Direktoratet for medisinske produkter

Metodevurdering av enkeltlegemiddel finansiert i spesialisthelsetjenesten

Mirvetuksimabsoravtansin (Elahere)

Som monoterapi til behandling av voksne pasienter med folatreseptor-alfa (FRα)-positiv, platinaresistent høygradig serøs epitelial eggstokk-, eggleder- eller primær bukhinnekreft som har fått én til tre tidligere systemiske behandlingsregimer

ID2024_052

26.11.2025

Forord

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Noe av informasjonen i DMPs rapporter kan være taushetsbelagt etter ønske fra legemidlets rettighetshaver. DMP vurderer legemiddelfirmaets ønsker om unntak fra offentlighet og tar stilling til om opplysningene er taushetsbelagte (jf. forvaltningsloven § 13 første ledd, se her for retningslinjer). Alle metodevurderingsrapportene publiseres, og er offentlig tilgjengelig på DMPs hjemmesider (www.dmp.no).

Forenklet oppsummering

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

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

Hva er eggstokkreft? Du kan lese om eggstokkreft på helsenorge.no

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

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

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

Hva er Elahere?
Elahere er et målrettet kreftlegemiddel som kan brukes til behandling av pasienter med folatreseptor-alfa-positiv, platinaresistent høygradig serøs epitelial kreft utgående fra eggstokk, eggleder eller primær bukhinne. Elahere virker ved å binde seg til proteinet folatreseptor-alfa, som finnes på overflaten av enkelte kreftceller. Når det binder seg til kreftcellene, tas det opp av cellen, hvor en cellegift frigjøres. Denne cellegiften ødelegger strukturer som kreftcellen trenger for å dele seg, og fører til at cellen dør.

Elahere gis som infusjon (drypp i en blodåre) på sykehus én gang hver tredje uke. Behandlingen fortsetter så lenge den virker og tåles av pasienten.

Hvor alvorlig er sykdommen?
Pasienter med platinaresistent eggstokkreft (kreft med utgangspunkt i eggstokk, eggleder eller bukhinne) lever kortere og har en dårligere livskvalitet sammenlignet med den generelle befolkningen i Norge.

Eggstokkreft er en alvorlig sykdom som ofte oppdages sent fordi symptomene er diffuse og ukarakteristiske. Vanlige symptomer inkluderer ukarakteristiske mageplager som kvalme og magesmerter, trykkfølelse, voksende mageområde, endret avførings- eller vannlatingsmønster, redusert allmenntilstand med slapphet og vekttap, samt blødning fra skjeden. Disse symptomene kan påvirke livskvaliteten betydelig, med både fysiske plager og psykisk belastning.

Pasienter med platinaresistent eggstokkreft har ofte en alvorlig prognose. Platinaresistens betyr at sykdommen kommer tilbake eller forverrer seg innen seks måneder etter avsluttet platinabasert cellegift. Dette gjør at standardbehandlingen ikke lenger virker godt, og behandlingsmulighetene blir færre. Hvis sykdommen oppdages i et avansert stadium er femårs overlevelse lav, omkring 37 %.

[1] På fagspråket heter det «kvalitetsjustert leveår»

Hvem kan få behandling med Elahere hvis legemidlet innføres i norske sykehus?

Denne metodevurderingen gjelder voksne:

- Med platinaresistent høygradig serøs epitelial kreft utgående fra eggstokk, eggleder eller primær bukhinne, med
- folatreseptor-alfa ekspresjon på 75 % eller høyere, og
- som har fått én til tre tidligere systemiske behandlingsregimer for sykdommen.

Dette utgjør omtrent 35 pasienter i året i Norge.

Hvordan er nytten av Elahere undersøkt?

Den generelle nytten av, og risikoen ved, behandling med Elahere er undersøkt i kliniske studier. For at behandlingen skal være aktuell, må svulsten ha høy folatreseptor-alfa-positivitet (over 75 % av tumorcellene med ≥2+ intensitet). I hovedstudien ble pasientene tilfeldig valgt ut til å få behandling enten med Elahere eller med kjemoterapi. Etter en median oppfølgingstid på 11,2 måneder for progresjonsfri overlevelse (PFS) og 13,1 måneder for totaloverlevelse (OS), ble det gjort analyser for å sammenligne effekten av de to behandlingsalternativene. I typiske tilfeller (median) levde pasientene som fikk behandling med Elahere i 5,6 måneder uten tilbakefall, mot 4,0 måneder for de som fikk kjemoterapi. Overlevelsestid uten tilbakefall sier ikke nødvendigvis noe om hvor lenge pasienten totalt sett lever, men den kliniske studien indikerer at behandlingen også kan forlenge totaloverlevelsen med 3,5 måneder sammenlignet med kjemoterapi.

Legemiddelfirmaet AbbVie har laget en modell for å beregne hvordan behandling med Elahere påvirker sykdommen og livskvaliteten til personer med platinaresistent høygradig serøs epitelial eggstokk-, eggleder- eller bukhinnekreft med høy folatreseptor-alfa-positivitet. Modellen prøver å forutsi hva slags nytte behandlingen har så lenge pasientene lever.

DMPs vurdering av dokumentasjonen

Det er en styrke at sammenligningsgrunnlaget i hovedstudien for Elahere var kjemoterapi. I dag behandles aktuelle pasienter i Norge med kjemoterapi av typen paklitaksel, pegylert liposomal doksorubicin (PLD), gemcitabin og topotekan. Derfor er dette sammenligningsgrunnlaget når vi skal vurdere nytten av Elahere for norske pasienter.

DMP har vurdert den kliniske dokumentasjonen og beregningsmodellen som legemiddelfirmaet har levert. Dokumentasjonen er egnet for metodevurderingen. Samtidig ser DMP noen utfordringer med å vurdere den langsiktige nytten av Elahere for norske pasienter. Dette skyldes flere faktorer:

- Metodologiske svakheter ved den kliniske studien svekker påliteligheten til effektestimatet. Hovedresultatet fra studien oppgis som tid til sykdomsprogresjon (PFS) eller død. Sykdomsprogresjon ble i dette tilfellet vurdert av ublindede utprøvere (de visste hvilken behandling pasient fikk i studien), noe som kan ha ført til skjevheter i resultatene. En tilleggsanalyse viste at det var dårlig samsvar mellom ublindede utprøveres vurdering av sykdomsprogresjon og vurdering gjort av en blindet komite. Dette gjør at vi ikke vet helt om vi kan stole på effektstørrelsen for PFS rapportert i studien.

- Pasientene i studien var yngre enn det som er typisk i norsk praksis, noe som kan påvirke både toleranse for behandling og resultatene.

DMP har fått hjelp fra medisinske fageksperter i Norge til å vurdere hva som kan være sannsynlige effekter av Elahere på lang sikt.

Hva koster behandling med Elahere?

Det koster om lag 254 000 kroner, inkludert merverdiavgift, for en måneds legemiddelbehandling med Elahere. Behandlingen gis så lenge den virker og tåles av pasienten. Beregningsmodellen inkluderer også kostnader knyttet til oppfølging hos spesialist, CT-bilder, håndtering av bivirkninger, administrasjon av legemidler til infusjon, premedisinering og påfølgende behandling, og annen støttebehandling, slik som blodtransfusjoner, G-CSF og sykehusinnleggelser. Trolig vil kostnadene til slik støttebehandling bli ganske lik for pasienter som får Elahere og pasienter som mottar dagens standardbehandling.

Det foreligger rabatterte priser for flere av legemidlene som inngår i analysen. Rabattene er unntatt offentlighet etter ønske fra legemiddelfirmaene. Merkostnad for Elahere sammenliknet med utprøvervalgt kjemoterapi med disse konfidensielle prisene vil komme frem i et separat dokument som oversendes til aktører med tjenstlig behov for denne informasjonen.

Hva er forholdet mellom nytte og kostnad?

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

Dokumentasjonen tyder på at pasienter som behandles med Elahere lever litt lengre med bedre livskvalitet enn pasienter som får kjemoterapi. Elahere gis også sjeldnere enn flere kjemoterapier som brukes til behandling av platinaresistent eggstokkreft, noe som kan være praktisk for pasienten. Samtidig er det midlere og mer håndterbare bivirkninger av Elahere enn av kjemoterapi.

Vi har beregnet at kostnaden for et «godt leveår» ved behandling med Elahere, vil være rundt 4,2 millioner kroner. Beregningene viser at Elahere kan gi 0,3 «gode leveår» sammenlignet med kjemoterapi.

Hvem avgjør om Elahere skal tas i bruk?

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

[2] På fagspråket heter det «kvalitetsjustert leveår»

Sammendrag

Metode

Metodevurdering av legemiddelet Elahere (mirvetuksimabsoravtansin). 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 mirvetuksimabsoravtansin 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 AbbVie. De regionale helseforetakene har oppnevnt to medisinske fageksperter til oppdraget om metodevurdering. Disse har bistått DMP med avklaringer rundt dagens behandling for pasientgruppen, forventet plassering av mirvetuksimabsoravtansin i behandlingsalgoritmen, pasientanslag, diagnostikk og overførbarhet av studiedata til norsk pasientpopulasjon.

Oversikt over metodevurderingen	
Bestilling	**ID2024_052 og full bestillingsordlyd*:*** En metodevurdering, med en helseøkonomisk analyse (kostnad-nytte-analyse), basert på innsendt dokumentasjon fra leverandør, gjennomføres ved Direktoratet for medisinske produkter for mirvetuksimabsoravtansin (Elahere) som monoterapi til behandling av voksne med folatreseptor-alfa (FRα)-positiv, platinaresistent høygradig serøs epitelial eggstokk-, eggleder- eller primær bukhinnekreft som har fått én til tre tidligere systemiske behandlingsregimer. Et tilhørende prisnotat utarbeides av Sykehusinnkjøp HF. Leverandør bes om å levere dokumentasjon til det nordiske samarbeidet JNHB (Joint Nordic HTA-Bodies).
Legemiddelfirma	AbbVie
Preparat	Elahere
Virkestoff	Mirvetuksimabsoravtansin
ATC-kode	L01FX26
Aktuell indikasjon	Som monoterapi til behandling av voksne pasienter med folatreseptor-alfa (FRα)-positiv, platinaresistent høygradig serøs epitelial eggstokk-, eggleder- eller primær bukhinnekreft som har fått én til tre tidligere systemiske behandlingsregimer.
Virkningsmekanisme	Mirvetuksimabsoravtansin er et målrettet kreftlegemiddel som består av et antistoff koblet til en cellegift. Antistoffet er laget for å gjenkjenne og binde seg til et protein som heter folatreseptor-alfa (FRα), som finnes på overflaten av enkelte kreftceller. Når legemiddelet binder seg til kreftcellen, blir den tatt opp i cellen. Inne i cellen frigjøres cellegiften DM4 (soravtansin). DM4 ødelegger mikrotubuli, som er strukturer cellen trenger for å kunne dele seg. Når disse ødelegges, stanser celledelingen opp, og cellen dør på en kontrollert måte, en prosess som kalles apoptose.
Dosering	Den anbefalte dosen av mirvetuksimabsoravtansin er 6 mg/kg justert ideell kroppsvekt (AIBW[3]) administrert én gang hver tredje uke (21-dagers syklus). Legemidlet gis som en intravenøs infusjon. Behandlingen fortsetter inntil sykdomsprogresjon eller uakseptabel toksisitet.

[3] AIBW: Total dose av ELAHERE beregnes basert på hver pasients AIBW etter følgende formel: Kvinner IBW (Ideell kroppsvekt [kg]) = 0,9*høyde [cm] – 92 AIBW = IBW [kg] + 0,4*(faktisk vekt [kg] – IBW)

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.
Kommentar	Leverandør har valgt å ikke levere dokumentasjon til det nordiske samarbeidet JNHB (Joint Nordic HTA-Bodies).

Sykdom

Epitelial ovarialcancer i 2.–4. linje	
Om sykdommen	Epitelial ovarialcancer er en ondartet svulst som utgår fra epitel i eggstokk, eggleder eller bukhinne, og høygradig serøst karsinom (HGSC) er den vanligste undergruppen. Sykdommen diagnostiseres ofte i avansert stadium og har høy risiko for tilbakefall. Fem års relativ overlevelse for kvinner diagnostisert med ovarialcancer i Norge i er 49,8 %. Majoriteten av HGSC oppstår i den distale delen av eggleder. Ved tilbakefall etter platinabasert kjemoterapi innen seks måneder regnes sykdommen som platinaresistent, med begrensede behandlingsalternativer.
Pasientgrunnlag i Norge	I Norge diagnostiseres årlig rundt 500–540 kvinner med epitelial ovarialcancer, hvorav ca. 65 % har HGSC (1). Det er usikkert hvor stor andel som utvikler platinaresistent sykdom med FRα-ekspresjon. De medisinske fagekspertene anslår at færre enn 50 pasienter i den aktuelle populasjonen har FRα-ekspresjon på 75 % eller høyere.
Behandling i norsk klinisk praksis	Ved platinaresistent sykdom benyttes ikke-platinabaserte enkeltlegemidler som PLD, gemcitabin, ukentlig paklitaksel eller topotekan. Behandlingen gis i andre eller senere behandlingslinjer.

Helseøkonomisk analyse

Beskrivelse av den helseøkonomiske analysen DMP har lagt til grunn	
Populasjon	Voksne pasienter med FRα-positiv, platinaresistent høygradig serøs epitelial eggstokk-, eggleder- eller primær bukhinnekreft som har fått én til tre tidligere systemiske behandlingsregimer.
Intervensjon	Mirvetuksimabsoravtansin
Komparator	Utprøvervalgt kjemoterapi (ICC; paklitaksel, PLD, gemcitabin, topotekan)
Utfall	QALYs, leveår, ressursbruk
Hovedkilde til effektdata	MIRASOL. Randomisert, kontrollert, åpen (ikke-blindet), multisenter fase 3 studie
Analyseperspektiv	Utvidet helsetjenesteperspektiv
Tidshorisont	Livstid, tilsvarende 10 år

DMP har vurdert innsendt helseøkonomisk analyse fra AbbVie 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.

	Mirvetuksimabsoravtansin	ICC	Differanse
Totale kostnader (NOK)	1 597 376	338 290	1 259 086
Totale QALYs Totale leveår	1,172 1,747	0,869 1,309	0,303 0,438
Merkostnad (NOK) per vunnet QALY Merkostnad (NOK) per vunnet leveår	-	-	**4 156 635** **2 872 593**

DMPs hovedanalyse er basert på et vektet gjennomsnitt av to analyser som bruker ulike funksjoner for framskrivning av totaloverlevelse i mirvetuksimabsoravtansin-armen (Abbvies foretrukne valg, gamma funksjon, og Weibull funksjon). Nyttegevinsten i de to analysene enkeltvis er 0,311 QALY og 0,295 QALY.

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

DMPs vurdering av nytte:
Effekt og sikkerhet av mirvetuksimabsoravtansin er dokumentert i den randomiserte, kontrollerte, åpne (ikke-blindet), multisenter fase 3 studien MIRASOL (2). Totalt ble 453 pasienter med FRα-positiv, platinaresistent høygradig serøs epitelial eggstokkreft, eggleder- eller bukhinnekreft randomisert til behandling med mirvetuksimabsoravtansin eller utprøvervalgt kjemoterapi (paklitaksel, pegylert liposomal doksorubicin (PLD) og topotekan). Basert på datakuttet fra september 2024, viste MIRASOL-studien at mirvetuksimabsoravtansin gir en signifikant lengre progresjonsfri overlevelse (PFS) og total overlevelse (OS) sammenlignet med utprøvervalgt kjemoterapi.

Median utprøvervurdert PFS (PFS-INV) i intervensjonsarmen med mirvetuksimabsoravtansin var forlenget med 1,61 måneder sammenlignet med komparatorarmen (median PFS 5,59 måneder [95 % KI: 4,34–5,88] vs. 3,98 måneder [95 % KI: 2,86–4,47]). Behandlingen i intervensjonsarmen reduserte risikoen for progresjon eller død med 37 % (HR: 0,63; p<0,0001).

Median OS i intervensjonsarmen var forlenget med 3,51 måneder sammenlignet med komparatorarmen (median OS 16,85 måneder [95 % KI: 14,36–19,78] vs. 13,34 måneder [95 % KI: 11,37–15,15]). Behandlingen reduserte risikoen for død med 32 % (HR=0,68 [95 % KI: 0,54–0,84], p=0,0004).

DMP vurderer at ITT-populasjonen i MIRASOL-studien i hovedsak er representativ for norsk klinisk praksis, med relevante inklusjons- og eksklusjonskriterier. De rekrutterte medisinske fagekspertene påpeker imidlertid at pasientene i studien er noe yngre enn de som typisk behandles i Norge, noe som kan påvirke behandlingsrespons og toleranse.

Kjemoterapiarmen i MIRASOL-studien inkluderte paklitaksel, PLD og topotekan, mens gemcitabin ikke var inkludert. I den helseøkonomiske modellen har DMP imidlertid valgt å inkludere både topotekan og gemcitabin, basert på fagekspertenes innspill om norsk klinisk praksis og vurdering av sidestilt effekt.

I DMPs hovedanalyse estimeres det at pasienter som behandles med mirvetuksimabsoravtansin i gjennomsnitt får 0,3 flere kvalitetsjusterte leveår (QALY) sammenlignet med pasienter behandlet med

kjemoterapi. Helsegevinsten er samlet sett et resultat av både forlenget PFS og OS, hvor bidraget vurderes å være omtrent likt fordelt (ca. 50:50).

Sikkerhetsprofilen til mirvetuksimabsoravtansin vurderes som gunstig sammenlignet med kjemoterapi. Mens kjemoterapi medførte høyere forekomst av bivirkninger som anemi, trombocytopeni og infeksjoner, var de vanligste bivirkningene ved mirvetuksimabsoravtansin relatert til øynene (tåkesyn, keratopati, tørre øyne) og nervesystemet (perifer nevropati). Det ble rapportert færre alvorlige bivirkninger i mirvetuksimabsoravtansin-armen (24 % vs. 33 % for kjemoterapi), men enkelte bivirkninger, som pleuraeffusjon og pneumonitt, forekom hyppigere ved mirvetuksimabsoravtansin.

DMPs vurdering av ressursbruk:

Legemiddelkostnaden for en måneds behandling med mirvetuksimabsoravtansin er om lag 203 000 NOK, basert på maksimal AUP uten mva. I den helseøkonomiske analysen er det også inkludert kostnader forbundet med premedisinering, påfølgende behandling, administrasjon av legemidler, uønskede hendelser, helsestadier i den helseøkonomiske modellen, monitorering og oppfølgning. Gjennomsnittlig totalkostnad for et behandlingsløp med mirvetuksimabsoravtansin er ca. 1,6 millioner NOK per pasient (diskontert). Dette er 1,3 millioner NOK mer per pasient sammenlignet med totalkostnadene estimert for behandling med utprøvervalgt kjemoterapi.

DMP har estimert at merkostnad for mirvetuksimabsoravtansin sammenliknet med utprøvervalgt kjemoterapi basert på maksimal AUP uten mva. for alle legemidler som inngår i analysen er 4,2 millioner NOK per vunnet kvalitetsjusterte leveår (QALY) og 2,9 millioner NOK per vunnet leveår.

DMPs vurdering av alvorlighet:

Alvorlighetsgraden kan påvirke om kostnadene vurderes å stå i rimelig forhold til nytten av behandlingen. DMP har estimert at pasienter med FRα-positiv, platinaresistent HGSC eggstokk, eggleder- eller primær bukhinnekreft behandlet med kjemoterapi har et absolutt prognosetap (APT) på ca. 17,8 QALY i hovedanalysen med startalder 62,8 år (MIRASOL), og 14,1 QALY i scenarioanalysen med startalder 68 år (antatt i norsk klinisk praksis). Sistnevnte APT anses å være mest relevant for beslutning om innføring av mirvetuksimabsoravtansin i Norge.

DMPs vurdering av budsjettvirkninger:

DMP har estimert at budsjettvirkningen for sykehusene ved å ta i bruk mirvetuksimabsoravtansin ved behandling av FRα-positiv, platinaresistent HGSC eggstokk, eggleder- eller primær bukhinnekreft vil være om lag 56 millioner NOK i det femte budsjettåret. Det er lagt til grunn at 35 nye pasienter vil starte på behandling hvert år, og at 40 pasienter vil behandles med mirvetuksimabsoravtansin i det femte budsjettåret. Beregningene er basert på maksimal AUP med mva. for alle legemidler som inngår i analysen. Budsjettberegningene er usikre og forenklede.

DMPs vurdering av usikkerhet:

MIRASOL er egnet som dokumentasjonsgrunnlag for en metodevurdering, med direkte sammenligning av mirvetuksimabsoravtansin og relevante komparatorer samt modne data for INV-PFS og ganske modne for OS med 71,4 % og 78,3 % dødsfall i henholdsvis intervensjons- og komparatorarmen. Dette reduserer usikkerheten i estimatet for relativ effekt i studieperioden. Bruken av INV-PFS som primært utfallsmål kan imidlertid introdusere betydelig usikkerhet i estimatet for relativ effekt, grunnet risiko for deteksjonsbias, lavt samsvar med BICR-vurderinger og informativ sensurering. Disse metodologiske svakhetene svekker påliteligheten av effektestimatet. I tillegg førte den åpne studiedesignen til en høyere frafallsrate i komparatorarmen sammenlignet med intervensjonsarmen. Dette kan ha gitt noe usikkerhet i den relative effektstørrelsen både for INV_PFS og OS, og det er uklart hvordan denne usikkerheten kan påvirke IKER.

Det foreligger også noe usikkerhet knyttet til framskrivning av overlevelse utover studieperioden, og overførbarheten til norsk klinisk praksis. For å håndtere dette har DMP gjort en vekting (50:50) av to ulike scenarioer for framskrivning.

IKER er sensitiv for endringer i AIBW[4]. Dosering basert på AIBW som er beregnet for gjennomsnittlig høyde og vekt i Norge gir høyere kostnader og IKER enn dosering basert på AIBW i MIRASOL. De rekrutterte medisinske fagekspertene har spilt inn at individuell dosering sannsynligvis vil bli brukt i norsk klinisk praksis. DMP vurderer at selv om det er usikkerhet knyttet til den enkelte pasients AIBW i norsk klinisk praksis, er det liten usikkerhet knyttet til at gjennomsnittlig høyde i den norske pasientpopulasjonen er høyere enn i MIRASOL (160,8 cm). DMP har hovedsakelig justert høyden som ligger til grunn for beregning av dose (167,3 cm), og vekten DMP har lagt til grunn ikke er veldig ulik vekten i MIRASOL. Verdiene DMP har lagt til grunn indikerer en lavere BMI enn gjennomsnittsverdiene i MIRASOL gjør. En scenarioanalyse med gjennomsnittlig vekt og høyde fra en annen kilde viser at IKER er svært sensitiv for relativt små endringer i disse parameterne. Påvirkningen på IKER er imidlertid mindre ved prisnivået av Elahere som anses som nødvendig for innføring.

Innføring av mirvetuksimabsoravtansin krever FRα-testing, som i dag ikke er en del av standard praksis i Norge ved høygradig serøs epitelial eggstokkreft.

[4] AIBW: Total dose av ELAHERE beregnes basert på hver pasients AIBW etter følgende formel: Kvinner IBW (Ideell kroppsvekt [kg]) = 0,9*høyde [cm] – 92 AIBW = IBW [kg] + 0,4*(faktisk vekt [kg] – IBW)

Innholdsfortegnelse

Forord **2**

Forenklet oppsummering **4**

Sammendrag **7**

Metode 7

Sykdom 8

Helseøkonomisk analyse 8

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

Innholdsfortegnelse **12**

Liste over tabeller **15**

Liste over figurer **17**

Logg **18**

Forkortelser **20**

1. Bakgrunn **21**

1.1 Oversikt over oppdraget 21

1.1.1 Intervensjon 21

1.1.2 Oppdragsramme 21

1.2 Epitelial ovarialcancer inkludert FRα-positiv, platinaresistent høygradig serøs epitelial eggstokk, eggleder- eller primær bukhinnekreft 22

1.3 Diagnostikk av FRα-positiv, platinaresistent høygradig serøs epitelial ovarialcancer i norsk klinisk praksis 23

1.4 Behandling av FRα-positiv, platinaresistent høygradig serøs epitelial kreft i norsk klinisk praksis 23

1.5 Forventet plassering av mirvetuksimabsoravtansin i behandlingsalgoritmen 24

2. Klinisk evidensgrunnlag **25**

2.1 Identifikasjon av relevante kliniske studier 25

2.2 Oversikt over relevante, innsendte studier 25

3. Analysemetode og PICO **27**

3.1 Problemstilling 27

3.2 Helseøkonomisk modell 27

3.3 Pasientpopulasjon 29

3.3.1 Innsendt klinisk dokumentasjon 29

3.3.2 Innsendt helseøkonomisk modell 32

3.3.3 Norsk klinisk praksis 33

3.3.4 DMPs vurdering 33

3.4 Intervensjon 36

3.4.1 Innsendt dokumentasjon sett i sammenheng med norsk klinisk praksis. 36

3.4.2 Implementering av intervensjon i den helseøkonomiske modellen 37
3.4.3 DMPs vurdering 37
3.5 Komparator 38
3.5.1 Innsendt dokumentasjon sett i sammenheng med norsk klinisk praksis 38
3.5.2 Implementering av komparator(er) i den helseøkonomiske modellen 40
3.5.3 DMPs vurdering 42
3.6 Kliniske utfallsmål 43
3.6.1 Relativ effekt 43
3.6.2 Uønskede medisinske hendelser 52
3.6.3 Livskvalitet 54
3.7 Ressursbruk, kostnader og øvrige input i helseøkonomisk modell 60
3.7.1 Legemiddelkostnader for intervensjon og komparator 60
3.7.2 Andre relevante legemiddelkostnader 63
3.7.3 Administrasjonskostnader 66
3.7.4 Kostnader ved uønskede hendelser 67
3.7.5 Kostnader forbundet med helsestadier i helseøkonomiske modell 70
3.7.6 Monitorering og oppfølging 72
3.7.7 Øvrige kostnader 74
4. Analyseresultater 76
4.1 Kostnad-per-QALY analyse 76
4.1.1 Firmaets grunnanalyse 76
4.1.2 DMPs hovedanalyse 76
4.1.3 Analyser av usikkerhet 80
4.2 Alvorlighetsgrad og prognosetap 82
4.3 DMPs vurdering av analyseresultater 83
5. Budsjettberegninger 84
5.1 Estimat av antall pasienter aktuell for behandling med Elahere ved FRα-positiv, platinaresistent høygradig serøs epitelial eggstokk, eggleder- eller primær bukhinnekreft i Norge 84
5.2 Estimat av legemiddelkostnad per pasient 84
5.3 Budsjettkonsekvenser 85
5.3.1 Budsjettkonsekvenser for spesialisthelsetjenestens legemiddelbudsjett 85
5.3.2 Budsjettkonsekvenser for spesialisthelsetjenesten 85
Referanser 87
Appendiks 1: Relevante støtte studie for mirvetuksimabsoravtansin 0
Appendiks 2: Undersøkelser av parametrisk kurvetilpasning 1
Appendiks 3: Dokumentasjon av livskvalitet 8
Appendiks 4: Kostnader 10
Appendiks 5: Alvorlighetsberegninger 12
Vedlegg 1: Innspill fra medisinske fageksperter rekruttert til oppdraget 15

Vedlegg 2: Kommentarer fra produsent 16

Liste over tabeller

Tabell 1. Intervensjonen denne metodevurderingen gjelder 21
Tabell 2. Oppdragsrammen for metodevurderingen 22
Tabell 3. Oversikt over innsendte studier relevante for metodevurderingen (2). 25
Tabell 4. Hovedtrekk ved den helseøkonomiske modellen. 28
Tabell 5. Demografiske baseline pasientkarakteristikker i MIRASOL (ITT-populasjonen). Data som fremgår i tabellen finnes i innsendt dokumentasjon og EMAs vurderingsrapport (7). 30
Tabell 6. Sykdomskarakteristika, tidligere behandling og genmutasjoner i MIRASOL (ITT-populasjonen) (7). 31
Tabell 7. Pasientkarakteristika som inngår som variabler i den helseøkonomiske modellen. 32
Tabell 8. Pasientkarakteristika som inngår som variabler i den helseøkonomiske modellen, sammenligning mellom innsendt modell, norsk klinisk praksis og DMPs analyse. Oppgitte tall er gjennomsnitt. 35
Tabell 9. Karakteristikker ved intervensjon (Kilde: innsendt dokumentasjon, EPAR, preparatomtale (6, 7)). 36
Tabell 10. Framskrivning av DoT for mirvetuksimabsoravtansin i AbbVie sin grunnanalyse (kilde: innsendt dokumentasjon). 37
Tabell 11. Karakteristikker ved komparator(er) (Kilde: innsendt dokumentasjon, EPAR, preparatomtaler og metodebok (7, 11-14)) 39
Tabell 12. Framskrivning av progresjonsfri overlevelse i AbbVie sin grunnanalyse (kilde: innsendt dokumentasjon). 44
Tabell 13. Framskrivning av totaloverlevelse i AbbVie sin grunnanalyse (kilde: innsendt dokumentasjon).. 47
Tabell 14. Behandlingsrelaterte uønskede hendelser av grad 3-4 som fant sted hos ≥ 5 % av pasientene i MIRASOL. Oppgitte tall er gjennomsnittlig antall hendelser per pasient. (Datakutt 27-09-2024). 53
Tabell 15. Manglende observasjoner av EQ-5D-5L hos alle pasienter i MIRASOL. 55
Tabell 16. Nyttevekter målt ved EQ-5D-5L og norsk tariff fra 2025 (Garratt et al.) ved ulike tidspunkter i MIRASOL. 56
Tabell 17. Behandlingsspesifikke EQ-5D tid-til-død nyttevekter som inngår i AbbVies grunnanalyse (estimert ved LMM og basert på norske verditariffer). 57
Tabell 18. Antall pasienter og observasjoner av EQ-5D utfra tid til død. 58
Tabell 19. Nyttetap som følge av uønskede hendelser. 58
Tabell 20. Progresjonsbaserte EQ-5D nyttevekter som ligger til grunn i DMPs hovedanalyse (estimert ved LMM og basert på britiske verditariffer). 60
Tabell 21. Antall pasienter og observasjoner av EQ-5D utfra helsestadium. 60
Tabell 22. Legemiddelkostnader for intervensjon og komparator i den helseøkonomiske analysen. Priser med maksimal AUP uten mva. 61
Tabell 23. Kostnader til premedikasjon (kilde: studieprotokoll for MIRASOL og preparatomtale for paklitaksel, priser fra Legemiddelsøk). 64
Tabell 24. Kostnader relatert til påfølgende behandling (kilde: innsendt dokumentasjon). 64
Tabell 25. Engangskostnad for påfølgende behandling per behandlingsarm (kilde: innsendt dokumentasjon, antakelser.) 65
Tabell 26. Kostnader til premedikasjon (kilde: metodeboken, preparatomtalen for paklitaksel, priser fra Legemiddelsøk) 66
Tabell 27. Engangskostnad for påfølgende behandling per behandlingsarm (kilde: medisinske fageksperter, beregnet i helseøkonomisk modell) 66
Tabell 28. Kostnader relatert til administrasjon av legemidler (kilde: innsendt dokumentasjon). 67
Tabell 29. Kostnader relatert til administrasjon av legemidler (kilde: DMP (Enhetskostnadsdatabasen) 67
Tabell 30. Totale kostnader relatert til uønskede behandlingsrelaterte hendelser, per pasient, i de to behandlingsarmene (kilde: innsendt dokumentasjon) 68

Tabell 31. Legemidler til oppfølging og monitorering av øyebivirkninger 68
Tabell 32. Komponenter som inngår i beregning av kostnader relatert til øyebivirkninger. 69
Tabell 33. Legemidler til oppfølging og monitorering av øyebivirkninger 69
Tabell 34. Komponenter som inngår i beregning av kostnader relatert til øyebivirkninger. 70
Tabell 35. Kostnader relatert til helsestadier, per pasient, i de to behandlingsarmene (kilde: innsendt dokumentasjon) 71
Tabell 36. Kostnader relatert til helsestadier, per pasient, i de to behandlingsarmene (kilde: innsendt dokumentasjon) 71
Tabell 37. Frekvens av sykehusinnleggelse i MIRASOL 72
Tabell 38. Totale kostnader relatert til sykehusinnleggelser, per pasient, i de to behandlingsarmene (kilde: DMP (enhetskostandsdatabasen). 72
Tabell 39. Frekvens av blodtransfusjon i MIRASOL 73
Tabell 40. Totale kostnader relatert til blodtransfusjon, per pasient, i de to behandlingsarmene (26). 73
Tabell 41. Frekvens av G-CSF-administrasjon i MIRASOL. 73
Tabell 42. Totale kostnader relatert til G-CSF, per pasient, i de to behandlingsarmene (kilde: Legemiddelsøk) 73
Tabell 43. Totale kostnader relatert til sykehusinnleggelser, per pasient, i de to behandlingsarmene (kilde: DMP (enhetskostandsdatabasen). 74
Tabell 44. Kostnader relatert til testing, i mirvetuksimabsoravtansin-armen (kilde: innsendt dokumentasjon) 74
Tabell 45. Kostnader relatert til testing, i mirvetuksimabsoravtansin-armen (kilde: innsendt dokumentasjon) 75
Tabell 46. Kostnad per vunnet kvalitetsjusterte leveår (QALY) og per vunnet leveår i firmaets grunnanalyse. Basert på maksimal AUP uten mva. Per pasient. Diskonterte tall. 76
Tabell 47. Enkeltvis virkning på IKER av endringene DMP gjør i AbbVie sin grunnanalyse, og som inngår i DMPs hovedanalyse. Basert på maksimal AUP uten mva. Per pasient. Diskonterte tall. 78
Tabell 48. Endringene DMP gjør av legemiddelkostnader og enhetskostnader i AbbVie sin grunnanalyse, og som inngår i DMPs hovedanalyse. Basert på maksimal AUP uten mva. 79
Tabell 49. Kostnad per vunnet kvalitetsjusterte leveår (QALY) og vunne leveår i DMPs analyse med gamma. Basert på maksimal AUP uten mva. Per pasient. Diskonterte tall. 79
Tabell 50. Kostnad per vunnet kvalitetsjusterte leveår (QALY) og vunne leveår i DMPs analyse med Weibull. Basert på maksimal AUP uten mva. Per pasient. Diskonterte tall. 80
Tabell 51. Kostnad per vunnet kvalitetsjusterte leveår (QALY) og vunne leveår i **DMPs hovedanalyse**. Basert på maksimal AUP uten mva. Per pasient. Diskonterte tall. 80
Tabell 52: Enveis sensitivitetsanalyser på DMPs hovedanalyse basert på maksimal AUP uten mva. 81
Tabell 53: Scenarioanalyser på DMPs hovedanalyse basert på maksimal AUP uten mva. 81
Tabell 54. DMPs beregning av absolutt prognosetap (APT) i hovedanalysen. 82
Tabell 55. DMPs beregning av absolutt prognosetap (APT) i scenario 1. 83
Tabell 56. Antall nye pasienter de første fem årene lagt til grunn i DMPs budsjettberegninger. 84
Tabell 57. Gjennomsnittlige legemiddelutgifter per pasient, per år etter behandlingsoppstart, for Elahere og ICC. Maksimal AUP. inkl. mva. Udiskontert. 85
Tabell 58. Forventet budsjettvirkning på spesialisthelsetjenestens legemiddelbudsjett av Elahere til behandling av FRα -positiv, platinaresistent HGSC eggstokk, eggleder- eller primær bukhinnekreft (NOK, maksimal AUP inkludert mva.). 85
Tabell 59. Forventet budsjettvirkning på spesialisthelsetjenesten av Elahere til behandling av FRα -positiv, platinaresistent HGSC eggstokk, eggleder- eller primær bukhinnekreft (NOK, maksimal AUP inkludert mva.). 86
Tabell 60. Dokumentasjon levert av AbbVie for vurdering av parametrisk kurvetilpasning av forløpsdata, sett opp mot DMPs retningslinjer 1

Tabell 61. Generelle leveranser av dokumentasjon for livskvalitet, levert av AbbVie, sett opp mot DMPs retningslinjer/krav til klinisk dokumentasjon for livskvalitet 8
Tabell 62. Generelle leveranser av dokumentasjon for livskvalitet, levert av AbbVie, sett opp mot DMPs retningslinjer/krav til beskrivelse av hvordan kliniske data for livskvalitet har blitt implementert i helseøkonomisk modell 8

Liste over figurer

Figur 1. Illustrasjon av modellstrukturen i den innsendte modellen. 27
Figur 2. KM og eksponentiell parametrisering av DoT for mirvetuksimabsoravtansin. 37
Figur 3. KM for DoT for paklitaksel. 40
Figur 4. KM for DoT for PLD 41
Figur 5. KM for DoT for topotekan (proxy for gemcitabin) 41
Figur 6. KM for PFS-INV fra MIRASOL-studien. 44
Figur 7. Framskrivning med lognormal parametrisering av progresjonsfri overlevelse i mirvetuksimabsoravtansin-armen i AbbVie sin grunnanalyse (kilde: innsendt dokumentasjon). 45
Figur 8. Framskrivning med lognormal parametrisering av progresjonsfri overlevelse i ICC-armen i AbbVie sin grunnanalyse (kilde: innsendt dokumentasjon). 45
Figur 9. KM for OS fra MIRASOL-studien. 47
Figur 10. Framskrivning med ulike parametriseringer av totaloverlevelse i mirvetuksimabsoravtansin-armen (kilde: innsendt dokumentasjon). 48
Figur 11. Framskrivning med ulike parametriseringer av totaloverlevelse i ICC-armen (kilde: innsendt dokumentasjon). 49
Figur 12. Framskrivning med gamma parametrisering av totaloverlevelse i mirvetuksimabsoravtansin-armen i AbbVie sin grunnanalyse (kilde: innsendt dokumentasjon) 49
Figur 13. Framskrivning med Weibull parametrisering av totaloverlevelse i ICC-armen i AbbVie sin grunnanalyse (kilde: innsendt dokumentasjon). 50
Figur 14. Forest plot over eksplorative subgruppeanalyser for OS og PFS fra MIRASOL. Datakutt er fra mars 2023 (6). 52

Logg

Tidslogg for oppdraget	
Beskrivelse	**Dato/antall dager**
Tidspunkt for MT for legemiddelet	14-11-2024
Oppdrag gitt av Bestillerforum RHF	21-10-2024
Dokumentasjon mottatt hos DMP	14-05-2025
Medisinske fageksperter rekruttert til saken	20-05-2025
Saken tildelt saksutreder(e)	14-05-2025
Medisinske fageksperter involvert i saken fra og med	28-05-2025
Rapport ferdigstilt	26-11-2025
Total tid hos DMP[5]	196 dager
Herunder:	
Tid i påvente av opplysninger fra legemiddelfirma	22 dager
Saksbehandlingstid hos DMP[6]	**174 dager**
Herunder[7]:	
Tid i påvente av rekruttering av medisinske fageksperter	6 dager
Tid i kø i påvente av tildeling til saksutreder(e)	0 dager

[5] Tid fra mottatt dokumentasjon til ferdigstilling av rapport.
[6] Tid fra mottatt dokumentasjon til ferdigstilling, fratrukket tid i påvente av opplysninger fra legemiddelfirma
[7] 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**
Cecilie Fredvik Torkildsen	Helse Vest
Olesya Solheim	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**
Camilla Høj	Utredningsleder	Rådgiver
Anne Marit Morvik	Saksutreder	Seniorrådgiver
Anne Jorunn Stokka	Saksveileder	Seniorrådgiver
Beatriz Luis	Saksveileder	Seniorrådgiver
Ingrid Albert	Kvalitetssikrer	Seniorrådgiver
Elisabeth Bryn	Har godkjent endelig rapport	Enhetsleder

Forkortelser

Forkortelse	Betydning
AIBW	Justert ideell kroppsvekt
AIC	Akaike Information Criterion
APT	Absolutt prognosetap
AUP	Apotekenes utsalgspris
BIC	Bayesian Information Criterion
BSA	Kroppsoverflate
CT	Computertomografi
DMP	Direktoratet for medisinske produkter
DoT	Duration of Treatment
DRG	Diagnose-relaterte grupper
EMA	Det europeiske legemiddelbyrået
FRα	Folatreseptor-alfa
HGSC	Høygradig serøst karsinom
ICC	Utprøvervalgt kjemoterapi
IKER	Inkrementell kostnadseffektivitetsratio
IV	Intravenøs
KM	Kaplan-Meier
LMM	Lineær mixed modell
MVA	Merverdiavgift
OS	Totaloverlevelse
PFS	Progresjonsfri overlevelse
PLD	Pegylert liposomal doksorubicin
PO	Peroral (gjennom munnen)
QALY	Kvalitetsjustert leveår
RDI	Relativ doseintensitet
RHF	Regionale helseforetak

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 mirvetuksimabsoravtansin 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 AbbVie.

1.1.1 Intervensjon

Tabell 1. Intervensjonen denne metodevurderingen gjelder

Mirvetuksimabsoravtansin (Elahere)	
Indikasjon relevant for metodevurderingen	ELAHERE som monoterapi er indisert til behandling av voksne pasienter med folatreseptor-alfa (FRα)-positiv, platinaresistent høygradig serøs epitelial eggstokk-, eggleder- eller primær bukhinnekreft som har fått én til tre tidligere systemiske behandlingsregimer. Kvalifiserte pasienter bør ha FRα-tumor status definert som ≥ 75 % levedyktige tumorceller som demonstrerer moderat (2+) og/eller sterk (3+) membranfarging.
Andre godkjente indikasjoner og status i Nye metoder for mirvetuksimabsoravtansin	Ingen
Virkningsmekanisme	Mirvetuksimabsoravtansin er et målrettet kreftlegemiddel som består av et antistoff koblet til en cellegift. Antistoffet er laget for å gjenkjenne og binde seg til et protein som heter folatreseptor-alfa (FRα), som finnes på overflaten av enkelte kreftceller. Når legemiddelet binder seg til kreftcellen, blir den tatt opp i cellen. Inne i cellen frigjøres cellegiften DM4 (soravtansin). DM4 ødelegger mikrotubuli, som er strukturer cellen trenger for å kunne dele seg. Når disse ødelegges, stanser celledelingen opp, og cellen dør på en kontrollert måte, en prosess som kalles apoptose.
Dosering ved relevant indikasjon	Den anbefalte dosen av mirvetuksimabsoravtansin er 6 mg/kg justert ideell kroppsvekt (AIBW[8]) administrert én gang hver tredje uke (21-dagers syklus). Legemidlet gis som en intravenøs infusjon. Behandlingen fortsetter inntil sykdomsprogresjon eller uakseptabel toksisitet.

1.1.2 Oppdragsramme

Tabell 2 under oppsummerer bestillingen og rammen for metodevurderingen. Metoden er et nytt virkestoff og fikk markedsføringstillatelse 14.11.2024. Bestillingen er i samsvar med godkjent indikasjon.

[8]AIBW: Total dose av ELAHERE beregnes basert på hver pasients AIBW etter følgende formel: Kvinner IBW (Ideell kroppsvekt [kg]) = 0,9*høyde [cm] – 92 AIBW = IBW [kg] + 0,4*(faktisk vekt [kg] – IBW)

Tabell 2. Oppdragsrammen for metodevurderingen

Oversikt over oppdragsrammen		
Bestilling	ID2024_052 og full bestillingsordlyd: En metodevurdering, med en helseøkonomisk analyse (kostnad-nytte-analyse), basert på innsendt dokumentasjon fra leverandør, gjennomføres ved Direktoratet for medisinske produkter for mirvetuksimabsoravtansin (Elahere) som monoterapi til behandling av voksne med folatreseptor-alfa (FRα)-positiv, platinaresistent høygradig serøs epitelial eggstokk-, eggleder- eller primær bukhinnekreft som har fått én til tre tidligere systemiske behandlingsregimer. Et tilhørende prisnotat utarbeides av Sykehusinnkjøp HF. Leverandør bes om å levere dokumentasjon til det nordiske samarbeidet JNHB (Joint Nordic HTA-Bodies).	
Analysetype(r)	Kostnad-per-QALY og budsjettkonsekvensanalyse.	
PICO i innsendt dokumentasjon		
	Beskrivelse	**Kapittel for utredning**
Populasjon	Voksne pasienter med FRα-positiv, platinaresistent høygradig serøs epitelial eggstokk, eggleder- eller primær bukhinnekreft som har fått én til tre tidligere systemiske behandlingsregimer. FRα-positivitet er definert som ≥ 75 % levedyktige tumorceller som demonstrerer moderat (2+) og/eller sterk (3+) membranfarging.	3.3
Intervensjon	Mirvetuksimabsoravtansin.	3.4
Komparator	Utprøvervalgt kjemoterapi (ICC) bestående av paklitaksel, pegylert liposomal doksorubicin (PLD) og topotekan. AbbVie erstattet topotekan med gemcitabin i analysen, basert på vurderingen av at gemcitabin brukes mer i klinisk praksis i Norge. Topotekan er inkludert som en komparator i DMPs PICO, i tillegg til gemcitabin, PLD og paklitaksel, basert på innspill fra rekrutterte medisinske fageksperter.	3.5
Utfallsmål	PFS vurdert av utprøver, OS, EQ-5D (QALYs) og ressursbruk.	3.6

MIRASOL er en, åpen, randomisert, multisenter fase III studie som danner grunnlaget for MT-godkjenningen og metodevurderingen av mirvetuksimabsoravtansin (Elahere).

1.2 Epitelial ovarialcancer inkludert FRα-positiv, platinaresistent høygradig serøs epitelial eggstokk, eggleder- eller primær bukhinnekreft

Epitelial ovarialcancer er en fellesbetegnelse på ondartede svulster som utgår fra overflateepitelet i eggstokkene, og inkluderer også kreft med utgangspunkt i epitelet i eggleder eller bukhinne. Det er den sjette vanligste kreftformen blant kvinner i Norge. Sykdommen diagnostiseres oftest hos kvinner rundt 68 år, og i 2024 var median alder ved diagnose 70 år (1, 3). Det ble registrert 537 tilfeller av invasiv ovarialcancer i 2024, en økning fra 502 tilfeller i 2023 (3). Omtrent 70 % av pasienter med stadium III–IV høygradig epitelial ovarialcancer får tilbakefall av sykdommen innen tre år. Fem års relativ overlevelse for kvinner diagnostisert med ovarialcancer i Norge i er 49,8 % (3). Symptomene er ofte vage og uspesifikke, som abdominalt ubehag, økt buk omfang, endret avføringsmønster eller tidlig metthetsfølelse, og bidrar til sen oppdagelse (1).

Den vanligste histologiske undergruppen er høygradig serøst karsinom (HGSC), som utgjør om lag 65 % av tilfellene. Det er veletablert at de fleste HGSC har sitt opphav i distale delen av eggleder (1).

En betydelig klinisk utfordring ved epitelial ovarialcancer er utvikling av platinaresistens. Platinaresistens defineres i Nasjonalt handlingsprogram for gynekologisk kreft som sykdomsprogresjon under behandling eller tidlig symptomatisk residiv (tidligere definert som innen seks måneder etter siste platinabehandling) med lav sannsynlighet for respons, mens platinasensitivitet innebærer respons på behandling eller tidligere respons uten tidlig residiv. I norsk klinisk praksis bekreftes dette av de rekrutterte medisinske fagekspertene og platinaresistens beskrives som et flytende begrep som bestemmes basert på en helhetlig vurdering som inkluderer progresjon basert på stigning i CA-125, radiologiske funn og/eller kliniske symptomer.

Dette er også i tråd med ESMO–ESGO retningslinjer som beskriver at det per i dag ikke finnes validerte biomarkører som med sikkerhet kan forutsi platinaresistens i klinisk praksis. Tiden siden siste platinabaserte behandling vurderes som en kontinuerlig variabel for behandlingsvalg, snarere enn et absolutt avgrenset tidsintervall (4). Selv om de fleste pasienter initialt responderer godt på platinabasert kjemoterapi, vil sykdommen ofte utvikle resistens over tid. Denne resistensen oppstår gradvis, med kortere responsintervaller ved gjentatte residiv, og innebærer til slutt manglende effekt av platinabehandling. Over tid vil platinaresistens dermed påvirke prognosen for de fleste pasienter med ovarialcancer og regnes som en av de viktigste prognostiske faktorene for totaloverlevelse (5).

Denne metodevurdering omhandler pasienter med folatreseptor-alfa (FRα)-positiv, platinaresistent høygradig serøs epitelial kreft som utgår fra eggstokk, eggleder eller bukhinne. I nasjonalt handlingsprogram med retningslinjer for diagnostikk, behandling og oppfølging av gynekologisk kreft, utarbeidet av Helsedirektoratet, omtales ikke FRα, men det forutsettes at en underpopulasjon av pasienter med HGSC uttrykker denne biomarkøren. FRα er heller ikke omtalt i de europeiske retningslinjene fra ESMO–ESGO, sist oppdatert i 2019, og det foreligger per i dag ingen konsensusbasert anbefaling om rutinemessig testing eller klinisk bruk i Europa (4). De rekrutterte medisinske fagekspertene anslår at færre enn 50 pasienter har FRα-ekspresjon på 75 % eller høyere i Norge.

1.3 Diagnostikk av FRα-positiv, platinaresistent høygradig serøs epitelial ovarialcancer i norsk klinisk praksis

I preparatomtalen beskrives det, at kvalifiserte pasienter bør ha FRα-tumorstatus definert som ≥ 75 % levedyktige tumorceller som demonstrerer moderat (2+) og/eller sterk (3+) membranfarging ved immunhistokjemi (IHC), vurdert med CE-merket in vitro-diagnostisk (IVD) verktøy til tiltenkt bruk. Hvis et CE-merket IVD ikke er tilgjengelig, bør en alternativ validert analyse brukes (6).

FRα-testing er ikke en del av dagens testpraksis i Norge ved høygradig serøs epitelial eggstokk-, eggleder- eller bukhinnekreft. En eventuell innføring av mirvetuksimabsoravtansin forutsetter påvisning av FRα-ekspresjon og vil medføre en endret testpraksis. De rekrutterte fagekspertene bekrefter at testing ikke vil kreve en ny biopsi, forutsatt at det finnes tilstrekkelig materiale fra den primære biopsien.

1.4 Behandling av FRα-positiv, platinaresistent høygradig serøs epitelial kreft i norsk klinisk praksis

Pasientgruppen omfatter kvinner med høygradig serøs epitelial kreft utgående fra eggstokk, eggleder eller bukhinne, som har utviklet resistens mot platinabasert kjemoterapi. Det nasjonale handlingsprogrammet omtaler ikke FRα-testing eller behandling rettet mot FRα-ekspresjon. I stedet struktureres behandlingstilnærmingen i klinisk praksis primært etter platinasensivitet og histologisk subtype (1).

Førstelinjebehandling ved høygradig serøs epitelial eggstokkreft, eggleder- eller bukhinnekreft består av kirurgi og platinabasert kjemoterapi, vanligvis med karboplatin. Pasienter som responderer, kan vurderes for vedlikeholdsbehandling med PARP-hemmere og/eller bevacizumab. En betydelig andel av pasienter utvikler imidlertid etter hvert residiv med platinaresistent sykdom (1).

Medikamentell behandling ved platinaresistens
Behandlingen ved platinaresistent sykdom består hovedsakelig av ikke-platinabaserte regimer med lav responsrate (10–15 %), kort forventet progresjonsfri overlevelse (PFS 3–4 måneder) og median totaloverlevelse på 10–12 måneder (1) .
Ifølge det nasjonale handlingsprogrammet benyttes paklitaksel som førstevalg ved platinaresistent sykdom (1). Dette bekreftes av de to rekrutterte medisinske fagekspertene. Øvrige behandlingsalternativer vurderes i senere linjer basert på pasientens respons og bivirkningsprofil:

- Pegylert liposomalt doksorubicin (PLD), særlig aktuelt ved platinarefraktær sykdom
- Gemcitabin
- Ukentlig paklitaksel
- Topotekan
- Bevacizumab kan tilbys ved symptomgivende ascites eller pleuravæske, ofte i kombinasjon med kjemoterapi
- Tamoxifen benyttes unntaksvis som off-label behandling ved lav sykdomsaktivitet og hormonreseptorpositivitet

Målet med behandlingene er palliasjon og livsforlengelse, og behandlingen gis til progresjon eller uakseptabel toksisitet.

1.5 Forventet plassering av mirvetuksimabsoravtansin i behandlingsalgoritmen

Mirvetuksimabsoravtansin er et antistoff-legemiddelkonjugat rettet mot FRα, og er en målrettet behandling for pasienter med FRα-positiv, platinaresistent høygradig serøs epitelial kreft. I norsk klinisk praksis finnes det per i dag ingen etablert behandling som er spesifikt rettet mot FRα i denne pasientgruppen. Pasienter som har utviklet platinaresistentsykdom kan behandles med behandlingsalternativer som beskrevet i avsnittet over, og i norsk klinisk praksis består standard behandling av ikke-platinabaserte kjemoterapiregimer, som PLD, gemcitabin, paklitaksel eller topotekan.

De rekrutterte medisinske fagekspertene forteller at pasienter i norsk klinisk praksis vanligvis får 1–2 behandlingslinjer etter platinaresistens, med 2 linjer som standard. Dersom mirvetuksimabsoravtansin innføres, vurderes det som et aktuelt behandlingsvalg for pasienter med FRα-positiv platinaresistent sykdom som har fått én til tre tidligere systemiske behandlingsregimer. Dette kan medføre en forskyvning av dagens ikke-platinabaserte kjemoterapibehandlinger til en senere linje. Det er også sannsynlig at en andel pasienter vil velge å avslutte behandling etter mirvetuksimabsoravtansin, avhengig av pasientens tilstand og preferanser.

DMPs konklusjon om komparator
DMP vurderer at de mest relevante komparatorene i norsk klinisk praksis for metodevurderingen er paklitaksel, pegylert liposomalt doksorubicin, gemcitabin og topotekan som til sammen utgjør de mest brukte behandlinger i dagens praksis.

2. Klinisk evidensgrunnlag

2.1 Identifikasjon av relevante kliniske studier

AbbVie har ikke gjennomført systematiske litteratursøk i relevante databaser og begrunner det med at det ikke ble vurdert som relevant i denne sammenhengen, da den kliniske vurderingen og helseøkonomiske analysen utelukkende er basert på head-to-head-studien, MIRASOL (2).

DMPs konklusjon om innsendt litteratursøk
AbbVie har ikke gjennomført systematisk litteratursøk. Relevante data for analysen er tilgjengelig fra den pivotale fase 3 studien MIRASOL og DMP vurderer at det er mulig å gjøre metodevurdering uten litteratursøk i denne konkrete saken, men understreker at det er uheldig at dette ikke er levert og det er ikke i tråd med DMPs retningslinjer for innsendelse av dokumentasjon til metodevurdering.

2.2 Oversikt over relevante, innsendte studier

Tabell 3. Oversikt over innsendte studier relevante for metodevurderingen (2).

MIRASOL	
Studie ID	NCT04209855
Design	Randomisert, kontrollert, åpen (ikke-blindet), multisenter fase 3 studie
Studielokasjon	253 sentre i 21 land, inkludert USA, Canada, Australia, Kina, Sør-Korea, Taiwan, Japan, Tyskland, Frankrike, Italia, Spania, Storbritannia, Belgia, Nederland, Polen, Russland, Ukraina, Bulgaria, Portugal, Serbia og Israel.
Populasjon	**Viktige inklusjonskriterier:** Kvinner ≥18 år med platinaresistent høygradig serøs epitelial eggstokk-, eggleder- eller bukhinnekreft. 1–3 tidligere linjer med platina behandling. FRα-positivitet ≥75 % av tumorceller med ≥2+ intensitet (PS2+). ECOG performance status 0–1. **Definisjon av platinaresistens:** For pasienter som hadde fått kun én linje platina, krevdes det at de hadde mottatt minst fire sykluser med platinabehandling, oppnådd respons, og deretter progrediert mellom 3 og 6 måneder etter siste dose. For pasienter med to eller tre tidligere platina linjer måtte progresjon ha skjedd innen 6 måneder etter siste dose. **Viktige eksklusjonskriterier:** - Lavgradige eller ikke-serøse histologiske subtyper (f.eks. klarcellet, endometrioid). - Primær platina-refraktær sykdom (progresjon <3 måneder etter førstelinje). - Grad ≥2 perifer nevropati. - Alvorlig øye-, hjerte-, lever- eller lungesykdom. - Tidligere slag eller demyeliniserende sykdom. Studiepopulasjonen ble stratifisert etter antall tidligere behandlingslinjer og utprøvers valg av kjemoterapi. n = 453 (227 mirvetuksimabsoravtansin, 226 kjemoterapi). **Tumorvurdering og oppfølging:** Radiologiske vurderinger (CT/MR) ble gjennomført ved screening, deretter hver 6. uke (±1 uke) fra behandlingsstart (syklus 1, dag 1) i inntil 36 uker, og deretter hver 12. uke (±3 uker) til progresjon, død, oppstart av ny behandling eller tilbaketrekking av samtykke.

Intervensjon	Mirvetuksimabsoravtansin 6 mg/kg AIBW (justert ideal kroppsvekt)[9], intravenøst hver 3. uke, gitt til sykdomsprogresjon, uakseptabel toksisitet eller død.
Komparator	Utprøvervalgt kjemoterapi (ICC): - Paklitaksel 80 mg/m² ukentlig (dag 1, 8, 15, 22 i en 4-ukerssyklus) - Pegylert liposomal doksorubicin 40 mg/m² hver 4. uke - Topotekan (enten 4 mg/m² på dag 1, 8 og 15 hver 4. uke, eller 1, 25 mg/m² daglig i 5 dager hver 3. uke) Behandling gitt til progresjon, uakseptabel toksisitet eller død.
Primært endepunkt	Progresjonsfri overlevelse vurdert av utprøver (PFS_INV).
Viktige sekundære endepunkter	- Objektiv responsrate (ORR) - Totaloverlevelse (OS) - Pasientrapporterte utfall - CA-125-respons
Observasjonstid	- Median oppfølgingstid var 28,35 måneder for PFS_INV og 30,49 måneder for OS. - Totaloverlevelse rapportert opp til 30 måneder.
Datakutt	Primæranalyse basert på datakutt mars 2023. Endelig analyse basert på datakutt september 2024.
Ligger studien til grunn for EMA sin vurdering av markedsføringstillatelse?	Ja

Oversikt over relevant støttestudie, SORAYA, finnes i Appendiks 1.

Relevante pågående studier

AbbVie beskriver at det for øyeblikket ikke utføres noen relevante pågående studier for mirvetuksimabsoravtansin.

DMPs vurdering

MIRASOL som ligger til grunn for markedsføringstillatelsen av mirvetuksimabsoravtansin er en randomisert fase 3 studie vurdert av EMA. Ifølge EMAs vurderingsrapport (7) har MIRASOL-studien metodologiske svakheter som reduserer intern validitet, herunder åpen studiedesign, vurderingsbias (PFS_INV), lav overensstemmelse med blindet vurdering (BICR), informativ sensurering og asymmetrisk frafall (13 % vs. 2 %). Dette diskuteres inngående i kapittel 3.6. DMP vurderer likevel at data fra MIRASOL kan være egnet som dokumentasjonsgrunnlag for å gjøre en helseøkonomisk analyse, gitt at usikkerheten håndteres på en tilstrekkelig måte. Komparator i studien er relevant. Studiens overførbarhet til norske forhold vurderes i Kapittel 3.

[9]AIBW: Total dose av ELAHERE beregnes basert på hver pasients AIBW etter følgende formel: Kvinner IBW (Ideell kroppsvekt [kg]) = 0,9*høyde [cm] – 92 AIBW = IBW [kg] + 0,4*(faktisk vekt [kg] – IBW)

3. Analysemetode og PICO

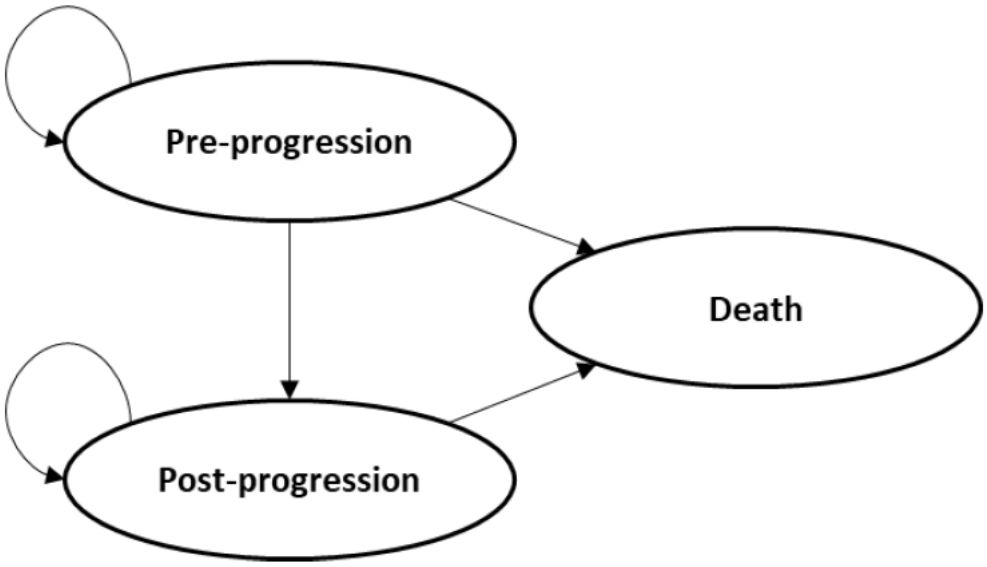
3.1 Problemstilling

For å estimere kostnadseffektiviteten av mirvetuksimabsoravtansin, har AbbVie levert en kostnad-per-QALY analyse hvor mirvetuksimabsoravtansin sammenlignes med utprøvervalgt kjemoterapi (paklitaksel, pegylert liposomal doksorubicin (PLD) eller gemcitabin) (ICC) for behandling av pasienter med FRα-positiv, platinaresistent epitelial ovarie-, eggleder- eller primær bukhinnekreft som har fått en til tre tidligere systemiske behandlingsregimer. Resultatene fra analysen skal belyse prioriteringskriteriene nytte og ressursbruk, og ligger til grunn i beregningen av alvorlighet.

3.2 Helseøkonomisk modell

Den innsendte helseøkonomiske analysen er en modell av typen *partitioned survival model* (PSM). Modellen (se Figur 1) består av 3 helsetilstander som representerer ulike sykdomsstadier ved FRα-positiv, platinaresistent epitelial ovarie-, eggleder- eller primær bukhinnekreft som har fått en til tre tidligere systemiske behandlingsregimer:

- *Pre-progresjon*: I dette stadiet har pasienten ikke progrediert og får behandling med enten mirvetuksimabsoravtansin eller ICC. Alle pasientene starter i denne helsetilstanden. I denne helsetilstanden kan pasientene bli værende, progrediere og bevege seg til *Post-progresjon*, eller dø og bevege seg til *Død.* Tilhørighet til helsetilstanden er definert av PFS-kurven.
- *Post-progresjon*: I dette stadiet har pasientene progrediert, og mottar ikke lenger opprinnelig behandling. I denne helsetilstanden kan pasientene bli værende, eller dø og bevege seg til *Død.* Tilhørighet til helsetilstanden er definert som OS-kurven minus PFS-kurven.
- *Død*: I dette stadiet har pasientene dødd. Denne tilstanden er absorberende. Tilhørighet til helsetilstanden er definert som 1 minus OS-kurven.



Figur 1. Illustrasjon av modellstrukturen i den innsendte modellen.

Hovedtrekkene i den helseøkonomiske modellen er presentert i Tabell 4.

Tabell 4. Hovedtrekk ved den helseøkonomiske modellen.

Tema	Beskrivelse
Modelltype	Partitioned survival model (PSM)
Halvsykluskorrigering	Ja
Sykluslengde	1 uke (7 dager)
Diskonteringsrate	4 % for både helsegevinster og kostnader
Perspektiv	Utvidet helsetjenesteperspektiv
Tidshorisont	37 år

I den helseøkonomiske modellen inngår effektdata fra MIRASOL-studien. Behandlingsvarighet og de kliniske effektdataene for progresjonsfri overlevelse og totaloverlevelse er framskrevet med parametriske forløpsdatakurver uavhengig av hverandre for å estimere relevante kostnader og andel pasienter i helsestadiene pre-progresjon, post-progresjon og død gjennom modellens tidshorisont.

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

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

DMPs vurdering
Modellen er godt egnet til å belyse problemstillingen. Hovedtrekkene er i tråd med DMPs retningslinjer og PSM er mye brukt i onkologisaker.

Modellen er tilstrekkelig transparent til å brukes. DMP kan selv manipulere de mest relevante parameterne. AbbVies generelle metode for parametrisk kurvetilpasningen er i henhold til DMPs retningslinjer. AbbVie leverte en oppdatert modell med mulighet til å velge KM-data i framskrivningen etter forespørsel fra DMP. Det er tilstrekkelig valgfrihet til å velge mellom de ulike parametriseringene (og KM-data) i framskrivningen.

Diskonteringsraten AbbVie har brukt er i tråd med DMPs retningslinjer, og både kostnader og helsegevinster er diskontert med 4 % per år.

AbbVie har satt tidshorisonten til 37 år. Det er usannsynlig at noen pasienter lever så lenge. Startalder i modellen er 62,8 år. Tilnærmet ingen pasienter (0,1 % i mirvetuksimabsoravtansin-armen, 0,0 % i ICC-armen) er i live etter 10 år, gitt de forutsetningene DMP har valgt i modellen, som er basert på innspill fra de rekrutterte medisinske fagekspertene. DMP vurderer at en tidshorisont på 10 år er tilstrekkelig for å modellere denne pasientgruppens gjenværende livsløp og endrer tidshorisonten til 10 år i sin hovedanalyse.

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 mirvetuksimabsoravtansin, for pasienter med FRα-positiv, platinaresistent epitelial ovarie-, eggleder- eller primær bukhinnekreft som har fått en til tre tidligere systemiske behandlingsregimer.

Analyseperspektivet, diskonteringsraten og halvsykluskorrigering er i tråd med DMPs retningslinjer. Sykluslengde er rimelig. AbbVie har i innsendelsen levert tilstrekkelig med dokumentasjon til å kunne vurdere modellen videre med hensyn til framskrivning av relevante effektendepunkter.

DMP endrer tidshorisonten til 10 år. Dette fører til en marginal økning i IKER.

3.3 Pasientpopulasjon

3.3.1 Innsendt klinisk dokumentasjon

Innsendt klinisk dokumentasjon er basert på data fra MIRASOL-studien (presentert i kapittel 2.2). Tabell 5 og Tabell 6 beskriver detaljert informasjon om demografiske karakteristika, sykdomskarakteristika og sykdomshistorie, inkludert tidligere behandlinger, per behandlingsarm og totalt for ITT-populasjonen i MIRASOL ved baseline.

Gjennomsnittsalderen i mirvetuksimabsoravtansin-armen var 63,3 år, sammenlignet med 62,3 år i ICC-armen. Pasientene som deltok i studien, var mellom 29 og 88 år gamle. Fordelingen mellom aldersgrupper var relativt godt balansert mellom de to armene. Totalt 2 % av pasientene var i fertil alder. Gjennomsnittlig vekt var 68,8 kg. Total dose mirvetuksimabsoravtansin beregnes etter «Adjusted ideal body weight» (AIBW)[10], slik at pasientens høyde og vekt avgjør hvilken dose pasienten skal ha. AIBW-data var kun tilgjengelig for mirvetuksimabsoravtansin-armen, med et gjennomsnitt på 59,1 kg, mens doseringen i ICC-armen ble beregnet basert på kroppsoverflateareal (BSA).

De fleste pasientene hadde epitelial eggstokkreft som primærdiagnose (80 %), mens 11 % hadde kreft i eggleder og 8 % hadde primær bukhinnekreft. BRCA-mutasjonsstatus var negativ hos 60 % og ukjent hos 26 %, mens 14 % hadde bekreftet BRCA-mutasjon (12 % BRCA1, 4 % BRCA2). Majoriteten av pasientene hadde fått to (39 %) eller tre (47 %) tidligere behandlingslinjer, mens 14 % hadde fått en tidligere behandlingslinje. Når det gjelder tidligere behandling, hadde samtlige pasienter vært eksponert for taxaner. Over halvparten hadde tidligere mottatt PLD (58 %) og PARP-hemmere (55 %), mens kun én pasient (<1 %) hadde fått topotekan.

Platinafritt intervall var ≤3 måneder hos 41 % og 58 % av pasientene hadde et platinafritt intervall på mer enn 3 måneder, opp til og med 6 måneder. FRα-ekspresjonen (PS2-score) var i gjennomsnitt på 85,9 %, med median på 85 % og en variasjon mellom 70 % og 100 %. Inklusjonskriteriet i MIRASOL var høy FRα ekspresjon, definert som ≥ 75 % av tumorceller med minst moderat (2+) intensitet etter PS2+-metoden.

[10] Total dose av ELAHERE beregnes basert på hver pasients AIBW etter følgende formel:
Kvinner IBW (Ideell kroppsvekt [kg]) = 0,9*høyde [cm] – 92
AIBW = IBW [kg] + 0,4*(faktisk vekt [kg] – IBW)

Tabell 5. Demografiske baseline pasientkarakteristikker i MIRASOL (ITT-populasjonen). Data som fremgår i tabellen finnes i innsendt dokumentasjon og EMAs vurderingsrapport (7).

	MIRV* (N=227)	**IC Chemotherapy**				**Overall (N=453)**
		Total (N=226)	**Pac* (N=92)**	**PLD* (N=81)**	**Topo* (N=53)**	
Age (years)						
n	227	226	92	81	53	453
Mean (min, max)	63.3 (32, 88)	62.3 (29, 87)	62.1 (36, 87)	62.6 (40, 81)	62.1 (29, 83)	62.8 (29, 88)
Race, n (%)						
White	156 (69)	145 (64)	56 (61)	55 (68)	34 (64)	301 (66)
Black or African American	8 (4)	5 (2)	2 (2)	0	3 (6)	13 (3)
Asian	28 (12)	25 (11)	10 (11)	9 (11)	6 (11)	53 (12)
Not Reported	32 (14)	49 (22)	22 (24)	17 (21)	10 (19)	81 (18)
Other	3 (1)	2 (<1)	2 (2)	0	0	5 (1)
Region, n (%)						
APAC	25 (11)	26 (12)	9 (10)	10 (12)	7 (13)	51 (11)
Europe	127 (56)	123 (54)	59 (64)	39 (48)	25 (47)	250 (55)
Middle East	1(<1)	8 (4)	3 (3)	5 (6)	0	9 (2)
North America	74 (33)	69 (31)	21 (23)	27 (33)	21 (40)	143 (32)
Baseline Weight (kg)						
n	213	198	80	71	47	411
Mean (min, max)	68.47 (39.1, 122.7)	69.24 (39.1, 130.4)	68.97 (40.9, 115.0)	70.31 (50.0, 114.8)	61.11 (39.1, 130.4)	68.84 (30.0, 130.4)
Baseline AIBW (kg)						
n	218	-	-	-	-	218
Mean (min, max)	59.054 (39.10, 84.80)	-	-	-	-	59.054 (39.10, 84.80)
Height (cm)						
n	225	220	89	78	53	445
Mean (min, max)	161.03 (130.6, 182.9)	160.62 (137.1, 184.0)	160.54 (140.0, 179.0)	160.71 (146.9, 184.0)	160.60 (137.1, 173.0)	160.82 (130.6, 184.0)

*MIRV: mirvetuksimabsoravtansin, Pac: Paklitaksel, PLD: Pegylert liposomal doksorubicin, Topo: Topotekan

Tabell 6. Sykdomskarakteristika, tidligere behandling og genmutasjoner i MIRASOL (ITT-populasjonen) (7).

	MIRV* (N=227)	IC Chemotherapy				Overall (N=453)
		Total (N=226)	Pac* (N=92)	PLD* (N=81)	Topo* (N=53)	
Primary Diagnosis, n (%)						
Epithelial Ovarian	182 (80)	182 (81)	76 (83)	65 (80)	41 (77)	364 (80)
Fallopian Tube	27 (12)	23 (10)	9 (10)	9 (11)	5 (9)	50 (11)
Primary Peritoneal	16 (7)	20 (9)	7 (8)	6 (7)	7 (13)	36 (8)
Other	2 (<1)	1 (<1)	0	1 (1)	0	3 (<1)
Any BRCA Mutations, n (%)						
Positive	29 (13)	36 (16)	16 (17)	14 (17)	6 (11)	65 (14)
BRCA1	24 (11)	29 (13)	14 (15)	10 (12)	5 (9)	53 (12)
BRCA2	9 (4)	7 (3)	2 (2)	4 (5)	1 (2)	16 (4)
Negative/Unknown	198 (87)	190 (84)	76 (83)	67 (83)	47 (89)	388 (86)
Time Since Initial Diagnosis to Randomization Date (months)						
n	208	208	81	78	49	416
Mean (min, max)	33.36 (9.1, 164.2)	34.93 (8.7, 131.4)	38.14 (9.5, 100.7)	28.98 (8.8, 127.7)	39.12 (8.7, 131.4)	34.15 (8.7, 164.2)
Number of Prior Lines of Therapy, n (%)						
1	29 (13)	34 (15)	4 (4)	26 (32)	4 (8)	63 (14)
2	90 (40)	88 (39)	42 (46)	31 (38)	15 (28)	178 (39)
3	108 (48)	104 (46)	46 (50)	24 (30)	34 (64)	212 (47)
Prior Exposure to PARP Inhibitors, n (%)						
Yes	124 (55)	127 (56)	53 (58)	44 (54)	30 (57)	251 (55)
No	97 (43)	94 (42)	36 (39)	35 (43)	23 (43)	191 (42)
Uncertain	6 (3)	5 (2)	3 (3)	2 (2)	0	11 (2)
Prior Exposure to Taxanes, n (%)						
Yes	227 (100)	224 (99)	92 (100)	81 (100)	51 (96)	451 (100)
No	0	2 (<1)	0	0	2 (4)	2 (<1)
Prior Exposure to Doxorubicin/PLD, n (%)						
Yes	130 (57)	133 (59)	80 (87)	7 (9)	46 (87)	263 (58)
No	97 (43)	93 (41)	12 (13)	74 (91)	7 (13)	190 (42)
Prior Exposure to Topotecan, n (%)						
Yes	1 (<1)	2 (<1)	1 (1)	1 (1)	0	3 (<1)
No	226 (100)	224 (99)	91 (99)	80 (99)	53 (100)	450 (99)

Primary Platinum-Free Interval, n (%)						
≤12 months	146 (64)	142 (63)	52 (57)	57 (70)	33 (62)	288 (64)
>12 months	80 (35)	84 (37)	40 (43)	24 (30)	20 (38)	164 (36)
Missing	1 (<1)	0	0	0	0	1 (<1)
Platinum-Free Interval n (%)						
≤3 months	88 (39)	99 (44)	46 (50)	29 (36)	24 (45)	187 (41)
>3 months to 6 months	138 (61)	124 (55)	45 (49)	52 (64)	27 (51)	262 (58)
>6 months	1 (<1)	3 (1)	1 (1)	0	2 (4)	4 (<1)
ECOG Performance Status, n (%)						
0	130 (57)	120 (53)	50 (54)	48 (59)	22 (42)	250 (55)
1	97 (43)	101 (45)	39 (42)	33 (41)	29 (55)	198 (44)
2	0	3 (1)	2 (2)	0	1 (2)	3 (<1)
Missing	0	2 (<1)	1 (1)	0	1 (2)	2 (<1)
FRα PS2 score (%)						
n	227	226	92	81	53	453
Mean (min, max)	85.6 (70, 100)	86.2 (75, 100)	85.4 (75, 100)	86.1 (75, 100)	87.7 (75, 100)	85.9 (70, 100)

*MIRV: mirvetuksimabsoravtansin, Pac: Paklitaksel, PLD: Pegylert liposomal doksorubicin, Topo: Topotekan

3.3.2 Innsendt helseøkonomisk modell

Pasientpopulasjonen i den helseøkonomiske modellen er basert på populasjonen i MIRASOL. Pasientkarakteristika som inngår i den helseøkonomiske analysen som inputvariabler er vist i Tabell 7.

Tabell 7. Pasientkarakteristika som inngår som variabler i den helseøkonomiske modellen.

Variabel	Inputvariabel	Kilde
Startalder (år)	62,8	Gjennomsnitt i klinisk studie MIRASOL
Andel kvinner (%)	100	Fordeling i klinisk studie MIRASOL
Kroppsareal (m^2)	1,73	Gjennomsnitt i komparatorarmen i klinisk studie MIRASOL
Adjusted ideal body weight (AIBW, kg)	59,05	Gjennomsnitt i intervensjonsarmen i klinisk studie MIRASOL

Kroppsareal og AIBW beregnes basert på høyde og vekt. De rapporterte gjennomsnittlige kroppsareal og AIBW fra MIRASOL-studien er gjennomsnittet av de individuelle kroppsarealene og AIBW i studien. Gjennomsnittlig høyde og vekt i studien inngår derfor ikke i beregningene, og heller ikke som variabler i grunnanalysen.

3.3.3 Norsk klinisk praksis

De rekrutterte medisinske fagekspertene beskriver at pasienter med FRα-positiv, platinaresistent høygradig serøs epitelial eggstokkreft, eggleder- eller bukhinnekreft som er aktuelle for behandling med mirvetuksimabsoravtansin, har et alvorlig sykdomsforløp, lav forventet overlevelse og begrensede behandlingsalternativer. Ifølge de medisinske fagekspertene er denne pasientgruppen hovedsakelig kvinner i alderen 60 år og oppover. I norsk klinisk praksis diagnostiseres kvinner oftest når de er rundt 68 år. Eldre og skrøpelige pasienter tåler ofte ikke intensiv behandling som ukentlig kjemoterapi, noe som kan påvirke behandlingsvalg.

De rekrutterte medisinske fagekspertene vurderer platinaresistens som sykdomsprogresjon som oppstår under eller innen seks måneder etter siste dose av platinabasert kjemoterapi. Hos pasienter som kun har fått én linje platinabehandling, defineres residiv som sykdomsprogresjon mellom tre og seks måneder etter minst fire sykluser av deres opprinnelige platinabaserte behandlingsregime, forutsatt at de hadde en respons (fullstendig eller delvis) på behandlingen. For pasienter som har mottatt to eller tre linjer med platinabasert behandling, vurderes sykdomsprogresjon som platinaresistens dersom den oppstår under behandlingen eller innen seks måneder etter siste dose.

De rekrutterte medisinske fagekspertene påpeker at sykdomsprogresjon i norsk klinisk praksis defineres basert på radiologiske funn, kliniske symptomer eller økning i CA-125 nivåer. Det understrekes at klinisk progresjon som oppstår før seks måneder, ofte vurderes som mer betydningsfull enn isolerte radiologiske funn ved seks månedene.

BRCA-status anses ikke som en sentral effektmodifikator i denne pasientgruppen som er platinaresistente. Pasienter til behandling med mirvetuksimabsoravtansin utvelges på bakgrunn av FRα-status. Hittil er det kun få pasienter i Norge som har gjennomgått FRα-testing. Identifikasjon av aktuelle pasienter gjøres primært gjennom testing av materiale fra primær operasjon.

3.3.4 DMPs vurdering

DMP vurderer, støttet av de rekrutterte medisinske fagekspertene, at ITT-populasjonen i MIRASOL-studien i hovedsak er representativ for pasienter i norsk klinisk praksis med FRα-positiv, platinaresistent høygradig serøs epitelial eggstokkreft, eggleder- eller bukhinnekreft som er aktuelle for behandling med mirvetuksimabsoravtansin. Basert på innspill fra de medisinske fagekspertene, vurderer DMP at inklusjons- og eksklusjonskriteriene i MIRASOL-studien er relevante for seleksjon av aktuell pasientpopulasjon og overførbare til norsk klinisk praksis.

De medisinske fagekspertene bemerker at pasientene i MIRASOL-studien generelt er noe yngre enn pasientene som typisk behandles i Norge, hvor pasientpopulasjonen ofte er eldre. Dette kan ha betydning for behandlingsvalg og toleranse for toksisitet, spesielt ettersom eldre og skrøpelige pasienter i klinisk praksis ofte ikke tåler ukentlig kjemoterapi. Mirvetuksimabsoravtansin vurderes av de medisinske fagekspertene som et relevant behandlingsalternativ for denne gruppen, grunnet lengre doseringsintervall (hver tredje uke) og mer gunstig bivirkningsprofil sammenlignet med kjemoterapi.

Pasientene i MIRASOL-studien hadde mottatt én til tre tidligere systemiske behandlingslinjer. Platinaresistens ble definert som progresjon 3-6 måneder etter én tidligere platinabasert linje med minst fire fullførte sykluser og oppnådd respons, eller progresjon under eller innen 6 måneder etter to eller tre tidligere linjer. Kriteriene samsvarer med norsk klinisk praksis, der pasienter følges tett etter behandling og vurderes for videre systemisk behandling ved tidlig progresjon ifølge rekrutterte medisinske fageksperter.

Indikasjonen for mirvetuksimabsoravtansin er avgrenset til pasienter med platinaresistent, høygradig serøs epitelial eggstokk, eggleder- eller primær bukhinnekreft som har fått én til tre tidligere behandlingslinjer. Denne avgrensningen følger direkte av inklusjonskriteriene i MIRASOL-studien, hvor det var et krav at pasientene måtte ha mottatt minst én, men ikke mer enn tre systemiske linjer med behandling. Pasienter som hadde fått flere enn tre behandlingslinjer ble ekskludert, og det foreligger dermed ingen data for denne gruppen. De rekrutterte medisinske fagekspertene peker på at dette avviker fra norsk klinisk praksis, hvor det ofte vurderes behandling også etter tre behandlingslinjer. Begrensningen i indikasjonen gjenspeiler imidlertid studiedesignet og den pasientpopulasjonen som ligger til grunn for EMA-godkjenningen, og nytten er udokumentert for pasienter med mer omfattende tidligere behandling. De rekrutterte medisinske fageksperter understreker de at vil forholde seg til den godkjente indikasjonsordlyden ved bruk.

Inklusjonskriteriet i MIRASOL var høy FRα-ekspresjon, definert som ≥75 % av tumorceller med minst moderat (2+) intensitet etter PS2+-metoden. Valget av denne cutoff-verdien var basert på erfaringene fra FORWARD 1-studien, som benyttet en lavere cutoff på ≥50 % (7). Denne lavere grensen medførte at pasienter med relativt lav FRα-ekspresjon ble inkludert, noe som i etterkant viste seg å kunne svekke den målrettede effekten av mirvetuksimabsoravtansin. Retrospektive analyser av FORWARD 1 tydeliggjorde at den kliniske effekten var sterkest hos pasienter med høy FRα-ekspresjon (7).

AbbVie har brukt AIBW fra MIRASOL-studien i den helseøkonomiske modellen (se Tabell 7). Høyde og vekt har direkte påvirkning på dosen som blir gitt, og dermed kostnad og IKER-estimat. DMP anerkjenner hensynet til intern validitet og direkte bruk av studiedata, men mener det er viktig å ta hensyn til forskjellen i høyde mellom den norske befolkningen og pasientene i MIRASOL (160,8 cm). AbbVie viste innledningsvis i innsendt dokumentasjon til høyde og vekt fra Den nasjonale folkehelseundersøkelsen 2020 (8), som forventet i norsk klinisk praksis. Ifølge denne kilden er gjennomsnittlig høyde 167,3 cm og gjennomsnittlig vekt 71,6 kg i Norge (kvinner over 18 år). AIBW beregnet med disse tallene er 63,78, og DMP har lagt dette til grunn i hovedanalysen.

Denne endringen øker IKER betydelig. AbbVie argumenterer for at høyde og vekt fra MIRASOL bør legges til grunn og viser blant annet til at kreftpasienter kan være underernærte. Vekten DMP har lagt til grunn (71,6 kg) er ikke veldig ulik observert vekt i MIRASOL (68,8 kg), mens høyden DMP har lagt til grunn (167,3 cm) er parameteren som avviker mest fra observert høyde i MIRASOL (160,8 cm). DMP mener at det er rimelig å anta at gjennomsnittlig høyde for norske kvinner er representativt for pasientpopulasjonen i Norge. Med høydeforskjellen tatt i betraktning, vurderer DMP at det er rimelig å også legge gjennomsnittsvekten fra Den nasjonale folkehelseundersøkelsen 2020 (8) til grunn for beregning av AIBW i den helseøkonomiske modellen. DMP har ikke data på individnivå slik som i MIRASOL, og har derfor gjort en pragmatisk forenkling ved å legge disse gjennomsnittsverdiene til grunn for beregning av dose. Videre indikerer disse verdiene en lavere kroppsmasseindeks (BMI) enn gjennomsnittlig høye og vekt i MIRASOL gjør. Eventuell underernæring i pasientgruppen er derfor ivaretatt ettersom verdiene DMP har lagt til grunn indikerer at pasientene er lettere i forhold til høyden, enn pasientene i MIRASOL er.

AbbVie har lagt gjennomsnittlig BSA (1,73 m^2) i MIRASOL-studien til grunn i den helseøkonomiske modellen. AbbVie viste innledningsvis i innsendt dokumentasjon til høyde og vekt fra Den nasjonale folkehekseundersøkelsen 2020) (8) som forventet i norsk klinisk praksis. Ifølge denne kilden er gjennomsnittlig høyde 167,3 cm og gjennomsnittlig vekt 71,6 kg i Norge. BSA beregnet med disse tallene er 1,82 m^2, og DMP har lagt dette til grunn i hovedanalysen. På samme måte som for AIBW vurderer DMP at det er rimelig å legge disse tallene til grunn for beregning av kroppsareal, se Tabell 8 for oppsummering.

AbbVie har i ettertid sendt inn to andre norske kilder til høyde og vekt for kvinner i aktuell alder. Selv om det er noe variasjon i hva kildene oppgir som gjennomsnittlig høyde og vekt, viser alle kildene at norske kvinner er høyere enn pasientene i MIRASOL (160,8 cm). Kilden med de laveste verdiene (høyde 164,1

cm og vekt 67,8 kg) (9, 10) er brukt i en scenarioanalyse for å belyse hvordan relativt små endringer i høyde og vekt påvirker IKER.

I Norge er gjennomsnittsalder for diagnostisering med ovariekreft rundt 68 år (1). Gjennomsnittsalderen for behandling av platinaresistent epitelial ovarie-, eggleder- eller primær bukhinnekreft som har blitt behandlet med en til tre tidligere systemiske behandlingsregimer, vil være noe høyere siden behandlingen først er aktuell senere i sykdomsforløpet. DMP har imidlertid ikke tall for dette, og velger å legge 68 år til grunn som forventet gjennomsnittsalder i norsk klinisk praksis i mangel på annet tallgrunnlag. I MIRASOL-studien var gjennomsnittsalderen 62,8 år, altså en del lavere enn forventet alder i norsk klinisk praksis. Alder kan påvirke effekten av behandlingen, og det kan ikke utelukkes at en høyere gjennomsnittsalder i MIRASOL hadde kunnet påvirke effektresultater. For å bevare den helseøkonomiske modellens interne validitet velger DMP å legge gjennomsnittsalder fra MIRASOL-studien til grunn i hovedanalysen, og gjennomfører en scenarioanalyse med forventet gjennomsnittsalder i norsk klinisk praksis, se kapittel 4.1.3. Alvorlighet beregnes også med utgangspunkt i både studiealder og forventet alder i norsk klinisk praksis, hvor sistnevnte anses mest relevant for beslutning om innføring av mirvetuksimabsoravtansin i Norge.

Tabell 8. Pasientkarakteristika som inngår som variabler i den helseøkonomiske modellen, sammenligning mellom innsendt modell, norsk klinisk praksis og DMPs analyse. Oppgitte tall er gjennomsnitt.

Variabel	Innsendt dokumentasjon	Forventet i norsk klinisk praksis (1, 8).	DMPs hovedanalyse
Startalder (år)	62,8	68	62,8
Høyde (cm)	160,82 (gjennomsnitt i studiepopulasjonen)	167,3	167,3
Kroppsvekt (kg)	68,84 (gjennomsnitt i studiepopulasjonen)	71,6	71,6
Kroppsareal (m^2)	1,73 (gjennomsnitt i komparatorarmen)	1,82 (beregnet basert på gjennomsnittlig høyde og vekt*)	1,82
Adjusted ideal body weight (AIBW, kg)	59,05 (gjennomsnitt i mirvetuksimabsoravtansin-armen)	63,78 (beregnet basert på gjennomsnittlig høyde og vekt*)	63,78

**Gjennomsnittlig høyde: 167,3 cm, gjennomsnittlig vekt: 71,6 kg (8).*

DMPs konklusjon om pasientpopulasjon

DMP godtar ikke det som AbbVie har lagt til grunn i sin analyse, og endrer følgende:

- AIBW til forventet AIBW i norsk klinisk praksis, noe som øker IKER betydelig. DMP viser i en scenarioanalyse hvordan relativt små endringer i høyde og vekt påvirker IKER.
- Kroppsareal til forventet kroppsareal i norsk klinisk praksis, noe som reduserer IKER marginalt.

I tillegg påpekes det at alderen lagt til grunn i den helseøkonomiske analysen er lavere enn forventet alder for aktuell norsk populasjon, og DMP presenterer en scenarioanalyse med forventet gjennomsnittsalder i norsk klinisk praksis. Alvorlighet estimert med utgangspunkt i dette scenariet anses mest relevant for beslutning om innføring i Norge.

3.4 Intervensjon

3.4.1 Innsendt dokumentasjon sett i sammenheng med norsk klinisk praksis.

Tabell 9. Karakteristikker ved intervensjon (Kilde: innsendt dokumentasjon, EPAR, preparatomtale (6, 7)).

	Klinisk dokumentasjon	**Helseøkonomisk modell**	**Norsk klinisk praksis**
Dosering	6 mg/kg AIBW hver 3. uke, gitt til sykdomsprogresjon eller uakseptabel toksisitet.	6 mg/kg AIBW hver 3. uke	Det antas at mirvetuksimabsoravtansin vil doseres i henhold til preparatomtalen. Anbefalt dosering er 6 mg/kg AIBW hver 3. uke, gitt til sykdomsprogresjon eller uakseptabel toksisitet. De rekrutterte medisinske fagekspertene bekrefter at dosen med mirvetuksimabsoravtansin sannsynligvis vil bli beregnet individuelt for hver pasient basert på høyde og vekt.
Administrasjonsform	IV infusjon	IV infusjon	IV infusjon
Behandlingsvarighet	Til progresjon eller uakseptabel toksisitet. Median behandlingsvarighet var 21,6 uker, med minimum 3 uker og maksimum 119 uker (basert på primærdatakutt).	KM-data for *Duration of Treatment* (DoT) fra MIRASOL parameterisert med eksponentiell funksjon. Median: mellom 19 og 20 uker	Antatt til progresjon eller uakseptabel toksisitet
Relativ doseintensitet (%)	86,8 %	86,8 %	Ukjent
Premedisinering	Alle pasienter som fikk intervensjon i MIRASOL mottok profylaktiske kortikosteroide øyedråper (prednisolon 1 % eller ekvivalent) dag -1 til dag 8 i hver syklus, samt daglig bruk av kunstige tårer. Premedisinering inkluderte paracetamol, deksametason IV, antihistamin og antiemetika.	Kostnader knyttet til premedisinering med deksametason (PO*), paracetamol, ondansetron, hydrokortison øyedråper og smørende øyedråper ved hver administrasjon av mirvetuksimabsoravtansin.	Preparatomtalen angir premedisinering med systemisk kortikosteroid (IV**), antihistamin, febernedsettende, antiemetikum og smørende øyedråper som anbefaling. De rekrutterte medisinske fagekspertene tilføyer at kortikosteroid (deksametason) gis PO* som premedisinering. IV** gis kun ved svelgevansker eller glemt PO*.
Påfølgende behandling	67 % av totalpopulasjonen i intervensjonsarmen fikk påfølgende behandling. Fordeling av påfølgende behandling i studien (> 10%): Taksaner: 52,6 %	67 % av totalpopulasjonen i intervensjonsarmen fikk påfølgende behandling. Paklitaksel 50 % Gemcitabin 10 % PLD 40 %.	De medisinske fagekspertene rekruttert til oppdraget mener andelen som mottar påfølgende behandling og fordeling av påfølgende behandling i

	Topotekan: 13,2 % Platinaterapi: 27,6 % Antracykliner: 37,5 % Bevacizumab: 27,6 % Gemcitabin: 35,5 % Annen kjemoterapi 32,9 %	Abbvie har lagt til grunn at hver pasient kun kan motta én linje med etterfølgende behandling.	modellen er representativ for norsk klinisk praksis. De påpeker samtidig at opptil 50 % av pasientene vil motta flere linjer med behandling.

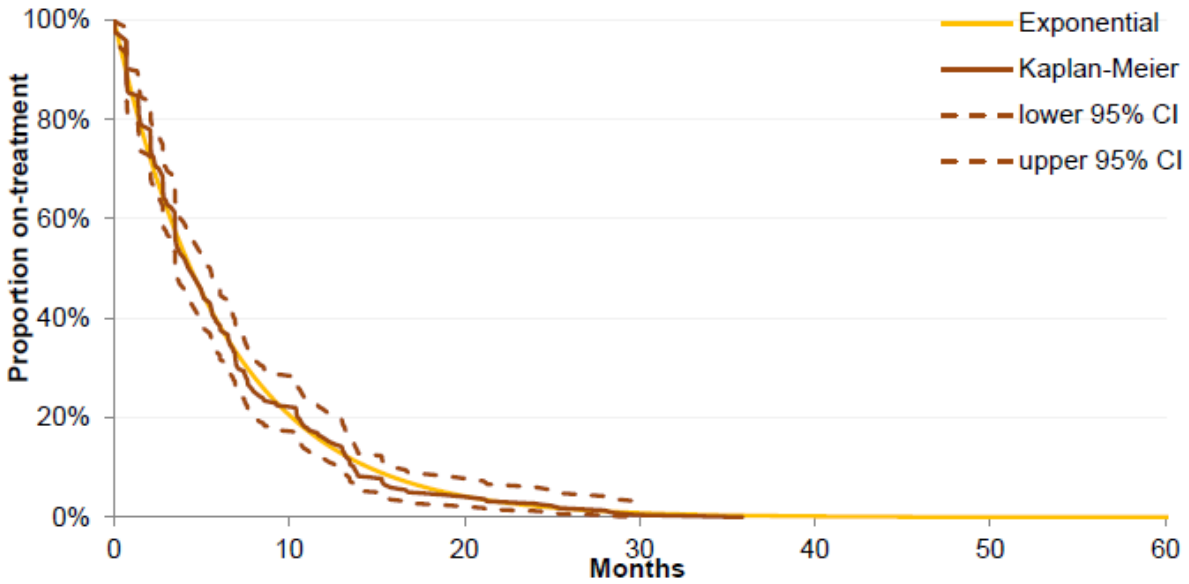
**PO: peroral administrasjon*
***IV: intravenøs administrasjon*

3.4.2 Implementering av intervensjon i den helseøkonomiske modellen

KM for behandlingsvarighet var komplett, altså hadde alle pasientene avsluttet behandling med mirvetuksimabsoravtansin.. Kaplan-Meier-data var komplett ved studiens slutt, men AbbVie valgte likevel å parametrisere KM-kurven i sin grunnanalyse fordi de parametriserte kurvene visuelt passet godt med KM-kurven. Tabell 10 viser hvilke undersøkelser AbbVie har gjort for å støtte opp om sine valg for framskrivning av behandlingsvarighet (duration of treatment (DoT)) for mirvetuksimabsoravtansin utover den observerte studieperioden.

Tabell 10. Framskrivning av DoT for mirvetuksimabsoravtansin i AbbVie sin grunnanalyse (kilde: innsendt dokumentasjon).

AbbVie sin analyse	
Grunnanalyse	DoT modellert ved fullparametrisering av KM-data ved bruk av eksponensiell funksjon. DoT-kurven avgrenses av PFS-kurven, slik at den ikke overstiger PFS, fordi behandling etter progresjon ikke var tillatt i MIRASOL.
Kurvevalg basert på:	
Vurdering av ekstrapolering	AIC og BIC (statistisk tilpasning) ga grunnlag for kurvevalg, se Appendiks 2. Data var komplette.



Figur 2. KM og eksponentiell parametrisering av DoT for mirvetuksimabsoravtansin.

3.4.3 DMPs vurdering

Dosering
Mirvetuksimabsoravtansin doseres etter justert ideell kroppsvekt (AIBW) med begrunnelse i at AIBW reduserer eksponeringsvariasjon for pasienter som er undervektige eller overvektige. Dosering basert på AIBW er forelagt de rekrutterte medisinske fagekspertene som er ukjent med denne måten å dosere på, men de mener at doseringen av mirvetuksimabsoravtansin sannsynligvis vil bli beregnet individuelt for hver

pasient basert på høyde og vekt, snarere enn å bruke gjennomsnittlige verdier. DMP har heller ikke erfaring fra tidligere metodevurderinger med denne måten å dosere på, men mener det er rimelig å legge til grunn høyde og vekt som i den norske befolkningen for beregning av AIBW i den helseøkonomiske modellen. Dette er til forskjell fra AbbVie som har benyttet data fra studien. For utfyllende diskusjon, se kapittel 3.3.4. Kostnader i intervensjonsarmen (og dermed IKER) øker betydelig når norske data brukes. Effekten av denne endringen på IKER er imidlertid særlig sensitiv for prisen av mirvetuksimabsoravtansin, og påvirkningen på IKER vil være mindre ved rabattert legemiddelpris.

Behandlingsvarighet
DMP mener ettersom KM-data er komplett, er bruk av KM-kurven uten parametrisering mer relevant. Dette er tilsvarende hva AbbVie har gjort i sin grunnanalyse for ICC (se kapittel 3.5.2). Denne endring øker IKER noe. Også effekten av denne endringen på IKER er sensitiv for prisen på mirvetuksimabsoravtansin.

Påfølgende behandling
De rekrutterte medisinske fagekspertene mener at andelen som får påfølgende behandling i MIRASOL-studien, og som også er i tråd med AbbVies antakelser i modellen, er rimelig. AbbVie har inkludert langt færre alternativer for påfølgende behandling i grunnanalysen sammenlignet med hva som ble rapportert i MIRASOL studien. Dette begrunner AbbVie blant annet med antagelser basert på norske behandlingsretningslinjer. De rekrutterte medisinske fagekspertene mener også at type og fordeling som benyttet i AbbVie sin grunnanalyse er representativ for norsk klinisk praksis, men de påpeker samtidig at opptil 50 % av pasientene får mer enn én linje med påfølgende behandling. For å ta høyde for dette i DMPs hovedanalyse justerer DMP opp fordelingen av påfølgende behandling med 50 %, og legger til grunn at av de 67 % som mottar påfølgende behandling, får 75 % paklitaksel, 15 % gemcitabin og 60 % PLD i hovedanalysen. Denne endringen medfører økte kostnader for påfølgende behandling sammenlignet med Abbvies grunnanalyse, men påvirker ikke den modellerte effekten, som følger effekt observert i MIRASOL-studien uavhengig av hvilke kostnader som legges til grunn. I MIRASOL mottok pasientene i gjennomsnitt mer enn 2 påfølgende behandlinger.

DMPs konklusjon om intervensjon
DMP legger i hovedsak til grunn det samme som Abbvie, men endrer følgende:
- AIBW og kroppsareal til verdier basert på norsk gjennomsnittshøyde- og vekt (se kapittel 3.3.4)
- Bruker KM-data framfor parameterisering av behandlingsvarighet, noe som øker IKER noe.
- 50 % av de som får påfølgende behandling, får to behandlinger. Dette for å ta høyde for at opptil 50 % av pasienter mottar mer enn en linje med påfølgende behandling basert på innspill fra de medisinske fagekspertene. Sammen med tilsvarende endring i ICC-armen øker dette IKER marginalt.

3.5 Komparator

3.5.1 Innsendt dokumentasjon sett i sammenheng med norsk klinisk praksis

Tabell 11. Karakteristikker ved komparator(er) (Kilde: innsendt dokumentasjon, EPAR, preparatomtaler og metodebok (7, 11-14))

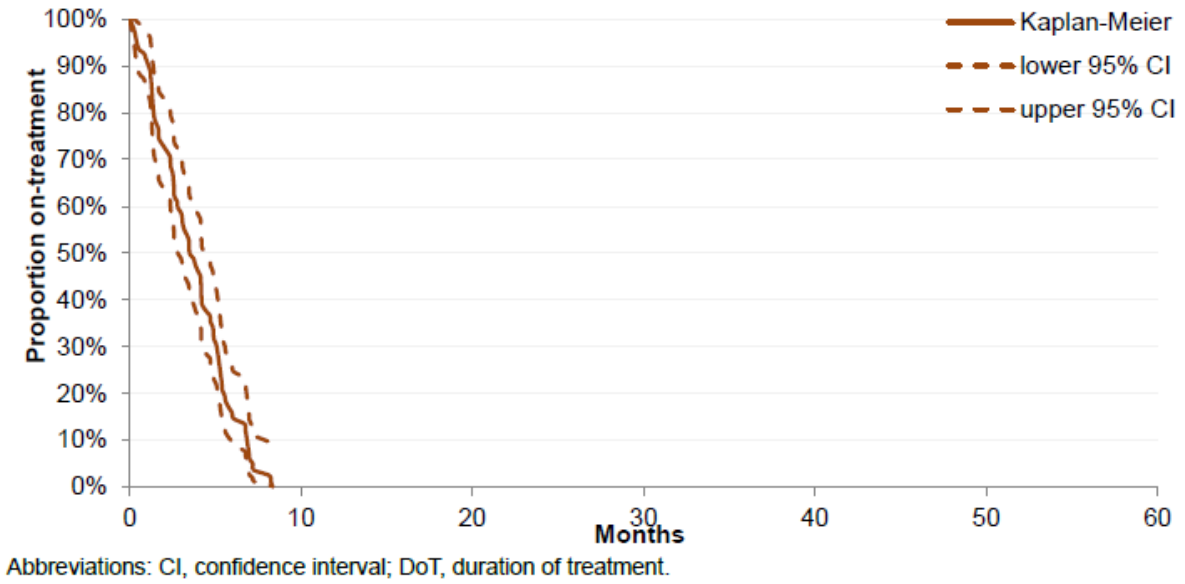
	Klinisk dokumentasjon	Helseøkonomisk modell	Norsk klinisk praksis
Fordeling av kjemoterapi i komparatorarmen	40,7 % paklitaksel 35,8 % PLD 23,5 % topotekan	40,7 % paklitaksel 35,8 % PLD 23,5 % gemcitabin	50 % paklitaksel 20 % PLD 20 % gemcitabin 10 % topotekan Basert på innspill fra de rekrutterte medisinske fagekspertene
Dosering	**Paklitaksel:** 80 mg/m^2 ukentlig. **PLD:** 40 mg/m^2 på dag 1 av 28-dagers behandlingssyklus. **Topotekan**: 4 mg/m^2 på dag 1, 8, 15 i en 28-dagers syklus eller 1,25 mg/m^2 på dag 1 til 5 i en 21-dagers syklus.	**Paklitaksel:** 80 mg/m^2 ukentlig. **PLD:** 40 mg/m^2 på dag 1 av 28-dagers behandlingssyklus. **Gemcitabin**: 800 mg/m^2 på dag 1 og 8 av 21-dagers behandlingssyklus. **Topotekan*:** 4 mg/m^2 på dag 1, 8, 15 i en 28-dagers syklus eller 1,25 mg/m^2 på dag 1 til 5 i en 21-dagers syklus.	**Paklitaksel:** 80 mg/m^2 ukentlig (15). **PLD:** 40 mg/m^2 på dag 1 av 28-dagers behandlingssyklus. **Gemcitabin**: 800 mg/m^2 på dag 1 og 8 av 21-dagers behandlingssyklus (16). **Topotekan:** 1 eller 1,5 mg/m²/dag IV dag 1–5 hver 21. dag (12, 14)
Administrasjons-form	IV infusjon	IV infusjon	IV infusjon
Behandlings-varighet	Til progresjon eller uakseptabel toksisitet. Median varighet av dosering (beregnet som [siste doseringsdato – første doseringsdato +21]/7): 12,9 uker samlet (basert på primærdatakutt) **Paklitaksel:** 16,5 uker **PLD:** 12 uker **Topotekan:** 10 uker	KM data for DoT fra MIRASOL. Gemcitabin modelleres med topotekan-data Median **paklitaksel:** 16 uker Median **PLD**: 8-9 uker Median **gemcitabin**: 8-9 uker	Til progresjon eller uakseptabel toksisitet
Relativ doseintensitet (%)	**Paklitaksel:** 84,3 % **PLD**: 94,6 % **Topotekan** (1,25 mg/m^2): 91 % **Topotekan** (4,0 mg/m^2): 81 %	**Paklitaksel:** 84,3 % **PLD**: 94,6 % **Gemcitabin**: 90,8 %	Ikke kjent
Premedisinering	Premedisinering etter utprøvers skjønn.	**Paklitaksel:** deksametason (PO) ved hver administrasjon av paklitaksel (ukentlig) **PLD:** ikke angitt **Gemcitabin**: ikke angitt	Antatt iht. preparatomtaler Kortikosteroid, antihistamin og H2-antagonist (11).

Påfølgende behandling	65 % av totalpopulasjonen fikk påfølgende behandling. Fordeling av påfølgende behandling i studien (> 10%): • Taksaner: 40,1 % • Topotekan: 16,3 % • Platinaterapi: 28,6 % • Antracykliner: 14,3 % • Bevacizumab: 23,8 % • Gemcitabin: 39,5 % • Annen kjemoterapi 38,1 % I tillegg fikk 10,9 % mirvetuksimabsoravtansin	65 % av totalpopulasjonen fikk påfølgende behandling. • paklitaksel 40 % • gemcitabin 10 % • PLD 50 %. Abbvie har lagt til grunn at hver pasient kun kan motta en linje med påfølgende behandling	De medisinske fagekspertene rekruttert til oppdraget mener andelen som mottar påfølgende behandling og fordeling av påfølgende behandling i modellen er representativ for norsk klinisk praksis. De påpeker samtidig at opptil 50 % av pasientene vil motta flere linjer med behandling.

**Topotekan inngår ikke i AbbVies grunnanalyse. Topotekan ble lagt inn i modellen etter forespørsel fra DMP.*

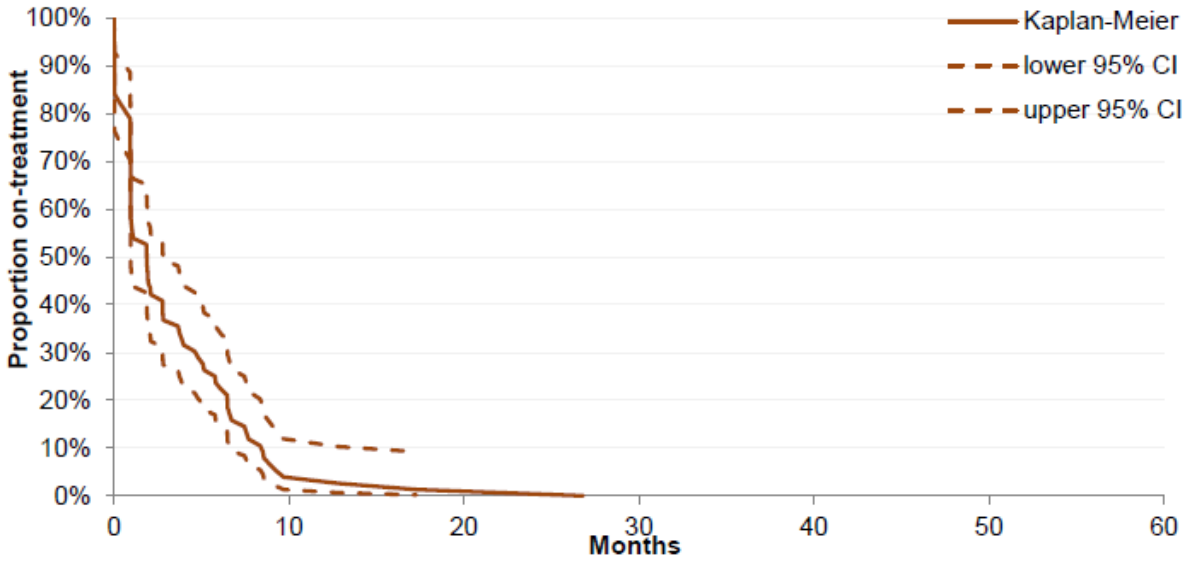
3.5.2 Implementering av komparator(er) i den helseøkonomiske modellen

For paklitaksel er KM-data brukt direkte ettersom de er komplette (se Figur 3). Behandling med paklitaksel etter progresjon var ikke tillatt i MIRASOL, og DoT-kurven er derfor avgrenset av PFS-kurven, slik at den ikke overstiger PFS-kurven.



Figur 3. KM for DoT for paklitaksel.

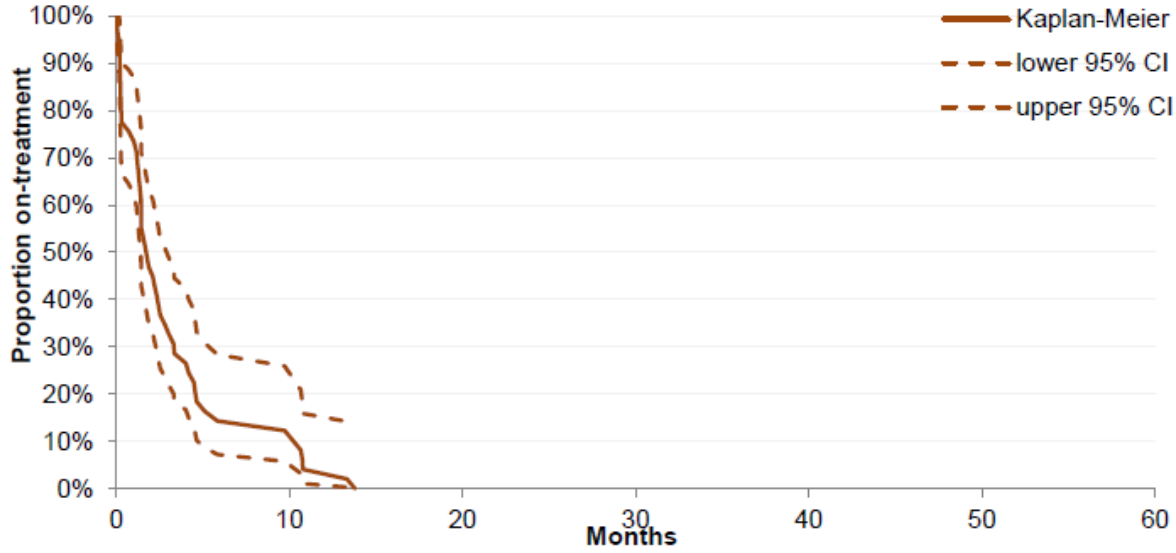
For PLD er KM-data brukt direkte ettersom de er komplette (se Figur 4). Behandling med PLD etter progresjon var ikke tillatt i MIRASOL, og DoT-kurven er derfor avgrenset av PFS-kurven, slik at den ikke overstiger PFS-kurven.



Abbreviations: CI, confidence interval; DoT, duration of treatment; PLD, pegylated liposomal doxorubicin.

Figur 4. KM for DoT for PLD.

For topotekan er KM-data brukt direkte ettersom de er komplette (se Figur 5). Behandling med topotekan etter progresjon var ikke tillatt i MIRASOL, og DoT-kurven er derfor avgrenset av PFS-kurven, slik at den ikke overstiger PFS-kurven. På grunn av et lavt antall pasienter som mottok topotekan hver 3. uke i MIRASOL, ble topotekan Q3W og Q4W kombinert til ett behandlingsregime for å estimere DoT for topotekan.



Abbreviations: CI, confidence interval; DoT, duration of treatment.

Figur 5. KM for DoT for topotekan (proxy for gemcitabin).

AbbVie antar at gemcitabin brukes i norsk klinisk praksis framfor topotekan. AbbVie antar at behandlingsvarighet og effekt av topotekan og gemcitabin er lik. AbbVie har derfor brukt behandlingsvarighet og effektdata for topotekan fra MIRASOL til å modellere behandlingsvarighet og effekt av gemcitabin. Dette «byttet» av kjemoterapier påvirker dermed kun kostnader knyttet til komparatorarmen.

Etter forespørsel fra DMP har AbbVie inkludert muligheten til å velge topotekan som del av ICC. Doseringsregimer, RDI, behandlingsvarighet og effektdata for topotekan er hentet fra MIRASOL.

3.5.3 DMPs vurdering

Kjemoterapiene i komparatorarmen og påfølgende behandling doseres etter kroppsareal. Som omtalt i kapittelet om pasientpopulasjon endrer DMP kroppsareal i den helseøkonomiske modellen til forventet kroppsareal i norsk klinisk praksis.

Sammensetting og fordeling av kjemoterapiregimer i komparatorarmen
Et avvik mellom MIRASOL-studien og norsk klinisk praksis gjelder komparatorvalg. Kontrollarmen i studien bestod av utprøvervalgt kjemoterapi, som inkluderte paklitaksel, PLD og topotekan, men ikke gemcitabin. AbbVie har i sin grunnanalyse erstattet topotekan med gemcitabin og begrunner det med at sistnevnte er mer relevant i norsk klinisk praksis, og at effekten kan sidestilles. De rekrutterte medisinske fagekspertene støtter at effekten av topotekan og gemcitabin kan sidestilles. Ifølge de rekrutterte medisinske fagekspertene brukes gemcitabin hos en betydelig andel av pasientene i Norge (20 %) og vurderes som klinisk relevant, særlig på grunn av bedre tolerabilitet sammenlignet med topotekan. Samtidig benyttes topotekan fortsatt hos en mindre andel av pasientene (10 %). Selv om gemcitabin ikke inngikk i den randomiserte studien, vurderes det derfor som rimelig å inkludere gemcitabin som en relevant komparator i modellberegningene for norsk klinisk praksis.

DMP vurderer, etter innspill fra de rekrutterte fagekspertene, at topotekan og gemcitabin har relativt sammenlignbar effekt, sikkerhet og behandlingslengde, slik at disse to kjemoterapiregimene som en forenkling kan sidestilles. De rekrutterte medisinske fagekspertene har anslått følgende fordeling av de ulike kjemoterapiregimene i norsk klinisk praksis: 50 % paklitaksel, 20 % PLD, 20 % gemcitabin og 10 % topotekan. DMP har valgt å legge denne fordelingen til grunn i hovedanalysen. Videre har DMP lagt samme dosering av topotekan til grunn i hovedanalysen som i MIRASOL, selv om dette ikke samsvarer helt med hvordan topotekan brukes i norsk klinisk praksis. Likevel antas effektdata fra MIRASOL å være overførbare til norsk klinisk praksis. I tillegg er andelen som får topotekan liten, og ettersom kjemoterapi generelt har lave kostnader, påvirker doseringen kostnadene i liten grad.

Påfølgende behandling
De medisinske fagekspertene mener at andelen som får påfølgende behandling i MIRASOL studien, og som også er i tråd med AbbVies antakelser i modellen, er rimelige.

AbbVie har inkludert langt færre alternativer for påfølgende behandling i grunnanalysen sammenlignet med hva som ble rapportert i MIRASOL studien, tilsvarende som for intervensjonsarmen. Dette begrunner de blant annet med antagelser basert på norske behandlingsretningslinjer.

De medisinske fagekspertene mener at type og fordeling som benyttet i AbbVie sin grunnanalyse er representativ for norsk klinisk praksis, men de påpeker samtidig at opptil 50 % av pasientene får mer enn en linje med påfølgende behandling. DMP har derfor lagt til grunn i modellen at av de 65 % som mottar påfølgende behandling, får 60 % paklitaksel, 15 % gemcitabin og 75 % PLD. Denne justeringen er tilsvarende det som ble gjort for intervensjonsarmen, og samlet resulterer dette i en marginalt økt IKER.

10,9 % av pasientene i komparatorarmen mottok mirvetuksimabsoravtansin etter progresjon. Dette er en relativt lav andel og det er usikkert om den i særlig grad har påvirket estimatet for relativ effekt i overlevelsesanalysen. AbbVie har ikke justert for behandlingsbytte og har ikke inkludert kostnader for mirvetuksimabsoravtansin som behandlingsbytte/påfølgende behandling i egen grunnanalyse. DMP endrer ikke dette i egen hovedanalyse.

DMPs konklusjon om komparator
DMP legger i hovedsak til grunn det samme som AbbVie, men endrer følgende:

- BSA til beregnet verdi basert på norsk gjennomsnittshøyde- og vekt (se kapittel 3.3.4)
- Fordeling i ICC til at 50 % av pasientene får paklitaksel, 20 % får PLD, 20 % får gemcitabin og 10 % får topotekan. Dette reduserer IKER marginalt.
- 50 % av de som får påfølgende behandling, får to behandlinger. Sammen med tilsvarende endring i ICC-armen øker dette IKER marginalt.

3.6 Kliniske utfallsmål

Relativ effekt, sikkerhet og helserelatert livskvalitet i den helseøkonomiske modellen for mirvetuksimabsoravtansin sammenlignet med ICC er basert på resultater for pasienter FRα-positiv, platinaresistent epitelial eggstokk-, eggleder- eller primær bukhinnekreft som har fått en til tre tidligere systemiske behandlingsregimer fra MIRASOL-studien. Studien er presentert i Kapittel 2.

3.6.1 Relativ effekt

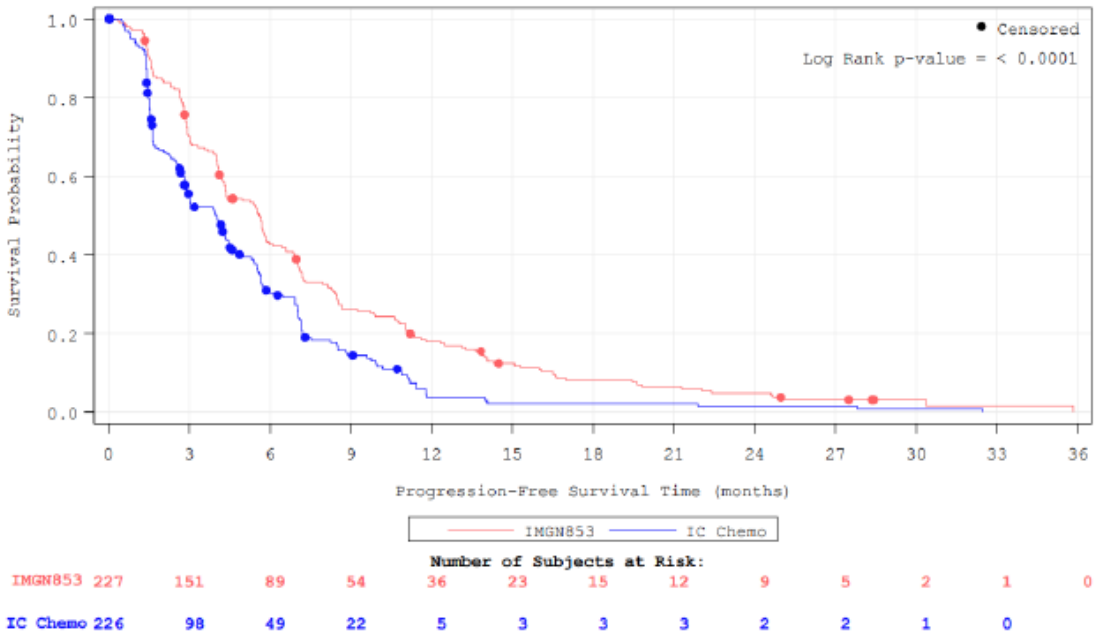
Datakutt for analysen av effektdata var 27-09-2024. Median oppfølgingstid for PFS var da 28,35 måneder, og 30,49 måneder for OS.

I den helseøkonomiske modellen inngår følgende utfallsmål for relativ effekt: Progresjonsfri overlevelse (primært utfallsmål) og totaloverlevelse (sekundært utfallsmål). Sammenhengen mellom relativ effekt i klinisk dokumentasjon og modellert relativ effekt i helseøkonomisk modell er beskrevet og vurdert for hvert av utfallsmålene under.

3.6.1.1 Progresjonsfri overlevelse (utprøvervurdert)

Innsendt klinisk dokumentasjon

AbbVie har basert effektdataene på datakuttet fra september 2024 i MIRASOL-studien. I innsendt dokumentasjon fremgår det at median utprøvervurdert PFS (PFS-INV) i intervensjonsarmen med mirvetuksimabsoravtansin var forlenget med 1,61 måneder sammenlignet med komparatorarmen (ICC) (median PFS 5,59 måneder [95 % KI: 4,34–5,88] vs. 3,98 måneder [95 % KI: 2,86–4,47]). Behandlingen i intervensjonsarmen reduserte risikoen for progresjon eller død med 37 % (HR: 0,63; p<0,0001).



Abbreviations: IC Chemo, investigator's choice chemotherapy; IMGN, ImmunoGen; PFS, progression-free survival
Source: MIRASOL final data cut-off (September 2024) [51]

Figur 6. KM for PFS-INV fra MIRASOL-studien.

Implementering av progresjonsfri overlevelse i helseøkonomisk modell

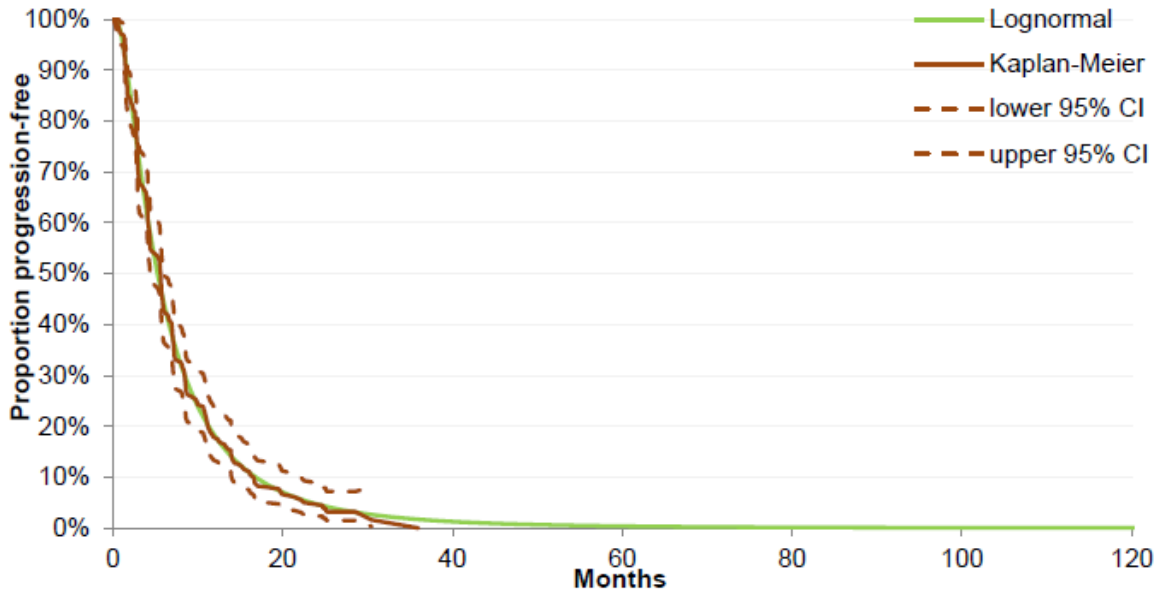
Ved datakuttet i september 2024 hadde 89,9 % og 77,0 % av pasientene i henholdsvis intervensjons- og komparatorarmen progrediert. Tabell 12 viser hvilke undersøkelser AbbVie har gjort for å støtte opp om sine valg for framskrivning av progresjonsfri overlevelse utover den observerte studieperioden.

Tabell 12. Framskrivning av progresjonsfri overlevelse i AbbVie sin grunnanalyse (kilde: innsendt dokumentasjon).

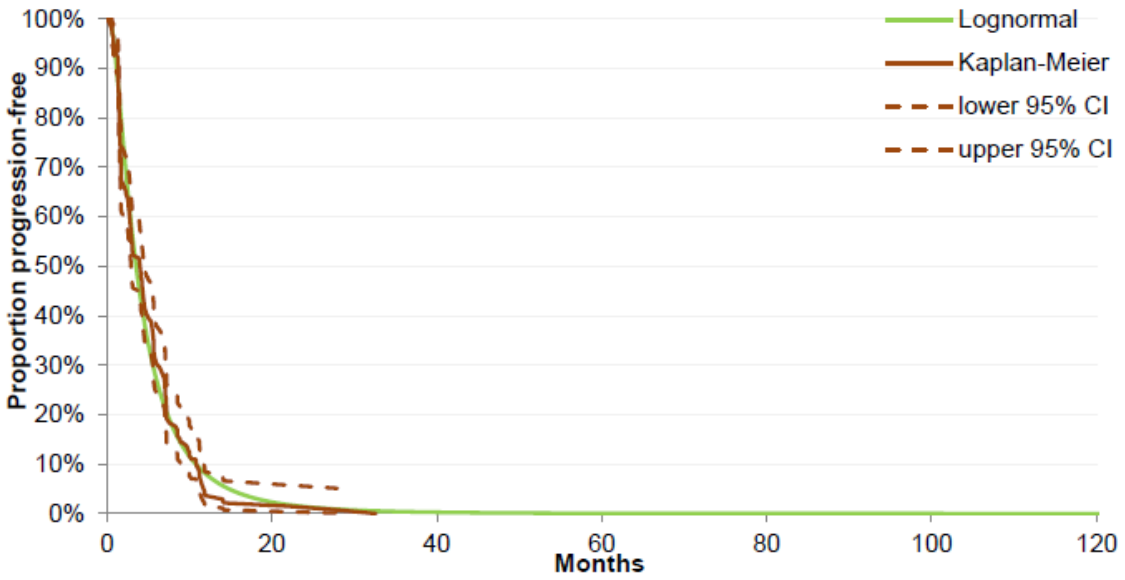
AbbVie sin analyse	
Grunnanalyse	Behandlingsarmer modellert uavhengig av hverandre ved fullparametrisering av KM-data ved bruk av log-normal funksjon for intervensjonsarmen og log-normal for komparatorarmen.
Kurvevalg basert på:	
Proporsjonal hasard (PH)	Testing av proporsjonal hasard-antagelsen gjennom log-kumulativt hasardplott og Schoenfeld residualplott. Plottene er vist i Appendiks 2. AbbVie mener at uavhengig modellering er best egnet fordi kurvene i log-kumulativt hasardplott ikke er parallelle (de krysser hverandre ila de første ukene), og Schoenfeld residualt plot antyder et mønster. Schoenfeld test var ikke statistisk signifikant (p = 0,363). Modelleringen ble gjort uavhengig.
Accelerated failure time (AFT)	Testing av om AFT modell er passende er ikke levert.
Vurdering av ekstrapolering	AIC og BIC (statistisk tilpasning) ga grunnlag for kurvevalg, se Appendiks 2. Data var modne.

Basert på testing av PH konkluderer AbbVie med at armene bør modelleres uavhengig.

AbbVie skriver at ved visuell inspeksjon ser alle de parametriserte funksjonene ut til å ligge tett på KM-kurven og produserer relativt like framskrivninger. AbbVie skriver at ettersom PFS-data var fullstendig for begge armene, valgte de å basere sitt valg av parametrisering på laveste AIC- og BIC-verdier alene. Parametrisering med lognormal gir lavest AIC- og BIC-verdier for begge armene, og AbbVie valgte derfor å parametrisere med lognormal-funksjonen for begge armene i sin grunnanalyse (se Figur 7 og Figur 8).



Figur 7. Framskrivning med lognormal parametrisering av progresjonsfri overlevelse i mirvetuksimabsoravtansin-armen i AbbVie sin grunnanalyse (kilde: innsendt dokumentasjon).



Figur 8. Framskrivning med lognormal parametrisering av progresjonsfri overlevelse i ICC-armen i AbbVie sin grunnanalyse (kilde: innsendt dokumentasjon).

DMPs vurdering

DMP vurderer at dataene fra MIRASOL-studien er modne, da 89,9 % og 77,0 % av pasientene i henholdsvis intervensjons- og komparatorarmen har hatt en PFS hendelse, men flere forhold identifisert i EMAs vurderingsrapport svekker den interne validiteten og påvirker påliteligheten av effektestimatet på det primære utfallsmålet (7).

Kaplan-Meier kurvene viser en tidlig seperasjon mellom behandlingsarmene, og selv om PFS-fordelen er begrenset, vurderes effekten av EMA som klinisk relevant. Det åpne studiedesignet introduserer imidlertid risiko for deteksjonsbias, da PFS ble vurdert av ublindede utprøvere (INV). En sensitivitetsanalyse med vurderinger fra en blindet komité (BICR) viste lavt samsvar med utprøvernes vurderinger (61,2 % samsvar i mirvetuksimabsoravtansin-armen og 53,76 % samsvar i kjemoterapi-gruppen). Utprøvernes vurderinger av progresjon viste lengre tid før progresjon enn vurderingene fra den blindede komiteen, noe som svekker validiteten. Videre ble pasienten sin pågående behandling avsluttet ved progresjon dokumentert av utprøverne, slik at det ikke forelå data for pasientene på randomisert behandling etter dette tidspunktet som den blindede komiteen kunne vurdere. Dette førte til informativ sensurering og systematiske forskjeller i oppfølging, som kan introdusere skjevhet.

EMA har også fremhevet skjevhet i frafall mellom armene som en konsekvens av den åpne studiedesignet. En høyere andel pasienter i kjemoterapi-armen seponerte behandling tidlig (13 % innen uke 6), sammenlignet med 2 % i mirvetuksimabsoravtansin-armen. Denne asymmetrien kan ha introdusert systematisk skjevhet i effektestimatene, særlig for PFS. Til sammen svekker dette den totale vurderingen av PFS-INV som et egnet primært utfallsmål og introduserer en betydelig usikkerhet i størrelsen på den relative effekten.

Primærutfallsmålet PFS_INV ble i tillegg vurdert som suboptimalt av EMA, som fremhevet at OS ville vært et mer egnet primærutfallsmål.

Parametrisering med lognormal-funksjonen gir laveste AIC- og BIC-verdier for begge armene. Både log-logistisk og generalisert gamma har imidlertid kun ubetydelig høyere verdier for mirvetuksimabsoravtansin-armen. Visuelt ligger alle de parametriserte kurvene ganske tett på KM-kurvene.

DMP vurderer at dataene er modne, og at det å bruke KM-data direkte er mer relevant enn parametrisering (se Figur 7 og Figur 8 for KM-plot). Dette senker IKER i mindre grad.

DMPs konklusjon om framskrivning av PFS

DMP godtar ikke AbbVies valg av parametrisering, og velger å bruke KM-data direkte i modellering av PFS ettersom dataene var modne. Dette senker IKER marginalt

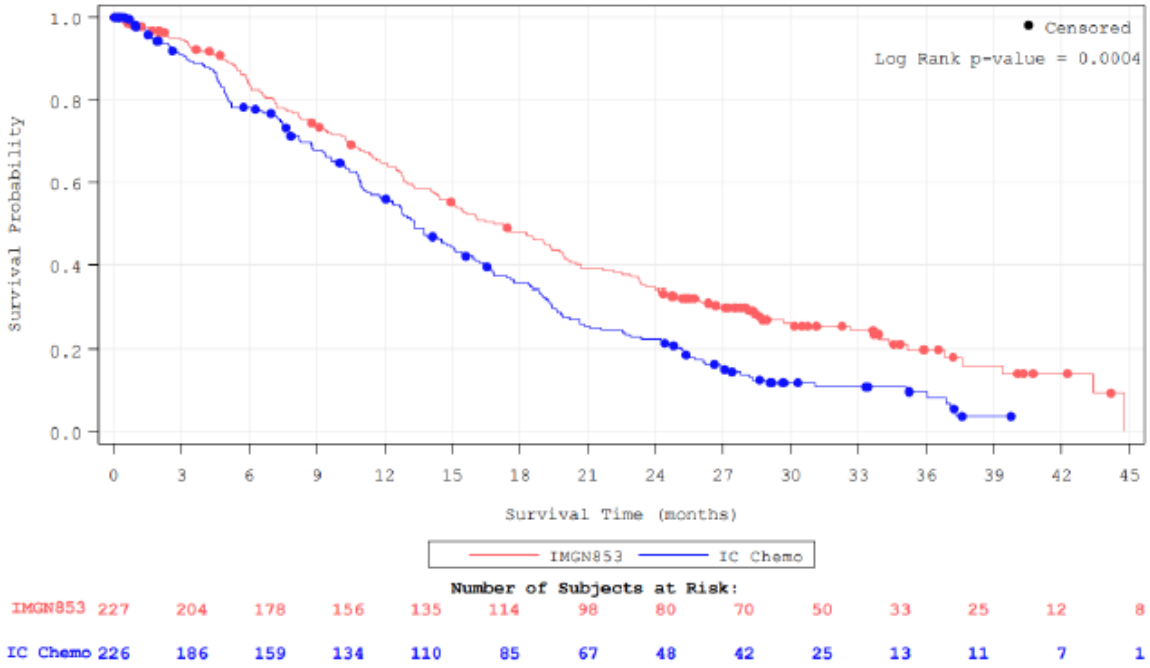
Samtidig vurderes bruken av INV-PFS som primært utfallsmål å introdusere betydelig usikkerhet i estimatet for relativ effekt, grunnet risiko for deteksjonsbias, lavt samsvar med BICR-vurderinger og informativ sensurering. Disse metodologiske svakhetene svekker påliteligheten av effektestimatet.

3.6.1.2 Totaloverlevelse

Innsendt klinisk dokumentasjon

MIRASOL-studien, basert på datakuttet september 2024, viste at median OS i mirvetuksimabsoravtansin-armen var forlenget med 3,51 måneder sammenlignet med komparatorarmen (median OS 16,85 måneder [95 % KI: 14,36–19,78] vs. 13,34 måneder [95 % KI: 11,37–15,15]). I innsendt dokumentasjon fremgår det

at behandlingen i intervensjons-armen reduserte risikoen for død med 32 % (HR=0,68 [95 % KI: 0,54–0,84], P = 0,0004).



Figur 9. KM for OS fra MIRASOL-studien.

Implementering av totaloverlevelse i helseøkonomisk modell

Ved siste datakutt 27-09-2024 var omtrent 71,4 % og 78,3 % av pasientene i henholdsvis intervensjons- og komparatorarmen døde. Tabell 13 viser hvilke undersøkelser AbbVie har gjort for å støtte opp om sine valg for framskrivning av totaloverlevelse utover den observerte studieperioden:

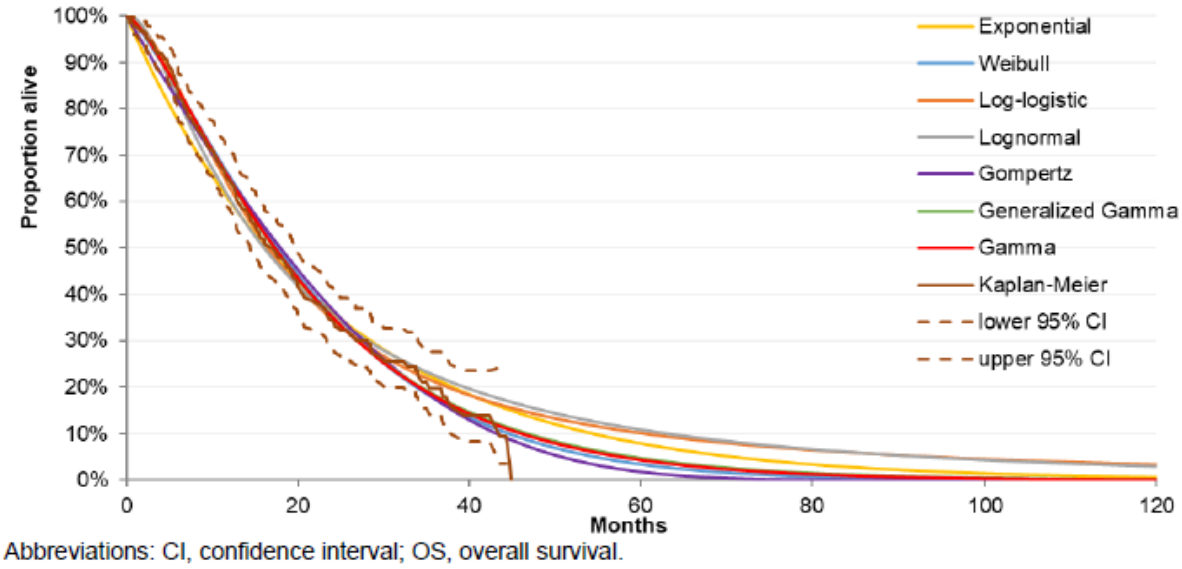
Tabell 13. Framskrivning av totaloverlevelse i AbbVie sin grunnanalyse (kilde: innsendt dokumentasjon).

AbbVie sin analyse	
Grunnanalyse	Behandlingsarmer modellert uavhengig av hverandre ved fullparametrisering av KM-data ved bruk av gamma funksjon for intervensjonsarmen og Weibull for komparatorarmen.
Kurvevalg basert på:	
Proporsjonal hasard (PH)	Testing av proporsjonal hasard-antagelsen gjennom log-kumulativt hasardplott og Schoenfeld residualplott. Plottene er vist i Appendiks 2. AbbVie skriver at uavhengig modellering er best egnet fordi kurvene i log-kumulativt hasardplott ikke er parallelle (de krysser hverandre ila de første ukene), og Schoenfeld residualt plot antyder et mønster. Schoenfeld test var ikke statistisk signifikant (p = 0,321). Modelleringen ble gjort uavhengig.
Accelerated failure time (AFT)	Testing av om AFT modell er passende er ikke levert.
Vurdering av ekstrapolering	AIC og BIC (statistisk tilpasning) og visuell inspeksjon ga grunnlag for kurvevalg, se Appendiks 2.

Basert på testing av PH konkluderer AbbVie med at armene bør modelleres uavhengig.

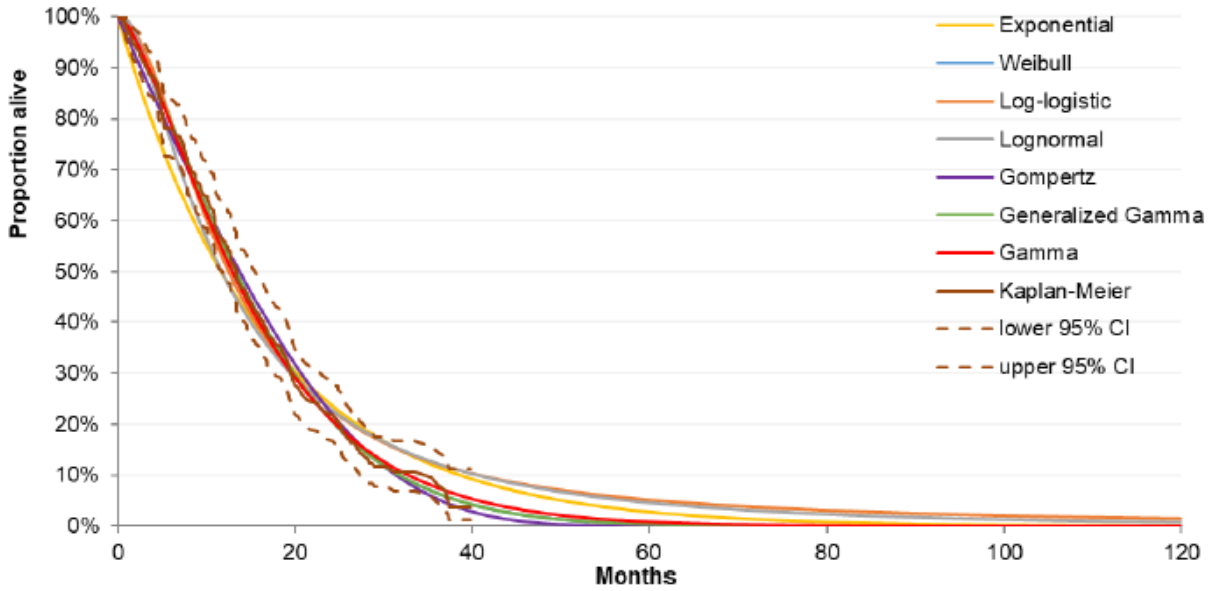
Parametrisering med gamma gir lavest AIC- og BIC-verdier for mirvetuksimabsoravtansin-armen, og parametrisering med Weibull gir laveste verdier for ICC-armen.

AbbVie skriver at ved visuell inspeksjon ser generalisert gamma og gamma ut til å generelt passe godt med KM-kurven for mirvetuksimabsoravtansin-armen (Figur 10). Eksponentiell og lognormal passer dårligst, mens loglogistisk kun passer godt med KM-kurven fram til måned 35. Weibull, Gompertz, generalisert gamma og gamma passer alle godt fram til måned 30. Mellom måned 30 og 37 underestimerer disse kurvene overlevelsen, før de gjenspeiler nedgangen i overlevelse mot slutten av KM-kurven. AbbVie skriver videre at det kun er 18 pasienter «at risk» ved måned 35, og at usikkerheten i KM-kurven er stor etter dette.



Figur 10. Framskrivning med ulike parametriseringer av totaloverlevelse i mirvetuksimabsoravtansin-armen (kilde: innsendt dokumentasjon).

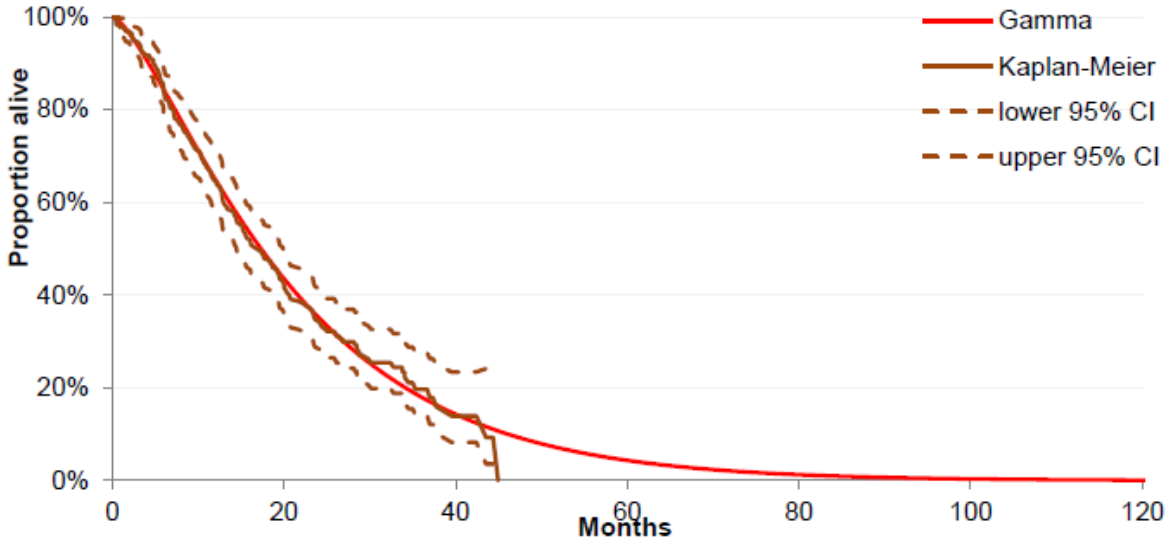
AbbVie skriver at ved visuell inspeksjon ser Weibull, generalisert gamma og gamma ut til å passe bedre med KM-kurven for ICC-armen fordi disse kurvene gjenspeiler den raske nedgangen i OS bedre (se Figur 11).



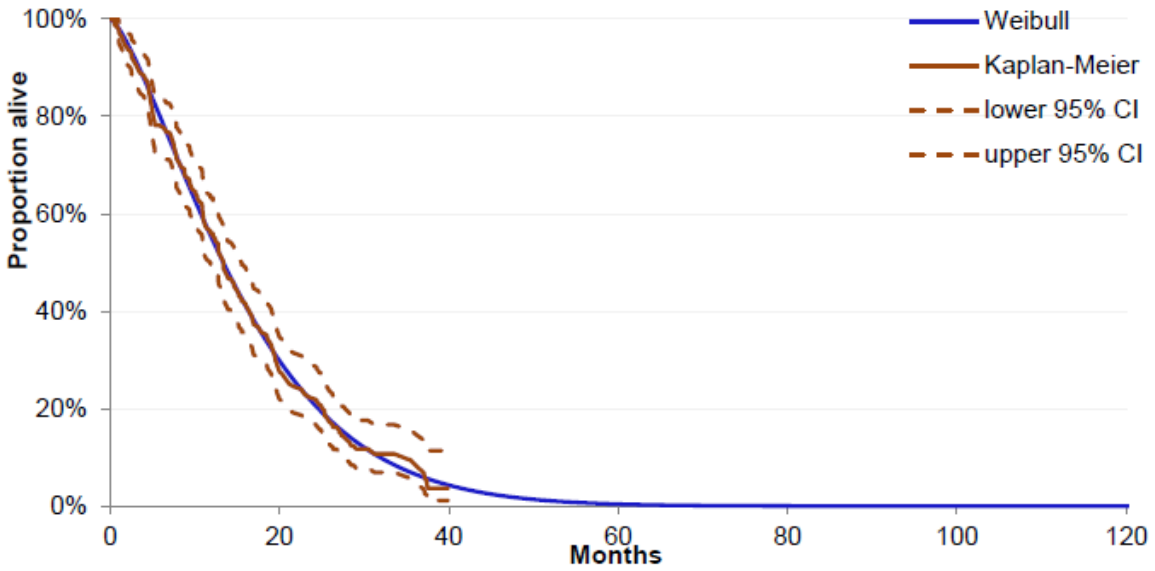
Abbreviations: CI, confidence interval; OS, overall survival.

Figur 11. Framskrivning med ulike parametriseringer av totaloverlevelse i ICC-armen (kilde: innsendt dokumentasjon).

Basert på laveste AIC- og BIC-verdi og visuell inspeksjon valgte AbbVie å framskrive OS med gamma-funksjonen for mirvetuksimabsoravtansin-armen (Figur 12), og Weibull-funksjonen for ICC-armen (Figur 13).



Figur 12. Framskrivning med gamma parametrisering av totaloverlevelse i mirvetuksimabsoravtansin-armen i AbbVie sin grunnanalyse (kilde: innsendt dokumentasjon).



Figur 13. Framskrivning med Weibull parametrisering av totaloverlevelse i ICC-armen i AbbVie sin grunnanalyse (kilde: innsendt dokumentasjon).

DMPs vurdering

EMA har påpekt i vurderingsrapporten at resultatene i MIRASOL-studien kan være påvirket av bias knyttet til tidlig frafall som følge av det åpne studiedesignet. Imidlertid er det usikkert i hvilken grad dette påvirker OS, men EMA vurderer at selv under konservative scenarier for effekt av tidlig sensurering, anses en negativ effekt på OS som lite plausibel (7). DMP er enig i denne vurderingen og mener at den tidlige separasjonen av KM-kurvene mellom armene styrker grunnlaget for resultatene. Samtidig er det en del sensurering i begge armene etter 2 år (måned 24), som gir usikkerhet i overlevelseskurven etter dette tidspunktet.

De medisinske fageksperte vurderer at bruk av FRα-agonister som mirvetuksimabsoravtansin kan forlenge levetiden for de aktuelle pasientene og gi god effekt. Samtidig forbedres livskvaliteten i behandlingsperioden på grunn av lavere toksisitet av mirvetuksimabsoravtansin enn av kjemoterapi Sammenlignet med ukentlig administrasjon av paklitaksel, vurderes administrasjonsformen til mirvetuksimabsoravtansin (hver tredje uke) som mindre ressurskrevende og mer praktisk for både pasienter og helsepersonell.

Gamma gir laveste AIC- og BIC-verdier for mirvetuksimabsoravtansin-armen og har god visuell tilpasning til KM-kurven. Weibull har imidlertid kun ubetydelig høyere verdier, og har også god visuell tilpasning til KM-plottet (se Figur 13). De andre framskrivningene (Gompertz, loglogistisk, lognormal, generalisert gamma og eksponentiell) har AIC- og/eller BIC-verdier som ikke er ubetydelig høyere enn gamma. DMP vurderer derfor at mirvetuksimabsoravtansin-armen skal framskrives vektet med gamma og Weibull. DMP vekter disse framskrivningene likt (50:50) ettersom det ikke foreligger argumenter for å velge den ene framfor den andre. Dette øker IKER noe sammenlignet med AbbVies grunnanalyse.

For ICC-armen gir Weibull laveste AIC- og BIC-verdier, mens gamma kun har ubetydelig høyere verdier. Visuelt ligger både disse og andre kurver tett på KM-plottet (Figur 12).

Med dagens standardbehandling i norsk klinisk praksis, dvs. tilsvarende ICC-armen, er det ifølge de rekrutterte medisinske fageksperte 2-5 % av pasientene som lever etter 3 år, og 1-2 % som lever etter 5 år. KM-data fra MIRASOL viser at omtrent 10 % av pasientene i komparatorarmen var i live ved år 3, men det er usikkerhet knyttet til denne verdien på grunn av høy sensurering etter 24 måneder. Både

framskrivingen med Weibull og gamma gir verdier som er lavere enn KM-data etter 3 år, og høyere enn innspillet fra de medisinske fagekspertene, hhv. 6,5 % og 7,5 % i modellen. Etter 5 år i modellen er det ingen pasienter i live med framskriving med Weibull, mens med framskrivning med gamma er 0,9 % av pasientene i live. Det er plausibelt at KM-data fra studien reflekterer noe bedre overlevelse enn det som observeres i norsk klinisk praksis, ettersom studiedeltakerne i gjennomsnitt kan være en friskere populasjon med færre komorbiditeter og bedre behandlingsoppfølging. Dersom overlevelsen i norsk praksis avviker fra det som er observert i studien, vil dette påvirke både intervensjons- og komparatorarmen på samme måte, og konsekvensen er derfor primært endringer i estimert absolutt overlevelse, mens den relative effekten i liten grad endres.

Weibull og gamma har like god statistisk tilpasning til KM-kurven for ICC (kun ubetydelig forskjell i AIC/BIC). Begge framskrivningene gir 3-årsoverlevelse som ligger mellom KM-data og innspillet fra de medisinske fagekspertene. Framskriving med gamma passer bedre med innspillene DMP har fått fra de medisinske fagekspertene for 5-års overlevelse. Etter 2 år øker usikkerheten i KM på grunn av sensurering, og klinisk plausibilitet blir dermed viktig for å vurdere framskrivningen. Basert på argumentene over vurderer DMP at komparatorarmen bør framskrives med gamma. Dette øker IKER noe sammenlignet med AbbVies grunnanalyse.

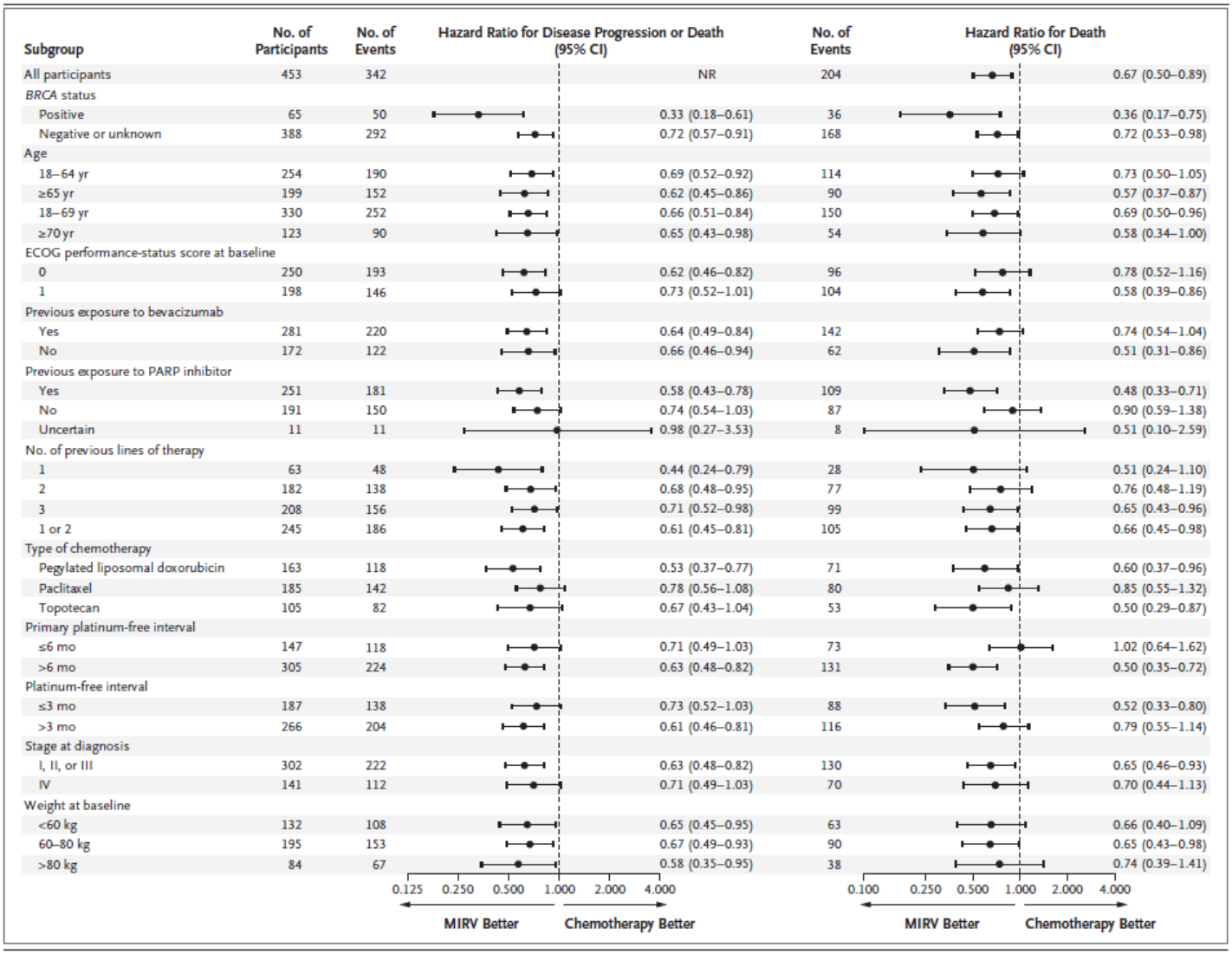
DMPs konklusjon om framskrivning av total overlevelse
DMP godtar ikke AbbVies framskrivning av mirvetuksimabsoravtansin-armen, og velger å framskrive med 50:50 vekting med gamma og Weibull. Dette øker IKER noe.
DMP godtar ikke AbbVies framskrivning av ICC-armen, og endrer framskrivningen av ICC-armen fra Weibull til gamma, basert på innspill fra medisinske fageksperter. Detter øker også IKER noe.

3.6.1.3 Subgrupper

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

Klinisk dokumentasjon

Eksplorative subgruppeanalyser av PFS og OS (se Figur 14), indikerer at effekten av mirvetuksimabsoravtansin er konsistent på tvers av de fleste subgrupper, med resultater som jevnt favoriserer mirvetuksimabsoravtansin sammenlignet med kjemoterapi (2). Effekten fremstår størst hos pasienter med BRCA-mutasjon, kort platinafritt intervall og tidligere eksponering for PARP-hemmer. For pasienter med kort platinafritt intervall (<6 mnd.) fremkommer det ingen tydelig forskjell i effekt mellom behandlingsarmene (2).



Figur 14. Forest plot over eksplorative subgruppeanalyser for OS og PFS fra MIRASOL. Datakutt er fra mars 2023 (6).

DMPs vurdering

Eksplorative subgruppeanalyser av PFS og OS viste konsistente resultater i de fleste forhåndsdefinerte undergrupper i MIRASOL-studien. Selv om «balansediagram (forest plot)» antydet at mirvetuksimabsoravtansin kunne ha noe bedre effekt i BRCA-positive pasienter, vurderer de rekrutterte medisinske fagekspertene at dette ikke er klinisk relevant i en platinaresistent setting. De rekrutterte medisinske fagekspertene mener derfor at effekten av mirvetuksimabsoravtansin i denne studien bør tolkes uavhengig av BRCA-status, og er relevant for en bredere populasjon av pasienter med platinaresistent sykdom. Det ble ikke gitt ytterligere bemerkninger knyttet til subgruppeanalysene.

3.6.2 Uønskede medisinske hendelser

Innsendt klinisk dokumentasjon

Når det gjelder bivirkninger, var de vanligste behandlingsrelaterte bivirkningene for mirvetuksimabsoravtansin relatert til øynene og nervesystemet, mens kjemoterapi medførte høyere forekomst av bivirkninger som anemi, trombocytopeni og infeksjoner (7). Færre pasienter i mirvetuksimabsoravtansin-armen opplevde alvorlige bivirkninger (SAEs) sammenlignet med ICC-armen (24 % vs. 33 %). De alvorligste rapporterte bivirkningene i mirvetuksimabsoravtansin-armen vs. ICC-armen

i MIRASOL-studien var pneumonitt (4 % vs. 0 %), intestinal obstruksjon (3 % vs. 2 %), pleuraeffusjon (2 % vs. 0 %), kvalme (1 % vs. <1 %) og trombocytopeni (< 1 % vs. 1%) (7).

De vanligste bivirkningene ved behandling med mirvetuksimabsoravtansin-armen vs. ICC-armen i MIRASOL-studien inkluderte tåkesyn (43 % vs. 2 %), kvalme (41 % vs. 29 %), og keratopati (29 % vs. 0 %), diaré (39 % vs. 17 %), fatigue (35 % vs. 27 %), abdominalsmerter (30 % vs. 15 %), tørre øyne (27 % vs. 2 %), forstoppelse (26 % vs. 19 %), oppkast (23 % vs. 18 %) og redusert appetitt (22 % vs. 14 %) (7).

Permanent seponering på grunn av en bivirkning forekom hos 12 % av pasientene som fikk mirvetuksimabsoravtansin, der de mest vanlige inkluderte gastrointestinale sykdommer (4 %), sykdommer i respirasjonsorganer, thorax og mediastinum (3 %), sykdommer i blod og lymfatiske organer (1 %), nevrologiske sykdommer (1 %) og øyesykdommer (1 %) (6).

Dosereduksjoner og doseutsettelser på grunn av behandlingsrelaterte bivirkninger var vanlige hos pasienter behandlet med mirvetuksimabsoravtansin. I analysen fra det primære datakutt rapporterte 50 % av pasientene minst én bivirkning som oppstod under behandling som førte til doseutsettelse eller dosereduksjon. Bivirkningene som hyppigst medførte dosereduksjon eller doseutsettelse ved mirvetuksimabsoravtansin var tåkesyn (17 %), keratopati (10 %), tørre øyne (5 %), nøytropeni (5 %), keratitt (4 %), katarakt (3 %), redusert synsskarphet (3 %), trombocytopeni (3 %), perifer nevropati (3 %) og pneumonitt (3 %) (6). I MIRASOL-studien opplevde pasienter behandlet med mirvetuksimabsoravtansin doseutsettelse eller dosereduksjon på grunn av bivirkninger som oppstod under behandling i høyere grad enn pasienter behandlet med standard kjemoterapi (56 % vs. 45 %) (7).

Innsendt helseøkonomisk modell

Den innsendte helseøkonomiske modellen inkluderer behandlingsrelaterte uønskede hendelser fra MIRASOL av grad 3-4 og uønskede hendelser som fant sted hos ≥ 5 % av pasientene (Tabell 14). AbbVie har inkludert nyttetap som følge av uønskede hendelser i den helseøkonomiske modellen. Dette er drøftet i Kapittel 3.6.3. AbbVie har inkludert kostnader som følge av uønskede hendelser i den helseøkonomiske modellen. Kostnader er presentert i Kapittel 3.7.4. Kostnader knyttet til uønskede hendelser er inkludert som en engangskostnad i starten av modellen.

Tabell 14. Behandlingsrelaterte uønskede hendelser av grad 3-4 som fant sted hos ≥ 5 % av pasientene i MIRASOL. Oppgitte tall er gjennomsnittlig antall hendelser per pasient. (Datakutt 27-09-2024).

Uønsket hendelse	Mirvetuksimabsoravtansin	Komparator
Keratopati	0,12	0,00
Tåkesyn	0,13	0,00
Fatigue	0,02	0,05
Katarakt	0,07	0,00
Anemi	0,01	0,21
Neutropeni	0,01	0,37
Trombocytopeni	0,03	0,11

DMPs vurdering

EMA har vurdert at sikkerhetsprofilen til mirvetuksimabsoravtansin er akseptabel sett opp mot forventet nytte gjennom prosedyren for innvilgelse av markedsføringstillatelse. 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, er det som er mest relevant for metodevurderingen.

DMP vurderer at AbbVies håndtering av uønskede hendelser i innsendt dokumentasjon og modell kan legges til grunn i hovedanalysen.

DMPs konklusjon om uønskede medisinske hendelser
DMP legger til grunn det samme som AbbVie.

3.6.3 Livskvalitet

Innsendt klinisk dokumentasjon

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

Data samlet inn i MIRASOL-studien på pasientrapporterte utfallsmål (PRO) ble brukt til en post-hoc-analyse for å måle effekten av mirvetuksimabsoravtansin sammenlignet med ICC på PRO/HRQoL. Flere PRO ble målt (EQ-5D-5L, PGSI, EORTC QLQ-C30, og EORTC QLQ-OV28), men kun EQ-5D-5L er relevant å bruke i den helseøkonomiske modellen. EQ-5D-5L ble brukt til å måle pasientenes helserelaterte livskvalitet i MIRASOL-studien.

EQ-5D-5L ble samlet inn ved screening, dag 1 av hver behandlingssyklus fram til uke 24, og deretter hver 12. uke fram til progresjon eller oppstart med ny kreftbehandling. Etter avsluttet studiebehandling, ble EQ-5D-5L samlet inn én gang i løpet av uken etter behandlingsavslutningen, og deretter omtrent hver tredje måned ut oppfølgingstiden.

«Pooled data» på tvers av armene ble brukt i en deskriptiv statistisk analyse hvor antall pasienter, antall målinger, gjennomsnitt, standardavvik og 95 % CI ble beregnet. Kun registreringer hvor pasientene hadde tilhørighet til et helsestadium ble inkludert i nyttevektsanalysen. Andel manglende EQ-5D-5L-data ble beregnet ved å dele antall observerte besøk på antall forventede besøk. Analysen ble gjort behandlingsspesifikt og stratifisert ved av- og på- behandlingsperioder for å kontrollere for ulike behandlingssykluser og behandlingsstatus. Resultatene viser at andelen manglede data var 17 % ved baseline, og økte mye de påfølgende ukene, hvor uke 6 (48 % missing), uke 12 (47 % missing), uke 24 (54 % missing) og uke 48 (78 % missing) hadde de høyeste andelene manglende data for pasienter på behandling (Tabell 15). For pasientene som hadde avsluttet behandling steg andelen manglede data fra 46 % ved dag 7 etter avsluttet behandling, til 98 % fra måned 3 og utover.

For pasientene på behandling, skriver AbbVie at økt «missingness» med økt tid fra baseline, sannsynligvis reflekterer slitasje, og at dataene ikke viste en tydelig monoton trend med økende «missingness» over tid. For pasienter av behandling, skriver AbbVie at den store andelen manglende data fra 3 måneder og utover tyder på betydelige utfordringer med pasientengasjement og datainnsamling, sannsynligvis på grunn av sjeldnere oppfølging og logistikkutfordringer.

Resultatene fra livskvalitetsmålingene ved de ulike tidspunktene i MIRASOL er presentert i Tabell 16.

Tabell 15. Manglende observasjoner av EQ-5D-5L hos alle pasienter i MIRASOL.

	Expected visits	Observed visits with health states	Observed visits without health states	% coverage	% non-coverage (i.e., % missingness)	Non-coverage due to no health state	Non-coverage due to other reasons
On treatment							
Baseline	425	352	6	83%	17%	1%	16%
Week 3/4	402	227	4	56%	44%	1%	43%
Week 6	219	113	0	52%	48%	0%	48%
Week 8/9	331	247	4	75%	25%	1%	24%
Week 12	292	154	6	53%	47%	2%	45%
Week 15/16	244	148	1	61%	39%	0%	39%
Week 18	141	89	2	63%	37%	1%	35%
Week 20/21	188	109	5	58%	42%	3%	39%
Week 24	173	80	3	46%	54%	2%	52%
Week 36	88	69	2	78%	22%	2%	19%
Week 48	55	12	0	22%	78%	0%	78%
Off treatment							
Within 7 days of EoT	425	228	24	54%	46%	6%	41%
3-month post-EoT	314	5	1	2%	98%	0%	98%
6-month post-EoT	252	4	0	2%	98%	0%	98%
9-month post-EoT	201	1	0	0%	100%	0%	100%
12-month post-EoT	154	1	0	1%	99%	0%	99%
15-month post-EoT and after	112	1	0	1%	99%	0%	99%

Abbreviations: EoT, end of treatment; EQ-5D-5L, EuroQol-5 dimension 5-level instrument; MIRV, mirvetuximab soravtansine

Note: The number of expected visits was calculated based on the assessment schedule, and treatment end date (for on-treatment period) or death/last date known alive (for off-treatment period). The number of observed visits refers to the number of patients who provided EQ-5D-5L response at each visit. On-treatment visits were captured based on the visit windows described in the Clinical Outcome Assessment Statistical Analysis Plan (COA SAP V1.0). Off-treatment visits (except for visits within 7 days) were captured based on a window of target month ± 1 month. A health state was assigned to each EQ-5D-5L visit based on the same rules defined in the utility analysis. The heath states were pre-progression or post-progression: "Pre-progression" if the date of EQ-5D-5L visit is earlier than the date of disease progression; "Post-progression" if the date of EQ-5D-5L visit is later than or on the date of disease progression.

Tabell 16. Nyttevekter målt ved EQ-5D-5L og norsk tariff fra 2025 (Garratt et al.) ved ulike tidspunkter i MIRASOL.

	Mirvetuximab (N of patients = 227)		Chemotherapy (N of patients = 226)	
	Actual score	Change from baseline*	Actual score	Change from baseline*
Baseline				
N of measurements (completion rate)	182 (80%)	182 (80%)	177 (78%)	177 (78%)
Mean (SD)	0.795 (0.202)	–	0.775 (0.212)	–
95% CI	(0.766, 0.825)	–	(0.744, 0.806)	–
Week 8/9				
N of measurements (completion rate)	151 (67%)	135 (60%)	132 (58%)	121 (54%)
Mean (SD)	0.806 (0.218)	-0.007 (0.203)	0.776 (0.213)	-0.022 (0.203)
95% CI	(0.771, 0.841)	(-0.041, 0.027)	(0.740, 0.812)	(-0.058, 0.015)
Week 12				
N of measurements (completion rate)	107 (47%)	93 (41%)	76 (34%)	72 (32%)
Mean (SD)	0.817 (0.215)	0.007 (0.236)	0.782 (0.241)	-0.027 (0.225)
95% CI	(0.776, 0.857)	(-0.041, 0.055)	(0.728, 0.837)	(-0.079, 0.025)
Week 15/16				
N of measurements (completion rate)	106 (47%)	93 (41%)	58 (26%)	54 (24%)
Mean (SD)	0.840 (0.159)	0.001 (0.177)	0.830 (0.162)	0.003 (0.183)
95% CI	(0.810, 0.871)	(-0.035, 0.037)	(0.789, 0.872)	(-0.045, 0.052)
Week 24				
N of measurements (completion rate)	64 (28%)	54 (24%)	38 (17%)	37 (16%)
Mean (SD)	0.815 (0.187)	-0.005 (0.181)	0.770 (0.265)	-0.026 (0.171)
95% CI	(0.769, 0.861)	(-0.054, 0.043)	(0.686, 0.855)	(-0.081, 0.029)
Week 36				
N of measurements (completion rate)	90 (40%)	80 (35%)	50 (22%)	47 (21%)
Mean (SD)	0.793 (0.206)	-0.026 (0.194)	0.795 (0.216)	-0.042 (0.187)
95% CI	(0.750, 0.835)	(-0.069, 0.016)	(0.735, 0.855)	(-0.096, 0.011)

Note: * The change from baseline at time point t was computed for the patients who had measurement at both baseline and time t. It is not equivalent to the difference between the actual scores at baseline and time point t.
Abbreviations: CI, confidence interval.

Innsendt helseøkonomisk modell

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

AbbVie har i sin grunnanalyse brukt norsk tariff, men leverte etter forespørsel fra DMP også nyttevekter med britisk tariff, i henhold til DMPs retningslinjer på innsendelsestidspunktet.

Nyttevektene brukt i den helseøkonomiske modellen er basert på data samlet inn i MIRASOL-studien.

For å estimere nyttevektene er lineær *mixed* modell (LMM) brukt, og nyttevektene er aldersjustert i henhold til DMPs retningslinjer. En LMM med *random intercept* for å ta hensyn til individuelle forskjeller i baseline, og *random slope* for å ta hensyn til individuell variasjon i helsestadiene, ble brukt til å estimere nyttevekter.

AbbVie leverte fire ulike nyttevekstmodeller i innsendt dokumentasjon som DMP kan velge mellom i den helseøkonomiske modellen:

- Kun progresjonsstatus (helsestadiene "pre-progresjon" og "post-progresjon")
- Progresjonsstatus og behandlingstype (mirvetuksimabsoravtansin eller ICC)
- Kun tid-til-død (≤ 4 uker, > 4 og ≤ 12 uker, > 12 og ≤ 24 uker, og > 24 uker)
- Tid-til-død og behandlingstype

I tid-til-død-modellene er tiden definert som varigheten mellom EQ-5D-5L-registrering og dødsdato for pasientene. Hvis pasienten ikke døde, og EQ-5D-5L var målt i løpet av de siste 24 ukene før oppfølgingstiden av over, ble målingen kategorisert som «ukjent».

For å estimere gjennomsnittlige nyttevekter uavhengig av uønskede hendelser ble derfor uønskede hendelser inkludert som dummy kovariant (opplevd eller ikke opplevd) i regresjonsmodellene. Følgende regler ble brukt til å avgjøre om en pasient opplevde en uønsket hendelse når EQ-5D-5L-data ble samlet inn: den uønskede hendelsen var av grad ≥3, EQ-5D-5L-målingen skjedde innen 7 dager etter at AE hadde opphørt, og startdato var registrert (*non missing*). Ved manglede sluttdato ble gjennomsnittlig varighet av AE i behandlingsarmen brukt.

I sin grunnanalyse har AbbVie brukt behandlingsspesifikke tid-til-død-nyttevekter (Tabell 17). AbbVie begrunner valget med at tid-til-død bedre reflekterer konsekvensene av at døden nærmer seg, enn helsestadium-nyttevekter som er konstant gjennom stadiet (justert for alder). I tillegg vil det mangle flere observasjoner når døden nærmer seg, og AbbVie argumenterer med at livskvaliteten i den konstante helsestadium-nyttevekten derfor blir overestimert. Ved 4 uker eller mindre før død er det samlet inn livskvalitetsdata fra 4 % av pasientene i MIRASOL (Tabell 18). Mellom 4 og 12 uker før død er det samlet inn fra 14 %, mellom 12 og 24 uker før død er det samlet inn fra 21 % og over 24 uker før død er det samlet inn fra 72 %.

Tabell 17. Behandlingsspesifikke EQ-5D tid-til-død nyttevekter som inngår i AbbVies grunnanalyse (estimert ved LMM og basert på norske verditariffer).

Time to death	Mirvetuximab			Chemotherapy		
	Mean	Standard error	95% CI	Mean	Standard error	95% CI
<= 4 weeks	0.401	0.041	(0.320, 0.481)	0.377	0.041	(0.296, 0.457)
> 4 and <= 12 weeks	0.641	0.021	(0.599, 0.684)	0.617	0.022	(0.574, 0.660)
> 12 and <= 24 weeks	0.761	0.017	(0.727, 0.796)	0.738	0.018	(0.702, 0.773)
> 24 weeks	0.823	0.011	(0.800, 0.846)	0.799	0.012	(0.774, 0.824)
Unknown	0.824	0.027	(0.770, 0.877)	0.800	0.027	(0.747, 0.853)

Note: The category "Unknown" results were not used in the health economic model.

Tabell 18. Antall pasienter og observasjoner av EQ-5D utfra tid til død.

Table: Number of measurements and patients by time-to-death

	MIRV (N of patients = 227)		Chemotherapy (N of patients = 226)		Pooled (N of patients = 453)	
	N of measurements	N of patients (completion rates)	N of measurements	N of patients (completion rates)	N of measurements	N of patients (completion rates)
<= 4 weeks	9	9 (4%)	9	8 (4%)	18	17 (4%)
> 4 and <= 12 weeks	51	32 (14%)	36	31 (14%)	87	63 (14%)
> 12 and <= 24 weeks	97	52 (23%)	67	41 (18%)	164	93 (21%)
> 24 weeks	1193	177 (78%)	684	148 (65%)	1877	325 (72%)
Unknown	35	15 (7%)	25	15 (7%)	60	30 (7%)

Nyttetap som følge av uønskede hendelser av grad ≥ 3 som inntraff i ≥ 5% i en av armene er inkludert i den helseøkonomiske modellen separat. Nyttetapene er hentet fra litteratur, se Tabell 19 for henvisningene. Nyttetapet ble lagt inn som et engangs QALY-tap beregnet ut fra gjennomsnittlig antall hendelser per pasient og varighet. Antatt varighet i modellen er 4 uker for hver av de uønskede hendelsene.

Tabell 19. Nyttetap som følge av uønskede hendelser.

Uønsket hendelse	Nyttetap	Varighet	Referanse
Keratopati	-0,008	4 uker (antakelse)	Sullivan et al. 2006 [82
Tåkesyn	-0.005		Sullivan et al. 2006 [82
Fatigue	-0,115		Lloyd et al. 2006 [83]
Katarakt	-0,140		Brown et al. 2007 [85]
Anemi	-0,120		Shah et al. 2022 [84]
Neutropeni	-0,090		Shah et al. 2022 [84]
Trombocytopeni	-0,110		Shah et al. 2022 [84]

DMPs vurdering

Resultatene av målinger av EQ-5D-5L skal ifølge DMPs retningslinjer på innsendingstidspunktet (17) konverteres til EQ-5D-3L med Hernandez sin algoritme, og verdiene skal konverteres til norske verdier ved bruk av cross-walk. I sin opprinnelige grunnanalyse la AbbVie til grunn et norsk datasett som ble publisert av Garratt et.al i 2025 (18) og normdata av Stavem (som ikke korresponderer). AbbVie har på forespørsel fra DMP oppdatert modellen med tariff etter DMPs retningslinjer på innsendelsestidspunktet (Dolan), og i modellen kan man velge mellom de to tariffene.

I ettertid har DMP varslet endring i retningslinjene for innsendelser mottatt fra september 2025 som resultat av at normdata har blitt utarbeidet (17), og AbbVie sendte inn modell med disse i juli 2025.

DMP har valgt å utføre en scenarioanalyse med datasettet som blir gjeldende fra 01-09-2025 (tariff av Garratt 2025 og korresponderende normdata). I hovedanalysen ligger den britiske tariffen og normdata av Stavem til grunn, i henhold til retningslinjene på innsendelsestidspunktet.

AbbVie har ikke forklart hvorfor estimert nyttetap knyttet til uønskede hendelser fra regresjonsmodellen ikke er brukt i den helseøkonomiske modellen. Samtidig viser analysen at disse bivirkningene ikke har en statistisk signifikant effekt på nyttevektene (*raw results* fra regresjonsmodellene finnes i Appendiks 3). Derfor velger DMP å bruke samme nyttetap som AbbVie i sin hovedanalyse

I AbbVies grunnanalyse brukes behandlingsspesifikke nyttevekter ved ulik tid-til-død.

MIRASOL var en åpen studie, og det kan derfor være bias knyttet til behandlingsspesifikke nyttevekter. Nyttevektene i mirvetuksimabsoravtansin-armen er numerisk høyere enn i ICC-armen, men forskjellen er ikke statistisk signifikant. Dette taler mot bruk av behandlingsspesifikke nyttevekter. De medisinske fagekspertene peker på bedre livskavitet med behandling med mirvetuksimabsoravtansin, men dette er knyttet til lavere toksisitet. Nyttetap knyttet til uønskede hendelser er inkludert i analysen, og ulik toksisitet er derfor ivaretatt i DMPs hovedanalyse (se Tabell 19).

De rekrutterte medisinske fagekspertene mener at progresjon er et viktig tidspunkt med tanke på livskvalitet. Livskvalitet synker gjerne ved progresjonstidspunktet, før den øker igjen når ny behandling startes og pasienten opplever symptomkontroll. Livskvaliteten vil igjen synke utover sykdomsforløpet. Dette taler for å bruke helsestadiebaserte nyttevekter.

Tid til død-nyttevektene er basert på et mindre utvalg enn de helsestadiebaserte nyttevektene og det er få observasjoner som ligger til grunn for nyttevekstsestimatene kort tid før død, noe som gjør estimatene for tid til død-nyttevektene usikre. Det er for eksempel kun 4 % av pasientene (18 observasjoner) som har svart ≤4 uker før død, og kun 14 % (63 observasjoner) som har svart >4 og ≤12 uker før død. De medisinske fagekspertene støtter heller ikke å modellere livskvalitet gjennom tid-til-død. Tid-tid-død-nyttevektene er i noen tilfeller også høyere enn nyttevektene til den generelle befolkningen. I tillegg er tidsperiodene som AbbVie har valgt å dele inn tid-til-død ubegrunnet, og framstår som tilfeldige og uten forankring i klinisk praksis. Alt dette taler mot bruk av tid-til-død-nyttevekter.

Ettersom progresjon er et relevant tidspunkt for endring i livskvalitet, legger DMP dette til grunn. Selv om livskvaliteten vil stige noe ved symptomkontroll, for så å falle igjen, er nyttevektsmodellen med konstant livskvalitet gjennom dette stadiet den mest relevante tilnærmingen som er mulig å velge i modellen. Målingene som inngår i den konstante gjennomsnittsverdien er gjort ved ulike tidspunkter post progresjon, og ikke kun på progresjonstidspunktet. Den konstante verdien gjenspeiler derfor livskvalitet gjennom stadiet. Mangel på observasjoner øker med oppfølgingstid, men dette problemet løses ikke ved å tillegge de eksisterende observasjonene mer tyngde, slik som AbbVie foreslår i sin tid-til-død-modell.

Videre baseres tid-til-død-nyttevekter kun på OS, mens helsestadiebaserte nyttevekter er bygget på PFS og OS, og er dermed mer konsistent med den helseøkonomiske modellen.

DMP legger derfor helsestadiebaserte nyttevekter som er uavhengig av behandlingsarm til grunn i hovedanalysen. Resultatene fra denne modellen er presentert i Tabell 20. Andel manglende observasjoner i pre-progresjon er 11 % og i post-progresjon 46 %, presentert i Tabell 21.

Tabell 20. Progresjonsbaserte EQ-5D nyttevekter som ligger til grunn i DMPs hovedanalyse (estimert ved LMM og basert på britiske verditariffer).

	Estimate	SE	Alpha	Lower bound	Upper bound
PFS	0,7236	0,009516	0,05	0,7047	0,7425
PD	0,6428	0,01367	0,05	0,6157	0,6699

PFS: progression free disease, PD: progressed disease, SE: standard error

Tabell 21. Antall pasienter og observasjoner av EQ-5D utfra helsestadium.

Table: Number of measurements and patients for pooled 2-state health states

	Pooled (N of patients = 453)	
Utility values	**Pre-progression**	**Post-progression**
N of patients (completion rate)	404 (89%)	243 (54%)
N of measurements	1894	312

DMPs konklusjon om livskvalitet

DMP godtar ikke AbbVies grunnanalyse og endrer følgende:

- Konvertering fra EQ-5D-5L til EQ-5D-3L og bruk av britiske verditariffer i tråd med DMPs retningslinjer på innsendelsestidspunktet. Dette øker IKER betydelig. Nyttevekter basert på norske verditariffer er brukt i en scenarioanalyse.
- Bruk av helsestadiebaserte nyttevekter (knyttet til progresjonsfri sykdom og progrediert sykdom) og nyttevekter uavhengig av behandlingsarm. Endring av nyttevektsmodell øker IKER betydelig.

3.7 Ressursbruk, kostnader og øvrige input i helseøkonomisk modell

3.7.1 Legemiddelkostnader for intervensjon og komparator

Innsendt dokumentasjon

Legemiddelprisene i AbbVie sin innsendte grunnanalyse er basert på apotekets maksimale utsalgspris (maksimal AUP) uten merverdiavgift (mva.), slik gjeldende retningslinjer krever. Tabell 22 oppsummerer forutsetningene AbbVie har lagt til grunn i sin analyse for beregning av legemiddelkostnad av mirvetuksimabsoravtansin og ICC.

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

Behandling	Styrke, pakningsstørrelse og form	Dose (mg) [a]	Kostnad pr. pakning (NOK)	Relativ dose-intensitet (RDI)	Fordeling i behandlingsarm	Kostnad pr. syklus [b] (NOK)
Mirvetuksimab-soravtansin	5 mg/ml IV ml	354,32	35 545,28	86,8 %	100 %	109 346,08 [c]
Komparator: ICC						
Paklitaksel (Apexelsin)	5 mg/ml 20 ml IV	138,40	2 628,00	84,3 %	40,7 %	614,89
Paklitaksel (Paclitaxel Accord)	6 mg/ml 5 ml IV		1 046,32	84,3 %	0 %	N/A [c]
Paklitaksel (Paclitaxel Accord)	6 mg/ml 16,7 ml IV		3 426,88	84,3 %	0 %	N/A [c]
Paklitaksel (Pacligen)	6 mg/ml 25 ml IV		5 115,68	84,3 %	0 %	N/A [c]
Pegylated liposomal doxorubicin (Zolsketil pegylated liposomal)	2 mg/ml 25 ml IV	69,20	9 345,96	94,6 %	35,8 %	12 284,10 [c]
Pegylated liposomal doxorubicin (Zolsketil pegylated liposomal)	2 mg/ml 10 ml IV		3 759,36	94,6 %	0 %	N/A [c]
Gemcitabin (Gemcitabine SUN)	10 mg/ml 220 ml IV	1384,00	3 104,32	90,8 %	23,5 %	1 778,26
Gemcitabin (Gemcitabine Accord)	100 mg/ml 2 ml IV		310,16	90,8 %	0 %	N/A [c]
Gemcitabin (Gemcitabine Accord)	100 mg/ml 10 ml IV		1426,88	90,8 %	0 %	N/A [c]

Topotekan accord [d]	1 mg/ml 5*4ml IV	6,92 eller 2,16	12 171,68	81,3 % 91,0 %	0 %	3432,30 *eller* 1201,14
Topotekan [d]	1 mg/ml 1 ml IV		633,20	81,3 % 91,0 %	0 %	N/A [c]
Topotekan [d]	1 mg/ml 4 ml IV		2434,34	81,3 % 91,0 %	0 %	N/A [c]

a: Basert på AIBW og BSA som i AbbVies grunnanalyse
b: Kostnad per behandlingssyklus. Lengden av behandlingssyklus varierer med legemiddel, se kapittel 3.5 for detaljer.
c: Brukt til beregning av svinn (svinn er ikke inkludert i AbbVies grunnanalyse)
d: Topotekan inngår ikke i AbbVies basecase, men prisene er likevel presentert her.

Det foreligger forhandlede rabatterte legemiddelpriser på flere av legemidlene i analysen. Resultater basert på disse konfidensielle prisene vil framkomme i et separat dokument som oversendes til aktører med tjenstlig behov for denne informasjonen.

Behandlingsvarighet for hvert legemiddel er modellert ved bruk av DoT-kurve fra MIRASOL (se kapittel 3.4 og 3.5). Legemiddelkostnad per syklus er beregnet basert på dose og RDI.

Mirvetuksimabsoravtansin er dosert basert på AIBW (se kapittel 3.3). RDI ble beregnet ved å summere dosen gitt per AIBW i alle administrasjonene for alle pasientene, delt på antall forventede administrasjoner ifølge studieprotokollen før seponering. Legemidlene i ICC-armen er dosert basert på BSA, og RDI ble beregnet på samme måte som for mirvetuksimabsoravtansin.

AbbVie har lagt til grunn at hetteglass kan deles mellom pasientene, og pris per mg legemiddel ligger til grunn for kostnadsberegning. Svinn er dermed ikke inkludert i AbbVies grunnanalyse. I modellen er det mulighet for å velge at hetteglass ikke deles mellom pasientene, slik at antall hele hetteglass som er nødvendig for å administrere riktig dose basert på AIBW/BSA ligger til grunn for kostnadsberegning. For beregning av svinn er normaldistribusjon antatt for AIBW og BSA, og antall pakninger nødvendig er basert på vektet gjennomsnitt av andel pasienter som skal ha hvilke doser. Pakningene som inngår i beregning av svinn er også presentert i Tabell 22.

DMPs vurdering
DMP vurderer at topotekan skal inngå i ICC-armen, jamfør innspill fra medisinske fageksperter (se kapittel 3.5).

I AbbVies grunnanalyse er mirvetuksimabsoravtansin dosert basert på AIBW fra MIRASOL. Forventet AIBW i norsk klinisk praksis er høyere enn AIBW i MIRASOL. Tilsvarende gjelder for legemidlene i ICC, som er dosert basert på BSA. DMP vurderer derfor at AIBW på 63,78 og BSA på 1,82 skal legges til grunn i hovedanalysen (se kap. 3.3). Dette gir høyere legemiddeldoser og legemiddelkostnader *per syklus i begge armer.*

RDI er basert på data fra MIRASOL-studien og er vurdert å være rimelig (se kap. 3.4 og 3.5).

Legemiddelforbruket/kostnadene er modellert per mg i AbbVies grunnanalyse. Dette innebærer at svinn ikke er medregnet, ettersom AbbVie antar 100 % deling av hetteglass. DMP vurderer at dette er urimelig og legger til grunn at hetteglass ikke kan deles mellom pasientene. De medisinske fagekspertene støtter DMP i dette.

DMPs konklusjon om legemiddelkostnader for intervensjon og komparator
DMP legger i hovedsak til grunn det samme som AbbVie, men endrer følgende:
- Ikke deling av hetteglass mellom pasientene. Dette øker IKER betydelig.
- Forventet AIBW og BSA fra norsk klinisk praksis (se kapittel 3.3)

3.7.2 Andre relevante legemiddelkostnader

Innsendt dokumentasjon

Premedisinering
AbbVie tar i sin modell utgangspunkt i MIRASOL-studien, og antar at 100 % i mirvetuksimabsoravtansin-armen og 40,7 % i ICC-armen (de som mottar paklitaksel) vil motta premedisinering. Kostnader relatert til premedisinering er modellert uten administrasjonskostnader, og er inkludert i hver behandlingssyklus. AbbVie skriver at de billigste pakningene per mg for aktuell styrke i listepris ligger til grunn.

For mirvetuksimabsoravtansin oppgir preparatomtalen at paracetamol, difenhydramin, deksametason 10 mg IV, og smørende øyedråper skal brukes. AbbVie antar i sin grunnanalyse at desloratadin vil brukes istedenfor difenhydramin, og denne er ikke inkludert i modellen på grunn av lav kostnad. Videre antas deksametason å gis peroralt (20 mg) framfor intravenøst (10 mg), som oppgitt i preparatomtalen. AbbVie antar at antiemetika vil brukes selv om dette ikke er oppgitt i preparatomtalen.

For paklitaksel oppgir preparatomtalen at dekasametason (20 mg IV eller PO), H2-antagonist (cimetidin eller ranitidin) og H1-anatagonist (dihydrofenamin eller klorfenamin) også skal brukes. AbbVie antar at deksametason gis PO og at H2-antagonist ikke blir brukt. Videre antar AbbVie at desloratadin blir brukt som H1-anatagonist, og denne er ikke inkludert på grunn av lav kostnad. For premedikasjon før paklitaksel er derfor kun kostnader til deksametason inkludert.

Tabell 23 oppsummerer kostnadene for legemidler til premedikasjon som inngår i analysen.

Tabell 23. Kostnader til premedikasjon (kilde: studieprotokoll for MIRASOL og preparatomtale for paklitaksel, priser fra Legemiddelsøk)

Legemidler	Pakningsstørrelse og form	Dose (mg)	Kostnad pr. pakning ekskl. mva (NOK)
Paracetamol (Pinex)	500 mg No 49 tab	500 mg	48,72
Deksametason (Deksametason Krka)	4 mg No 100 tab	20 mg	705,44
Ondansetron (Zofran)	4 mg No 10 smeltetab	8 mg	195,25
Hypermellose øyedråper (Artelac)	3,2 mg/ml 60* 0,5 ml øyedråper	16,8 mg	279,36

Påfølgende behandling

Kostnader relatert til påfølgende behandling er modellert som en engangskostnad per pasient etter progresjon. Beregningen av kostnaden baserer seg på andelen pasienter som mottar påfølgende behandling, distribusjonen av påfølgende behandling (se kapittel 3.4 og 3.5), ukentlig kostnad av behandlingen og median varighet av behandlingen. Gjennomsnittlig RDI er hentet fra MIRASOL-studien. I MIRASOL-studien var det omtrent 10 % i ICC-armen som fikk mirvetuksimabsoravtansin som påfølgende behandling. Dette behandlingsbyttet er ikke inkludert i modellen. Administrasjonskostnader knyttet til etterfølgende behandling er inkludert i modellen og omtales i kapittel 3.7.3. Kostnadene rapportert i dette kapittelet er eksklusive administrasjonskostnader. Kostnader relatert til påfølgende behandling per legemiddel er presentert i Tabell 24. Engangskostnad for påfølgende behandling per behandlingsarm er presentert i Tabell 25.

Tabell 24. Kostnader relatert til påfølgende behandling (kilde: innsendt dokumentasjon)

Legemidler	Pakningsstørrelse og form	Dose (mg)	RDI	Kostnad pr. pakning (NOK)	Median behandlingsvarighet (uker)	Ukentlig kostnad	Engangskostnad
Paklitaksel	5 mg/ml 100 ml	80 mg/m^2	84,3 %	2 628	15,64	4 936,27	111 402,2
PLD	2 mg/ml 25 ml	40 mg/m^2	94,6 %	9 354,96	8,14	3 490,10	41 001,28
Gemcitabin	10 mg/ml 220 ml	1000 mg/m^2	90,8 %	3 104,32	12,00	1 637,22	28 344,03

Tabell 25. Engangskostnad for påfølgende behandling per behandlingsarm (kilde: innsendt dokumentasjon, antakelser.)

Behandlingsarm	Engangskostnad
Mirvetuksimabsoravtansin (Elahere)	50 177,42
ICC	44 162,39

DMPs vurdering

Premedikasjon

AbbVie antar at premedikasjon vil avvike fra preparatomtalen for både mirvetuksimabsoravtansin og paklitaksel. Metodeboken for mirvetuksimabsoravtansin og paklitaksel fraviker også fra preparatomtalen angående premedisinering (6, 11, 19, 20).

I metodeboken er premedikasjon for mirvetuksimabsoravtansin (19) angitt å være:
«Administreres minst 30 minutter før kur: Antipyretika, H1-blokkere og kortikosteroider
***Paracetamol** 500 mg x 1, po.*
***Cetirizin** 10 mg x 1, po.*
***Deksametasone** 10 mg, iv eller po.*
*Det er anbefalt å instruere pasienter om å bruke **smørende øyedråper** under hele behandlingen med ELAHERE.»*

I metodeboken er premediaksjon for pakliteksel (11) angitt å være:
*«**Deksametason** 20 mg kvelden før kur og 20 mg om morgenen kurdagen (minst 1 time før kur). Hvis pasienten ikke har tatt deksametason kvelden før, men kun om morgenen gis ikke ytterligere deksametason. Dersom både morgen- og kveldsdose deksametason er glemt gis deksametason 20 mg iv minst 1 time før kur.*
***Antihistamin**, f.eks. **cetirizin** 10 mg po eller deksklorfeniramin 5 mg iv. og **H2-blokker**, f.eks **famotidin** 20 mg po/iv 30-60 min før hver kur.»*

AbbVie inkluderte ikke H1-antagonist (difenhydramin/desloratadin i mirvetuksimabsoravtansinarmen og difenhydramin/klorfenamin i ICC-armen) på grunn av lav kostnad. Videre antar AbbVie at H2-antagonister ikke vil bli brukt som premedikasjon før behandling med paklitaksel. DMP vurderer at disse antakelsene kan aksepteres ettersom disse legemidlene er relativt rimelige og sannsynligvis vil ha liten påvirkning på IKER.

Deksametason skal ifølge preparatomtalen til mirvetuksimabsoravtansin administreres IV før behandling med mirvetuksimabsoravtansin. De rekrutterte medisinske fagekspertene har gitt innspill om at deksametason hovedsakelig vil gis peroralt som premedikasjon før behandling med mirvetuksimabsoravtansin. På samme måte som for paklitaksel er peroral administrasjon foretrukket, og IV administrasjon brukes kun dersom pasienten ikke kan svelge tabletter, eller har glemt å ta deksametason kvelden før.

DMP legger derfor til grunn at deksametason vil gis PO som premedikasjon for mirvetuksimabsoravtansin og paklitaksel. Videre er relevante legemiddelpriser oppdatert, se Tabell 26.

Tabell 26. Kostnader til premedikasjon (kilde: metodeboken, preparatomtalen for paklitaksel, priser fra Legemiddelsøk)

Legemidler	Pakningsstørrelse og form	Dose (mg)	Kostnad pr. pakning ekskl. mva (NOK)
Paracetamol (Paracet)*	500 mg No 100 tab	500 mg	69,28
Deksametason (Deksametason Krka)	4 mg No 100 tab	20 mg	705,44
Ondansteron (Zofran)	4 mg No 10 smeltetab	8 mg	198,48
Hypermellose øyedråper (Artelac)	3,2 mg/ml 60* 0,5 ml øyedråper	16,8 mg	279,36

**Endret fra Pinex 500 mg no 49, NOK 48,72 til Paracet 500 mg no 100 NOK 69,28 pga. avregistrering*

Påfølgende behandling
DMP har endret fordelingen og mengden påfølgende behandling pasientene i begge armene mottar i henhold til innspillene fra de medisinske fagekspertene, omtalt i kapittel 3.4 og 3.5. Ettersom pasientene mottar mer påfølgende behandling blir engangskostnaden DMP legger til grunn i hovedanalysen høyere enn engangskostnadene AbbVie legger til grunn i sin grunnanalyse for begge armene, se Tabell 27.

Tabell 27. Engangskostnad for påfølgende behandling per behandlingsarm (kilde: medisinske fageksperter, beregnet i helseøkonomisk modell)

Behandlingsarm	Engangskostnad
Mirvetuksimabsoravtansin (Elahere)	75 266,13
ICC	66 243,59

DMPs konklusjon om andre relevante legemiddelkostnader
DMP legger i hovedsak til grunn det samme som AbbVie, men endrer fordeling av påfølgende behandling (se kapittel 3.4 og 3.5) og oppdaterer relevante legemiddelpriser.

3.7.3 Administrasjonskostnader

Innsendt dokumentasjon
AbbVie har lagt til grunn enhetskostnaden for intravenøs administrasjon som er hentet fra DMPs enhetskostnadsdatabase, se Tabell 28.

Kostnader relatert til administrasjon av intravenøse formuleringer er inkludert for intervensjon og komparator i hver behandlingssyklus.

For påfølgende behandling er administrasjonskostnad inkludert som engangskostnad sammen med legemiddelkostnaden som inntreffer ved progresjon.

Ingen administrasjonskostnader tilknyttet premedisinering er inkludert i modellen.

Tabell 28. Kostnader relatert til administrasjon av legemidler (kilde: innsendt dokumentasjon)

Administrasjonsmåte	Enhetskostnad	Navn/kode	Referanse
Intravenøst (IV)	3 555	Administrasjon - Intravenøs	DMP Enhetskostnadsbase

DMPs vurdering

DMP vurderer at AbbVies antakelser og modellering av administrasjonskostnader for intervensjon, komparator og påfølgende behandling er rimelig. Kostnaden for intravenøs administrasjon er oppdatert jmf. DMPs enhetskostnadsdatabase, se Tabell 29.

Tabell 29. Kostnader relatert til administrasjon av legemidler (kilde: DMP (Enhetskostnadsdatabasen)

Administrasjonsmåte	Enhetskostnad	Navn/kode	Referanse
Intravenøst (IV)*	3 665	Administrasjon - Intravenøs	DMP Enhetskostnadsbasen

DMPs konklusjon om administrasjonskostnader

DMP legger til grunn det samme som AbbVie, men oppdaterer kostnaden for intravenøs administrasjon jmf. enhetskostnadsdatabasen.

3.7.4 Kostnader ved uønskede hendelser

Innsendt dokumentasjon

Uønskede hendelser

Kostnader relatert til uønskede hendelser er lagt inn i modellens første syklus som engangskostnad. Kostnadene er beregnet på bakgrunn av enhetskostnaden for den uønskede hendelsen og gjennomsnittlig antall uønsket hendelse per pasient, se Tabell 14 i kapittel 3.6.2. Enhetskostnadene er hentet fra DMPs enhetskostnadsdatabase, Normaltariffen og DRG-koder (Helsedirektoratet). Enhetskostnadene knyttet til hver enkelt uønsket hendelse finnes i Appendiks 4. Engangskostnadene per behandlingsarm relatert til uønskede hendelser er presentert i Tabell 30.

Tabell 30. Totale kostnader relatert til uønskede behandlingsrelaterte hendelser, per pasient, i de to behandlingsarmene (kilde: innsendt dokumentasjon)

	Total kostnad (NOK)
Mirvetuksimabsoravtansin	6 726,56
ICC	19 659,12

Monitorering og oppfølging som følge av øyebivirkninger i mirvetuksimabsoravtansin-armen
Kostnader relatert til monitorering og oppfølging av øyebivirkninger (okkulære hendelser) er inkludert som engangskostnad i første modellsyklus i mirvetuksimabsoravtansin-armen. I tråd med preparatomtalen for mirvetuksimabsoravtansin er kostnadene til monitorering og oppfølgningen av øyebivirkninger basert på følgende:

- En øyeundersøkelse, inkludert synsskarphets- og spaltelampeundersøkelse, skal gjennomføres før oppstart
- En øyeundersøkelse, inkludert synsskarphets- og spaltelampeundersøkelse, skal gjennomføres dersom en pasient utvikler nye eller forverrede øyesymptomer før neste dose.
- Hos pasienter med øyebivirkninger av grad ≥ 2, bør ytterligere øyeundersøkelser gjennomføres minst annenhver syklus og som klinisk indisert til bivirkningene har opphørt eller gått tilbakegang til baseline.
- Hos pasienter hvor det er funnet tegn på hornhinnebivirkninger (keratopati) av grad ≥ 2 ved spaltelampeundersøkelse, anbefales sekundær profylakse med oftalmiske topikale steroider i påfølgende behandlingssykluser, med mindre pasientens øyespesialist fastslår at risikoen oppveier fordelen ved slik behandling:
    - Pasienter skal instrueres om å bruke øyedråper med steroider på infusjonsdagen og de neste 7 dagene i hver påfølgende behandlingssyklus
- Under behandling med oftalmiske topikale steroider skal måling av intraokulært trykk og undersøkelse med spaltelampe utføres regelmessig.

AbbVie legger til grunn at Softacort brukes som oftalmisk topikalt steroid, se Tabell 31. Komponentene som inngår i beregning av kostnaden relatert til øyebivirkning er presentert i Tabell 32. Totalkostnaden relatert til øyebivirkning er 1952,60 NOK.

Tabell 31. Legemidler til oppfølging og monitorering av øyebivirkninger

Legemidler	**Pakningsstørrelse og form**	**Dose per behandlingssyklus**	**Kostnad pr. pakning (NOK)**
Hydrokortison øyedråper (Softacort)	3,35 mg/ml 30 * 0,4 ml øyedråper	4,2 mg	118,48

Tabell 32. Komponenter som inngår i beregning av kostnader relatert til øyebivirkninger.

Komponent	Verdi	Kilde
Oftamologisk kostikosteroid	12,38 NOK per admin	Beregning i modell
Oftamologisk kostikosteroid	8 dager hver syklus	MIRASOL
Øyelege kostnad	544 NOK	AbbVie: Normaltariffen 4b1*2
Øylelege frekvens	0,17 (per uke) (annenhver behandlingssyklus)	Antakelse
Gjennomsnittlig antall øyebivirkninger av grad ≥ 2	1,90	AbbVie data on file
Varighet av øyebivirkninger av grad ≥ 2	4 uker	Antakelse
Andel pasienter med øyebivirkninger av grad ≥ 2	25 %	AbbVie data on file
Gjennomsnittlig behandlingsvarighet	30,31 uker	AbbVie data on file
Totalkostnad	**1952,6 NOK**	Beregnet i modell

DMPs vurdering

DMP vurderer at AbbVies antakelser og modellering av kostnader knyttet til uønskede hendelser er rimelig. DMP har imidlertid endret dosen gitt av Softacort etter beregning basert på preparatomtalen (21), se Tabell 33. Videre har DMP oppdatert kostnaden for øyelege jm. DMPs enhetskostnadsdatabase. Disse endringen påvirker totalkostnaden, presentert i Tabell 34.

Tabell 33. Legemidler til oppfølging og monitorering av øyebivirkninger

Legemidler	Pakningsstørrelse og form	Dose per behandlingssyklus	Kostnad pr. pakning (NOK)
Hydrokortison øyedråper (Softacort)	3,35 mg/ml No 30 * 0,4 ml øyedråper	42,88 mg*	118,48

**Dosering beregnet basert på preparatomtalen: 2 dråper 2-4 ganger daglig i det affiserte øyet. Antar at en endosebeholder holder til 2 dråper i begge øyne (3,35 mg/ml * 0,4 ml * 4 ganger daglig * 8 dager).*

Tabell 34. Komponenter som inngår i beregning av kostnader relatert til øyebivirkninger.

Komponent	Verdi	Kilde
Oftamologisk kostikosteroid*	126,38 NOK per administrasjon	Beregning i modell
Oftamologisk kostikosteroid	8 dager hver syklus	MIRASOL
Øyelege kostnad	846 NOK	Enhetskostnadsdatabasen
Øyelege frekvens	0,17 (per uke) (annenhver behandlingssyklus)	Antakelse
Gjennomsnittlig antall øyebivirkninger av grad ≥ 2	1,90	AbbVie data on file
Varighet av øyebivirkninger av grad ≥ 2	4 uker	Antakelse
Andel pasienter med øyebivirkninger av grad ≥ 2	25 %	AbbVie data on file
Gjennomsnittlig behandlingsvarighet	30,31 uker	AbbVie data on file
Totalkostnad**	**3 252,8 NOK**	Beregnet i modell

**Beregnet på nytt pga. endring av dosering av Softacort..*

***Beregnet på nytt pga. endring av dosering av Softacort og kostnad for øyelege.*

DMPs konklusjon om kostnader ved uønskede hendelser
DMP legger til grunn det samme som AbbVie, men oppdaterer og endrer dosering av Softacort og kostnad for øyelege.

3.7.5 Kostnader forbundet med helsestadier i helseøkonomiske modell

Innsendt dokumentasjon

Pre-progresjon

I helsetilstanden pre-progresjon i den helseøkonomiske modellen er kostnader knyttet til besøk hos spesialisthelsetjenesten og CT-scan inkludert i hver modellsyklus. Enhetskostnadene for dette er hentet fra DMPs enhetskostnaddsdatabase, Helfo og Lovdata. Frekvensen av besøk hos spesialisthelsetjenesten og CT-scan som AbbVie har lagt til grunn i grunnanalysen er basert på innspill fra onkolog som AbbVie har brukt i utarbeidelse av dokumentasjon (se Tabell 35), og er lik for begge behandlingsarmene. AbbVie har lagt til grunn en årlig frekvens på 12 besøk hos spesialisthelsetjenesten (tilsvarende omtrent hver 4. uke). For CT-scan har AbbVie lagt til grunn 6 årlige i modellen (tilsvarende annenhver måned).

Post-progresjon

I helsetilstanden post-progresjon i den helseøkonomiske modellen er kostnader knyttet til besøk hos spesialisthelsetjenesten inkludert i hver modellsyklus. Enhetskostnadene for dette er hentet fra DMPs enhetskostnaddsdatabase. Frekvensen av besøk hos spesialisthelsetjenesten AbbVie har lagt til grunn i grunnanalysen er basert på innspill fra onkolog som AbbVie har brukt i utarbeidelse av dokumentasjon (se Tabell 35), og er lik for begge behandlingsarmene. AbbVie har lagt til grunn en årlig frekvens på 4 besøk hos spesialisthelsetjenesten (tilsvarende omtrent hver 3. måned).

I tillegg er kostnader knyttet til livets sluttfase inkludert i modellen som en engangskostnad som inntreffer ved død. Enhetskostnadene for dette er hentet fra DMPs enhetskostnadsdatabase. AbbVie har lagt til grunn at 51,28 % av pasientene mottar denne behandlingen, og viser til NICE TA693 og ID2020_009 som referanse for denne andelen.

Tabell 35. Kostnader relatert til helsestadier, per pasient, i de to behandlingsarmene (kilde: innsendt dokumentasjon)

Type	**Behandlingsarm**	**Frekvens**		**Enhets-kostnad**	**Kilde**
		PFS	PPS		
Gynekologisk kreft konsultasjon	Mirvetuksimabsoravtansin og ICC	12 årlig	4	821	DMP (enhetskostnads-databasen)
CT-scan	Mirvetuksimabsoravtansin og ICC	6 årlig	N/A	863,34	Lovdata: 2*CT2(22)
Livets sluttfase	Mirvetuksimabsoravtansin og ICC	N/A	0,5128	70 279	DMP (enhetskostnads-databasen) Andel: ID2020_009, NICE TA693(23, 24)

DMPs vurdering

De medisinske fagekspertene DMP rekruttert til oppdraget, har gitt innspill om at det i norsk klinisk praksis vanligvis utføres CT-scan hver 3. måned, noe som er sjeldnere enn det AbbVie har lagt til grunn. DMP vurderer derfor at 4 CT-scan årlig skal legges til grunn i hovedanalysen.

Kostnaden for CT-scan er betydelig høyere enn det AbbVie har lagt til grunn i modellen. DMP vurderer at kostnad på 4 500 NOK for CT-scan skal ligge til grunn i hovedanalysen. Kostnadene relatert til helsestadier, per pasient, som DMP legger til grunn i hovedanalysen er presentert i Tabell 36.

Tabell 36. Kostnader relatert til helsestadier, per pasient, i de to behandlingsarmene (kilde: innsendt dokumentasjon)

Type	**Behandlingsarm**	**Frekvens**		**Enhets-kostnad**	**Kilde**
		PFS	PPS		
Gynekologisk kreft konsultasjon	Mirvetuksimabsoravtansin og ICC	12 årlig	4	846	DMP (enhetskostnads-databasen)
CT-scan	Mirvetuksimabsoravtansin og ICC	4 årlig	N/A	4 500	AHUS: Radiologisk prisliste for eksterne prosjekter, «CT bekken» (25)
Livets sluttfase	Mirvetuksimabsoravtansin og ICC	N/A	0,5128	71 684	DMP (enhetskostnads-databasen)

AbbVie legger til grunn at kostnader knyttet til livets sluttfase kun inntreffer for 51,28 % av pasientene. I referansene AbbVie har oppgitt for denne andelen finner ikke DMP dette beskrevet. DMP vurderer at antakelsen er uvanlig, og at den vanlige antakelsen er at kostnadene inntreffer for 100 % av pasientene. DMP har testet hvordan endring av dette i modellen påvirker IKER, og vurderer at IKER påvirkes marginalt. DMP har derfor ikke undersøkt denne antakelsen nærmere og endrer ikke AbbVies antakelse.

DMPs konklusjon om kostnader forbundet med helsestadier
DMP legger i hovedsak til grunn det samme som AbbVie, men endrer følgende:
- Reduserer antall årlige CT-scan fra 6 til 4. Dette reduserer IKER marginalt.
- Endrer kostnad for CT-scan til 4 500 NOK. Dette øker IKER noe.
- Oppdaterer kostnader for gynekologisk kreft konsultasjon og livets sluttfase.

3.7.6 Monitorering og oppfølging

Innsendt dokumentasjon
Kostnader forbundet med sikkerhetsrelaterte sykehusinnleggelser, blodtransfusjoner og G_CSF er inkludert i den helseøkonomiske modellen som engangskostnader i modellens første syklus. Frekvensene av sykehusinnleggelser, blodtransfusjon og G_CSF er hentet fra pasient-level analysis fra MIRASOL. Enhetskostnadene er hentet fra DMPs enhetskostnadsdatabase, Helsedirektoratet (DRG) og Legemiddelsøk.

Sikkerhetsrelaterte sykehusinnleggelser
Kostnadene for sikkerhetsrelaterte sykehusinnleggelser ble beregnet basert på andel pasienter som trengte sykehusinnleggelse, gjennomsnittlig antall sykehusinnleggelse per pasient og gjennomsnittlig varighet av sykehusinnleggelsen i hver arm (se Tabell 37) og enhetskostnaden for sykehusinnleggelse (se Tabell 38).

Tabell 37. Frekvens av sykehusinnleggelse i MIRASOL.

Behandlingsarm	Andel av pasientene som trengte sykehusinnleggelse	Gjennomsnittlig antall sykehusinnleggelser per pasient (dager)	Gjennomsnittlig lengde av sykehusinnleggelse
Mirvetuksimabsoravtansin	13,66 %	1,55	9,88
Komparator	17, 26 %	1,33	9,02

Tabell 38. Totale kostnader relatert til sykehusinnleggelser, per pasient, i de to behandlingsarmene (kilde: DMP (enhetskostandsdatabasen).

Behandlingsarm	Kostnad per dag med sykehusinnleggelse*	Kilde	Total kostnad (NOK)
Mirvetuksimabsoravtansin	20 883	DMP (enhetskostandsdatabasen)	43 605,91
Komparator	20 883	DMP (enhetskostandsdatabasen)	43 336,85

Blodtransfusjon
Sikkerhetsrelatert blodtransfusjon ble beregnet basert på andelen pasienter som trengte transfusjon og gjennomsnittlig antall blodtransfusjon per pasient som mottok blodtransfusjon i hver arm (se Tabell 39) og DRG for Transfusjon av fullblod eller røde blodlegemer (se Tabell 40).

Tabell 39. Frekvens av blodtransfusjon i MIRASOL.

Behandlingsarm	Andel av pasientene som trengte blodtransfusjon	Gjennomsnittlig antall bodtransfusjoner per pasient
Mirvetuksimabsoravtansin	0,88 %	1,00
Komparator	8,85 %	2,10

Tabell 40. Totale kostnader relatert til blodtransfusjon, per pasient, i de to behandlingsarmene (26).

Behandlingsarm	Kostnad per blodtransfusjon	Kilde	Total kostnad (NOK)
Mirvetuksimabsoravtansin	7 019,15	Helsedirektoratet (DRG kode: 816R)	61,84
Komparator	7 019,15	Helsedirektoratet (DRG kode: 816R)	1 304,44

G-CSF
Kostnad for G-CSF for enten forebyggende eller reaktiv håndtering av neutropeni ble beregnet basert på andelen pasienter som trengte G-CSF-behandling og gjennomsnittlig dose per pasient i hver av armene (se Tabell 41) og legemiddelkostnad for Neupogen, Accofil, Nivestim og Zarzio (se Tabell 42). Ingen administrasjonskostnader er antatt for G-CSF, og det er antatt at 300 mcg filgrastim blir brukt, hvorav 50 % er biotilsvarende. DMP har ikke vurdert denne fordelingen da den har liten betydning for IKER. Legemiddelprisene er hentet fra Legemiddelsøk.

Tabell 41. Frekvens av G-CSF-administrasjon i MIRASOL.

Behandlingsarm	Andel av pasientene som trengte G-CSF	Gjennomsnittlig dose per pasient som fikk G-CSF
Mirvetuksimabsoravtansin	5,73 %	2,77
Komparator	13,27 %	4,03

Tabell 42. Totale kostnader relatert til G-CSF, per pasient, i de to behandlingsarmene (kilde: Legemiddelsøk)

Behandlingsarm	Kostnad per dose		Kilde	Andel biotilsvarende	Total kostnad (NOK)
	Biotilsvarende	Original			
Mirvetuksimabsoravtansin	397,1	1 083,76	Legemiddelsøk	50 %	117,43
Komparator	397,1	1 083,76	Legemiddelsøk	50 %	396,43

DMPs vurdering

DMP vurderer at AbbVies antakelser er rimelige. DMP oppdaterer kostnaden for sykehusinnleggelse jf. DMPs enhetskostnadsdatabase, se Tabell 43.

Tabell 43. Totale kostnader relatert til sykehusinnleggelser, per pasient, i de to behandlingsarmene (kilde: DMP (enhetskostandsdatabasen).

Behandlingsarm	Kostnad per dag med sykehusinnleggelse*	Kilde	Total kostnad (NOK)
Mirvetuksimabsoravtansin	21 528	DMP (enhetskostandsdatabasen)	44 952,74
Komparator	21 528	DMP (enhetskostandsdatabasen)	44 675,36

DMPs konklusjon om kostnader forbundet med monitorering og oppfølging

DMP legger til grunn det samme som AbbVie og oppdaterer kostnaden for sykehusinnleggelse.

3.7.7 Øvrige kostnader

Innsendt dokumentasjon

Kostander i forbindelse med FRα -test er inkludert som engangskostnad i første syklus i intervensjonsarmen i den helseøkonomiske modellen. AbbVie viser til at andel screenede pasienter med positiv FRα -test var 32 % i MIRASOL. Videre antar AbbVie at en patolog vil bruke 30-45 minutter på å vurdere testen, og har lagt allmennlegesats til grunn for personellbruk (se Tabell 44).

Tabell 44. Kostnader relatert til testing, i mirvetuksimabsoravtansin-armen (kilde: innsendt dokumentasjon)

Type	Verdi	Kilde
Andel pasienter som tester positivt for FR-alpha	32 %	MIRASOL
Kostnad per test (materiale)	1 080	Roche Diagnostics
Ressursbruk i helsetjenesten (personell)	374	Allmennlege sats, enhetskostnadsdatabasen
Markedsandel for test	100 %	Antakelse
Totalkostnad for å finne 1 pasient	4 543,75	Beregnet i modell: (1080 + 374) * 100 % * (1/32%)

DMPs vurdering

DMP vurderer at testkostnader ikke skal inngå i hovedanalysen, men har beskrevet et scenario hvor dette inngår, se kapittel 4.1.3.

De medisinske fagekspertene oppgir at testen i praksis vil utføres av bioingeniør og tolkes av patolog. Ny biopsitaking er kun aktuelt dersom det ikke er nok materiale fra primærbiopsien. Dette kan gjøre at kostnadene knyttet til ressursbruk i helsetjeneste er noe høyere enn allmennlegesats som AbbVie har lagt til grunn i sin grunnanalyse. DMP legger likevel til grunn samme sats som AbbVie som en forenkling i en

scenarioanalyse, men oppdaterer denne jf. DMPs enhetskostnadsdatabase. Kostnader relatert til testing er presentert i Tabell 45.

Tabell 45. Kostnader relatert til testing, i mirvetuksimabsoravtansin-armen (kilde: innsendt dokumentasjon)

Type	**Verdi**	**Kilde**
Andel pasienter som tester positivt for FR-alpha	32 %	MIRASOL
Kostnad per test (materiale)	1 080	Roche Diagnostics
Ressursbruk i helsetjenesten (personell)	386	Allmennlege sats, enhetskostnadsdatabasen
Markedsandel for test	100 %	Antakelse
Totalkostnad for å finne 1 pasient	4 581,25	Beregnet i modell: (1080 + 386) * 100 % * (1/32%)

DMPs konklusjon om øvrige kostnader

- DMP inkluderer ikke testkostnad i hovedanalysen. Dette reduserer IKER i hovedanalysen noe.
- DMP inkluderer testkostnad i en scenarioanalyse.
- Allmennlegesatsen oppdateres.

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

AbbVie sendte inn en oppdatert grunnanalyse til DMP 13. mai 2025 som inkluderte mindre korrigeringer, samt valgmuligheter for endringer som DMP hadde etterspurt. Det er denne analysen som gjengis her. AbbVie har i denne analysen lagt tariff av Garratt 2025 og normdata av Stavem til grunn. Resultater fra AbbVies grunnanalyse er presentert i Tabell 46.

Tabell 46. Kostnad per vunnet kvalitetsjusterte leveår (QALY) og per vunnet leveår i firmaets grunnanalyse. Basert på maksimal AUP uten mva. Per pasient. Diskonterte tall.

	Mirvetuksimabsoravtansin	ICC	Differanse
Totale kostnader (NOK)	**1 256 726**	**224 119**	**1 032 608**
Totale QALYs Totale leveår	**1,761** **1,379**	**1,296** **0,961**	**0,465** **0,419**
Merkostnad (NOK) per vunnet QALY Merkostnad (NOK) per vunnet leveår	-	-	**2 467 170** **2 218 823**

4.1.2 DMPs hovedanalyse

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

- Tidshorisont: Endret fra 37,22 år i grunnanalysen til 10 år i hovedanalysen.
- AIBW: Endret fra 59,05 i grunnanalysen til 63,78 i hovedanalysen.
- BSA: Endret fra 1,73 i grunnanalysen til 1,82 i hovedanalysen.
- Framskrivning DoT mirvetuksimabsoravtansin: Endret fra parametrisering med eksponentiell funksjon i grunnanalysen til KM-data i hovedanalysen.
- Antall påfølgende behandlinger som gis: Endret fra at pasientene som får påfølgendebehandling, får én påfølgende behandling i grunnanalysen til at 50 % av pasientene som får påfølgende behandling, får to påfølgende behandlinger i hovedanalysen.
- Fordeling i ICC: Endret fra 40,7 % paklitaksel, 35,8 % PLD, 23,5 % gemcitabin og 0 % topotekan i grunnanalysen til 50 % paklitaksel, 20 % PLD, 20 % gemcitabin og 10 % topotekan i hovedanalysen
- Framskrivning av PFS i begge armer endret fra parametrisering med lognormal funksjon i grunnanalysen til KM-data i hovedanalysen
- Framskrivning av OS i mirvetuksimabsoravtansin-armen: Endret fra parametrisering med gamma funksjon i grunnanalysen til parametrisering med gamma funksjon og Weibull funksjon vektet 50:50 i hovedanalysen.
- Framskrivning av OS i ICC-armen: Endret fra parametrisering med Weibull funksjon i grunnanalysen til parametrisering med gamma funksjon i hovedanalysen.

- Gjeldende tariff for nyttevekter på innsendelsestidspunktet: Endret fra tariff av Garratt (gjeldende fra 01.09.2025) i grunnanalysen til tariff av Dolan (gjeldente til 01.09.2025) i hovedanalysen.
- Nyttevektsmodell: Endret fra behandlingsspesifikke tid-til-død-nyttevekter i grunnanalysen til progresjonsbaserte og like nyttevekter i samme helsetilstand for intervensjon og komparator i hovedanalysen.
- Grad av hetteglassdeling: Endret fra at svinn ikke er medregnet (100 % hetteglassdeling) i grunnanalysen til at svinn er medregnet (ingen hetteglassdeling) i hovedanalysen.
- Antall årlige CT: Endret fra 6 i grunnanalysen til 4 i hovedanalysen.
- Kostnad for CT: Endret fra 863,34 NOK i grunnanalysen til 4500 NOK i hovedanalysen.
- Eksklusjon av testkostnader: Endret fra at testkostnader er inkludert i grunnanalysen til at testkostnader ikke er inkludert i hovedanalysen.

I tillegg ble diverse kostnader oppdatert eller endret til gjeldende eller aktuelle verdier (se Tabell 48).

I Tabell 47 presenteres effekten av de ulike endringene DMP har gjort med utgangspunkt i AbbVie sin grunnanalyse. Effekten av de ulike endringene presenteres enkeltvis, ikke aggregert. Endring i de ulike forutsetningene kan påvirke hverandre i samme retning eller motvirke hverandre. Det er dermed ikke mulig å summere alle endringene i tabellen under.

Tabell 47. Enkeltvis virkning på IKER av endringene DMP gjør i AbbVie sin grunnanalyse, og som inngår i DMPs hovedanalyse. Basert på maksimal AUP uten mva. Per pasient. Diskonterte tall.

Forutsetning	AbbVie sin grunnanalyse	DMPs hovedanalyse	Begrunnet i kapittel	IKER (± endring) (NOK)
IKER i AbbVie sin grunnanalyse				**2 467 170**
Tidshorisont	37,22 år	10 år	3.2	2 469 289 (+ 2 119)
AIBW	59,05	63,78	3.3.4 3.4.3	2 671 164 (+ 203 994)
BSA	1,73	1,82	3.3.4 3.4.3 3.5.3	2 463 587 (- 3 584)
Framskrivning DoT mirvetuksimabsoravtansin	Eksponentiell	KM	3.4.3	2 496 961 (+ 29 790)
Påfølgende behandling	Pasientene som får påfølgende behandling, får 1 behandling	50 % av pasientene som får påfølgende behandling, får 2 behandlinger	3.4.3 3.5.3	2 471 919 (+ 4 748)
Fordeling ICC	40,7 % paklitaksel 35,8 % PLD 23,5 % gemcitabin 0 % topotekan	50 % paklitaksel 20 % PLD 20 % gemcitabin 10 % topotekan	3.5.3	2 462 058 (- 5 112)
Framskrivning PFS mirvetuksimabsoravtansin	Lognormal	KM	3.6.1.1	2 459 102 (- 8 069)
Framskrivning PFS ICC	Lognormal	KM	3.6.1.1	2 468 196 (+ 1 025)
Framskrivning OS mirvetuksimabsoravtansin	Gamma	Vektet 50:50 Weibull/gamma	3.6.1.2	2 532 429 (+ 65 259)
Framskrivning OS ICC	Weibull	Gamma	3.6.1.3	2 529 858 (+ 62 688)
Tariff nyttevekter	Garratt	Dolan	3.6.3	2 642 973 (+ 175 802)
Nyttevektsmodell	Behandlingsspesifikke tid-til-død nyttevekter	Progresjonsbaserte og like nyttevekter i samme helsetilstand for intervensjon og komparator	3.6.3	2 895 067 (+ 427 897)
Svinn	Ikke inkludert	Inkludert	3.7.1	2 777 992 (+ 310 822)
Antall årlige CT under oppfølgning	6	4	3.7.5	2 466 244 (- 927)
Kostnad CT	863,34	4 500	3.7.5	2 478 883 (+ 11 713)
Testkostnader	Inkludert	Ikke inkludert	3.7.7	2 456 314 (- 10 856)

I tillegg ble flere kostnader oppdatert, se Tabell 48. IKER for hver endring av kostnadene er ikke beregnet. Isolert og totalt gir endringene i tabellen under en IKER på 2 473 207, som er en økning på + 6 037 fra AbbVie sin grunnanalyse.

Tabell 48. Endringene DMP gjør av legemiddelkostnader og enhetskostnader i AbbVie sin grunnanalyse, og som inngår i DMPs hovedanalyse. Basert på maksimal AUP uten mva.

Kostnad	AbbVie sin grunnanalyse	DMPs hovedanalyse	Årsak	Omtalt i kapittel
Paracetamol 500 mg ekskl. mva	Pinex no 49 Kr 48,72	Paracet no 100 Kr 69,28	Endret pakke pga avregistrering	3.7.2
Ondansetron 4 mg	Kr 195,25	Kr 198,48	Korrigert pris	3.7.2
IV administrasjonskostnad	Kr 3 555	Kr 3 665	Oppdatert i hht enhetskostnadsdatabasen	3.7.3
Softacort dosering	4,2 mg per behandlings-syklus	42,88 mg per behandlings-syklus	Dosering/forbruk beregnet basert på preparatomtalen	3.7.4
Øyelege	Kr 544 (normaltariffen)	Kr 846	Oppdatert i hht enhetskostnadsdatabasen	3.7.4
Totalkostnad øyebivirkninger	Kr 1 952,6	Kr 3 252,80	Oppdatert basert på endring for Softacort og øyelege	3.7.4
Gyn kreft konsultasjon	Kr 821	Kr 846	Oppdatert i hht enhetskostnadsdatabasen	3.7.5
Livets sluttfase	70 279	71 684	Oppdatert i hht enhetskostnadsdatabasen	3.7.5
Sykehusinnleggelse	20 883	21 528	Oppdatert i hht enhetskostnadsdatabasen	3.7.6
Allmennlege	374	386	Oppdatert i hht enhetskostnadsdatabasen	3.7.7 Appendiks 4

Resultater fra DMPs hovedanalyse:

DMPs hovedanalyse er basert på et vektet gjennomsnitt av to analyser – den ene basert på framskrivning av OS for mirvetuksimabsoravtansin-armen ved bruk av en gamma funksjon, og den andre basert på framskriving av OS for mirvetuksimabsoravtansin-armen ved bruk av en Weibull-funksjon. Resultatene for disse to analysene presenteres hhv. i Tabell 49 og Tabell 50. Resultatene fra DMPs hovedanalyse er presentert i Tabell 51.

Tabell 49. Kostnad per vunnet kvalitetsjusterte leveår (QALY) og vunne leveår i DMPs analyse med gamma. Basert på maksimal AUP uten mva. Per pasient. Diskonterte tall.

	Mirvetuksimabsoravtansin	ICC	Differanse
Totale kostnader (NOK)	1 597 400	338 290	1 259 110
Totale QALYs Totale leveår	1,181 1,760	0,869 1,309	0,311 0,451
Merkostnad (NOK) per vunnet QALY Merkostnad (NOK) per vunnet leveår			4 045 662 2 790 511

Tabell 50. Kostnad per vunnet kvalitetsjusterte leveår (QALY) og vunne leveår i DMPs analyse med Weibull. Basert på maksimal AUP uten mva. Per pasient. Diskonterte tall.

	Mirvetuksimabsoravtansin	ICC	Differanse
Totale kostnader (NOK)	1 597 353	338 290	1 259 062
Totale QALYs Totale leveår	1,164 1,734	0,869 1,309	0,295 0,425
Merkostnad (NOK) per vunnet QALY Merkostnad (NOK) per vunnet leveår			4 273 873 2 959 654

Det legges like mye vekt på begge analyser. Resultater fra DMPs hovedanalyse er presentert i tabellen under.

Tabell 51. Kostnad per vunnet kvalitetsjusterte leveår (QALY) og vunne leveår i **DMPs hovedanalyse**. Basert på maksimal AUP uten mva. Per pasient. Diskonterte tall.

	Mirvetuksimabsoravtansin	ICC	Differanse
Totale kostnader (NOK)	1 597 376	338 290	1 259 086
Totale QALYs Totale leveår	1,172 1,747	0,869 1,309	0,303 0,438
Merkostnad (NOK) per vunnet QALY Merkostnad (NOK) per vunnet leveår			**4 156 635** 2 872 593

4.1.3 Analyser av usikkerhet

Sensitivitetsanalyser

I modellen er det ikke mulig for DMP å velge parametere som skal vises i tornadodiagram. DMP har derfor i stedet testet påvirkning av ulike parametere manuelt. I Tabell 52 er utvalgte parametere og deres påvirkning på IKER og APT presentert.

I enveis sensitivitetsanalyser basert på DMPs hovedanalyse betyr prisen på mirvetuksimabsoravtansin mest for modellresultatene.

Tabell 52: Enveis sensitivitetsanalyser på DMPs hovedanalyse basert på maksimal AUP uten mva.

	Parameter/ forutsetning	DMPs hovedanalyse	Sensitivitets-analyse	IKER med nedre terskel (± endring fra hovedanalyse) (NOK)	IKER med øvre terskel (± endring fra hovedanalyse) (NOK)
Resultat i DMPs hovedanalyse				4 156 635	
1	Mirvetuksimab-soravtansin pris	35 545,28	35 545,28 (± 20 %)	3 287 135 (-869 500)	5 026 136 (+ 869 500)
2	Nyttevekt for pre-progresjon	0,724	0,705 – 0,742*	4 211 402 (+ 54 766)	4 103 275 (-53 360)
3	Nyttevekt for post-progresjon	0,643	0,616 – 0,670*	4 243 951 (+ 87 316)	4 072 840 (-83 795)

**95 % konfidensintervall (CI) fra nyttevektsmodell.*

Scenarioanalyser

DMP ønsker å belyse usikkerhet knyttet til forutsetningene i analysen av kostnadseffektivitet som kan tenkes å ha betydning for beslutningen om mirvetuksimabsoravtansin skal innføres eller ikke. I Tabell 53 presenteres 5 ulike plausible scenarioanalyser knyttet til DMPs hovedanalyse. Dette er scenarioer som representerer alternative, godt mulige varianter for aktuelle antagelser.

Tabell 53: 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				4 156 635	17,8
1	Startalder	Alder fra MIRASOL: 62,8	Alder forventet i norsk klinisk praksis (68)	4 161 135 (+ 4 500)	14,1 (- 3,7)
2	Inklusjon av testkostnader	Ikke inkludert	Inkludert	4 171 760 (+ 15 124)	17,8 (+ 0)
3	Nye tariffer og normdata	Dolan og Stavem	Garratt	3 748 862 (- 407 773)	19,2 (+ 1,4)
4	Startalder og Nye tariffer og normdata	Alder fra MIRASOL: 62,8 og Dolan og Stavem	Alder forventet i norsk klinisk praksis (68) og Garratt	3 809 327 (- 347 308)	15,2 (- 2,6)
5	AIBW og BSA beregnet basert på lavere høyde og vekt	Høyde og vekt basert på Den nasjonale folkehelseundersøkelsen 2020 (8) Høyde: 167,3 cm Vekt: 71,6 kg AIBW: 63,78 BSA: 1,82	Høyde og vekt basert på Lohne-Seiler et al 2014 (9) Høyde: 164,1 cm Vekt: 67,8 kg AIBW: 60,53 BSA: 1,76	3 967 207 (- 189 428)	17,8 (+ 0)

Beskrivelse av scenarioanalyser:

Startalder i modellen
Ved bruk av startalder i norsk klinisk praksis synker APT betydelig fordi pasientene er eldre ved modellens start, og den generelle befolkningen som er sammenligningsgrunnlag for APT har færre forventede QALYs. IKER synker marginalt.
Inklusjon av testkostnader
DMP har ikke inkludert testkostnader i hovedanalysen, men belyser kostnadene i en scenarioanalyse. Ved inklusjon av kostnader relatert til test for biomarkør øker kostnadene i intervensjonsarmen noe. Dermed øker den inkrementelle kostanden, og IKER øker noe.
Ny tariff og normdata gjeldene fra 01.09.2025
Fra 01.09.2025 ble DMPs retningslinjer for innsendelse av dokumentasjon oppdatert (17). Ny tariff og normdata skal ligge til grunn for innsendelser mottatt fra dette tidspunktet. Dokumentasjon til denne metodevurderingen var imidlertid sendt inn i april/mai 2025, og det er gjeldende retningslinjene på innsendelsestidspunktet som skal benyttes. DMP har likevel gjort en scenarioanalyse med den nye tariffen og normdata. Den nye tariffen genererer generelt høyere nyttevekter, og akkumulert QALYs i begge armer øker. I tillegg øker QALY-gevinsten ettersom sykdommen som behandles er dødelig, og IKER synker. APT øker fordi de nye normdataene har høyere nyttevekter for den generelle befolkningen sammenlignet med de gamle fra 2018 (Stavem) (5).
Startalder i modellen og ny tariff og normdata gjeldene fra 01.09.2025
Kombinasjon av scenario 1 og 3
AIBW og BSA beregnet basert på lavere høyde og vekt
Ved bruk av lavere høyde og vekt i modellen synker IKER betydelig. DMP understreker at siden dosering av mirvetuksimabsoravtansin avhenger av både høyde og vekt, er begge disse parameterne viktige å ta hensyn til. Relativt liten variasjon i høyde og vekt gir betydelige utslag på IKER, og tilsvarende endring i motsatt retning forventes dersom høyere vekt og høyde legges til grunn.

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 ICC. Nærmere omtale finnes i Appendiks 5.

I hovedanalysen har DMP lagt gjennomsnittlig alder i MIRASOL til grunn, med hensyn til den helseøkonomisk modellens interne validitet. Beregning av alvorlighetsgrad ut ifra dagens behandling tilsier et absolutt prognosetap på ca. 17,8 QALY (se Tabell 54).

Tabell 54. DMPs beregning av absolutt prognosetap (APT) i hovedanalysen.

Alder	**A**	**62,8**
Forventede gjenværende QALYs for gjennomsnittspopulasjon uten sykdommen (udiskontert)	$QALYs_A$	18,7
Forventet gjenværende QALYs med sykdom uten den nye behandlingen (udiskontert) (prognose)	P_A	0,9
Antall mistede QALYs som følge av sykdom (absolutt prognosetap)	**APT**	**17,8**

I en scenarioanalyse la DMP forventet startalder i norsk klinisk praksis til grunn. Med denne startalderen gir beregning av alvorlighetsgrad ut ifra dagens behandling et absolutt prognosetap på ca. 14,1 QALY (se Tabell 55).

Tabell 55. DMPs beregning av absolutt prognosetap (APT) i scenario 1.

Alder	**A**	**68**
Forventede gjenværende QALYs for gjennomsnittspopulasjon uten sykdommen (udiskontert)	$QALYs_A$	15,0
Forventet gjenværende QALYs med sykdom uten den nye behandlingen (udiskontert) (prognose)	P_A	0,9
Antall mistede QALYs som følge av sykdom (absolutt prognosetap)	**APT**	**14,1**

4.3 DMPs vurdering av analyseresultater

I hovedanalysen er merkostnad for mirvetuksimabsoravtansin sammenlignet med ICC, basert på maksimal AUP uten mva., om lag:
4,2 millioner NOK per vunnet kvalitetsjusterte leveår (QALY)
2,9 millioner NOK per vunnet leveår

DMP har utført scenarioanalyser for å belyse usikkerheten knyttet til DMPs hovedanalyse. Høyere startalder i modellen, som samsvarer med norsk klinisk praksis, reduserer APT. Inklusjon av kostnader til diagnostisk test øker IKER noe. Bruk av tariff og normdata som gjelder for innsendelser etter 01. september 2025 reduserer IKER betydelig, og øker APT. Kombinasjon av nye tariffer og normdata med startalder som samsvarer med norsk klinisk praksis reduserer IKER betydelig, i tillegg til å redusere APT.

Parametere som har stor innvirkning på IKER er pris på mirvetuksimabsoravtansin, og dermed også antakelser rundt dose og RDI.

Videre er det usikkerhet knyttet til overførbarheten av effektdata fra MIRASOL til norsk klinisk praksis. Studiepopulasjonen i MIRASOL inkluderer yngre pasienter enn det som er vanlig i Norge, noe som også kan påvirke behandlingsrespons, toleranse og prognose. Disse faktorene kan ikke justeres for, og medfører usikkerhet i beregningene av IKER.

5. Budsjettberegninger

5.1 Estimat av antall pasienter aktuell for behandling med Elahere ved FRα-positiv, platinaresistent høygradig serøs epitelial eggstokk, eggleder- eller primær bukhinnekreft i Norge

Det finnes ingen tilgjengelig informasjon i Norge som rapporterer nøyaktige epidemiologiske data for denne spesifikke undergruppen av epitelial ovarialcancer med FRα-positiv, platinaresistent HGSC i eggstokk, eggleder eller primær bukhinne. Basert på tall fra Kreftregisteret diagnostiseres det årlig rundt 500–540 nye tilfeller av epitelial ovarialcancer i Norge, hvor HGSC utgjør om lag 65 % av tilfellene (1, 3). Dette gir et overordnet anslag på 325–350 nye HGSC-tilfeller per år. Den aktuelle indikasjonen gjelder imidlertid en snevrere undergruppe med pasienter med FRα-positiv, platinaresistent høygradig serøs epitelial kreft i eggstokk, eggleder eller bukhinne, som har mottatt én til tre tidligere systemiske behandlinger. Det finnes ikke epidemiologiske tall for denne underpopulasjonen i Norge, men det er rimelig å anta at den representerer et begrenset pasientgrunnlag nasjonalt. De medisinske fagekspertene som er rekruttert til oppdraget, anslår at færre enn 50 pasienter vil kunne oppfylle indikasjonen for behandling med Elahere, med et krav om minst 75 % FRα-ekspresjon. Basert på dette har DMP lagt til grunn at 35 nye pasienter vil motta Elahere årlig dersom Elahere innføres, se Tabell 56. Dette er et høyere anslag enn AbbVie sitt anslag på 20 pasienter årlig.

Tabell 56. 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 Elahere, dersom Elahere blir innført	35	35	35	35	35
Antall pasienter årlig som vil bli behandlet med ICC, dersom Elahere blir innført	0	0	0	0	0
Antall pasienter årlig som vil bli behandlet med ICC, dersom Elahere IKKE blir innført	35	35	35	35	35

Median behandlingsvarighet i MIRASOL var 21,6 uker, omtrent 5 måneder. Omtrent 16 % av pasientene i MIRASOL mottok fremdeles behandling ved starten av år 2. Kun noen veldig få pasienter mottok fremdeles behandling ved starten av år 3. Basert på dette, anslår DMP at totalt omtrent 40 pasienter vil få behandling i det femte budsjettåret.

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 57. Gjennomsnittlige legemiddelutgifter per pasient, per år etter behandlingsoppstart, for Elahere og ICC. Maksimal AUP. inkl. mva. Udiskontert.

	År 1	**År 2**	**År 3**	**År 4**	**År 5**
Elahere	1 440 592	181 748	33 289	0	0
ICC	60 906	819	118	0	0

5.3 Budsjettkonsekvenser

Budsjettkonsekvensene i denne saken deles i to:

- Legemiddelkostnader for spesialisthelsetjenesten
- Kostnader for spesialisthelsetjenesten samlet

I det øverste punktet listet over, inkluderes kun de direkte legemiddelkostnadene for Elahere og ICC i analysen.

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 56, mens legemiddelkostnadene per pasient er som vist i Tabell 55.

De estimerte budsjettvirkningene ved innføring av metoden er presentert i Tabell 58.

Tabell 58. Forventet budsjettvirkning på spesialisthelsetjenestens legemiddelbudsjett av Elahere til behandling av FRα - positiv, platinaresistent HGSC eggstokk, eggleder- eller primær bukhinnekreft (NOK, maksimal AUP inkludert mva.).

	År 1	**År 2**	**År 3**	**År 4**	**År 5**
Elahere blir innført	50 420 721	56 781 901	57 947 001	57 947 001	57 947 001
Elahere blir ikke innført	2 131 719	2 160 397	2 164 524	2 164 524	2 164 524
Budsjettvirkning av anbefaling	**48 289 002**	**54 621 504**	**55 782 478**	**55 782 478**	**55 782 478**

Konklusjon for spesialisthelsetjenestens legemiddelbudsjett

De totale budsjettvirkningene er estimert til omtrent 56 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

De estimerte budsjettvirkningene ved innføring av metoden er presentert i Tabell 59 og inkluderer legemiddelkostnader, testkostnader og andre relatert kostnader til spesialisthelsetjenesten. Andre kostnader for spesialisthelsetjenesten inkluderer: kostnader knyttet til premedisinering og påfølgende behandling (se Kapittel 3.7.2), administrasjonskostnader (se Kapittel 3.7.3), kostnader knyttet til uønskede hendelser (se Kapittel 3.7.4), kostander forbundet med helsestadier i den helseøkonomiske modellen, unntatt livets sluttfase, (se Kapittel 3.7.5), kostnader knyttet til monitorering og overvåkning (se Kapittel 3.7.6).

Tabell 59. Forventet budsjettvirkning på spesialisthelsetjenesten av Elahere til behandling av FRα -positiv, platinaresistent HGSC eggstokk, eggleder- eller primær bukhinnekreft (NOK, maksimal AUP inkludert mva.).

	År 1	**År 2**	**År 3**	**År 4**	**År 5**
Elahere blir innført, hvorav:	**58 119 156**	**65 380 730**	**66 859 377**	**66 873 863**	**66 880 322**
Legemiddelkostnad Elahere	50 420 721	56 781 901	57 947 001	57 947 001	57 947 001
Kostnader knyttet til test	160 344	160 344	160 344	160 344	160 344
Andre kostnader	7 538 092	8 438 486	8 752 032	8 766 518	8 772 977
Elahere blir ikke innført, hvorav:	**10 492 989**	**10 685 522**	**10 772 392**	**10 778 015**	**10 779 934**
Legemiddelkostnad ICC	2 131 719	2 160 397	2 164 524	2 164 524	2 164 524
Kostnader knyttet til test	0	0	0	0	0
Andre kostnader	8 361 269	8 525 125	8 607 868	8 613 492	8 615 411
Budsjettvirkning av anbefaling	**47 626 168**	**54 695 208**	**56 086 985**	**56 095 848**	**56 100 388**

Referanser

1. Helsedirektoratet. Nasjonalt handlingsprogram med retningslinjer for diagnostikk, behandling og oppfølging av gynekologisk kreft 2025 [Available from: https://www.helsebiblioteket.no/innhold/nasjonal-faglig-retningslinje/gynekologisk-kreft-handlingsprogram#epitelial-ovarialcancer-eoc-eggstokk-eggleder-og-bukhinnekreft.
2. Moore KN, Angelergues A, Konecny GE, García Y, Banerjee S, Lorusso D, et al. Mirvetuximab soravtansine in FRα-positive, platinum-resistant ovarian cancer. New England Journal of Medicine. 2023;389(23):2162-74.
3. Folkehelseinstituttet, Kreftregisteret. Årsrapport 2024 med resultater og forbedringstiltak fra Nasjonalt kvalitetsregister for gynekologisk kreft. Oslo; 2025.
4. Colombo N, Sessa C, du Bois A, Ledermann J, McCluggage WG, McNeish I, et al. ESMO–ESGO consensus conference recommendations on ovarian cancer: pathology and molecular biology, early and advanced stages, borderline tumours and recurrent disease. International Journal of Gynecological Cancer. 2019;29(4):728-60.
5. 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 Qual Life Outcomes. 2018;16(1):204.
6. EMA.
7. Committee for Medicinal Products for Human Use. Assessment report Elahere: EMA; 2024 [Available from: https://www.ema.europa.eu/en/documents/assessment-report/elahere-epar-public-assessment-report_en.pdf.
8. Abel MH, TH T. Kartlegging av kostholdsvaner og kroppsvekt hos voksne i Norge basert på selvrapportering. Resultater fra Den nasjonale folkehelseundersøkelsen 2020. 2021.
9. Lohne-Seiler H, Hansen BH, Kolle E, Anderssen SA. Accelerometer-determined physical activity and self-reported health in a population of older adults (65–85 years): a cross-sectional study. BMC public health. 2014;14(1):284.
10. Steene-Johannessen J, Hansen BH, Teinung E, Kolle E, Riiser A, Mølmen KS, et al. Fysisk form blant voksne og eldre i Norge 2022-2023 (Kan3). 2024.
11. Vilming B, Hektner EV, Andersen OK.
12. EMA. Topotecan Accord Preparatomtale.:
13. EMA. ZOLSKETIL pegylated liposomal preparatomtale 2025 [Available from: https://www.ema.europa.eu/no/documents/product-information/zolsketil-pegylated-liposomal-epar-product-information_no.pdf.
14. Vilming B, Hektner EV.
15. Vilming B, Naume B. Felles 023 Paklitaksel -7: Metodebok (HSØ); 2024 [Available from: https://kurbibliotek.metodebok.no/index.php?action=topic&topic=HrpnGqkM.
16. Vilming B.
17. Direktoratet for medisinske produkter. Submission guidelines, For Single Technology Assessment of Medicinal Products Oslo: Direktoratet for medisinske produkter, ; 2025 [updated Updated: 24.02.2025. Available from: https://www.dmp.no/globalassets/documents/offentlig-finansiering-og-pris/dokumentasjon-til-metodevurdering/submission-guidelines-februar-2025.pdf.
18. Garratt AM, Stavem K, Shaw JW, Rand K. EQ-5D-5L value set for Norway: a hybrid model using cTTO and DCE data. Quality of Life Research. 2025;34(2):417-27.
19. Mandon A. Gyn 131 Mirvetuksimabsoravtansin compassionate use 6 mg/kg: Metodebok (HSØ); 2025 [Available from: https://kurbibliotek.metodebok.no/index.php?action=topic&topic=UZN6biyJ.
20. EMA.
21. EMA. Softacort Preparaomtale EMA; 2017 [Available from: https://preparatomtaler.blob.core.windows.net/spc/14-10400.pdf.
22. Lovdata. Forskrift om stønad til dekning av utgifter til undersøkelse og behandling i private medisinske laboratorie- og røntgenvirksomheter. 2003 [Available from: https://lovdata.no/dokument/SF/forskrift/2003-06-27-959.
23. National Institute for Health and Care Excellence. Olaparib plus bevacizumab for maintenance treatment of advanced ovarian, fallopian tube or primary peritoneal cancer - Technology appraisal guidance TA693 London: NICE; 2021 [Available from: https://www.nice.org.uk/guidance/ta693.
24. Legemiddelverket. Hurtig metodevurdering for legemidler finansiert i spesialisthelsetjeneste ID2020_009: Olaparib i kombinasjon med bevacizumab som førstelinje vedlikeholdsbehandling for eggstokk-, eggleder- ellerbukhinnekreft som har respondert på førstelinjebehandling med

platinabasert kjemoterapi Oslo: Legemiddelverket; 2021 [Available from: https://www.nyemetoder.no/4ab64e/siteassets/documents/rapporter/id2020_009_-olaparib_lynparza_i-kombo-med-bevacizumab-1.linje-vedlik.behan.-ved-ovarialkreft---hurtig-metodevurdering--offentlig-versjon.pdf.

25. Akershus universitetssykehus. Prisliste for eksterne prosjekter, Bildediagnostisk avdeling 2021 [Available from: https://www.ahus.no/4a7bd2/siteassets/dokumenter/forskning---dokumenter/kliniske-studier/prisliste-for-eksterne-prosjekter-bildediagnostisk-avdeling-ddt.pdf.
26. Helsedirektoratet. Innsatsstyrt finansiering (ISF) – regelverk: Helsedirektoratet; 2025 [17. juni 2025:[Available from: https://www.helsedirektoratet.no/tilskudd-og-finansiering/finansiering/innsatsstyrt-finansiering-og-drg-systemet/innsatsstyrt-finansiering-isf#regelverk.

Appendiks 1: Relevante støtte studie for mirvetuksimabsoravtansin

SORAYA	
Studie ID	NCT04296890
Design	Fase II, enkeltarm (non-randomisert), åpen studie
Studielokasjon	11 land, ikke spesifisert.
Populasjon	106 pasienter med platinaresistent, høygradig epitelial eggstokk-, eggleder- eller bukhinnekreft, FRα-positiv, 1–3 tidligere systemiske behandlingslinjer.
Intervensjon	Mirvetuksimabsoravtansin 6 mg/kg IV hver 3. uke til sykdomsprogresjon, uakseptabel toksisitet eller samtykkeopphevelse
Komparator	N/A
Primært endepunkt	Objektiv responsrate (ORR), vurdert av utprøver.
Viktige sekundære endepunkter	- Varighet av respons (DoR), - sikkerhet og tolerabilitet - Overlevelse
Observasjonstid	Median oppfølging 13,4 måneder; DoR median 6,9 måneder
Datakutt	Primæranalyse basert på datakutt d. 29. april 2022
Ligger studien til grunn for EMA sin vurdering av markedsføringstillatelse?	Ja som støttestudie

Appendiks 2: Undersøkelser av parametrisk kurvetilpasning

Generelt

Tabell 60. Dokumentasjon levert av AbbVie for vurdering av parametrisk kurvetilpasning av forløpsdata, sett opp mot DMPs retningslinjer

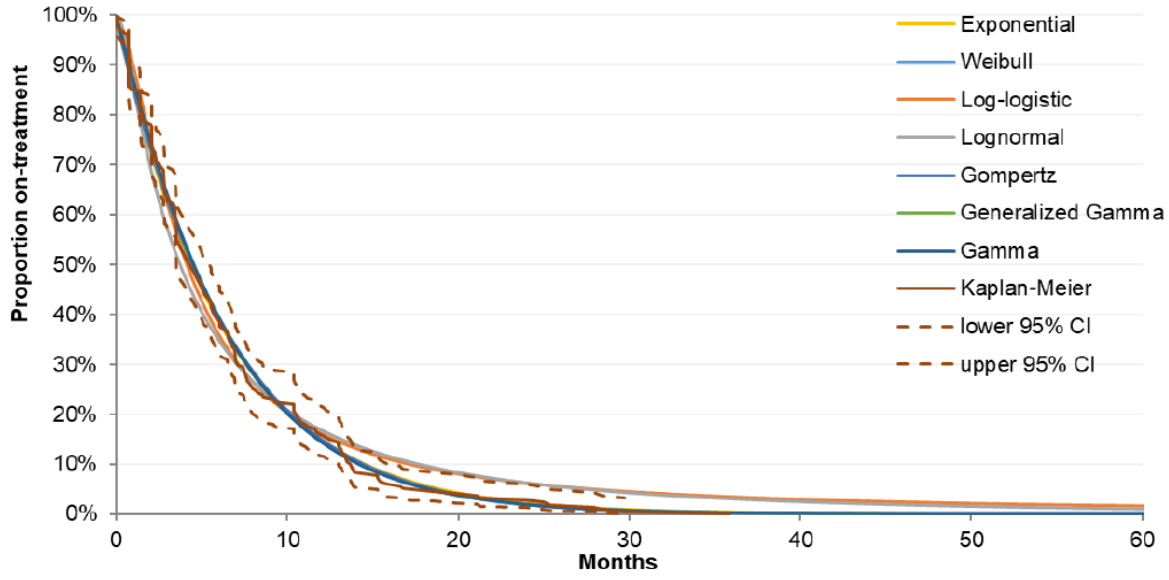
Krav til metode/dokumentasjon iht. DMPs retningslinjer	Levert av AbbVie
Teste antagelsen om proporsjonal hasard og accelerated failure time modell (for alle parametriserte endepunkter) ved: *Log-kumulativ hasardplott* *Schoenfeld residualplott* *Quantile-Quantile-plot*	Delvis levert (QQ-plot og AFT ikke testet)
Beregne goodness-of-fit parameter (for alle parametriserte endepunkter) ved: *Akaike Information Criterion (AIC)* *Bayesian Information Criterion (BIC)*	Ja
Visuelt vurdere tilpasningen mellom Kaplan-Meierdata fra MIRASOL og de ulike parametriske kurvene	Ja
Vurdere uglattet og glattet plott av hasardraten fra MIRASOL (for alle parametriserte endepunkter)	Delvis levert (Ikke mottatt uglattet plott)
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*	Nei

I tillegg har AbbVie lagt inn følgende antakelser:

- DoT cappes av PFS.
- PFS cappes av OS.

Behandlingsvarighet – duration of treatment (DoT)

Figure 4. Modelled time-to-event curves for DoT – ELAHERE®



Abbreviations: CI, confidence interval; DoT, duration of treatment.

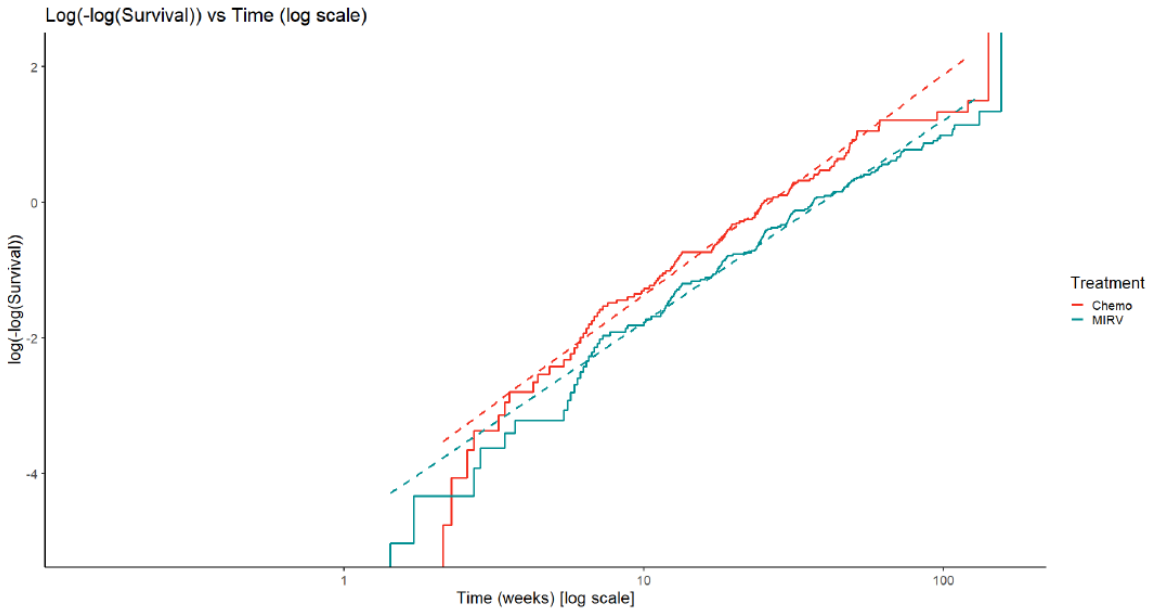
Table 17. Statistical goodness of fit for DoT – ELAHERE®

Parametric function	AIC†	BIC†
Exponential	**1882.164**	**1885.548**
Weibull	1883.061	1889.830
Log-logistic	1904.797	1911.566
Lognormal	1925.107	1931.876
Gompertz	1883.854	1890.623
Gamma	1882.889	1889.658
Generalised Gamma	1884.862	1895.016

†Lowest AIC and BIC values are highlighted in bold
Abbreviations: AIC, Akaike information criterion; BIC, Bayesian information criterion; DoT, duration of treatment.

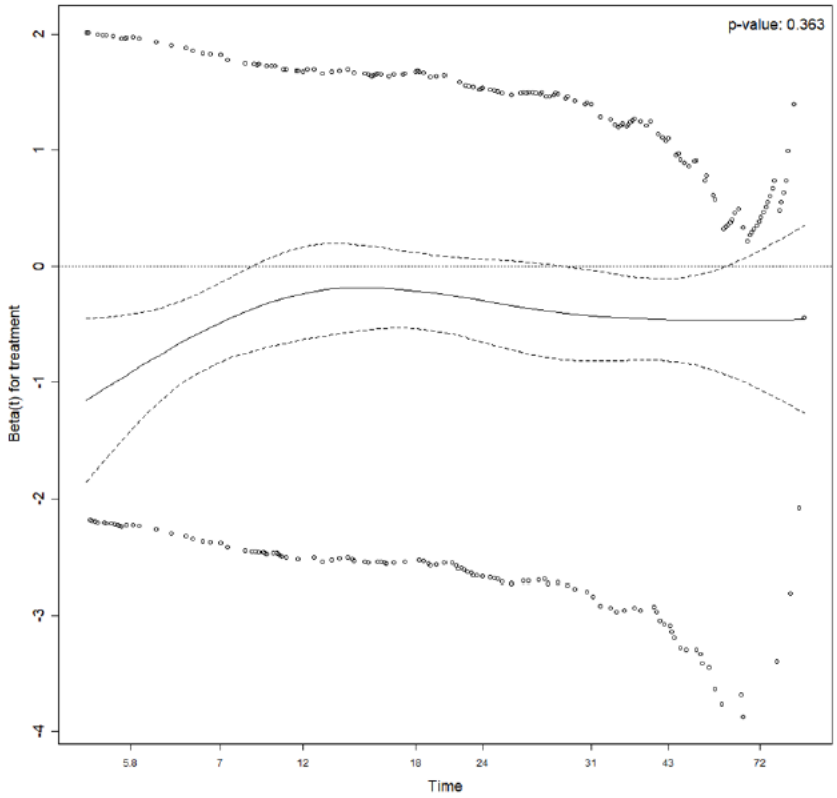
Progresjonsfri overlevelse

Figure 10. Log cumulative hazard plot for PFS – mirvetuximab vs. pooled chemotherapy



Abbreviations: MIRV, mirvetuximab; PFS, progression-free survival.

Figure 11. Schoenfeld residuals plot for PFS – mirvetuximab vs. pooled chemotherapy



Abbreviations: PFS, progression-free survival.

Table 22. Statistical goodness of fit for PFS – mirvetuximab

Parametric function	AIC†	BIC†
Exponential	1832.650	1836.075
Weibull	1823.642	1830.491
Log-logistic	1805.801	1812.651
Lognormal	**1802.668**	**1809.518**
Gompertz	1833.948	1840.798
Gamma	1816.810	1823.660
Generalised Gamma	1804.343	1814.618

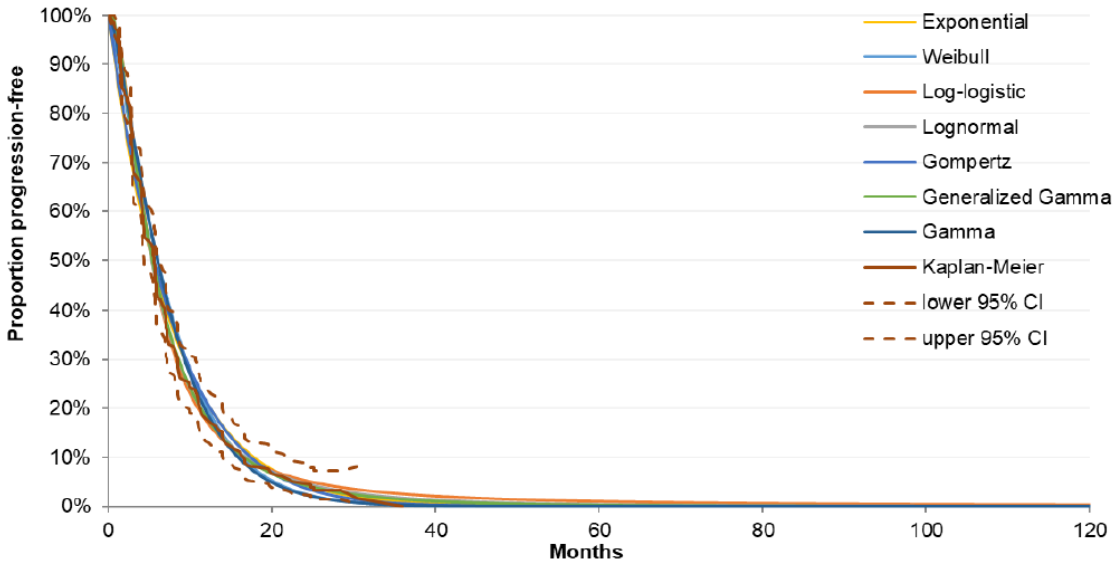
†Lowest AIC and BIC values are highlighted in bold.
Abbreviations: AIC, Akaike information criterion; BIC, Bayesian information criterion; PFS, progression-free survival.

Table 23. Statistical goodness of fit for PFS – pooled chemotherapy

Parametric function	AIC†	BIC†
Exponential	1429.801	1433.222
Weibull	1419.539	1426.380
Log-Logistic	1408.009	1414.850
Lognormal	**1397.088**	**1403.929**
Gompertz	1431.005	1437.846
Gamma	1412.367	1419.208
Generalised Gamma	1398.982	1409.244

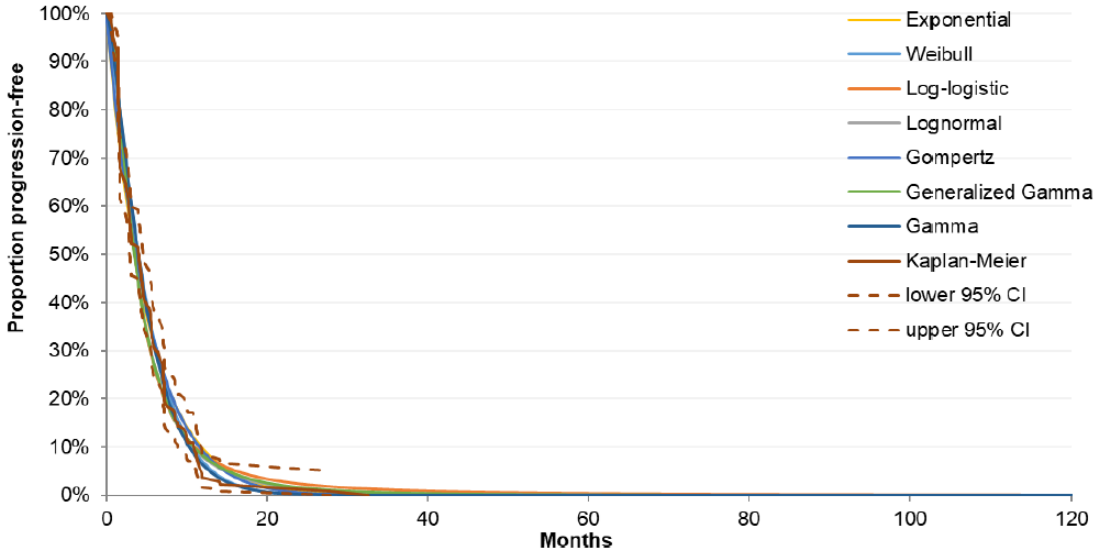
†Lowest AIC and BIC values are highlighted in bold
Abbreviations: AIC, Akaike information criterion; BIC, Bayesian information criterion; PFS, progression-free survival.

Figure 12. Modelled survival functions for PFS – mirvetuximab



Abbreviations: CI, confidence interval; PFS, progression-free survival.

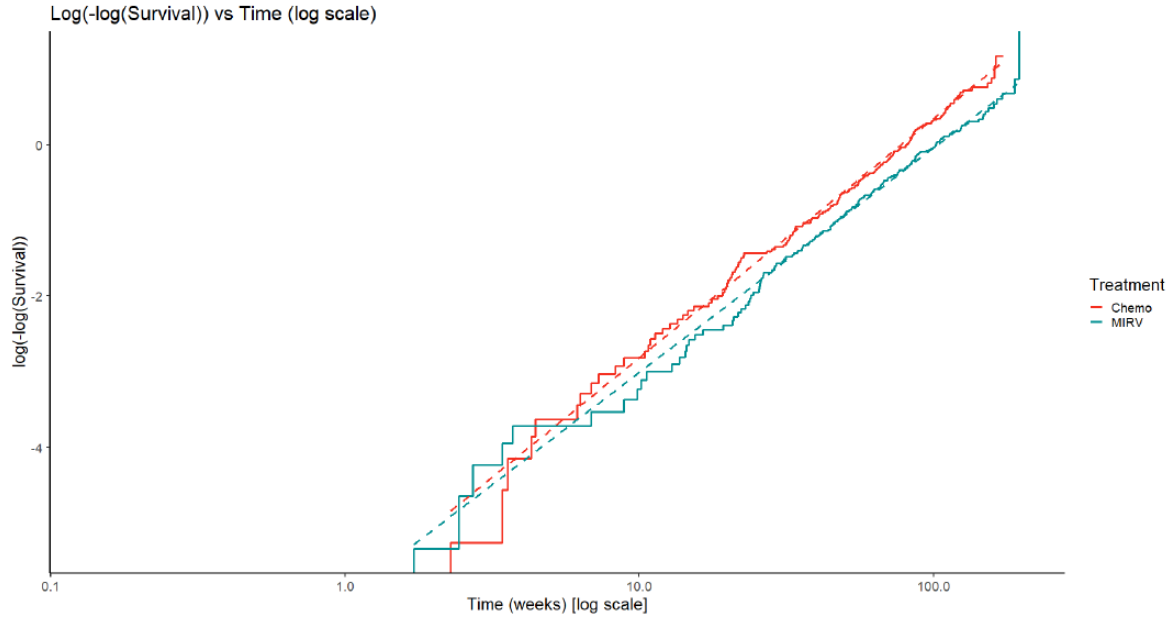
Figure 13. Modelled survival functions for PFS – pooled chemotherapy



Abbreviations: CI, confidence interval; PFS, progression-free survival.

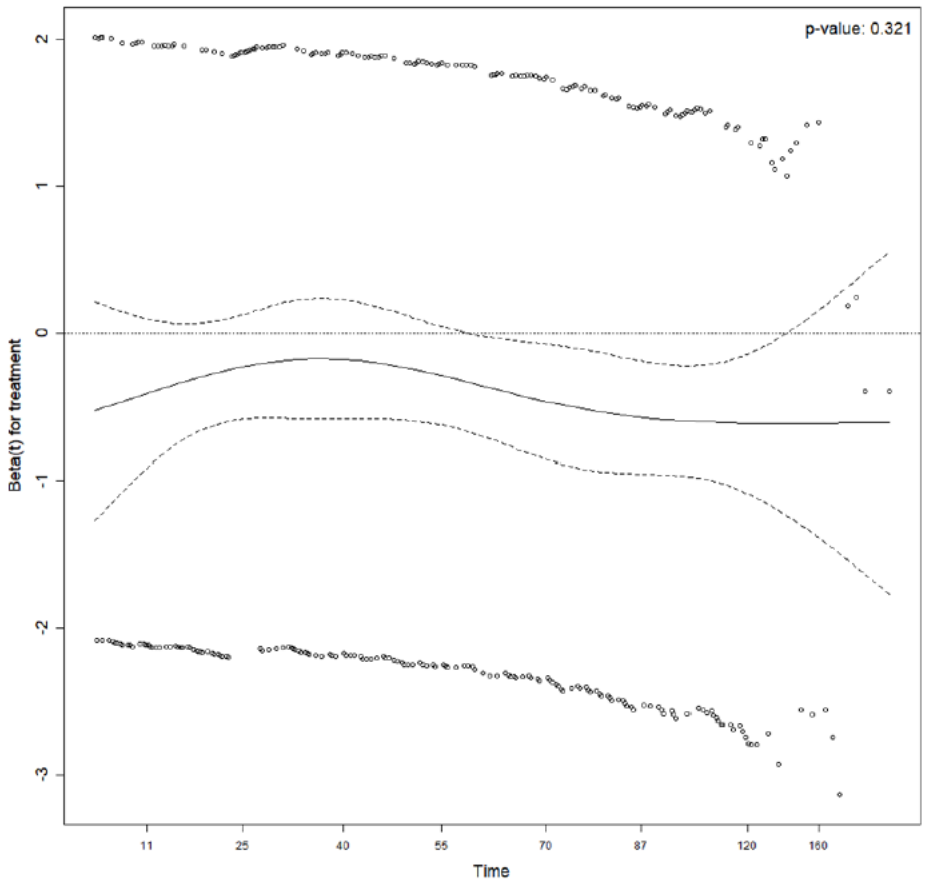
Totaloverlevelse

Figure 17. Log cumulative hazard plot for OS – mirvetuximab vs. chemotherapy



Abbreviations: MIRV, mirvetuximab; OS, overall survival.

Figure 18. Schoenfeld residuals plot for OS – mirvetuximab vs. chemotherapy



Abbreviations: OS, overall survival.

Table 24. Statistical goodness of fit for OS – mirvetuximab

Parametric function	AIC†	BIC†
Exponential	1826.850	1830.274
Weibull	1815.392	1822.242
Log-Logistic	1817.525	1824.375
Lognormal	1825.857	1832.707
Gompertz	1820.862	1827.711
Gamma	**1814.625**	**1821.475**
Generalised Gamma	1816.571	1826.846

†Lowest AIC and BIC values are highlighted in bold
Abbreviations: AIC, Akaike information criterion; BIC, Bayesian information criterion OS, overall survival.

Table 25. Statistical goodness of fit for OS – pooled chemotherapy

Parametric function	AIC†	BIC†
Exponential	1875.726	1879.146
Weibull	**1853.477**	**1860.318**
Log-logistic	1867.257	1874.098
Lognormal	1873.860	1880.701
Gompertz	1858.912	1865.753
Gamma	1854.381	1861.222
Generalised Gamma	1855.477	1865.738

†Lowest AIC and BIC values are highlighted in bold
Abbreviations: AIC, Akaike information criterion; BIC, Bayesian information criterion OS, overall survival.

Appendiks 3: Dokumentasjon av livskvalitet

Tabell 61. Generelle leveranser av dokumentasjon for livskvalitet, levert av AbbVie, sett opp mot DMPs retningslinjer/krav til klinisk dokumentasjon for livskvalitet

Krav til dokumentasjon iht. DMPs retningslinjer	Levert av AbbVie?
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.	Delvis Mangler begrunnelser for manglede etterlevelse
Håndtering av manglende data, inkludert beskrivelse av ev. mønster, forutsetninger bak og metoder for imputering, skal være redegjort for	Delvis

Tabell 62. Generelle leveranser av dokumentasjon for livskvalitet, levert av AbbVie, 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 AbbVie?
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	Nei

Nyttevektsmodell brukt i DMPs hovedanalyse (helsestadiebasert, tariff og normdata ifølge retningslinjene på innsendelsestidspunktet):

Solutions for Fixed Effects

Effect	eq5d_period_2states	AE_binary	Estimate	Standard Error	DF	t Value	Pr > |t|	Alpha	Lower	Upper
Intercept			0.7236	0.009516	407	76.04	<.0001	0.05	0.7049	0.7423
eq5d_period_2states	PD		-0.08081	0.01209	238	-6.69	<.0001	0.05	-0.1046	-0.05700
eq5d_period_2states	PFS		0	.	.	.	.	.	.	.
AE_binary		Y	-0.01747	0.01349	98	-1.29	0.1986	0.05	-0.04425	0.009311
AE_binary		N	0	.	.	.	.	.	.	.

Estimates

Label	Estimate	Standard Error	DF	t Value	Pr > |t|	Alpha	Lower	Upper
PFS_AE_adjusted_pooled_UK_mapped	0.7236	0.009516	98	76.04	<.0001	0.05	0.7047	0.7425
PD_AE_adjusted_pooled_UK_mapped	0.6428	0.01367	98	47.02	<.0001	0.05	0.6157	0.6699

Nyttevektsmodell brukt i AbbVies grunnanalyse (TTD og behandlingsspesifikke, tariff ikke ifølge retningslinjene på innsendelsestidspunktet):

Solutions for Fixed Effects											
Effect	AE_binary	treatment	time_to_death_cat	Estimate	Standard Error	DF	t Value	Pr > |t|	Alpha	Lower	Upper
Intercept				0.3768	0.04072	406	9.25	<.0001	0.05	0.2968	0.4569
AE_binary	Y			-0.00647	0.01242	98	-0.52	0.6037	0.05	-0.03111	0.01818
AE_binary	N			0	.	.	.	.	.	.	.
treatment		MIRV		0.02396	0.01634	406	1.47	0.1433	0.05	-0.00816	0.05607
treatment		Chemo		0	.	.	.	.	.	.	.
time_to_death_cat			> 12 and <= 24 weeks	0.3607	0.04059	116	8.89	<.0001	0.05	0.2803	0.4411
time_to_death_cat			> 24 weeks	0.4221	0.04016	116	10.51	<.0001	0.05	0.3426	0.5017
time_to_death_cat			> 4 and <= 12 weeks	0.2405	0.04028	116	5.97	<.0001	0.05	0.1607	0.3202
time_to_death_cat			Unknown	0.4229	0.04703	116	8.99	<.0001	0.05	0.3297	0.5160
time_to_death_cat			<= 4 weeks	0	.	.	.	.	.	.	.

Estimates								
Label	Estimate	Standard Error	DF	t Value	Pr > |t|	Alpha	Lower	Upper
MMRM2_AE_adjusted_Chemo_leq4_Norway	0.3768	0.04072	116	9.25	<.0001	0.05	0.2962	0.4575
MMRM2_AE_adjusted_Chemo_12to24_Norway	0.7375	0.01768	116	41.71	<.0001	0.05	0.7025	0.7725
MMRM2_AE_adjusted_Chemo_gt24_Norway	0.7990	0.01245	116	64.19	<.0001	0.05	0.7743	0.8236
MMRM2_AE_adjusted_Chemo_4to12_Norway	0.6173	0.02168	116	28.48	<.0001	0.05	0.5744	0.6602
MMRM2_AE_adjusted_Chemo_unk_Norway	0.7997	0.02675	116	29.89	<.0001	0.05	0.7467	0.8527
MMRM2_AE_adjusted_MIRV_leq4_Norway	0.4008	0.04057	116	9.88	<.0001	0.05	0.3204	0.4811
MMRM2_AE_adjusted_MIRV_12to24_Norway	0.7615	0.01729	116	44.05	<.0001	0.05	0.7272	0.7957
MMRM2_AE_adjusted_MIRV_gt24_Norway	0.8229	0.01148	116	71.70	<.0001	0.05	0.8002	0.8457
MMRM2_AE_adjusted_MIRV_4to12_Norway	0.6412	0.02147	116	29.86	<.0001	0.05	0.5987	0.6838
MMRM2_AE_adjusted_MIRV_unk_Norway	0.8236	0.02684	116	30.69	<.0001	0.05	0.7705	0.8768

Nyttevektsmodell levert av AbbVie med behandlingsspesifikke og progresjonsbaserte nyttevekter, tariff ifølge retningslinjene på innsendelsestidspunktet):

Solutions for Fixed Effects											
Effect	eq5d_period_2states	AE_binary	treatment	Estimate	Standard Error	DF	t Value	Pr > |t|	Alpha	Lower	Upper
Intercept				0.7076	0.01369	406	51.69	<.0001	0.05	0.6807	0.7345
eq5d_period_2states	PD			-0.08079	0.01210	238	-6.68	<.0001	0.05	-0.1046	-0.05696
eq5d_period_2states	PFS			0	.	.	.	.	.	.	.
AE_binary		Y		-0.01710	0.01349	98	-1.27	0.2081	0.05	-0.04388	0.009681
AE_binary		N		0	.	.	.	.	.	.	.
treatment			MIRV	0.02992	0.01845	406	1.62	0.1056	0.05	-0.00635	0.06619
treatment			Chemo	0	.	.	.	.	.	.	.

Estimates								
Label	Estimate	Standard Error	DF	t Value	Pr > |t|	Alpha	Lower	Upper
PFS_AE_adjusted_Chemo_UK_mapped	0.7076	0.01369	406	51.69	<.0001	0.05	0.6807	0.7345
PD_AE_adjusted_Chemo_UK_mapped	0.6268	0.01684	406	37.21	<.0001	0.05	0.5937	0.6599
PFS_AE_adjusted_MIRV_UK_mapped	0.7375	0.01279	406	57.68	<.0001	0.05	0.7124	0.7627
PD_AE_adjusted_MIRV_UK_mapped	0.6567	0.01612	406	40.75	<.0001	0.05	0.6251	0.6884

Appendiks 4: Kostnader

Kostnader og frekvenser av uønskede hendelser i AbbVies grunnanalyse.

Table 49. AE unit cost

Adverse event	Unit cost (NOK)	Code/Reference
Keratopathy	821.00	'Legebesøk - Spesialist (unntatt i allmennmedisin)' NOMA [90]
Vision blurred	821.00	'Legebesøk - Spesialist (unntatt i allmennmedisin)' NOMA [90]
Fatigue	1,174.00	'Konsultasjon hos spesialist - 3ad (435 kr), Taking av prøver til laboratorieundersøkelse på legens kontor eller innsending til medisinsk laboratorium - 701a (74 kr), Hematologisk analyse med celleteller - 706f (78 kr)'* Normaltariffen [93]
Cataract	77,265.04	'Intraokulære operasjoner på regnbuehinne, på glasslegeme og for glaukom - 42' Helsedirektoratet [94]
Anaemia	10,991.22	'Poliklinisk konsultasjon vedr sykdommer ved bloddannelse eller i immunsystemet - 916O, Transfusjon av fullblod eller røde blodlegemer - 816R' Helsedirektoratet [94]
Neutropenia	43,801.66	'Feber av ukjent årsak >17 år u/bk – 420' Helsedirektoratet [94]
Thrombocytopenia	11,589.76	'Poliklinisk konsultasjon vedr sykdommer ved bloddannelse eller i immunsystemet - DRG 916O, Transfusjon av andre blodkomponenter - DRG 816P' Helsedirektoratet [94]

**As per NOMA guidelines, "the cost per contact/consultation/unit is calculated by multiplying the remuneration by a factor of two." Abbreviations: AE, adverse event.

Grade 3+ AEs[1]	Mirvetuximab	Pooled chemo-therapy	AE Cost (2025 NOK)	Reference
Keratopathy	0,12	0,00	821,00 NOK	NOMA Unit cost database v1.5. 2024. Legebesøk - Spesialist (unntatt i allmennmedisin). https://www.dmp.no/en/public-funding-and-pricing/health-technology-assessments/medicines/submission-of-documentation-for-single-technology-assessment-of-pharmaceuticals/unit-cost-database
Vision blurred	0,13	0,00	821,00 NOK	NOMA Unit cost database v1.5. 2024. Legebesøk - Spesialist (unntatt i allmennmedisin). https://www.dmp.no/en/public-funding-and-pricing/health-technology-assessments/medicines/submission-of-documentation-for-single-technology-assessment-of-pharmaceuticals/unit-cost-database
Fatigue	0,02	0,05	1 174,00 NOK	Normaltariffen 2024-2025. Konsultasjon hos spesialist - 3ad (435 kr), Taking av prøver til laboratorieundersøkelse på legens kontor eller innsending til medisinsk laboratorium - 701a (74 kr), Hematologisk analyse med celleteller - 706f (78 kr). As per NOMA guidelines, "the cost per contact/consultation/unit is calculated by multiplying the remuneration by a factor of two.". Source: https://normaltariffen.no/
Cataract	0,07	0,00	77 265,04 NOK	Helsedirektoratets DRG-liste - Innsatsstyrt finansiering (ISF) – regelverk 2025. Intraokulære operasjoner på regnbuehinne, på glasslegeme og for glaukom - DRG 42. https://www.helsedirektoratet.no/tema/finansiering/innsatsstyrt-finansiering-og-drg-systemet/innsatsstyrt-finansiering-isf
Anaemia	0,01	0,21	10 991,22 NOK	Helsedirektoratets DRG-liste - Innsatsstyrt finansiering (ISF) – regelverk 2025. Poliklinisk konsultasjon vedr sykdommer ved bloddannelse eller i immunsystemet - DRG: 916O, Transfusjon av fullblod eller røde blodlegemer - DRG: 816R.

				https://www.helsedirektoratet.no/tema/finansiering/innsatsstyrt-finansiering-og-drg-systemet/innsatsstyrt-finansiering-isf
Neutropenia	0,01	0,37	43 801,66 NOK	Helsedirektoratets DRG-liste - Innsatsstyrt finansiering (ISF) – regelverk 2025. Feber av ukjent årsak >17 år u/bk - DRG 420. https://www.helsedirektoratet.no/tema/finansiering/innsatsstyrt-finansiering-og-drg-systemet/innsatsstyrt-finansiering-isf
Thrombocytopenia	0,03	0,11	11 589,76 NOK	Helsedirektoratets DRG-liste - Innsatsstyrt finansiering (ISF) – regelverk 2025. Poliklinisk konsultasjon vedr sykdommer ved bloddannelse eller i immunsystemet - DRG 916O, Transfusjon av andre blodkomponenter - DRG 816P. https://www.helsedirektoratet.no/tema/finansiering/innsatsstyrt-finansiering-og-drg-systemet/innsatsstyrt-finansiering-isf

Appendiks 5: Alvorlighetsberegninger

DMP benytter en kvantitativ metode for å gradere alvorlighetsgrad beregnet ut ifra dagens behandling med ICC. 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 studiedata (62,8 år) og behandlingsretningslinjer (Helsedirektoratet) (68 år).
2) Gjennomsnittlig antall forventede gjenværende QALYs (udiskonterte) beregnes for den generelle befolkningen med samme alder som pasientgruppens gjennomsnittsalder. Vi benevner dette $QALYs_A$. Vi har brukt dødelighetsdata for den norske befolkningen fra Statistisk sentralbyrå (2022) i beregning av forventet gjenværende levetid for ulike aldre[11]. 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)[12] . Tabellen under viser forventede gjenværende kvalitetsjusterte leveår fordelt etter alder hos gjennomsnittsbefolkningen og er basert på kildene nevnt over.
3) Gjennomsnittlig prognose for den aktuelle norske pasientgruppen beregnes. Prognosen er forventet gjenværende QALYs (udiskonterte) for pasientgruppen med dagens standardbehandling. Vi benevner dette P_A. Prognosen er basert på simulering av behandling med komparator i den helseøkonomiske modellen i denne metodevurderingen.
4) Det absolutte prognosetapet (APT) er forskjellen mellom forventet antall gjenværende QALYs for den generelle befolkningen med samme alder (punkt 2) og forventet antall gjenværende QALYs for pasientgruppen med dagens standardbehandling (punkt 3).
5) $APT = QALYs_A - P_A$

Forventede gjenværende QALYs i den generelle befolkningen
Tabellen under viser hhv. forventede gjenværende QALYs og (helserelaterte) livskvalitetsvekter fordelt på alder for den generelle befolkningen. Forventede gjenværende QALYs er basert på dødelighetsdata for norsk befolkning fra Statistisk sentralbyrå[6] og de aldersspesifikke livskvalitetsvektene i høyre kolonne.
DMP har oppdatert livskvalitetsvektene[13] for den generelle befolkningen med normtallene til Stavem et al [14]. 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* (5), delt inn i aldersgruppene 19-30 (0,906), 31-40 (0,870), og 41-50 (0,846). Aldersgruppene 51-70[15] (0,811) og 71-80 (0,808) er beregnet med vektet snitt[16] av rådata fra Stavem et al[17]. 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

[11] SSB. Dødelighetstabeller, 2022 [Available from: https://www.ssb.no/befolkning/statistikker/dode.
[12] 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.
[13] Vi har fulgt samme strategi for beregninger og ekstrapoleringer av de norske normtallene som for de tidligere brukte svenske normtallene.
[14] 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.
[15] 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.
[16] I rådata er livskvalitetsvektene beregnet i 5-årsintervall; snittet er vektet etter andelen respondenter i hver aldersgruppe.
[17] Stavem- personlig kommunikasjon

(T7, upublisert) og i helserelaterte livskvalitetsstudier fra Europa[18]. DMP antar som tidligere en noe høyere livskvalitet i aldersgruppen 0 til 19 år og bruker samme påslaget (0,02) for å beregne denne (0,926).

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

Age	Expected remaining QALYs	HSUV	Age	Expected remaining QALYs	HSUV	Age	Expected remaining QALYs	HSUV
0	70,98	0,926	**36**	38,85	0,870	**72**	11,68	0,808
1	70,19	0,926	**37**	38,01	0,870	**73**	11,05	0,808
2	69,29	0,926	**38**	37,16	0,870	**74**	10,44	0,808
3	68,37	0,926	**39**	36,32	0,870	**75**	9,83	0,808
4	67,45	0,926	**40**	35,48	0,870	**76**	9,24	0,808
5	66,54	0,926	**41**	34,65	0,846	**77**	8,66	0,808
6	65,62	0,926	**42**	33,84	0,846	**78**	8,09	0,808
7	64,70	0,926	**43**	33,03	0,846	**79**	7,53	0,808
8	63,78	0,926	**44**	32,22	0,846	**80**	6,99	0,808
9	62,86	0,926	**45**	31,40	0,846	**81**	6,48	0,730
10	61,94	0,926	**46**	30,60	0,846	**82**	6,05	0,730
11	61,01	0,926	**47**	29,79	0,846	**83**	5,62	0,730
12	60,09	0,926	**48**	28,98	0,846	**84**	5,21	0,730
13	59,17	0,926	**49**	28,18	0,846	**85**	4,83	0,730
14	58,25	0,926	**50**	27,37	0,846	**86**	4,45	0,730
15	57,33	0,926	**51**	26,59	0,811	**87**	4,11	0,730
16	56,41	0,926	**52**	25,82	0,811	**88**	3,78	0,730
17	55,50	0,926	**53**	25,07	0,811	**89**	3,47	0,730
18	54,59	0,926	**54**	24,32	0,811	**90**	3,19	0,730
19	53,70	0,906	**55**	23,57	0,811	**91**	2,93	0,730
20	52,81	0,906	**56**	22,82	0,811	**92**	2,68	0,730
21	51,92	0,906	**57**	22,08	0,811	**93**	2,47	0,730

[18] 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.

22	51,04	0,906	**58**	21,34	0,811	**94**	2,29	0,730
23	50,15	0,906	**59**	20,60	0,811	**95**	2,10	0,730
24	49,27	0,906	**60**	19,88	0,811	**96**	1,94	0,730
25	48,38	0,906	**61**	19,15	0,811	**97**	1,83	0,730
26	47,50	0,906	**62**	18,43	0,811	**98**	1,71	0,730
27	46,61	0,906	**63**	17,72	0,811	**99**	1,55	0,730
28	45,72	0,906	**64**	17,02	0,811	**100**	1,41	0,730
29	44,83	0,906	**65**	16,32	0,811	**101**	1,30	0,730
30	43,95	0,906	**66**	15,64	0,811	**102**	1,29	0,730
31	43,08	0,870	**67**	14,96	0,811	**103**	1,19	0,730
32	42,24	0,870	**68**	14,29	0,811	**104**	1,09	0,730
33	41,39	0,870	**69**	13,62	0,811	**105**	0,87	0,730
34	40,54	0,870	**70**	12,97	0,811	**106**	0,37	0,730
35	39,70	0,870	**71**	12,31	0,808			

Vedlegg 1: Innspill fra medisinske fageksperter rekruttert til oppdraget

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

De medisinske fagekspertene har i tillegg fått mulighet til å levere et 1-2 siders innspill til metodevurderingen. Det foreligger ingen ytterligere innspill fra de medisinske fagekspertene utover det som fremgår av rapporten.

Vedlegg 2: Kommentarer fra produsent

Nyttevektene skal være norske
Retningslinjene som var tilgjengelige da AbbVie utarbeidet sin søknad for Elahere slo fast at "*The EQ-5D with the UK population-based EQ-5D-3L tariff (101) must be applied until a more relevant and applicable tariff is available*." Fordi det på dette tidspunktet var publisert en fagfellevurdert norsk tariff for EQ-5D-5L av Garratt et al., basert på standardisert protokoll fra EuroQol, var det åpenbart at denne var både mer relevant og anvendbar for EQ-5D-5L enn det gamle systemet. Vi brukte derfor denne – i tråd med retningslinjene. At DMP nå i sine oppdaterte retningslinjer spesifikt viser til Garratt et al., er selvfølgelig en bekreftelse på at vi gjorde rett. Hvis det er riktig nå, var det riktig også da.
DMP skriver at samsvarende normdata for aldersjustering av nyttevekter ikke var tilgjengelig ved søknadstidspunktet. Men om det finnes eksakt samsvarende normdata tilgjengelig eller ikke, er av marginal interesse og har svært liten betydning for IKER sammenlignet med å ha en mer anvendbar og relevant norsk, moderne tariff. Dette gjelder spesielt for pasienter med langt fremskreden eggstokkreft, hvor tidsvinduet er kort.
Men nå er både riktig tariff og normdata tilgjengelig i denne saken. Hvorfor DMP i Elahere-saken i det hele tatt presenterer resultater med den gamle tariffen, basert på preferansedata fra Storbritannia anno 1993, er vanskelig å forstå. Det er vanskelig å forstå uansett om man har detaljert teknisk kunnskap om disse metodene, eller om man er ny på området. Selvfølgelig skal den beste tilgjengelige metoden ligge til grunn for beslutninger som gjelder norske pasienter. Den beste metoden er tilgjengelig for Elahere. DMPs hovedscenario bør derfor ses bort fra.
IKER ifølge DMP basert på norske nyttevekter er 3 748 862 kr, og APT er 19,2 (ifølge utkastet AbbVie har sett). Hvis man tar utgangspunkt i en høyere gjennomsnittsalder, er APT ifølge DMP 15,2.
Når det nå for første gang på mange år skjer noe nytt innen eggstokkreft, er det et utmerket tidspunkt å ta utgangspunkt i den nye, forbedrede metoden, som også fremtidige konkurrenter til Elahere vil bli vurdert etter.

DMP overvurderer pasientenes høyde og vekt, og dermed også dosen og kostnaden for Elahere
DMP støtter sine antagelser om høyde og vekt på FHI-rapporten «Kartlegging av kostholdsvaner og kroppsvekt hos voksne i Norge basert på selvrapportering». Rapporten gir kun et overordnet bilde av befolkningsutviklingen og har metodiske begrensninger. Siden dataene er selvrapporterte, er det risiko for feil. Seleksjonsbias og en lav svarprosent (38,1 %) innebærer at utvalget ikke gjenspeiler vår aktuelle pasientpopulasjon.
Flere studier, inkludert MIRASOL, viser at DMP overvurderer høyde og vekt for disse pasientene når man tar utgangspunkt i 167,3 cm og 71,6 kg:

- I rapporten «Fysisk form blant voksne og eldre i Norge 2022-23 (Kan3)» publisert på FHIs nettsider, var høyden hos relevante aldersgrupper 163-165 cm og vekten 69 kg. Merk at disse dataene ikke var selvrapporterte.
- Ifølge en svensk artikkel hadde 70 år gamle kvinner i Göteborg en gjennomsnittshøyde på 162 cm og vekt på 71,2 kg i år 2000 (ikke selvrapportert).
- En annen svensk artikkel fra 2015 viser et gjennomsnitt på 162-164 cm og 71-73 kg for kvinner i Skåne i Sverige (ikke selvrapportert).
- I en norsk studie av Lohne-Seiler et al. fra 2014 var høyden hos relevante aldersgrupper 163-164 cm og vekten 66-68 kg (selvrapportert).
- I MIRASOL var gjennomsnittet 160,82 cm og 68,84 kg (ikke selvrapportert).

Til forskjell fra utvalgene i studiene ovenfor (med unntak av MIRASOL) er den aktuelle pasientpopulasjonen alvorlig syk med kreft. Nesten annenhver pasient med kreft vil tape mer enn 10 % av kroppsvekten under sykdomsforløpet (Bosaeus et al. 2001). En annen studie (Hébuterne et al. 2014) viste at 45 % av pasienter med eggstokkreft eller livmorkreft var underernærte.
I MIRASOL var personer med hvit bakgrunn var mest representert i studien. Andelen svarte/afroamerikanske og latinamerikanske deltagere var lav (henholdsvis 3 % og 6 %), mens

asiatere utgjorde 12 %. 18 % rapporterte ikke rase eller etnisitet. Samtidig er det kun MIRASOL som fanger opp vektpåvirkningen av sykdommen. Dette gir grunnlag for at MIRASOL er den beste referansen til informasjon om disse pasientene.

Deling av hetteglass vil forekomme i en viss grad

DMP anslås at 35 pasienter årlig kvalifiserer for Elahere i Norge: Antall pasienter fordeles i stor grad etter regionsykehusenes nedslagsfelt (befolkning), slik at de største sykehusene får flest pasienter:

- Oslo universitetssykehus (ca. 3,2 mill., 57 %): 20 pasienter årlig
- Haukeland universitetssykehus (ca. 1,1 mill., 20 %): 7 pasienter årlig
- St. Olavs hospital (ca. 750 000, 13 %): 5 pasienter årlig
- Universitetssykehuset Nord-Norge (ca. 480 000, 8 %): 3 pasienter årlig

Basert på pre-approval access-programmet som startet i januar 2025, er det bekreftet at sykehus i Helse Sør-øst har flere pasienter på behandling samtidig. Pasientene starter behandling på forskjellige tidspunkter og er i ulike faser i behandlingsforløpet, men flere kan være under behandling samtidig. Dette viser at DMPs vurdering av hetteglassdeling bør revurderes. AbbVie mener at det ikke er rimelig at det aldri skulle skje noen hetteglassdeling overhode. AbbVie foreslår derfor at det bør kalkuleres med en moderat grad av hetteglassdeling.