behandlingsfrekvensen (intravenøs behandling hver 2 uke)».*

De medisinske fagekspertene rekruttert til saken er enige i at dette fortsatt gjelder i norsk klinisk praksis i dag. Medisinske fageksperter oppgir at de i all hovedsak ikke vil gi avelumab ut over 2 år. Fagekspertene anslår at ca. 30 % av pasientene behandles i mer enn ett år og rundt 20 % i mer enn 1,5 år. Dette støttes også av langtidsdata fra JAVELIN-studien hvor 19,5 % av pasientene ble behandlet med avelumab ≥ 2 år (19). De supplerer videre med at veldig få, om noen, pasienter behandles i mer enn 2 år i Norge, og at ingen behandles i 5 år. En median behandlingsvarighet rundt 6 måneder anses dermed som rimelig.

DMP vurderer at Astellas har overestimert behandlingsvarigheten for avelumab, og dermed legemiddelkostnadene i komparatorarmen i analysen i forhold til norsk klinisk praksis. Basert på tilbakemelding fra de medisinske fagekspertene velger DMP å implementere en stoppregel for avelumab behandling etter 2 år i den helseøkonomiske modellen (som for pembrolizumab). Dette medfører en økning i IKER på nesten 400 000 NOK. Behandlingsvarigheten av avelumab utover studieperioden i innsendt analyse er modellert med lognormal funksjon, som ifølge Astellas har god statistisk og visuell tilpasning til KM-dataene fra EV-302. Ettersom behandlingen i modellen stoppes ved 2 år, har valget av framskrivningskurv for ToT lite betydning for analysens resultat. DMP vurderer at ToT-estimatene fram til år 2 (28 % år 1,5 og 18 % år 2) med eksponentiell funksjon er nærmere innspill til medisinske fagekspertene.

Påfølgende behandling:
Påfølgende behandling i innsendt modell anses som ganske representativt for tilsvarende behandling i norsk klinisk praksis. Videre ser DMP at påfølgende behandling, slik den er modellert, ikke er av vesentlig betydning for analysens resultat. DMP legger til grunn det samme som Astellas i sin hovedanalyse for påfølgende behandling. Avelumab vedlikeholdsbehandling er definert som en del av førstelinjebehandlingen i klinisk praksis og i modellen, og er ikke inkludert som en del av påfølgende behandling.

DMPs konklusjon om komparator
DMP legger til grunn det samme som Astellas, men endrer framskrivning for avelumab behandlingsvarighet til eksponentiell, og legger inn en stoppregel etter 24 mnd., i tråd med norsk klinisk praksis.

I EV-302 mottok bare 30 % av pasientene behandling med avelumab, til tross for at over dobbelt så mange kvalifiserte for behandlingen. Til sammenligning anslås det at 70 % får behandlingen i norsk klinisk praksis. Det kan derfor ikke utelukkes at effektstørrelsen og legemiddelkostnadene i komparatorarmen (se henholdsvis effekt- og kostnadskapittel) kan være underestimert i analysen sammenlignet med norsk klinisk praksis. DMP belyser denne usikkerheten i Scenario 2 i Kap. 4.1.3. Scenarioanalysen baseres på post-hoc data og bør tolkes med forsiktighet.

[9] id2020_083_avelumab_bavencio_-monoterapi-for-forstelinje--vedlikeholdsbeh.-av-urotelkarsinom---hurtig-metodevurdering---offentlig-versjon.pdf

3.6 Kliniske utfallsmål

Relativ effekt, sikkerhet og helserelatert livskvalitet i den helseøkonomiske modellen for EV + P sammenlignet med platina-basert kjemoterapi, etterfulgt av avelumab vedlikeholdsbehandling, er basert på resultater for ITT-populasjon fra EV-302. Studien er presentert i Kapittel 2.

3.6.1 Relativ effekt

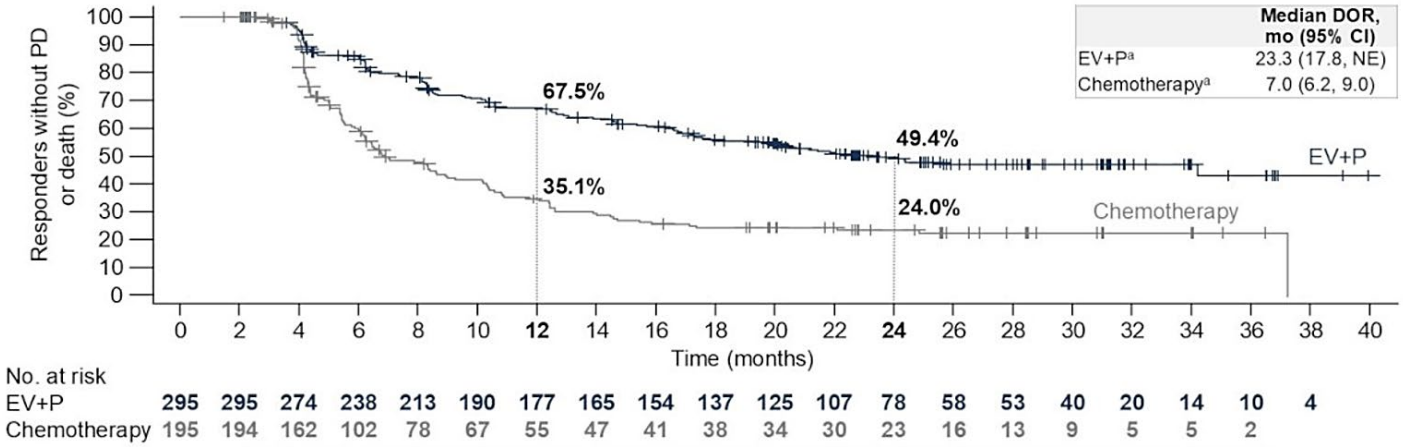
Siste datakutt for analysen av effektdata var 08.08.2024. Median oppfølgingstid var da 29,1 måneder. Det var en signifikant høyere andel av pasientene i EV + pembrolizumab-armen som responderte på behandlingen og andelen med komplett respons var doblet i EV + pembrolizumab-armen sammenlignet med kjemoterapi-armen. Ved siste datakutt var median responsvarighet 23 mnd. for pasienter behandlet med EV + pembrolizumab og 7 mnd. for pasientene i kjemoterapi-armen. Resultater fra EV-302 (første og andre datakutt) for responsrater og responsvarighet er presentert i tabellen under.

Tabell 13. Responsrater og responsvarighet fra EV-302 (Kilde: innsendt dokumentasjon, (20))

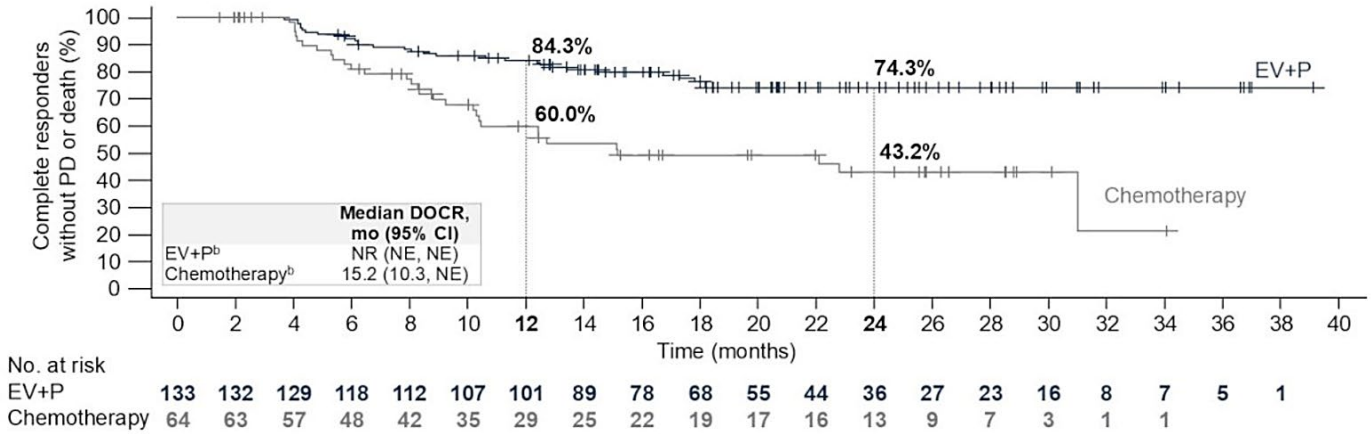
	DCO 08.08.2024		**DCO 08.08.2023**	
	EV + P (n=442)	**Kjemoterapi (n=444)**	**EV + P (n=442)**	**Kjemoterapi (n=444)**
Objektiv responsrate (ORR) (%) (95 % KI)	67,5 (62,9 – 71,9)	44,2 (39,5 – 49,0)	67,7 (63,1 – 72,1)	44,4 (39,7 – 49,2)
Komplett respons (CR)	30,4	14,5	29,1	12,5
Delvis respons (PR)	37,1	29,7	38,7	32,0
Stabil sykdom (SD)	19,0	33,8	18,8	33,8
Median responsvarighet (mnd.), (95 % KI)	23,3 (17,8 – NE)	7,0 (6,2 – 9,0)	NR (20,2 – NE)	7,0 (6,2 – 10,2)

DCO – datakutt, EV + P - Enfortumabvedotin + Pembrolizumab, kjemoterapi; gemcitabin i kombinasjon med enten cisplatin eller karboplatin, KI - konfidensintervall

Figurene under viser Kaplan-Meier (KM)-kurver for responsvarighet for alle som fikk respons (Figur 3) og de pasientene som fikk komplett respons (Figur 4).



Figur 3.KM-kurve for responsvarighet fra EV-302, datakutt 08.08.2024 (20)



Figur 4.KM-kurve for responsvarighet for undergruppen som fikk komplett respons fra EV-302, datakutt 08.08.2024 (20)

I den helseøkonomiske modellen inngår følgende utfallsmål for relativ effekt:

- Progresjonsfri overlevelse (PFS)
- Totaloverlevelse (OS)

Sammenhengen mellom relativ effekt i klinisk dokumentasjon og modellert relativ effekt i helseøkonomisk modell er beskrevet og vurdert for hvert av utfallsmålene under.

I opprinnelig innsendt dokumentasjon vurdert av DMP var kun det første datakuttet fra EV-302 presentert. DMP mottok imidlertid den 03.12.2024 effekt- og sikkerhetsdata fra det nyeste datakuttet (08.08.2024) og 24.01.2025 mottok DMP en oppdatert helseøkonomisk modell med data fra det nyeste datakuttet implementert. DMP har presentert effektdata for PFS og OS fra begge datakutt i avsnittene under.

3.6.1.1 Progresjonsfri overlevelse (PFS)

Innsendt klinisk dokumentasjon

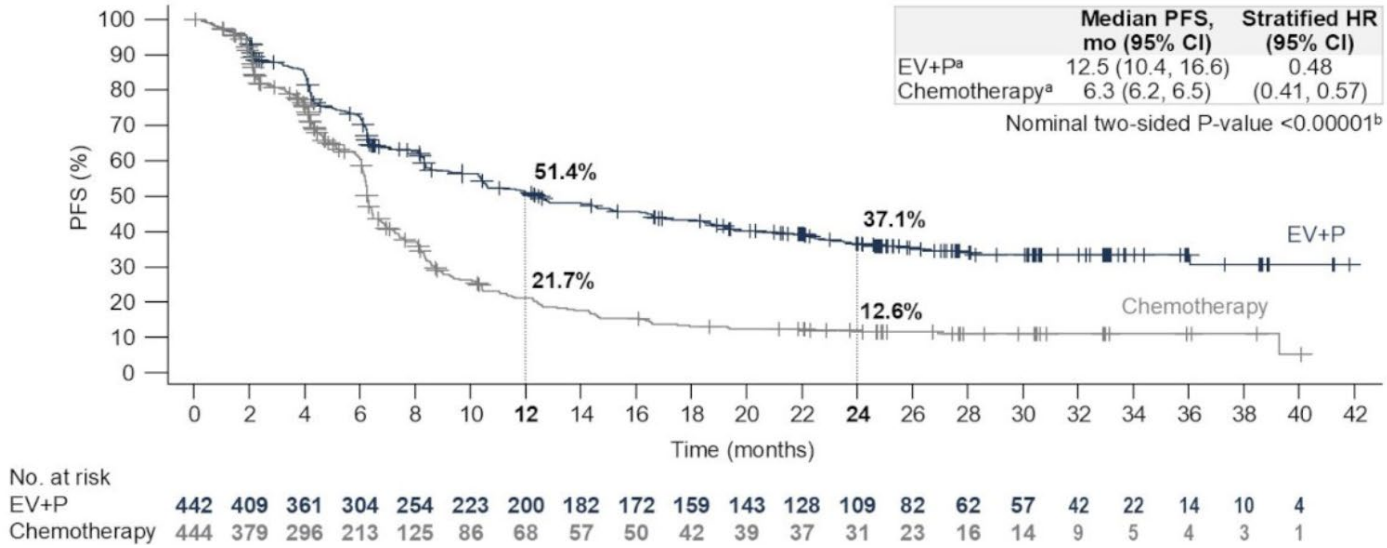
Ved datakutt 08.08.2024, hadde 59,2 % av pasientene i EV + P-armen og 71,4 % av pasientene i kontroll-armen hatt en PFS-hendelse, etter en median oppfølgingstid på 29,1 måneder. Median progresjonsfri overlevelse var 12,5 måneder (95 % KI: 10,4 – 16,6) i EV + P-armen og 6,3 måneder (95 % KI: 6,2 – 6,5) i kontroll-armen med en hasardratio (HR) på 0,48 (95 % KI: 0,41 – 0,57, p<0,00001).

Tabell 14. PFS resultater fra EV-302 (kilde: innsendt dokumentasjon, (20))

	DCO 08.08.2024		DCO 08.08.2023	
	EV + P (n = 442)	Kjemoterapi (n = 444)	EV + P (n = 442)	Kjemoterapi (n = 444)
Antall (%) pasienter med hendelser	262 (59,2)	317 (71,4)	223 (50,5)	307 (69,1)
Median i måneder (95 % KI)	12,5 (10,4 – 16,6)	6,3 (6,2 – 6,5)	12,5 (10,4 – 16,6)	6,3 (6,2 – 6,5)
Hasard ratio (95% KI), tosidig p-verdi	0,481 (0,41 – 0,57), <0,00001		0,450 (0,377 – 0,538), <0,00001	

DCO – datakutt, EV + P - Enfortumabvedotin + Pembrolizumab, kjemoterapi; gemcitabin i kombinasjon med enten cisplatin eller karboplatin, KI - konfidensintervall

Kaplan-Meier (KM)-kurver for PFS er vist i figuren under.



Figur 5. KM-kurver for PFS fra EV-302, datakutt 08.08.2024 (20)

Subgruppeanalyser viser at effekten av EV + P på PFS er statistisk signifikant bedre enn kjemoterapi for alle subgrupper.

Implementering av PFS i helseøkonomisk modell

Tabell 15 viser hvilke undersøkelser Astellas har gjort for å støtte opp om sine valg for framskrivning av PFS utover den observerte studieperioden. Oversikt over mulige kurvevalg er tilgjengelig i Appendiks 2.

Tabell 15. Framskrivning av PFS i Astellas sin grunnanalyse (kilde: innsendt dokumentasjon).

Astellas sin analyse	
Grunnanalyse	Antakelse om proporsjonal hasard (PH) vurdert å ikke være oppfylt. Behandlingsarmer modellert uavhengig av hverandre ved fullparametrisering av KM-data ved bruk av: - generalisert gamma for intervensjonsarmen og - loglogistisk funksjon for komparatorarmen.
Kurvevalg basert på:	
Proporsjonal hasard (PH)	Testing av proporsjonal hasard-antagelsen gjennom visuell inspeksjon av log-kumulativt hasardplott. Plottene er vist i Appendiks 2. Testing gjennom Schoenfeld residualplott er ikke utført og/eller levert.
Accelerated failure time (AFT)	Testing av om accelerated failure time (AFT) modell er ikke utført.
Vurdering av ekstrapolering	AIC, BIC og visuell inspeksjon ga grunnlag for kurvevalg, se Appendiks 2. Klinisk plausibilitet (etter samtale med norske klinikere) ikke spesifikt omtalt i innsendt dokumentasjon.

I figuren under vises framskrivningen av PFS for begge behandlingsarmer i opptil år 15 (180 måneder) i modellen.

Figur 6. Andel pasienter progresjonsfrie og i live over tid i måneder i intervensjons- og komparatorarmen i innsendt modell. DMP legger til grunn samme framskrivning av PFS i egen hovedanalyse.

DMPs vurdering

Klinisk dokumentasjon

Medisinske fageksperter vurderer at EV-302-studien representerer et sjeldent stort fremskritt innenfor behandlingen av urotelialt karsinom. De fremhever en dobling av progresjonsfri overlevelse (PFS) og at forskjellen mellom behandlingsarmene ser ut til å være relativt stabil over tid. Data fra det nyeste datakuttet viser ingen endring i median PFS for noen av armene, da median allerede var nådd ved forrige datakutt. Dataene indikerer imidlertid et platå i PFS-kurven for begge armene. Andelen pasienter med en PFS-hendelse økte fra 50 % til 59 % i EV + P-armen og fra 69 % til 71 % i kontroll-armen mellom første og andre datakutt (henholdsvis 17 og 29 måneders median oppfølging). En medisinsk fagekspert oppnevnt til saken vurderer at få pasienter får tilbakefall etter tre år, noe som kan støtte teorien om et platå i PFS-kurven.

De medisinske fagekspertene har videre opplyst at de fleste pasienter som kvalifiserer for avelumab-behandling, vil få denne behandlingen i norsk klinisk praksis. Fagekspertene anslår at opp mot 70 % av norske pasienter mottar avelumab. Til sammenligning fikk bare 30 % av pasientene i EV-302-studien avelumab. Dette utgjør omtrent halvparten av pasientene som faktisk kvalifiserte for avelumab-behandling i studien. Dette kan tyde på at komparatorarmen i EV-302-studien var noe underbehandlet sammenlignet med hva som er vanlig i Norge. DMP vurderer derfor at det er noe usikkerhet knyttet til overførbarhet av den relative effekten observert i studien til norsk klinisk praksis. Denne usikkerheten skyldes hovedsakelig andelen pasienter i kjemoterapi-armen som fikk avelumab som vedlikeholdsbehandling. DMP belyser i en scenarioanalyse effekten av å vekte andelen avelumab opp til 64 % (for både effekt og kostnader) i analysen, for å bedre reflektere norsk klinisk praksis (se Scenario 2 i Kap. 4.1.3).

Framskrivning av PFS

Testing av proporsjonal hasard (PH)-antagelsen gjennom Schoenfeld residualplott er ikke levert og dermed ikke vurdert av DMP. Log-kumulativt hasardplott for PFS i ITT-populasjon viser tydelig og gjentatt kryssing av linjene i starten før de blir nærmest parallelle. Dette antyder at behandlingseffekten sannsynligvis vil variere over tid og man kan ikke anta PH. Astellas har levert en modell hvor det er mulig å modellere

behandlingsarmene både avhengig og uavhengig av hverandre, noe som er positivt. DMP støtter bruken av uavhengige modeller individuelt for hver studiearm.

Glattet hasardplott for PFS, både for intervensjon og komparator, viser at hasardene først øker for å så å avta (bifasisk). Bruk av lognormal, log-logistisk og generalisert gamma funksjoner viser lignende trend for hasarden som i studiedataene, både for EV + P og komparatorarmen. Basert på AIC- og BIC- verdiene og visuell inspeksjon valgte Astellas å fremskrive PFS med generalisert gamma i intervensjons-armen og loglogistisk i komparatorarmen.

DMP vurderer at dersom PFS vil nå et platå vil den valgte framskrivingen av PFS være undervurdert i begge behandlingsarmer. Langtidsdata fra studien JAVELIN Bladder 100, den pivotale studien for avelumab vedlikeholdsbehandling, indikerer at PFS i komparatorarmen kan være undervurdert i modellen (19, 21). Real-world studier (22-24) viser at effekten av avelumab vedlikeholdsbehandling i JAVELIN-studien er sammenlignbar med effekten for pasienter utenfor kliniske studier. I JAVELIN-studien var 3-års PFS 5,3 % i kontrollarmen og 15,9 % i avelumab-armen. For EV + P finnes det publiserte 5-års data fra fase 1/2 studien EV-103 (2). Resultatene fra EV-103 indikerer en 3-års PFS rundt 38 % (95 % KI: 23 % - 53 %). EV-103 er imidlertid en liten, enarmet studie og det er få pasienter «at risk» ved 3 år, noe som medfører usikkerhet i estimatet.

PFS-data er relativt modne, men det er usikkerhet knyttet til i hvilken grad og ved hvilket tidspunkt PFS-kurvene vil flate ut. Median oppfølgingstid er 29 mnd. ved siste datakutt og det er få pasienter som har blitt fulgt opp i ≥3 år. DMP ser imidlertid at modellresultatene ikke er spesielt følsomme for valg av parametrisk funksjon i framskrivingen av PFS. DMP legger til grunn samme framskrivning for PFS for intervensjons- og komparatorarmen som Astellas. Resultatet er en 3-års PFS på 29,6 % og en 5-års PFS på 21 % i EV + P-armen, og en 3-års PFS på 4,3 % og en 5-års PFS på 1,3 % i komparatorarmen i den helseøkonomiske modellen.

DMPs konklusjon om framskrivning av PFS
DMP legger til grunn det samme som Astellas i egen hovedanalyse.

3.6.1.2 Totaloverlevelse (OS)

Innsendt klinisk dokumentasjon

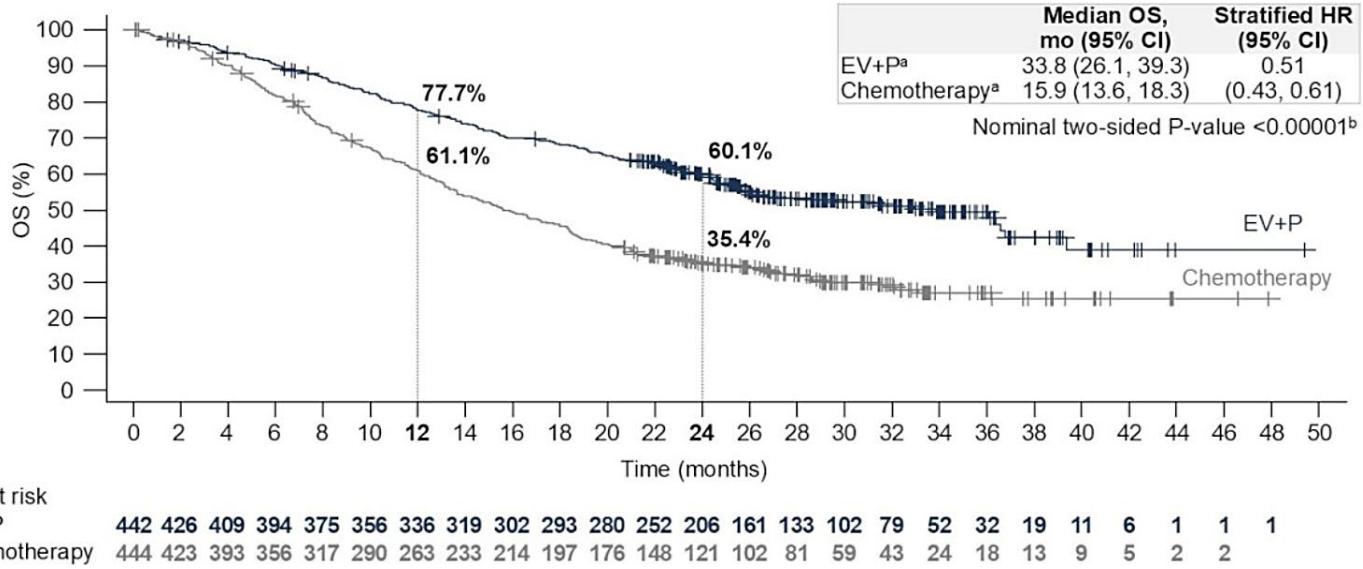
Ved datakutt 08.08.2024 var 203 (46 %) av pasientene i EV + P-armen og 297 (67 %) av pasientene i kontroll-armen døde, etter en median oppfølgingstid på 29,1 måneder. Median overlevelse var 33,8 måneder (95 % KI: 26,1 – 39,3) i EV + P-armen og 15,9 måneder (95 % KI: 13,6 – 18,3) i kontroll-armen, med en hasardratio (HR) på 0,51 (95 % KI: 0,43 – 0,61, p< 0,00001).

Tabell 16. OS resultater fra EV-302 (kilde: innsendt dokumentasjon)

	DCO 08.08.2024		DCO 08.08.2023	
	EV + P (n = 442)	Kjemoterapi (n = 444)	EV + P (n = 442)	Kjemoterapi (n = 444)
Antall (%) pasienter med hendelser	203 (45,9)	297 (66,9)	133 (30,1)	226 (50,9)
Median i måneder (95 % KI)	33,8 (26,1 - 39,3)	15,9 (13,6 - 18,3)	31,5 (25,4 - NE)	16,1 (13,9 – 18,3)
Hasard ratio (95 % KI), tosidig p-verdi	0,51 (0,43 – 0,61), <0,00001		0,486 (0,376 – 0,582), < 0,00001	
OS rater (%)				
6 måneder	90,2	81,9	90,2	81,9
12 måneder	77,7	61,1	78,2	61,4
18 måneder	68,2	45,7	69,5	44,7
24 måneder	60,1	35,4		

DCO – datakutt, EV + P - Enfortumabvedotin + Pembrolizumab, kjemoterapi; gemcitabin i kombinasjon med enten cisplatin eller karboplatin, KI – konfidensintervall, NE – ikke estimert

Kaplan-Meier (KM)-kurver for totaloverlevelse er vist i figuren under.



Figur 7 KM-kurver for OS fra EV-302-studien, datakutt 08.08.2024 (20)

Implementering av OS i helseøkonomisk modell

Tabellen under viser hvilke undersøkelser Astellas har gjort for å støtte opp sine valg for framskrivning av OS utover den observerte studieperioden.

Tabell 17. Framskrivning av OS i Astellas sin grunnanalyse (kilde: innsendt dokumentasjon).

Astellas sin analyse	
Grunnanalyse	Antakelse om proporsjonal hasard (PH) er vurdert ikke oppfylt. Behandlingsarmer modellert uavhengig av hverandre ved fullparametrisering av KM-data ved bruk av loglogistisk funksjon for både intervensjons- og komparatorarmen.
Kurvevalg basert på:	
Proporsjonal hasard (PH)	Testing av proporsjonal hasard-antagelsen gjennom visuell inspeksjon av log-kumulativt hasardplott. Plottene er vist i Appendiks 2. Schoenfeld residualplott ikke utført og/ levert.
Accelerated failure time (AFT)	Testing av AFT-modell er ikke utført og/ eller levert.
Vurdering av ekstrapolering	AIC, BIC, visuell inspeksjon og klinisk plausibilitet ga grunnlag for kurvevalg, se Appendiks 2.

Astellas har lagt inn i modellen at totaloverlevelsen ikke kan være høyere enn den generelle befolkningsoverlevelsen. Dersom dette skjer i modellen, overstyres OS og dødeligheten følger dødelighetsdata for den generelle befolkningen i Norge. Modellert OS ved bruk av ulike funksjoner vises i tabellene under.

Tabell 18. Modellert overlevelse med ulike funksjonsformer i komparatorarmen i modellen over tid sammenlignet med tilgjengelig KM-data fra datakuttet 08.08.2024 (kilde: innsendt modell).

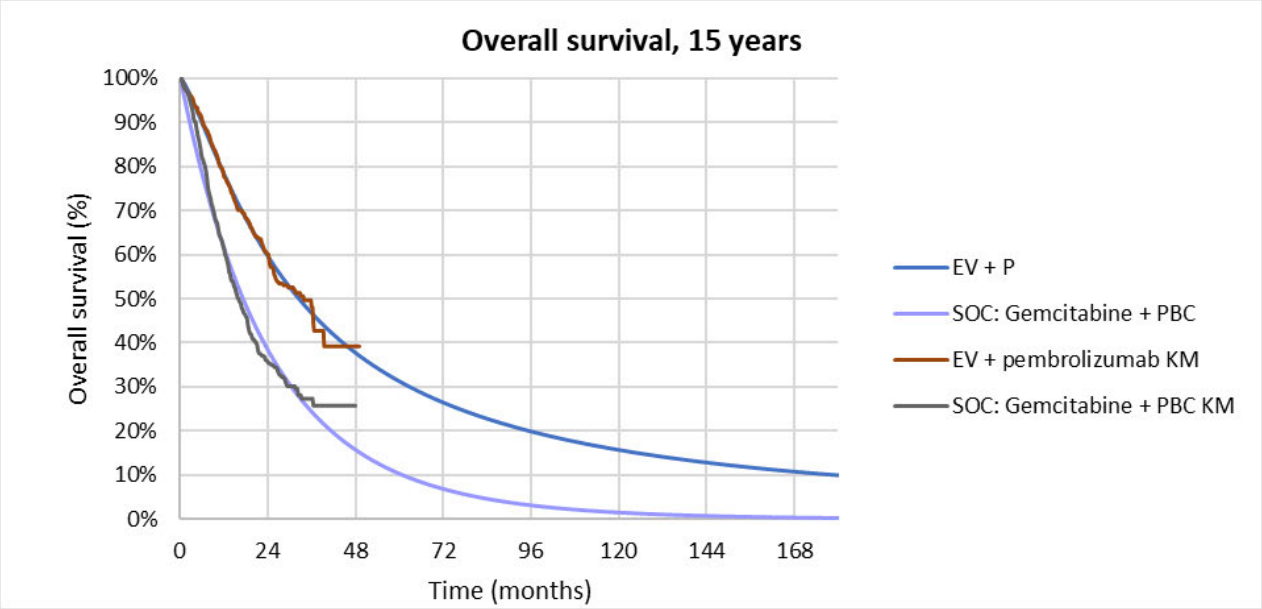
	OS SoC (%)							
Måned	**KM**	**Log-logistisk**	**Log-normal**	**Gamma**	**Generalisert Gamma**	**Eksponentiell**	**Weibull**	**Gompertz**
6	81,4	81,6	80,2	82,2	80,9	78,7	81,4	78,2
12	60,1	61,4	60,5	64,2	61,5	62,0	64,0	61,4
18	45,7	46,6	47,1	49,4	47,5	48,8	49,5	48,5
24	35,4	36,3	37,7	37,6	37,4	38,4	37,9	38,4
30	30,2	29,1	30,8	28,4	29,9	30,2	28,8	30,6
36	27,4	23,8	25,7	21,4	24,3	23,8	21,7	24,5
60	Ikke aktuelt	12,7	13,9	6,6	11,7	9,1	6,6	10,4
120	Ikke aktuelt	5,0	4,8	0,3	3,0	0,8	0,3	1,6

SoC - Platinabasert kjemoterapi; gemcitabin i kombinasjon med enten cisplatin eller karboplatin, etterfulgt av avelumab vedlikeholdsbehandling

Tabell 19. Modellert overlevelse med ulike funksjonsformer i intervensjonsarmen i modellen over tid sammenlignet med tilgjengelig KM-data fra datakuttet 08.08.2024 (kilde: innsendt modell).

	OS EV+P (%)							
Måned	**KM**	**Log-logistisk**	**Log-normal**	**Gamma**	**Generalisert Gamma**	**Eksponentiell**	**Weibull**	**Gompertz**
6	90,4	89,7	88,4	89,7	89,6	88,1	89,6	88,7
12	77,7	78,2	76,5	79,0	78,5	77,5	79,0	78,4
18	68,2	68,1	67,1	69,1	68,6	68,3	69,2	69,0
24	60,1	59,6	59,7	60,2	60,0	60,1	60,3	60,4
30	52,5	52,6	53,7	52,3	52,5	52,9	52,4	52,6
36	49,6	46,8	48,7	45,4	46,0	46,6	45,3	45,7
60	Ikke aktuelt	31,2	35,0	25,2	27,4	27,9	24,7	24,4
120	Ikke aktuelt	15,7	19,4	5,6	8,3	7,8	5,0	3,3

Totaloverlevelse i opptil år 15 (180 måneder) i modellen for intervensjon og komparator med Astellas sine utvalgte framskrivningsfunksjoner illustreres i figuren under.



Figur 8. Ekstrapolering av OS for intervensjons- og komparatorarmen fra EV-302 i Astellas sin innsendte modell. DMP legger til grunn samme framskrivning av OS i egen hovedanalyse.

DMPs vurdering

Klinisk dokumentasjon

Data for totaloverlevelse (OS) som inngår i den helseøkonomiske analysen er delvis modne, 46 % og 67 % var døde ved siste datakutt (08.08.2024) i henholdsvis intervensjons- og komparatorarmen ved en median oppfølgingstid på 29,1 måneder. Median OS i intervensjonsarmen var 34 måneder mot 16 måneder i kontrollarmen ved siste datakutt og forskjellen i median OS har økt siden forrige datakutt. Andelen av pasientene som var i live etter 2 år var 60 % i EV + P-armen mot 35 % i kjemoterapiarmen. De medisinske

fagekspertene fremhever at EV-302-studien er et stort fremskritt innen behandlingen av avansert UC og fremhever blant annet at det var dobbelt så mange som fikk komplett respons i EV + P-armen sammenlignet med kjemoterapiarmen (30,4 % vs. 14,5 %). Det er ifølge de medisinske fagekspertene disse pasientene som har potensialet til å kunne bli langtidsoverlevere.

En av de medisinske fagekspertene har spilt inn at han, basert på det nye datakuttet, vurderer at det er sannsynlig at OS kurvene vil flate noe ut over tid. Dette basert på utflating av PFS kurvene og at han vurderer at det er få pasienter som får tilbakefall når de har vært progresjonsfrie i 3 år. Publiserte 5-års data fra fase 1/2 studien EV-103 viser en 5-års overlevelse på 41,5 % (95 % KI: 26 % - 56 %). Dette er vesentlig bedre enn historiske data.

Framskriving av OS

Som for PFS, antyder log-kumulativ hasard plot for OS at behandlingseffekten på totaloverlevelse sannsynligvis vil variere over tid. Bruk av PH mellom behandlingsarmene, dvs. å anta konstant effekt over tidshorisonten, er en for sterk antagelse å legge til grunn for modelleringen av overlevelse over tid. DMP er enig med Astellas i tilnærmingen om separat modellering av OS for intervensjon og komparator. Det er positivt at det i modellen er mulig å modellere behandlingsarmene både avhengig og uavhengig av hverandre.

Intervensjonsarmen

Astellas har valgt å modellere OS i intervensjonsarmen ved hjelp av loglogistisk funksjon, basert på visuell inspeksjon av kurvene og statistisk tilpasning. Astellas begrunnelse fremstår som mangelfull da DMP vurderer at flere av de testede funksjonene for OS framskriving er godt tilpasset KM-dataene basert på AIC- og BIC-verdiene. Glattet hasardplott (fra opprinnelig innsendt dokumentasjon) viser en stigende hasard som best reflekteres via Weibull, gamma og generalisert gamma funksjoner. Modellert hasard for disse funksjonene krysser imidlertid over tid modellert hasard i komparatorarmen. Med andre ord er risikoen for død større i intervensjonsarmen enn i komparatorarmen etter en tid, dersom disse funksjonene benyttes. Dette er lite klinisk plausibelt og kan kanskje forklares utfra få dødsfall i intervensjonsarmen ved datakuttet (ca. 30 % ved første datakuttet, relativt umodne OS-data). Visuell inspeksjon av resten av kurvene viser at framskrivningen med log-logistisk, som også har god statistisk tilpasning til KM-data fra nyeste datakutt, ellers er et godt egnet alternativ.

Ved bruk av loglogistisk funksjon er 16 % av pasientene i live ved 10 år i intervensjonsarmen mot 5 % i komparatorarmen, mens lognormal funksjon produserer en bedre overlevelsesgevinst på nesten 20 % ved år 10. Overlevelsesdata er begrenset i studiens oppfølgingstid og det er usikkert hva langtidseffekten av EV + P i norsk klinisk praksis vil være. Basert på klinisk erfaring og data fra EV-302-studien, der andelen pasienter med komplett respons var 29,1 % for EV + P og 12,5 % for SoC ved første datakutt, vurderte de medisinske ekspertene at det er klinisk plausibelt at OS i EV + P-gruppen kan være omtrent 10 % høyere enn i komparatorgruppen etter 10 år. Medisinske fageksperter påpeker imidlertid at OS-data er noe umodne og det er vanskelig å anslå overlevelse utover 10 år, gitt median alder i studien på 69 år.

Basert på det siste datakuttet har imidlertid de medisinske fagekspertene vurdert at de opprinnelige estimatene de ga var for konservative. De vurderer, basert på de oppdaterte dataene, at forskjellen i overlevelse mellom de to armene over tid vil være større enn først estimert. Dette basert spesielt på utflatingen av KM-kurvene for PFS og for DOR for pasientene med komplett respons (se hhv. Figur 5 og Figur 4). Videre kan langtidsdata fra fase 1/2-studien EV-103 (2) indikere at 5-års overlevelsen estimert ved bruk av loglogistisk funksjon kan være noe undervurdert (31,3 % i modellen mot 41,5 % i EV-103). EV-103 er imidlertid en relativt liten, enarmet studie, estimatet baserer seg på få pasienter og det er dermed relativt stor usikkerhet knyttet til dette estimatet.

Basert på tilbakemelding fra medisinske fageksperter som vurderer at den observerte forskjellen i OS mellom behandlingsarmene under studietiden kan være klinisk plausibel også på lang sikt, viser DMP et mer optimistisk scenario (se Figur 10 under og Scenario 1 i Kap. 4.1.3). I denne scenarioanalysen antas den observerte hasardratioen for OS mellom EV + P og kontrollarmen under studietiden å forbli konstant gjennom modellens tidshorisont.

DMP vurderer at framskrivning av overlevelse i intervensjonsarmen ved bruk av en loglogistisk funksjon, slik det er gjort i Astellas' grunnanalyse, sannsynligvis undervurderer langtidseffekten av EV + P noe. Samtidig er det usikkerhet knyttet til den relative effekten av EV + P sammenlignet med dagens standardbehandling i norsk klinisk praksis over tid. Dette skyldes hovedsakelig den relativt sett korte oppfølgingstiden i EV-302-studien og at overførbarheten av resultatene til norske forhold er usikker.

For å håndtere denne usikkerheten presenterer DMP to analyser basert på ulik framskrivning av overlevelse i intervensjonsarmen: én basert på loglogistisk funksjon (analyse A) og én basert på konstant hasard (analyse B). Disse analysene vektlegges likt i beregningen av kostnadseffektiviteten (IKER).

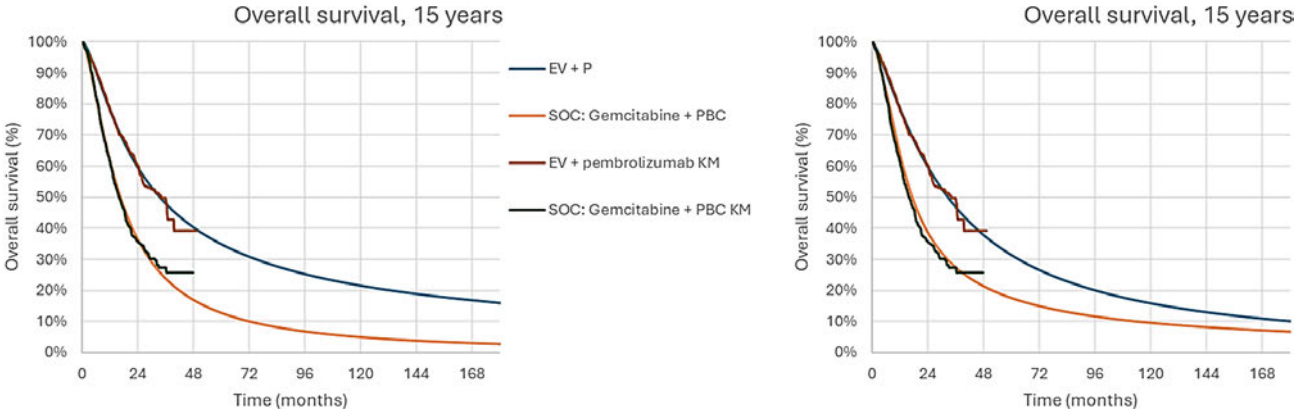
Komparatorarmen
Loglogistisk, lognormal og generalisert gamma fremstår som de best tilpassede kurvene for å beskrive trenden i hasarden som vist i Figur 24 i Appendiks 2. Av disse har loglogistisk den beste statistiske tilpasningen til KM-data basert på AIC og BIC. DMP vurderer at generalisert gamma fører til et urealistisk lavt 5-års OS-estimat på 7,1 %, mens lognormal produserer litt høyere OS-estimater over tid sammenlignet med loglogistisk (5-års OS på 13,5 % og 10-års OS på 4,5 % mot henholdsvis 11,3 % og 4,2 %). De medisinske fagekspertene vurderer, basert på historiske data for avansert UC, at en 5-års overlevelse rundt 10 – 15 % og en 10-års overlevelse på 4 – 5 % er klinisk plausible anslag.

Ifølge Kreftregisteret er 5-års relativ overlevelse for pasienter med fjernspredning rundt 15 % for menn og 10,4 % for kvinner (8). Det er imidlertid under halvparten av pasientene med avansert urotelial kreft som mottar kreftrettet behandling (11), og EV + P er kun indisert for pasienter som kvalifiserer for platinabasert kjemoterapi. Forventet overlevelse for pasienter uten behandling er mellom 3 - 6 måneder. DMP vurderer derfor at det er å forvente at overlevelsen vil være noe høyere for aktuelle pasienter, enn for hele pasientpopulasjonen.

I den pivotale studien for avelumab vedlikeholdsbehandling, JAVELIN Bladder 100, var det en statistisk signifikant overlevelsesgevinst for avelumab vedlikeholdsbehandling (19, 21) og dette er dagens standardbehandling for 70 % av norske pasienter. I EV-302 studien fikk kun 30 %, som utgjorde om lag halvparten av de pasientene som kvalifiserte for behandling, faktisk behandling med avelumab i komparatorarmen. Selv om pasientene i JAVELIN-studien fremstår som mer selekterte enn pasientpopulasjonen i EV-302, så har man i flere real-world studier sett sammenlignbare resultater for langtidseffekt. I tre slike studier, PATRIOT II, READY og AVENANCE fra hhv. USA, Italia og Frankrike, så man at median OS var hhv. 24,4 mnd. 26,2 mnd. og 21,3 mnd. fra oppstart av avelumab-behandling (22-24). Eksplorative analyser som så på median OS fra start av kjemoterapi fant en median OS på 30,5 mnd., 30,9 mnd. og 26,5 mnd. for hhv. PATRIOT II, READY og AVENANCE. Disse resultatene er på linje med resultatene fra JAVELIN Bladder 100 (29,7 mnd. fra oppstart av kjemoterapi for avelumab-armen i en post-hoc analyse), og viser en vesentlig bedre overlevelse med vedlikeholdsbehandling når man sammenligner med historiske data uten vedlikeholdsbehandlingen (3, 4, 6, 19, 21-24).

DMP legger til grunn samme framskriving av OS i komparatorarmen som Astellas, men påpeker at det er usikkerhet i overførbarheten av fremskrevet OS til norsk klinisk praksis basert på andelen som fikk avelumab i EV-302. DMP viser et scenario der andelen som får avelumab endres fra 30 til [redacted] %. Endringen gjøres ved bruk av en funksjon i modellen hvor både effekt og kostnader vektes tilsvarende (se Figur 10

under og Scenario 2 i Kap. 4.1.3). Det påpekes at dette er et pessimistisk scenario. Selv om dette scenarioet gir en overlevelse i komparatorarmen som bedre reflekterer klinisk praksis, vurderer DMP at justeringen undervurderer den relative effektstørrelsen over tid i analysen.



Figur 9. Til venstre; scenario 1, et optimistisk scenario der behandlingseffekten holdes konstant over modellens tidshorisont. Til høyre; scenario 2, et pessimistisk scenario der komparatorarmen justeres opp ved å øke opptaket av avelumab vedlikeholdsbehandling i modellen. Se Kap. 4.1.3 for beskrivelse av scenarioene.

DMPs konklusjon om framskrivning av OS
DMP legger i hovedsak til grunn det samme som Astellas. DMP vurderer at det er usikkerhet knyttet til relativ effekt over tid, og valg av framskrivningskurve for OS har stor innvirkning på resultatet i modellen. DMP belyser usikkerheten rundt dette i scenarioanalyser (se Kap. 4.1.3)

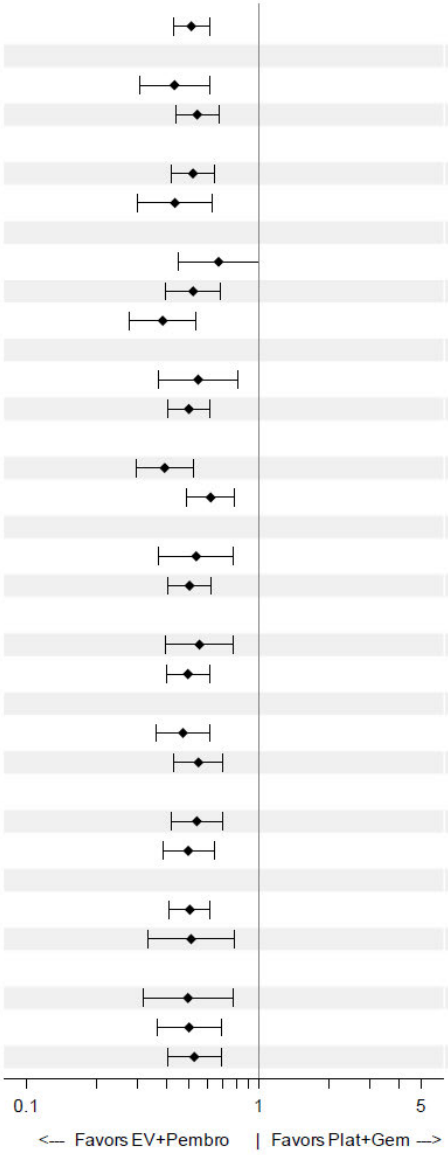
3.6.1.3 Subgrupper

Som hovedregel vurderer DMP prioriteringskriteriene for den fulle pasientpopulasjonen som er studert og omfattet av godkjent indikasjon for legemidlet. Noen ganger kan det imidlertid være relevant å også vurdere undergrupper av pasienter, for eksempel pasientgrupper med mer alvorlig sykdom/ dårligere prognose på dagens standardbehandling og/eller bedre forventet effekt av legemidlet som vurderes. For at DMP skal vurdere prioriteringskriteriene for en slik subgruppe, må det eksistere kliniske data for denne pasientgruppen som er egnet for å inngå som grunnlag i vurderingen. Det er også viktig at en slik subgruppe av pasienter kan identifiseres og er relevant i norsk klinisk praksis.

Klinisk dokumentasjon

Subgruppeanalyser av OS (se figuren nedenfor) viser at den relative effekten av EV + P er konsistent og sammenlignbar på tvers av nesten alle subgrupper, med statistisk signifikante forbedringer sammenlignet med kontrollgruppen.

Subgroup	Median OS, months (Events/N) EV+Pembro	Plat+Gem	Hazard Ratio (95% CI)
Overall	33.8 (203/442)	15.9 (297/444)	0.513 (0.428,0.614)
Age			
<65 years	39.3 (59/144)	18.7 (87/135)	0.434 (0.307,0.614)
>=65 years	27.1 (144/298)	14.6 (210/309)	0.544 (0.439,0.674)
Race			
White	26.1 (158/308)	15.1 (207/290)	0.521 (0.422,0.644)
Other	36.3 (45/134)	19.1 (90/154)	0.436 (0.302,0.629)
Region			
North America	25.7 (57/103)	21.0 (54/85)	0.672 (0.451,1.000)
Europe	25.6 (90/172)	14.6 (140/197)	0.522 (0.397,0.687)
Rest of World	- (56/167)	15.5 (103/162)	0.386 (0.277,0.539)
Sex			
Female	25.4 (46/98)	14.6 (70/108)	0.549 (0.371,0.811)
Male	33.8 (157/344)	16.4 (227/336)	0.501 (0.407,0.617)
ECOG PS			
0	36.5 (77/223)	18.7 (136/215)	0.394 (0.296,0.524)
1-2	22.8 (126/219)	13.3 (160/227)	0.621 (0.490,0.787)
Primary disease site of origin			
Upper tract	36.5 (60/135)	18.3 (63/104)	0.538 (0.371,0.781)
Lower tract	32.9 (142/305)	15.6 (233/339)	0.504 (0.408,0.623)
Liver metastases			
Present	19.1 (68/100)	10.1 (82/99)	0.556 (0.399,0.776)
Absent	39.3 (135/342)	18.3 (215/345)	0.496 (0.400,0.615)
PD-L1 expression			
Low (CPS < 10)	31.2 (91/184)	15.1 (136/185)	0.472 (0.361,0.618)
High (CPS >= 10)	36.5 (111/254)	17.1 (158/254)	0.550 (0.431,0.703)
Cisplatin eligibility			
Eligible	36.7 (101/244)	18.7 (143/234)	0.541 (0.419,0.699)
Ineligible	25.6 (102/198)	12.7 (154/210)	0.498 (0.386,0.642)
Metastatic disease site			
Visceral metastases	25.7 (163/318)	13.5 (235/318)	0.505 (0.412,0.619)
Lymph node only	- (34/103)	24.4 (54/104)	0.512 (0.332,0.789)
Renal function			
Normal	39.3 (33/84)	18.6 (61/95)	0.496 (0.318,0.773)
Mild	36.5 (69/165)	18.4 (101/162)	0.502 (0.365,0.689)
Moderate/Severe	25.6 (101/193)	13.3 (135/187)	0.528 (0.405,0.689)



Figur 10. Forest plot av subgruppeanalyser for overlevelse fra EV-302, datakutt 08.08.2024 (kilde: innsendt dokumentasjon)

DMPs vurdering

Subgruppeanalyser av OS viser konsistente resultater i forhåndsdefinerte undergrupper av pasienter i EV-302, se figur over.

3.6.2 Uønskede medisinske hendelser

Innsendt klinisk dokumentasjon

Forekomsten av bivirkninger i studien EV-302 var høy i både EV + pembrolizumab-armen (99,8 %) og i kjemoterapi-armen (98,6 %) (14). Preparatomtalene for EV og pembrolizumab beskriver at de vanligste uønskede medisinske hendelser forbundet med kombinasjonsbehandlingen var perifer sensorisk nevropati (53,4 %), kløe (41,1 %), fatigue (40,4 %), diaré (39,2 %), alopesi (38,5 %), makulopapuløst utslett (36 %), redusert vekt (36 %), redusert appetitt (33,9 %), kvalme (28,4 %), anemi (25,7 %), dysgeusi (24,3 %), tørr hud (18,1 %), økt alaninaminotransferase (16,8 %), hyperglykemi (16,7 %), økt aspartataminotransferase (15,4 %), tørre øyne (14,4 %), oppkast (13,3 %), makuløst utslett (11,3 %), hypotyreose (10,5 %) og nøytropeni (10,1 %).

I EV-302 var det totalt 50 % av pasientene i EV + pembrolizumab-armen og 39,0 % av pasientene i kjemoterapi-armen som opplevde en alvorlig uønsket medisinsk hendelse. For EV + pembrolizumab var de vanligste alvorlige uønskede hendelsene akutt nyreskade (5,2 %), urinveisinfeksjon (3,6 %), diaré (3,2 %), lungebetennelse (2,3 %), pneumonitt (2,0 %) og feber (2,0 %). For kjemoterapi var de vanligste alvorlige uønskede hendelsene urinveisinfeksjon (7,2 %), anemi (3,9 %), trombocytopeni (3,9 %), febril nøytropeni (2,8 %), akutt nyreskade (2,5 %) og pyreksi (2,3 %).

Uønskede medisinske hendelser førte til doseavbrudd og dosereduksjon av EV hos henholdsvis 72 % og 42,4 % av pasientene. Permanent seponering forekom hos 36 % av pasientene; de vanligste årsakene var perifer sensorisk nevropati og makulopapuløst utslett (14).

Innsendt helseøkonomisk modell

Den innsendte helseøkonomiske modellen inkluderer alle behandlingsrelaterte uønskede hendelser (TEAEs) av grad ≥3 med en insidens ≥5 % i minst en av behandlingsarmene i studien EV-302. Astellas oppgir at perifer nevropati av grad 2 og oppover ble også inkludert etter relevant klinikerinnspill om nyttetap knyttet til disse bivirkningene. I tillegg har Astellas inkludert uønskede hendelser av grad ≥3 ved vedlikeholdsbehandling med avelumab. Insidensrater for disse er hentet fra sikkerhetspopulasjon i studien JAVELIN Bladder 100 (25). Relevante data benyttet i modellen presenteres i tabellen under.

Tabell 20. Uønskede medisinske hendelser inkludert i den helseøkonomiske modellen – frekvens per behandlingsarm (Kilde: Innsendt dokumentasjon).

Medisinske uønskede hendelser	**Frekvens (%)**		
	EV + P	**Kjemoterapi**	**Avelumab (vedlikehold)**
Akutt nyreskade	[redacted]	2,31	0,00
Anemi	[redacted]	34,18	3,78
Fatigue	[redacted]	4,62	1,74
Hyperglykemi	[redacted]	0,69	0,00
Hyponatremi	[redacted]	3,46	0,00
Nøytropeni	[redacted]	30,02	0,00
Redusert nøytrofiltall	[redacted]	9,24	0,00

Medisinske uønskede hendelser	Frekvens (%)		
	EV + P	Kjemoterapi	Avelumab (vedlikehold)
Redusert antall blodplater	[redacted]	6,70	0,00
Makulopapuløst utslett	[redacted]	0,00	0,29
Trombocytopeni	[redacted]	20,09	0,00
Urinveisinfeksjon	[redacted]	8,08	4,36
Nevropati (Grad 2)	[redacted]	2,54	0,00
Perfier nevropati (Grad 3)	[redacted]	0,00	0,00
Diare	[redacted]	1,36	0,58

EV+ P, enfortumabvedotin i kombinasjon med pembrolizumab; kjemoterapi, platina-basert kjemoterapi I kombinasjon med gemcitabin.

Astellas har inkludert nyttetap som følge av uønskede hendelser i den helseøkonomiske modellen. Dette er drøftet i Kap. 3.6.3. Astellas har inkludert kostnader som følge av uønskede hendelser i den helseøkonomiske modellen. Kostnader er presentert i Kap. 3.7.5.

DMPs vurdering

DMP vurderer ikke om sikkerhetsprofilen til EV i kombinasjon med pembrolizumab er akseptabel sett opp mot forventet nytte, da dette er vurdert av EMA gjennom prosedyren for innvilgelse av markedsføringstillatelse (MT). For metodevurderingen er det forskjeller mellom intervensjon og komparator i forekomst av bivirkninger med særlig betydning for livskvalitet og/eller ressursbruk, og hvordan dette ivaretas i den helseøkonomiske modellen, som er mest relevant.

De uønskede medisinske hendelsene benyttet i den helseøkonomiske modellen er godt dokumentert, og er rimelig å ta hensyn til i analysen. Den totale forekomsten av grad ≥3 uønskede medisinske hendelser var sammenlignbar mellom behandlingsarmene i studien EV-302 (14). Bivirkningsprofilene til de to behandlingene er imidlertid ganske ulike. Under behandling med EV + P ble det rapportert flere tilfeller med perifer nevropati, hudreaksjoner (for det meste makulopapuløst utslett) og hyperglykemi. I komparator var det flere tilfeller med nyre- og hematologisk toksisitet, noe som samsvarer med erfaring fra norsk klinisk praksis.

DMPs konklusjon om uønskede medisinske hendelser

DMP legger til grunn det samme som Astellas i sin hovedanalyse.

3.6.3 Livskvalitet

Innsendt klinisk dokumentasjon

Generelle leveranser av dokumentasjon for livskvalitet, levert av Astellas, sett opp mot DMPs retningslinjer/krav til klinisk dokumentasjon for livskvalitet, er vist i Appendiks 3.

EQ-5D-5L

Innvirkning av behandling med EV + pembrolizumab på pasientenes livskvalitet (QoL) var et sekundært studieutfallsmål. I EV-302 ble data for pasientrapportert helserelatert livskvalitet (HRQoL) samlet inn med bl.a. EuroQoL 5-dimensions (EQ-5D-5L, generisk instrument)[10].

Pasientene besvarte spørreskjemaene gjennom en elektronisk vurderingsenhet ved baseline (dag 1 før oppstart behandling), hver uke de første 12 ukene, uke 14 og deretter hver 3. uke. Vurderingsenheten varslet studiedeltakerne om rettidig utfylling av spørreskjemaet. Utfylling av spørreskjemaene ble gjort hjemme av deltakerne selv utenom den alle første utfyllingen. Data ble samlet inn fra PRO FAS[11]-populasjonen som besto av 376 pasienter i intervensjonsarmen og 355 pasienter i komparatorarmen ved baseline.

Totalt 85,3 % av pasientene i intervensjonsarmen og 80,6 % av pasientene i komparatorarnen fullførte minst 1 komponent av EQ-5D-5L spørreskjemaet ved baseline. Gjennomsnittlig baseline VAS-skår var 72,8 i EV + P-armen og 69,7 i kjemoterapi-armen; nytteskårene (Health State Index Scores) var henholdsvis 0,844 og 0,818. Skårene over var stabile gjennom studietiden med minimal og nesten ingen endring fra baseline (14).

Årsaker til manglende spørreskjemaer er ikke rapportert i EV-302. Astellas har analysert fullføringstallene ved å fordele dem etter studiebesøk og helsetilstand, der det fremstår som at fullføringsrater var generelt høyere for EV + P enn for kjemoterapi (se i Appendiks 3). Astellas anslår at også etterlevelsesrater var spesielt lave for kjemoterapi-armen på grunn av raskere sykdomsprogresjon.

EORTC QLQ-C30

Data for HRQoL ble også samlet inn i studien med EORTC QLQ-C30. Totalt 82,8 % av pasientene i intervensjonsarmen og 79,5 % av pasientene i komparatorarnen fullførte minst 1 komponent av EORTC QLQ-C30 spørreskjemaet ved baseline. Gjennomsnittlig baseline global QoL-skår var 62,44 i EV+P-armen og 60,31 i kjemoterapi-armen. Gjennomsnittsskårene for funksjonelle områder var 70 eller høyere i begge behandlingsarmene. Det ble ikke målt merkbare endringer over tid på generell livskvalitet, funksjon- og symptomrelaterte skår i noen av behandlingsarmene (14).

Innsendt helseøkonomisk modell

Generelle leveranser av dokumentasjon for livskvalitet, levert av Astellas, sett opp mot DMPs retningslinjer/krav til beskrivelse av hvordan kliniske data for livskvalitet har blitt implementert i helseøkonomisk modell, er vist i Appendiks 3.

Nyttevektene i modellen stammer fra EQ-5D-5L-data som ble samlet inn i studien EV-302 i PRO FAS-populasjon. EQ-5D-5L ble verdsatt med britiske befolkningsbaserte EQ-5D-tariffer og konvertert til EQ-5D-3L ved hjelp av metoden til Hernández Alava et al (26).

[10] EQ-5D spørreskjemaet består av to deler. Den første delen er et deskriptivt system som inneholder fem dimensjoner; den kan brukes til å estimere nytteindeks/ nytteskår. Den andre delen er en visuell analog skala (VAS) fra 0–100 hvor respondere angir sin generelle helsestatus.

[11] The PRO Full Analysis Set includes all randomized subjects who have received any amount of study treatment and have completed at least one PRO assessment at baseline.

Astellas har anvendt en «Mixed Model for Repeated Measures (MMRM)» for å estimere EQ-5D-3L-gjennomsnittsverdier for de to helsetilstandene i analysen; før progresjon og etter progresjon. Valg av modell ble basert på -2 Log Likelihood information criteria. Progresjonsstatus vises å være statistisk korrelert med nytteverdier (p <0,001) for alle studiepopulasjonene. Koeffisient for type behandling antyder også korrelasjon av variabelen med nyttevekter, men kun for FAS-populasjon (p <0,05).

Modellen gir følgende muligheter for å modellere helserelatert livskvalitet:

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

Oversikt over tilgjengelige nyttevekter er vist i tabellen under.

Tabell 21. Alternative livskvalitetsvekter (EQ-5D-3L) per helsetilstand i modellen (kilde: innsendt dokumentasjon, basert på første datakutt).

Helsetilstand	Verdi	SE	Kilde
Astellas sin grunnanalyse (ikke-behandlingsspesifikke nyttevekter)			
Før progresjon	0,706	0,004	EV-302
Etter progresjon	0,628	0,006	EV-302
Scenario (behandlingsspesifikke nyttevekter)			
Pre-progresjon EV+P	0,714	0,004	EV-302
Pre-progresjon kjemoterapi	0,696	0,006	EV-302
Post-progresjon	0,628	0,006	EV-302

EV+P - enfortumabvedotin og pembrolizumab; kjemoterapi – platinabasert kjemoterapi; SE - standardfeil

Astellas har modellert livskvalitet med like nyttevekter i begge behandlingsarmene i modellen. Behandlingsspesifikke nyttevekter ble utforsket i scenarioanalyse. Nyttevektene er aldersjustert ved hjelp av multiplikativ metode.

Nyttetap ved uønskede medisinske hendelser

Astellas har inkludert nyttetap som følge av uønskede hendelser i den helseøkonomiske analysen. Hendelsene presentert i forrige kapittel er tatt med i analysen. Det totale nyttetapet er estimert som den vektede summen av litteraturbasert nyttetap og tilhørende varighet per hendelse (se i Tabell 22), omregnet til årlig nyttetap og videre kombinert med observert frekvens i studien.

Tabell 22. Nyttetapsverdier ved uønskede hendelser om inngår i modellen (kilde: innsendt dokumentasjon).

Hendelse	Nyttetapsverdi	Varighet (dager)	Nyttetap per år	Kilde for nyttetapsverdi	Kilde for varighet
Akutt nyreskade	0,075	7,0	0,001	TA772	TA772
Anemi	0,090	28,0	0,007	Beusterien et al. 2010/TA788	TA581/TA788
Fatigue	0,073	108,0	0,022	Nafees et al. 2008/TA788	TA581/TA788
Hyperglykemi	0,090	14,3	0,004	Antatt lik anemi	Tid til normalisering av blodsukkernivå, EV-302
Hyponatremi	0,090	22,0	0,005	Antatt lik hyperglykemi	Antatt lik hyperglykemi
Nøytropeni	0,090	12,3	0,003	Nafees et al. 2008	TA772
Redusert nøytrofiltall	0,090	12,3	0,003	Antatt lik nøytropeni	Antatt lik nøytropeni
Redusert antall blodplater	0,080	34,0	0,007	Antatt lik trombocytopeni	Antatt lik trombocytopeni
Makulopapuløst utslett	0,032	21,2	0,002	Nafees et al. 2008/TA788, antatt utslett	Tid til hudsykdom blir helbredet eller forbedret, EV-302
Trombocytopeni	0,080	34,0	0,007	TA780/581	TA780/581
Urinveisinfeksjon	0,009	14,0	0,000	Sullivan et al., 2006 (ICD-9 599)/TA788	TA788
Nevropati (Grad 2)	0,330	76,0	0,069	Antatt lik nevropati grad 3+	Innspill fra fageksperter
Perifer nevropati (Grad 3)	0,330	76,0	0,069	Swinburn et al., 2015/TA772	Innspill fra fageksperter

Nyttetapet knyttet til uønskede hendelser inntreffer kun i første modellsyklus. Det totale nyttetapet som følge av uønskede hendelser er - 0,0013 og - 0,007 for henholdsvis intervensjon og komparator.

DMPs vurdering

DMP mener det er en styrke at livskvalitetsdata er samlet inn direkte i studien EV-302 og at Astellas bruker disse i sin grunnanalyse. Dessuten har Astellas brukt britiske tariffer og konvertert nyttevektene i henhold til DMPs retningslinjer. Nyttevekter i analysen er også aldersjustert med multiplikativ metode. Før saksbehandlingsstart etterspurte DMP dokumentasjon om datasettet som ligger til grunn for beregning av nyttevekter, blant annet årsak for manglede etterlevelse og detaljer om regresjonsanalysen. Astellas leverte relevant dokumentasjon 18.10.24 med ytterligere avklaringer den 31.10.24.

Studien EV-302 var ikke blindet, noe som gir risiko for bias i pasientrapporterte utfallsmål og gjør at resultatene bør tolkes med forsiktighet. Forventninger pasienten har til den nye behandlingen kan påvirke besvarelsene om egen livskvalitet; f.eks. kan pasienter som mottar en ny metode potensielt være mer motivert til å besvare spørreskjemaene. Det ble ellers ikke vist statistisk signifikante forskjeller i livskvalitet for pasientene mellom behandlingsarmene i EV-302, verken for EQ-5D-5L eller EORTC QLQ-C30. DMP godtar bruk av helsestadium-spesifikke nyttevekter.

Etterlevelsesrater ved baseline var sammenlignbare mellom behandlingsarmene, men etter uke 8 var det generelt høyere etterlevelse i intervensjonsarmen. Årsak til manglende etterlevelse er ikke rapportert i den kliniske studien, men Astellas anslår at den er knyttet til rask progresjon i kjemoterapiarmen. Astellas sine undersøkelser, hvor svar fordeles etter helsetilstand, viser at de fleste svar stammer fra progresjonsfrie pasienter. Flere pasienter progredierte på behandling med kjemoterapi og fullføringsraten i komparatorarmen er følgelig lavere. Regresjonsanalysen tar hensyn til dette og det er riktig å benytte samlede nyttevekter for begge behandlingsarmer i analysen.

De rekrutterte medisinske fagekspertene mener at høyere grad av respons, og dermed bedre symptomkontroll over tid i intervensjonsarmen sammenlignet med kjemoterapiarmen, kan være forbundet med en høyere livskvalitet for pasientene. Dette til tross for uønskede medisinske hendelser. Livskvaliteten til pasientene som får EV + P vil også påvirkes i positiv retning da pasientene vil kunne få en (relativt) effektiv andrelinjes behandling (platinabasert kjemoterapi). Bruk av behandlingsspesifikke nyttevekter har lite innvirkning på IKER (ca. - 13 000 NOK).

Det kunne vært gjort et litteratursøk for å undersøke i hvilken grad livskvalitetsdata fra studien sammenfaller med data fra andre kilder. Nyttevekter er en kilde til usikkerhet i analysen. Andelen av manglende data er stor og samtidig ujevn mellom behandlingsarmene. I den oppdaterte modellen som Astellas leverte januar 2025, er nyttevektene oppdatert med data fra det nyeste datakuttet. DMP har ikke mottatt, og derfor ikke vurdert dokumentasjon for nyttevekter basert på nyeste datakutt. De nye nyttevektene er noe høyere (se i tabellen under) og forskjellen mellom helsestadiene er mindre. Data fra det nyeste datakuttet indikerer en større helsegevinst for pasientene, og dermed en lavere IKER. Livskvalitetsvektene fremstår som plausible, men er noe lavere enn i tidligere metodevurderinger innenfor samme sykdomsområde (se Tabell 23). Det er imidlertid viktig å merke seg at pasientpopulasjonene og behandlingslinjene ikke er direkte sammenlignbare mellom denne og tidligere metodevurderinger.

Tabell 23. Nyttevekter i andre metodevurderinger til behandling av urotelialt karsinom, og i Astellas sin grunnanalyse.

Kilde	**Progresjonsfri**	**Progrediert sykdom**
Astellas sin grunnanalyse	0,706	0,628
Astellas sin grunnanalyse (oppdatert 24.01.2025)	0,719	0,651
Avelumab (Bavencio) som monoterapi til førstelinjevedlikeholdsbehandling av voksne pasienter med lokalavansert eller metastatisk urotelialt karsinom (UC) som **ikke har progrediert etter platinabasert kjemoterapi (27)**	0,772	0,697
Pembrolizumab til behandling av lokalavansert eller metastatisk urotelialt karsinom hos voksne som **tidligere er behandlet med platinabasert kjemoterapi (28)**	0,74	0,667
Enfortumabvedotin (Padcev) som monoterapi til behandling av voksne pasienter med lokalavansert eller metastatisk urotelial kreft som **tidligere**	0,73	0,61

har fått platinabasert kjemoterapi og en programmert celledød-protein-1- eller programmert celledød-ligand 1-hemmer (29).		

DMP støtter bruk at de nyeste nyttevektene, da disse baseres på flere observasjoner. Bedre etterlevelsesrater i studien vil kunne føre til mindre skjevheter i rapportert HRQoL, og dermed mindre risiko for feilestimeringer.

Nyttetap ved uønskede medisinske hendelser
Siden nyttevektene ble samlet inn direkte i studien, er det en risiko for dobbelttelling av nyttetap. Dette kan skyldes at pasientene rapporterte en lav nytteverdi ved innsamlingstidspunktet fordi de på det tidspunktet opplevde en bivirkning. Inputdata for nyttetap ser ut til å stort sett være i overenstemmelse med verdier benyttet i tidligere metodevurderinger i samme sykdomsfeltet. Analysens resultat er generelt ikke sensitiv for endringer i beregningen av nyttetap forbundet med uønskede medisinske hendelser. Verdiene for nyttetap og de ulike frekvensene av uønskede hendelsene per behandlingsarm under studien er derfor ikke ytterligere validert. DMP godtar modellering av nyttetap.

DMPs konklusjon om livskvalitet
DMP legger til grunn samme nyttevekter og nyttetap som Astellas i egen hovedanalyse.

3.7 Ressursbruk, kostnader og øvrige input i helseøkonomisk modell

3.7.1 Legemiddelkostnader for intervensjon og komparator

Innsendt dokumentasjon

Legemiddelprisene i Astellas sin innsendte grunnanalyse er basert på apotekets maksimale utsalgspris (maksimal AUP) uten merverdiavgift (mva.), slik gjeldende retningslinjer krever. Legemiddelpakninger og prisene som inngår i analysen, samt legemiddelkostnad per modellsyklus, vises i tabellen under.

Tabell 24. Legemiddelkostnader for intervensjon og komparator i den helseøkonomiske analysen. Priser med maksimal AUP uten mva.

Legemiddel	Pakningsstørrelse (mg)	Kostnad pr. pakning (NOK)	Kostnad pr. syklus (NOK)
Enfortumabvedotin (EV)	20	6 758,2	18 018,7
	30	10 122,8	
Pembrolizumab	100	33 243,0	20 455,6
Gemcitabin	1 000	1 426,9	1 474,7
	1 200	1 706,5	
	1 400	1 986,0	
	1 600	2 265,6	
	1 800	2 545,2	
	2 000	2 824,7	
	2 200	3 104,3	
Cisplatin	50	246,6	167,1
	100	421,3	
Karboplatin	150	766,2	744,5
	450	2 240,7	
	600	2 978,0	
Avelumab	200	9 232,8	17 551,6

Det foreligger konfidensielle, fremforhandlede priser for pembrolizumab og for legemidlene i komparatorarmen. Disse prisene avviker fra de som er presentert i tabellen.

Tabellen under oppsummerer forutsetningene Astellas har lagt til grunn i sin analyse for beregning av legemiddelkostnad av EV i kombinasjon med pembrolizumab og gemcitabin i kombinasjon med cisplatin/ karboplatin etterfulgt av vedlikeholdsbehandling med avelumab.

Tabell 25. Forutsetningene Astellas har lagt til grunn i sin analyse for beregning av legemiddelkostnadene (kilde: innsendt modell).

Behandling	Legemiddel	Dosering	Relativ doseintensitet (RDI)	Fordeling i behandlingsarm
Enfortumabvedotin (EV) + Pembrolizumab	Enfortumabvedotin (EV)	1,25 mg/kg kroppsvekt, D1 & D8, Q3W	[redacted] %	100 %
	Pembrolizumab	200 mg, D1, Q3W	[redacted] %	100 %
Platinabasert kjemoterapi	Gemcitabin	1 000 mg/m², D1 & D8, Q3W	[redacted] %	100 %
	Cisplatin	70 mg/m², D1 Q3W	[redacted] %	51 %
	Karboplatin	450 mg D1, Q3W	100 %	49 %
	Avelumab	800 mg hver 2. uke	95 %	30%

D – Dag, NOK – Norsk krone, Q3W – hver 3. uke, RDI – relativ doseintensitet

På bakgrunn av EV-302 antar Astellas at 51 % av pasientene får behandling med gemcitabin + cisplatin, 49 % får behandling med gemcitabin + karboplatin i kjemoterapiarmen og 30 % av pasientene får vedlikeholdsbehandling med avelumab.

I beregningene av legemiddelkostnadene for EV benyttes kroppsvekt og for gemcitabin og cisplatin kroppsareal (BSA[12]), med tilhørende distribusjoner av pasientene i studien EV-302. Pembrolizumab doseres uavhengig av vekt. Lignende er det flat dose for karboplatin og avelumab. Legemiddelkostnadene for avelumab påløper etter en behandlingsfri periode på ca. 5 uker (basert på data i EV-302). Astellas oppgir at svinn er dermed hensyntatt.

DMPs vurdering

Legemiddelkostnadene er lagt inn med riktig prisnivå og dosering av legemidlene i analysen er i henhold til den kliniske studie og preparatomtalene. Relativ doseintensitet (RDI) og behandlingsvarighet er i all hovedsak basert på studiedata fra EV-302 (se Kap. 3.4 og Kap. 3.5). For å beregne gjennomsnittskostnaden for behandling med EV bruker Astellas fordeling av kroppsvekt til pasientene i studien EV-302. Videre vil legemiddelsvinn naturligvis forekomme i norsk klinisk praksis og det er rimelig å ta hensikt til dette. BSA og relevant fordeling av pasientene i studien EV-302 benyttes i beregning av legemiddelkostnadene knyttet til behandling med gemcitabin + cisplatin. Modellering av legemiddelkostnader både i intervensjons- og komparatorarmen fremstår som rimelig. DMP har endret pakninger i analysen, dersom aktuelt, til å samsvare pakninger som er tilgjengelige i norske sykehus. Endringene fører til en økning i IKER som ikke er av vesentlig betydning.

Før oppstart med avelumab måtte studiedeltakerne være behandlingsfrie i ca. 5 uker. Dette er tatt hensyn til i modellen hvor det er lagt en forsinket oppstart på avelumab vedlikeholdsbehandling på 4,87 uker. Ifølge innspill fra medisinske fageksperter er dette i tråd med norsk klinisk praksis. Astellas antar at 30 % av alle pasienter i komparatorarmen vil få vedlikeholdsbehandling med avelumab. Som tidligere diskutert (se Kap. 3.5), er andelen som fikk avelumab i studien lav i forhold til andelen som tilbys avelumab i norsk klinisk praksis (nærmere 70 %). Dette betyr at analysen underestimerer legemiddelkostnadene i komparatorarmen i forhold til norsk klinisk praksis. I den oppdaterte modellen har Astellas inkorporert en

[12] BSA – Body Surface Area

funksjon for å utforske ulike opptak av avelumab, slik at både effekt og kostnader varieres basert på data fra en post-hoc analyse. I kapittel 4.1.3 viser derfor DMP til et scenario hvor både effekt- og kostnadene er justert gjennom denne funksjonen. I dette scenarioet får en høyere andel pasienter avelumab (64 % tilsvarende total andel pasienter som var egnet for avelumab vedlikeholdsbehandling i studien). Det gjøres oppmerksom på at funksjonen kun er til utforskning og resultatene bør tolkes med forsiktighet.

DMPs konklusjon om legemiddelkostnader for intervensjon og komparator
DMP legger til grunn det samme som Astellas i sin hovedanalyse.

3.7.2 Andre relevante legemiddelkostnader

Innsendt dokumentasjon

Påfølgende behandling defineres i analysen som behandling gitt etter progresjon av sykdommen.

Pakningsstørrelser og kostnader for gemcitabin + cisplatin/ karboplatin og pembrolizumab, som benyttes i analysen, er tilgjengelig i Tabell 24. Pakningsstørrelser og kostnader for atezolizumab, docetaksel og paklitaksel, er som vist i tabellen under. Det foreligger konfidensielle, fremforhandlede priser for legemidlene som avviker fra de som er presentert i tabellen.

Tabell 26. Legemiddelkostnader for legemiddelkostnader ved påfølgende behandlinger i den helseøkonomiske analysen. Priser med maksimal AUP uten mva.

Behandling	Pakningsstørrelse (mg)	Kostnad pr. pakning (NOK)
Atezolizumab	840	29 670,88
	1 200	42 309,44
Docetaksel	20	1 177,12
	80	4 223,12
	160	8 330,88
Paklitaksel	100	3 426,88
	150	5 115,68
	300	10 202,32

Forutsetningene Astellas har lagt til grunn i sin analyse for beregning av legemiddelkostnader knyttet til etterfølgende behandlinger er vist i Tabell 27.

Tabell 27. Forutsetninger lagt til grunn i beregninger av legemiddelkostnader ved påfølgende behandlinger (Kilde: innsendt dokumentasjon).

Behandling		**Dosering**	**Dose (mg)**	**Behandlings-varighet (måneder)**	**RDI (%)**	**Fordeling i behandlings-arm (%) ***	
						EV + P Totalt: [redacted]	**SoC Totalt:** [redacted]
Gemcitabin + cisplatin	Gemcitabin	1 000 mg/m², D1 & D8, Q3W	1 980	[redacted]	100	[redacted]	[redacted]
	Cisplatin	70 mg/m², D1 Q3W	137		100		
Gemcitabin + Karboplatin	Gemcitabin	1 000 mg/m², D1 & D8, Q3W	1 980	[redacted]	100	[redacted]	[redacted]
	Karboplatin	AUC 4,5 (antatt dose av 450 mg), D1, Q3W	450		100		
Atezolizumab		1 200 mg, D1, Q3W	1 200	[redacted]	100	[redacted]	[redacted]
Pembrolizumab		200 mg, D1, Q3W	200	[redacted]	100	[redacted]	[redacted]
Docetaksel		75 mg/m² IV, D1, Q3W	151	[redacted]	100	[redacted]	[redacted]
Paklitaksel		175 mg/m² IV, D1, Q3W	344	[redacted]	100	[redacted]	[redacted]

AUC - area under the curve, D – day, IV, intravenøs, Q3W, hver 3. uke, RDI – relativ doseintensitet, SoC - Platinabasert kjemoterapi; gemcitabin i kombinasjon med enten cisplatin eller karboplatin, etterfulgt av avelumab vedlikeholdsbehandling. Notat: *etter re-distribuering av pasientene som fikk EV

Astellas beregner kostnaden for påfølgende behandling for hver behandlingsarm som en vektet gjennomsnittlig kostnad basert på fordelingen av påfølgende behandlinger mottatt i andre linje og utover i EV-302. Kostnaden, justert per uke, påløper for pasientene med progrediert sykdom. De totale legemiddelkostnadene for påfølgende behandling per pasient og behandlingsarm i modellen er presentert i tabellen under.

Tabell 28. Totale kostnader relatert til påfølgende behandling, per pasient, i de to behandlingsarmene (kilde: innsendt modell). Basert på maksimal AUP uten mva. Diskonterte tall.

	Total kostnad (NOK)
EV + Pembrolizumab	37 854
SoC	102 046

SoC - Dagens standard behandling; platinabasert kjemoterapi; gemcitabin i kombinasjon med enten cisplatin eller karboplatin, etterfulgt av avelumab vedlikeholdsbehandling

DMPs vurdering

Ifølge Astellas er de ulike doseringene for påfølgende behandling basert på EV-302-studien og godkjente preparatomtaler. Behandlingsvarighet og fordeling av de ulike behandlinger per behandlingsarm er hentet fra post-hoc analyser fra EV-302. Som tidligere nevnt har DMP endret noen pakninger i analysen til å samsvare med pakninger som er tilgjengelige i norske sykehus.

I modellen inkluderes kun påfølgende behandling brukt av mer enn 3 % av pasientene i studien, og kun behandlinger relevante for Norge. I studien var det noen pasienter som fikk EV som påfølgende behandling, men EV er ikke innført i Norge til slik bruk. Astellas har derfor re-distribuert pasientene som fikk EV til å motta andre behandlinger i modellen. Videre er andelene for påfølgende behandling gitt i andre og senere linjer slått sammen. Totalt sett fører dette til at andelene som rapportert i studien og som benyttes i innsendt modell ikke er helt i samsvar med hverandre. Imidlertid er ikke legemiddelkostnadene for påfølgende behandling en driver for analysens resultat, og de er derfor ikke ytterligere validert av DMP.

DMPs konklusjon om andre relevante legemiddelkostnader
DMP legger til grunn det samme som Astellas i sin hovedanalyse.

3.7.3 Administrasjonskostnader

Innsendt dokumentasjon

Alle legemidlene i analysen administreres intravenøst. Administrasjonskostnaden ved bruk av intravenøse legemidler er hentet fra DMPs enhetskostnadsdatabase og er på NOK 3 368,43 NOK per infusjon.

De totale administrasjonskostnadene for påfølgende behandling per pasient og behandlingsarm i modellen er presentert i tabellen under.

Tabell 29. Totale kostnader relatert til administrasjon av intervensjon og komparator og påfølgende behandling, per pasient, i de to behandlingsarmene (kilde: innsendt modell). Diskonterte tall.

	Total kostnad per behandling (NOK)	Total kostnad for påfølgende behandling (NOK)
EV + Pembrolizumab	139 250	17 525
SoC	98 049	10 764

SoC - Dagens standard behandling; platinabasert kjemoterapi; gemcitabin i kombinasjon med enten cisplatin eller karboplatin, etterfulgt av avelumab vedlikeholdsbehandling

DMPs vurdering

Astellas sine antagelser knyttet til administrasjonskostnader anses som rimelige. Administrasjonskostnader oppdateres i tråd med nyeste versjon av DMPs enhetskostnadsdatabase.

DMPs konklusjon om administrasjonskostnader
DMP legger til grunn det samme som Astellas i sin hovedanalyse. Enhetskostnaden knyttet til administrasjon oppdateres til 2024-priser.

3.7.4 Kostnader ved uønskede hendelser

Innsendt dokumentasjon

Det er inkludert kostnader til behandling av grad ≥3 uønskede medisinske hendelser som forekom hos ≥5 % av pasientene i EV-302. Disse antas å være knyttet til sykehusinnleggelse. Den modellerte frekvensen av hver hendelse per behandlingsarm er basert på studiedata i EV-302 (se i Kapittel 3.6.2). For avelumab benyttes data fra studien JAVELIN Bladder 100.

Satser fra Innsatsstyrt finansiering (ISF) er brukt som proxy for kostnadene relatert til de forskjellige uønskede hendelsene. Disse vises i tabellen under. Kostnader ved uønskede hendelser inntreffer kun i første syklus.

Tabell 30. Enhetskostnader ved uønskede hendelser (kilde: innsendt dokumentasjon og modell).

Uønskede hendelse	Kostnad (NOK)	Kilde (ISF 2024 DRG tariff)
Akutt nyreskade	82 133,86	DRG 316, Nyresvikt
Anemi	22 344,48	DRG 395, Sykdommer i røde blodlegemer >17 år
Fatigue	39 447,24	DRG 426D, Andre forstyrrelser i stemningsleie >59 år
Hyperglykemi	1 724,18	DRG 910A, Poliklinisk konsultasjon vedrørende diabetes mellitus
Hyponatremi	64 421,78	DRG 296, Ernærings- og stoffskiftesykdommer ITAD >17 år m/bk
Nøytropeni	118 916,45	DRG 404, Lymfom og ikke-akutt leukemi m/bk
Redusert nøytrofiltall	118 916,45	DRG 404, Lymfom og ikke-akutt leukemi m/bk
Makulopapuløst utslett	92 113,22	DRG 284, Lettere hudsykdom m/bk
Trombocytopeni	167 716,08	DRG 405, Granulo- og trombocytopeni
Urinveisinfeksjon	67 870,15	DRG 320, Infeksjoner i nyrer og urinveier >17 år m/bk
Nevropati (Grad 2)	79 782,70	DRG 18, Sykdommer i hjernenerver og perifere nerver m/bk
Perifer nevropati (Grad 3)	79 782,70	DRG 18, Sykdommer i hjernenerver og perifere nerver m/bk

De totale kostnadene relatert til uønskede behandlingsrelaterte hendelser, per pasient og behandlingsarm i modellen er presentert i tabellen under.

Tabell 31. Totale kostnader relatert til uønskede behandlingsrelaterte hendelser, per pasient, i de to behandlingsarmene (kilde: innsendt modell). Diskonterte tall.

	Total kostnad (NOK)
EV + Pembrolizumab	70 993
SoC	103 492

SoC - Dagens standard behandling; platinabasert kjemoterapi; gemcitabin i kombinasjon med enten cisplatin eller karboplatin, etterfulgt av avelumab vedlikeholdsbehandling

DMPs vurdering

Medisinske fageksperter har spilt inn at de fleste bivirkningene som rapporteres ved bruk av EV i kombinasjon med pembrolizumab er håndterbare og forbigående. De vurderer at det kan medføre noe ekstra ressursbruk i klinisk praksis i forbindelse med oppstart av behandlingen, da det ikke er erfaring med behandlingen i dag, men at bivirkningsprofilen over tid vil være mindre ressurskrevende enn for dagens behandling. Dette fordi bivirkningene knyttet til EV i kombinasjon med pembrolizumab i stor grad vil kunne håndteres poliklinisk og i liten grad medfører innleggelse, mens kjemoterapi gir mer hematologisk toksisitet som i større grad kan medføre innleggelser. Det anses dermed som rimelig at de totale kostnadene relatert til uønskede behandlingsrelaterte hendelser per pasient er noe høyere i komparatorarmen i modellens tidshorisont.

DMP ser at sammenlignet med andre metodevurderinger i dette sykdomsfeltet (27, 29, 30) er de totale kostnadene per pasient per behandlingsarm høyrere i Astellas sin grunnanalyse. Dette gjelder derimot begge behandlingsarmer. DMP har ikke validert enhetskostnadene knyttet til håndtering av bivirkninger inngående da de har liten innvirkning på resultatene totalt sett.

DMPs konklusjon om kostnader ved uønskede hendelser
DMP legger til grunn det samme som Astellas i sin hovedanalyse.

3.7.5 Kostnader forbundet med helsestadier i helseøkonomiske modell

Innsendt dokumentasjon

Astellas har inkludert følgende kostnader forbundet med helsestadier i helseøkonomiske modell:

- Kostnader for monitorering/ oppfølging av behandlingen og sykdommen
- Kostnader for tidsbruk og transport

Kostnader for monitorering/ oppfølging av behandlingen og sykdommen

Astellas har inkludert kostnader for monitorering av behandlingen med EV+P og SoC (ulike blodprøver, CT-skanning og nevrologisk undersøkelse). Disse gjelder pasienter uten progresjon som er fortsatt på behandling med enten intervensjon eller komparator. Ressurstyper, månedlig frekvens og enhetskostnader benyttet er presentert i tabellen under.

Tabell 32. Månedlig ressursbruk for monitorering av behandlingen, per helsetilstand (kilde: innsendt dokumentasjon).

Ressurstype	**Månedlig frekvens**			**Enhetskostnad (NOK)**	**Kilde**
	«Før progresjon» - under behandling	**«Før progresjon»** - ikke under behandling	**«Etter progresjon»**		
Blodcellestatus	1	0	0	133,0	DMPs enhetskostnadsdatabase, Blodprøve
Leverfunksjon	1	0	0	133,0	Antatt lik blodcellestatus
Binyrefunksjon *Kun for platinabasert kjemoterapi*	1	0	0	133,0	Antatt lik blodcellestatus
Nyrefunksjon	1	0	0	133,0	Antatt lik blodcellestatus
Skjoldbruskkjertelfunksjon*	1	0	0	133,0	Antatt lik blodcellestatus
CT skanning	0,5	0	0	21 300,0	Oslo University Hospital's prisliste, MIBG Scintigraphy with SPECT/CT (31)
Nevrologisk funksjon *Kun for gemcitabin + karboplatin*	1	0	0	778,1	DMPs enhetskostnadsdatabase, Konsultasjon: spesialistbesøk (unntatt allmennmedisin)

NOK- norsk krone

Kostnadstype og frekvenser er basert på informasjon fra EMA og Electronic Medicines Compendium[13]. For EV+P er kostnader knyttet til monitorering av behandlingen tatt hensyn til enten de gis i kombinasjon eller som monoterapier. Behovet for oppfølging under behandling med EV-monoterapi er antatt å være lik den for pembrolizumab. Kostnadene anvendes avhengig av den respektive behandlingsvarigheten og stoppreglene som gjelder.

Astellas har også inkludert kostnader for oppfølging av sykdommen, med ulik frekvens avhengig av om pasienten har opplevd progresjon eller ikke. Relevante ressurstyper knyttet til disse kostnadene ble hentet fra NICE sin metodevurdering av avelumab vedlikeholdsbehandling i pasienter med lokalt avansert eller mUC etter platinabasert kjemoterapi (17) og er presentert i tabellen under. Enhetskostnadene ble hentet fra DMPs enhetskostnadsdatabase.

[13] https://www.medicines.org.uk/emc/about-the-emc

Tabell 33. Månedlig ressursbruk for oppfølging av sykdommen, per helsetilstand (kilde: innsendt dokumentasjon).

Ressurstype	**Månedlig frekvens**			**Enhetskostnad (NOK)**	**Kilde**
	«Før progresjon» - under behandling	**«Før progresjon»** - ikke under behandling	**«Etter progresjon»**		
Legebesøk-spesialist i onkologi	0,88	0,88	0,93	778,03	DMPs enhetskostnadsdatabase, Legebesøk - Spesialist (unntatt i allmennmedisin)
Spesialsykepleier	0,62	0,62	1,00	775,77	DMPs enhetskostnadsdatabase, Spesialsykepleier
Ernæringsfysiolog	0,06	0,06	0,16	724,68	DMPs enhetskostnadsdatabase, Sykepleier
Urolog	0,07	0,07	0,04	778,03	DMPs enhetskostnadsdatabase, Legebesøk - Spesialist (unntatt i allmennmedisin)
Distrikts-sykepleier	0,27	0,27	0,96	724,68	DMPs enhetskostnadsdatabase, Sykepleier

Astellas beregner en total månedlig kostnad på 336 NOK for helsetilstanden «før progresjon» og 539 NOK for helsetilstanden «etter progresjon», som gjøres om til ukentlig kostnad i modellen.

De totale kostnadene relatert til oppfølging/monitorering av behandlingen og sykdommen, som er forbundet med helsestadier, per pasient i modellen (diskonterte tall) er ganske like mellom intervensjons- og komparatorarmen (henholdsvis 265 354 NOK og 253 547 NOK)

Kostnader for tidsbruk og transport
Astellas har også inkludert indirekte kostnader forbundet med tid og transportkostnader knyttet til å motta aktiv behandling. Det ble også antatt at sykehusbesøk inkluderer rutinemessig monitorering og håndtering av bivirkninger. Forutsetninger lagt til grunn i kostnadsberegninger vises i tabellen under.

Tabell 34. Oversikt over kostnader knyttet til tidsbruk og transport (kilde: innsendt modell).

Kostnadstype	EV + P-armen		SoC- armen		Enhetskostnad (NOK)	Kilde
	«Før progresjon»	«Etter progresjon»	«Før progresjon»	«Etter progresjon»		
Pasientens tidsbruk per sykehusbesøk	2 timer	4 timer	4,5 timer	4 timer	367,91	DMPs enhetskostnadsdatabase, Netto lønn - Per time
Transport (antall besøk / måned)	2,85	2,04	2,85	2,04	794,05	DMPs enhetskostnadsdatabase, Pasientreise

Pasientenes tidsbruk på sykehuset ble hentet fra clinical study report (CSR) for EV+P, og for platina-basert kjemoterapi fra Rikshospitalets pasientinformasjon (32). Antall månedlige besøk er antatt.

Astellas beregner en total ukentlig kostnad på 3 650 NOK for helsetilstanden «før progresjon» og 2 822 NOK for helsetilstanden «etter progresjon», samlet sett. DMP ser ikke at disse kostnadene faktisk er inkorporert i innsendt modell og analyse.

DMPs vurdering

Kostnader for monitorering/ oppfølging av behandlingen og sykdommen

Ifølge norske medisinske fageksperter varierer graden av oppfølging avhengig av bl.a. pasientens tilstand og videre behandlingsmuligheter. Det er vanskelig å komme fram til en konkret gjennomsnittlig ressursbruk, men ekspertene mener at den vil stort sett være ganske likt mellom behandlingene, og uavhengig av progresjon.

DMP har ikke validert monitorering- / oppfølgingskostnadene svært inngående, men gjør følgende endringer i ressursbruk og tilhørende frekvens:

- DMP mener at kostnadene knyttet til CT i denne metodevurderingen er overestimert, og justerer dette ned til 2 122 NOK, ved bruk av DRG koden 911B for poliklinisk konsultasjon vedrørende svulst i urinveiene (vekt = 0,039), som i metodevurderingen til avelumab (27).
- Modellert frekvens for undersøkelse av onkolog fremstår som lav, og DMP endrer dette til 1 konsultasjon med onkolog i måneden uavhengig av helsetilstand, i tråd med tidligere metodevurderingen av EV i senere behandlingslinje (29).
- DMP fjerner videre kostnader knyttet til distrikts-sykepleier og ernæringsfysiolog, da inklusjon av disse ikke tilstrekkelig begrunnes av Astellas og slike kostnader ikke er inkludert i tidligere norske metodevurderinger av legemidler i samme sykdomsområdet. Det samme gjelder for kostnader knyttet til nevrologisk funksjon, som gjelder kun under behandling med gemcitabin + karboplatin.

Det er generelt noe usikkerhet knyttet til kostnadene knyttet til monitorering/ oppfølging av sykdommen og behandlingen, men analysens resultat er totalt sett påvirket i liten grad av disse kostnadene.

DMPs endringer fører til at de totale kostnadene relatert til oppfølging/monitorering av behandlingen og sykdommen, som er forbundet med helsestadier, per pasient i modellen (diskonterte tall) er høyere i intervensjonsarmen sammenlignet med komparatorarmen, henholdsvis 227 595 NOK og 136 940 NOK. Dette fremstår som rimelig. Medisinske fageksperter sier at i starten vil oppfølgingen være mer tidkrevende da både leger og sykepleiere vil ha behov å lære å gjenkjenne og håndtere behandlingsrelaterte bivirkninger. Det vil også generelt bli større behov for oppfølging fra flere spesialister, som hudlege og eventuelt endokrinolog (diabetes).

Kostnader for tidsbruk og transport
Kostnadene for tidsbruk og transport er generelt ikke godt beskrevet og dokumentert i innsendt dokumentasjon. Det fremstår som om Astellas har lagt til grunn at tidsbruk og transport for sykehusbesøk også inkluderer rutinemessige kontroller og håndtering av bivirkninger, noe som ikke er i tråd med DMPs retningslinjer.

Antall sykehusbesøk per måned i progresjonsfri helsetilstand gjenspeiler doseringsintervallene for både EV + P og platinabasert kjemoterapi. Selve administrasjonstiden er imidlertid lengre for kjemoterapi. Ifølge ekspertene kan EV + P administreres raskere enn kjemoterapi, spesielt gemcitabin + cisplatin (hhv. om lag 1,5 timer sammenlignet med 7 - 8 timer) grunnet mye intravenøs væske som gis i forbindelse med sistnevnte. Gemcitabin + cisplatin må i rundt 30 % av tilfellene gis som såkalt nyresparende regime, som innebærer at behandlingen gis over 2 dager; totalt ca. 14 timer, og i enkelte tilfeller med behov for innleggelse for praktisk gjennomføring.

Dersom intervensjonen og komparatoren har ulik administrasjonstid og/eller reisetid (dvs. transportkostnader for å reise til og fra behandling), anbefaler DMP at slike forskjeller hensyntas i den helseøkonomiske analysen. Ved progresjon forventes ikke noe vesentlig forskjell mellom behandlingsarmene. DMP inkluderer derfor ikke kostnader for tidsbruk og transport for helsetilstanden «etter progresjon» i hovedanalysen. DMP vurderer at det er relevant å inkludere kostnaden for progresjonsfrie pasienter under behandling i denne saken. Kostnaden bør imidlertid modelleres lik kostnader for monitorering av behandlingen med EV + P og kjemoterapi. Kostnader knyttet til avelumab vedlikeholdsbehandling i kjemoterapiarmen kunne med fordel ha vært inkludert. DMP legger til grunn at det trengs 2 sykehusbesøk per måned under avelumab behandling (tilsvarende doseringsbehov) med en varighet på ca. 1,5 timer. Disse endringene fører til en marginal økning i IKER.

DMPs konklusjon om kostnader forbundet med helsestadier
DMP legger i hovedsak til grunn det samme som Astellas for monitorering/ oppfølging, men endrer følgende:
- nedjusterer enhetskostnad for CT-skanning
- oppjusterer til 1 konsultasjon med onkolog i måneden, uavhengig av helsetilstand
- ekskluderer kostnader for nevrologisk funksjon, distrikts-sykepleier og ernæringsfysiolog

Se Kap. 4.1.2 for effekten av disse endringene på IKER. Kostnadene knyttet til monitorering/ oppfølging har ikke en utslagsgivende effekt på analysens resultat. Aktuelle enhetskostnader justeres til 2024-priser.

DMP modellerer kostnadene for tidsbruk og transport kun for progresjonsfrie pasienter under behandling, og inkluderer kostnader for avelumab vedlikeholdsbehandling i komparatorarmen. Kostnader for tidsbruk og transport var egentlig ikke inkorporert i innsendt modell/ analyse. Se tabell i Kap. 4.1.2 for effekten av disse endringene på IKER.

3.7.6 Øvrige kostnader

Innsendt dokumentasjon

Ved overgang til stadiet død modelleres det en engangskostnad knyttet til terminalbehandling og pleie (livets sluttfase). Enhetskostnaden på 67 459,36 70 NOK er hentet fra DMPs enhetskostnadsdatabase.

DMPs vurdering

DMP mener det er en rimelig, og vanlig, forenkling å legge kostnader ved livets slutt inn som en engangskostnad ved overgang til helsetilstanden død i modellen. Enhetskostnaden oppdateres i tråd med nyeste versjon av DMPs enhetskostnadsdatabase.

DMPs konklusjon om øvrige kostnader

DMP legger til grunn det samme som Astellas i egen hovedanalyse. Enhetskostnaden knyttet til administrasjon oppdateres til 2024-priser.

4. Analyseresultater

4.1 Kostnad-per-QALY analyse

Her presenteres resultater basert på maksimal AUP uten mva. for alle legemidler som inngår i analysen. Det foreligger forhandlede rabatterte legemiddelpriser på et eller flere av legemidlene i analysen. Resultater med konfidensielle priser er i et separat dokument som oversendes til aktører med tjenstlig behov for denne informasjonen.

4.1.1 Firmaets grunnanalyse

Tabell 35. Kostnad per vunnet kvalitetsjusterte leveår (QALY) og per vunnet leveår i firmaets grunnanalyse. Basert på maksimal AUP uten mva. Per pasient. Diskonterte tall.

	EV + P	SoC	Differanse
Totale kostnader (NOK)	**2 650 966**	**1 325 149**	**1 325 817**
Totale QALYs Totale leveår	**2,96** **4,35**	**1,58** **2,39**	**1,38** **1,96**
Merkostnad (NOK) per vunnet QALY Merkostnad (NOK) per vunnet leveår	**-** **-**	**-** **-**	**962 195** **676 365**

EV + P - Enfortumabvedotin + Pembrolizumab, SoC - Platinabasert kjemoterapi; gemcitabin i kombinasjon med enten cisplatin eller karboplatin, etterfulgt av avelumab vedlikeholdsbehandling

4.1.2 DMPs hovedanalyse

Basert på DMPs vurderinger i kapitlene over har DMP basert sin hovedanalyse på et vektet gjennomsnitt av to analyser – analyse A og B. Disse skiller seg kun ved hvordan OS for intervensjonsarmen er framskrevet.

- I analyse A legges til grunn samme framskrivning av OS som i Astellas sin grunnanalyse (loglogistisk).
- I analyse B antas konstant hasardratio for OS mellom behandlingsarmene.

Ellers er forutsetningene like for de to scenarioene.

Forutsetningene i DMPs hovedanalyse er som i Astellas sin analyse bortsett fra følgende:

- Behandlingsvarighet for EV
- Behandlingsvarighet for avelumab, inkludert en stopperegel etter 24 måneder
- Ressursbruk for monitorering/ oppfølging, som er justert for norske forhold
- Kostnader for tidsbruk og transport, som er inkludert

I tabellen under presenteres effekten av de ulike endringene DMP har gjort med utgangspunkt i Astellas sin grunnanalyse. Effekten av de ulike endringene presenteres enkeltvis, ikke aggregert. Endring i de ulike forutsetningene kan påvirke hverandre i samme retning eller motvirke hverandre. Det er dermed ikke mulig å summere alle endringene i tabellen under.

Tabell 36. Enkeltvis virkning på IKER av endringene DMP gjør i Astellas sin grunnanalyse, og som inngår i DMPs hovedanalyse. Basert på maksimal AUP uten mva. Per pasient. Diskonterte tall.

Forutsetning	Astellas sin grunnanalyse	DMPs hovedanalyse	Begrunnet i kapittel	IKER (± endring) (NOK)
IKER i Astellas sin grunnanalyse				962 195
ToT ekstrapolering for EV	Loglogistisk	Generalisert gamma	3.4.3	842 813 (- 119 382)
ToT ekstrapolering for avelumab	Lognormal	Eksponentiell	3.5.3	1 295 020 (+ 332 826) *
Stopperegel for behandling med avelumab	Ingen	Behandlingsstopp etter 24 måneder	3.5.3	1 361 656 (+ 399 461) *
OS ekstrapolering: EV + P	Loglogistisk	Konstant hasardratio (analyse B)	3.6.1.2	755 412 (- 206 783)
Ressursbruk for monitorering/ oppfølging	Inkludert	Inkludert med visse justeringer	3.7.5	973 861 (+ 11 667)
Kostnader for tidsbruk og transport	Ikke modellert	Modellert med visse justeringer.	3.7.5	974 787 (+ 12 593)
Legemiddelpakninger	Pakninger utvalgt av Astellas	Pakninger tilgjengelige i norske sykehus	3.7.1 3.7.2	976 115 (+ 13 920)
Enhetskostnader	Enkelte eldre priser	2024-priser	3.7.3 3.7.5	957 725 (- 4 470)

NOK – norsk krone, ToT – behandlingsvarighet

*Disse to endringene gir ikke additiv effekt på IKER, effekten på IKER av disse to endringene sammen er + 383 778 NOK

Resultater fra DMPs hovedanalyse:

DMPs hovedanalyse er basert på et vektet gjennomsnitt av to analyser – analyse A og B. Resultater for disse to analysene presenteres henholdsvis i Tabell 37 og i Tabell 38.

Tabell 37. Kostnad per vunne kvalitetsjusterte leveår (QALY) og vunne leveår i DMPs analyse A. Basert på maksimal AUP uten mva. Per pasient. Diskonterte tall.

	EV + P	SoC	Differanse
Totale kostnader (NOK)	**2 440 539**	**732 581**	**1 707 958**
Totale QALYs Totale leveår	**2,96** **4,35**	**1,58** **2,39**	**1,38** **1,96**
Merkostnad (NOK) per vunnet QALY Merkostnad (NOK) per vunnet leveår			**1 239 528** **871 314**

EV + P - Enfortumabvedotin + Pembrolizumab, SoC - Platinabasert kjemoterapi; gemcitabin i kombinasjon med enten cisplatin eller karboplatin, etterfulgt av avelumab vedlikeholdsbehandling

Tabell 38. Kostnad per vunne kvalitetsjusterte leveår (QALY) og vunne leveår i DMPs analyse B. Basert på maksimal AUP uten mva. Per pasient. Diskonterte tall.

	EV + P	SoC	Differanse
Totale kostnader (NOK)	**2 445 779**	**732 581**	**1 713 198**
Totale QALYs Totale leveår	**3,35** **4,98**	**1,58** **2,39**	**1,77** **2,59**
Merkostnad (NOK) per vunnet QALY Merkostnad (NOK) per vunnet leveår			**969 277** **660 439**

EV + P - Enfortumabvedotin + Pembrolizumab, SoC - Platinabasert kjemoterapi; gemcitabin i kombinasjon med enten cisplatin eller karboplatin, etterfulgt av avelumab vedlikeholdsbehandling

Basert på en samlet vurdering (se Kap. 3.6.1.2), legges like mye vekt på begge analysene over. Resultater fra DMPs hovedanalyse er dermed som presentert i tabellen under.

Tabell 39. Kostnad per vunne kvalitetsjusterte leveår (QALY) og vunne leveår i DMPs hovedanalyse. Basert på maksimal AUP uten mva. Per pasient. Diskonterte tall.

	EV + P	SoC	Differanse
Totale kostnader (NOK)	**2 443 159**	**732 581**	**1 710 578**
Totale QALYs Totale leveår	**3,15** **4,67**	**1,58** **2,39**	**1,57** **2,28**
Merkostnad (NOK) per vunnet QALY Merkostnad (NOK) per vunnet leveår			**1 087 666** **751 203**

EV + P - Enfortumabvedotin + Pembrolizumab, SoC - Platinabasert kjemoterapi; gemcitabin i kombinasjon med enten cisplatin eller karboplatin, etterfulgt av avelumab vedlikeholdsbehandling

4.1.3 Analyser av usikkerhet

Sensitivitetsanalyser

I enveis sensitivitetsanalyser basert på DMPs hovedanalyse betyr følgende parametere mest for modellresultatene:

- Andel pasienter som får avelumab vedlikeholdsbehandling
- Nyttevekt for progresjonsfrie pasienter

Det er viktig å påpeke at det vil være andre parametere som vil kunne ha stor innvirkning på resultatene, inkl. legemiddelpriser.

Scenarioanalyser

DMP ønsker å belyse usikkerhet knyttet til forutsetningene i analysen av kostnadseffektivitet som kan tenkes å ha betydning for beslutningen om enfortumabvedotin i kombinasjon med pembrolizumab skal innføres eller ikke. I tabellen under presenteres ulike plausible scenarioanalyser knyttet til DMPs analyse A. Dette er scenarioer som representerer alternative, godt mulige varianter for aktuelle antagelser.

Tabell 40. Scenarioanalyser på DMPs analyse A basert på maksimal AUP uten mva.

	Parameter/ forutsetning	DMPs analyse A	Scenario-analyse	IKER (± endring fra analyse A) (NOK)	APT (± endring fra analyse A) (QALY)
Resultat i DMPs analyse A				1 239 528	12,52
1	OS ekstrapolering: EV + P	Loglogistisk	Optimistisk scenario med konstant hasardratio (lik DMPs analyse B)	969 277 (- 270 252)	Ingen endring
2	OS ekstrapolering: SoC, justert for høyere opptak av avelumab	Effekt og kostnader basert på ITT-populasjon i EV-302, hvor 30 % av pasientene i komparatorarmen fikk avelumab.	Pessimistisk scenario med høyere opptak av avelumab i komparatorarmen ([redacted] %). Effekt og kostnader baseres på post-hoc analyse av EV-302.	1 347 292 (+ 107 764)	11,95 (- 0,57)

Beskrivelse av scenarioanalyser:

Alle scenarioanalysene er utført med utgangspunkt i DMPs analyse A.

1. OS ekstrapolering: EV + P- optimistisk scenario (lik DMPs analyse B)

I scenarioanalysen antas hasardratioen for totaloverlevelse (OS) mellom EV + P-armen og kjemoterapi-armen å være konstant gjennom modellens tidshorisont. Endringen fører til en økning i inkrementelle leveår fra 1,96 til 2,59 leveår og kvalitetsjusterte leveår fra 1,38 til 1,77 QALYs og IKER går ned med ca. 270 000 NOK (til 969 277 NOK/ vunnet QALY). Scenarioet er basert på tilbakemelding fra medisinske fageksperter som vurderer at den observerte relative effektforskjellen mellom behandlingsarmene under studietiden kan være klinisk plausibel også på lang sikt. Dette basert på de oppdaterte studiedataene og utflatingen av KM-kurvene for progresjonsfri overlevelse (PFS) og varighet av respons (DOR) hos pasienter med komplett respons. DMP vurderer at antakelsen om konstant hasardratio over hele modellens tidshorisont kan overestimere den relative effekten over tid, og dermed reflekterer et optimistisk scenario.

2. OS ekstrapolering: SoC- pessimistisk scenario

Dette scenarioet utforsker effekten av å endre andelen pasienter som mottar avelumab vedlikeholdsbehandling i komparatorarmen i analysen, fra 30 % (som i EV-302-studien) til [redacted] %, som tilsvarer andelen pasienter i studien som var egnet for avelumab. Dette er mer i tråd med norsk klinisk praksis, hvor ca. 70 % av pasientene mottar avelumab vedlikeholdsbehandling. Endringen gjøres ved bruk av en funksjon i modellen hvor både effekt og kostnader vektes tilsvarende. Funksjonen baserer seg imidlertid på en post-hoc-analyse, og resultatene må tolkes med forsiktighet. Scenarioet gir likevel en nyttig innsikt i hvordan et høyere opptak av avelumab, som bedre reflekterer norsk klinisk praksis, kan påvirke resultatene. Endringen fører til en reduksjon i inkrementelle leveår fra 1,96 til 1,36 leveår og kvalitetsjusterte leveår fra 1,38 til 0,99 QALYs og IKER går opp med ca.108 000 NOK (til 1 347 292 NOK/ vunnet QALY). DMP har valgt å beholde 30 % som standard i modellen for å sikre intern validitet og samsvar med de kliniske dataene fra EV-302-studien. Scenarioet gir en overlevelse i komparatorarmen som bedre reflekterer klinisk praksis, men DMP vurderer at justeringen underestimerer den relative effekten over tid, og dermed representerer et pessimistisk scenario.

Andre usikkerhetsmomenter av betydning, som ikke er belyst i scenarioanalyser:

Nivolumab i kombinasjon med gemcitabin + cisplatin etterfulgt av nivolumab vedlikeholdsbehandling ble innført i august i 2024, og er ifølge medisinske fageksperter den mest relevante komparatoren for pasienter

som er egnet for cisplatin. Det finnes imidlertid ingen kliniske studier som direkte sammenligner denne kombinasjonsbehandlingen med EV + P. Internasjonale retningslinjer likestiller gemcitabin og cisplatin i kombinasjon med nivolumab etterfulgt av nivolumab vedlikeholdsbehandling med gemcitabin og cisplatin etterfulgt av avelumab vedlikeholdsbehandling. Dersom kostnader knyttet til behandlingen med nivolumab er høyere sammenlignet med platinabasert kjemoterapi etterfulgt av avelumab, kan kostnadene i komparatorarmen i hovedanalyse være noe underestimert sammenlignet med norsk klinisk praksis.

4.2 Alvorlighetsgrad og prognosetap

Nytte- og kostnadskriteriene skal vurderes opp mot alvorligheten av den aktuelle tilstanden. Alvorlighetsgraden påvirker om kostnadene vurderes å stå i rimelig forhold til nytten av behandlingen. Ved høy alvorlighet aksepteres høyere ressursbruk i forhold til nytten enn ved lavere alvorlighet.

DMP benytter en kvantitativ metode for å beregne alvorlighetsgraden for pasienter behandlet med SoC. Nærmere omtale finnes i Appendiks 4.

Tabell 41. DMPs beregning av absolutt prognosetap (APT).

Alder	**A**	**69**
Forventede gjenværende QALYs for gjennomsnittspopulasjon uten sykdommen (udiskontert)	$QALYs_A$	14,3
Forventet gjenværende QALYs med sykdom uten den nye behandlingen (udiskontert) (prognose)	P_A	1,8
Antall mistede QALYs som følge av sykdom (absolutt prognosetap)	**APT**	**12,5**

Beregning av alvorlighetsgrad ut ifra dagens behandling tilsier et absolutt prognosetap på ca. 12,5 QALY.

4.3 DMPs vurdering av analyseresultater

I hovedanalysen er merkostnad for EV + P sammenlignet med dagens standardbehandling, basert på maksimal AUP uten mva., om lag:

1,1 mill. NOK per vunnet kvalitetsjusterte leveår (QALY)
751 000 NOK per vunnet leveår

DMP vurderer at det er usikkerhet knyttet til den relative effekten av EV + P sammenlignet med dagens standardbehandling i norsk klinisk praksis over tid. Denne usikkerheten skyldes hovedsakelig usikkerheten i langtidseffekten av EV + P og overførbarheten av komparator i studien til norske forhold. For å håndtere denne usikkerheten presenterer DMP to analyser med ulik overlevelsesgevinst, analyse A og B. DMPs hovedanalyse baseres på et vektet gjennomsnitt av disse to analysene, og gir en IKER på 1,1 mill. NOK. Usikkerheten i estimert IKER er videre belyst gjennom to scenarioanalyser med utgangspunkt i analyse A. Scenarioanalysene gir utslag i motsatt retning på IKER. Scenarioanalyse 1, som er lik analyse B, anses som et optimistisk scenario og fører til en IKER på ca. 969 000 NOK. Scenarioanalyse 2 viser hvordan et høyere opptak av avelumab, som bedre reflekterer norsk klinisk praksis, kan påvirke resultatene. I denne scenarioanalysen øker IKER med ca. 108 000 NOK. For DMPs hovedanalyse vil denne økningen være noe mindre.

5. Budsjettberegninger

5.1 Estimat av antall pasienter aktuell for behandling med Padcev + Keytruda ved ikke-resekterbar eller metastatisk urotelial kreft i Norge

DMP har konferert med de tre rekrutterte medisinske fagekspertene om bl.a. antall pasienter aktuelle for behandling med Padcev + Keytruda ved ikke-resekterbar eller metastatisk urotelial kreft i henhold til godkjent indikasjonsordlyd. To av fagekspertene er enige i et estimat på ca. 225 pasienter per år. Estimatet ble basert på årlige dødsfall knyttet til blærekreft, hvor det antas at dette omtrent gjenspeiler antall nye pasienter med metastatisk eller lokalavansert sykdom per år, og at omtrent kun halvparten av pasientene med ikke-resekterbar eller metastatisk urotelial kreft er aktuelle for behandling med platinabasert kjemoterapi.

En av fagekspertene vurderte estimatet på 225 pasienter per år som for høyt basert på tall fra Kvalitetsregisteret for blære- og urotelkreft (11), som indikerte at kun en fjerdedel av blære- og urotel-kreftpasienter mottar systemisk behandling mot sin kreftsykdom. De medisinske fagekspertene er enige i at det i dag er mange pasienter som ikke får noe form for kreftrettet systemisk behandling, da aktuelle pasienter ofte er eldre og skrøpelige. Imidlertid påpeker fagekspertene at nytte-risiko-vurderingen i klinisk praksis for Padcev + Keytruda kan være annerledes enn for dagens behandling. De vurderer at Padcev + Keytruda har vesentlig bedre effekt og en sammenlignbar bivirkningsprofil med dagens standardbehandling. Dette vil medføre en økning i andelen pasienter med inoperabel eller metastatisk urotelial kreft som vil kunne motta førstelinjebehandling sammenlignet med i dag. Fagekspertene estimerer at antall aktuelle pasienter kan ligge mellom 100 og 200 pasienter årlig. De foreslo samtidig å innhente data fra Norsk pasientregister (NPR) for å mer nøyaktig fastslå pasientantallet.

DMP har innhentet pasientdata fra NPR, for å finne antallet norske pasienter med urotelialt karsinom som får behandling med avelumab hvert år i norsk klinisk praksis[14]. De medisinske fagekspertene vurderer at disse pasientene representerer opp mot 70 % av pasientene som i dag mottar førstelinjebehandling. Data fra NPR viser at 84 pasienter mottok behandling med avelumab i 2023. Data fra 2024 var ufullstendige, 66 mottok avelumab ila. første- og andre tertial i 2024. Dersom det antas at det var en jevn pasientstrøm som startet behandling gjennom året, vil 99 pasienter ha mottatt avelumab i 2024. Dersom disse pasientene utgjør 70 % av alle pasienter som mottok behandling i første linje, er antallet 120 og 141 pasienter for hhv. 2023 og 2024 (dersom andelen er nærmere 60 % vil antallet være ca. 165 for 2024).

DMP legger til grunn at 150 pasienter årlig vil få behandling med Padcev + Keytruda dersom kombinasjonsbehandlingen innføres, se tabell under. Dette er likt anslaget til Astellas, men Astellas regnet med at behandlingen vil være tilgjengelig for opptil [redacted] % av førstelinjebehandlingsbare pasienter, og dermed [redacted] pasienter. De medisinske fagekspertene har imidlertid gitt innspill om at behandling med Padcev + Keytruda vil ta over for kjemoterapi umiddelbart etter en eventuell innføring. De vurderer videre at det er svært få pasienter som fortsatt vil motta dagens behandling og at selv om insidensen for urotelial kreft er stabil så vil antallet aktuelle pasienter øke grunnet en aldrene befolkning. De anslår videre en økning på mellom 10-15 % over en 5-års periode. DMP legger derfor til grunn en årlig vekst på 2 %.

[14] NPR ble bedt om å finne antallet unike pasienter med IDC 10-kodene C65, C66, C67 og C68 som fikk behandling med avelumab (ATC-kode L01F F04) per år ved norske sykehus.

Tabell 42. Antall nye pasienter de første fem årene lagt til grunn i DMPs budsjettberegninger.

	År 1	**År 2**	**År 3**	**År 4**	**År 5**
Antall pasienter årlig som vil bli behandlet med Padcev + Keytruda dersom Padcev + Keytruda blir innført	150	153	156	159	162
Antall pasienter årlig som vil bli behandlet med SoC dersom Padcev + Keytruda blir innført	0	0	0	0	0
Antall pasienter årlig som vil bli behandlet med SoC, dersom Padcev + Keytruda IKKE blir innført	150	153	156	159	162

5.2 Estimat av legemiddelkostnad per pasient

DMP har hentet utgifter per pasient per år for de første fem årene fra den helseøkonomiske modellen som representerer DMPs hovedanalyse. Kostnadene er inkludert merverdiavgift (mva.) og er udiskonterte.

De regionale helseforetakene får kompensert mva. på legemidler. I budsjettberegningene benyttes imidlertid legemiddelpriser inkludert mva. slik at budsjettberegningene gjøres på samme måte uavhengig av hvor finansieringsansvaret er plassert (folketrygd eller spesialisthelsetjenesten).

Her presenteres resultater basert på maksimal AUP inkludert mva. for alle legemidler som inngår i analysen. Det foreligger konfidensielle, rabatterte legemiddelpriser på et eller flere av legemidlene, og resultater med disse prisene er i et separat dokument som oversendes til aktører med tjenstlig behov for denne informasjonen.

Tabell 43. Legemiddelutgifter per pasient for Padcev + Keytruda og SoC. Maksimal AUP. inkludert mva. Udiskontert.

	År 1	**År 2**	**År 3**	**År 4**	**År 5**
Padcev + Keytruda	1 617 392	633 605	95 854	44 947	23 415
SoC	170 947	143 799	33 552	0	0

5.3 Budsjettkonsekvenser

Budsjettkonsekvensene deles i tre:

- Legemiddelkostnader for spesialisthelsetjenesten
- Kostnader for spesialisthelsetjenesten samlet
- Kostnader i helse- og omsorgstjenesten samlet

I det øverste punktet listet over, inkluderes kun de direkte legemiddelkostnadene for Padcev + Keytruda og SoC i analysen. DMP velger å kun beregne legemiddelkostnadene for spesialisthelsetjenesten i denne saken fordi vi mener at virkningen utover legemiddelkostnader ikke vil være av stor budsjettmessig betydning.

5.3.1 Budsjettkonsekvenser for spesialisthelsetjenestens legemiddelbudsjett

Budsjettkonsekvensene er basert på udiskonterte kostnader og inkludert merverdiavgift. DMP har lagt til grunn pasientantall som vist i Tabell 42 i Kap. 5.1, mens legemiddelkostnadene per pasient er som vist i

Tabell 43 Tabellen i Kap. 5.2. De estimerte budsjettvirkningene ved innføring av metoden er presentert i Tabell 44.

Tabell 44. Forventet budsjettvirkning på spesialisthelsetjenestens legemiddelbudsjett av Padcev + Keytruda til førstelinjebehandling av voksne pasienter med ikke-resekterbar eller metastatisk urotelial kreft som er kvalifisert for platinabasert kjemoterapi (NOK, maksimal AUP inkludert mva.).

	År 1	**År 2**	**År 3**	**År 4**	**År 5**
Padcev + Keytruda blir innført	242 608 780	342 501 681	363 729 874	377 746 469	388 813 606
Padcev + Keytruda blir ikke innført	25 642 034	47 724 689	53 711 975	54 786 215	55 881 939
Budsjettvirkning av anbefaling	**216 966 746**	**294 776 992**	**310 017 899**	**322 960 254**	**332 931 667**

Konklusjon for spesialisthelsetjenestens legemiddelbudsjett

De totale budsjettvirkningene er estimert til omtrent 333 millioner NOK i det femte budsjettåret, basert på maksimal AUP inkludert mva. Budsjettberegningene er usikre og forenklede, og vil være avhengig av antall pasienter som ender opp med å motta behandlingen.

Referanser

1. Powles T, Valderrama BP, Gupta S, Bedke J, Kikuchi E, Hoffman-Censits J, et al. Enfortumab Vedotin and Pembrolizumab in Untreated Advanced Urothelial Cancer. N Engl J Med. 2024;390(10):875-88.
2. Rosenberg JE. ESMO 2024: Study EV-103 Dose Escalation/Cohort A: 5y Follow-Up Of First-Line Enfortumab Vedotin + Pembrolizumab in Cisplatin-Ineligible Locally Advanced Or Metastatic Urothelial Carcinoma 2024 [Available from: https://www.urotoday.com/conference-highlights/esmo-2024/esmo-2024-bladder-cancer/154807-esmo-2024-study-ev-103-dose-escalation-cohort-a-de-a-5y-follow-up-of-first-line-1l-enfortumab-vedotin-ev-pembrolizumab-p-in-cisplatin-cis-ineligible-locally-advanced-or-metastatic-urothelial-carcinoma-la-muc.html.
3. Balar AV, Castellano DE, Grivas P, Vaughn DJ, Powles T, Vuky J, et al. Efficacy and safety of pembrolizumab in metastatic urothelial carcinoma: results from KEYNOTE-045 and KEYNOTE-052 after up to 5 years of follow-up. Ann Oncol. 2023;34(3):289-99.
4. 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. J Clin Oncol. 2012;30(2):191-9.
5. Maase H. 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. 2005;23:4602-8.
6. 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. Eur J Cancer. 2006;42(1):50-4.
7. Helsedirektoratet. Nasjonalt handlingsprogram med retningslinjer for diagnostikk, behandling og oppfølging av blærekreft. Oslo 2018 (Sist faglig oppdatert 21. september 2023). Available from: https://www.helsedirektoratet.no/retningslinjer/blaerekreft-handlingsprogram.
8. Kreftregisteret. Blærekreft 2024 [Available from: https://www.kreftregisteret.no/kreftformer/blarekreft/.
9. Helsenorge. Blærekreft 2021 [Available from: https://www.helsenorge.no/sykdom/kreft/blarekreft/.
10. Kreftlex.no. Kreft i urinblæren 2025 [Available from: https://kreftlex.no/Urotel.
11. Kreftregisteret. Årsrapport 2023 - Nasjonalt kvalitetsregister for blære- og urotelkreft. 2023.
12. Nye metoder. ID2024_031 Nivolumab (Opdivo) i kombinasjon med cisplatin og gemcitabin til førstelinjebehandling av inoperabelt eller metastatisk urotelialt karsinom hos voksne 2024 [Available from: https://www.nyemetoder.no/metoder/id2024_031/.
13. Powles T, Bellmunt J, Comperat E, De Santis M, Huddart R, Loriot Y, et al. ESMO Clinical Practice Guideline interim update on first-line therapy in advanced urothelial carcinoma. Annals of Oncology. 2024;35(6):485-90.
14. European Medicines Agency (EMA). Padcev: EPAR – Assessment report- Variation. 2024.
15. Direktoratet for medisinske produkter (DMP). Padcev - Preparatomtale. 2024.
16. Direktoratet for medisinske produkter (DMP). Keytruda - preparatomtale. 2025.
17. NICE. Technology appraisal guidance - TA788 - Avelumab for maintenance treatment of locally advanced or metastatic urothelial cancer after platinum-based chemotherapy. 2022.
18. Barthelemy P. ASCO GU 2025: Treatment sequence and overall survival in patients with metastatic urothelial cancer: An observational, multicenter, real-life STATES-Bladder study. 2025 [Available from: https://www.urotoday.com/conference-highlights/asco-gu-2025/asco-gu-2025-bladder-cancer/158283-asco-gu-2025-treatment-sequence-and-overall-survival-in-patients-with-metastatic-urothelial-cancer-an-observational-multicenter-real-life-states-bladder-study.html.
19. Powles T, Park SH, Caserta C, Valderrama BP, Gurney H, Ullén A, et al. Avelumab First-Line Maintenance for Advanced Urothelial Carcinoma: Results From the JAVELIN Bladder 100 Trial After ≥2 Years of Follow-Up. Journal of Clinical Oncology. 2023;41(19):3486-92.
20. Powles T. ASCO GU 2025: EV-302: Updated Analysis from the Phase 3 Global Study of Enfortumab Vedotin in Combination with Pembrolizumab (EV+P) vs Chemotherapy (Chemo) in Previously Untreated Locally Advanced or Metastatic Urothelial Carcinoma (la/mUC): UroToday.com; 2025 [Available from: https://www.urotoday.com/conference-highlights/asco-gu-2025/asco-gu-2025-bladder-cancer/158290-asco-gu-2025-ev-302-updated-analysis-from-the-phase-3-global-study-of-enfortumab-vedotin-in-combination-with-pembrolizumab-ev-p-vs-chemotherapy-chemo-in-previously-untreated-locally-advanced-or-metastatic-urothelial-carcinoma-la-muc.html.

21. Sridhar S, Powles T, Gupta S, Climent M, Aragon-Ching J, Sternberg C, et al. Avelumab first-line (1L) maintenance for advanced urothelial carcinoma (UC): Long-term follow-up from the JAVELIN Bladder 100 trial in subgroups defined by 1L chemotherapy regimen and analysis of overall survival (OS) from start of 1L chemotherapy. Journal of Clinical Oncology. 2023;41:508-.
22. Antonuzzo L, Maruzzo M, De Giorgi U, Santini D, Tambaro R, Buti S, et al. READY: REAl-world Data from an Italian compassionate use program of avelumab first-line maintenance for locallY advanced or metastatic urothelial carcinoma. ESMO Real World Data and Digital Oncology. 2024;5:100068.
23. Barthelemy P, Thibault C, Flechon A, Gross-Goupil M, Voog E, Eymard JC, et al. Real-world Study of Avelumab First-line Maintenance Treatment in Patients with Advanced Urothelial Carcinoma in France: Overall Results from the Noninterventional AVENANCE Study and Analysis of Outcomes by Second-line Treatment. Eur Urol Oncol. 2024.
24. Grivas P, Barata P, Moon H, Gupta S, Hutson T, Sternberg CN, et al. Avelumab First-Line Maintenance for Locally Advanced or Metastatic Urothelial Carcinoma: Results From the Real-World US PATRIOT-II Study. Clin Genitourin Cancer. 2024;22(6):102238.
25. Powles T, Park SH, Voog E, Caserta C, Valderrama BP, Gurney H, et al. Avelumab Maintenance Therapy for Advanced or Metastatic Urothelial Carcinoma. New England Journal of Medicine. 2020;383(13):1218-30.
26. Hernandez Alava M, Pudney S, Wailoo A. Estimating the Relationship Between EQ-5D-5L and EQ-5D-3L: Results from a UK Population Study. Pharmacoeconomics. 2023;41(2):199-207.
27. Direktoratet for medisinske produkter (DMP). ID2020_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.
28. Direktoratet for medisinske produkter (DMP). ID2017_060: Pembrolizumab (Keytruda) - Indikasjon V. 2018.
29. Direktoratet for medisinske produkter (DMP). ID2021_096 Enfortumab vedotin (Padcev): Nye metoder; 2023 [Available from: https://www.nyemetoder.no/metoder/enfortumab-vedotin-padcev/.
30. Direktoratet for medisinske produkter (DMP). Hurtig metodevurdering - Atezolizumab til behandling av pasienter med urotelialt karsinom som har mottatt kjemoterapi. 2018.
31. Oslo Universitetssykehus. Klinikk for radiologi og nukleærmedisin Avdeling for nukleærmedisin [accessed 11 July 2024] 2024 [Available from: https://forskerstotte.no/filer/oppdragsforskning/docs/Prisliste_unders%C3%B8kelser_nukle%C3%A6rmedisin_KRN_mai_2024.pdf.
32. Rigshospitalet RH. Patientinformation om hvordan behandling af kræft i blæren med Cisplatin og Gemcitabin foregår. [accessed 23-05-2024] n.d. [Available from: https://www.rigshospitalet.dk/undersoegelse-og-behandling/find-undersoegelse-og-behandling/Sider/Cisplatin-og-Gemcitabin---Behandling-af-kraeft-i-blaeren-med--2875866.aspx.
33. 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: Relevante pågående studier for EV i kombinasjon med pembrolizumab

Astellas har sendt inn informasjon om to relevante pågående studier for intervensjonen, studiene EV-303 og EV-304. Disse presenteres kort i tabellene under.

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)	
Study ID (NCT number)	NCT03924895
Study design	Phase III, randomized, open-label study
Study location(s)	Global clinical trial including locations in EU, USA, and Asia
Population	Inclusion: • Histologically confirmed diagnosis of muscle-invasive bladder cancer [MIBC] • Eligible for radical cystectomy + pelvic lymph node dissection • Ineligible for treatment with cisplatin
Intervention	• Pembrolizumab plus surgery (radical cystectomy plus pelvic lymph node dissection) • Enfortumab vedotin and pembrolizumab plus surgery (radical cystectomy plus pelvic lymph node dissection)
Comparator	Surgery (radical cystectomy plus pelvic lymph node dissection) alone
Primary endpoint	Event-Free Survival (EFS)
Key secondary endpoints	Overall survival (OS), pathologic complete response rate (pCR), Disease-Free Survival (DFS), Safety
Primary data cut	Estimated 2027-05-31
Estimated completion date	Estimated 2027-12-15
Relevance of this study for the decision problem	MIBC is an earlier disease state. The overlap between indications is expected to be small.

Perioperative Enfortumab Vedotin (EV) Plus Pembrolizumab Versus Neoadjuvant Chemotherapy for Cisplatin-eligible Muscle Invasive Bladder Cancer (MIBC) (KEYNOTE-B15 / EV-304)	
Study ID (NCT number)	NCT04700124
Study design	Phase III, randomized, open-label study
Study location(s)	Global clinical trial including locations in EU, USA, and Asia
Population	Inclusion: • Histologically confirmed diagnosis of muscle-invasive bladder cancer (MIBC) • Eligible for radical cystectomy + pelvic lymph node dissection • Eligible for treatment with cisplatin

Perioperative Enfortumab Vedotin (EV) Plus Pembrolizumab Versus Neoadjuvant Chemotherapy for Cisplatin-eligible Muscle Invasive Bladder Cancer (MIBC) (KEYNOTE-B15 / EV-304)	
Intervention	Perioperative EV+ Pembrolizumab and radical cystectomy + pelvic lymph node dissection Participants receive 4 cycles (each cycle length = 21 days) of EV intravenous (IV) infusion plus pembrolizumab IV infusion preoperatively, followed by radical cystectomy + pelvic lymph node dissection, followed by 5 cycles of adjuvant EV IV infusion plus 13 cycles of adjuvant pembrolizumab IV infusion postoperatively. The total treatment duration is up to approximately 1 year.
Comparator	Neoadjuvant chemotherapy (gemcitabine + cisplatin) and radical cystectomy + pelvic lymph node dissection
Primary endpoint	Event-Free Survival (EFS)
Key secondary endpoints	Overall survival (OS), pathologic complete response rate pCR, Disease-Free Survival (DFS), Safety
Primary data cut	Estimated 2026-12-23
Estimated completion date	Estimated 2026-12-23
Relevance of this study for the decision problem	MIBC is an earlier disease state. The overlap between indications is expected to be small.

Appendiks 2: Undersøkelser av parametrisk kurvetilpasning

Generelt

Tabell 45. Dokumentasjon levert av Astellas for vurdering av parametrisk kurvetilpasning av forløpsdata, sett opp mot DMPs retningslinjer

Krav til metode/dokumentasjon iht. DMPs retningslinjer	**Levert av Astellas**
Teste antagelsen om proporsjonal hasard og accelerated failure time modell (for alle parametriserte endepunkter) ved: *Log-kumulativt hasardplott* *Schoenfeld residualplott* *Quantile-Quantile-plot*	Ja/ Nei, delvis levert på forespørsel.
Beregne goodness-of-fit parameter (for alle parametriserte endepunkter) ved: *Akaike Information Criterion (AIC)* *Bayesian Information Criterion (BIC)*	Ja
Visuelt vurdere tilpasningen mellom Kaplan-Meierdata fra EV-302 og de ulike parametriske kurvene	Ja
Vurdere uglattet og glattet plott av hasardraten fra EV-302 (for alle parametriserte endepunkter)	Ja, delvis levert på forespørsel den 03.10.2024.
Vurdere klinisk og biologisk plausibilitet av de framskrevne kurvene for endepunktene ved hjelp av: *Eksterne data (f.eks. registerdata, resultater fra studier i tidligere faser, sammenlignbare metodevurderinger, etc.)* *Innspill fra medisinske fageksperter med kjennskap til norsk klinisk praksis*	Ja, delvis levert.

For å ytterligere vurdere klinisk validitet ble følgende kriterier benyttet av Astellas:

- PFS og ToT kurver er begrenset av OS-kurven slik at andelen pasienter som er i progresjonsfri tilstand eller som mottar behandling ikke overstiger andelen pasienter i live.
- Forløpsdata i modellen for overlevelsen er begrenset til ikke å overstige bakgrunns-dødeligheten, som er basert på mortalitetsdata hentet fra SSB for 2023.

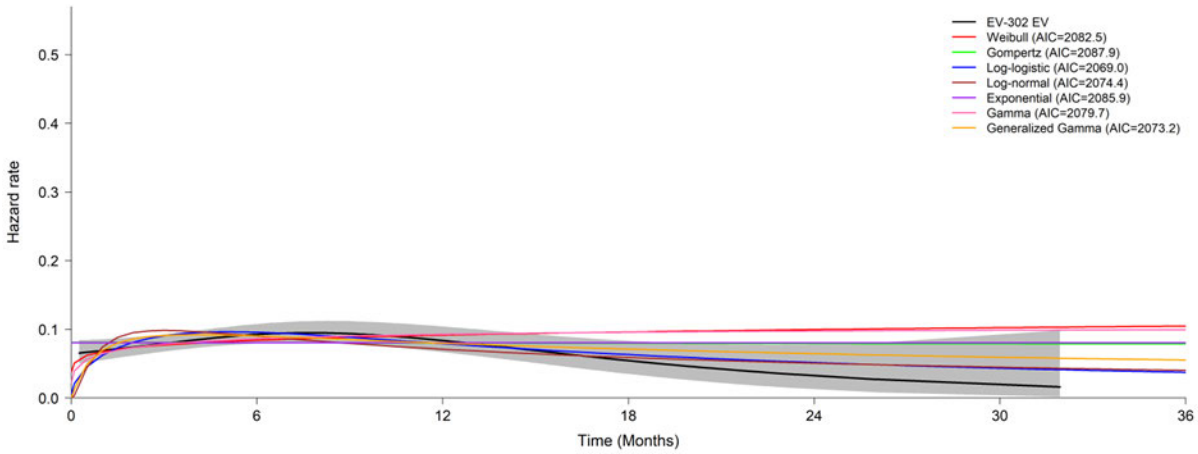
Behandlingsvarighet (ToT)

Tabell 46. AIC- og BIC-verdier for de uavhengige parametriske modellene for EV, pembrolizumab og avelumab – ToT (ITT-populasjon). (Kilde: Innsendt dokumentasjon).

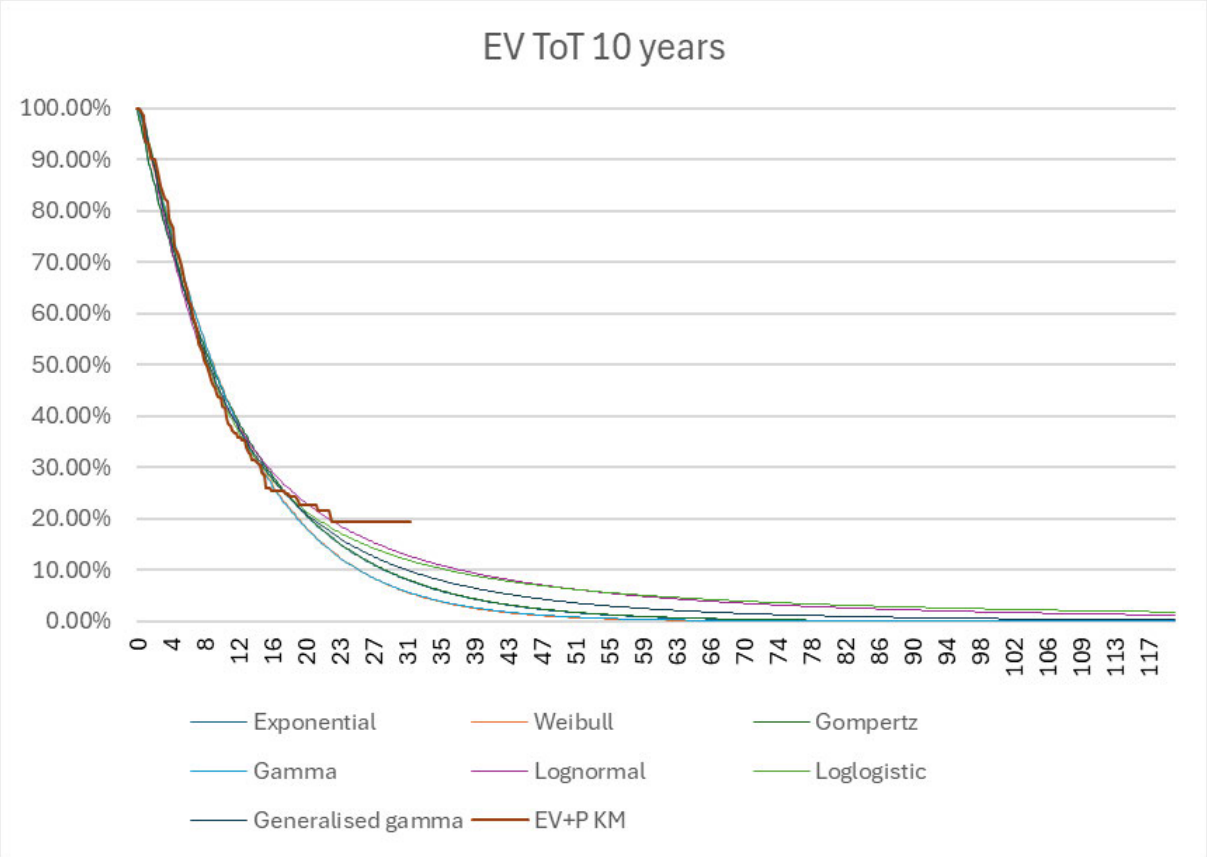
Time on treatment: Goodness of fit						
	EV		**Pembrolizumab**		**Avelumab maintenance**	
	AIC	BIC	AIC	BIC	AIC	BIC
Exponential	2085.90	2089.98	2168.89	2172.97	480.46	483.37
Weibull	2082.53	2090.70	2170.85	2179.02	470.00	475.81
Gompertz	2087.89	2096.07	2170.30	2178.47	462.56	468.38
Gamma	2079.68	2087.85	2170.56	2178.73	472.24	478.05

Time on treatment: Goodness of fit						
	EV		**Pembrolizumab**		**Avelumab maintenance**	
Log-normal	2074.42	2082.59	2165.61	2173.78	466.01	471.82
Log-logistic	2069.04	2077.22	2167.81	2175.98	464.96	470.77
Generalised gamma	2073.16	2085.42	2165.23	2177.49	467.75	476.46

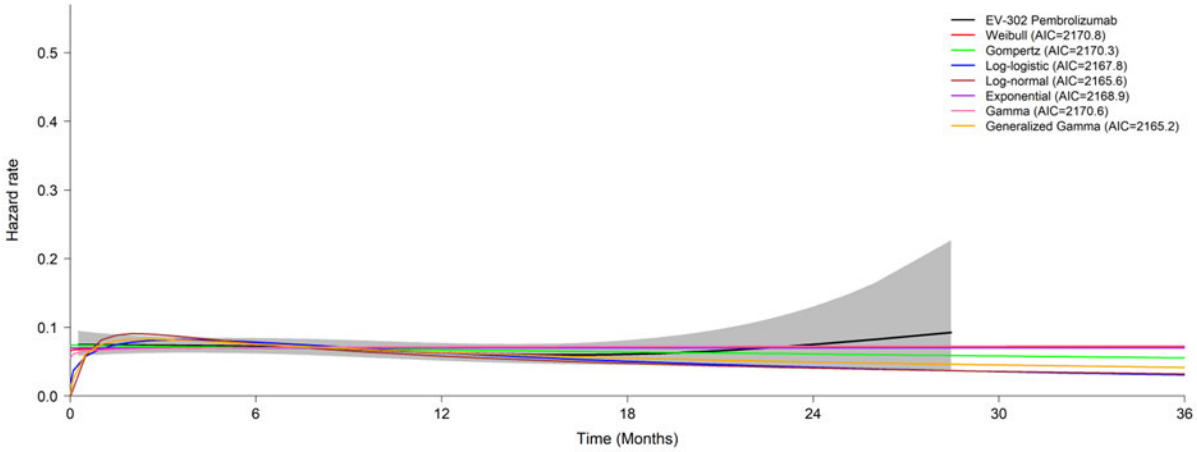
Følgende glattet hasardplott for ToT ble levert 03.10.24:



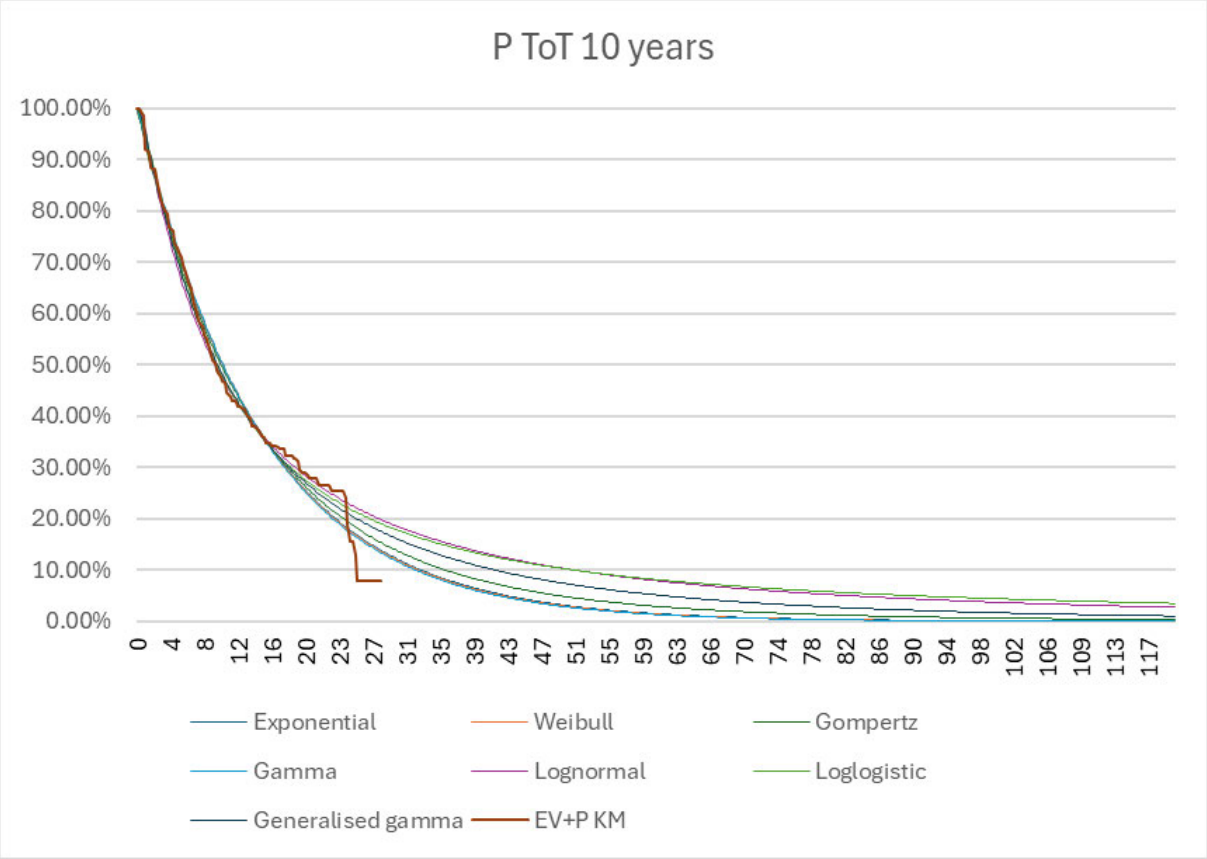
Figur 11. Glattet hasardsplott over en 3-års periode for ToT for EV for overall safety population i EV-302 (kilde: innsendt dokumentasjon)



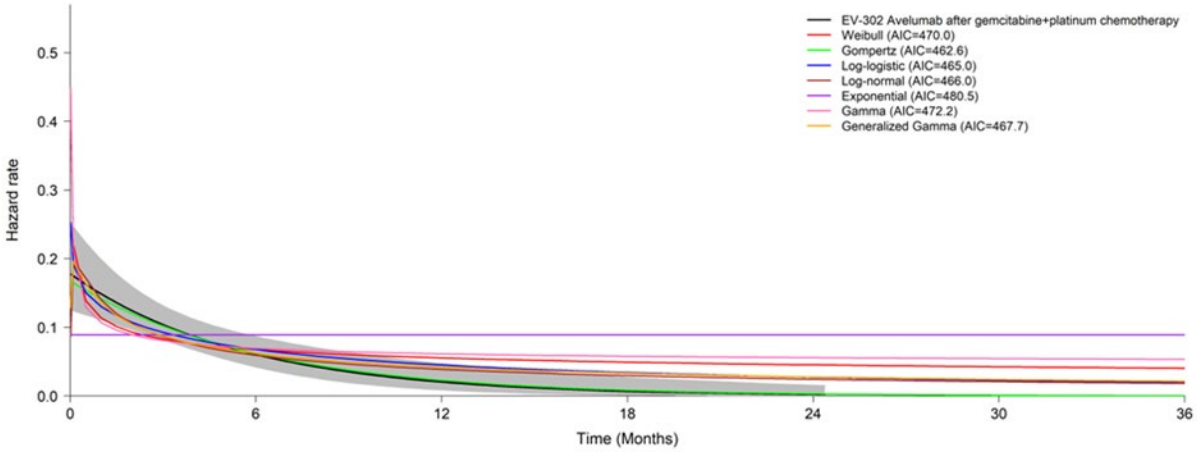
Figur 12. Ekstrapolering av ToT for EV i EV-302 (andel pasienter på behandling over tid i måneder). Astellas har valgt loglogistisk funksjon. (Kilde: innsendt dokumentasjon).



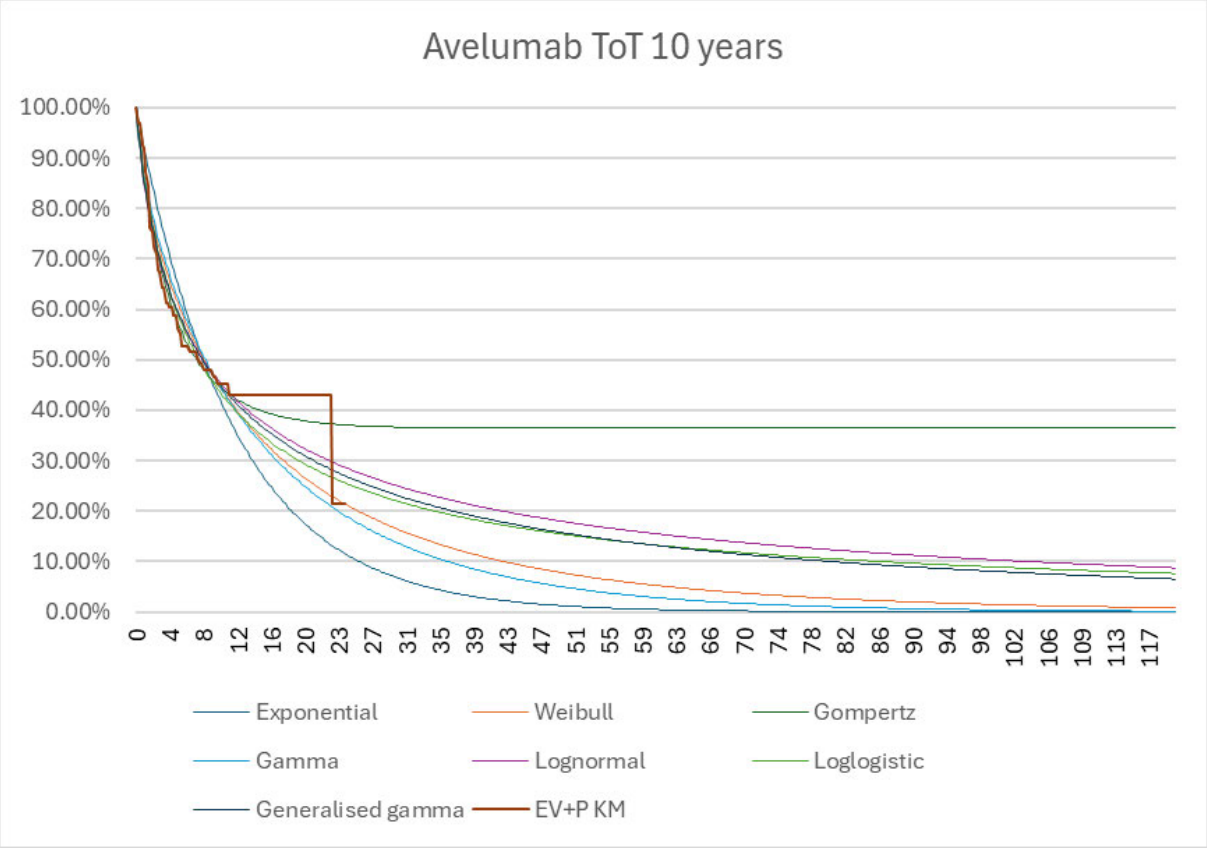
Figur 13. Glattet hasardsplott over en 3-års periode for ToT for pembrolizumab for overall safety population i EV-302 (kilde: innsendt dokumentasjon).



Figur 14. Ekstrapolering av ToT for pembrolizumab i EV-302 (andel pasienter på behandling over tid i måneder). Astellas har valgt lognormal funksjon og applisert en stopperegel etter 24 måneder (Kilde: innsendt dokumentasjon).

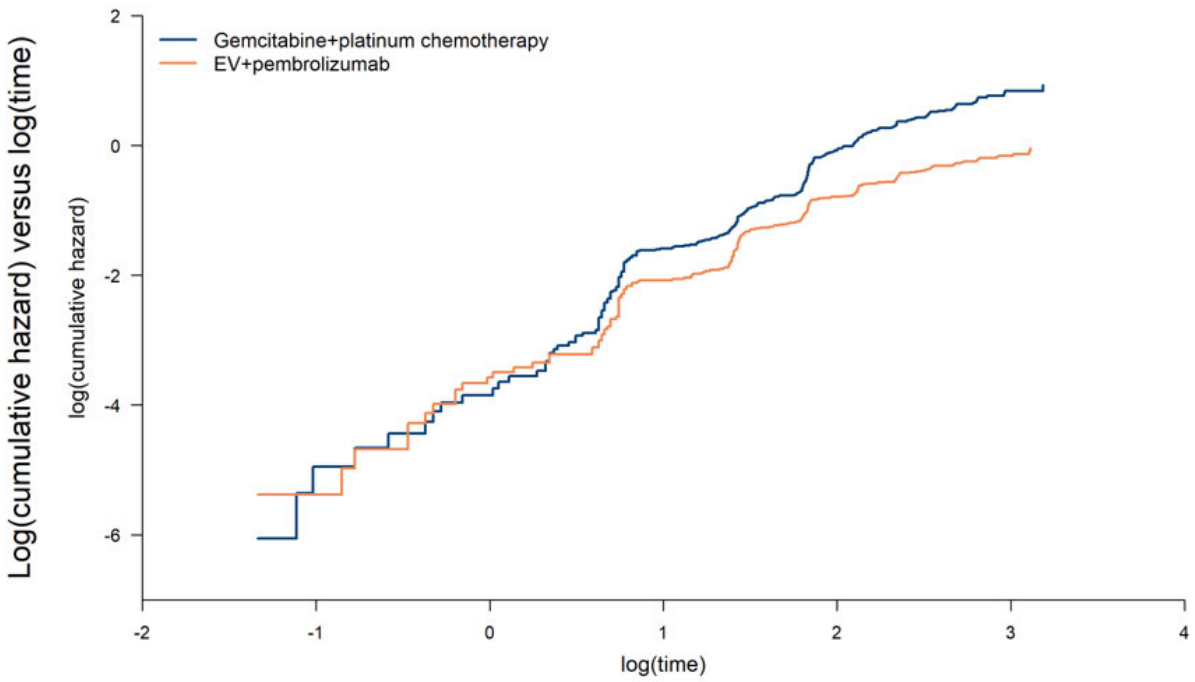


Figur 15. Glattet hasardsplott over en 3-års periode for ToT for vedlikeholdsbehandling med avelumab for de pasientene som mottok behandlingen etter SoC i overall safety population i EV-302 (kilde: innsendt dokumentasjon).



Figur 16. Ekstrapolering av ToT for avelumab i EV-302 (andel pasienter på behandling over tid i måneder). Astellas har valgt log-logistisk funksjon (Kilde: innsendt dokumentasjon).

Progresjonsfri overlevelse (PFS)

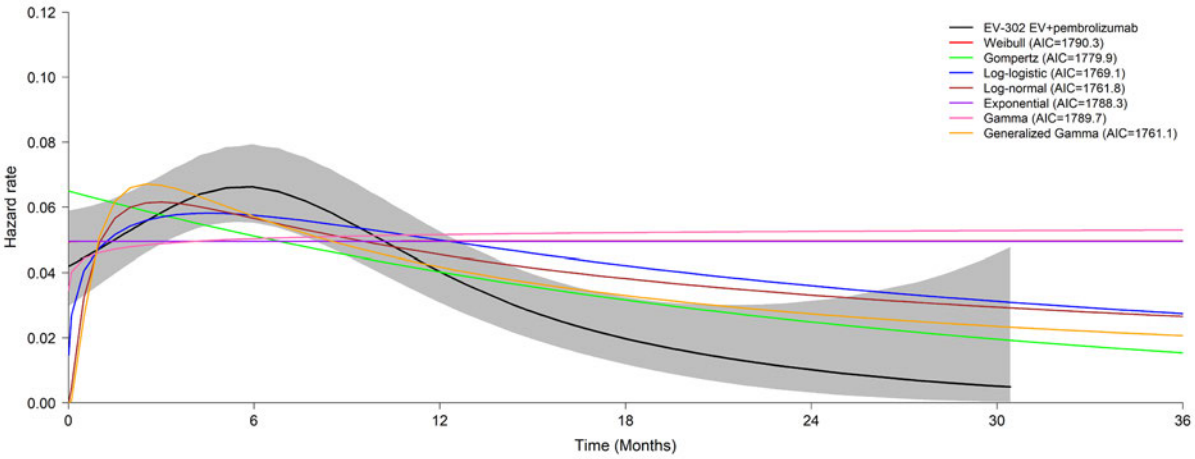


Figur 17. Log-kumulativt hasardplott for PFS i ITT-populasjon (Kilde: Innsendt dokumentasjon).

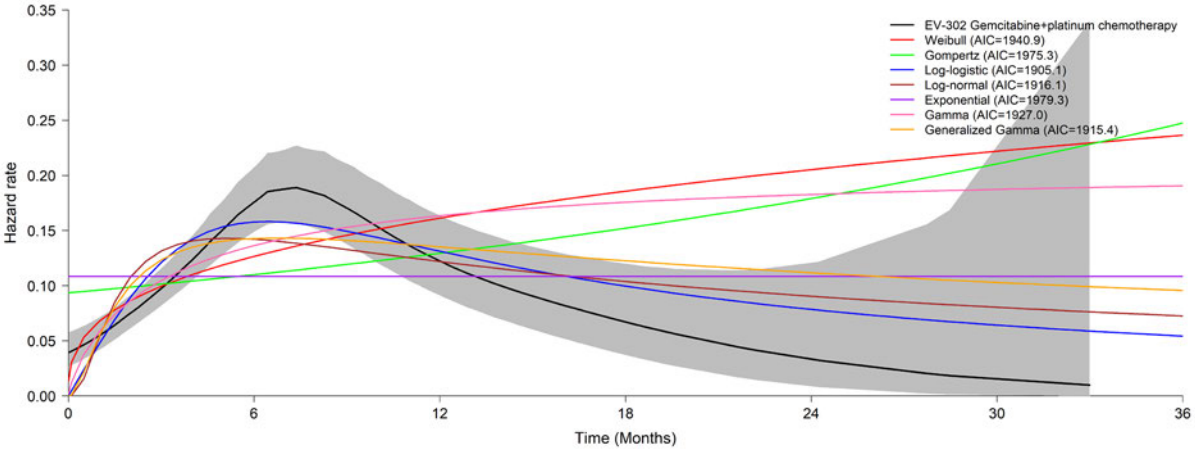
Tabell 47. AIC- og BIC-verdier for de uavhengige parametriske modellene for intervensjonsarmen– PFS (ITT-populasjon). (Kilde: Innsendt dokumentasjon).

Modell	**EV+P**		**SoC**	
	AIC	**BIC**	**AIC**	**BIC**
Exponential	1788,29	1792,38	1979,34	1983,43
Weibull	1790,29	1798,47	1940,90	1949,09
Gompertz	1779,93	1788,11	1975,34	1983,53
Gamma	1789,69	1797,87	1926,95	1935,14
Log-normal	1761,83	1770,01	1916,10	1924,29
Log-logistic	1769,14	1777,32	**1905,07**	**1913,26**
Generalised gamma	1761,10	1773,37	1915,36	1927,64

Følgende glattet hasardplott for PFS ble levert 03.10.24:

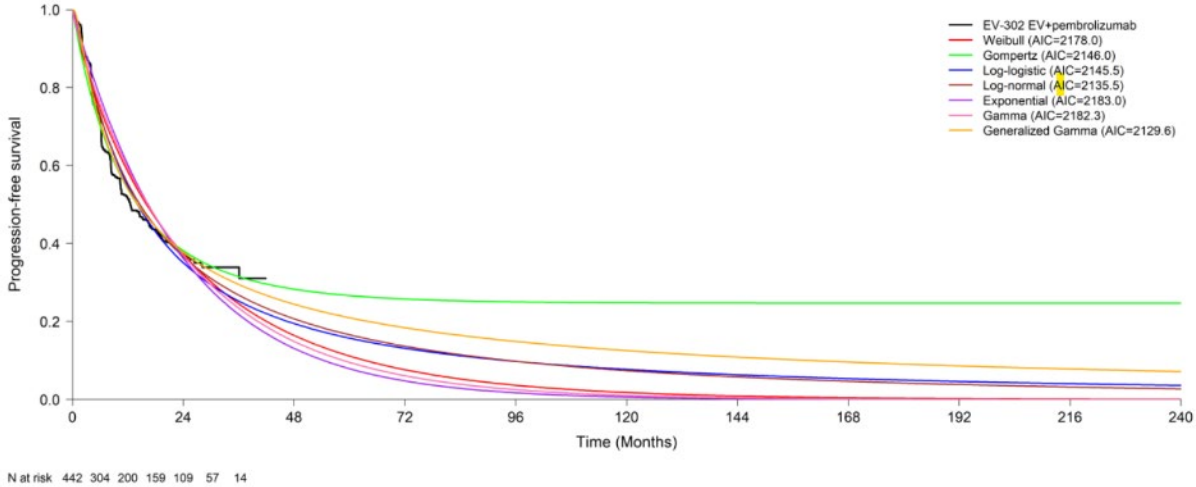


Figur 18. Glattet hasardsplott over en 3-års periode for PFS for EV + pembrolizumab for ITT i EV-302 (kilde: innsendt dokumentasjon).

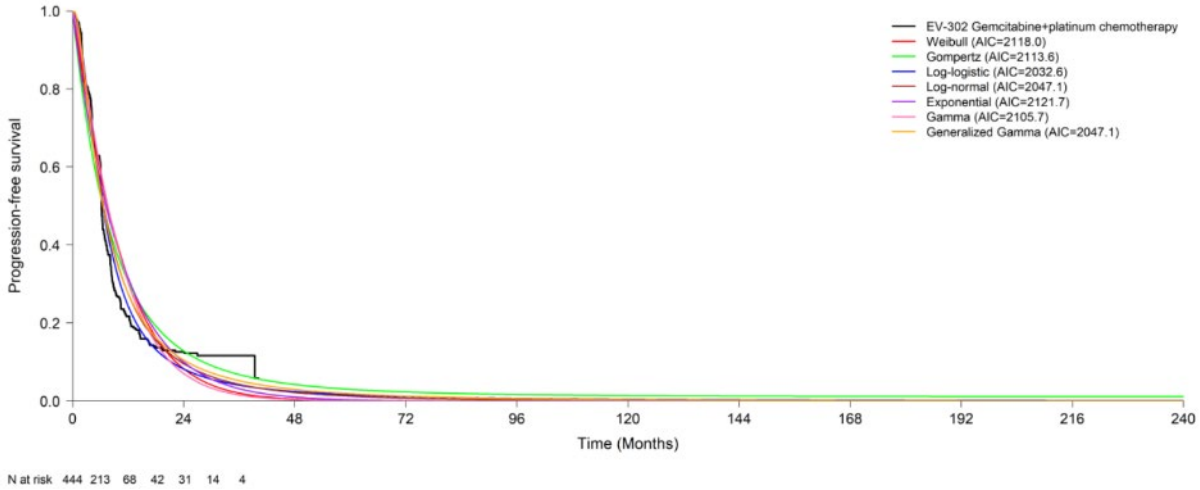


Figur 19. Glattet hasardsplott over en 3-års periode for PFS for SoC for ITT i EV-302 (kilde: innsendt dokumentasjon).

Under vises de ulike PFS-framskrivningskurvene som er tilgjengelige i modellen (levert 24.01.2025).

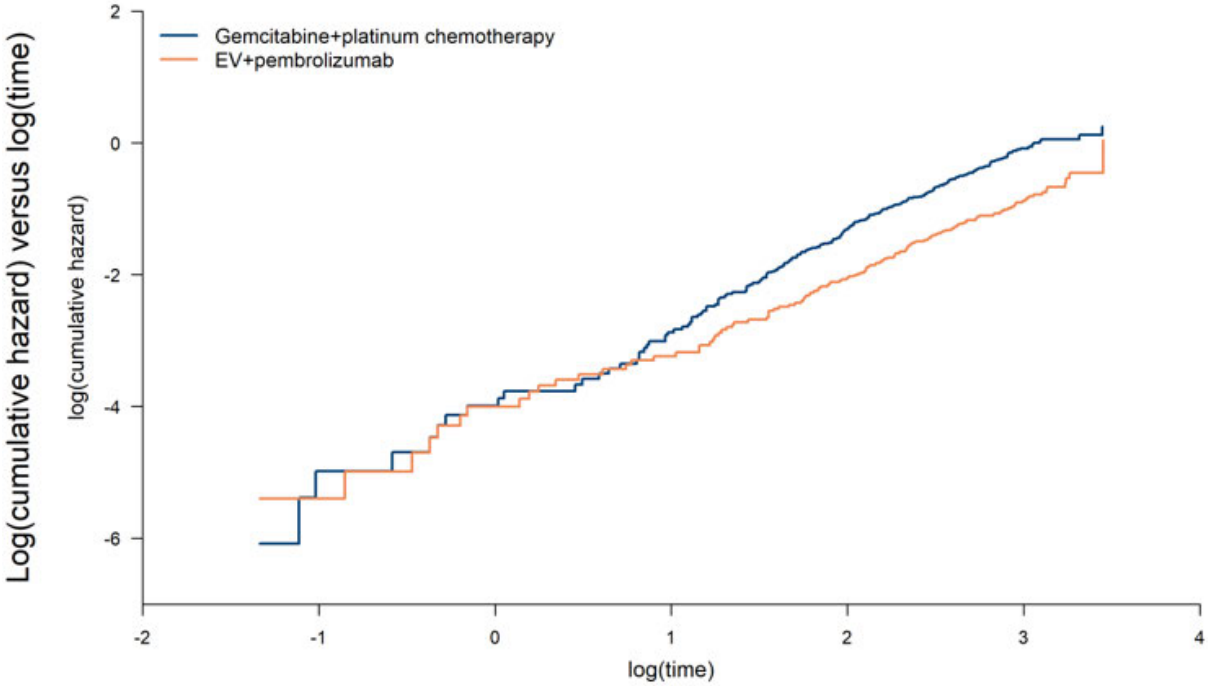


Figur 20. Ekstrapolering av PFS for intervensjonsarmen i EV-302 (andel progresjonsfrie pasienter i livet over tid i måneder). Astellas har valgt generalisert gamma funksjon (Kilde: innsendt dokumentasjon).



Figur 21. Ekstrapolering av PFS for komparatorarmen i EV-302 (andel progresjonsfrie pasienter i livet over tid i måneder). Astellas har valgt loglogistisk funksjon (Kilde: innsendt dokumentasjon).

Totaloverlevelse (OS)



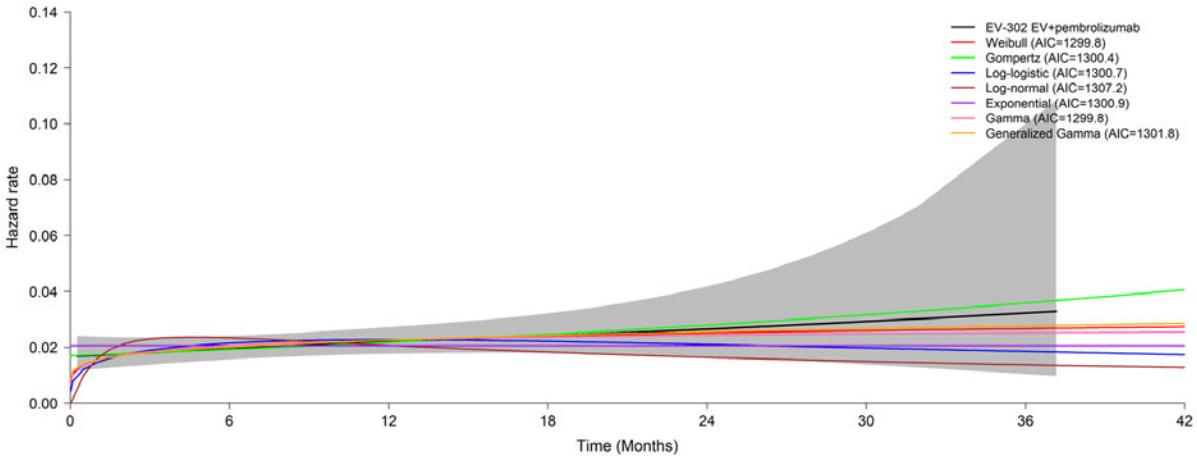
Figur 22. Log-kumulativt hasardplott for OS i ITT-populasjon (Kilde: Innsendt dokumentasjon).

Tabell 48. AIC- og BIC-verdier for de uavhengige parametriske modellene for intervensjons- og komparatorarmen– OS (ITT-populasjon). (Kilde: Innsendt dokumentasjon).

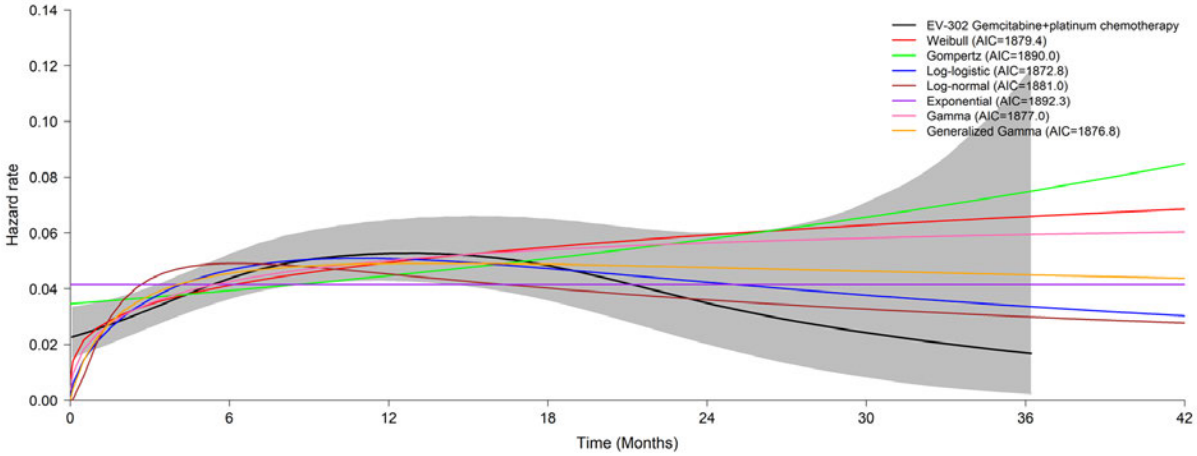
Modell	**EV+P**		**SoC**	
	AIC	**BIC**	**AIC**	**BIC**
Exponential	1300,89	1304,98	1892,27	1896,36
Weibull	1299,77	1307,96	1879,36	1887,56

Modell	**EV+P**		**SoC**	
	AIC	**BIC**	**AIC**	**BIC**
Gompertz	1300,43	1308,62	1889,96	1898,16
Gamma	1299,85	1308,03	1876,97	1885,16
Log-normal	1307,22	1315,41	1881,00	1889,19
Log-logistic	1300,67	1308,85	1872,80	1880,99
Generalised gamma	1301,76	1314,03	1876,76	1889,05

Følgende glattet hasardplott for OS ble levert 03.10.24:



Figur 23. Glattet hasardsplott over en 3-års periode for OS for EV + pembrolizumab for ITT i EV-302 (kilde: innsendt dokumentasjon).



Figur 24. Glattet hasardsplott over en 3-års periode for OS for SoC for ITT i EV-302 (kilde: innsendt dokumentasjon).

Appendiks 3: Dokumentasjon av livskvalitet

Tabell 49. Generelle leveranser av dokumentasjon for livskvalitet, levert av Astellas, sett opp mot DMPs retningslinjer/krav til klinisk dokumentasjon for livskvalitet

Krav til dokumentasjon iht. DMPs retningslinjer	Levert av Astellas?
Oversikt over hvor mange personer som svarte på studiens måleinstrument(er) (etterlevelsesrater ved hvert målepunkt for hver behandlingsarm), inkludert grunner for manglende etterlevelse og evt. forskjeller i personer som svarte vs. ikke svarte, skal være levert.	Ja, delvis levert på forespørsel den 31.10.2024
Håndtering av manglende data, inkludert beskrivelse av ev. mønster, forutsetninger bak og metoder for imputering, skal være redegjort for	Ja. Ytterligere dokumentasjon levert på forespørsel den 31.10.2024.

Tabell 50. Generelle leveranser av dokumentasjon for livskvalitet, levert av Astellas, sett opp mot DMPs retningslinjer/krav til beskrivelse av hvordan kliniske data for livskvalitet har blitt implementert i helseøkonomisk modell

Krav til dokumentasjon iht. DMPs retningslinjer	Levert av Astellas?
Valg av statistisk modell for livskvalitetsanalysene (f.eks. regresjonsmodell) skal være beskrevet, inkludert full modelligning med begrunnelser for valg av variabler og korrelasjonsstruktur	Delvis levert på forespørsel, foruten begrunnelser for valg av variabler.
Antagelser for den statistiske modellen for livskvalitetsanalysene (f.eks. homoskedastisitet, normalitet av resuidaler, uavhengighet ved ikke-hierarkiske modeller, lineære sammenhenger mellom prediktor og utfall) skal være beskrevet	Delvis levert på forespørsel.

VAS-skårene per behandlingsarm over tid vises i figuren under, mens nytteskårene er presentert i tabellform.

[redacted]

Figur 25. Gjennomsnittlig endring fra baseline i EQ-5D-5L VAS-skår, PRO FAS-populasjon (kilde: innsendt dokumentasjon).

Tabell 51. Resultater for nytteskårene, PRO FAS-populasjon (kilde: innsendt dokumentasjon).

	Intervensjon EV+P		**Komparator kjemoterapi**		**Intervensjon versus komparator**
	N	**Gjennomsnitt (SE)**	**N**	**Gjennomsnitt (SE)**	**Differanse (95 % KI) p-verdi**
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]

Etterlevelse av spørreskjemaer i PRO FAS-populasjon for intervensjon- og komparatorarmen i EV-302 er illustrert under.

[redacted]

Figur 26. Etterlevelse av EQ-5D-5L spørreskjemaer per behandlingsarm i EV-302, PRO FAS-populasjon (innsendt dokumentasjon på forespørsel av DMP den 31.10.2024)

Appendiks 4: Alvorlighetsberegninger

DMP benytter en kvantitativ metode for å gradere alvorlighetsgrad beregnet ut ifra dagens behandling med platinabasert kjemoterapi; gemcitabin i kombinasjon med enten cisplatin eller karboplatin, etterfulgt av avelumab vedlikeholdsbehandling (SoC). DMPs 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. Kilder for gjennomsnittsalder i ITT-populasjon i studien EV-302. er studien EV-302.
2) Gjennomsnittlig antall forventede gjenværende QALYs (udiskonterte) beregnes for den generelle befolkningen med samme alder som pasientgruppens gjennomsnittsalder. Vi benevner dette QALYsA. Vi har brukt dødelighetsdata for den norske befolkningen fra Statistisk sentralbyrå (2023) i beregning av forventet gjenværende levetid for ulike aldre[15]. 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)[16]. Tabellen under 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_A. 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) $APT = QALYs_A – P_A$

Forventede gjenværende QALYs i den generelle befolkningen
Tabellen under 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[6] og de aldersspesifikke livskvalitetsvektene i høyre kolonne. DMP har oppdatert livskvalitetsvektene[17] for den generelle befolkningen med de nylig publiserte normtallene til Stavem et al [18]. Befolkningsutvalget er representativt for hele Norge, og data er av nyere dato enn de tidligere brukte normtallene fra Sverige[19], men antallet respondenter er lavere. De nye livskvalitetsvektene er som tidligere verdsatt med befolkningsbaserte EQ-5D-tariffer (UK)[20].

[15] SSB. Dødelighetstabeller, 2023 [Available from: https://www.ssb.no/befolkning/statistikker/dode.
[16] 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.
[17] Vi har fulgt samme strategi for beregninger og ekstrapoleringer av de norske normtallene som for de tidligere brukte svenske normtallene.
[18] 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.
[19] 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.
[20] Dolan P. Modeling valuations for EuroQol health states. Medical care. 1997;35(11):1095-108.

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* (33), delt inn i aldersgruppene 19-30 (0,906), 31-40 (0,870), og 41-50 (0,846). Aldersgruppene 51-70[21] (0,811) og 71-80 (0,808) er beregnet med vektet snitt[22] av rådata fra Stavem et al[23]. 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[24]. DMP 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).

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

Age	Expected remaining QALYs	HSUV	Age	Expected remaining QALYs	HSUV	Age	Expected remaining QALYs	HSUV
0	71,0	0,926	**36**	38,9	0,870	**72**	11,7	0,808
1	70,2	0,926	**37**	38,0	0,870	**73**	11,1	0,808
2	69,3	0,926	**38**	37,2	0,870	**74**	10,4	0,808
3	68,4	0,926	**39**	36,3	0,870	**75**	9,8	0,808
4	67,5	0,926	**40**	35,5	0,870	**76**	9,2	0,808
5	66,5	0,926	**41**	34,7	0,846	**77**	8,7	0,808
6	65,6	0,926	**42**	33,8	0,846	**78**	8,1	0,808
7	64,7	0,926	**43**	33,0	0,846	**79**	7,5	0,808
8	63,8	0,926	**44**	32,2	0,846	**80**	7,0	0,808
9	62,9	0,926	**45**	31,4	0,846	**81**	6,5	0,730
10	61,9	0,926	**46**	30,6	0,846	**82**	6,1	0,730
11	61,0	0,926	**47**	29,8	0,846	**83**	5,6	0,730
12	60,1	0,926	**48**	29,0	0,846	**84**	5,2	0,730
13	59,2	0,926	**49**	28,2	0,846	**85**	4,8	0,730
14	58,3	0,926	**50**	27,4	0,846	**86**	4,5	0,730
15	57,3	0,926	**51**	26,6	0,811	**87**	4,1	0,730

[21] 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 DMP har jevnet ut livskvalitetsvektene ved å lage et vektet snitt for hele gruppa.
[22] I rådata er livskvalitetsvektene beregnet i 5-årsintervall; snittet er vektet etter andelen respondenter i hver aldersgruppe.
[23] Stavem- personlig kommunikasjon
[24] 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.

Age	Expected remaining QALYs	HSUV	Age	Expected remaining QALYs	HSUV	Age	Expected remaining QALYs	HSUV
16	56,4	0,926	**52**	25,8	0,811	**88**	3,8	0,730
17	55,5	0,926	**53**	25,1	0,811	**89**	3,5	0,730
18	54,6	0,926	**54**	24,3	0,811	**90**	3,2	0,730
19	53,7	0,906	**55**	23,6	0,811	**91**	2,9	0,730
20	52,8	0,906	**56**	22,8	0,811	**92**	2,7	0,730
21	51,9	0,906	**57**	22,1	0,811	**93**	2,5	0,730
22	51,0	0,906	**58**	21,3	0,811	**94**	2,3	0,730
23	50,2	0,906	**59**	20,6	0,811	**95**	2,1	0,730
24	49,3	0,906	**60**	19,9	0,811	**96**	1,9	0,730
25	48,4	0,906	**61**	19,2	0,811	**97**	1,8	0,730
26	47,5	0,906	**62**	18,4	0,811	**98**	1,7	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**	1,4	0,730
29	44,8	0,906	**65**	16,3	0,811	**101**	1,3	0,730
30	44,0	0,906	**66**	15,6	0,811	**102**	1,3	0,730
31	43,1	0,870	**67**	15,0	0,811	**103**	1,2	0,730
32	42,2	0,870	**68**	14,3	0,811	**104**	1,1	0,730
33	41,4	0,870	**69**	13,6	0,811	**105**	0,9	0,730
34	40,5	0,870	**70**	13,0	0,811	**106**	0,4	0,730
35	39,7	0,870	**71**	12,3	0,808			

Vedlegg 1: Innspill fra medisinske fageksperter rekruttert til oppdraget

De regionale helseforetakene har oppnevnt 3 medisinske fageksperter til oppdraget om metodevurdering. Disse har bistått DMP med avklaringer rundt dagens behandling for pasientgruppen, forventet plassering av virkestoff i behandlingsalgoritmen, pasientanslag, overførbarhet av studiedata til norsk pasientpopulasjon og forventede effekter av behandling på lang sikt. DMP har benyttet disse innspillene i sine vurderinger gjennom rapporten.

Det foreligger ingen ytterligere innspill fra de medisinske fagekspertene utover det som fremgår av rapporten.

Vedlegg 2: Kommentarer fra produsent

Astellas har fått mulighet til å levere en 1-2 siders kommentar som vedlegges rapporten og følger saken. Astellas har imidlertid valgt å avstå fra å gi en slik kommentar i denne saken.