Direktoratet for
medisinske produkter

Metodevurdering av enkeltlegemiddel finansiert i spesialisthelsetjenesten

Erdafitinib (Balversa)

Til behandling av voksne med inoperabelt eller metastatisk urotelialt karsinom (UC), med spesifikke FGFR-3 genforandringer, som har fått minst én tidligere behandlingslinje som inneholder en PD-1- eller PD-L1-hemmer, ved inoperabel eller metastatisk sykdom.
ID2024_050

25.03.2025

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 det europeiske legemiddelbyrået (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).

Sammendrag

Metode

Metodevurdering av legemiddelet Balversa (erdafitinib). 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 erdafitinib har en nytte som overstiger risikoen ved bruk, og Europakommisjonen har utstedt markedsføringstillatelse. For metodevurderingen er det nytte og kostnader av den nye metoden sammenlignet med dagens behandlingsalternativ i norsk klinisk praksis som er relevant. DMPs vurdering tar utgangspunkt i dokumentasjon innsendt av Johnson & Johnson. Det er oppnevnt to medisinske fageksperter til oppdraget om metodevurdering. Disse har bistått DMP med avklaringer rundt dagens behandling for pasientgruppen, forventet plassering av virkestoff i behandlingsalgoritmen, pasientanslag og overførbarhet av studiedata til norsk pasientpopulasjon.

Oversikt over metodevurderingen	
Bestilling	ID2024_050: En metodevurdering, med en helseøkonomisk analyse (kostnad-nytte-analyse), gjennomføres ved Direktoratet for medisinske produkter, basert på innsendt dokumentasjon fra leverandør for erdafitinib (Balversa) som monoterapi til behandling av voksne med inoperabelt eller metastatisk urotelialt karsinom (UC), med spesifikke FGFR3-genforandringer, som har fått minst én tidligere behandlingslinje som inneholder en PD-1- eller PD-L1-hemmer, ved inoperabel eller metastatisk sykdom.
Legemiddelfirma	Johnson & Johnson (J&J)
Preparat	Balversa
Virkestoff	Erdafitinib
ATC-kode	L01EN01
Aktuell indikasjon	Erdafitinib som monoterapi er indisert til behandling av voksne pasienter med inoperabelt eller metastatisk urotelialt karsinom (UC), med spesifikke FGFR3-genforandringer, som har fått minst én tidligere behandlingslinje som inneholder en PD-1- eller PD-L1-hemmer, ved inoperabel eller metastatisk sykdom.
Virkningsmekanisme	Erdafitinib er en pan-fibroblastvekstfaktorreseptor (FGFR)-tyrosinkinasehemmer.
Dosering	8 mg, med mulighet for dosejustering opp til 9 mg, oralt én gang daglig. Behandling gis inntil progresjon eller uakseptabel toksisitet.
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

Inoperabelt eller metastatisk urotelialt karsinom (UC), med spesifikke FGFR3-genforandringer, etter minst én tidligere behandlingslinje som inneholder en PD-(L)1-hemmer	
Om sykdommen	I 2023 ble 1 917 pasienter diagnostisert med urotelialt karsinom (UC) i Norge. Om lag 10-20 % av pasientene diagnostiseres med lokalavansert eller metastatisk UC og om lag 20 % av tilfellene vil ha FGFR3-genforandringer. Median alder ved diagnose i Norge er 73 år og sykdommen rammer tre ganger flere menn enn kvinner.
Pasientgrunnlag i Norge	Medisinske fageksperter anslår at mellom 10 – 30 pasienter vil være aktuelle for behandling med erdafitinib årlig.
Behandling i norsk klinisk praksis	Erdafitinib har indikasjon *etter* behandling med PD-(L)1-hemmer og vil dermed være aktuelt i 2.-4. linje avhengig av hva pasienten har fått i tidligere behandlingslinjer. Det er per i dag ingen målrettede behandlinger innført for avansert UC og det vil bli behov for å implementere screening for FGFR3-genforandringer.

Helseøkonomisk analyse

Beskrivelse av den helseøkonomiske analysen DMP har lagt til grunn	
Populasjon	Pasienter med inoperabelt eller metastatisk urotelialt karsinom (UC), med spesifikke FGFR3-genforandringer, og som har fått minst én tidligere behandlingslinje som inneholder en PD-(L)1-hemmer.
Intervensjon	Erdafitinib
Komparator	Kjemoterapi (utprøvers valg av docetaksel og vinflunin)
Utfall	QALYs, leveår, ressursbruk
Hovedkilde til effektdata	THOR, en fase 3, randomisert, kontrollert, åpen, multisenter-studie
Analyseperspektiv	Utvidet helsetjenesteperspektiv
Tidshorisont	Livstid, tilsvarende 30 år

DMP har vurdert innsendt helseøkonomisk analyse fra J&J 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.

	Erdafitinib	**Kjemoterapi (vinflunin eller docetaxel)**	**Differanse**
Totale kostnader (NOK)	813 574	224 429	589 146
Totale QALYs Totale leveår	1,09 1,65	0,78 1,17	0,32 0,48
Merkostnad (NOK) per vunnet QALY Merkostnad (NOK) per vunnet leveår			1 851 000 1 230 000

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

DMPs vurdering av nytte:
Effekt og sikkerhet av erdafitinib sammenlignet med kjemoterapi (vinflunin eller docetaksel) for pasienter med inoperabelt eller metastatisk urotelialt karsinom (UC) med spesifikke FGFR3-genforandringer er dokumentert i THOR-studien. THOR er en åpen, randomisert fase 3-studie, som inkluderte 266 pasienter. DMP vurderer at kjemoterapi er riktig komparator, men at vinflunin og docetaksel ikke er de mest relevante kjemoterapi-alternativene i norsk klinisk praksis. Imidlertid vurderer DMP at effekten av kjemoterapi for aktuell pasientpopulasjon er beskjeden uavhengig av type.

I DMPs hovedanalyse estimeres det at pasienter som behandles med erdafitinib i gjennomsnitt får 0,3 flere gode leveår (QALY) sammenlignet med pasienter som behandles med kjemoterapi. Resultater fra THOR indikerer at erdafitinib forlenger tiden til progresjon av sykdommen og død sammenlignet med kjemoterapi, men virker ikke å ha kurativ effekt. Median overlevelse i THOR var 12 måneder for pasienter behandlet med erdafitinib mot 8 måneder for pasienter behandlet med kjemoterapi.

I EPAR beskriver EMA at erdafitinib viste høy forekomst og høy alvorlighetsgrad av uønskede medisinske hendelser (1). Risikoen for uønskede hendelser beskrives som klinisk relevant, men håndterbar med behandlingsavbrudd og dosejusteringer. Videre trekker EMA frem at flere seponerte behandling grunnet bivirkninger i kjemoterapi-armen sammenlignet med i erdafitinib-armen.

Det finnes flere «real-world»-studier av erdafitinib som tyder på at behandling med erdafitinib i klinisk praksis med en generelt eldre og sykere pasientpopulasjon enn i den pivotale studien medfører noe mer toksisitet og lavere effekt (2-4). Medisinske fageksperter har spilt inn at aktuelle pasienter i norsk klinisk praksis også vil være noe eldre og sykere enn i THOR-studien.

Medisinske fageksperter har videre spilt inn at det er et behov for nye behandlingsalternativer for et fåtall pasienter som er spreke og i god almenntilstand med tilbakefall på/etter førstelinjebehandling. Hos denne pasientgruppen (gitt at de har spesifikke FGFR3-genforandringer) kan erdafitinib være et behandlingsalternativ. Men fagekspertene påpeker at det er en betydelig risiko for plagsomme grad ≥3 bivirkninger og at behandlingen krever nøye overvåking.

DMPs vurdering av ressursbruk:
Legemiddelkostnaden for en måneds behandling med erdafitinib, med utgangspunkt i godkjent/anbefalt dosering, er om lag NOK 95 000, basert på maksimal AUP uten mva. I den helseøkonomiske analysen er det også inkludert kostnader forbundet med blant annet oppfølging, monitorering og håndtering av bivirkninger. Gjennomsnittlig totalkostnad for et behandlingsløp med erdafitinib er ca. NOK 815 000 per pasient (diskontert). Dette er NOK 590 000 mer per pasient sammenlignet med totalkostnadene estimert for behandling med kjemoterapi.

DMP har estimert at merkostnad for erdafitinib sammenliknet med kjemoterapi basert på maksimal AUP uten mva. for alle legemidler som inngår i analysen er:
Omtrent NOK 1,85 millioner per vunnet kvalitetsjusterte leveår (QALY)
Omtrent NOK 1,23 millioner per vunnet leveår

DMPs vurdering av alvorlighet:
Alvorlighetsgraden kan påvirke om kostnadene vurderes å stå i rimelig forhold til nytten av behandlingen. DMP har estimert at avansert urotelialt karsom for aktuell pasientpopulasjonen (gjennomsnittsalderen fra THOR-studien på 66 år er lagt til grunn) behandlet med kjemoterapi har et absolutt prognosetap (APT) på

15 QALY. Pasientene aktuell for behandling med erdafitinib i norsk klinisk praksis vil trolig være noe eldre enn pasientene i THOR-studien. De vil imidlertid kunne være noe yngre enn den norske gjennomsnittspasienten (74 år). Dersom det legges til grunn en alder på 70 år, estimeres APT til om lag 12 QALY.

DMPs vurdering av budsjettvirkninger:
DMP har estimert at budsjettvirkningen for sykehusene legemiddelbudsjett ved å ta i bruk erdafitinib ved behandling av avansert urotelialt karsinom vil være om lag NOK 15,2 millioner i det femte budsjettåret. Det er lagt til grunn at 20 pasienter vil behandles med erdafitinib i det femte budsjettåret, og beregningene er basert på maksimal AUP med mva. for alle legemidler som inngår i analysen. Dersom også kostnader forbundet med administrasjon, behandling/håndtering av bivirkninger, oftalmologoppfølgning, samt testkostnader for FGFR-3 genforandringer inkluderes øker de årlige budsjettkonsekvensene med omtrent NOK 600 000. Budsjettberegningene er usikre og forenklede.

DMPs vurdering av usikkerhet:
THOR-studien er en randomisert studie der erdafitinib er sammenlignet direkte med kjemoterapi (behandlers valg mellom vinflunin og docetaksel). Studien anses som godt egnet som dokumentasjonsgrunnlag for en metodevurdering. Medisinske fageksperter har imidlertid påpekt at dagens standardbehandling i norsk klinisk praksis hovedsakelig består av platinumholdig kjemoterapi eller eventuelt et taksan. Docetaksel og vinflunin brukes i liten grad (vinflunin brukes ikke i det hele tatt i Helse-Vest), da disse behandlingene vurderes å ha begrenset og forbigående effekt. Det er derfor mulig at komparator-armen i THOR-studien representerer en noe suboptimal behandling sammenlignet med norsk klinisk praksis. Medisinske fageksperter har imidlertid vurdert overlevelsen i komparator-armen som relativt overførbar til norske forhold og DMP aksepterer derfor komparator fra THOR-studien. I den helseøkonomiske modellen har det imidlertid en relativt stor innvirkning på resultatet å endre sammensetningen av kjemoterapi (vinflunin vs. docetaksel). Dette da effekten av docetaksel var bedre enn effekten av vinflunin for pasientene i THOR-studien, samt at vinflunin er en mer kostbar behandling enn docetaksel. Dersom det legges til grunn at kjemoterapiarmen totalt sett reflekterer effekten (PFS/OS) i norsk klinisk praksis, men kostnaden kun baserer seg på kostnaden for docetaksel, øker IKER med omtrent NOK 140 000. Dersom det benyttes effektdata og kostnader kun basert på docetakselgruppen i komparatorarmen i THOR, øker IKER med omtrent NOK 260 000.

Dataene for totaloverlevelse (OS) og progresjonsfri overlevelse (PFS) fra THOR-studien er modne. DMP vurderer derfor at det er relativt liten usikkerhet i estimatet for relativ effekt mellom erdafitinib og kjemoterapi i studieperioden (ca. 16 måneder). Modne data bidrar også til å redusere usikkerheten i ekstrapoleringen av overlevelse. Valg av f.eks. OS-kurve har imidlertid stor innvirkning på analysens resultat (se Kap. 4.1.2). Selv om alle funksjonsformene har god tilpasning til Kaplan-Meier-kurvene og viser lignende trender, fører de til betydelige endringer i IKER. Dette skyldes de matematiske egenskapene til IKER når QALY-gevinsten er liten. I dette tilfellet gir erdafitinib en QALY-gevinst på 0,32 over 30 år. En liten QALY-gevinst gjør IKER svært sensitiv for valg av kurve. Samtidig er legemiddelkostnadene en av hoveddriverne i modellen. Sensitiviteten kan i stor grad tilskrives den høye kostnaden for erdafitinib. Det foreligger forhandlede, rabatterte legemiddelpriser på et eller flere av legemidlene i analysen. Bruk av rabatterte priser gir ulike resultater i både hoved- og scenarioanalyser. Resultater basert på disse konfidensielle prisene vil fremkomme i et separat dokument som oversendes til aktører med tjenstlig behov for denne informasjonen.

Innholdsfortegnelse

Forord ... **2**

Sammendrag ... **4**

Metode ... 4

Sykdom ... 5

Helseøkonomisk analyse ... 5

Vurdering av prioriteringskriteriene, budsjettkonsekvenser og usikkerhet ved innføring av den nye metoden ... 6

Innholdsfortegnelse ... **8**

Liste over tabeller ... **10**

Liste over figurer ... **12**

Logg ... **13**

Forkortelser ... **15**

1. Bakgrunn ... **16**

1.1 Oversikt over oppdraget ... 16

1.1.1 Intervensjon ... 16

1.1.2 Oppdragsramme ... 16

1.2 Inoperabelt eller metastatisk urotelialt karsinom (UC), med spesifikke FGFR3-genforandringer, etter minst én tidligere behandlingslinje som inneholder en PD-(L)1-hemmer ... 17

1.3 Behandling av avansert UC etter tidligere behandling med PD-(L)1-hemmer i norsk klinisk praksis 18

1.4 Forventet plassering av erdafitinib i behandlingsalgoritmen ... 19

2. Klinisk evidensgrunnlag ... **21**

2.1 Identifikasjon av relevante kliniske studier ... 21

2.2 Oversikt over relevante, innsendte studier ... 21

3. Analysemetode og PICO ... **23**

3.1 Problemstilling ... 23

3.2 Helseøkonomisk modell ... 23

3.3 Pasientpopulasjon ... 25

3.3.1 Innsendt klinisk dokumentasjon ... 25

3.3.2 Innsendt helseøkonomisk modell ... 26

3.3.3 Norsk klinisk praksis ... 27

3.3.4 DMPs vurdering ... 27

3.4 Intervensjon ... 28

3.4.1 Innsendt dokumentasjon sett i sammenheng med norsk klinisk praksis ... 28

3.4.2 Implementering av intervensjon i den helseøkonomiske modellen ... 29

3.4.3 DMPs vurdering ... 29

3.5 Komparator ... 32

3.5.1 Innsendt dokumentasjon sett i sammenheng med norsk klinisk praksis ... 32

3.5.2 Implementering av komparator(er) i den helseøkonomiske modellen ... 33
3.5.3 DMPs vurdering ... 33
3.6 Kliniske utfallsmål ... 35
3.6.1 Relativ effekt ... 35
3.6.2 Uønskede medisinske hendelser ... 45
3.6.3 Livskvalitet ... 47
3.7 Ressursbruk, kostnader og øvrige input i helseøkonomisk modell ... 50
3.7.1 Legemiddelkostnader for intervensjon og komparator ... 50
3.7.2 Andre relevante legemiddelkostnader ... 52
3.7.3 Administrasjons- og reisekostnader ... 54
3.7.4 Kostnader ved uønskede hendelser ... 54
3.7.5 Kostnader forbundet med helsestadier i helseøkonomiske modell ... 55
3.7.6 Kostnader forbundet med livets sluttfase ... 57
3.7.7 Øvrige relevante kostnader ... 57
4. Analyseresultater ... 58
4.1 Kostnad-per-QALY analyse ... 58
4.1.1 Firmaets grunnanalyse ... 58
4.1.2 DMPs hovedanalyse ... 58
4.1.3 Analyser av usikkerhet ... 60
4.2 Alvorlighetsgrad og prognosetap ... 61
4.3 DMPs vurdering av analyseresultater ... 62
5. Budsjettberegninger ... 63
5.1 Estimat av antall pasienter aktuell for behandling med erdafitinib ved avansert urotelialt karsinom i Norge ... 63
5.2 Estimat av legemiddelkostnad per pasient ... 63
5.3 Budsjettkonsekvenser ... 64
5.3.1 Budsjettkonsekvenser for spesialisthelsetjenestens legemiddelbudsjett ... 64
5.3.2 Budsjettkonsekvenser for spesialisthelsetjenesten samlet ... 64
Referanser ... 66
Appendiks A: Undersøkelser av parametrisk kurvetilpasning ... 67
Behandlingsvarighet (TTD) ... 68
Progresjonsfri overlevelse (PFS) ... 73
Totaloverlevelse (OS) ... 77
Appendiks B: Dokumentasjon av livskvalitet ... 81
Appendiks C: Alvorlighetsberegninger ... 86
Vedlegg 1: Kommentarer fra produsent ... 90

Liste over tabeller

Tabell 1. Intervensjonen denne metodevurderingen gjelder 16
Tabell 2. Oppdragsrammen for metodevurderingen 16
Tabell 3. Oversikt over innsendte studier relevante for metodevurderingen 21
Tabell 4. Hovedtrekk ved den helseøkonomiske modellen 23
Tabell 5 Baseline pasientkarakteristika i THOR studien, kohort 1 (kilde: innsendt dokumentasjon) 25
Tabell 6. Pasientkarakteristika som inngår som variabler i den helseøkonomiske modellen. 26
Tabell 7. Karakteristikker ved intervensjon (Kilde: innsendt dokumentasjon, (13)) 28
Tabell 8. Framskrivning av behandlingsvarighet av erdafitinib i J&J sin grunnanalyse (kilde: innsendt dokumentasjon). 29
Tabell 9. Påfølgende behandling i THOR-studien (Kilde: innsendt dokumentasjon) 30
Tabell 10. Karakteristikker ved komparator (Kilde: innsendt dokumentasjon, (5)) 32
Tabell 11. Framskrivning av behandlingsvarighet av kjemoterapi i J&J sin grunnanalyse (kilde: innsendt dokumentasjon). 33
Tabell 12. Resultater for OS fra THOR studien (kohort 1), datakutt 15.01.2023 (Kilde: innsendt dokumentasjon) 35
Tabell 13. Framskrivning av totaloverlevelse i J&J sin grunnanalyse (kilde: innsendt dokumentasjon). 37
Tabell 14. Resultater for PFS fra THOR-studien, datakutt 15.01.2023 (Kilde: innsendt dokumentasjon) 40
Tabell 15. Framskrivning av progresjonsfri overlevelse i J&J sin grunnanalyse (kilde: innsendt dokumentasjon). 41
Tabell 16. Resultater for respons fra THOR-studien, datakutt 15.01.2023 (Kilde: innsendt dokumentasjon) 43
Tabell 17. Andelen med ulike uønskede hendelser som inngår i den helseøkonomiske modellen. Kilde: Johnson & Johnson. 46
Tabell 18. Oppsummerende statistikk for HRQoL EQ-5D-5L 47
Tabell 19 Nyttevekter anvendt i grunnanalysen i den helseøkonomiske modellen. Kilde: J&J. 48
Tabell 20. Nyttetap i den helseøkonomiske modellen. Kilde: J&J. 48
Tabell 21 Nyttevekter basert på progresjonsstatus, konvertert til 3L og verdsatt med britisk tariff, brukt i DMP sin hovedanalyse. 49
Tabell 22. Legemiddelkostnader for intervensjon og komparator i den helseøkonomiske analysen. Priser med maksimal AUP uten mva. 50
Tabell 23 Ulike pakningsstørrelser, styrke (mg) og kostnad (NOK) for erdafitinib. Kilde: J&J. Ytterligere pakningsstørrelser i kursiv lagt til av DMP. Markedsførte pakning som reflekterer den oppgitte prisen er markert med fet skrift. 51
Tabell 24 Fordeling av ulike doser fra THOR og ulike kombinasjoner av tabletter for å oppnå nødvendig dose med den som ble observert i THOR. 51
Tabell 25. Kostnader relatert til etterfølgende behandling (kilde: THOR-studien og legemiddelsøk.no) 53
Tabell 26. Administrasjons- og reisekostnader i modellen. 54
Tabell 27. Totale kostnader relatert til uønskede behandlingsrelaterte hendelser, per pasient, i de to behandlingsarmene (kilde: Johnson & Johnson) 54
Tabell 28 Enhetskostnader for ulike ressurser (kilde: Johnson & Johnson) 56
Tabell 29 Frekvens (pr. år) og kostnad (pr. syklus) knyttet til ressursbruk i de to helsestadiene i modellen (progresjonsfri- PFS, og progrediert - PD) 56
Tabell 30. Kostnad per vunnet kvalitetsjusterte leveår (QALY) og per vunnet leveår i firmaets grunnanalyse. Basert på maksimal AUP uten mva. Per pasient. Diskonterte tall. 58
Tabell 31. Enkeltvis virkning på IKER av endringene DMP gjør i J&J sin grunnanalyse, og som inngår i DMPs hovedanalyse. Basert på maksimal AUP uten mva. Per pasient. Diskonterte tall. 59
Tabell 32. Kostnad per vunne kvalitetsjusterte leveår (QALY) og vunne leveår i DMPs hovedanalyse. Basert på maksimal AUP uten mva. Per pasient. Diskonterte tall. Ekskludert testkostnad. 59

Tabell 33: Scenarioanalyser på DMPs hovedanalyse basert på maksimal AUP uten mva. 60
Tabell 34. DMPs beregning av absolutt prognosetap (APT). 61
Tabell 35. Antall nye pasienter de første fem årene lagt til grunn i DMPs budsjettberegninger. 63
Tabell 36. Gjennomsnittlige legemiddelutgifter per pasient, per år etter behandlingsoppstart, for Balversa og kjemoterapi. Maksimal AUP. inkl. mva. Udiskontert. 63
Tabell 37. Forventet budsjettvirkning på spesialisthelsetjenestens legemiddelbudsjett av erdafitinib til behandling av avansert urotelialt karsinom (NOK, maksimal AUP inkludert mva.). 64
Tabell 38. Forventet budsjettvirkning på spesialisthelsetjenesten samlet av erdafitinib til behandling av avansert urotelialt karsinom (NOK, maksimal AUP inkludert mva.). 65
Tabell 39. Dokumentasjon levert av J&J for vurdering av parametrisk kurvetilpasning av forløpsdata, sett opp mot DMPs retningslinjer 67
Tabell 40. Generelle leveranser av dokumentasjon for livskvalitet, levert av Johnson & Johnson, sett opp mot DMPs retningslinjer/krav til klinisk dokumentasjon for livskvalitet. 81
Tabell 41. Generelle leveranser av dokumentasjon for livskvalitet, levert av Johnson & Johnson, sett opp mot DMPs retningslinjer/krav til beskrivelse av hvordan kliniske data for livskvalitet har blitt implementert i helseøkonomisk modell. 81
Tabell 42. Mønster for manglende EQ-5D-5L-data per behandlingsarm 82

Liste over figurer

Figur 1 Skjematisk fremstilling av behandlingsforløpet for inoperabel eller metastatisk UC (11). 20
Figur 2. Modellstruktur. Kilde: Innsendt dokumentasjon. 23
Figur 3. KM-data for TTD for erdafitinib sammen med den valgte funksjonsformen (log-logistisk). 31
Figur 4. KM-data for TTD for kjemoterapi sammen med den valgte funksjonsformen (log-logistisk) 34
Figur 5 KM-data for OS fra THOR studien (kohort 1), datakutt 15.01.2023 (Kilde: innsendt dokumentasjon) 36
Figur 6. KM-data for OS (heltrukne kurver) for erdafitinib (svart) og kjemoterapi (grønn) sammen med funksjonsformene i DMP sin hovedanalyse (prikkete kurver), samt den funksjonsformen J&J la til grunn for kjemoterapiarmen i sin grunnanalyse (eksponentiell, lilla bindestreker). 39
Figur 7. KM-data for PFS fra THOR studien, kohort 1 (datakutt 15.01.2023) (Kilde: innsendt dokumentasjon) 40
Figur 8. KM-data for PFS (heltrukne kurver) for erdafitinib (svart) og kjemoterapi (grønn) sammen med de valgte funksjonsformene (stiplede kurver). 42
Figur 9 Forest plot av subgruppeanalyser for OS fra kohort1 i THOR studien, datakutt 15.01.2023 (14). .. 44

Logg

Tidslogg for oppdraget	
Beskrivelse	**Dato/antall dager**
Tidspunkt for MT for legemiddelet	22-08-2024
Oppdrag gitt av Bestillerforum RHF	21-10-2024
Dokumentasjon mottatt hos DMP	24-10-2024
Medisinske fageksperter rekruttert til saken	02-01-2025*
Saken tildelt saksutreder(e)	01-11-2024
Medisinske fageksperter involvert i saken fra og med	20-12-2024*
Rapport ferdigstilt	25-03-2025
Total tid hos DMP[1]	152 dager
Herunder:	
Tid i påvente av opplysninger fra legemiddelfirma	45 dager
Saksbehandlingstid hos DMP[2]	**107 dager**
Herunder[3]:	
Tid i påvente av rekruttering av medisinske fageksperter	70 dager
Tid i kø i påvente av tildeling til saksutredere	8 dager

* Rekrutteringen av medisinske fageksperter pågikk over tid, og kontakt ble gjort forløpende så raskt den enkelte kliniker ble rekruttert. *Medisinske fageksperter rekruttert til saken* oppgir når rekrutteringsprosessen ble avsluttet.

[1] Tid fra mottatt dokumentasjon til ferdigstilling av rapport.
[2] Tid fra mottatt dokumentasjon til ferdigstilling, fratrukket tid i påvente av opplysninger fra legemiddelfirma
[3] 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**
Christian Ekanger	Helse Vest
Stian Angelsen	Helse Sør-Øst
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
Ida Kommandantvold	Saksutreder	Rådgiver
Ingrid Albert	Kvalitetssikrer	Seniorrådgiver
Hilde Røshol	Kvalitetssikrer	Seniorrådgiver
Elisabeth Bryn	Har godkjent endelig rapport	Enhetsleder

Forkortelser

Forkortelse	Betydning
ADC	Antistoff- legemiddel-konjugat
AIC	Akaike information criterion
APT	Absolutt prognosetap
AUP	Apotekenes utsalgspris
BIC	Bayesian information criterion
CR	Komplett respons
DOR	Responsvarighet
EMA	Det europeiske legemiddelbyrået
EPAR	European public assessment reports
EV	Enfortumab vedotin
FGFR-3	Fibroblastvekstfaktorreseptor 3
GC	Gemcitabin i kombinasjon med cisplatin
IKER	Inkrementell kostnadseffektivitetsratio
KI	Konfidensintervall
MVA	Merverdiavgift
M-VAC	Cisplatin, metotreksat, vinblastin og adriamycin
ORR	Responsrate
OS	Totaloverlevelse
PD	Progressiv sykdom
PD-1	Programmert celledødsprotein 1
PD-L1	Programmert dødsligand 1
PFS	Progresjonsfri overlevelse
PR	Delvis respons
PSM	Partitioned survival model
QALY	Kvalitetsjustert leveår
SD	Stabil sykdom
TTD	Behandlingsvarighet
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 erdafitinib 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. Direktoratet for medisinske produkter (DMP) sin vurdering tar utgangspunkt i dokumentasjon innsendt av Johnson & Johnson.

1.1.1 Intervensjon

Tabell 1. Intervensjonen denne metodevurderingen gjelder

Erdafitinib (Balversa)	
Indikasjon relevant for metodevurderingen	Balversa som monoterapi er indisert til behandling av voksne pasienter med inoperabelt eller metastatisk urotelialt karsinom (UC), med spesifikke FGFR3-genforandringer, som har fått minst én tidligere behandlingslinje som inneholder en PD-1- eller PD-L1-hemmer, ved inoperabel eller metastatisk sykdom.
Andre godkjente indikasjoner	Ingen.
Virkningsmekanisme	Erdafitinib er en pan-fibroblastvekstfaktorreseptor (FGFR)-tyrosinkinasehemmer
Dosering ved relevant indikasjon	Erdafitinib, 8 mg (med doseeskalering opptil 9 mg ved toleranse) oralt en gang daglig frem til progresjon eller uakseptabel toksisitet.

1.1.2 Oppdragsramme

Tabellen under oppsummerer bestillingen og rammen for metodevurderingen. Metoden er et nytt virkestoff og fikk markedsføringstillatelse 22.08.2024. Bestillingen er i samsvar med godkjent indikasjon.

Tabell 2. Oppdragsrammen for metodevurderingen

Oversikt over oppdragsrammen		
Bestilling	ID2024_050: En metodevurdering, med en helseøkonomisk analyse (kostnad-nytte-analyse), gjennomføres ved Direktoratet for medisinske produkter, basert på innsendt dokumentasjon fra leverandør for erdafitinib (Balversa) som monoterapi til behandling av voksne med inoperabelt eller metastatisk urotelialt karsinom (UC), med spesifikke FGFR3-genforandringer, som har fått minst én tidligere behandlingslinje som inneholder en PD-1- eller PD-L1-hemmer, ved inoperabel eller metastatisk sykdom.	
Analysetype(r)	Kostnad-per-QALY	
PICO definert av bestillingen		
	Beskrivelse	**Kapittel for utredning**
Populasjon	Hele populasjonen omfattet av godkjent indikasjon	3.3
Intervensjon	Erdafitinib, 8 mg (med doseeskalering opptil 9 mg ved toleranse) oralt en gang daglig frem til progresjon eller uakseptabel toksisitet.	3.4
Komparator	Kjemoterapi, vinflunin eller docetaksel, administrert intravenøst hver 3. uke, frem til progresjon eller uakseptabel toksisitet. Vinflunin: 320 mg/m^2 Docetaksel: 75 mg/ m^2	3.5
Utfallsmål	OS, PFS, HRQoL (EQ-5D-3L) Ressursbruk	3.6 3.7

1.2 Inoperabelt eller metastatisk urotelialt karsinom (UC), med spesifikke FGFR3-genforandringer, etter minst én tidligere behandlingslinje som inneholder en PD-(L)1-hemmer

Urotelialt karsinom 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 (5). 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 (6).

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 (7). De fleste nye tilfeller av blærekreftsvulster (70 %) blir oppdaget på et tidlig stadium og er overfladiske. Disse svulstene kan helbredes ved transuretral reseksjon (TUR-B) der svulsten fjernes gjennom urinrøret med endoskop, 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 (8).

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. Tall fra det nye kvalitetsregisteret for blærekreft indikerer at så lite som 25 % av pasientene med inoperabel eller metastatisk UC mottar systemisk behandling. 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. De medisinske fagekspertene rekruttert til oppdraget har anslått at under halvparten av pasientene vil være aktuelle for andrelinjebehandling.

FGFR-3 genforandringer
En signifikant andel, opp mot 50 % av alle blærekreftpasienter har FGFR-3 genforandringer. Det er imidlertid noe ulik insidens for de ulike stadiene av blærekreft, og for metastatisk sykdom antar man at om lag 20 % av pasientene har FGFR-3 genforandringer (9). I THOR studien var det 16,62 % av pasientene som ble testet som var positive for FGFR-3 genforandringer.

De medisinske fagekspertene har spilt inn at alle pasienter som er aktuelle for systemisk andrelinjebehandling for avansert UC er aktuelle for FGFR-testing. De anslår at antallet vil ligge mellom 50 – 100 pasienter i året. De spiller videre inn at det i dag foregår testing av pasienter med avansert UC i forbindelse med IMPRESS/ InPreD[4] eller grunnet mulighet for behandling gjennom et såkalt «compassionate use» program. Fagekspertene vurderer at det ikke vil være noen utfordringer med å implementere testing for alle aktuelle pasienter ved en eventuell innføring av erdafitinib. For å teste for FGFR-3 genforandringer har J&J har lagt inn kostnaden for TSO500. TSO500 er en utvidet genpanelanalyse som gir en detaljert kartlegging av mange potensielle genforandringer i svulstvev, og det er dette genpanelet som benyttes i InPreD.

[4]IMPRESS-Norway er en landsdekkende, nasjonal presisjonsmedisinstudie innen kreft og InPreD er en nasjonal infrastruktur for presisjonsdiagnostikk innen kreftbehandling.

Pasientgrunnlag i norsk klinisk praksis
De medisinske fagekspertene som DMP har konferert har anslått at mellom 10-30 pasienter vil være aktuelle for behandling med erdafitinib. Dette basert på at det i 2023 døde 406 pasienter av blærekreft. Av disse anslår de at mellom 25 - 50 % mottok behandling i første linje. Av disse vil i underkant av halvparten (50 – 30 %) være aktuelle for andrelinjebehandling. Videre har de estimert at FGFR-3 genforandringer vil observeres i 20-36 % av pasientene.

1.3 Behandling av avansert UC etter tidligere behandling med PD-(L)1-hemmer 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 (5).

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

Førstelinjebehandling
Cisplatin-basert kjemoterapi i kombinasjon med metotreksat, vinblastin og adriamycin (M-VAC) eller gemcitabin 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 (5).

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

Andrelinjebehandling
Ved svikt på cisplatin-basert kjemoterapi hos pasienter som fortsatt er i god allmenntilstand (ECOG ≤1), kan andrelinjebehandling vurderes. Immunterapi med PD-1- eller PD-L1-hemmer (pembrolizumab, atezolizumab, nivolumab) anbefales hvis PD-1- eller PD-L1-hemmer ikke er gitt som vedlikeholdsbehandling (5).

Samtlige av disse metodene er tidligere vurdert av DMP. Det er anbudskonkurranse i regi av Sykehusinnkjøp HF for PD-1- og PD-L1-hemmere ved andrelinjebehandling av lokalavansert eller metastatisk urotelialt karsinom.

Vinflunin kan tilbys som andrelinjebehandling når immunterapi ikke kan gis. Taksan som monoterapi kan da være et alternativ. Hvis immunterapi er gitt som vedlikeholdsbehandling, kan pasienter med initial respons på cisplatin/gemcitabin og lang progresjonsfri periode (minimum 6 mnd.), vurderes for ny behandlingssyklus med cisplatin/gemcitabin (5).

Tredjelinjebehandling
Tredjelinjebehandling kan vurderes til pasienter som fortsatt er i god allmenntilstand (ECOG ≤ 1). Vinflunin eller taksan kan gis som tredjelinjebehandling etter manglende effekt av eller progresjon under immunterapi. Hvis immunterapi er gitt som andrelinjebehandling, kan pasienter med initial respons på cisplatin/gemcitabin og lang progresjonsfri periode før andrelinjebehandling (minimum 6 mnd.), vurderes for ny behandlingssyklus med cisplatin/gemcitabin (5).

Medisinske fageksperter har imidlertid gitt innspill om at vinflunin og taksaner brukes lite i norsk klinisk praksis grunnet liten og forbigående effekt. Fagekspertene beskriver at dagens standardbehandling for pasienter med tilbakefall etter immunterapi er en ny runde med platinumbasert kjemoterapi eller eventuelt et taksan, mens vinflunin i svært liten grad er i bruk.

DMP har tidligere metodevurdert enfortumab vedotin (Padcev) som monoterapi med tilsvarende innplassering som erdafitinib vurderes for i denne metodevurdering. Enfortumab vedotin har imidlertid indikasjon for hele populasjonen, ikke kun for en undergruppe med spesifikke genforandringer slik som erdafitinib. Enfortumab vedotin monoterapi (ID2021_096) ble besluttet ikke innført av Beslutningsforum 22.05.2023 (10).

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. Dette er et kun et alternativ for pasienter som er egnet for behandling med cisplatin.

I de nyeste europeiske retningslinjene (11) er anbefalingen for førstelinjebehandling av avansert UC enfortumab vedotin (EV) i kombinasjon med pembrolizumab. Cisplatin/gemcitabin etterfulgt av avelumab eller i kombinasjon med nivolumab er kun anbefalt dersom EV i kombinasjon med pembrolizumab ikke er tilgjengelig.
Det pågår en metodevurdering av denne legemiddelkombinasjonen (ID2024_027), og dersom denne innføres vil dette trolig bli førstelinjebehandling i norsk klinisk praksis.

1.4 Forventet plassering av erdafitinib i behandlingsalgoritmen

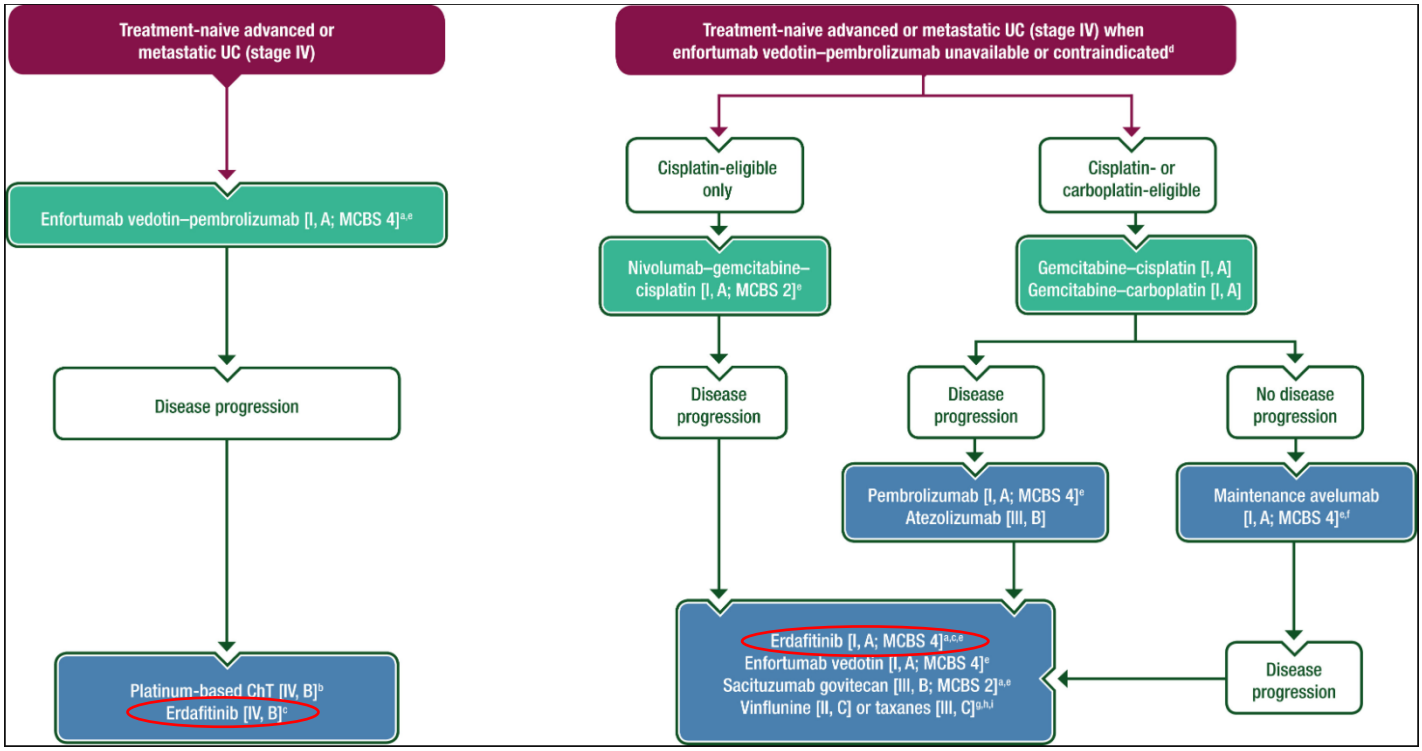
Erdafitinib har MT til behandling av inoperabel eller metastatisk UC til pasienter som har fått minst en tidligere behandlingslinje som inneholder en PD-1- eller PD-L1-hemmer. I norsk klinisk praksis innebærer dette følgende plassering av erdafitinib i behandlingstilbudet:

1) Dersom EV i kombinasjon med pembrolizumab innføres, vil dette bli førstelinjebehandling for alle pasienter som er aktuelle for systemisk behandling. Erdafitinib kan da være aktuelt for pasienter som progredierer under eller etter behandling med EV + pembrolizumab.

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

3) Etter førstelinjebehandling med nivolumab (PD-1-hemmer) i kombinasjon med cisplatin/gemcitabin. Dette gjelder pasienter som progredierer under eller etter avsluttet behandling (cisplatin/gemcitabin i maksimalt 6 måneder og nivolumab i maksimalt 2 år).

4) Etter førstelinjebehandling med platinabasert kjemoterapi og andrelinjebehandling med PD-1/PD-L1-hemmer (pembrolizumab, nivolumab eller atezolizumab). Dette gjelder pasienter som progredierer under behandling med platinabasert kjemoterapi, og deretter under eller etter behandling med PD-1/PD-L1-hemmer.



Figur 1 Skjematisk fremstilling av behandlingsforløpet for inoperabel eller metastatisk UC (11).
Røde sirkler markerer plassering av erdafitinib i henhold til godkjent indikasjonsordlyd

Denne plasseringen av erdafitinib i behandlingstilbudet er i tråd med innspill fra de medisinske fagekspertene, og følger av oppdaterte europeiske behandlingsretningslinjer.

DMPs konklusjon om komparator

DMP mener at kjemoterapi er relevant komparator for metodevurderingen, men vurderer at docetaksel og vinflunin ikke er de mest relevante alternativene i norsk klinisk praksis. De rekrutterte medisinske fagekspertene har spilt inn at dagens standardbehandling hovedsakelig består av platinumholdig kjemoterapi eller eventuelt et taksan. Docetaksel og vinflunin brukes i liten grad, da disse behandlingene vurderes å ha begrenset og forbigående effekt. Imidlertid vurderer DMP at effekten av kjemoterapi for aktuell pasientpopulasjon er beskjeden uavhengig av type. Samtidig har medisinske fageksperter vurdert overlevelsen i komparator-armen som relativt overførbar til norske forhold og DMP aksepterer derfor komparatorarmen fra THOR-studien.

2. Klinisk evidensgrunnlag

2.1 Identifikasjon av relevante kliniske studier

Johnson & Johnson (J&J) 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

THOR	
Studie ID	NCT03390504
Design	Fase 3, randomisert, kontrollert, åpen, multisenter
Studielokasjon	Global
Populasjon	Pasienter med inoperabel eller metastatisk UC med FGFR3 genforandringer som tidligere hadde blitt behandlet med en PD-(L)1-hemmer ble inkludert. Pasienter som hadde CNS metastaser eller som tidligere var behandlet med FGFR3 hemmer ble ekskludert. Studien inkluderte 266 pasienter randomisert 1:1 (136 til erdafitinib og 130 til kjemoterapi), stratifisert på region (Nord-Amerika vs. EU vs. resten av verden), ECOG (0/1 vs. 2) metastatisk sykdom (ja vs. nei på viscerale metastaser: lunge lever eller skjelett)
Intervensjon	Erdafitinib, 8 mg (med doseeskalering opptil 9 mg ved toleranse) oralt en gang daglig frem til progresjon eller uakseptabel toksisitet.
Komparator	Utprøvers valg av kjemoterapi; enten vinflunin eller docetaksel administrert intravenøst hver 3. uke, frem til progresjon eller uakseptabel toksisitet. Vinflunin: 320 mg/m^2 Docetaksel: 75 mg/ m^2
Primært endepunkt	Totaloverlevelse
Viktige sekundære endepunkter	Progresjonsfri overlevelse, respons, sikkerhet, HRQoL
Observasjonstid	Median 15,9 måneder (95 % KI: 13,6 – 19,2, variasjon fra 0 – 49,7)
Datakutt	15.01.2023
Ligger studien til grunn for EMA sin vurdering av markedsføringstillatelse?	Ja, pivotalstudie

Andre relevante studier

Erdafitinib ble godkjent i USA i april 2019, da FDA ga erdafitinib såkalt "accelerated approval" basert på den enarmede fase 2-studien BLC2001 (12). Det finnes real-world studier som har sett på effekt og sikkerhet av erdafitinib i klinisk praksis etter 2019.

En brasiliansk prospektiv studie (n = 12) fant lignende responsrater (33 %), responsvarighet («time to treatment failure» på 5,3 måneder) og toleranse (42 % av pasientene fikk bivirkninger av grad ≥ 3) som i THOR-studien. Denne studien har imidlertid ikke rapportert totaloverlevelse, men forfatterne konkluderer med at dataene bekrefter effekt og sikkerhet av erdafitinib i klinisk praksis (3).

I en israelsk retrospektiv studie (n = 25) var responsraten 44 % i samsvar med THOR, men median PFS var på 2,7 måneder og median overlevelse på 6,7 måneder, noe som er vesentlig kortere enn i THOR-studien. Studieforfatterne konkluderer med at erdafitinib har klinisk relevant effekt i klinisk praksis og er assosiert med lignende toksisitet som rapportert i prospektive kliniske studier (4).

I en amerikansk retrospektiv studie (n = 32) var responsraten 40 % i samsvar med THOR, men også i denne studien var median PFS og OS vesentlig kortere enn i THOR, hhv. 2,8 og 6,6 måneder. Studieforfatterne konkluderer med at erdafitinib hadde moderat klinisk aktivitet og potensiale for signifikant toksisitet, noe som begrenser bruk i klinisk praksis (2).

DMPs vurdering

THOR-studien ligger til grunn for markedsføringstillatelsen av erdafitinib, og er en randomisert fase 3-studie vurdert av EMA. Kjemoterapi er en relevant komparator. DMP vurderer at data fra THOR-studien kan være egnet som dokumentasjonsgrunnlag for å gjøre en helseøkonomisk analyse. Studiens overførbarhet til norske forhold vurderes i Kapittel 3.

3. Analysemetode og PICO

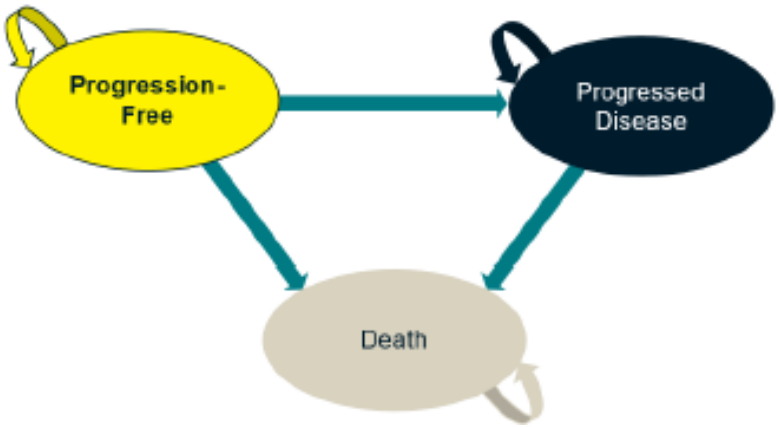
3.1 Problemstilling

For å estimere kostnadseffektiviteten av erdafitinib, har Johnson & Johnson (J&J) levert en kostnad-per-QALY analyse hvor erdafitinib sammenlignes med kjemoterapi for behandling av pasienter med metastatisk eller inoperabel UC. Pasientene må i tillegg ha spesifikke FGFR3-genforandringer og må ha tidligere mottatt minst en behandlingslinje med PD-1/PD-L1-hemmer. Resultatene fra analysen skal belyse prioriteringskriteriene nytte og ressursbruk, og ligger til grunn i beregningen av alvorlighet av metastatisk eller inoperabel UC.

3.2 Helseøkonomisk modell

Den innsendte helseøkonomiske analysen er en modell av typen partitioned survival model (PSM). Modellen (Figur 2) består av tre gjensidig utelukkende helsetilstander som representerer ulike sykdomsstadier ved UC:

- Progresjonsfri sykdom (progression-free, PFS): Alle pasientene i kohorten starter i denne helsetilstanden. Det er i denne helsetilstanden pasientene vil motta enten erdafitinib eller kjemoterapi. Pasientene kan forbli i denne helsetilstanden til de progredierer eller til de dør.
- Progresjonsstadium (progressed disease, PD): Helsetilstanden som pasienter som progredierer fra PFS går over til. Pasientene forblir i progresjonsstadiet til de dør.
- Død (death): En helsetilstand hvor alle pasientene i modellen vil ende opp hvis tidshorisonten i modellen er tilstrekkelig lang.



Figur 2. Modellstruktur. Kilde: Innsendt dokumentasjon.

Tabell 4. Hovedtrekk ved den helseøkonomiske modellen

Tema	Beskrivelse
Modelltype	Partitioned survival model (PSM)
Halvsykluskorrigering	Ja
Sykluslengde	7 dager/en uke
Diskonteringsrate	4 % for både helsegevinster og kostnader
Perspektiv	Utvidet helsetjenesteperspektiv
Tidshorisont	40 år (livstidshorisont)

I den helseøkonomiske modellen inngår effektdata fra THOR studien. Behandlingsvarighet (TTD) og de kliniske effektdataene for PFS og OS er framskrevet med parametriske forløpskurver for å estimere relevante kostnader og andel pasienter i helsestadiene progresjonsfri, progrediert og død gjennom modellens tidshorisont.

Følgende parametriske kurver er tilgjengelig i modellen: *Eksponentiell, Weibull, log-normal, log-logistisk, Gompertz, generalisert gamma og gamma.*

J&J har undersøkt parametrisk kurvetilpasning til Kaplan-Meierdataene for PFS, OS og TTD fra THOR studien. DMP sine vurderinger og undersøkelser av parametrisk kurvetilpasning for TTD og de kliniske utfallsmålene PFS og OS er gjort under delkapitlene for de relevante endepunktene. J&J sin generelle metode for vurdering av parametrisk kurvetilpasning av forløpsdata til Kaplan-Meierdataene fra THOR, sett opp mot DMP sine retningslinjer, er vist i Appendiks A.

DMPs vurdering
Modellstrukturen er godt beskrevet i innlevert dokumentasjon fra Johnson & Johnson. Modellen i Excel er oversiktlig, fleksibel og transparent, og DMP har mulighet til å utforske og validere majoriteten av inputdata som inngår. Etter DMP sin vurdering er den innsendte helseøkonomiske modellen hensiktsmessig for å belyse kostnadseffektiviteten av erdafitinib sammenlignet med kjemoterapi til behandling av inoperabel eller metastatisk UC. Modellen er av en type som ofte er brukt for å belyse kostnadseffektiviteten av behandlinger for avansert kreftsykdom.

Analyseperspektivet, diskonteringsraten og halvsykluskorrigering er i tråd med DMPs retningslinjer. I den innsendte helseøkonomiske modellen er alle (100%) pasientene døde i begge armer når modellen avsluttes, altså etter 40 år/når pasientene er 106 år. Tidligere metodevurderinger fra DMP som omhandler inoperabel eller metastatisk UC har benyttet en tidshorisont på 30 år. DMPs retningslinjer angir at tidshorisonten i modellen må være av tilstrekkelig lengde for å fange opp alle relevante effekter og kostnader. DMP vurderer derfor at tidshorisonten i modellen kan forkortes. DMP velger å endre tidshorisonten fra 40 år i J&J sin grunnanalyse, til å benytte 30 år i DMPs hovedanalyse. Dette har svært liten innvirkning på resultatet i analysen.

I tråd med DMPs retningslinjer har J&J levert den nødvendige dokumentasjonen for å vurdere parametrisk kurvetilpasning til Kaplan-Meierdataene. Dette er nødvendig for at DMP videre kan vurdere framskrivning av relevante effektendepunkter i den helseøkonomiske modellen.

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 erdafitinib for pasienter med inoperabel eller metastatisk UC. DMP sine retningslinjer er fulgt. DMP har forkortet tidshorisonten i modellen fra 40 år til 30 år i hovedanalysen.
J&J har i innsendelsen levert tilstrekkelig med dokumentasjon til å kunne vurdere modellen videre med hensyn til framskrivning av relevante effektendepunkter.

3.3 Pasientpopulasjon

3.3.1 Innsendt klinisk dokumentasjon

I THOR studien var baseline pasientkarakteristika generelt godt balansert mellom de to armene. Gjennomsnittsalderen i kohort 1 var 66 år (intervall: 32 til 86 år). De fleste pasientene (61 %) var 65 år eller eldre, menn (71 %) og fra Europa (61 %). Primær tumorlokasjon var øvre urinveier for 33 % av pasientene og nedre urinveier for 67 %. Pasienter hadde baseline ECOG-skår på 0 (43 %), 1 (48 %) eller 2 (9 %). Alle pasientene hadde fått minst én tidligere linje med kreftbehandling, som skulle ha inneholdt en PD-(L)1-hemmer. Majoriteten av pasientene (70 %) hadde fått to tidligere behandlingslinjer, 29 % hadde fått én og én pasient hadde fått tre tidligere behandlingslinjer.

Tabell 5 Baseline pasientkarakteristika i THOR studien, kohort 1 (kilde: innsendt dokumentasjon)

Characteristics*	**Erdafitinib, n (%)**	**Chemo PC,** n (%)**	**All, n (%)**
Total number of patients	136	130	266
Age (years)			
Mean (StdDev)	64,8 (10,40)	67,9 (9,07)	66,3 (9,87)
Median (range)	66 (32 – 85)	69 (35 – 86)	67 (32 - 86)
< 65	59 (43,4%)	45 (34,6%)	104 (39,1%)
65 – 69	30 (22,1%)	23 (17,7%)	53 (19,9%)
70 – 74	21 (15,4%)	32 (24,6%)	53 (19,9%)
>= 75	26 (19,1%)	30 (23,1%)	56 (21,1%)
Sex			
Female	40 (29,4%)	36 (27,7%)	76 (28,6%)
Male	96 (70,6%)	94 (72,3%)	190 (71,4%)
Race			
White	81 (59,6%)	63 (48,5%)	144 (54,1%)
Black or African American	0	1 (0,8%)	1 (0,4%)
Asian	37 (27,2%)	40 (30,8%)	77 (28,9%)
Multiple	0	1 (0,8%)	1 (0,4%)
Not Reported	18 (13,2%)	25 (19,2%)	43 (16,2%)
Geographic region			
North America	8 (5,9%)	5 (3,8%)	13 (4,9%)
Europe	82 (60,3%)	80 (61,5%)	162 (60,9%)
Rest of the World	46 (33,8%)	45 (34,6%)	91 (34,2%)
Haemoglobin level			
< 10 g/dL	24 (17,6%)	20 (15,4%)	44 (16,5%)
>= 10 g/dL	112 (82,4%)	110 (84,6%)	222 (83,5%)
CrCl (mL/min)			
<30	2 (1,5%)	1 (0,8%)	3 (1,1%)
30 – <60	57 (41,9%)	73 (56,2%)	130 (48,9%)
≥60	77 (56,6%)	56 (43,1%)	133 (50,0%)
Visceral metastasis			
Present ‡	101 (74,3%)	97 (74,6%)	198 (74,5%)
Absent	35 (25,7%)	33 (25,4%)	68 (25,6%)

ECOG performance-status score			
0	63 (46,3%)	51 (39,2%)	114 (42,9%)
1	61 (44,9%)	66 (50,8%)	127 (47,7%)
2	12 (8,8%)	13 (10,0%)	25 (9,4%)
Primary tumour location			
Upper tract	41 (30,1%)	48 (36,9%)	89 (33,5%)
Lower tract	95 (69,9%)	82 (63,1%)	177(66,5%)
PD-1 or PD-L1 status — no./total no. (%)¶			
CPS <10	89/96 (93%)	68/79 (86%)	157/175 (90%)
CPS ≥10	7/96 (7%)	11/79 (14%)	18/175 (10%)
FGFR3 alterations			
Mutation	108 (79,4%)	107 (82,3%)	215 (80,8%)
Fusion	25 (18,4%)	19 (14,6%)	44 (16,5%)
Mutation and fusion	2 (1,5%)	3 (2,3%)	5 (1,8%)
False positive	1 (0,7%)	1 (0,8%)	2 (0,7 %)
Previous lines of systemic therapy			
1	45 (33,1%)	33 (25,4%)	78 (29,3%)
2	90 (66,2%)	97 (74,6%)	187 (70,3%)
3	1 (0,7%)	0 (0,0%)	1 (0,4%)

Forkortelser: CrCl, creatinine clearance; dL, desiliter; ECOG, Eastern Cooperative Oncology Group; FGFR, fibroblast growth factor receptor; min, minutt; mL, milliliter; PD-L1, Programmed Death-Ligand 1; StdDev, standardavvik.

* Percentages may not total 100 because of rounding.

** Vinflunine and Docetaxel combined.

‡ The patient had visceral metastasis in the lung, liver, or bone.

¶ The combined positive score (CPS) is the number of PD-L1–staining tumor cells, lymphocytes, and macrophages, divided by the total number of viable tumour cells, multiplied by 100. Results are for patients with available data.

3.3.2 Innsendt helseøkonomisk modell

Pasientpopulasjonen i den helseøkonomiske modellen er basert på populasjonen som inngikk i THOR. Pasientkarakteristika inkludert i den helseøkonomiske analysen er vist i Tabell 6.

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

Variabel	Verdi	Kilde
Startalder (år)	66,3	Gjennomsnittet i THOR studien
Andel kvinner (%)	28,6	Andel i THOR studien
Kroppsvekt (kg)	72,9	Gjennomsnittet i THOR studien
Kroppsareal (m^2)	1,82	Gjennomsnittet i THOR studien

3.3.3 Norsk klinisk praksis

Medisinske fageksperter rekruttert til oppdraget vurderer at pasientpopulasjonen i THOR-studien hovedsakelig er overførbar til norsk klinisk praksis.
De påpeker imidlertid at studiepopulasjonen er noe friskere og antakelig noe yngre enn aktuelle pasienter i norsk klinisk praksis forventes å være. De medisinske fagekspertene påpeker at i studien hadde 90 % av pasientene ECOG funksjonsstatus 0-1, mens det i klinisk praksis forventes at hovedandelen er i funksjonsklasse 1-3. Videre er gjennomsnittsalderen for blærekreftpasienter høyere enn den var i studien. I Norge er median alder for blærekreftpasienter 74 år, men over halvparten av pasientene mottar ingen kreftrettet behandling grunnet komorbiditeter og dårlig almenntilstand. Pasientene som mottar behandling mot sin kreftsykdom, vil generelt være yngre enn pasientpopulasjonen som helhet. De medisinske fagekspertene anslår at gjennomsnittsalderen for aktuelle pasienter i norsk klinisk praksis vil ligge mellom 65 og 70 år.

3.3.4 DMPs vurdering

Medisinske fageksperter vurderer at pasientpopulasjonen i THOR-studien i hovedsak er overførbar til norsk klinisk praksis. De påpeker at andrelinjebehandling primært er aktuelt for et begrenset antall pasienter med god allmenntilstand ved tilbakefall etter førstelinjebehandling. Dette tilsier at norske pasienter som vurderes for behandling med erdafitinib, kan være noe yngre og friskere enn gjennomsnittspasienten i Norge.

Samtidig forventes det at den aktuelle pasientpopulasjonen i Norge likevel vil være eldre og ha dårligere allmenntilstand (høyere ECOG-status) enn pasientene i THOR-studien. På bakgrunn av dette vurderer en fagekspert at både toleransen for og effekten av erdafitinib kan være noe lavere i norsk klinisk praksis. Real-world-studier støtter denne vurderingen, da de viser at pasienter med høyere alder (median 72–76 år) og dårligere allmenntilstand oppnår kortere progresjonsfri overlevelse og totaloverlevelse enn pasientene i THOR-studien (2-4).

DMP vurderer at også den relative effekten av erdafitinib sammenlignet med kjemoterapi kan være noe lavere i klinisk praksis. Samtidig vil effekten av dagens tilgjengelige behandlinger også kunne være dårligere i norsk klinisk praksis sammenlignet med studien. Det er derfor ikke gitt at den relative effekten av erdafitinib vil være særlig redusert for norske pasienter.

DMP velger å ikke endre alderen i den helseøkonomiske modellen eller ved beregning av alvorlighet i hovedanalysen. Vi viser imidlertid en scenarioanalyse hvor alderen er satt til 70 år, både i modellen og for alvorlighetsberegningen. Dette er i tråd med tidligere vurderinger av sistelinjebehandling av metastatisk UC.

DMPs konklusjon om pasientpopulasjon
DMP legger til grunn det samme som J&J i den helseøkonomiske analysen, men påpeker at medisinske fageksperter har spilt inn at aktuelle pasienter kan være noe eldre og sykere i norsk klinisk praksis. DMP presenterer scenarioanalyse i Kap. 4.1.3 med hensyn til alder.

3.4 Intervensjon

3.4.1 Innsendt dokumentasjon sett i sammenheng med norsk klinisk praksis

Tabell 7. Karakteristikker ved intervensjon (Kilde: innsendt dokumentasjon, (13))

	Klinisk dokumentasjon	**Helseøkonomisk modell**	**Norsk klinisk praksis**
Dosering	8 mg daglig, med farmakologisk guidet dosejustering opp til 9 mg daglig på dag 14.	8 mg daglig, med mulighet for dosejustering opp til 9 mg daglig.	Det antas at erdafitinib vil doseres i henhold til preparatomtalen. Anbefalt dosering er 8 mg daglig med doseeskalering opptil 9 mg etter 14 dager ved toleranse.
Administrasjonsform	Tablett	Tablett	Tablett
Behandlingsvarighet	Median behandlingsvarighet var 5,7 måneder (95 KI 5,0 – 7,6) i THOR studien. Pasientene i studien kunne fortsette behandling med erdafitinib etter progresjon (utprøvervurdert).	I J&J sin grunnanalyse er behandlingsvarigheten av erdafitinib fremskrevet. Median behandlingsvarighet med den valgte funksjonsformen er 6,2 måneder.	Til progresjon eller uakseptabel toksisitet.
Relativ doseintensitet (%)	69,0 % i THOR	82,9% - en proxy for andelen *missed doses* på 17,1 % Diskuteres ytterligere i Kap. 3.7.1	Ukjent
Påfølgende behandling	Ved siste datakutt hadde 44 pasienter i erdafitinib-armen mottatt minst én linje etterfølgende behandling i THOR. Av disse var det 22 pasienter (50 %) som fikk antistoff-konjugert kjemoterapi (ADC), 21 pasienter (48 %) fikk kjemoterapi, 9 pasienter (20 %) fikk immunterapi og 3 pasienter (2,9%) fikk en FGFR hemmer.	Antatt ingen påfølgende behandling etter progresjon.	Medisinske fageksperter angir at svært få (nesten ingen) pasienter antas å være aktuelle for påfølgende behandling, men at disse i så tilfelle vil motta kjemoterapi.

3.4.2 Implementering av intervensjon i den helseøkonomiske modellen

Ved datakutt 15.01.2023 var 21 % av pasientene fortsatt på behandling med erdafitinib, mens 78 % hadde avsluttet behandlingen. Tabell 8 viser hvilke undersøkelser J&J har gjort for å støtte opp om sine valg for framskrivning av behandlingsvarighet (TTD) for erdafitinib utover den observerte studieperioden:

Tabell 8. Framskrivning av behandlingsvarighet av erdafitinib i J&J sin grunnanalyse (kilde: innsendt dokumentasjon).

J&J sin analyse	
Grunnanalyse	Modellert uavhengig med fullparametrisering av KM-data ved bruk av log-logistisk funksjon. Den fremskrevne TTD-kurven overstyres av PFS-kurven dersom disse krysser ved bruk av de ulike funksjonsformene i modellen.
Kurvevalg basert på:	
Proporsjonal hasard (PH)	Testing av proporsjonal hasard-antagelsen gjennom log-kumulativt hasardplott og Schoenfeld residualplott. Plottene er vist i Appendiks A.
Accelerated failure time (AFT)	Testing av om accelerated failure time (AFT) modell er passende gjennom Quantile-Quantile-plot. Plott er vist i Appendiks A.
Vurdering av ekstrapolering	Lagt vekt på visuell og statistisk tilpasning basert på AIC/BIC, se Appendiks A.

KM-data for TTD for erdafitinib-armen sammen med de ulike valgene av funksjonsform for framskrivning er vist i Appendiks A. J&J vurderte at individuelle kurver burde brukes for å modellere framskriving av TTD. J&J har videre lagt vekt på AIC og BIC (vist i Appendiks A), og sett på hvorvidt de ulike framskrivningsfunksjonen passer godt med KM-kurven på ulike tidspunkt, samt generell visuell observasjon. J&J har med dette vurdert at log-logistisk funksjon passer best, hvorav denne estimere at 20,8 % og 1 % av pasientene står på behandling etter henholdsvis 1 år og 5 år. J&J har også implementert en forhåndsregel i den helseøkonomiske modellen, som innebærer at når TTD-kurven eventuelt krysser PFS-kurven, følges heller PFS-kurven videre med hensyn til behandlingsvarighet.

3.4.3 DMPs vurdering

Dosering av erdafitinib i klinisk dokumentasjon vurderes å være representativt for slik behandlingen antas å bli brukt i klinisk praksis.

I THOR-studien ble pasienter gitt anledning til å fortsette behandling med erdafitinib etter progresjon, basert på utprøvers vurdering. I den helseøkonomiske modellen har J&J imidlertid avgrenset behandlingslengden til kun å gjelde frem til progresjon. Dette er i tråd med godkjent preparatomtale og forventet bruk i norsk klinisk praksis. Denne tilnærmingen tar imidlertid ikke hensyn til behandlingskostnadene for pasienter som fortsatte behandlingen etter progresjon. At effekten av behandling utover progresjon kun skal tilfalle effektsiden og ikke kostnadssiden er urimelig. Ettersom det ikke kan utelukkes at behandling med erdafitinib utover progresjon kan ha en innvirkning på overlevelse, har DMP besluttet å fjerne begrensningen om at TTD-kurven ikke skal krysse PFS-kurven i den helseøkonomiske modellen. Dette gjelder for framskrivning av TTD i begge behandlingsarmer. Denne endringen fører til en økning i IKER på omtrent NOK 200 000, samlet for begge behandlingsarmer.

I THOR studien var det en betydelig andel av pasientene (over 40 % av pasientene som progredierte) som mottok etterfølgende behandling. J&J har valgt å ikke hensynta påfølgende behandling i sin analyse, herunder kostnadene knyttet til dette. Den eventuelle effekten påfølgende behandling har på totaloverlevelse inngår til tross for at kostnadene er fjernet. Andelene av hvilken påfølgende behandling som ble gitt i THOR er vist i Tabell 9. Majoriteten av legemidlene er rimelige platinumholdig kjemoterapi eller taksaner. Imidlertid ble en større andel behandlet med enfortumab vedotin, som ikke er innført i

Norge/brukes i norsk klinisk praksis. Andelen er også noe høyere i erdafitinibarmen vs. kjemoterapiarmen. Sacituzumab govitecan har ikke godkjent indikasjon for det relevante bruksområdet (UC).

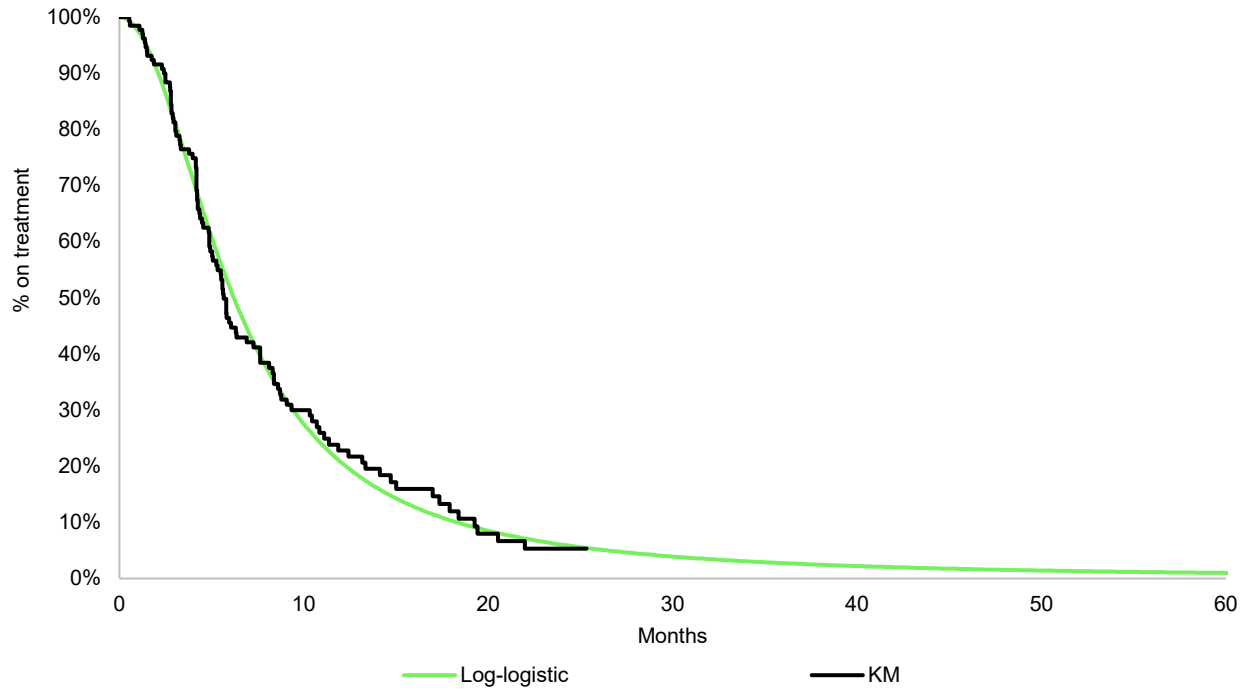
DMP vurderer at påfølgende behandling etter sistelinje erdafitinib trolig har begrenset og forbigående effekt, og trolig har liten innvirkning på totaloverlevelse. Dette er det imidlertid vanskelig å konkludere på. Videre er ikke alle behandlingene innført i norsk klinisk praksis eller har godkjent indikasjon. I tråd med metodevurdering av enfortumab vedotin til samme indikasjon velger DMP å ikke inkludere kostnader knyttet til påfølgende behandling i hovedanalysen. En scenarioanalyse som reflekterer den påfølgende behandling gitt i THOR vises i Kap. 4.1.3

Tabell 9. Påfølgende behandling i THOR-studien (Kilde: innsendt dokumentasjon)

Legemiddelbehandling	**Erdafitinib-armen***	**Kjemoterapi-armen***
Karboplatin	5,9 %	6,9 %
Gemcitabin	4,4 %	7,7 %
Paclitaksel	5,9 %	4,6 %
Docetaksel	2,9 %	1,5 %
Vinflunin	2,9 %	0 %
Pembrolizumab	2,9 %	3,1 %
Derzantinib	2,2 %	1,5 %
Enfortumab Vedotin	14 %	10 %
Sacituzumab govitecan	2,2 %	0 %

*Andelene oppgitt i tabellen er andelen av alle pasienter inkludert i studien i de respektive armene og ikke andelen av pasientene som progredierte. Andelen progredierte pasienter som fikk påfølgende behandling vil være høyere enn andelene angitt i tabellen.

For vurdering av tilpasning til TTD-dataene i THOR-studien ba DMP om ytterligere statistisk dokumentasjon. Smoothed hasard for TTD for erdafitinib viser et forløp som er godt tilpasset både log logistisk og generalisert gamma (Figur 17 i Appendiks A), som også er de funksjonene som har best tilpasning i henhold til AIC og BIC. Med såpass modne data, vil AIC og BIC i stor grad kunne predikere hvilken modell som har best tilpasning til dataene. DMP har derfor primært undersøkt betydningen ved bruk av første- og andrerangering av funksjonell form i hht. AIC og BIC (som har tydelig bedre tilpasning enn de øvrige). Disse to funksjonsformene gir tilnærmet likt resultat på IKER. DMP velger å beholde framskrivning med log-logistisk, tilsvarende som i J&J sin grunnanalyse. Den valgte funksjonsformen sammen med KM-data er vist i Figur 3.



Figur 3. KM-data for TTD for erdafitinib sammen med den valgte funksjonsformen (log-logistisk).

DMPs konklusjon om intervensjon

DMP legger i hovedsak til grunn det samme som J&J, men endrer følgende:

- Fullstendig framskrivning av TTD-kurven for erdafitinib, uten å la kurven overstyres ved krysning med PFS-kurven.

3.5 Komparator

3.5.1 Innsendt dokumentasjon sett i sammenheng med norsk klinisk praksis

Tabell 10. Karakteristikker ved komparator (Kilde: innsendt dokumentasjon, (5))

	Klinisk dokumentasjon	**Helseøkonomisk modell**	**Norsk klinisk praksis**
Dosering	Docetaksel: 75 mg/m^2 hver tredje uke (1-times infusjon) Vinflunin: 320 mg/m^2 hver tredje uke (20-minutters infusjon)	Docetaksel: 75 mg/m^2 Vinflunin: 320 mg/m^2	Platinumholdig kjemoterapi (cisplatin/karboplatin + gemcitabin) doseres i hht. handlingsprogrammet (5) Docetaksel: 75 mg/m^2 hver tredje uke Vinflunin: 320 mg/m^2 hver tredje uke
Administrasjonsform	Intravenøs infusjon	Intravenøs infusjon	Intravenøs infusjon
Behandlingsvarighet	Median 2,3 måneder (95 % KI 1,6 – 3,7) i THOR. Median 4,2 og 1,6 måneder for hhv. vinflunin og docetaksel.	I J&J sin grunnanalyse er behandlingsvarigheten av kjemoterapi fremskrevet. Median behandlingsvarighet med den valgte funksjonsformen er omtrent 2,4 måneder.	Til progresjon eller uakseptabel toksisitet
Relativ doseintensitet (%)	For kjemoterapi-armen kombinert var RDI i THOR 98,8 % (beregnet som et vektet gjennomsnitt av docetaksel (98,1 %) og vinflunin (99,8%)).	Docetaksel (98,17 %) Vinflunin (99,77 %)	
Påfølgende behandling	Ved siste datakutt hadde 48 pasienter i kjemoterapi-armen mottatt etterfølgende behandling i THOR. Av disse var det 14 pasienter (29 %) som fikk ADC, 21 pasienter (44 %) fikk kjemoterapi, 9 pasienter (19 %) fikk immunterapi og 10 pasienter (21 %) fikk en FGFR hemmer.	Antatt ingen påfølgende behandling etter progresjon.	Medisinske fageksperter angir at svært få (nesten ingen) pasienter antas å være aktuelle for påfølgende behandling, men at disse i så tilfelle vil motta kjemoterapi.

3.5.2 Implementering av komparator(er) i den helseøkonomiske modellen

Ved datakutt 15-01-2023 var 8 % av pasientene fortsatt på behandling med kjemoterapi, mens 78 % hadde avsluttet behandlingen eller var døde (de resterende 14 % droppet ut av studien før oppstart av behandling). Tabell 11 viser hvilke undersøkelser J&J har gjort for å støtte opp om sine valg for framskrivning av behandlingsvarighet (TTD) for kjemoterapi utover den observerte studieperioden:

Tabell 11. Framskrivning av behandlingsvarighet av kjemoterapi i J&J sin grunnanalyse (kilde: innsendt dokumentasjon).

J&J sin analyse	
Grunnanalyse	Modellert uavhengig med fullparametrisering av KM-data ved bruk av log-logistisk funksjon. Den fremskrevne TTD-kurven overstyres av PFS-kurven dersom disse krysser ved bruk av de ulike funksjonsformene i modellen.
Kurvevalg basert på:	
Proporsjonal hasard (PH)	Testing av proporsjonal hasard-antagelsen gjennom log-kumulativt hasardplott og Schoenfeld residualplott. Plottene er vist i Appendiks A.
Accelerated failure time (AFT)	Testing av om accelerated failure time (AFT) modell er passende gjennom Quantile-Quantile-plot. Plott er vist i Appendiks A.
Vurdering av ekstrapolering	Lagt vekt på visuell og statistisk tilpasning basert på AIC/BIC, se Appendiks A.

KM-data for TTD for kjemoterapi-armen sammen med de ulike valgene av funksjonsform for framskrivning er vist i Appendiks A. J&J har brukt den fullstendige komparatorarmen fra THOR-studien i modelleringen. Det vil si basert på den faktiske fordelingen av type kjemoterapi som ble gitt i henhold til utprøves valg (vinflunin 36,9 % og docetaksel 63,1 %). Modellen gir mulighet til å kun velge en av behandlingene for å reflektere komparatorarmen i sin helhet, eller å velge en annen fordeling enn studien/utprøvers valg.

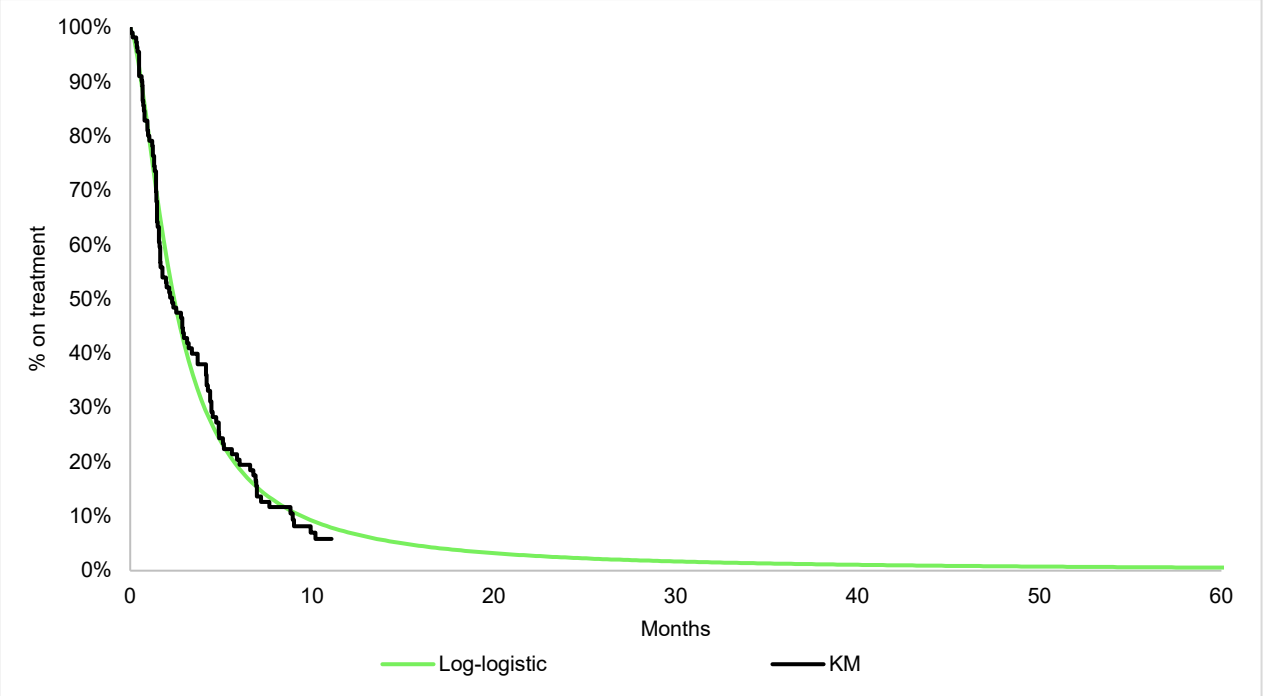
J&J vurderte at individuelle kurver burde brukes for å modellere framskriving av TTD. J&J har videre lagt vekt på AIC og BIC (vist i Appendiks A), og sett på hvorvidt de ulike framskrivningsfunksjonene passer godt med KM-kurven på ulike tidspunkt, samt generell visuell observasjon. J&J vurderer at samtlige kurver passet godt til de observerte KM-data. Log-logistisk, log-normal og generalisert gamma hadde lavest AIC og BIC. I valget mellom disse har J&J benyttet samme funksjon som PFS-kurven for erdafitinib, log-logistisk. J&J har på samme måte som i erdafitinib-armen anvendt en forhåndsregel i den helseøkonomiske modellen, som innebærer at når TTD-kurven eventuelt krysser PFS-kurven, følges heller PFS-kurven videre med hensyn til behandlingsvarighet.

3.5.3 DMPs vurdering

Komparator i den helseøkonomiske modellen er basert på THOR-studien, der komparator var behandlers valg mellom vinflunin (36,9 %) og docetaksel (63,1 %). Medisinske fageksperter rekruttert til oppdraget, spiller inn at vinflunin brukes i svært liten grad til denne pasientgruppen i norsk klinisk praksis, grunnet lave responsrater og svært forbigående effekt. Fagekspertene beskriver at dagens standardbehandling hovedsakelig består av platinumholdig kjemoterapi eller eventuelt et taksan. Fagekspertene vurderer imidlertid at median overlevelse i kjemoterapi-armen fra THOR-studien fremstår som relativt representativt for aktuelle pasienter i norsk klinisk praksis. DMP har utforsket effekten av å endre komparatorarmen på to ulike måte i scenarioanalyser; a) DMP endrer andelen pasienter som får vinflunin i modellen til 0 %, altså å kun bruke både effektdata og kostnader for de pasientene i THOR som fikk behandling med docetaksel, og b) DMP benytter effektdata for komparatorarmen samlet, men anvender kun kostnaden forbundet med docetaksel som proxy for hele kjemoterapiarmen.

I likhet med erdafitinib-armen, velger DMP å ikke hensynta påfølgende behandling, men presenterer en scenarioanalyse hvor den påfølgende behandlingen som ble gitt i THOR-studien reflekteres (Kap. 4.1.3).

For vurdering av tilpasning til TTD-dataene i THOR-studien ba DMP om ytterligere statistisk dokumentasjon. Smoothed hasard for TTD for kjemoterapi er noe tvetydig. Hasarden øker noe innledningsvis, for deretter å vise tegn til å være konstant. Hasarden faller avslutningsvis, men denne delen av kurven er basert på få observasjoner. DMP vurderer at forløpet til hasarden passer best med funksjonsformene log-normal, log logistisk og generalisert gamma (vist i Appendiks A), som også er de funksjonene som har best tilpasning i henhold til AIC og BIC. Igjen vil AIC og BIC i stor grad kunne predikere hvilken modell som har best tilpasning til dataene gitt hvor modne de er. DMP har derfor primært undersøkt betydningen ved bruk av både første-, andre-, og tredjerangering av funksjonell form i hht AIC og BIC (som har tydelig bedre tilpasning enn de øvrige). Disse tre funksjonsformene gir tilnærmet likt resultat på IKER. DMP velger å anvende samme funksjonsform som for TTD for erdafitinib-armen, og beholder derfor framskrivning av TTD lik som i J&J sin grunnanalyse (Figur 4).



Figur 4. KM-data for TTD for kjemoterapi sammen med den valgte funksjonsformen (log-logistisk)

DMPs konklusjon om komparator
DMP legger i hovedsak til grunn det samme som Johnson & Johnson.

3.6 Kliniske utfallsmål

Relativ effekt, sikkerhet og helserelatert livskvalitet i den helseøkonomiske modellen for erdafitinib sammenlignet med kjemoterapi er basert på resultater for pasientene i kohort 1 fra THOR studien. Studien er presentert i Kapittel 2.

3.6.1 Relativ effekt

Datakutt for analysen av effektdata var 15.01.2023. Median oppfølgingstid var da 15,9 måneder.

I den helseøkonomiske modellen inngår følgende kliniske utfallsmål for relativ effekt:

- Totaloverlevelse (OS)
- Progresjonsfri overlevelse (PFS)

Sammenhengen mellom relativ effekt i klinisk dokumentasjon og modellert relativ effekt i helseøkonomisk modell er beskrevet og vurdert for hvert av utfallsmålene under. DMP vil også diskutere og vurdere endepunktet objektiv respons (OR), som ikke er inkludert i den helseøkonomiske modellen.

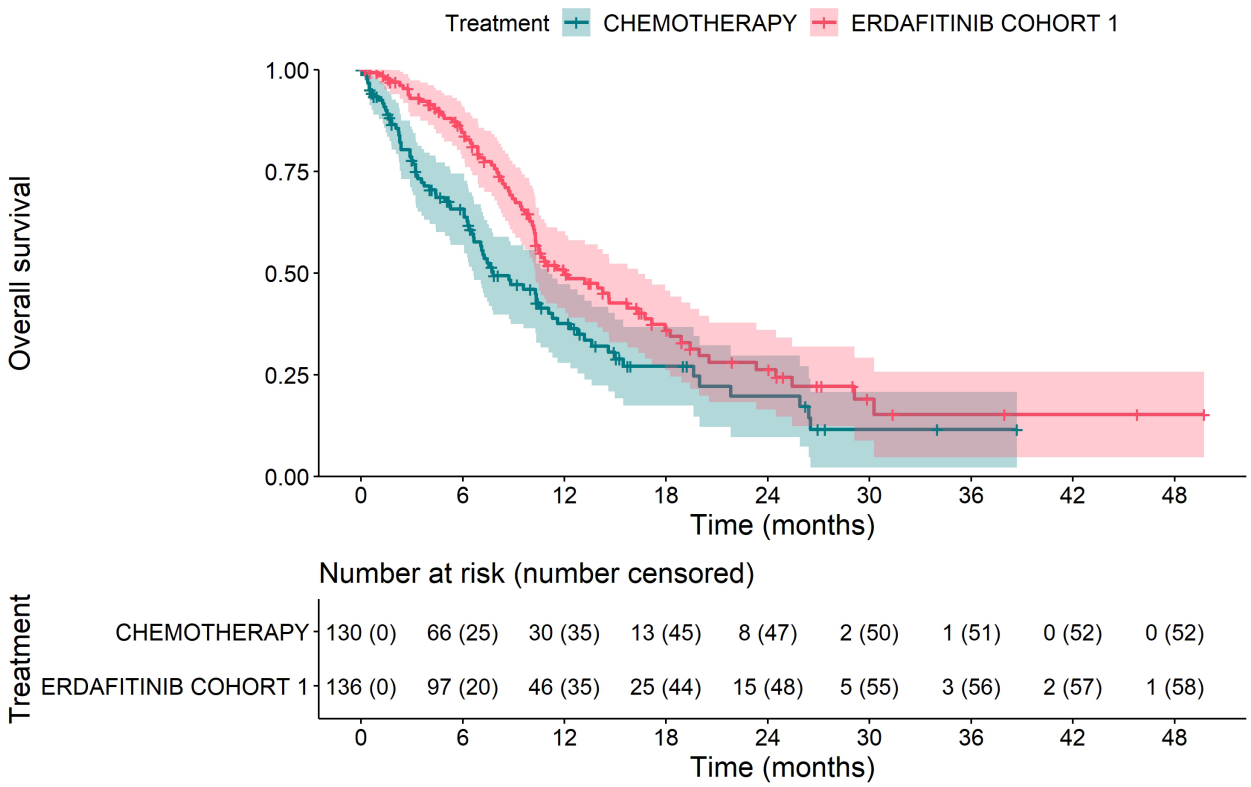
3.6.1.1 Totaloverlevelse (OS)

Innsendt klinisk dokumentasjon

Ved primæranalysen av effekt (datakutt 15.01.2023) var median oppfølgingstid 15,9 måneder. Ved dette tidspunktet var 77 av 136 pasienter (56,6 %) døde i erdafitinib-armen og 78 av 130 pasienter (60,0 %) døde i kjemoterapi-armen. HR for OS var 0,64 (95 % KI 0,47 – 0,88; p = 0,005). Median OS var 12,1 måneder i erdafitinib-armen og 8,8 måneder i kjemoterapi-armen.

Tabell 12. Resultater for OS fra THOR studien (kohort 1), datakutt 15.01.2023 (Kilde: innsendt dokumentasjon)

	Erdafitinib (n = 136)	**Kjemoterapi (n = 130)**
Hendelser, n (%)	77 (56,6)	78 (60)
Median OS, mnd. (95 % KI)	12,06 (10,28 – 16,36)	7,79 (6,54 – 11,07)
HR (95 % KI), p-verdi	0,64 (0,47, 0,88), 0,0050	
Estimert 6 mnd. overlevelse, % (95 % KI)	0,85 (0,77 – 0,90)	0,66 (0,56 – 0,74)
Estimert 12 mnd. overlevelse, % (95 % KI)	0,51 (0,41 – 0,60)	0,38 (0,28 – 0,47)
Estimert 24 mnd. overlevelse, % (95 % KI)	0,26 (0,17 – 0,36)	0,20 (0,11 – 0,31)



Figur 5 KM-data for OS fra THOR studien (kohort 1), datakutt 15.01.2023 (Kilde: innsendt dokumentasjon)

Implementering av totaloverlevelse i helseøkonomisk modell

Tabell 13 viser hvilke undersøkelser J&J har gjort for å støtte opp om sine valg for framskrivning av OS utover den observerte studieperioden:

Tabell 13. Framskrivning av totaloverlevelse i J&J sin grunnanalyse (kilde: innsendt dokumentasjon).

J&J sin analyse	
Grunnanalyse	Behandlingsarmer modellert uavhengig av hverandre med fullparametrisering av KM-data ved bruk av log logistisk funksjon for erdafitinib-armen og eksponentiell funksjon for kjemoterapi-armen.
Kurvevalg basert på:	
Proporsjonal hasard (PH)	Testing av proporsjonal hasard-antagelsen gjennom log-kumulativt hasardplott og Schoenfeld residualplott. Plottene er vist i Appendiks A.
Accelerated failure time (AFT)	Testing av om accelerated failure time (AFT) modell er passende gjennom Quantile-Quantile-plot. Plott er vist i Appendiks A.
Vurdering av ekstrapolering	Lagt vekt på visuell og statistisk tilpasning basert på AIC/BIC, se Appendiks A.

J&J vurderte at individuelle kurver burde brukes for å framskrive OS.

Erdafitinib

KM-data for OS for erdafitinib-armen sammen med de ulike valgene av funksjonsform for framskrivning er vist i Appendiks A. J&J beskriver at grunnet modne data var samtlige modeller rimelig godt tilpasset de observerte dataene. J&J utelukker imidlertid eksponentiell og Gompertz funksjon basert på visuell inspeksjon av tilpasning til KM-data, da de vurderer at disse initialt underestimerer og senere overestimerer overlevelsen. Videre vurderer J&J at trenden i hasarden over tid best beskrives av log logistisk, log normal og generalisert gamma funksjonene. Disse tre er også funksjonene med lavest AIC og BIC verdier. I valget mellom disse har J&J valgt log logistisk basert på at denne funksjonen har de laveste AIC/BIC verdiene, og vurderer at median OS estimert av denne modellen er på linje med kliniske data.

Kjemoterapi

KM-data for OS for kjemoterapi-armen sammen med de ulike valgene av funksjonsform for framskrivning er vist i Appendiks A. J&J beskriver at samtlige funksjoner har god visuell tilpasning til KM-data. Basert på visuell tilpasning av hasarden over tid utelukker J&J log logistisk og log normal funksjon. Videre beskriver J&J at AIC/BIC-verdiene, i likhet med den visuelle tilpasningen til KM-data, indikerer at alle funksjonene er godt tilpasset de underliggende dataene. J&J fremhever imidlertid at eksponentiell funksjon har de laveste AIC/BIC-verdiene. For å validere valget av funksjon for kjemoterapi-armen, beskriver J&J at det er viktig å vurdere den kliniske plausibiliteten av langtidsoverlevelsen. Basert på det de mener er klinisk plausible 2-års OS estimater og DMPs vurdering av kjemoterapi-armen i metodevurderingen av enfortumab vedotin (Padcev) for samme indikasjon velger J&J eksponentiell funksjon.

DMPs vurdering

DMP vurderer at det er noe usikkerhet knyttet til den relative effekten av erdafitinib sammenlignet med kjemoterapi. Dette er hovedsakelig knyttet til ubalansert sensurering av pasienter mellom de to behandlingsarmene i THOR-studien. Etter randomisering var det én pasient i erdafitinib-armen som droppet ut av studien før behandlingen startet, mot 18 pasienter i kjemoterapi-armen (av disse var det 12 som trakk seg selv, 2 som ble trukket av behandlende lege og 1 som døde). Det var også en høyere andel pasienter i kjemoterapi-armen som trakk seg underveis i studien. Ettersom THOR var en åpen studie, er dette problematisk og kan medføre informativ sensurering. Dersom de friskeste og mest ressurssterke pasientene velger å trekke seg fra studien fordi de ønsker en bedre behandling enn de får i kontrollarmen i

studien, vil dette kunne føre til en overvurdering av den relative effekten. EMA har imidlertid vurdert at sannsynligheten for informativ sensurering er liten, basert på tilleggsdata de har mottatt fra J&J (1).

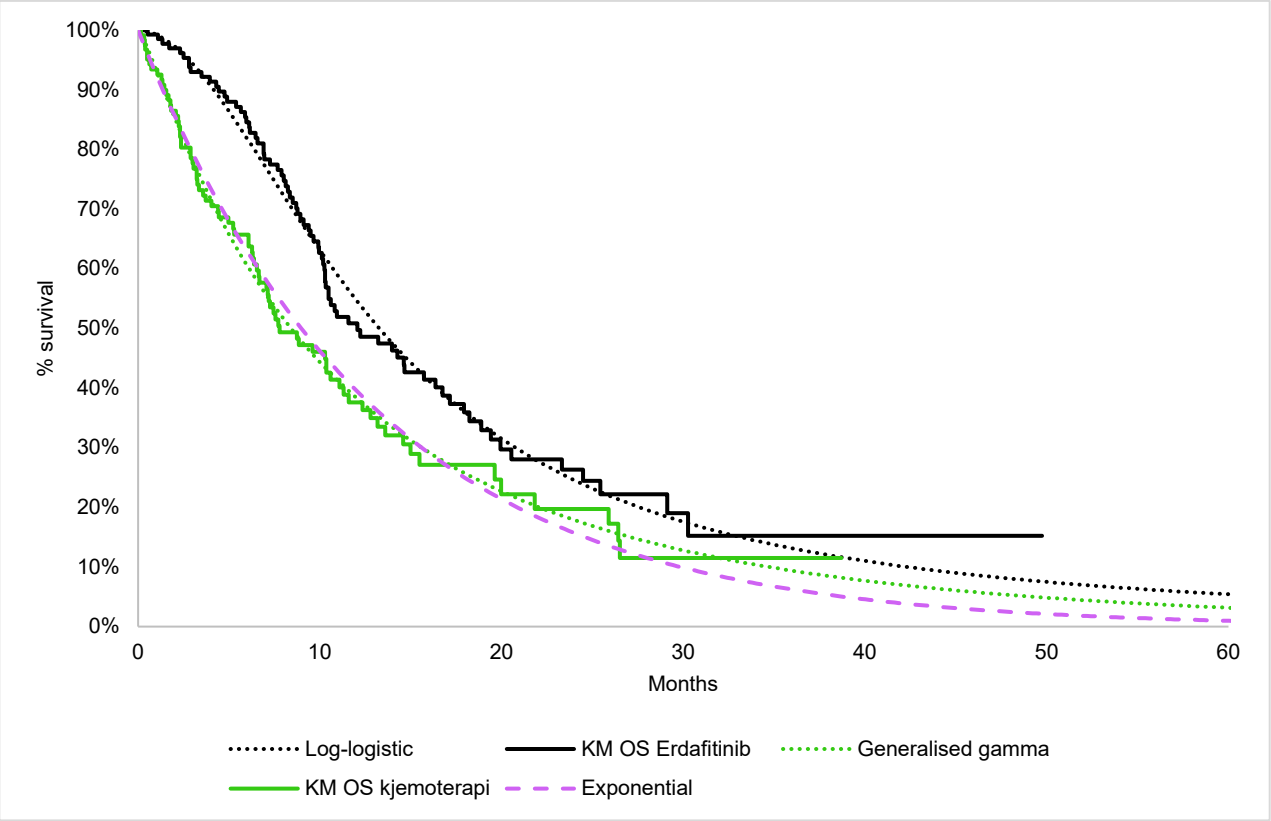
J&J har brukt den fullstendige komparatorarmen fra THOR-studien i modelleringen, se Kap. 3.5.2 for en vurdering av dette. Det er noe usikkerhet knyttet til overførbarheten av effekten av komparator til norske forhold. Som beskrevet i Kap. 3.5.3, kan komparator-armen være underbehandlet og det medfører at den relative effekten av erdafitinib sammenlignet med komparator kan være overvurdert i forhold til norsk klinisk praksis. Effekten av å sette andelen vinflunin til 0 % og dermed kun vurdere relativ effekt av erdafitinib sammenlignet med docetaksel er presentert i scenarioanalyser i Kap 4.1.3.

Framskriving av OS
Dataene for OS fra THOR-studien er modne. Det kan derfor legges mer vekt på tilpasningen av parametriske funksjoner til KM-data (intern validitet) enn ved umodne data. Imidlertid er vurdering av klinisk plausibilitet av framskrivning fremdeles viktig (ekstern validitet). DMP har etterspurt utfyllende informasjon fra J&J vedrørende statistiske tester og grafisk presentasjon knyttet til tilpasningen av parametriske funksjoner og framskriving av studiedata. I den innsendte modellen fra J&J er det kun mulig å modellere behandlingsarmene separat. Det fremkommer ikke av dokumentasjonspakken hvorvidt J&J har gjort en inngående vurdering i forkastelsen av PH. PH er imidlertid en svært sterk antagelse å legge til grunn. Det er totalt sett en svakhet at det ikke er mulig å modellere behandlingsarmene samlet i den innsendte helseøkonomiske modellen for å undersøke betydning dette kan ha på resultatene.

For erdafitinib-armen viser smoothed hasard plott at både log-normal og log-logistisk, samt muligens generalisert gamma kan være gode funksjonsformer (vist i Appendix A). AIC og BIC tyder på at log-logistisk, log-normal, generalisert gamma og gamma kan passe OS-dataene i erdafitinib-armen. AIC/BIC for log-logistisk har god statistisk tilpasning, med en numerisk differanse nærmere 5 poeng, som tilsier at den passer statistisk signifikant bedre enn de andre funksjonsformene. I tillegg passer denne som nevnt godt i forhold til hasarden, og har god visuell tilpasning til KM-dataene. DMP vurderer derfor at framskrivning med log-logistisk produserer plausible resultater og legger, i likhet med Johnson & Johnson, denne til grunn i hovedanalysen.

I kjemoterapiarmen ser det ut til at log-logistisk, eksponentiell, Gompertz og Weibull passer best basert på AIC/BIC. For kjemoterapi-armen er smoothed hasard plott noe mer tvetydig, og flere funksjoner fremstår plausible. Visuell inspeksjon av OS-kurvene i kjemoterapiarmen viser også at flere funksjonsformer kan passe til de observerte KM-dataene. Eksponentiell har god statistisk tilpasning basert på AIC/BIC, men den numeriske variasjonen mellom de ulike verdiene i AIC/BIC er svært liten. Dette tyder på at flere funksjonsformer passer godt statistisk sett, og ekstern validitet og visuell tilpasning burde derfor tillegges større vekt. Visuell inspeksjon av kurvene viser at J&J sin valgte funksjonsform (eksponentiell) konsekvent ligger under KM-kurven etter 18 måneder. DMP anerkjenner at det over tid er færre observasjoner, men vurderer at J&J har valgt den mest pessimistiske framskrivning for OS i kjemoterapiarmen. Basert på smoothed hasard plott og klinisk plausibilitet vurderer DMP at en konstant hasard, slik eksponentiell funksjonsform anvender, ikke er plausibel. DMP vurderer at framskrivning med generalisert gamma produserer plausible resultater. Dette basert på både statistisk og visuell tilpasning til KM-data, samt at generalisert gamma har en noe økende, men primært fallende hasard over tid. DMP legger derfor denne funksjonsformen til grunn i hovedanalysen. Dette fører til en økning i IKER på omtrent NOK 260 000.

En grafisk representasjon av DMP sine valgte funksjonsformen for OS i begge behandlingsarmer, sammen med KM-data er vist i Figur 7. Figuren vises også med den funksjonsformen J&J la til grunn for kjemoterapiarmen i sin grunnanalyse (eksponentiell).



Figur 6. KM-data for OS (heltrukne kurver) for erdafitinib (svart) og kjemoterapi (grønn) sammen med funksjonsformene i DMP sin hovedanalyse (prikkete kurver), samt den funksjonsformen J&J la til grunn for kjemoterapiarmen i sin grunnanalyse (eksponentiell, lilla bindestreker).

DMPs konklusjon om framskrivning av totaloverlevelse (OS)
DMP legger til grunn det samme som J&J i erdafitinib-armen, men ikke i kjemoterapi-armen. DMP endrer funksjonsform for framskrivning av totaloverlevelse i kjemoterapiarmen fra eksponentiell til generalisert gamma. Betydningen denne enkeltendringen har på resultatet er vist i Kap. 4.1.2.

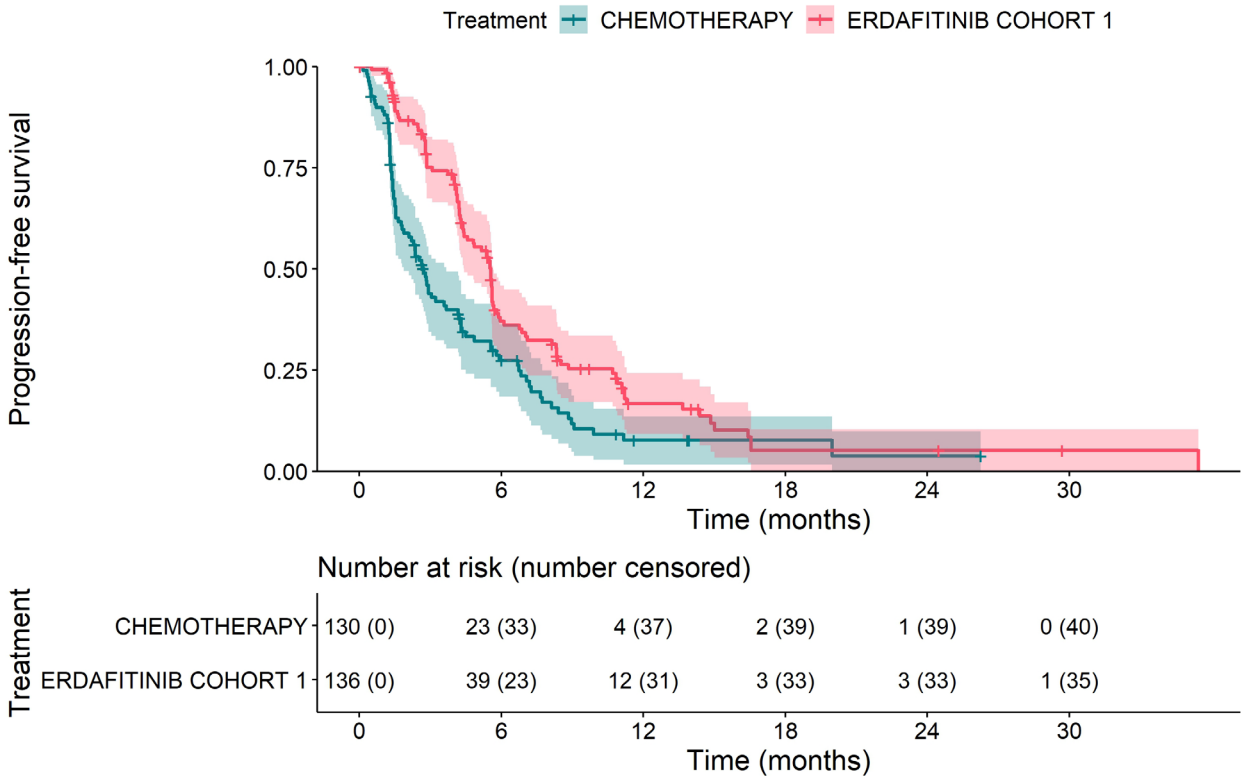
3.6.1.2 Progresjonsfri overlevelse (PFS)

Innsendt klinisk dokumentasjon

Respons ble vurdert av utprøver ved hjelp av RECIST v1.1 og PFS var et sekundærendepunkt i THOR studien. Ved primæranalysen av effekt (datakutt 15.01.2023) var median PFS 5,6 måneder (95 % KI 4,4 – 5,7) i erdafitinib-armen og 2,7 måneder (95 % KI 1,8 – 3,7) i kjemoterapi-armen. HR for PFS var 0,58 (95 % KI 0,44 – 0,78).

Tabell 14. Resultater for PFS fra THOR-studien, datakutt 15.01.2023 (Kilde: innsendt dokumentasjon)

	Erdafitinib (n = 136)	**Kjemoterapi (n = 130)**
Hendelser, n (%)	101 (74,3)	90 (69,2)
Median PFS, mnd. (95 % KI)	5,55 (4,40 – 5,65)	2,73 (1,81 – 3,68)
HR (95 % KI), p-verdi	0,58 (0,44 – 0,78), p<0,001	
Estimert 6 mnd. progresjonsfri overlevelse, % (95 % KI)	0,37 (0,28 – 0,46)	0,27 (0,19 – 0,37)
Estimert 12 mnd. progresjonsfri overlevelse, % (95 % KI)	0,17 (0,10 – 0,25)	0,08 (0,03 – 0,15)
Estimert 24 mnd. progresjonsfri overlevelse, % (95 % KI)	0,05 (0,01 – 0,12)	0,04 (0,00 – 0,13)



Figur 7. KM-data for PFS fra THOR studien, kohort 1 (datakutt 15.01.2023) (Kilde: innsendt dokumentasjon)

Implementering av progresjonsfri overlevelse i helseøkonomisk modell

Tabell 15 viser hvilke undersøkelser J&J har gjort for å støtte opp om sine valg for framskrivning av PFS utover den observerte studieperioden:

Tabell 15. Framskrivning av progresjonsfri overlevelse i J&J sin grunnanalyse (kilde: innsendt dokumentasjon).

J&J sin analyse	
Grunnanalyse	Behandlingsarmer modellert uavhengig av hverandre med fullparametrisering av KM-data ved bruk av log logistisk funksjon i begge behandlingsarmer.
Kurvevalg basert på:	
Proporsjonal hasard (PH)	Testing av proporsjonal hasard-antagelsen gjennom log-kumulativt hasardplott og Schoenfeld residualplott. Plottene er vist i Appendiks A.
Accelerated failure time (AFT)	Testing av om accelerated failure time (AFT) modell er passende gjennom Quantile-Quantile-plot. Plott er vist i Appendiks A.
Vurdering av ekstrapolering	Lagt vekt på visuell og statistisk tilpasning basert på AIC/BIC, se Appendiks A.

Erdafitinib

KM-data for PFS for erdafitinib-armen sammen med de ulike valgene av funksjonsform for framskrivning er vist i Appendiks A. J&J beskriver at visuell inspeksjon utelukker eksponentiell og Gompertz funksjoner da disse kurvene først underestimerer og senere overestimerer progresjonsfri overlevelse sammenlignet med KM-data fra studien. J&J vurderer at log-normal, log-logistisk og generalisert gamma gir best tilpasning til KM-data fra studien, basert på visuell inspeksjon av kurvene. Videre beskriver J&J at det er disse funksjonene (log-normal, log-logistisk og generalisert gamma) som gir best statistisk tilpasning indikert av AIC/BIC verdiene. Av disse tre velger J&J log logistisk funksjon.

Kjemoterapi

KM-data for PFS for kjemoterapi-armen sammen med de ulike valgene av funksjonsform for framskrivning er vist i Appendiks A. J&J beskriver at det er en høy grad av overlapp mellom de ulike modellene og at de fleste av de testede funksjonene gir plausibel representasjon av dataene. J&J vurderer at AIC/BIC verdiene indikerer at det er log-normal, log-logistisk og generalisert gamma som gir best statistisk tilpasning. Av disse tre velger J&J log logistisk funksjon, da denne gir lave AIC/BIC verdier og er konsistent med valgte funksjon for framskriving av data i erdafitinib-armen. Videre vurderer J&J at valget av log logistisk funksjon predikerer plausible andeler progresjonsfrie pasienter etter 1 og 2 år sammenlignet med publiserte data (14).

DMPs vurdering

Som beskrevet for OS, er det noe usikkerhet knyttet til den relative effekten av erdafitinib sammenlignet med kjemoterapi, som også påvirker PSF. Usikkerheten gjelder risiko for informativ sensurering og en mulig noe underbehandlet komparator-arm i THOR-studien sammenlignet med norsk klinisk praksis. EMA vurderer imidlertid sannsynligheten for informativ sensurering som liten basert på tilleggsdata. DMP har i tillegg belyst effekten av å sette andelen vinflunin til 0 % og dermed kun vurdere relativ effekt av erdafitinib sammenlignet med docetaksel i scenarioanalyser i Kap. 4.1.3.

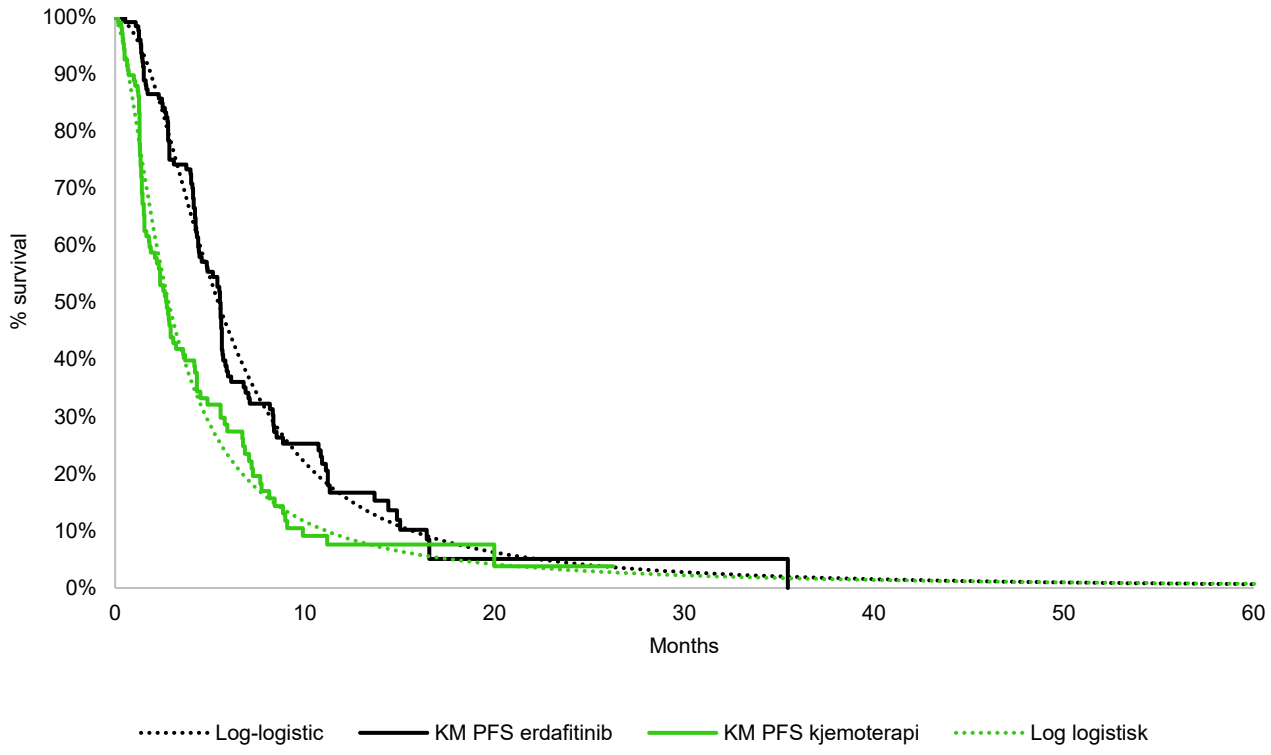
Framskrivning av PFS

For å modellere andel progresjonsfrie pasienter utover studieperioden har Johnson & Johnson, som nevnt, valgt å modellere behandlingsarmene separat. Dataene for PFS fra THOR-studien er modne. Smoothed hasard for PFS for erdafitinib viser endring i hasard over tid, økende for så å avta (bifasisk). Smoothed hasard for log-normal, log-logistisk og generalisert gamma viser liknende forløp som hasarden i studiedataene (vist i Appendix A). Disse funksjonene har også best statistisk tilpasning i henhold til AIC og BIC. DMP har primært undersøkt betydningen ved bruk av første-, andre- og tredjerangering av funksjonell

form i hht. AIC og BIC (som har tydelig bedre tilpasning enn de øvrige). Disse tre funksjonsformene gir tilnærmet likt resultat på IKER. DMP vurderer at log-logistisk har både god statistisk og visuell tilpasning, og beholder J&J sin valgte funksjonsform for PFS i erdafitinibarmen.

Smoothed hasard for PFS for kjemoterapiarmen viser endring i hasard over tid, økende for så å avta, for deretter å øke igjen. Det er imidlertid få observasjoner som ligger til grunn for perioden over 6 måneder (vist i Appendiks A). DMP vurderer derfor her å legge mindre vekt på denne delen. Smoothed hasard for log-normal, log-logistisk og generalisert gamma viser i likhet med erdafitinibarmen et liknende forløp som hasarden i studiedataene (vist i Appendix A). Disse funksjonene har også best statistisk tilpasning i henhold til AIC og BIC, tydelig bedre enn de øvrige funksjonsformene (forskjell i numerisk verdi >5). Disse tre funksjonsformene gir tilnærmet likt resultat på IKER. DMP vurderer at log-logistisk har både god statistisk og visuell tilpasning, og beholder J&J sin valgte funksjonsform for PFS i kjemoterapiarmen.

En grafisk representasjon av DMP sine valgte funksjonsformen for PFS i begge behandlingsarmer, sammen med KM-data er vist i Figur 9.



Figur 8. KM-data for PFS (heltrukne kurver) for erdafitinib (svart) og kjemoterapi (grønn) sammen med de valgte funksjonsformene (stiplede kurver).

DMPs konklusjon om framskrivning av progresjonsfri overlevelse (PFS)
DMP legger til grunn det samme som Johnson & Johnson.

3.6.1.3 Respons

Respons ble vurdert av utprøver ved hjelp av RECIST v1.1 og respons var et sekundærendepunkt i THOR studien. Ved primæranalysen av effekt (datakutt 15.01.2023) var det 45,6 % i erdafitinib-armen og 11,5 % i kjemoterapi-armen som hadde respondert på behandlingen. Median responsvarighet for respondere var 4,9 måneder (95 % KI 3,8 – 7,5) i erdafitinib-armen og 5,6 måneder (95 % KI 2,1 – 6,0) i kjemoterapi-armen.

Tabell 16. Resultater for respons fra THOR-studien, datakutt 15.01.2023 (Kilde: innsendt dokumentasjon)

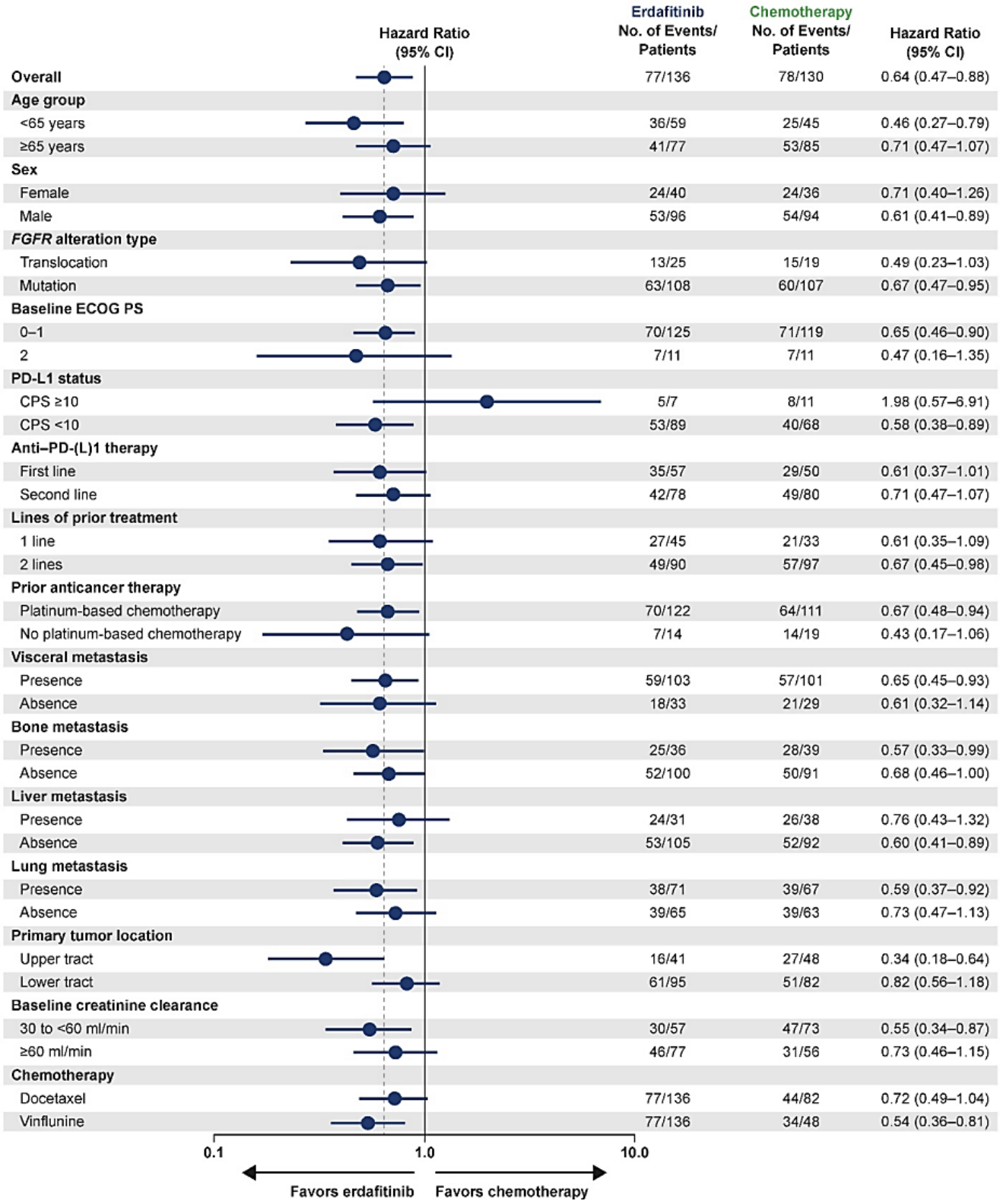
	Erdafitinib (n = 136)	**Kjemoterapi (n = 130)**
ORR (CR + PR), n (%)	62 (45.6%)	15 (11.5%)
Komplett respons (CR)	9 (6.6%)	1 (0.8%)
Delvis respons (PR)	53 (39.0%)	14 (10.8%)
Stabil sykdom (SD)	50 (36.8%)	41 (31.5%)
Sykdomskontrollrate (CR + PR + SD)	112 (82.4%)	56 (43.1%)
Median responsvarighet (DOR), mnd. (95 % KI)	4,9 (3,8 – 7,5)	5,6 (2,1 – 6,0)

3.6.1.4 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 erdafitinib sammenlignet med kjemoterapi for predefinerte subgrupper.



Figur 9 Forest plot av subgruppeanalyser for OS fra kohort 1 i THOR studien, datakutt 15.01.2023 (15).

DMPs vurdering

Subgruppeanalyser viser at det stort sett ikke er vesentlige variasjoner i relativ effekt for de ulike subgruppene (med unntak av PD-L1 status, men her er gruppen av en så liten størrelse at man ikke kan trekke noen konklusjoner). Den største variasjonen sees mellom de ulike tumorlokasjonene, øvre og nedre urinveier. Subgruppeanalysen kan tyde på at mereffekten av erdafitinib sammenlignet med kjemoterapi er større for pasienter med kreft i de øvre urinveiene, men resultatet må tolkes med forsiktighet da analysen er basert på relativt få pasienter.

3.6.2 Uønskede medisinske hendelser

Innsendt klinisk dokumentasjon

I THOR studien var behandlingsrelaterte uønskede hendelser rapportert for majoriteten av pasientene i begge armer (97,4 % for erdafitinib-armen og 86,6 % for kjemoterapi-armen). Behandlingsrelaterte uønskede hendelser av grad 3 og 4 ble rapportert hos 44,5 % i erdafitinib-armen og 46,4 % i kjemoterapi-armen.

De vanligste bivirkningene rapportert for erdafitinib var hyperfosfatemi (78,5 %), diaré (55,5 %), stomatitt (52,8 %) og munntørrhet (39,9 %). De vanligste bivirkningene av grad ≥3 var stomatitt (10,6 %), hyponatremi (8,8 %), palmar-plantar erytrodysestesi-syndrom (7,9 %), onykolyse (4,8 %), diaré (4,0 %), hyperfosfatemi (2,9 %), redusert appetitt (2,5 %) og negledystrofi (2,5 %).

Bivirkninger som medførte dosereduksjon oppsto hos 59,7 % av pasientene. Stomatitt (15,4 %), palmar-plantar erytrodysestesi-syndrom (9,6 %), onykolyse (7,3 %) og hyperfosfatemi (5,2 %) var de vanligste bivirkningene som medførte dosereduksjon.

Bivirkninger som medførte seponering av behandlingen oppsto hos 19,4 % av pasientene. Løsning av retinapigmentepitel (1,7 %) og stomatitt (1,5 %) var de vanligste bivirkningene som medførte seponering av behandlingen.

I EPAR beskriver EMA at erdafitinib viste høy forekomst og høy alvorlighetsgrad av uønskede medisinske hendelser. Videre vurderes de viktigste sikkerhetsrisikoene ved erdafitinib å være hyperfosfatemi, sentral serøs retinopati, ytterligere øyesykdommer, negle- og hudsykdommer og gastrointestinale lidelser (1).

Innsendt helseøkonomisk modell

Den innsendte helseøkonomiske modellen inkluderer kun behandlingstrengende bivirkninger av grad 3 eller 4 som ble opplevd av mer enn 5 % av pasientene. Andelen bivirkninger er hentet fra alle pasientene i THOR, og andelen benyttet i den helseøkonomiske modellen er vist i Tabell 17. Når det gjelder gjennomsnittlig varighet av hendelsene er alle utenom makulopapuløst utslett og nedgang i nøytropenitall hentet direkte fra THOR. For de to sistnevnte hendelsene er det antatt samme varighet som onykolyse for makulopapuløst utslett, og nøytropeni for nedgang i nøytropenitall.

Tabell 17. Andelen med ulike uønskede hendelser som inngår i den helseøkonomiske modellen. Kilde: Johnson & Johnson.

Uønsket hendelse	Erdafitinib	Kjemoterapi	Gjennomsnittlig varighet (dager)
Hånd-fot syndrom	9,63 %	0,00 %	31,2
Stomatitt	8,15 %	1,79 %	16,6
Anemi	7,41 %	8,04 %	26,1
Hyponatremi	7,41 %	1,79 %	12,9
Onykolyse	5,93 %	0,00 %	80,1
Hyperfosfatemi	5,19 %	0,00 %	9,4
Nøytropeni	0,00 %	14,29 %	16,4
Leukopeni	0,00 %	8,93 %	14,0
Febril nøytropeni	0,00 %	7,14 %	5,3
Utmattelse	0,00 %	3,57 %	129,5
Makulopapuløst utslett	0,00 %	0,00 %	80,1
Nedgang i Nøytropenitall	0,00 %	0,00 %	16,4

J&J har inkludert nyttetap som følge av uønskede hendelser i den helseøkonomiske modellen. Dette er drøftet i Kap. 3.6.3. J&J 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 erdafitinib er akseptabel sett opp mot forventet nytte, da dette er vurdert av EMA gjennom prosedyren for innvilgelse av markedsføringstillatelse. 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.

Medisinske fageksperter har gitt innspill om at flere av bivirkningene knyttet til behandling med erdafitinib potensielt kan redusere pasientenes livskvalitet betydelig. Videre har de spilt inn at pasienter behandlet med erdafitinib vil måtte følges nøye i samarbeid med onkolog og øyelege og kreve mer ressurser sammenlignet med dagens standardbehandling. Dette da det kreves en baseline øyeundersøkelse for alle pasienter før oppstart av behandling, i tillegg til månedlige øyeundersøkelser de første fire behandlingsmånedene og deretter hver tredje måned. Kostnader forbundet med dette er vist i Kap. 3.7.6. De medisinske fagekspertene påpeker at forekomsten av sentral serøs retinopati var 1/3 hos pasienter over 65 år i studien. I tillegg vil pasientene måtte overvåkes med hensyn til hypofosfatemi og hudsykdom, og man vil kunne oppleve at enkeltpasienter krever mye ressurser i håndtering av grad ≥ 3 bivirkninger.

DMP sin vurdering av nyttetap som følge av uønskede hendelser i den helseøkonomiske modellen er drøftet i Kap. 3.6.3. Kostnader er presenteres og drøftes i Kap. 3.7.5.

DMPs konklusjon om uønskede medisinske hendelser

DMP legger til grunn de samme andelene som opplever uønskede medisinske hendelser som Johnson & Johnson.

3.6.3 Livskvalitet

Innsendt klinisk dokumentasjon

Data for helserelatert livskvalitet (HRQoL) ble direkte innsamlet i THOR-studien. Følgende instrumenter ble benyttet; FACT-BI, PGI-S og EQ-5D-5L. Av disse ble EQ-5D-5L brukt til å informere helsestadiene i den økonomiske modellen og er den eneste som blir beskrevet i innsendt dokumentasjon.

For pasienter i begge studiearmer ble spørreskjemaene brukt ved baseline (dag 1) og dag 14 i første behandlingssyklus og deretter den første dagen i hver behandlingssyklus (dvs. hver 21. dag). Kun skjemaer som var fylt ut i sin helhet ble benyttet i analysen og det var derfor ikke behov for f.eks. imputering eller håndtering av manglende data. Etterlevelsesrate ved baseline var 100 % i begge behandlingsarmer. Det var et betraktelig høyrere frafall/lavere svarandel i kjemoterapiarmen enn i erdafitinibarmen over tid, spesielt etter 11 sykluser og J&J skriver at antall besvarelser var for lavt til å gjøre analyser på etter dette. EQ-5D-5L skår på visual analog scale (VAS) og health utiliy index (HUI) forble relativ lik utover studieperioden, som indikerer liten forandring i HRQoL gjennom studieperioden i begge behandlingsarmene (Tabell 18).

Tabell 18. Oppsummerende statistikk for HRQoL EQ-5D-5L

	Erdafitinib (N=136)	**Kjemoterapi (N=130)**	**Erdafitinib vs. kjemoterapi**
	Gjennomsnitt (SE)	Gjennomsnitt (SE)	Forskjell (SE); 95 % KI [p-verdi]
Baseline	67,09 (19,553)	64,42 (20,306)	NA
Endring fra baseline og tom 11 sykluser			
EQ-5D-5L VAS	-0,80 (2,242)	-0,29 (2,626)	-0,51 (1,757); -3,96 – 2,95 [0,7739]
EQ-5D-5L HUI	-0,06 (0,023)	-0,06 (0,026)	-0,00 (0,018); -0,04 – 0,03 [0,9854]

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

Innsendt helseøkonomisk modell

I sin grunnanalyse har J&J brukt EQ-5D-5L-data fra THOR. Analysene av EQ-5D dataene var basert på sikkerhetspopulasjonen (n = 266) i THOR-studien og alle respondentene som inngikk i analysen måtte ha fullført minst ett EQ-5D-5L-skjema.

Modellen gir tre valg for å modellere helserelatert livskvalitet:

1. Livskvalitetsvekter knyttet til helsetilstandene progresjonsfri og progrediert i modellen, uavhengig av behandling.
2. Multivariabel regresjonsmodell, med følgende modellmuligheter for inklusjon av kovariater:
    a. Progresjonsstatus
    b. Progresjonsstatus og bivirkninger
    c. Progresjonsstatus og behandling
    d. Progresjonsstatus, bivirkninger og behandling
3. Nyttevekter basert på tid-til-død.

J&J har valgt å anvende gjennomsnittlig helstetilstandsbaserte nyttevekter i grunnanalysen, alternativ 1. De benyttet også en mixed-effekt-modell for denne, men kun med en enkel justering for korrelasjoner med flere spørreskjemaer fra samme pasient. J&J har ikke levert skriftlig dokumentasjon eller betraktninger knyttet til de andre alternative ovenfor.

Tabell 19 viser gjennomsnittsverdien og standardavviket for EQ-5D-5L verdiene fra THOR slik de er i grunnanalysen fra Johnson & Johnson, fordelt på progresjonsstatus. J&J har benyttet dansk tariff. Siden EQ-5D-5L verdiene ble estimert direkte fra THOR-studien, var ikke mapping nødvendig.

Tabell 19 Nyttevekter anvendt i grunnanalysen i den helseøkonomiske modellen. Kilde: J&J.

	Gjennomsnitt (SE)	Instrument	Tariff
Progresjonsfri	0,788 (0,000)	EQ-5D-5L	Dansk
Progrediert	0,717 (0,024)	EQ-5D-5L	Dansk

J&J har inkludert nyttetap som følge av uønskede hendelser (bivirkninger) som oppstod i enten erdafitinib- og/eller kjemoterapibehandlingen av grad 3 eller 4 og som ble opplevd av mer enn 5 % av pasientene i THOR. Nyttetapet for de ulike uønskede hendelsene er vist i Tabell 20. Til venstre i tabellen oppgis nyttetapet i QALY som legges til andelen pasienter som opplevde den uønskede hendelsen. Denne er beregnet ved å ta gjennomsnittet av nyttetapet (kolonne to) ganget med varigheten av hendelsen, vist i Kap. 3.6.2. Nyttetapet trekkes fra ved modellstart.

Tabell 20. Nyttetap i den helseøkonomiske modellen. Kilde: J&J.

Uønsket hendelse	**Nytte**			**QALY per pasient**
	Gj.snitt	**SE**	**Kilde**	
Hånd-fot syndrom	−0,040	NA	Antatt same som stomatitt (TA780)	−0,003
Stomatitt	−0,040	NA	TA498	−0,002
Anemi	−0,090	0,020	Beusterien et al. (2010)	−0,006
Hyponatremi	−0,115	NA	Lloyd et al. (2006); antatt samme som utmattelse	−0,004
Onykolyse	−0,032	0,012	Nafees et al. (2009); antatt samme som utslett	−0,007
Hyperfosfatemi	−0,115	NA	Lloyd et al. (2006); antatt samme som utmattelse	−0,003
Nøytropeni	−0,090	0,015	Nafees et al. (2009)	−0,004
Leukopeni	−0,090	0,015	Antatt samme som nøytropeni	−0,003
Febril nøytropeni	−0,090	0,016	Nafees et al. (2009)	−0,001
Utmattelse	−0,073	0,018	Nafees et al. (2009)	−0,026
Makulopapuløst utslett	−0,032	0,012	Nafees et al. (2009); antatt samme som utslett	−0,007
Nedgang i Nøytropenitall	−0,090	0,015	antatt samme som nøytropeni	−0,004

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

DMPs vurdering

DMP mener det er en styrke at det er samlet inn livskvalitetsdata direkte fra pasientene i THOR-studien, samt at disse er benyttet i grunnanalysen fra Johnson & Johnson. J&J har valgt å anvende gjennomsnittlig helstetilstandsbaserte nyttevekter i grunnanalysen. Mixed-effekt-modell for denne, kun med en enkel justering for korrelasjoner med flere spørreskjemaer fra samme pasient fremstår troverdig og transparent. DMP vurderer at denne metoden, gjennomsnittlig helstetilstandsbaserte nyttevekter, er å foretrekke, og anvender også denne metoden i hovedanalysen.

J&J har på forespørsel fra DMP ettersendt nyttevekter basert på progresjonsstatus, men med bruk av britiske tariffer, samt konvertert fra EQ-5D-5L til 3L med metoden fra van Hout et.al. i henhold til DMPs retningslinjer. Disse er vist i Tabell 21 og er benyttet i DMP sin hovedanalyse. Denne endringen fører til en økning i IKER på NOK 150 000.

Tabell 21 Nyttevekter basert på progresjonsstatus, konvertert til 3L og verdsatt med britisk tariff, brukt i DMP sin hovedanalyse.

	Gjennomsnitt (SE)	Instrument	Tariff
Progresjonsfri	0,708 (0,001)	EQ-5D-3L	Engelsk
Progrediert	0,634 (0,024)	EQ-5D-3L	Engelsk

J&J har som nevnt inkludert nyttetap som følge av bivirkninger i den helseøkonomiske analysen. Kostnader er presentert og drøftet i Kap. 3.7.4.

DMPs konklusjon om livskvalitet

DMP anvender på lik linje som J&J progresjonsbaserte nyttevekter, men benytter nytteverdien som er konvertert fra EQ-5D-5L til 3L, samt verdsatt med britisk tariff i hovedanalysen. Betydningen denne enkeltendringen har på IKER er vist i Tabell 31.

3.7 Ressursbruk, kostnader og øvrige input i helseøkonomisk modell

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

3.7.1 Legemiddelkostnader for intervensjon og komparator

Innsendt dokumentasjon

Legemiddelprisen for erdafitinib i innsendte grunnanalyse er basert på skissert pris fra Johnson & Johnson, da det ikke var søkt om eller blitt godkjent en maksimal utsalgspris (maksimal apotekets utsalgspris (AUP)). Erdafitinib ble markedsført 15.01.2025, og DMP har derfor oppdatert prisene i henhold til godkjent maksimalpris. Da den godkjente maksimalprisen var høyere enn den J&J hadde skissert, økte IKER med ca. NOK 24 000.

For vinflunin og docetaksel er maksimal AUP uten mva. benyttet. Tabellen under oppsummerer forutsetningene J&J har lagt til grunn i sin analyse for beregning av legemiddelkostnad av erdafitinib og kjemoterapi (docetaksel og vinflunin).

Tabell 22. Legemiddelkostnader for intervensjon og komparator i den helseøkonomiske analysen. Priser med maksimal AUP uten mva.

Behandling	Pakningsstørrelse og form	Dose (mg)	Kostnad pr. pakning (NOK)	Relativ dose-intensitet (RDI)	Fordeling i behandlingsarm	Kostnad pr. syklus (NOK)
Erdafitinib	84 tabletter	3 mg	94 197*	82,9%	100 %	49 934
Erdafitinib	56 tabletter	4 mg	94 197*	82,9%		
Utprøvers valg					100 %	
Vinflunin	Hetteglass 1*2ml	25 mg/ml	2 088	99,8 %	36,9%	24 016
	Hetteglass 1*10ml	25 mg/ml	10 325			
Docetaksel	Hetteglass 1*1ml	20 mg/ml	1 177	98,1%	63,1 %	6 981
	Hetteglass 1*4ml	80 mg/ml	4 223			
	Hetteglass 1*8ml	160 mg/ml	8 331			

*Oppdatert til godkjent maksimalpris uten mva.

J&J har inkludert legemiddelkostnaden for tre ulike behandlinger i den helseøkonomiske modellen i relevant behandlingslinje, intervensjonen erdafitinib og de to ulike kjemoterapiene som pasientene kunne få i komparatorarmen (docetaksel og vinflunin).

Ifølge preparatomtalene skal dosering av kjemoterapi beregnes avhengig av vekt. J&J har beregnet dose av kjemoterapi ved å bruke gjennomsnitt og standardavvik av vekt og kroppsflateareal for pasientene fra THOR-studien og antatt en normalfordeling av disse for å representere den norske befolkningen for å beregne seg frem til den fordelingen av hetteglasstørrelser som gir minst svinn. Dette er så kombinert med observert doseintensitet fra THOR.

Erdafitinib er en tablettbehandling med tre tilgjengelige doser (Tabell 23) i ulike pakningsstørrelser. Videre er anbefalt dosering av erdafitinib 8 mg en gang daglig, med mulig opptitrering til 9 mg ved lave fosfatnivåer og dersom det ikke foreligger legemiddelrelatert toksisitet. Preparatomtalen viser ikke til bruk av høyere doser enn det, men dosereduksjon kan forekomme som bivirkningshåndtering eller ved toksisitet. J&J har ikke inkludert svinn da de mener ulike kombinasjoner av tabletter muliggjør en god nok match til den faktisk mottatte dosen i studien.

Tabell 23 Ulike pakningsstørrelser, styrke (mg) og kostnad (NOK) for erdafitinib. Kilde: J&J. Ytterligere pakningsstørrelser i kursiv lagt til av DMP. Markedsførte pakning som reflekterer den oppgitte prisen er markert med fet skrift.

Pakningsstørrelse	Formulering	Styrke pr. enhet (mg)	Kostnad pr. pakning (NOK) maksimal AUP uten mva.
84/*56*	Tabletter	3	NOK 92 572
56/*28/14*	Tabletter	4	NOK 92 572
28	Tabletter	5	NOK 92 572

Tabell 24 Fordeling av ulike doser fra THOR og ulike kombinasjoner av tabletter for å oppnå nødvendig dose med den som ble observert i THOR.

Dose (mg)	Tablettkombinasjoner for å oppnå ønsket dose	Kostnad pr. 28 dager (NOK)	% av doser i THOR
3	1 x 3 mg	30 857	0,01 %
4	1 x 4 mg	46 286	12,99 %
5	1 x 5 mg	92 572	9,15 %
6	2 x 3 mg	61 714	19,73 %
7	3 mg + 4 mg	77 143	1,17 %
8	2 x 4 mg	92 572	30,38 %
9	3 x 3 mg	92 572	26,56 %
12	4 x 3 mg or 3 x 4 mg	123 429	0,00 %
Gjennomsnitt pr. 28 dager		**80 284**	**100 %**

DMPs vurdering

Som beskrevet i Kap. 3.5.3 forteller de medisinske fagekspertene at vinflunin i liten grad brukes til denne pasientgruppen i norsk klinisk praksis, grunnet lave responsrater og svært forbigående effekt, og at dagens standardbehandling hovedsakelig består av platinumholdig kjemoterapi eller eventuelt et taksan. DMP legger til grunn samme behandlingsfordeling av vinflunin og taksaner som i THOR, men vil belyse betydningen av (1) kun benytte subgruppen som fikk docetaksel for både effekt og kostnader, og (2) benytte effekt fra kjemoterapiarmen samlet, men kun benytte kostnaden for docetaksel, i scenarioanalyser (Kap. 4.1.3).

Bruk av pasientkarakteristika fra THOR-studien og normalfordeling rundt standardavviket er en hensiktsmessig måte å beregne antall hetteglass det er behov for å benytte i kjemoterapiarmen. Som beskrevet i Kap. 3.5 er det også tatt hensyn til RDI.

Kostnaden for en måneds (28 dager/4 uker) behandling med erdafitinib ved bruk av anbefalt dosering (8mg i døgnet) i preparatomtalen er NOK 92 572 (maksimal AUP uten mva.). Dette forutsetter at pasienten benytter seg av pakningen på 56 tabletter a 4 mg. Ved en eventuell doseeskalering opptil 9 mg (ifølge preparatomtalen mulig etter 14 dager ved toleranse) vil det bli tilsvarende månedspris som ved 8 mg hvis det benyttes 3*3mg pakninger, men høyere om det benyttes 4 mg + 5 mg doser/pakninger.

J&J har brukt andelen doser/dosekombinasjoner gitt i THOR og vektet de med kostnaden for pakningskombinasjonen og beregnet en gjennomsnittskostnad for disse (Tabell 24). Dette er en relativt enkel måte å beregne månedskostnaden på da det også kan brukes for å reflektere dosejusteringer. J&J har ikke inkludert RDI direkte for erdafitinib fra THOR i modellen. Dette er fordi erdafitinib har en flat pris/pris pr. mg, som betyr at direkte bruk av RDI ikke fullt ut ville reflektert behandlingskostnaden. J&J har derfor heller brukt andelen «missed doses» totalt i THOR-studien (17,1 %) og trukket dette fra behandlingskostnaden som en forenkling. Under vises en formel for hvordan dette beregnes i modellen, hvor legemiddelkostnadene beregnes i 21-dagers sykluser:

$$\left(\left(\frac{NOK\ 80\ 284\ (Gjennomsnitt\ pr.\ 28\ dager)}{28\ dager}\right) * 7dager * 3\ uker\right) * (1 - 17{,}1\ \%) = NOK\ 50\ 810$$

Ved bruk av denne beregningsmetoden blir månedskostnaden NOK 67 747 (maksimal AUP uten mva.). Dersom J&J heller hadde brukt full månedspris pr. pakning og anvendt 69 % RDI som fra THOR, ville månedskostnaden vært NOK 64 996 (maksimal AUP uten mva.). DMP vurderer at beregningsmetoden er transparent, ivaretar intern validitet med hensyn til faktisk mottatte doser/dosestyrker og gjenspeiler den observerte kliniske effekten.

DMPs konklusjon om legemiddelkostnader for intervensjon og komparator
DMP legger til grunn samme beregningsmetode for kjemoterapi- og erdafitinibbehandling som Johnson & Johnson, men legger til grunn godkjent maksimalpris (AUP) uten mva. for erdafitinib.

3.7.2 Andre relevante legemiddelkostnader

Innsendt dokumentasjon
J&J tar i sin modell utgangspunkt i at ingen pasienter mottar påfølgende behandling. Dette til tross for at 44 pasienter i erdafitinibarmen og 48 pasienter i kjemoterapi-armen mottok påfølgende behandling i THOR-studien. J&J argumenterer i innsendt dokumentasjon for at den påfølgende behandling er sammenlignbar i begge behandlingsarmer, og derfor vil ha lite å si for det inkrementelle resultatet, samt at dette er i tråd med det som ble lagt til grunn i metodevurderingen av enfortumab vedotin.

Det er mulig å manuelt endre og legge inn både andelen som mottar ulike påfølgende behandling og tilhørende kostnader for disse. Andelen og type påfølgende behandling er diskutert i Kap. 3.4.2/3.4.3 og Kap. 3.5.2/3.5.3 for henholdsvis erdafitinib- og kjemoterapiarmen.

Tabellen under oppsummerer kostnadene for andre relevante legemidler som J&J har muliggjort at inngår i analysen.

Tabell 25. Kostnader relatert til etterfølgende behandling (kilde: THOR-studien og legemiddelsøk.no)

Legemiddel	Pakningsstørrelse	Form	Volum/ mengde per enhet	mg per enhet	Kostnad pr. pakning Maksimal AUP uten mva.
Karboplatin	1	10 mg/ml (konsentrat til infusjon)	5 ml	50 mg	NOK 258
	1	10 mg/ml (konsentrat til infusjon)	15 ml	150 mg	NOK 718
	1	10 mg/ml (konsentrat til infusjon)	45 ml	450 mg	NOK 2 101
	1	10 mg/ml (konsentrat til infusjon)	60 ml	600 mg	NOK 2 792
Gemcitabin	1	100 mg/ml (konsentrat til infusjon)	10 ml	1000 mg	NOK 1 338
	1	100 mg/ml (konsentrat til infusjon)	15 ml	1500 mg	NOK 1 993
Docetaksel	1	20 mg/ml (konsentrat til infusjon)	1 ml	20 mg	NOK 1 104
	1	20 mg/ml (konsentrat til infusjon)	4 ml	80 mg	NOK 4 223
	1	20 mg/ml (konsentrat til infusjon)	8 ml	160 mg	NOK 8 331
Vinflunin	1	25 mg/ml (konsentrat til infusjon)	2 ml	50 mg	NOK 2 088
	1	25 mg/ml (konsentrat til infusjon)	10 ml	250 mg	NOK 10 325
Pembrolizumab	1	25 mg/ml (konsentrat til infusjon)	4 ml	100 mg	NOK 33 243
Enfortumab vedotin	1	Pulver til oppløsing	20 mg	20 mg	NOK 6 758
Enfortumab vedotin	1	Pulver til oppløsing	30 mg	30 mg	NOK 10 123
Sacituzumab govitecan	1	Tablett	200 mg	200 mg	9 849

DMPs vurdering

DMP benytter andelene av ulike legemidler gitt som etterfølgende behandling i THOR studien (Kap. 3.4.3), samt legemiddelkostnaden for disse, vist i tabellen over, kun i en scenarioanalyse (Kap. 4.1.3). Det foreligger rabatterte priser for flere av legemidlene som inngår i analysen. Rabattene er unntatt offentlighet etter ønske fra legemiddelfirmaet/legemiddelfirmaene. Resultater med bruk av disse konfidensielle prisene vil komme frem i et separat dokument som oversendes til aktører med tjenstlig behov for denne informasjonen.

DMPs konklusjon om andre relevante legemiddelkostnader

DMP godtar at det ikke inkluderes kostnader for påfølgende behandling, da medisinske fageksperter har spilt inn at det er svært få (nesten ingen) pasienter som vil motta tredjelinjebehandling i norsk klinisk praksis. En potensiell påfølgende behandling etter/i siste linje har også begrenset og forbigående effekt, og trolig har liten innvirkning på totaloverlevelse.

3.7.3 Administrasjons- og reisekostnader

Innsendt dokumentasjon

Kostnadene for administrasjon av intravenøse legemidler er hentet fra DMPs enhetskostnadsdatabase. J&J har KPI-justert kostnaden til 2024-kroner. Legemidlene i kjemoterapiarmen gis intravenøst og påbeløper seg administrasjonskostnader pr. infusjon, mens erdafitinib er en tablettbehandling hvor det ikke ilegges kostnader ved administrasjon. J&J har inkludert kostnader forbundet med reise som tilfaller ved administrasjon av intravenøse legemidler.

Tabell 26. Administrasjons- og reisekostnader i modellen.

	Kostnad pr. administrasjon	Referanse
Intravenøs infusjon	NOK 2 973	Administrasjon - Intravenøs. DMP: Enhetskostnader v1.4.
Reisekostnad	NOK 1 356	DMP: Enhetskostnader v1.4.

DMPs vurdering

I henhold til DMP retningslinjer skal følgende kostnader inkluderes hvis det er relevant:

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

Kostnadene knyttet til administrasjon og reise er i tråd med DMPs retningslinjer, enhetskostnadsdatabase og tidligere metodevurderinger. J&J har KPI-justert kostnaden fra DMPs database.

DMPs konklusjon om administrasjonskostnader
DMP godtar og legger til grunn det samme som Johnson & Johnson.

3.7.4 Kostnader ved uønskede hendelser

Innsendt dokumentasjon

Kun behandlingstrengende bivirkninger av grad 3 eller 4 som ble opplevd av mer enn 5 % av pasientene i studien ble inkludert i den helseøkonomiske modellen. Andelen bivirkninger er hentet fra alle pasientene i THOR.

Tabell 27. Totale kostnader relatert til uønskede behandlingsrelaterte hendelser, per pasient, i de to behandlingsarmene (kilde: Johnson & Johnson)

Bivirkning	Kostnad	Kilde
Hånd-fot syndrom	3,292	Antatt samme som utslett
Stomatitt	3,344	DRG 2024 code: 801R Lokal smertebehandling
Anemi	2,717	DRG 2024 code: 917A - Pol kons vedr lymfom, leukemi, myelomatose og visse andre benmargssykdommer
Hyponatremi	3,762	DRG 2024 code: 916O - Poliklinisk konsultasjon vedr sykdommer ved bloddannelse eller i immunsystemet
Onykolyse	3,292	DRG 2024 code: 809T - Mindre hudprosedyre
Hyperfosfatemi	3,762	DRG 2024 code: 916O - Poliklinisk konsultasjon vedr sykdommer ved bloddannelse eller i immunsystemet

Nøytropeni	2,717	DRG 2024 code: 917A - Pol kons vedr lymfom, leukemi, myelomatose og visse andre benmargssykdommer
Leukopeni	2,717	DRG 2024 code: 917A - Pol kons vedr lymfom, leukemi, myelomatose og visse andre benmargssykdommer
Febril nøytropeni	3,762	DRG 2024 code: 916O - Poliklinisk konsultasjon vedr sykdommer ved bloddannelse eller i immunsystemet
Utmattelse	2,717	DRG 2024 code: 917A - Pol kons vedr lymfom, leukemi, myelomatose og visse andre benmargssykdommer
Makulopapuløst utslett	3,292	DRG 2024 code: 809T - Mindre hudprosedyre
Nøytropeni	2,717	DRG 2024 code: 917A - Pol kons vedr lymfom, leukemi, myelomatose og visse andre benmargssykdommer

DMPs vurdering

Kostnadene for bivirkningene er i stor grad basert på tilhørende DRG-koder av en generell karakter med hensyn til bivirkningen, samt DMPs enhetskostnadsdatabase. De er også i tråd med tidligere metodevurderinger innenfor sykdomsfeltet (10). Som beskrevet i Kap. 3.6.2 forteller de medisinske fageksperte at flere av bivirkningene knyttet til behandling med erdafitinib krever nøyere overvåkning. Totalkostnadene for bivirkningshåndtering er noe høyere for erdafitinib i den helseøkonomiske modellen, men ikke vesentlig. Imidlertid er det inkludert ytterligere monitorering av oftalmolog, som tilfaller som en egen kostnad. DMP vurderer totalt sett at den økte bivirkningskostnaden er ivaretatt, men at den kan være høyere i norsk klinisk praksis.

DMP godtar enhetskostnadene og innarbeidelsen av disse i modellen. Kostnadene relatert til behandling av bivirkninger har liten innvirkning på resultatene totalt sett.

DMPs konklusjon om kostnader ved uønskede hendelser
DMP godtar og legger til grunn det samme som Johnson & Johnson.

3.7.5 Kostnader forbundet med helsestadier i helseøkonomiske modell

Innsendt dokumentasjon

J&J har gjort antagelser knyttet til ressursbruk, for å estimere andre innsatsfaktorer, herunder antall besøk hos lege/spesialist eller nødvendige undersøkelser. Ressursobjektene er vist i Tabell 28. Deretter har J&J ut ifra enhetskostnadene estimert ressursbruk fordelt på helsestadium (PFS og PD), vist i Tabell 29.

Tabell 28 Enhetskostnader for ulike ressurser (kilde: Johnson & Johnson)

Kostnadsobjekt	Enhetskostnad (NOK)	Kilde
Fastlege/allmennlege	1 090	Legebesøk - Allmenn, DMP: Enhetskostnader v1.4
Distrikt/hjemmesykepleier	725	Sykepleier, DMP: Enhetskostnader v1.4
Hjemmebesøk av spesialsykepleier	1 250	Spesialsykepleier, DMP: Enhetskostnader v1.4
Diettveileder	1 319	Antatt samme som urolog
Onkologisk konsultasjon	1 319	Legebesøk - Spesialist (unntatt i allmennmedisin), DMP: Enhetskostnader v1.4
Besøk hos urolog	1 319	Legebesøk - Spesialist (unntatt i allmennmedisin), DMP: Enhetskostnader v1.4

Tabell 29 Frekvens (pr. år) og kostnad (pr. syklus) knyttet til ressursbruk i de to helsestadiene i modellen (progresjonsfri- PFS, og progrediert - PD)

Helsestadium	Ressurs	Frekvens (besøk pr. År)	Kostnad pr. Syklus (NOK)	Kilde
Progresjonsfri (PFS)	Fastlege/allmennlege	3,1	65	Antagelse
	Distrikt/hjemmesykepleier	3,2	46	Antagelse
	Diettveileder	1,0	26	Antagelse
	Onkologisk konsultasjon	4,0	104	Antagelse
Progrediert (PD)	Fastlege/allmennlege	3,10	67	Antagelse
	Distrikt/hjemmesykepleier	3,2	46	Antagelse
	Hjemmebesøk av spesialsykepleier	8,6	212	Antagelse
	Onkologisk konsultasjon	6,0	156	Antagelse
	Besøk hos urolog	0,5	13	Antagelse

DMPs vurdering

Som beskrevet i Kap. 3.6.2 forteller de rekrutterte medisinske fagekspertene at pasienter behandlet med erdafitinib vil måtte følges nøye i samarbeid med onkolog og øyelege og kreve mer ressurser sammenlignet med dagens standardbehandling. Helsestadiekostnadene i progresjonsfri fase er noe høyere for erdafitinib i den helseøkonomiske modellen, men ikke vesentlig. Imidlertid er det inkludert ytterligere monitorering av oftalmolog, som tilfaller som en egen kostnad. DMP vurderer at kostnadene er rimelige og i tråd med tidligere kostnader for ressursbruk for denne pasientgruppen og har liten innvirkning på resultatene totalt sett.

DMPs konklusjon om kostnader forbundet med helsestadier

DMP godtar og legger til grunn det samme som Johnson & Johnson.

3.7.6 Kostnader forbundet med livets sluttfase

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

Kostnad pr. pasient	Referanse
NOK 67 459	Legemiddelverkets enhetskostnadsdatabase 2021.

DMPs vurdering

Kostnadene knyttet til livets sluttfase er i tråd med DMPs retningslinjer og tidligere metodevurderinger. J&J har KPI-justert kostnaden og DMP godtar denne.

3.7.7 Øvrige relevante kostnader

Det er to kostnadsposter som spesielt tilfaller erdafitinib-armen. Den ene omfatter testing av FGFR-3 genforandringer og den andre gjelder oppfølgning hos oftalmolog.

Innsendt dokumentasjon

Ettersom erdafitinib kun er aktuelt for UC-pasienter med FGFR-3 genforandringer, innebærer en innføring av erdafitinib at samtlige pasienter gjennomgår gentesting før de eventuelt kan motta behandlingen. Forekomst og testing av FGFR-3 er beskrevet i Kap.1.2. J&J har derfor inkludert testkostnader i den helseøkonomiske modellen. De har lagt til grunn en kostnad pr. test på NOK 7 743, som er hentet fra en oversikt fra Oslo Universitetssykehus (OUS). De har deretter lagt til grunn at 100 % av pasientene vil testes, hvorav det i henhold til data fra THOR studien var 16,62 % av pasientene som ble testet som var positive for FGFR-3 genforandringer. De fordeler deretter kostnaden for at alle skal testes, på de omtrent 17 % som endte opp med å teste positivt. Dette utgjør en «positiv testkostnad» på NOK 46 590 pr. pasient som ender opp med å motta behandling med erdafitinibbehandling. Denne kostnaden tilfaller i første syklus i den helseøkonomiske modellen.

Ettersom det kreves en baseline øyeundersøkelse for alle pasienter før oppstart av behandling, samt månedlige øyeundersøkelser de første fire behandlingsmånedene og deretter hver tredje måned, er kostnader for besøk hos oftalmolog inkludert i analysen. Denne kostnaden er på NOK 1 357 pr. besøk hos spesialist (oftalmolog).

DMPs vurdering

Ifølge de medisinske fagekspertene vil det ikke være noen utfordringer med å implementere testing for alle aktuelle pasienter ved en eventuell innføring av erdafitinib. Når det gjelder kostnadsberegningen for testing vurderer DMP at den er riktig utført, men den vil gi et skjevt estimat dersom det viser seg å være flere eller færre med FGFR-3 genforandringer i norsk klinisk praksis, ettersom det vil være færre eller flere pasienter å dele testkostnaden på. DMP vurdere at det vil være riktig å presentere hovedanalysen uten testkostnader og vise betydningen av å inkludere testkostnaden i en scenarioanalyse (Kap. 4.1.3).

DMP legger til grunn samme frekvens og kostnad for oftalmolog som J&J.

DMPs konklusjon om kostnader forbundet med monitorering og oppfølging

DMP legger i hovedsak til grunn det samme som Johnson & Johnson, men testkostnader vil ikke inkluderes i hovedanalysen, men heller i en scenarioanalyse (Kap. 4.1.3).

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

	Erdafitinib	**Kjemoterapi (vinflunin eller docetaxel)**	**Differanse**
Totale kostnader (NOK)	757 958	218 719	539 238
Totale QALYs Totale leveår	1,23 1,65	0,78 1,05	0,44 0,6
Merkostnad (NOK) per vunnet QALY Merkostnad (NOK) per vunnet leveår			1 219 780

4.1.2 DMPs hovedanalyse

Basert på DMPs vurderinger i kapitlene over har DMP gjort en egen hovedanalyse. Forutsetningene er som i J&J sin analyse bortsett fra følgende:

- Forkortet tidshorisonten i modellen fra 40 år til 30 år.
- Fullstendig framskrivning av TTD-kurvene, uten å la kurven overstyres ved krysning med PFS-kurven.
- Endret funksjonsform for framskrivning av totaloverlevelse (OS) i kjemoterapiarmen fra eksponentiell til generalisert gamma.
- Benytter nyttevekter som er konvertert fra EQ-5D-5L til 3L, samt verdsatt med britisk tariff.
- Oppdatert til godkjent maksimalpris (AUP) uten mva. for erdafitinib.
- Ekskludert kostnader forbundet med test for FGFR-3 genforandringer.

I tabellen under presenteres effekten av de ulike endringene DMP har gjort med utgangspunkt i J&J 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 for å gjenskape DMP sin hovedanalyse.

Tabell 31. Enkeltvis virkning på IKER av endringene DMP gjør i J&J sin grunnanalyse, og som inngår i DMPs hovedanalyse. Basert på maksimal AUP uten mva. Per pasient. Diskonterte tall.

Forutsetning	J&J sin grunnanalyse	DMPs hovedanalyse	Begrunnet i kapittel	IKER (± endring) (NOK)
IKER i J&J sin grunnanalyse				1 219 780
Tidshorisont	40 år	30 år	Kap. 3.2	1 225 863 (+6 083)
Framskrivning av TTD TTD<PFS	TTD overstyres av PFS ved krysning	Fullstendig framskrivning av TTD-data	Kap. 3.4.3	1 424 764 (+204 984)
Totaloverlevelse i kjemoterapiarmen	Eksponentiell	Generalisert gamma	Kap. 3.6.1.1	1 483 380 (+263 600)
Nyttevekter	Basert på EQ-5D-5L og danske tariffer	Basert på EQ-5D-3L og engelske tariffer	Kap. 3.6.3	1 370 287 (+150 507)
Legemiddelkostnad erdafitinib	Foreløpig pris	Godkjent maksimalpris uten mva.	Kap. 3.7.1	1 243 714 (+23 934)
Kostnader forbundet med test for FGFR-3 genforandringer	Inkludert	Ekskludert	Kap. 3.7.6	1 114 392 (- 105 388)

Resultater fra DMPs hovedanalyse:

Tabell 32. Kostnad per vunne kvalitetsjusterte leveår (QALY) og vunne leveår i DMPs hovedanalyse. Basert på maksimal AUP uten mva. Per pasient. Diskonterte tall. Ekskludert testkostnad.

	Erdafitinib	Kjemoterapi (vinflunin eller docetaxel)	Differanse
Totale kostnader (NOK)	813 574	224 429	589 146
Totale QALYs Totale leveår	1,09 1,65	0,78 1,17	0,32 0,48
Merkostnad (NOK) per vunnet QALY Merkostnad (NOK) per vunnet leveår			1 850 565 1 229 782

4.1.3 Analyser av usikkerhet

Scenarioanalyser

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

Tabell 33: Scenarioanalyser på DMPs hovedanalyse basert på maksimal AUP uten mva.

	Parameter/ forutsetning	**DMPs hovedanalyse**	**Scenario-analyse**	**IKER (± endring fra hovedanalyse) (NOK)**	**APT (± endring fra hovedanalyse) (QALY)**
Resultat i DMPs hovedanalyse				1 850 565	14,5
1 a)	Sammensetning av vinflunin/docetaksel i kjemoterapi-armen	Utprøvers valg av vinflunin/docetaksel i kjemoterapi-armen	Bruke effektdata og kostnader for kun docetakselgruppen i THOR	2 109 875 (+ 259 310)	14,5
1 b)			Bruke effektdata fra hele komparator-armen i THOR, men kostnad for hele gruppen tilsvarende docetaksel	1 990 261 (+ 139 656)	14,5
2	Pasientenes alder	Gjennomsnittsalder i THOR	70 år – et anslag mellom alder i THOR og norske registerdata	1 859 903 (+ 9 338)	11,8
3	Påfølgende behandling	Ekskludert	Inkludert tilsvarende observert i THOR	1 924 022 (+ 73 457)	14,5
4	Kostnader forbundet med test for FGFR-3 genforandringer	Ekskludert	Inkludert	1 996 908 (+ 146 343)	14,5

Beskrivelse av scenarioanalyser:

1. **Endre andeler vinflunin/docetaksel i kjemoterapi-armen for å bedre reflektere norsk klinisk praksis:** Komparator i den helseøkonomiske modellen er basert på THOR-studien, der komparator var behandlers valg mellom vinflunin (36,9 %) og docetaksel (63,1 %). Medisinske fageksperter spiller inn at vinflunin benyttes i svært begrenset omfang til denne pasientgruppen i norsk klinisk praksis, grunnet lave responsrater og svært forbigående effekt. Fagekspertene beskriver at dagens standardbehandling hovedsakelig består av platinumholdig kjemoterapi eller eventuelt et taksan.
    a. DMP endrer andelen pasienter som får vinflunin i modellen til 0 %, altså å kun bruke både effektdata og kostnader for de pasientene i THOR som fikk behandling med docetaksel.
    b. DMP benytter effektdata for hele kjemoterapiarmen, men anvender kun kostnaden forbundet med docetaksel som proxy for hele kjemoterapiarmen.
2. **Pasientenes alder:**
   Pasientene i norsk klinisk praksis vil trolig være noe eldre enn pasientene i THOR-studien (66 år). De vil imidlertid kunne være noe yngre enn den norske gjennomsnittspasienten (74 år). DMP velger derfor å vise resultater på både IKER og APT dersom man legger til grunn en pasientalder ved modellstart på 70 år.

3. **Inkludere kostnader for påfølgende behandling**
   DMP har i likhet med J&J ikke hensyntatt påfølgende behandlinger etter eventuell progresjon på enten erdafitinib eller kjemoterapi. DMP har i scenarioanalysen brukt andelene av ulike legemidler gitt som etterfølgende behandling i THOR studien. Det tas forbehold om at ikke alle legemidlene i denne scenarioanalysen er innført i norsk klinisk praksis, har en fremforhandlet konfidensiell pris eller er godkjent til bruk i dette terapiområdet.
4. **Inklusjon av testkostnad for FGFR-3 genforandringer**
   Ettersom erdafitinib kun er aktuelt for UC-pasienter med FGFR-3 genforandringer, innebærer en innføring av erdafitinib at samtlige pasienter gjennomgår gentesting før de eventuelt kan motta behandlingen. Ifølge de medisinske fagekspertene vil det ikke være noen utfordringer med å implementere testing for alle aktuelle pasienter ved en eventuell innføring av erdafitinib. I scenarioanalysen har DMP benyttet samme kostnad/beregning og andel pasienter fra THOR (16,62 %) som var positive for FGFR-3 genforandringer som i J&J sin grunnanalyse.

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 kjemoterapi. Nærmere omtale finnes i Appendiks C.

Tabell 34. DMPs beregning av absolutt prognosetap (APT).

Alder	**A**	**66**
Forventede gjenværende QALYs for gjennomsnittspopulasjon uten sykdommen (udiskontert)	$QALYs_A$	15,3
Forventet gjenværende QALYs med sykdom uten den nye behandlingen (udiskontert) (prognose)	P_A	0,8
Antall mistede QALYs som følge av sykdom (absolutt prognosetap)	**APT**	**14,5**

Beregning av alvorlighetsgrad ut ifra dagens behandling, med pasientalderen observert i THOR, tilsier et absolutt prognosetap på ca. 14,5 QALY. Pasientene aktuell for behandling med erdafitinib i norsk klinisk praksis vil trolig være noe eldre enn pasientene i THOR-studien. De vil imidlertid kunne være noe yngre enn den norske gjennomsnittspasienten (74 år). Dersom det legges til grunn en alder på 70 år, estimeres APT til om lag 11,8 QALY.

4.3 DMPs vurdering av analyseresultater

I hovedanalysen er merkostnad for Balversa sammenlignet med kjemoterapi, basert på maksimal AUP uten mva., om lag:

1,85 millioner NOK per vunnet kvalitetsjusterte leveår (QALY)
1,23 millioner NOK per vunnet leveår

DMP har utført scenarioanalyser for å belyse usikkerheten knyttet til DMPs hovedanalyse. Ettersom tilbakemeldingen fra de rekrutterte medisinske fagekspertene er at en av behandlingene som inngår i komparatorarmen, vinflunin, benyttes i svært begrenset omfang til denne pasientgruppen i norsk klinisk praksis, har DMP utført ulike scenarioanalyser på denne parameteren. Dersom det legges til grunn at kjemoterapiarmen totalt sett reflekterer effekten (PFS/OS) i norsk klinisk praksis, men kostnaden i større grad baserer seg på kostnaden for docetaksel, øker IKER med omtrent NOK 140 000. Dersom det benyttes kun effektdata og kostnader basert på docetakselgruppen i komparatorarmen i THOR, øker IKER med omtrent NOK 260 000.

Gjennomsnittsalderen for blærekreftpasienter i Norge er høyere enn den var i studien. I Norge er median alder for blærekreftpasienter 74 år og medisinske fageksperter anslår at gjennomsnittsalderen for pasienter aktuelle for erdafitinibbehandling i norsk klinisk praksis vil ligge mellom 65 og 70 år. Dersom vi legger til grunn en alder på 70 år vil resultatet (IKER) være omtrent uendret, men alvorligheten (APT) vil være noe lavere, anslagsvis 11,8 QALY.

Balversa er kun aktuelt for UC-pasienter med FGFR-3 genforandringer. Dette innebærer at ved en innføring av Balversa må samtlige UC-pasienter gjennomgå gentesting før de eventuelt kan motta behandlingen. Ettersom kun 16,7 % av pasientene som ble vurdert for inklusjon i THOR-studien som var positive for FGFR-3 genforandringer, er det få pasienter å dele 100 % av testkostnadene på, og det kan gi et skjevt estimat dersom det viser seg å være flere eller færre med FGFR-3 genforandringer i norsk klinisk praksis. I tillegg er det usikkert i hvilken grad det vil medføre en merkostnad sammenlignet med i dag å teste disse pasientene. DMP sin hovedanalyse ekskluderer derfor kostnaden forbundet med testing. Dersom man legger til grunn samme kostnad/beregning og andel pasienter fra THOR (16,62 %) som var positive for FGFR-3 genforandringer som i J&J sin grunnanalyse, øker IKER med omtrent NOK 150 000.

Dataene for OS og PFS fra THOR-studien er modne og DMP vurderer derfor at det er relativt liten usikkerhet i estimatet for relativ effekt mellom erdafitinib og kjemoterapi i den perioden studien varte. Modne data reduserer også usikkerheten i ekstrapoleringen av overlevelse. Til tross for dette har valg av OS-kurve stor effekt på analysens resultat og de aktuelle funksjonene gir en betydelig endring i IKER, til tross for at samtlige funksjonsformer har god tilpasning av KM-kurvene og ligger ganske likt. Dette skyldes den matematiske egenskapen IKER har når QALY-gevinsten er liten (Balversa gir en QALY-gevinst på 0,32 over 30 år). En liten QALY-gevinst gjør at IKER er svært sensitiv for kurvevalg. Samtidig er legemiddelkostnader en av hoveddriverne i modellen, og sensitiviteten kan i stor grad tilskrives den høye legemiddelkostnaden for Balversa. Det foreligger forhandlede, rabatterte legemiddelpriser på et eller flere av legemidlene i analysen. Bruk av rabatterte priser gir ulike resultater i både hoved- og scenarioanalyser. Resultater basert på disse konfidensielle prisene vil fremkomme i et separat dokument som oversendes til aktører med tjenstlig behov for denne informasjonen.

5. Budsjettberegninger

5.1 Estimat av antall pasienter aktuell for behandling med erdafitinib ved avansert urotelialt karsinom i Norge

De rekrutterte medisinske fagekspertene har anslått at mellom 10-30 nye pasienter årlig vil være aktuelle for behandling med Balversa. Dette basert på at det i 2023 døde 406 pasienter av blærekreft, hvorav det anslås at mellom 25 - 50 % mottok behandling i første linje. Av disse vil i underkant av halvparten (50 – 30 %) være aktuelle for andrelinjebehandling. Videre har de estimert at FGFR-3 genforandringer vil observeres i 20-36 % av pasientene. DMP benytter snittet på 20 pasienter videre i budsjettberegningene. Dette er omtrent tilsvarende J&J sitt anslag på 30 pasienter årlig.

Tabell 35. 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 erdafitinib, dersom Balversa blir innført	20	20	20	20	20
Antall pasienter årlig som vil bli behandlet med kjemoterapi, dersom Balversa blir innført	0	0	0	0	0
Antall pasienter årlig som vil bli behandlet med kjemoterapi, dersom Balversa IKKE blir innført	20	20	20	20	20

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 36. Gjennomsnittlige legemiddelutgifter per pasient, per år etter behandlingsoppstart, for Balversa og kjemoterapi. Maksimal AUP. inkl. mva. Udiskontert.

	År 1	**År 2**	**År 3**	**År 4**	**År 5**
Balversa	657 815	122 199	46 588	22 104	13 426
Kjemoterapi (docetaksel/vinflunin)	95 449	11 544	5 227	2 838	1 907

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 Balversa og kjemoterapi i analysen. I det andre strekpunktet inkluderes også kostnader forbundet med administrasjon, kostnader for behandling/håndtering av bivirkninger, oftalmologoppfølgning, samt testkostnader for FGFR-3 genforandringer. DMP velger å ikke beregne ytterligere budsjettkonsekvenser, fordi vi mener at virkningen utover dette 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 35, mens legemiddelkostnadene per pasient er som vist i Tabell 36.

De estimerte budsjettvirkningene ved innføring av metoden er presentert i Tabell 37.

Tabell 37. Forventet budsjettvirkning på spesialisthelsetjenestens legemiddelbudsjett av erdafitinib til behandling av avansert urotelialt karsinom (NOK, maksimal AUP inkludert mva.).

	År 1	**År 2**	**År 3**	**År 4**	**År 5**
Erdafitinib blir innført	13 156 306	15 679 230	16 705 069	17 247 372	17 619 380
Erdafitinib blir ikke innført	1 908 986	2 151 315	2 268 755	2 339 133	2 391 299
Budsjettvirkning av anbefaling	**11 247 320**	**13 527 915**	**14 436 314**	**14 908 239**	**15 228 081**

Konklusjon for spesialisthelsetjenestens legemiddelbudsjett

De totale budsjettvirkningene er estimert til omtrent 15,2 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.

5.3.2 Budsjettkonsekvenser for spesialisthelsetjenesten samlet

Budsjettkonsekvensene er basert på udiskonterte kostnader og inkludert merverdiavgift. DMP har lagt til grunn pasientantall som vist i Tabell 35. I denne budsjettberegningen er legemiddelkostnadene inkludert, som vist i Tabell 36, men også kostnader forbundet med administrasjon, behandling/håndtering av bivirkninger, oftalmologoppfølgning, samt testkostnader for FGFR-3 genforandringer.

De estimerte budsjettvirkningene ved innføring av metoden er presentert i Tabell 38.

Tabell 38. Forventet budsjettvirkning på spesialisthelsetjenesten samlet av erdafitinib til behandling av avansert urotelialt karsinom (NOK, maksimal AUP inkludert mva.).

	År 1	**År 2**	**År 3**	**År 4**	**År 5**
Erdafitinib blir innført	14 276 404	16 806 049	17 838 648	18 387 753	18 766 603
Erdafitinib blir ikke innført	2 335 238	2 628 337	2 770 469	2 855 712	2 918 940
Budsjettvirkning av anbefaling	11 941 166	14 177 711	15 068 179	15 532 041	15 847 662

Konklusjon for spesialisthelsetjenesten samlet

De totale budsjettvirkningene er estimert til omtrent 15,9 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. European Medicines Agency (EMA). Balversa: EPAR – Public assessment report 2024. Available from: https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/balversa.
2. Guercio BJ, Sarfaty M, Teo MY, Ratna N, Duzgol C, Funt SA, et al. Clinical and Genomic Landscape of FGFR3-Altered Urothelial Carcinoma and Treatment Outcomes with Erdafitinib: A Real-World Experience. Clin Cancer Res. 2023;29(22):4586-95.
3. Monteiro FSM, Silva AGE, Gomes A, Dutra C, Ferreira NO, Mariano RC, et al. Erdafitinib treatment in Brazilian patients with metastatic urothelial carcinoma (mUC): real-world evidence from an Expanded Access Program. Ther Adv Med Oncol. 2021;13:17588359211015499.
4. Rouvinov K, Levanon E, Peer A, Sarfaty M, Sarid D, Neiman V, et al. Erdafitinib treatment in metastatic urothelial carcinoma: a real-world analysis. Front Oncol. 2023;13:1151701.
5. 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.
6. Kreftregisteret. Blærekreft 2024 [Available from: https://www.kreftregisteret.no/kreftformer/blarekreft/.
7. Helsenorge. Blærekreft 2021 [Available from: https://www.helsenorge.no/sykdom/kreft/blarekreft/.
8. Kreftlex.no. Kreft i urinblæren 2025 [Available from: https://kreftlex.no/Urotel.
9. Loriot Y, Necchi A, Park SH, Garcia-Donas J, Huddart R, Burgess E, et al. Erdafitinib in Locally Advanced or Metastatic Urothelial Carcinoma. New England Journal of Medicine. 2019;381(4):338-48.
10. Direktoratet for medisinske produkter (DMP). ID2021_096 Enfortumab vedotin (Padcev): Nye metoder; 2023 [Available from: https://www.nyemetoder.no/metoder/enfortumab-vedotin-padcev/.
11. 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.
12. Food and Drug Administration (FDA). FDA grants accelerated approval to erdafitinib for metastatic urothelial carcinoma 2019 [Available from: https://www.fda.gov/drugs/resources-information-approved-drugs/fda-grants-accelerated-approval-erdafitinib-metastatic-urothelial-carcinoma.
13. Direktoratet for medisinske produkter (DMP). Balversa (erdafitinib) – Preparatomtale 2025. Available from: https://www.ema.europa.eu/no/documents/product-information/balversa-epar-product-information_no.pdf.
14. Fradet Y, Bellmunt J, Vaughn DJ, Lee JL, Fong L, Vogelzang NJ, et al. Randomized phase III KEYNOTE-045 trial of pembrolizumab versus paclitaxel, docetaxel, or vinflunine in recurrent advanced urothelial cancer: results of >2 years of follow-up. Ann Oncol. 2019;30(6):970-6.
15. Loriot Y, Matsubara N, Park SH, Huddart RA, Burgess EF, Houede N, et al. Erdafitinib or Chemotherapy in Advanced or Metastatic Urothelial Carcinoma. N Engl J Med. 2023;389(21):1961-71.
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.

Appendiks A: Undersøkelser av parametrisk kurvetilpasning

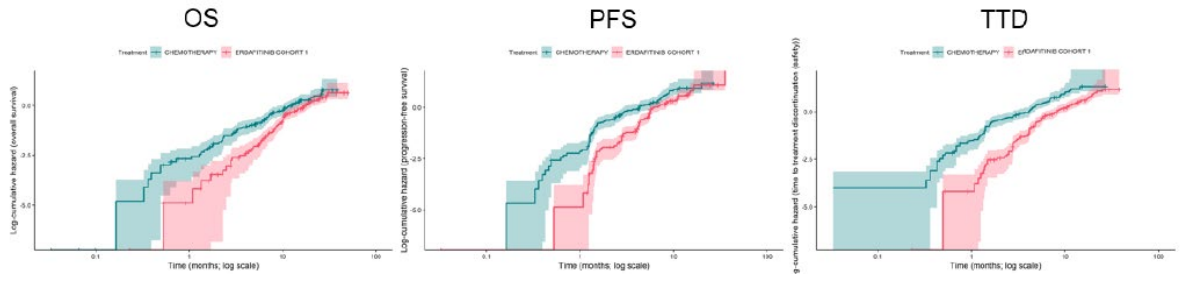
Generelt

Tabell 39. Dokumentasjon levert av J&J for vurdering av parametrisk kurvetilpasning av forløpsdata, sett opp mot DMPs retningslinjer

Krav til metode/dokumentasjon iht. DMPs retningslinjer	TTD Int*	TTD Komp**	PFS Int*	PFS Komp**	OS Int*	OS Komp**
Teste antagelsen om proporsjonal hasard og accelerated failure time modell (for alle parametriserte endepunkter) ved:						
Log-kumulativ hasardplott	+	+	+	+	+	+
Schoenfeld residualplott	+	+	+	+	+	+
Quantile-Quantile-plot	+	+	+	+	+	+
Beregne goodness-of-fit parameter (for alle parametriserte endepunkter) ved:						
Akaike Information Criterion (AIC)	+	+	+	+	+	+
Bayesian Information Criterion (BIC)	+	+	+	+	+	+
Visuelt vurdere tilpasningen mellom Kaplan-Meierdata fra THOR og de ulike parametriske kurvene	+	+	+	+	+	+
Vurdere *uglattet* plott av hasardraten fra THOR (for alle parametriserte endepunkter)	+	+	+	+	+	+
Vurdere *glattet* plott av hasardraten fra THOR (for alle parametriserte endepunkter)	+	+	+	+	+	+
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***	+	+	+	+	+	+

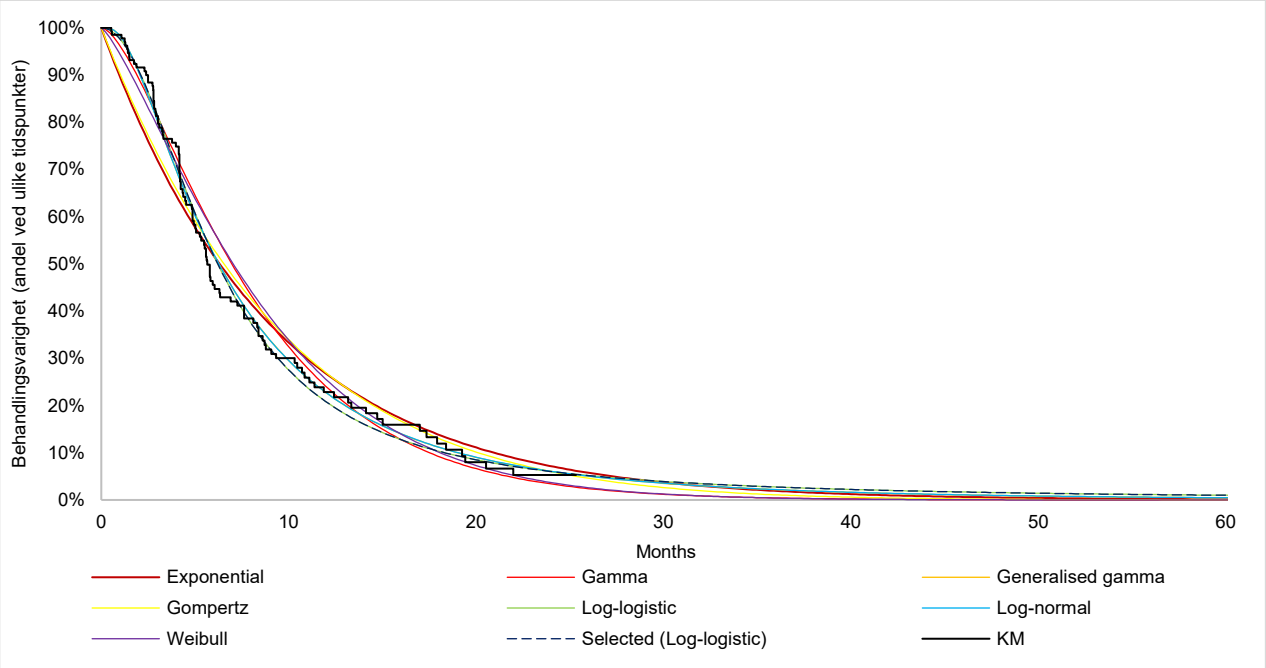
+ levert i første innsende dokumentasjonspakke

+ levert i løpet av saksbehandlingen etter forespørsel fra DMP



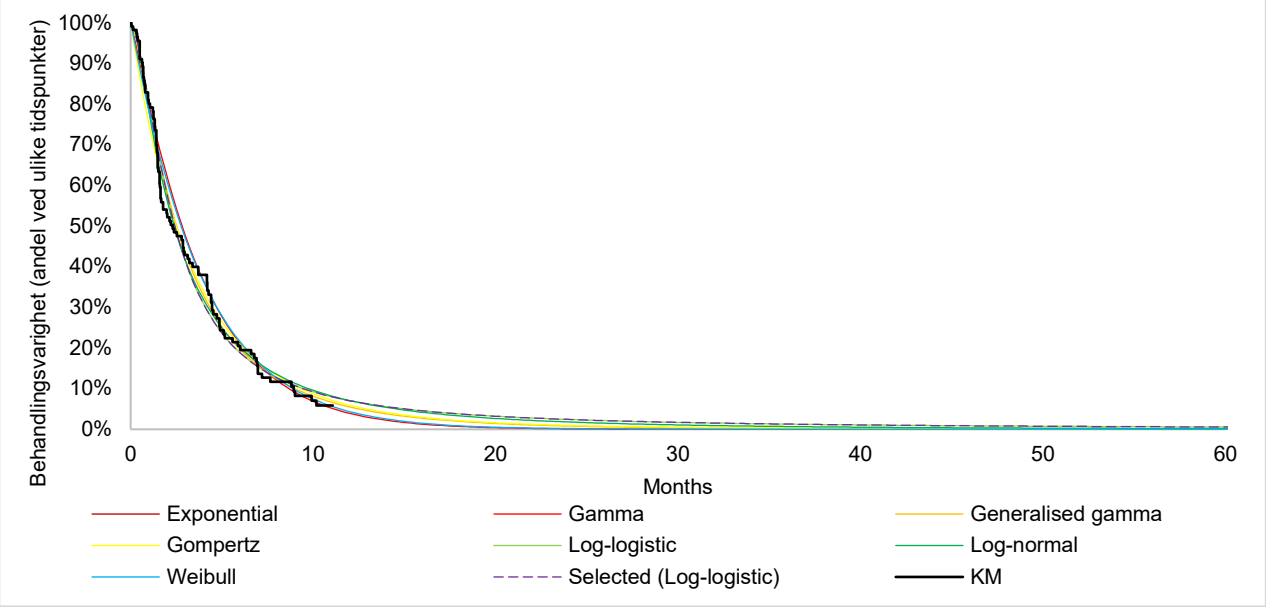
Figur A1. Log-kumulativ hasardplott for OS, PFS og TTD.

Behandlingsvarighet (TTD)



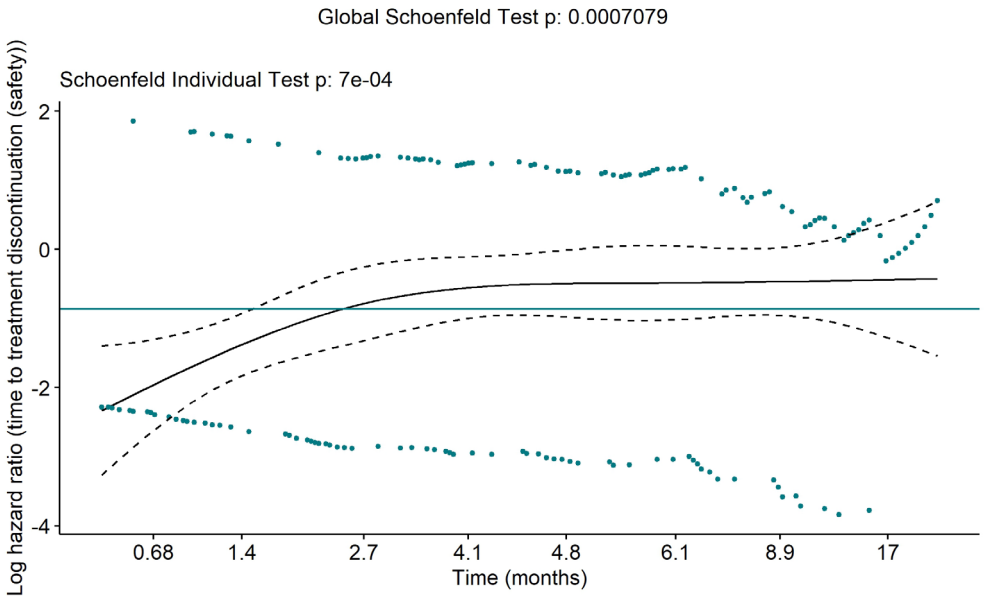
Figur A2. Observert tid til behandlingsavbrudd (TTD) (KM-kurve i svart) og alternative framskrivningsmuligheter i erdafitinib-armen.

TTD Erdafitinib - AIC and BIC				
Model	**AIC**	**BIC**	**Rank AIC**	**Rank BIC**
Exponential	682,067	684,973	6	6
Gamma	668,665	674,476	4	4
Generalised gamma	660,772	669,488	3	3
Gompertz	683,508	689,319	7	7
Log-Logistic	658,007	663,817	1	1
Log-Normal	658,772	664,583	2	2
Weibull (AFT)	674,213	680,023	5	5

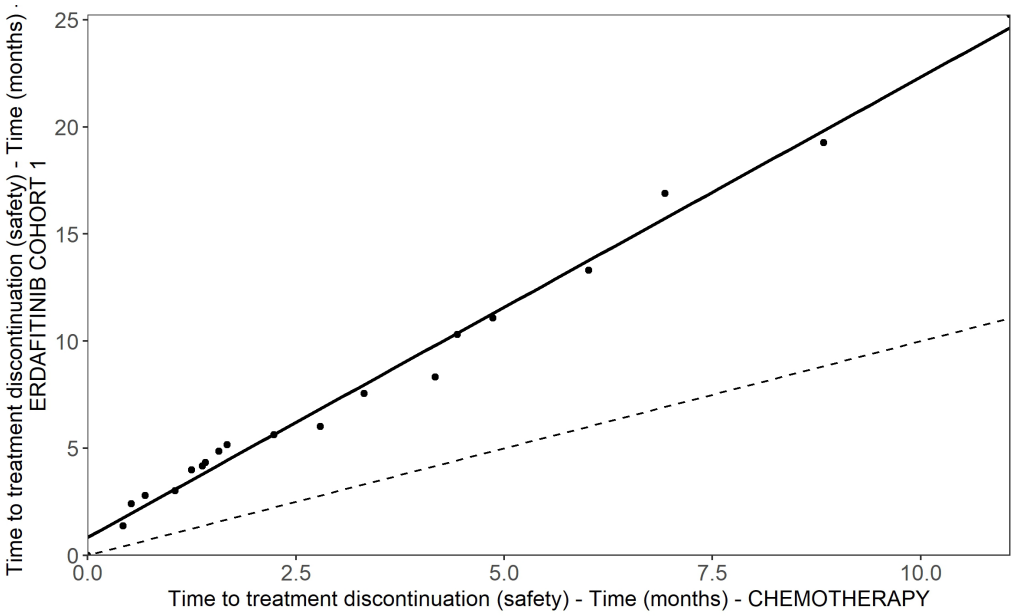


Figur A3. Observert tid til behandlingsavbrudd (TTD) (KM-kurve i svart) og alternative framskrivningsmuligheter i kjemoterapi-armen.

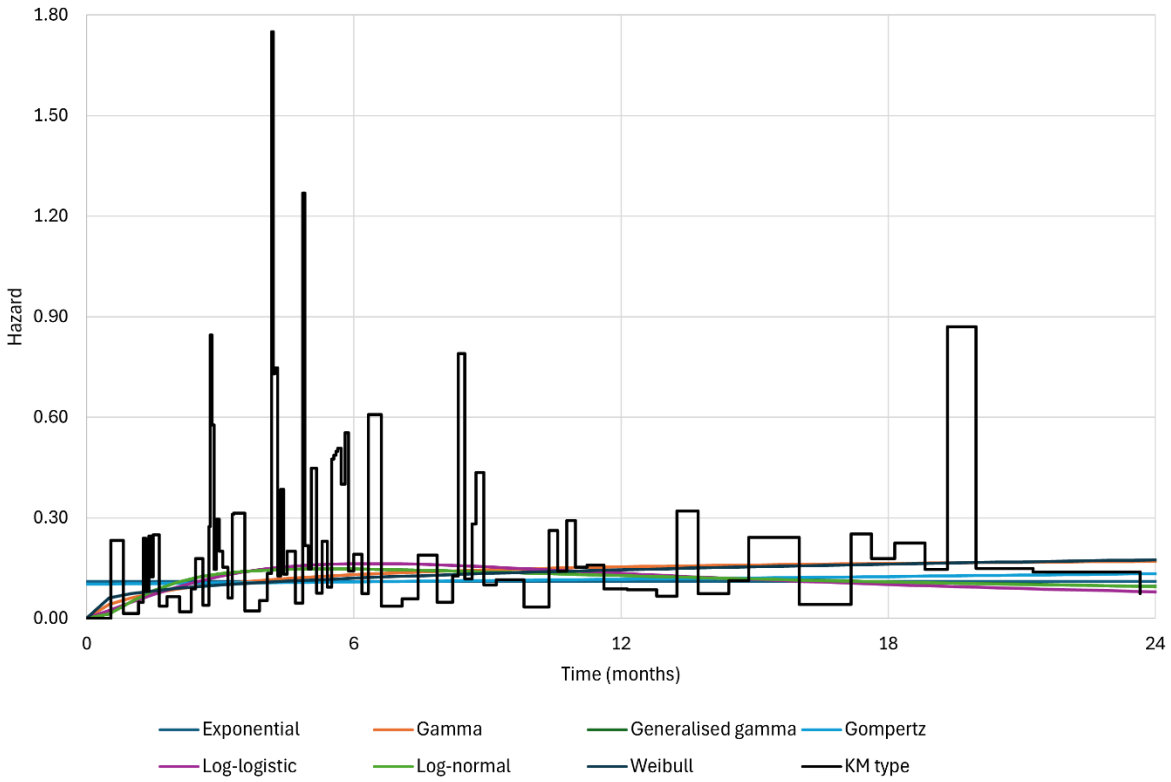
TTD Chemo PC - AIC and BIC				
Model	**AIC**	**BIC**	**Rank AIC**	**Rank BIC**
Exponential	484,127	486,845	4	3
Gamma	485,134	490,571	6	6
Generalised gamma	480,661	488,816	2	4
Gompertz	484,127	489,564	5	5
Log-Logistic	478,687	484,124	1	1
Log-Normal	481,209	486,646	3	2
Weibull (AFT)	485,999	491,436	7	7



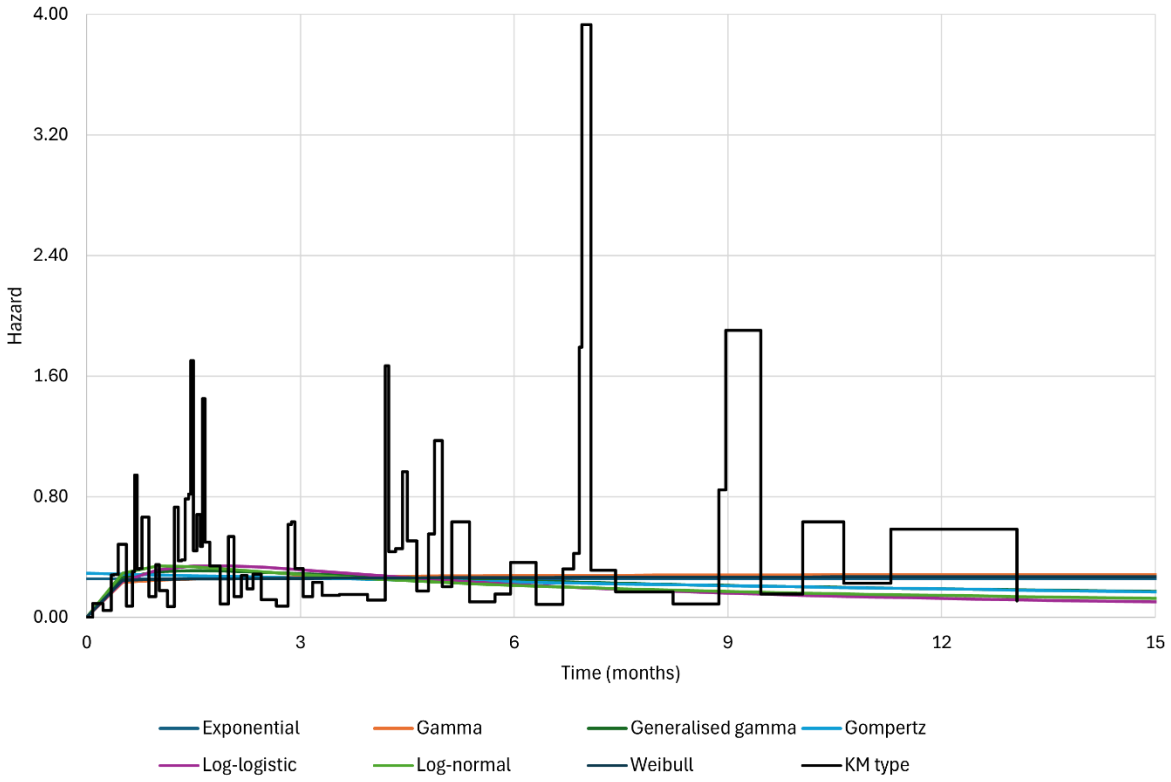
Figur A4. Schoenfeld residual plot for TTD of erdafitinib vs PC chemo.



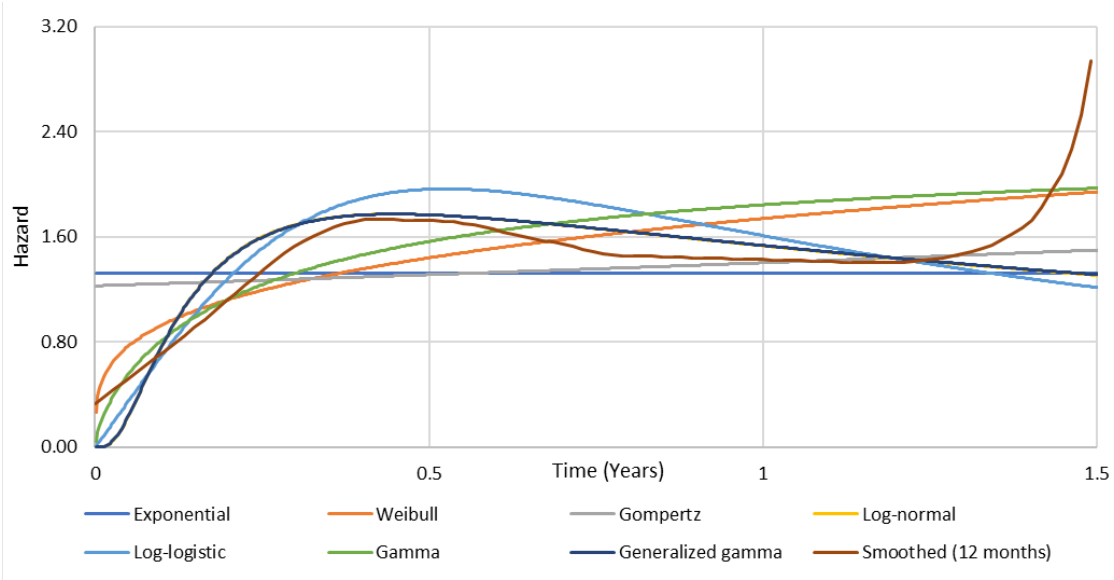
Figur A5. Quantile-Quantile-plot for behandlingsvarighet (TTD) av erdafitinib vs. Kjemoterapi.



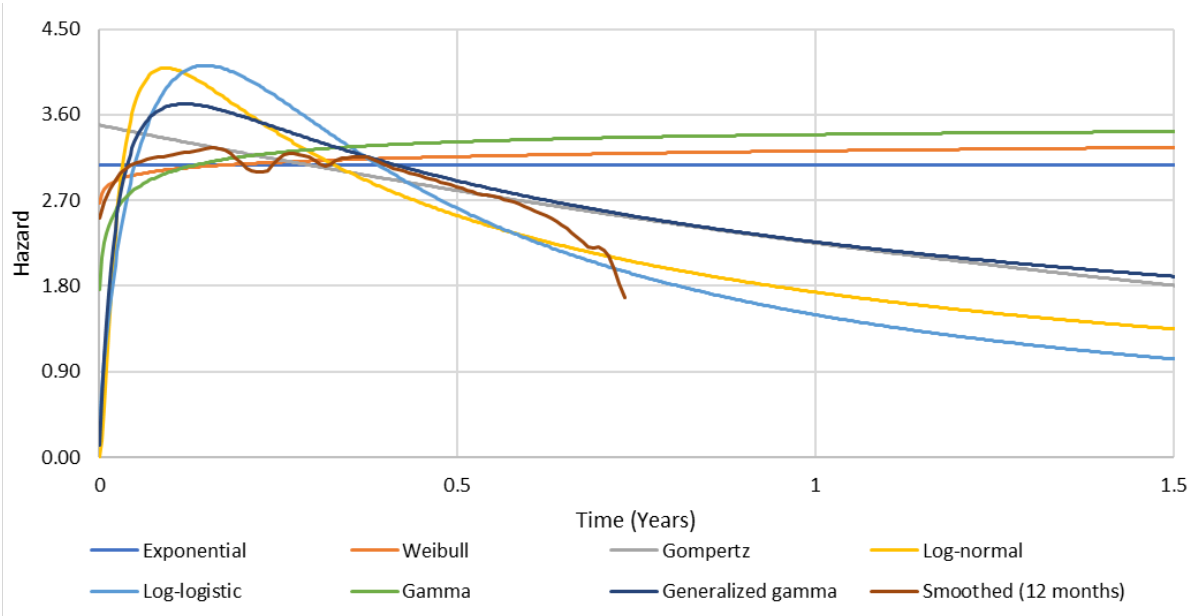
Figur A6. Uglattet hasard plot – TTD Erdafitinib.



Figur A7. Uglattet hasard plot - TTD kjemoterapi.

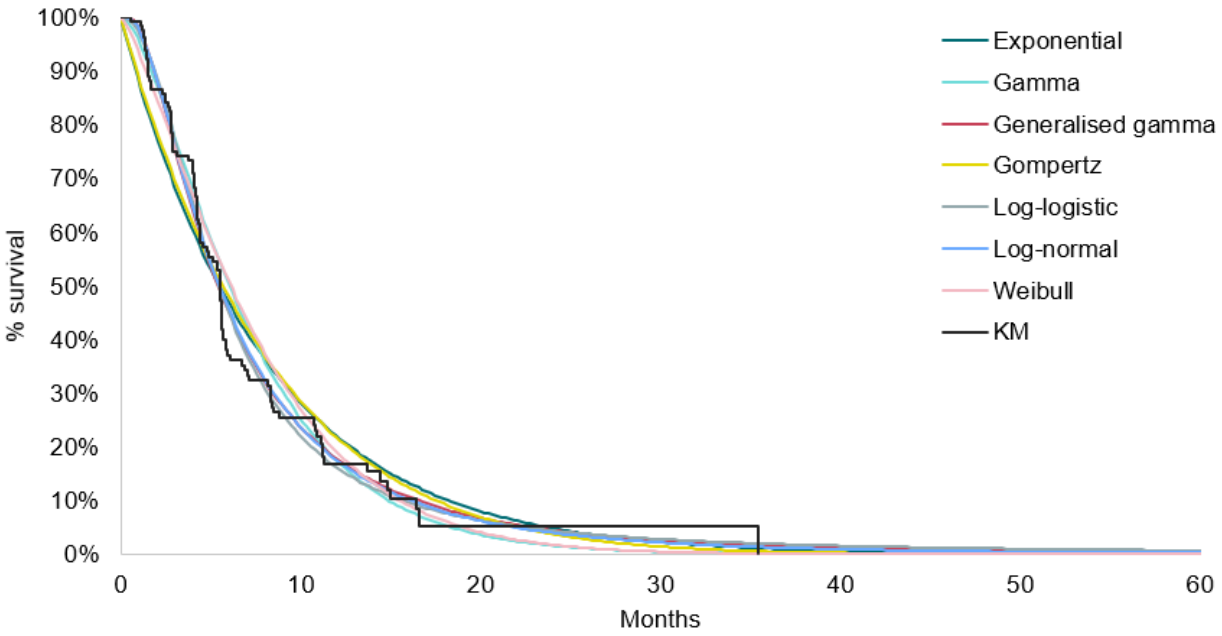


Figur A8. TTD glattet hasard plot - Erdafitinib



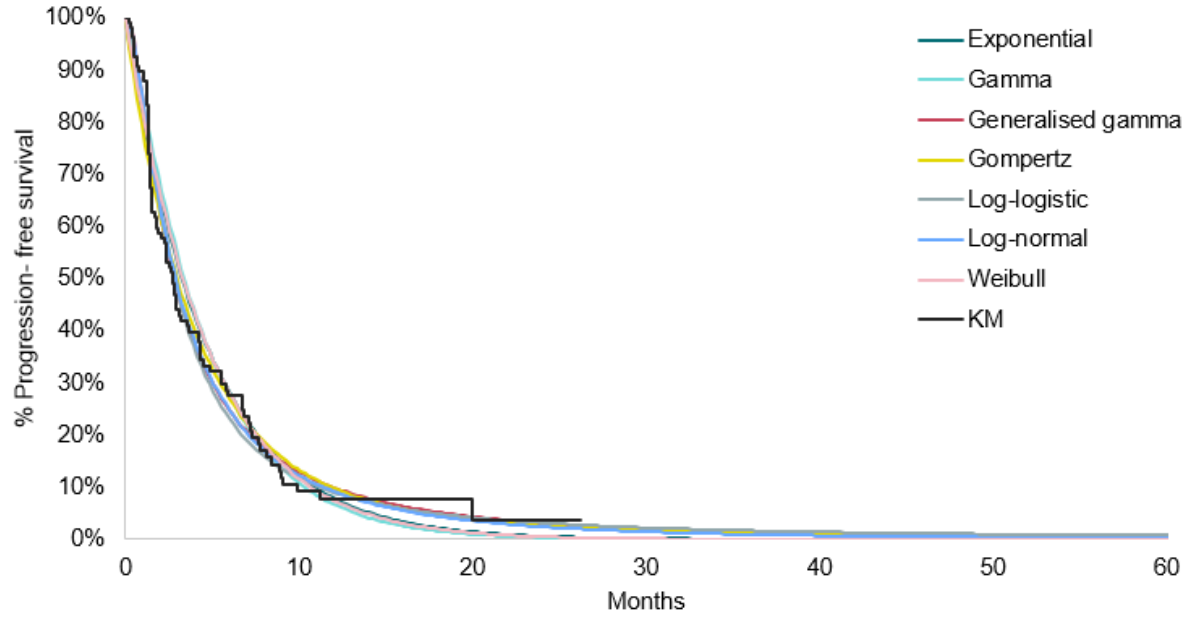
Figur A9. TTD glattet hasard plot - Kjemoterapi.

Progresjonsfri overlevelse (PFS)



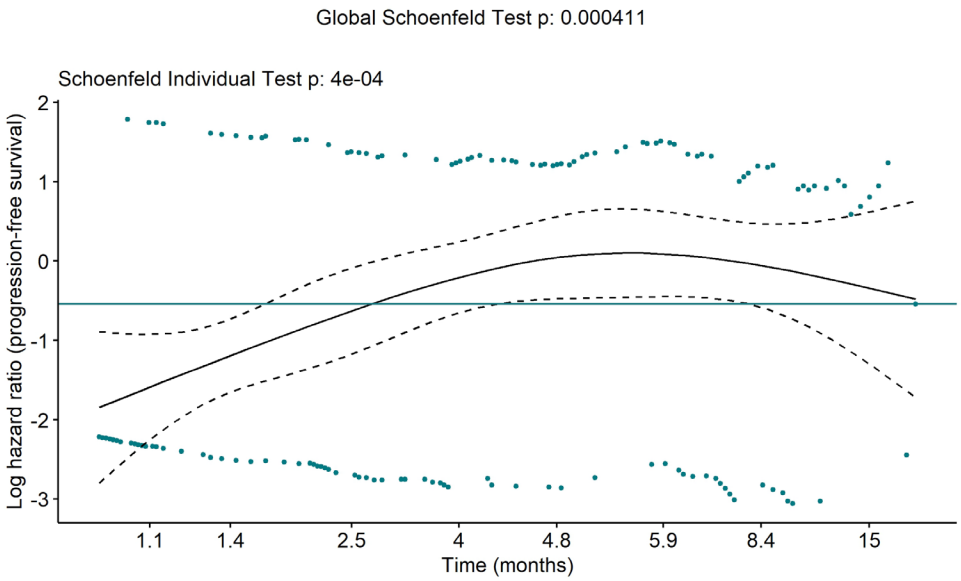
Figur A10. KM-data for PFS for erdafitinib, sammen med de ulike parametriske framskrivningskurvene.

PFS Erdafitinib - AIC and BIC				
Model	**AIC**	**BIC**	**Rank AIC**	**Rank BIC**
Exponential	621,846	624,759	6	6
Gamma	606,825	612,651	4	4
Generalised gamma	597,604	606,342	3	3
Gompertz	623,315	629,140	7	7
Log-Logistic	596,171	601,996	2	2
Log-Normal	595,784	601,610	1	1
Weibull (AFT)	613,090	618,915	5	5

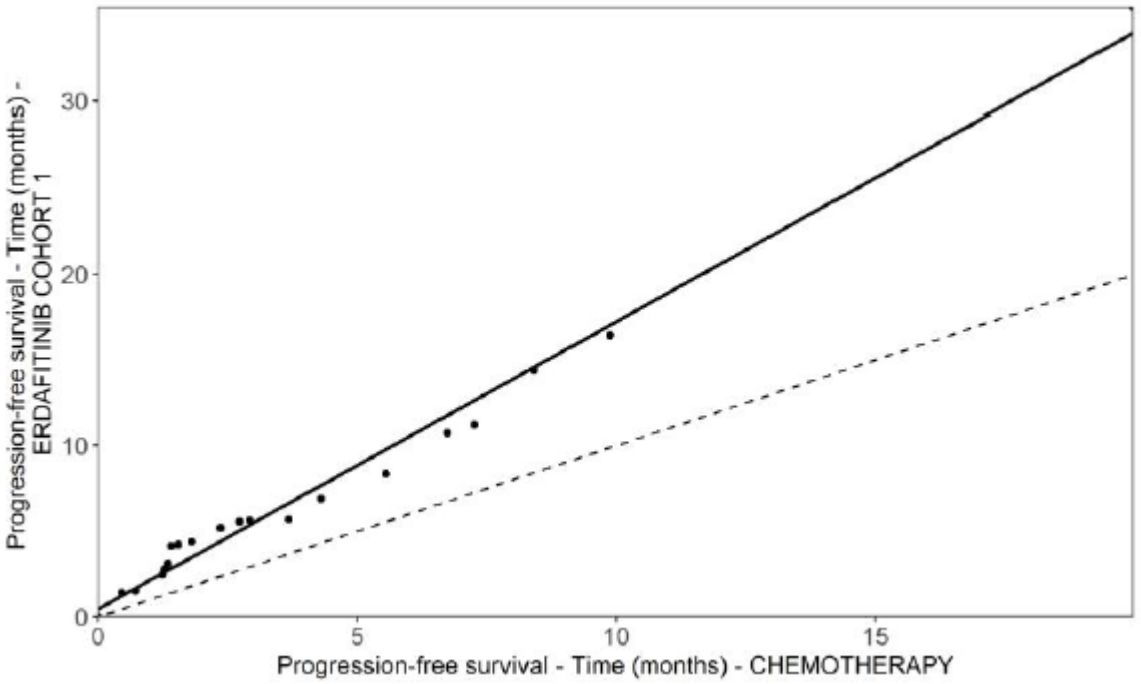


Figur A11. KM-data for PFS for kjemoterapiarmen, sammen med de ulike parametriske framskrivningskurvene.

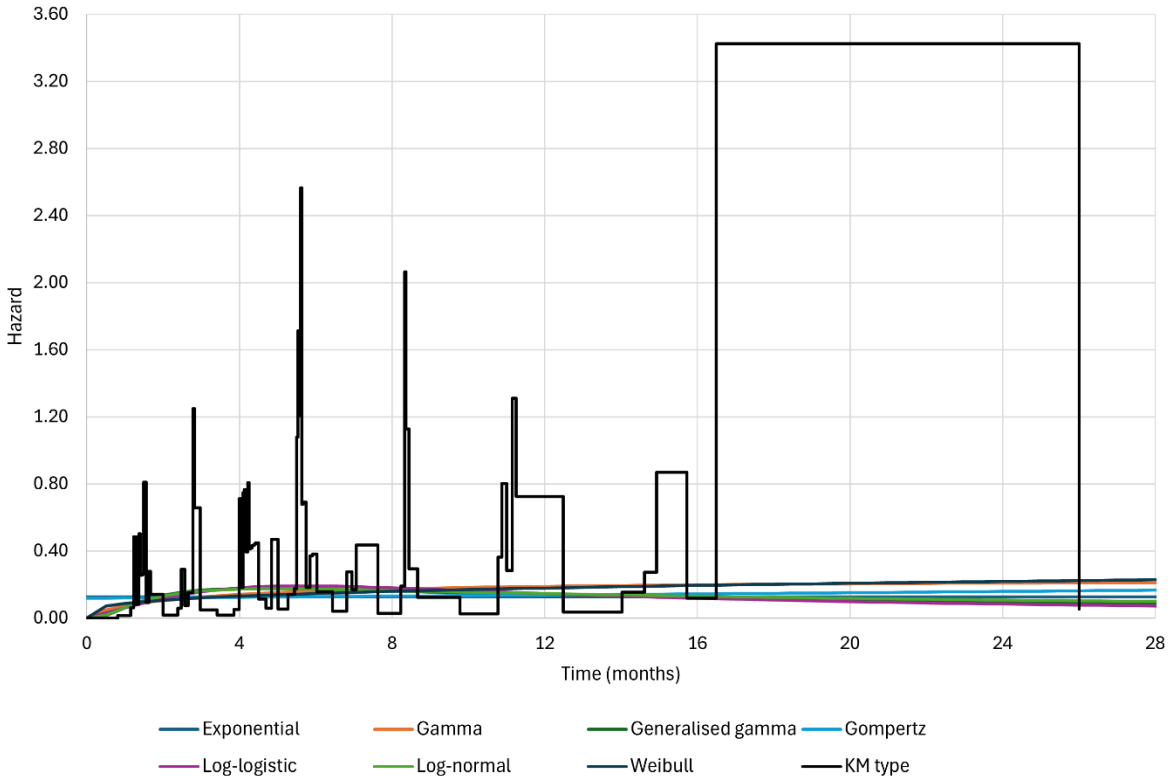
PFS Chemo PC - AIC and BIC				
Model	**AIC**	**BIC**	**Rank AIC**	**Rank BIC**
Exponential	460,85	463,72	5	4
Gamma	461,68	467,42	6	6
Generalised gamma	449,56	458,17	3	3
Gompertz	460,05	465,79	4	5
Log-Logistic	449,55	455,28	2	2
Log-Normal	447,94	453,68	1	1
Weibull (AFT)	462,76	468,50	7	7



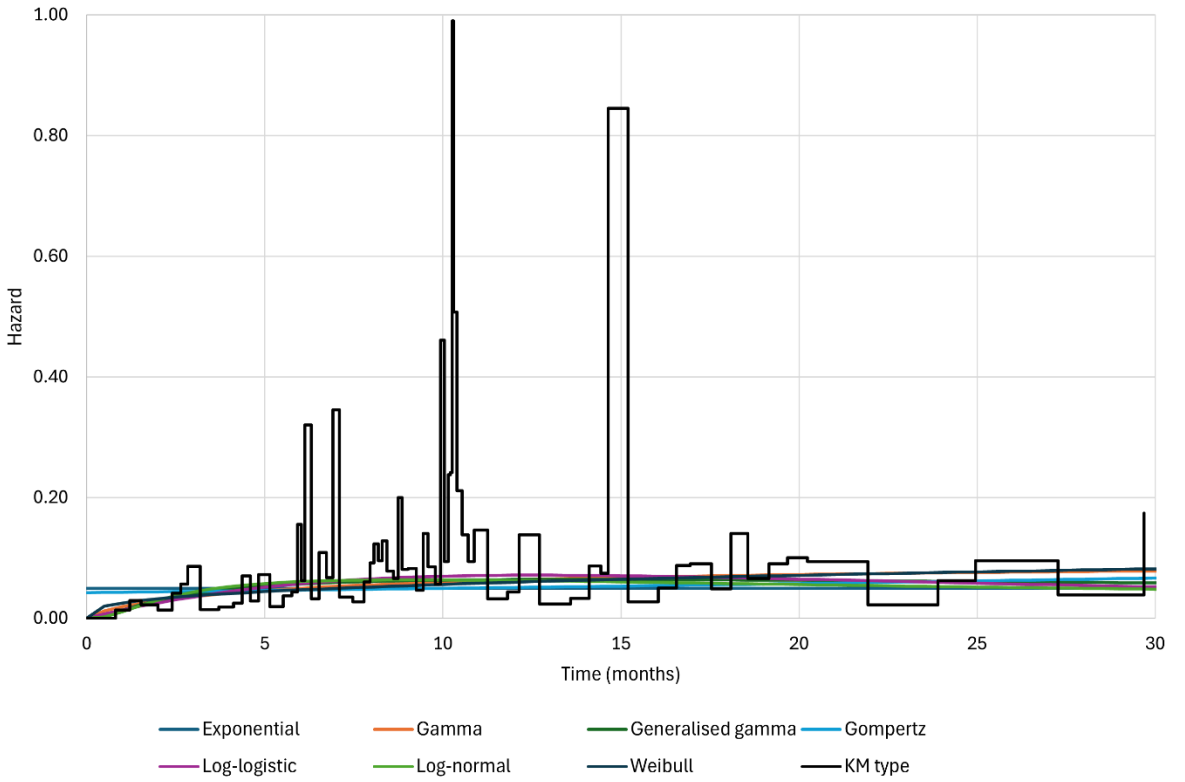
Figur A12. Schoenfeld residual plot for PFS for erdafitinib vs kjemoterapi.



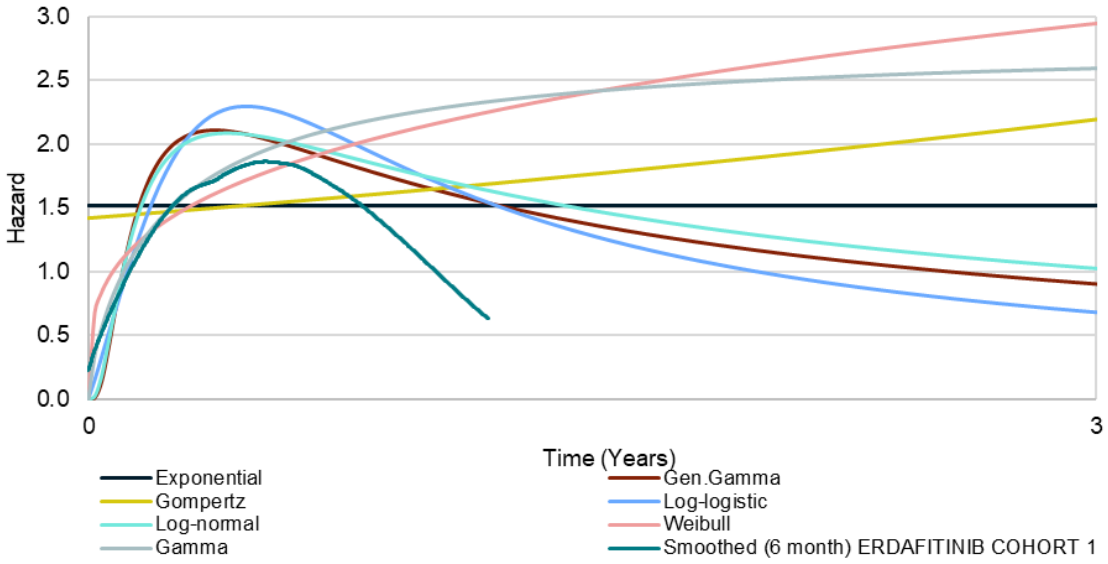
Figur A13 Quantile-Quantile-plot for progresjonsfri overlevelse (PFS) av erdafitinib vs. kjemoterapi



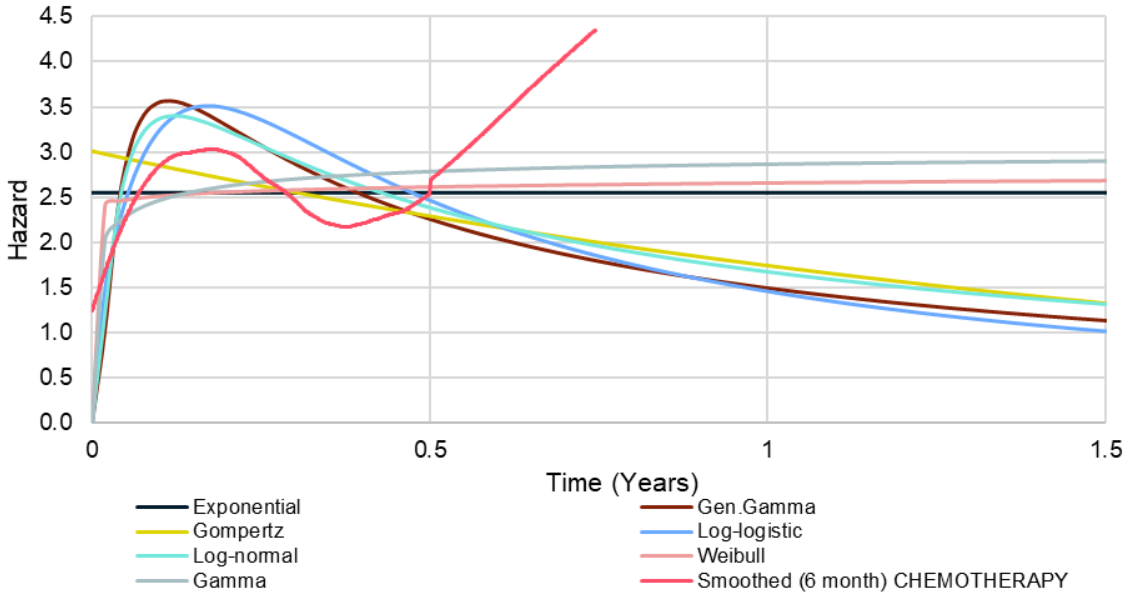
Figur A14. Uglattet hasard plot - PFS erdafitinib.



Figur A15. Uglattet hasard plot - PFS kjemoterapi.

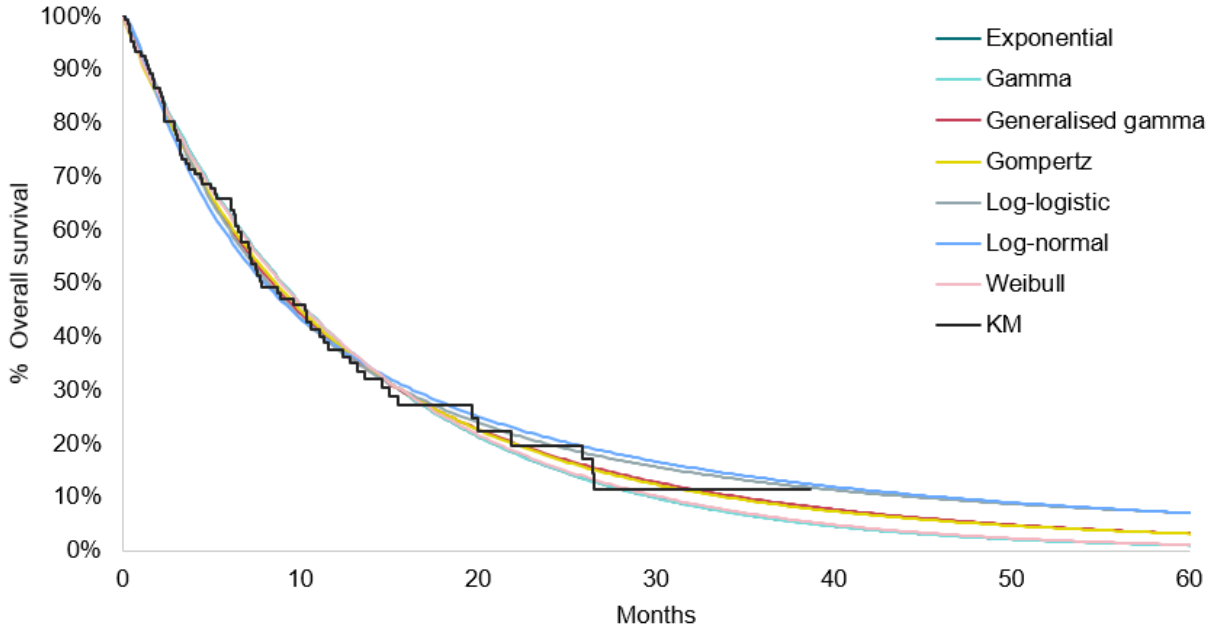


Figur A16. PFS glattet hasard plot - Erdafitinib.



Figur A17. PFS glattet hasard plot - Kjemoterapi.

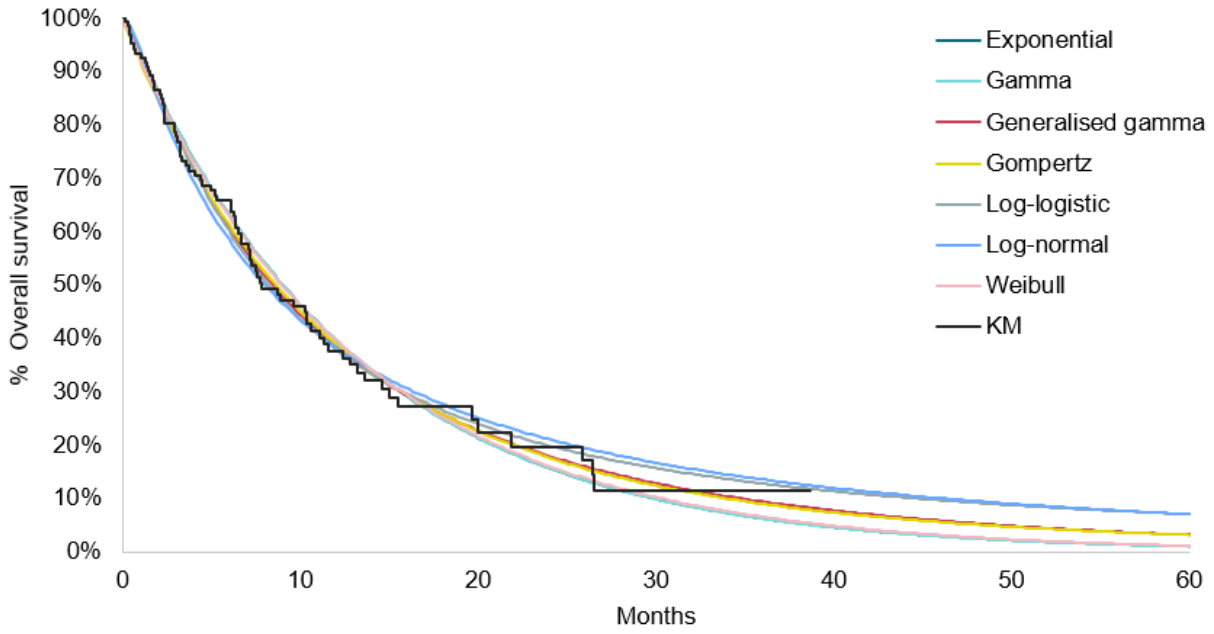
Totaloverlevelse (OS)



Figur A18. KM-data for OS for kjemoterapiarmen, sammen med de ulike parametriske framskrivningskurvene.

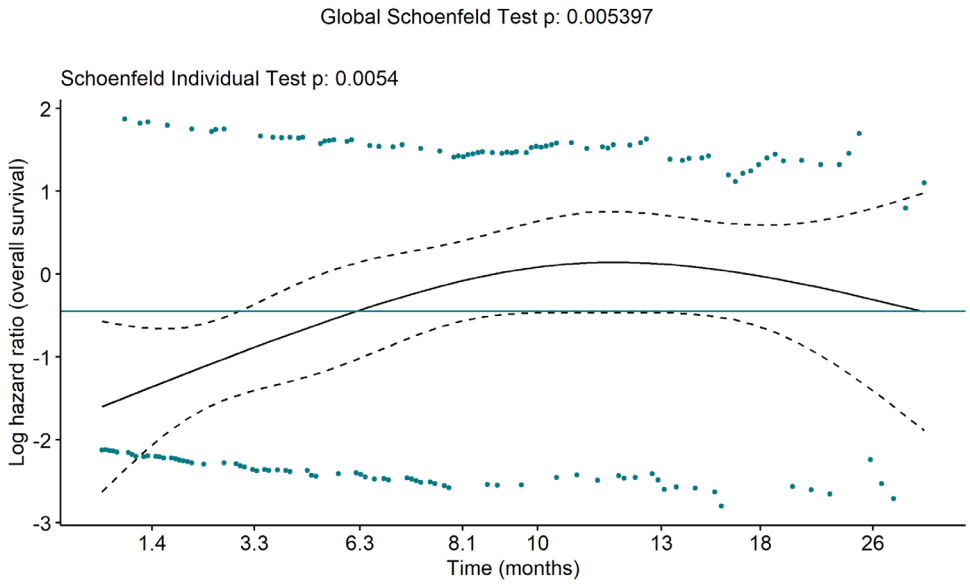
OS Erdafitinib - AIC and BIC				
Model	**AIC**	**BIC**	**Rank AIC**	**Rank BIC**
Exponential	619,40	622,31	6	6
Gamma	608,57	614,39	4	3
Generalised gamma	607,73	616,47	3	4

Gompertz	620,00	625,82	7	7
Log-Logistic	602,91	608,73	1	1
Log-Normal	606,83	612,66	2	2
Weibull (AFT)	611,59	617,42	5	5

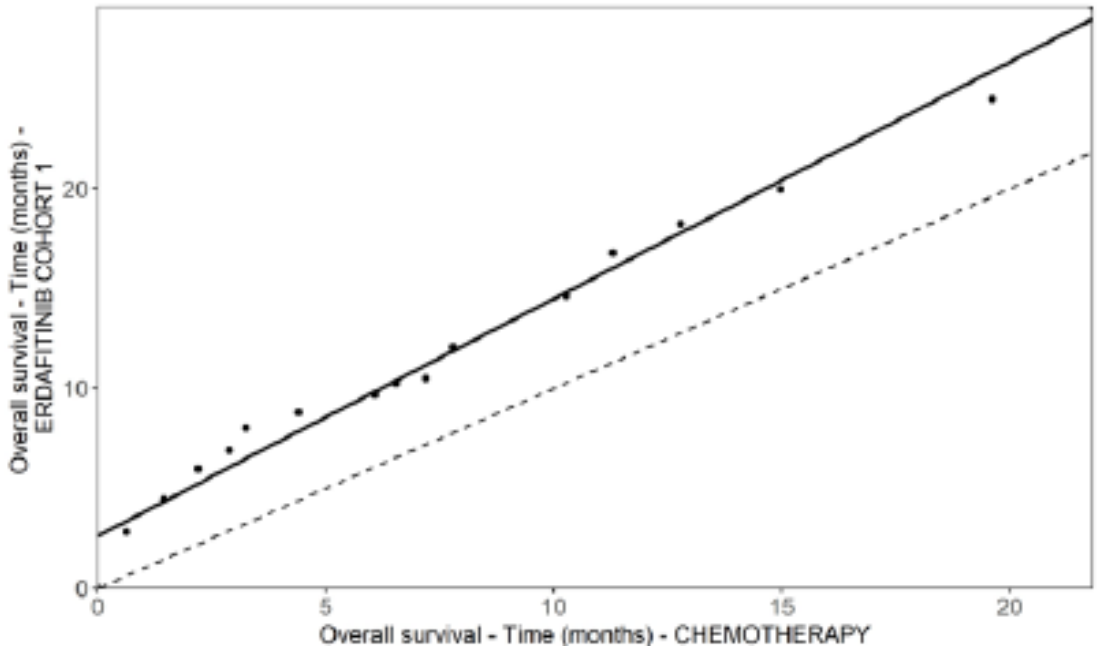


Figur A19. KM-data for OS for kjemoterapiarmen, sammen med de ulike parametriske framskrivningskurvene.

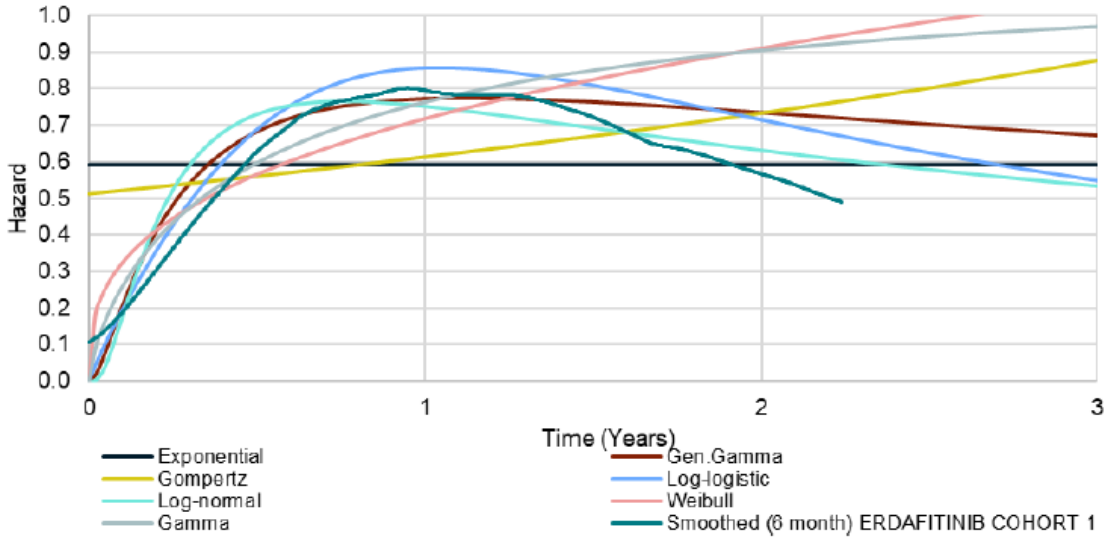
Chemo PC - AIC and BIC				
Model	**AIC**	**BIC**	**Rank AIC**	**Rank BIC**
Exponential	557,65	560,52	1	1
Gamma	559,65	565,38	5	5
Generalised gamma	559,92	568,52	6	7
Gompertz	558,96	564,69	3	3
Log-Logistic	558,93	564,67	2	2
Log-Normal	560,07	565,81	7	6
Weibull (AFT)	559,62	565,35	4	4



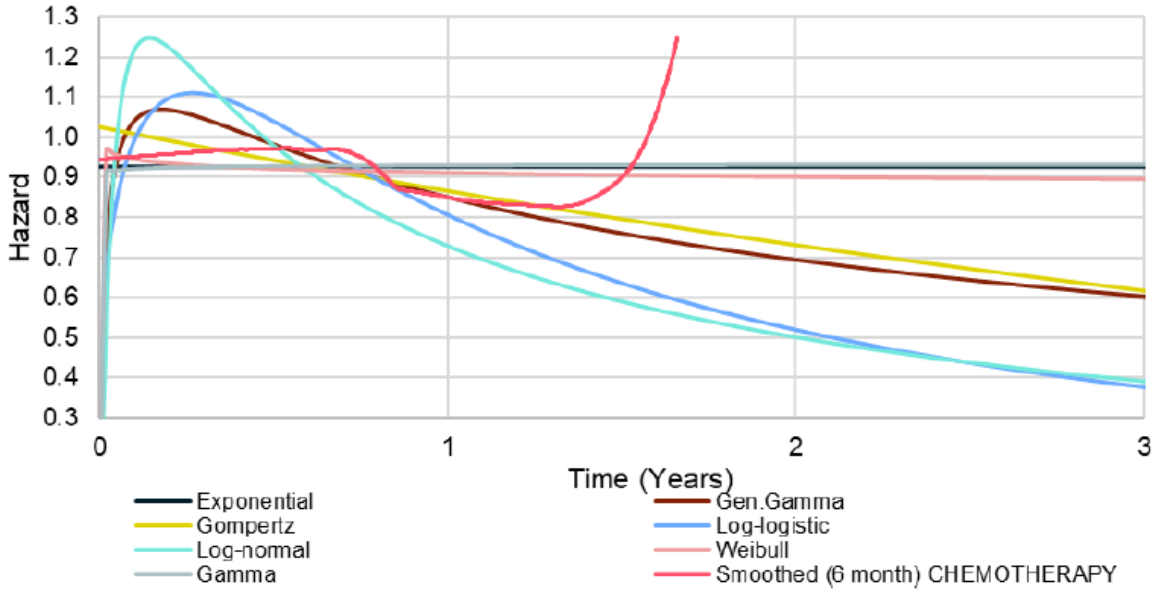
Figur A20. Schoenfeld residual plot for OS of erdafitinib vs kjemoterapi.



Figur A21. Quantile-Quantile-plot for totaloverlevelse (OS) av erdafitinib vs. kjemoterapi



Figur A22. Glattet hasardplott for OS i erdafitinibarmen i THOR-studien. Kilde: Johnson & Johnson.



Figur A23. Glattet hasardplott for OS i kjemoterapiarmen i THOR-studien. Kilde: Johnson & Johnson.

Appendiks B: Dokumentasjon av livskvalitet

Tabell 40. Generelle leveranser av dokumentasjon for livskvalitet, levert av Johnson & Johnson, sett opp mot DMPs retningslinjer/krav til klinisk dokumentasjon for livskvalitet.

Krav til dokumentasjon iht. DMPs retningslinjer	**Levert av Johnson & Johnson**
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
Håndtering av manglende data, inkludert beskrivelse av ev. mønster, forutsetninger bak og metoder for imputering, skal være redegjort for.	Ja

Tabell 41. Generelle leveranser av dokumentasjon for livskvalitet, levert av Johnson & Johnson, 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 Johnson & Johnson**
Valg av statistisk modell for livskvalitetsanalysene (f.eks. regresjonsmodell) skal være beskrevet, inkludert full modelligning med begrunnelser for valg av variabler og korrelasjonsstruktur.	Ja
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.	Ja

Tabell 42. Mønster for manglende EQ-5D-5L-data per behandlingsarm

		Erdafitinib (N=136)			Chemotherapy (N=130)		
Time point	**HRQoL population N**	**Completion N (%)**	**Expected to complete N**	**Missing N (%)**	**Completion N (%)**	**Expected to complete N**	**Missing N (%)**
	Number of patients at randomization	*Number of patients who completed (% of patients expected to complete)*	*Number of patients "at risk" at time point X*	*Number of patients for whom data is missing (% of patients at randomization)*	*Number of patients who completed (% of patients expected to complete)*	*Number of patients "at risk" at time point X*	*Number of patients for whom data is missing (% of patients at randomization)*
Cycle 1 (day 1)	266	136	126	10 (7.4)	130	106	24 (18.5)
Cycle 1 (day 14)	266	131	110	21 (16.0)	93	70	23 (24.7)
Cycle 2 (day 1)	266	128	117	11 (8.6)	82	75	7 (8.5)
Cycle 3 (day 1)	266	124	104	20 (16.1)	65	52	13 (20.0)
Cycle 4 (day 1)	266	117	98	19 (16.2)	52	44	8 (15.4)
Cycle 5 (day 1)	266	106	86	20 (18.9)	43	33	10 (23.3)
Cycle 6 (day 1)	266	96	77	19 (19.8)	38	32	6 (15.8)
Cycle 7 (day 1)	266	88	74	14 (15.9)	32	28	4 (12.5)
Cycle 8 (day 1)	266	76	59	17 (22.4)	25	21	4 (16.0)
Cycle 9 (day 1)	266	65	55	10 (15.4)	21	16	5 (23.8)
Cycle 10 (day 1)	266	54	41	13 (24.1)	17	11	6 (35.3)
Cycle 11 (day 1)	266	46	41	5 (10.9)	12	10	2 (16.7)

Cycle 12 (day 1)	266	44	38	6 (13.6)	11	7	4 (36.4)
Cycle 13 (day 1)	266	40	33	7 (17.5)	10	6	4 (40.0)
Cycle 14 (day 1)	266	36	28	8 (22.2)	7	5	2 (28.6)
Cycle 15 (day 1)	266	31	29	2 (6.5)	7	4	3 (42.9)
Cycle 16 (day 1)	266	29	26	3 (10.3)	6	4	2 (33.3)
Cycle 17 (day 1)	266	26	22	4 (15.4)	5	4	1 (20.0)
Cycle 18 (day 1)	266	23	20	3 (13.0)	4	3	1 (25.0)
Cycle 19 (day 1)	266	21	18	3 (14.3)	4	3	1 (25.0)
Cycle 20 (day 1)	266	19	18	1 (5.3)	3	1	2 (66.7)
Cycle 21 (day 1)	266	18	16	2 (11.1)	3	2	1 (33.3)
Cycle 22 (day 1)	266	16	12	4 (25.0)	3	1	2 (66.7)
Cycle 23 (day 1)	266	13	11	2 (15.4)	3	2	1 (33.3)
Cycle 24 (day 1)	266	13	13	0 (0.0)	2	1	1 (50.0)
Cycle 25 (day 1)	266	13	11	2 (15.4)	2	1	1 (50.0)
Cycle 26 (day 1)	266	12	10	2 (16.7)	2	0	2 (100.0)
Cycle 27 (day 1)	266	11	9	10 (18.2)	2	1	1 (50.0)
Cycle 28 (day 1)	266	8	7	1 (12.5)	2	1	1 (50.0)
Cycle 29 (day 1)	266	7	5	2 (28.6)	2	1	1 (50.0)
Cycle 30 (day 1)	266	5	5	0 (0.0)	2	1	1 (50.0)

Cycle 31 (day 1)	266	5	4	1 (20.0)	2	1	1 (50.0)
Cycle 32 (day 1)	266	4	4	0 (0.0)	2	1	1 (50.0)
Cycle 33 (day 1)	266	4	4	0 (0.0)	2	1	1 (50.0)
Cycle 34 (day 1)	266	4	4	0 (0.0)	2	1	1 (50.0)
Cycle 35 (day 1)	266	4	3	1 (25.0)	2	1	1 (50.0)
Cycle 36 (day 1)	266	3	3	0 (0.0)	1	0	1 (100.0)
Cycle 37 (day 1)	266	3	3	0 (0.0)	1	0	1 (100.0)
Cycle 38 (day 1)	266	3	3	0 (0.0)	1	0	1 (100.0)
Cycle 39 (day 1)	266	3	3	0 (0.0)	1	0	1 (100.0)
Cycle 40 (day 1)	266	3	2	1 (33.3)	1	0	1 (100.0)
Cycle 41 (day 1)	266	2	2	2 (67%)	1	0	1 (100.0)
Cycle 42 (day 1)	266	1	1	0 (0.0)	1	0	1 (100.0)
Cycle 43 (day 1)	266	1	1	0 (0.0)	1	0	1 (100.0)
Cycle 44 (day 1)	266	1	1	0 (0.0)	1	0	1 (100.0)
Cycle 45 (day 1)	266	1	1	0 (0.0)	1	0	1 (100.0)
Cycle 46 (day 1)	266	1	1	0 (0.0)	1	0	1 (100.0)
Cycle 47 (day 1)	266	1	1	0 (0.0)	1	0	1 (100.0)
Cycle 48 (day 1)	266	1	1	0 (0.0)	1	0	1 (100.0)
Cycle 49 (day 1)	266	1	1	0 (0.0)	1	0	1 (100.0)

Cycle 50 (day 1)	266	1	1	0 (0.0)	1	0	1 (100.0)
Cycle 51 (day 1)	266	1	1	0 (0.0)	1	0	1 (100.0)
Cycle 52 (day 1)	266	1	1	0 (0.0)	1	0	1 (100.0)
Cycle 53 (day 1)	266	1	1	0 (0.0)	1	0	1 (100.0)
Cycle 54 (day 1)	266	1	1	0 (0.0)	1	0	1 (100.0)
Cycle 55 (day 1)	266	1	1	0 (0.0)	1	0	1 (100.0)
Cycle 56 (day 1)	266	1	1	0 (0.0)	1	0	1 (100.0)
Cycle 57 (day 1)	266	1	0	1 (100.0)	1	0	1 (100.0)
Cycle 58 (day 1)	266	NA	NA	NA	1	0	1 (100.0)
Cycle 59 (day 1)	266	NA	NA	NA	58	58	1 (100.0)
Cycle 60 (day 1)	266	NA	NA	NA	52	44	1 (100.0)
End of treatment	266	54	54	0 (0.0)	58	58	0 (0.0)

Appendiks C: Alvorlighetsberegninger

DMP benytter en kvantitativ metode for å gradere alvorlighetsgrad beregnet ut ifra dagens behandling med kjemoterapi. 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 alder er hentet fra den kliniske studien (THOR C1).
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 (2022) i beregning av forventet gjenværende levetid for ulike aldre[5]. 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)[6]. 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 PA. 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 = QALYsA – PA

[5] SSB. Dødelighetstabeller, 2022 [Available from: https://www.ssb.no/befolkning/statistikker/dode.
[6] Stavem K, Augestad LA, Kristiansen IS, Rand K. General population norms for the EQ-5D-3 L in Norway: comparison of postal and web surveys. Health and quality of life outcomes. 2018;16(1):204.

Forventede gjenværende QALYs i den generelle befolkningen

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

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* (16), delt inn i aldersgruppene 19-30 (0,906), 31-40 (0,870), og 41-50 (0,846). Aldersgruppene 51-70[11] (0,811) og 71-80 (0,808) er beregnet med vektet snitt[12] av rådata fra Stavem et al[13]. 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[14]. 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).

[7] Vi har fulgt samme strategi for beregninger og ekstrapoleringer av de norske normtallene som for de tidligere brukte svenske normtallene.

[8] 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.

[9] 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.

[10] Dolan P. Modeling valuations for EuroQol health states. Medical care. 1997;35(11):1095-108.

[11] 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.

[12] I rådata er livskvalitetsvektene beregnet i 5-årsintervall; snittet er vektet etter andelen respondenter i hver aldersgruppe.

[13] Stavem- personlig kommunikasjon

[14] Janssen MF, Szende A, Cabases J, Ramos-Goni JM, Vilagut G, Konig HH. Population norms for the EQ-5D-3L: a cross-country analysis of population surveys for 20 countries. The European journal of health economics : HEPAC : health economics in prevention and care. 2019;20(2):205-16.
Konig HH, Heider D, Lehnert T, Riedel-Heller SG, Angermeyer MC, Matschinger H, et al. Health status of the advanced elderly in six European countries: results from a representative survey using EQ-5D and SF-12. Health and quality of life outcomes. 2010;8:143.
Mangen MJ, Bolkenbaas M, Huijts SM, van Werkhoven CH, Bonten MJ, de Wit GA. Quality of life in community-dwelling Dutch elderly measured by EQ-5D-3L. Health and quality of life outcomes. 2017;15(1):3.

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

Age	Expected remaining QALYs	HSUV	Age	Expected remaining QALYs	HSUV	Age	Expected remaining QALYs	HSUV
0	70,7	0.926	**36**	38,5	0.870	**72**	11,4	0.808
1	69,9	0.926	**37**	37,6	0.870	**73**	10,8	0.808
2	69,0	0.926	**38**	36,8	0.870	**74**	10,1	0.808
3	68,1	0.926	**39**	35,9	0.870	**75**	9,5	0.808
4	67,2	0.926	**40**	35,1	0.870	**76**	9,0	0.808
5	66,2	0.926	**41**	34,3	0.846	**77**	8,4	0.808
6	65,3	0.926	**42**	33,4	0.846	**78**	7,8	0.808
7	64,4	0.926	**43**	32,6	0.846	**79**	7,3	0.808
8	63,5	0.926	**44**	31,8	0.846	**80**	6,7	0.808
9	62,5	0.926	**45**	31,0	0.846	**81**	6,2	0.730
10	61,6	0.926	**46**	30,2	0.846	**82**	5,8	0.730
11	60,7	0.926	**47**	29,4	0.846	**83**	5,4	0.730
12	59,8	0.926	**48**	28,6	0.846	**84**	5,0	0.730
13	58,9	0.926	**49**	27,8	0.846	**85**	4,6	0.730
14	57,9	0.926	**50**	27,0	0.846	**86**	4,2	0.730
15	57,0	0.926	**51**	26,2	0.811	**87**	3,9	0.730
16	56,1	0.926	**52**	25,4	0.811	**88**	3,6	0.730
17	55,2	0.926	**53**	24,7	0.811	**89**	3,3	0.730
18	54,3	0.926	**54**	23,9	0.811	**90**	3,0	0.730
19	53,4	0.906	**55**	23,2	0.811	**91**	2,8	0.730
20	52,5	0.906	**56**	22,5	0.811	**92**	2,5	0.730
21	51,6	0.906	**57**	21,7	0.811	**93**	2,3	0.730
22	50,7	0.906	**58**	21,0	0.811	**94**	2,1	0.730
23	49,8	0.906	**59**	20,3	0.811	**95**	2,0	0.730
24	48,9	0.906	**60**	19,5	0.811	**96**	1,8	0.730
25	48,0	0.906	**61**	18,8	0.811	**97**	1,7	0.730
26	47,2	0.906	**62**	18,1	0.811	**98**	1,6	0.730

27	46,3	0.906	**63**	17,4	0.811	**99**	1,5	0.730
28	45,4	0.906	**64**	16,7	0.811	**100**	1,3	0.730
29	44,5	0.906	**65**	16,0	0.811	**101**	1,3	0.730
30	43,6	0.906	**66**	15,3	0.811	**102**	1,1	0.730
31	42,7	0.870	**67**	14,6	0.811	**103**	1,1	0.730
32	41,9	0.870	**68**	14,0	0.811	**104**	1,0	0.730
33	41,0	0.870	**69**	13,3	0.811	**105**	0,7	0.730
34	40,2	0.870	**70**	12,6	0.811	**106**	0,4	0.730
35	39,3	0.870	**71**	12,0	0.808			

Vedlegg 1: Kommentarer fra produsent

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