

Hälsoekonomisk bedömning av Padcev (enfortumab vedotin)

Intravenös infusion

Utvärderad indikation

Padcev som monoterapi är avsett för behandling av vuxna patienter med lokalt avancerad eller metastaserad urotelial cancer som tidigare har fått platinainnehållande kemoterapi och en hämmare av programmerad celldödsreceptor 1 eller programmerad celldödsligand 1

Datum för beslut av underlag: 2022-10-31

Klinikläkemedelsuppdraget

Tandvårds- och läkemedelsförmånsverket (TLV) genomför hälsoekonomiska bedömningar av utvalda klinikläkemedel, läkemedel som används inom slutenvården. Inom ramen för detta arbete tar TLV fram hälsoekonomiska underlag för beslut i regionerna.

NT-rådet initierar vilka läkemedel och vilka indikationer som TLV ska utvärdera. NT-rådet ger en rekommendation baserat på bland annat TLV:s hälsoekonomiska bedömning.

Tandvårds- och läkemedelsförmånsverket (TLV)

Arbetsgrupp: Maria Eriksson (medicinsk utredare), Stefan Odeberg (senior hälsoekonom) och Mattias Ahlstedt (jurist)

Kliniska expert: Karin Söderkvist, överläkare cancercentrum vid Norrlands universitetssjukhus. Hon har konsulterats gällande aktuell klinisk praxis samt viss tolkning av det medicinska underlaget i materialet. TLV är inte bundna av expertens ställningstaganden, tolkningar eller åsikter om vilka antaganden kostnadseffektivitetsanalysen bör vila på.

Företag: Astellas Pharma AB

Diarienummer: 3870/2021

Postadress: Box 225 20, 104 22 Stockholm
Besöksadress: Fleminggatan 18, 1 trappa, Stockholm
Telefon: 08 568 420 50
www.tlv.se

Pris- och kostnadsbegrepp som används av TLV

Inom förmånen

Ansökt/fastställt AIP eller AUP	Dessa begrepp anges alltid om det gäller ett pris som TLV ska fastställa eller ett pris som TLV har fastställt. Begreppet listpris används inte.
Kostnaden för läkemedlet efter återbäring	Begreppet används när TLV beskriver kostnaden för användning av en produkt efter återbäring, då en sidoöverenskommelse har tillförts ärendet. Begreppen nettokostnad, behandlingskostnad/läkemedelskostnad efter återbäring används inte.
Pris för läkemedel/ pris för förbrukningsartikel	Begreppet används när TLV talar om pris per förpackning/pris per enhet.
Läkemedelskostnad/ kostnad för förbrukningsartikel	Begreppet används när TLV talar om förbrukningen för en viss period/cykel.
Behandlingskostnad	Används detta begrepp bör det framgå vad som ingår i begreppet, exv. läkemedelskostnad + administreringskostnad. Begreppet används inte om TLV endast talar om läkemedelskostnaden.

Receptbelagda läkemedel utan förmån/receptfria läkemedel

Apotekens försäljningspris	Begreppet används när TLV talar om receptfria läkemedel samt receptbelagda läkemedel som inte ingår i förmånen och som då inte har ett av TLV fastställt pris. Begreppen listpris, offentligt pris, grundpris eller officiellt pris används inte.
-----------------------------------	--

Klinikläkemedel och medicinteknik

Avtalat pris	Begreppet används när regionerna har upphandlat en produkt och då det avtalade priset är tillgängligt för TLV (ej sekretessbelagt). Begreppen nettopris, avtalspris eller anbudspris används inte.
Företagets pris	Begreppet används för de produkter som inte har upphandlats eller då det avtalade priset är sekretessbelagt. Begreppen företagets listpris/grundpris, offentligt pris, grundpris eller officiellt pris används inte.

TLV:s bedömning och sammanfattning

- Urotelial cancer är den vanligaste formen av cancer i blåsan. Lokalt avancerad eller metastaserad urotelial (la/mUC) cancer är i dagsläget obotlig och behandlingsmöjligheterna är begränsade. I Sverige har vi en incidens på cirka 3 200 fall per år och cirka 700 personer per år dör i sjukdomen.
- Padcev som monoterapi är avsett för behandling av vuxna patienter med lokalt avancerad eller metastaserad urotelial cancer som tidigare har fått platinainnehållande kemoterapi och en hämmare av programmerad celldödsreceptor 1 eller programmerad celldödsligand.
- Enfortumab vedotin är ett antikropps-konjugat som riktar in sig på nektin-4, som finns på ytan av de uroteliala cancercellerna. Det mikrotubuli-störande ämnet monometylauristatin E (MMAE) är konjugerat till antikroppen och dödar cancercellen när det frisätts.
- TLV bedömer att vinflunin utgör relevant jämförelsealternativ till Padcev för patienter som tidigare behandlats med platinainnehållande kemoterapi och immunterapi.
- Behandlingseffekt av enfortumab vedotin jämfört med kemoterapi är utvärderad i studien EV-301. Studien nådde sitt primära effektmått, OS, då enfortumab vedotin visade statistiskt signifikant längre medianöverlevnad än kemoterapi (12,88 respektive 8,97 månader, hasardkvot 0,70 (95 % konfidensintervall [0,56, 0,89] p=0,001).
- Läkemedelskostnaden per patient för Padcev är i denna utvärderingsrapport 110 000 kronor per månad vid rekommenderad dos. Kostnaden i analysen reduceras för relativ dosintensitet.
- Osäkerheten i kostnadseffektivitetsresultaten är mycket hög och rör främst långtidsöverlevnad och behandlingstid.
- I TLV:s grundscenario är kostnaden per vunnet QALY vid den angivna läkemedelskostnaden för Padcev 2,2 miljoner kronor jämfört med vinflunin.

Slutsatserna i underlaget kan komma att ändras om förutsättningarna som ligger till grund för den utvärderingen förändras på ett avgörande sätt.

Innehållsförteckning

1	Medicinskt underlag	1
1.1	Urotelial cancer.....	1
1.2	Läkemedlet.....	1
1.3	Behandling.....	2
1.4	Klinisk effekt och säkerhet.....	3
2	Hälsoekonomi	14
2.1	Effektmått.....	14
2.2	Kostnader och resursutnyttjande.....	17
3	Resultat	19
3.1	Företagets grundscenario.....	19
3.2	TLV:s grundscenario.....	20
3.3	Osäkerhet i resultaten.....	23
3.4	Budgetpåverkan.....	23
3.5	Samlad bedömning av resultaten.....	23
4	Utvärdering från myndigheter i andra länder	24
5	Referenser	25

1 Medicinskt underlag

1.1 Urotelial cancer

Urotelial cancer är den vanligaste formen av cancer i blåsan. Män drabbas i högre utsträckning än kvinnor och rökning och ålder utgör riskfaktorer. Det första tecknet på cancer i urinblåsan är oftast blod i urinen, så kallat hematuri. Ibland förekommer täta trängningar och sveda när man kissar och cancerformen är förknippad med smärtor och blödningar. Vid spridd urinblåsecancer är trötthet och viktnedgång vanliga symptom [1, 2].

En form av urinblåsecancer är så kallad cancer *in situ*, vilken enbart engagerar slemhinnan utan att någon synlig tumör kan uppfattas. Obehandlad cancer *in situ* löper stor risk att utvecklas till muskelinvasiv cancer. Vid muskelinvasiv urinblåsecancer, vilket gäller 25 till 30 procent av fallen, har tumören vuxit in i djupliggande vävnader i och kring blåsan. Muskelinvasiv urinblåsecancer har hög tendens att sprida sig och bilda metastaser [3, 4]. Metastaserna kan antingen vara regionala, vilket benämns lokalt avancerad cancer, eller fjärrmetastaser, vilket benämns metastaserad urotelial cancer. Lokalt avancerad eller metastaserad urotelial (la/mUC) cancer är i dagsläget obotlig och behandlingsmöjligheterna är begränsade [1-3].

Nedanstående medicinska sammanfattning är hämtad i sin helhet från Regionalt cancercentrums, RCC:s, Nationella vårdprogram för cancer i urinblåsa, njurbäcken, urinledare och urinrör som publicerades i december 2021 [1].

Urotelial cancer kan manifesteras sig i hela urinvägarna från njurbäcken till uretra, men urinblåsecancer är den helt dominerande uroteliala tumören. Incidensen av urinblåsecancer varierar mellan olika länder och världsdelar. I Sverige har vi en incidens på cirka 3 200 fall per år och varje år dör 700 individer till följd av urinblåsecancersjukdomen (2018). Samtidigt är prevalensen, dvs. antalet individer som lever med diagnosen urotelial cancer (urinblåsecancer och övrig urotelial cancer) i Sverige 25 850 per den 31 december 2016 [1]. Under senare år har incidensen urinblåsecancer varit i ökande och i Cancerfondsrapporten 2018 är cancer i urinblåsa och urinvägar den fjärde vanligaste cancerformen hos män i Sverige. Könsfördelningen mellan män och kvinnor är ungefär 3:1. Medianåldern vid insjuknande i Sverige är 75 år, även om blåscancer också förekommer i yngre åldrar. Dödligheten har varit oförändrad trots tecken på att överlevnaden förbättrats.[4].

1.2 Läkemedlet

Padcev innehåller den aktiva substansen enfortumab vedotin. Läkemedlet fick marknads-godkännande i Europa den 13 april 2022.

Indikation

Padcev som monoterapi är avsett för behandling av vuxna patienter med lokalt avancerad eller metastaserad urotelial cancer som tidigare har fått platinainnehållande kemoterapi och en hämmare av programmerad celldödsreceptor 1 eller programmerad celldödsligand 1.

Verkningsmekanism

Nedanstående sammanfattning är hämtad i sin helhet från Padcevs produktresumé [5].

Enfortumab vedotin är ett antikropps-konjugat som riktar in sig på nektin-4, ett adhesionsprotein som finns på ytan av de uroteliala cancercellerna. Konjugatet består av en helt human IgG1-kappa-antikropp som konjugerats med det mikrotubuli-störande ämnet monometyl aurostatin E (MMAE). Frisättningen av MMAE stör nätverket av mikrotubuli i cellen, vilket får till följd att celcykeln stoppas och cellen dör genom apoptos. MMAE som frisätts från celler

som enfortumab vedotin riktat in sig på kan sprida sig till närliggande nektin-4-låguttryckande celler, vilket leder till cytotoxisk celldöd.

Dosering/administrering [5]

Den rekommenderade dosen av enfortumab vedotin är 1,25 mg/kg (upp till högst 125 mg för patienter som väger minst 100 kg) administrerat som en intravenös infusion under 30 minuter på dag 1, 8 och 15 i en 28-dagarscykel fram till sjukdomsprogression eller oacceptabel toxicitet, tabell 1.

Tabell 1. Dosering av enfortumab vedotin enligt produktresumén.

	Dosnivå
Startdos	1,25 mg/kg upp till 125 mg
Första dosminskning	1,0 mg/kg upp till 100 mg
Andra dosminskning	0,75 mg/kg upp till 75 mg
Tredje dosminskning	0,5 mg/kg upp till 50 mg

1.3 Behandling

Aktuella behandlingsrekommendationer

Följande rekommendationer kommer från Regionalt cancercentrums, RCC:s, Nationella vårdprogram för cancer i urinblåsa, njurbäcken, urinledare och urinrör som publicerades i december 2021. Nedan återges de delar av rekommendationerna som är relevanta för patientgruppen aktuell för behandling med enfortumab vedotin [1].

För patienter som tål cisplatinbaserad kombinationskemoterapi rekommenderas i första linjen kombinationscytostatikabehandling. Patienter som utvecklar stabil sjukdom eller respons på första linjens cisplatin- eller karboplatinnehållande kombinationsbehandling rekommenderas fortsatt underhållsbehandling med immunterapi, avelumab. Denna behandlingssekvens bör företrädesvis tillämpas i första linjen (⊕⊕⊕⊕). Underhållsbehandling med immunterapi efter primärbehandling med platinuminnehållande kombinationsterapi utgör en helt ny behandlingsprincip och baseras på fas-III data med högsta evidensgrad [1].

Som andra linjens behandling och vid progress efter cisplatinbaserad kombinationskemoterapi rekommenderas immunterapi med pembrolizumab (⊕⊕⊕⊕) eller kemoterapi med vinflunin (⊕⊕⊕).

Andra linjens behandling med immunterapi, PD 1/PDL 1 hämmare

Behandling med immunterapi är godkänd oavsett nivå av uttryck av biomarkören PD-L1 efter progress på platinuminnehållande kemoterapi [1].

Pembrolizumab är godkänt för patienter med lokalt avancerad eller metastaserad sjukdom vid progress efter platinumbaserad kombinationskemoterapi. Nivolumab och atezolizumab är godkända av EMA för samma indikation och uppvisar respons- och överlevnadsresultat i samma storleksordning som pembrolizumab vid behandling av platinumprogressiva patienter. Evidensgraden för nivolumab och atezolizumab är lägre än för pembrolizumab och NT-rådet rekommenderar i första hand behandling med pembrolizumab i denna sjukdomssituation [1].

Andra linjens behandling med vinflunin

Vinflunin är det enda cytotoxiska läkemedel som är registrerat för behandling efter svikt på platinum-kombinationskemoterapi i andra linjen i Europa i dag. Real-world-studier bekräftar klinisk nytta av vinflunin i denna sjukdomssituation [1, 6].

Tredje linjens behandling med enfortumab-vedotin

Enfortumab vedotin är det första godkända preparatet från en ny läkemedelsklass vid avancerad urotelcellscancer; så kallade antikropps-läkemedels-konjugat (ADC). Nyligen redovisades

randomiserade fas-III data (EV-301) där EV jämfördes i tredje linjen, efter tidigare platinum-baserad kombinationskemoterapi och immunterapi, mot provarens val av kemoterapi (vinflunin, docetaxel eller paklitaxel) [1].

Enfortumab vedotin rekommenderas med evidensgrad 1, A som standardbehandling efter platinum innehållande kemoterapi och immunterapi i de europeiska behandlingsrekommendationerna publicerade i november 2021 av "European Society for Medical Oncology" (ESMO) [7].

Jämförelsealternativ

Företaget anser att vinflunin är relevant jämförelsealternativ till Padcev för aktuell patientgrupp.

Företaget motiverar valet av jämförelsealternativ med att vinflunin rekommenderas i det nationella vårdprogrammet från 2021 för patienter med lokalt avancerad eller metastaserad urotelial cancer som har progredierat efter platinuminnehållande kemoterapi [1]. Företaget lyfter även fram att vinflunin beskrivs i regionernas tidiga bedömningsrapport som den behandling som kommer att ersättas av Padcev om användningen av Padcev rekommenderas av NT-rådet [8].

Användningen av pembrolizumab eller vinflunin rekommenderas i andra linjen i det nationella vårdprogrammet från december 2021. Vinflunin är det enda cytostatikum indicerad för behandling efter progression på platinuminnehållande kemoterapi. Enligt TLV:s kliniska expert behandlas cirka 10 till 20 procent av patienterna med vinflunin i andra linjen. Behandling med vinflunin i andra linjen är enligt experten aktuell endast för patienter med tillräckligt gott allmäntillstånd, det vill säga en ECOG-status under 2.

Patienter som i enlighet med vårdprogrammet behandlats med platinuminnehållande kemoterapi i första linjen följt av underhållsbehandling med immunterapi avelumab, uppfyller kraven för behandling med Padcev. För denna patientgrupp utgör vinflunin ett relevant jämförelsealternativ.

Enligt en klinik TLV varit i kontakt med behandlas patienter i tredje linjen i första hand med vinflunin. Därmed anser TLV att vinflunin utgör relevant jämförelsealternativ till Padcev för patienter som tidigare behandlats med platinuminnehållande kemoterapi och immunterapi.

Enligt TLV:s kliniska expert förekommer även kombinationsbehandling med paklitaxel-gemcitabin i tredje linjen. Enligt vårdprogrammet har behandlingen svagare evidens då randomiserade studier för utvärdering av effekt saknas. Även monoterapibehandling med paklitaxel och docetaxel kan förekomma men omfattningen är enligt TLV:s expert sannolik relativt låg och evidensen för behandlingarna är lägre.

TLV:s bedömning: TLV bedömer att vinflunin utgör relevant jämförelsealternativ till Padcev för patienter som tidigare behandlats med platinuminnehållande kemoterapi och immunterapi.

1.4 Klinisk effekt och säkerhet

Kliniska studier

Metod

Effekten av enfortumab vedotin har utvärderats i en global, öppen, randomiserad, fas III-studie, EV-301. Studien inkluderade 608 vuxna patienter från Europa (42%), Nord- och Sydamerika och Asien. Patienterna hade diagnostiserats med lokalt avancerad eller metastaserad urotelial cancer (la/mUC) och tidigare fått platinuminnehållande kemoterapi och en hämmare av programmerad celldöd-1 receptor (PD-1) eller ligand 1 för programmerad celldöd (PD-L1).

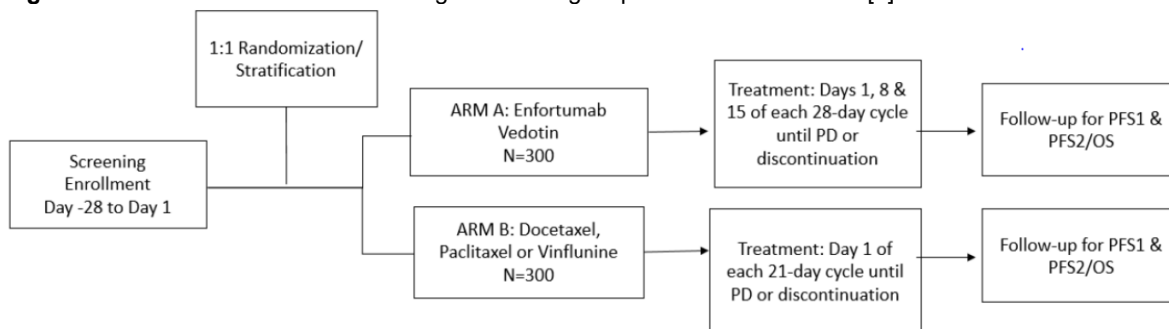
Inkluderade patienter hade en funktionsstatus enligt Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG) på 0 eller 1 och hade återfall eller progredierande sjukdom.

Patienter med aktiva metastaser i CNS, pågående sensorisk eller motorisk neuropati grad ≥ 2 , känd historik av infektion (hiv 1 eller 2) orsakad av humant immunbristvirus (hiv), aktiv hepatit B eller C, eller okontrollerad diabetes med relaterade diabetessymtom exkluderades från studien.

Efter initial screening avseende studiens urvalskriterier randomiserades patienterna 1:1 till behandlingsarmar A och B, figur 1.

- Arm A: Enfortumab vedotin 1,25 mg/kg på dag 1, 8 och 15 i en 28-dagarscykel, n=301
- Arm B: Kemoterapi utifrån provarens val på dag 1 i en 21-dagarscykel, n=307
 - Docetaxel 75 mg/m² (38 %),
 - Paklitaxel 175 mg/m² (36 %)
 - Vinflunin 320 mg/m² (25 %)

Figur 1. Schematisk bild över studiedesignen i företagets pivotala studie EV-301 [9].



Överkörsning var inte tillåtet enligt det ursprungliga studieprotokollet. Efter att en interimsanalys genomförts i juni 2020 beslutades att interimsanalysen var studiens finala analys. I samband med det ändrades studieprotokollet och tillät att patienter från kemoterapiarmen korsade över till enfortumab vedotin [9].

Det primära effektmåttet i studien var total överlevnad (Overall survival, OS), definierat som tiden från randomisering till död oberoende av orsak.

De sekundära utfallsmåtten inkluderade

- Progressionsfri överlevnad (progression-free survival, PFS), definierat som tiden från randomisering till dokumenterad sjukdomsprogression eller död oberoende av orsak.
- Objektiv responsfrekvens (overall response rate, ORR), definierat som andelen patienter med bekräftad komplett respons samt partiell respons.
- Varaktighet av respons (duration of response, DOR), definierat som responsens varaktighet från den första bekräftade kompletta eller partiella responsen till progression eller död.
- Disease Control Rate (DCR), definierat som andelen patienter med bekräftad komplett respons, partiell respons eller oförändrad, stabil sjukdom (stable disease, SD).

De sekundära utfallsmåtten utvärderades genom prövarbedömning med hjälp av "Response Evaluation Criteria in Solid Tumours" RECIST v1.1 kriterierna.

Två frågeformulär där patienterna skattade sitt hälsotillstånd användes för att utvärdera hälsorelaterad livskvalitet, det generiska verktyget "European Quality of life-5 Dimensions-5

levels” (EQ-5D-5L) och det cancerspecifika verktyget ” European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality of Life-Core 30” (EORTC QLQ C-30).

Explorativa utfallsmått inkluderade

- Expression av biomarkörerna Nectin-4 och PD-L1 i vävnadsprover
- Progressionsfri överlevnad efter initiering av en efterföljande behandling (PFS2)

Fördefinierade subgruppsanalyser genomfördes med avseende på åldersgrupp, kön, geografisk region, ECOG-status, närvaron av levermetastaser, förvald kemoterapigrupp, tumörens ursprungsplats, tidigare systematiska terapier samt svar på tidigare immunterapi.

Dessutom genomfördes en statistisk post-hoc analys där behandlingseffekten av enfortumab vedotin jämfördes med behandlingseffekten av vinflunin. Analysen genomfördes på en subpopulation som fördefinierats att få vinflunin om de randomiserades till kemoterapiarmen.

Baslinjekarakteristika [5]

Medianåldern var 68 år (intervall: 30 till 88 år), 77 % var män och de flesta patienterna var vita (52 %) eller asiater (33 %). Alla patienter hade en ECOG-status på 0 (40 %) eller 1 (60 %) vid baslinjen. Nittiofem procent (95 %) av patienterna hade metastaserad sjukdom och 5 % hade lokalt avancerad sjukdom. Åttio procent av patienterna hade visceral metastaser inklusive 31 % med levermetastaser. Sjuttiosex procent av patienterna hade en histologi med urotelialt karcinom/övergångsepitelkarcinom, 14 % hade övergångsepitelkarcinom i kombination med en annan cellhistologi och cirka 10 % hade andra histologiska varianter.

Totalt 76 (13 %) patienter hade tidigare fått ≥ 3 linjer med systemisk behandling. Femtio två procent (314) av patienterna hade tidigare fått PD-1-hämmare, 47 % (284) hade tidigare fått PD-L1-hämmare och ytterligare 1 % (9) av patienterna hade fått både PD-1- och PD-L1-hämmare. Endast 18 % (111) av patienterna svarade på den tidigare behandlingen med en PD-1- eller PD-L1-hämmare. Sextiotre procent (383) av patienterna hade tidigare fått cisplatin-baserad behandling, 26 % (159) hade tidigare fått karboplatin-baserad behandling och ytterligare 11 % (65) hade fått behandling med både cisplatin och karboplatin [5].

Resultat

Företaget har kommit in med resultat från två analystillfällen för studien EV-301. Enligt protokollet skulle den finala OS analysen genomföras då 439 dödfall ägt rum. Företaget planerade även för en interim analys när 65 procent av patienterna hade avlidit. Interim analysen genomfördes i juli 2020 och en uppföljande analys genomfördes i juli 2021. Den formella statistiska analysen av EV-301 genomfördes på datasetet från interim analysen 2020. Analysen genomfördes trots att endast totalt 301 dödsfall inträffat vid tidpunkten, detta på grund av att effektfördelarna för enfortumab vedotin avseende primära effektmåttet OS var statistiskt signifikanta. Det är därmed resultaten från interim analysen som ligger till grund för marknads-godkännandet.

Efter interim analysen fortgick EV-301 ytterligare ett år och den uppföljande analysen (PFS2) genomfördes 2021. Företaget har kompletterat både sin ansökan till EMA och till TLV med uppföljningsdata från 2021.

I Tabell 2 sammanfattas effektresultaten för ”intention-to-treat” (ITT)-populationen, det vill säga alla de 608 patienter som randomiserats till behandlingsarm A eller B, vid en interim analys genomförd i juli 2020. Medianuppföljningstiden var vid tillfället 11,1 månader (95 % KI: 10,6 till 11,6) och analysen motsvarar studiens finala analys.

Tabell 2. Effektergebnat från EV-301 vid interimsanalys genomförd juli 2020 [5].

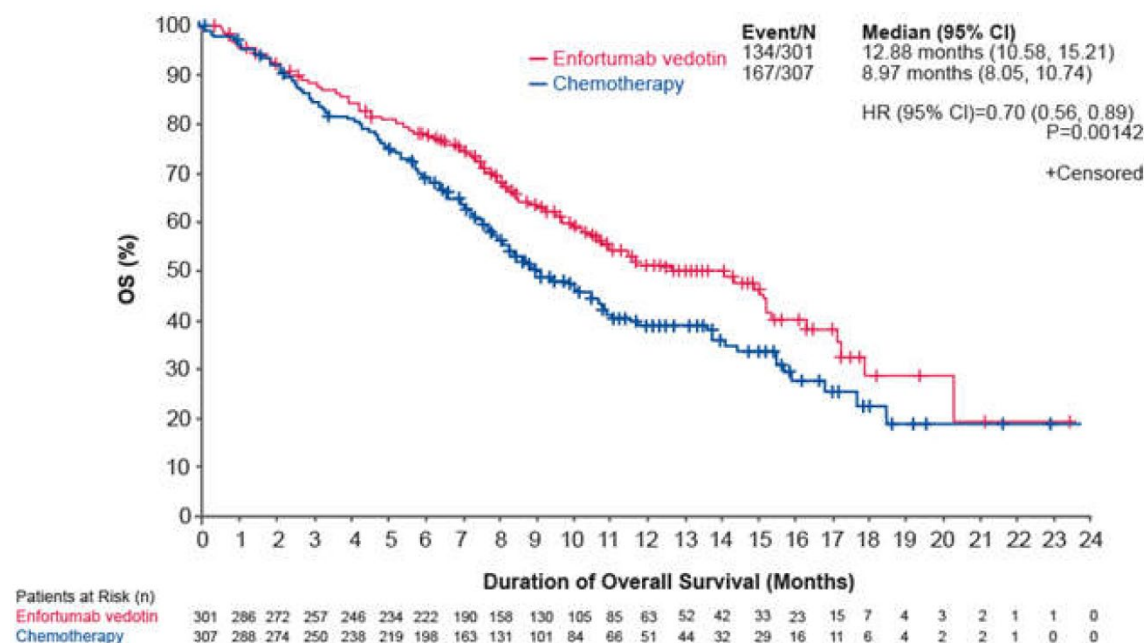
Utfallsmått	Padcev n = 301	Kemoterapi n = 307
Total överlevnad		
Antal (%) patienter med händelser	134 (44,5)	167 (54,4)
Medianvärde i månader (95 % KI)	12,9 (10,6, 15,2)	9,0 (8,1, 10,7)
Risikkvot (95 % KI)	0,702 (0,556, 0,886)	
Ensidigt p-värde	0,00142*	
Progressionsfri överlevnad[†]		
Antal (%) patienter med händelser	201 (66,8)	231 (75,2)
Medianvärde i månader (95 % KI)	5,6 (5,3, 5,8)	3,7 (3,5, 3,9)
Risikkvot (95 % KI)	0,615 (0,505, 0,748)	
Ensidigt p-värde	< 0,00001 [‡]	
Objektiv responsfrekvens (CR + PR)[†]		
ORR (%) (95 % KI)	40,6 (35,0, 46,5)	17,9 (13,7, 22,8)
Ensidigt p-värde	< 0,001 [§]	
Total responsfrekvens (%)	4,9	2,7
Partiell responsfrekvens (%)	35,8	15,2
Varaktighet av respons för dem som svarat		
Medianvärde i månader (95 % KI)	7,4 (5,6, 9,5)	8,1 (5,7, 9,6)
*förbestämd effektgräns = 0,00679, ensidig (justerat efter ett antal observerade dödsfall av 301)		
†utvärderad genom bedömning av prövare med hjälp av RECIST v1.1		
‡förbestämd effektgräns = 0,02189, ensidig (justerat efter antal observerade PFS1-händelser av 432)		
§förbestämd effektgräns = 0,025, ensidig (justerad med 100 % informationsfraktion)		

KI= konfidensintervall CR= Complete response, PR= Partial response, ORR= overall response rate

Primärt utfallsmått

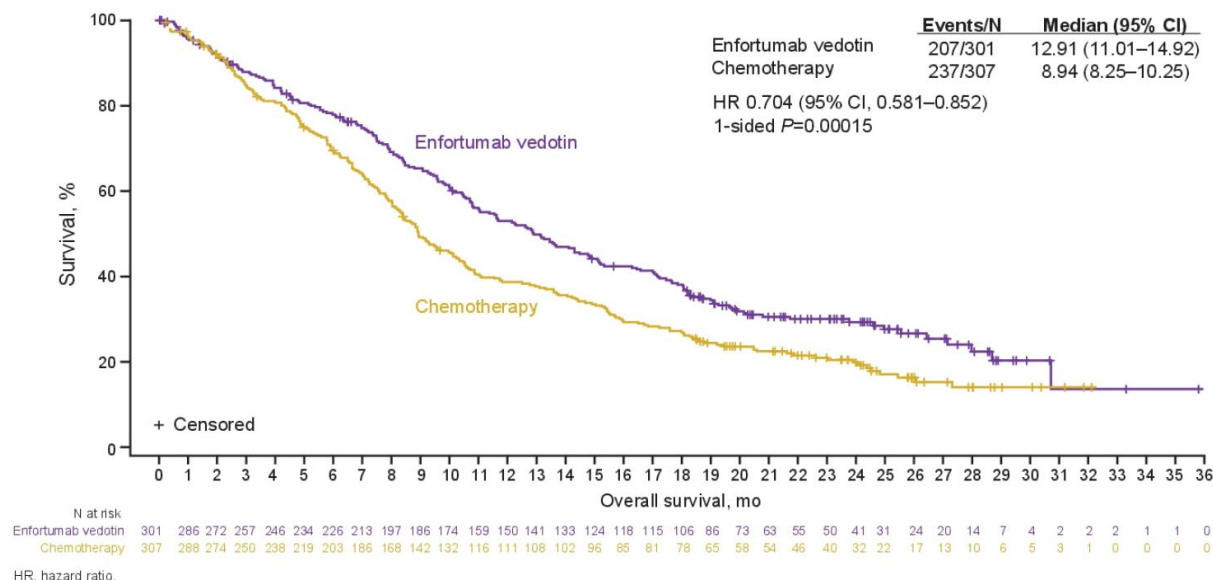
Behandling med enfortumab vedotin gav en signifikant förlängning av det primära utfallsmåttet total överlevnad (OS) jämfört med kemoterapi, med en median OS om 12,88 respektive 8,97 månader. Risken för död minskade och hasardkvoten (HR) mellan behandlingsarmarna var 0,70 (95 % konfidensintervall [0,56; 0,89] p=0,00142), figur 2. Resultaten är hämtade från interimsanalysen genomförd 2020 då studiens uppföljningstid var 11,1 månader i median.

Figur 2. Kaplan-Meier-estimat av total överlevnad, OS, avseende ITT-populationen vid interimanalysen i juni 2020. CI= Confidence interval; HR= Hazard ratio; ITT= Intention-to-treat; PFS= Progression-free survival [10].

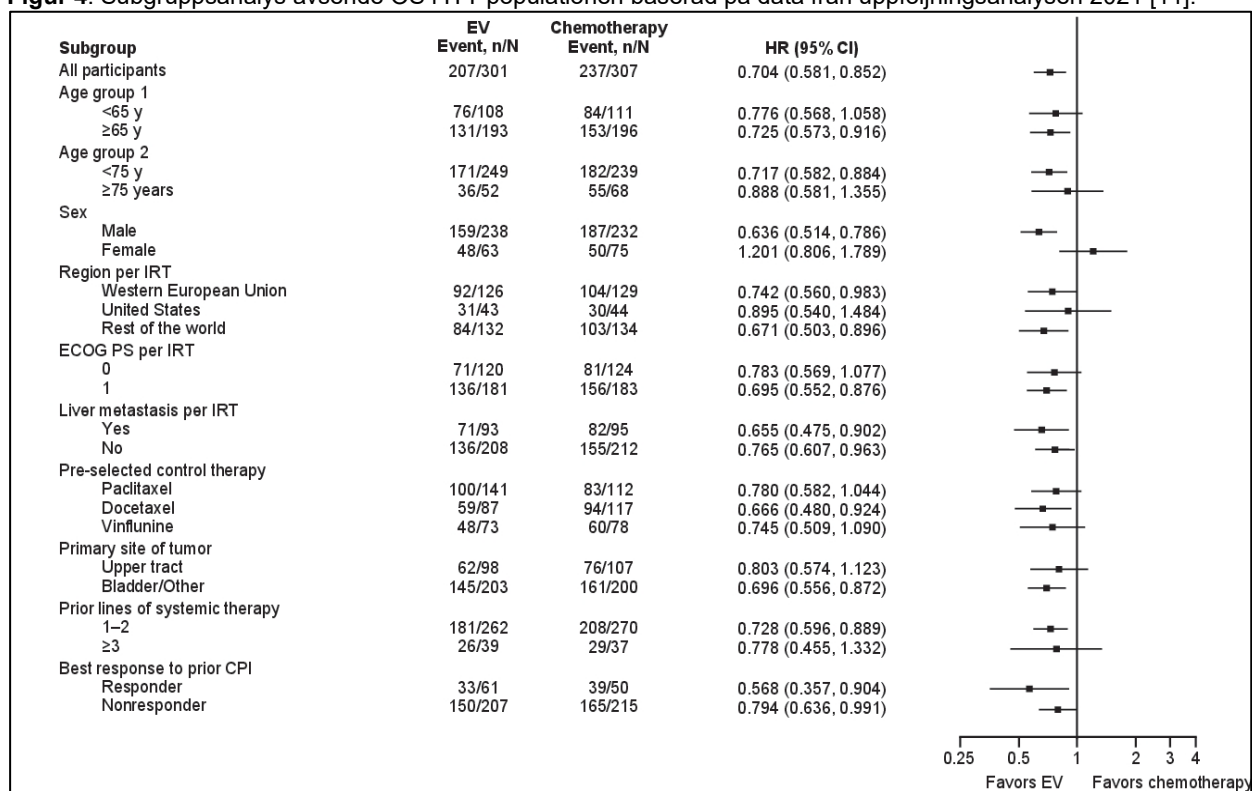


Figur 3 visar OS-data för ITT-populationen från uppföljningsanalysen 2021, då studiens uppföljningstid var 23,75 månader i median och OS-datans mognadsgrad 73 procent. Medianöverlevnaden var 12,91 respektive 8,94 månader för enfortumab vedotin respektive kemoterapiarmen vid analysen och riskkvoten 0,704 (95 % konfidensintervall [0,581; 0,852] p=0,00015).

Figur 3. Kaplan-Meier-estimat av total, OS avseende ITT-populationen vid uppföljningsanalys i juli 2021. CI= Confidence interval; HR= Hazard ratio; ITT= Intention-to-treat; PFS= Progression-free survival [11].



Figur 4. Subgruppsanalys avseende OS i ITT populationen baserad på data från uppföljningsanalysen 2021 [11].



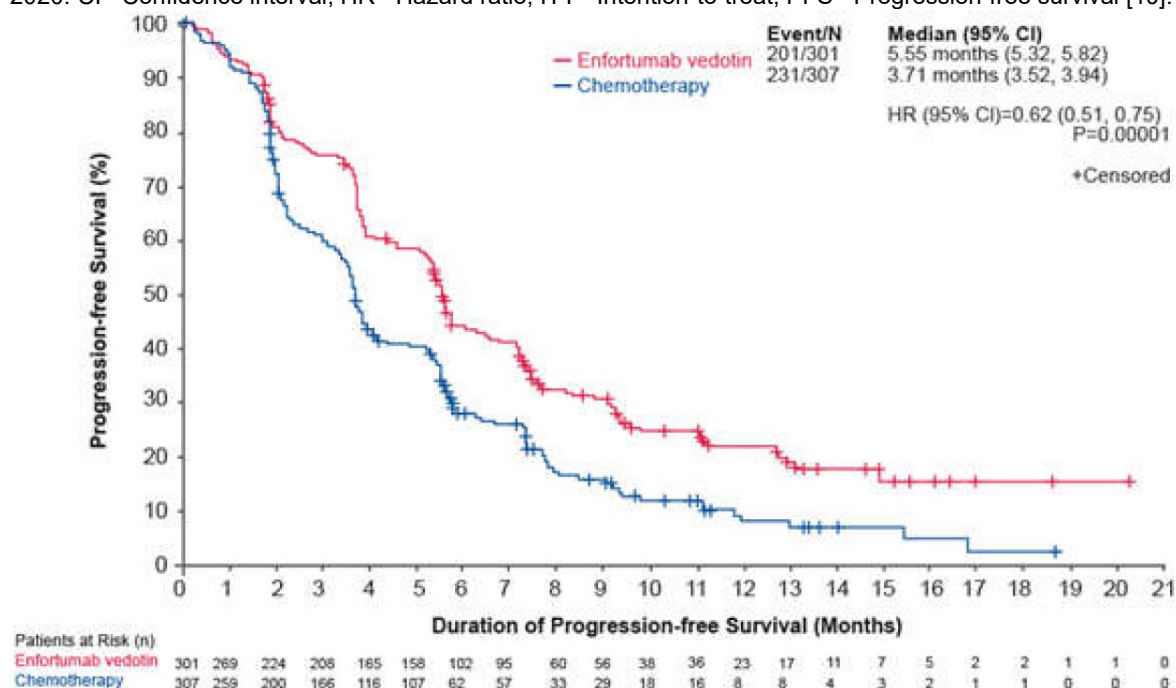
Företaget har genomfört en subgruppsanalys på resultaten från uppföljningsanalysen 2021, figur 4. Subgruppsanalysen visade att de tre läkemedeln i jämförelsearmen, vinflunin, docetaxel och paklitaxel gav en jämförbar behandlingseffekt. Analysen visade även att vinflunin hade en sämre behandlingseffekt hos kvinnor än hos män.

Sekundära utfallsmått

De sekundära effektmått progressionfri överlevnad (progression-free survival, PFS), objektiv responsfrekvens (overall response rate, ORR) och varaktighet av respons (duration of response, DOR) stödde det primära effektmåttet och visade en behandlingsfördel för patienter som fått enfortumab vedotin jämfört med de som fått kemoterapi.

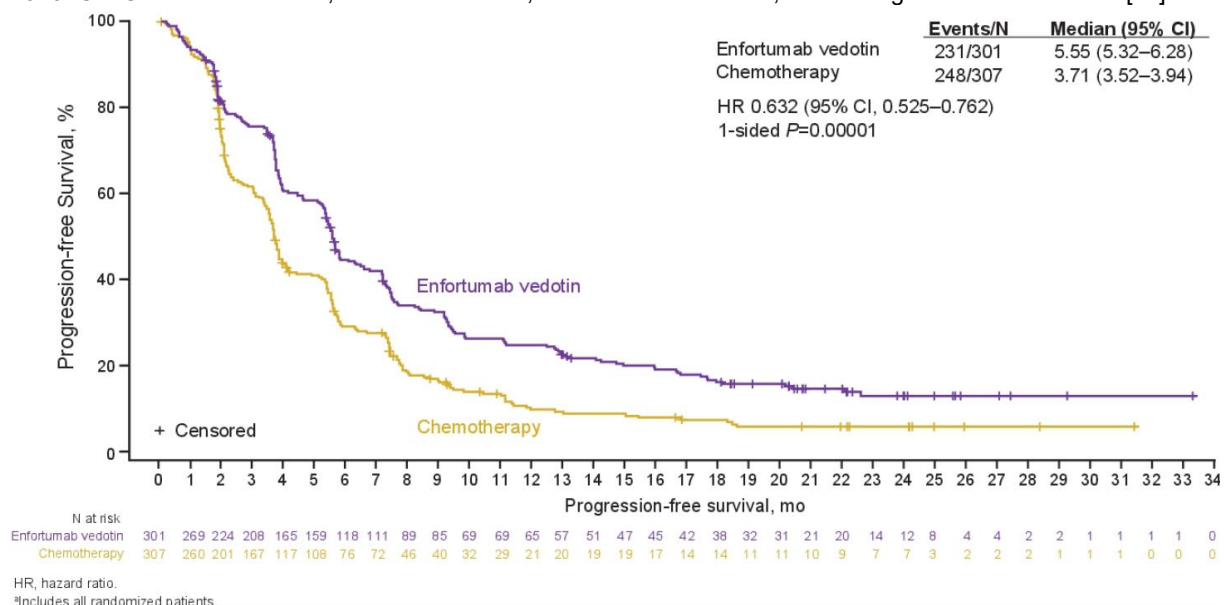
Behandling med enfortumab vedotin gav en signifikant förlängning av PFS jämfört med kemoterapi, med en median PFS om 5,55 respektive 3,71 månader, figur 5. Hasardkvoten var 0,62 (95 % konfidensintervall [0,51; 0,75] $p=0,00001$). Resultaten är hämtade från interimsanalysen genomförd 2020 då studiens uppföljningstid var 11,1 månader i median.

Figur 5. Kaplan-Meier-estimat av progressionsfri överlevnad (PFS), avseende ITT-populationen vid analysen i juni 2020. CI= Confidence interval; HR= Hazard ratio; ITT= Intention-to-treat; PFS= Progression-free survival [10].



Figur 6 visar PFS-data för ITT-populationen från uppföljningsanalysen 2021 då studiens uppföljningstid var 23,75 månader i median och OS-datans mognadsgrad 73 procent. Behandling med enfortumab vedotin gav en signifikant förlängning av PFS jämfört med kemoterapi, med en median PFS om 5,55 respektive 3,71 månader. Hasardkvoten var 0,632 (95 % konfidensintervall [0,525; 0,762] p=0,00001).

Figur 6. Kaplan-Meier-estimat av progressionsfri överlevnad (PFS), avseende ITT-populationen vid analysen i juni 2020. CI= Confidence interval; HR= Hazard ratio; ITT= Intention-to-treat; PFS= Progression-free survival [11].



Baserat på data från interimanalysen 2020 var ORR 40,6 procent mot 17,9 procent för enfortumab vedotin och kemoterapiarmarna, p<0,001), tabell 2. Varaktigheten av respons för dem som svarat på behandlingen var i median 7,4 mot 8,1 månader för enfortumab vedotin respektive kemoterapi. Uppföljningsanalysen genomförd i juni 2021 stöder interimanalysen med en

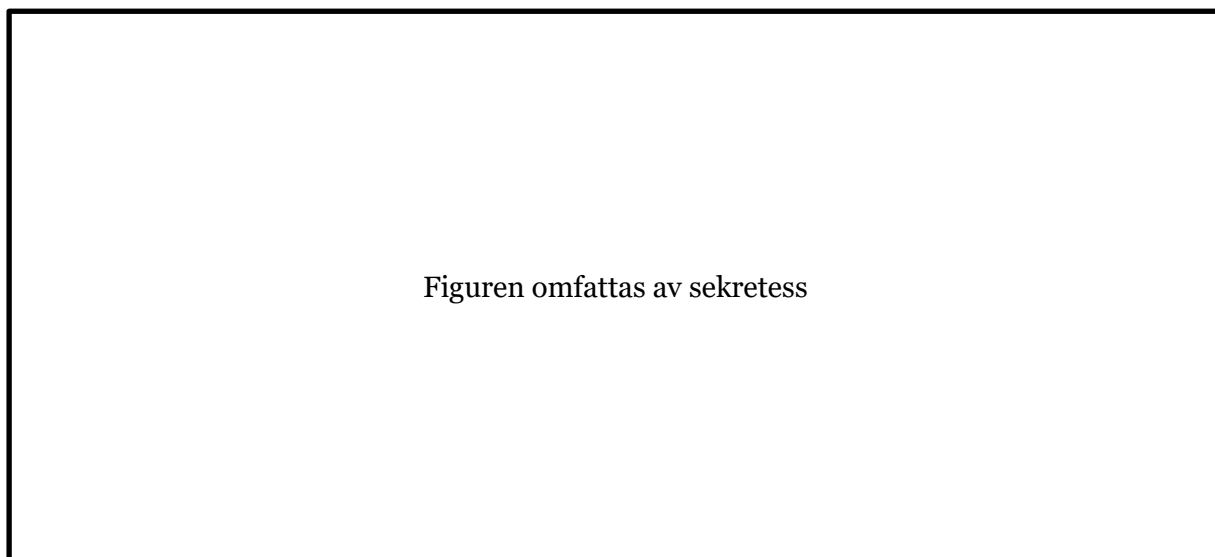
ORR på 41,3 procent (95 % konfidensintervall [35,57; 47,25]) mot 18,6 procent (95 % konfidensintervall [14,32; 23,49]) för enfortumab vedotin och kemoterapiarmarna, $p < 0,001$.

Post-hoc analys för vinflunin-behandlade patienter

Företaget har genomfört en post-hoc analys som omfattar en fördefinierad patientpopulation som randomiserats till antingen enfortumab vedotin (N=73) eller vinflunin (N=78). Post-hoc analysen genomfördes på data från interimspanalysen i juni 2020. Deltagarna i post-hoc analysen hade en ECOG-status på 0 (33 %) eller 1 (67 %) vid baslinjen och 93 procent av deltagarna kom från västra Europa.

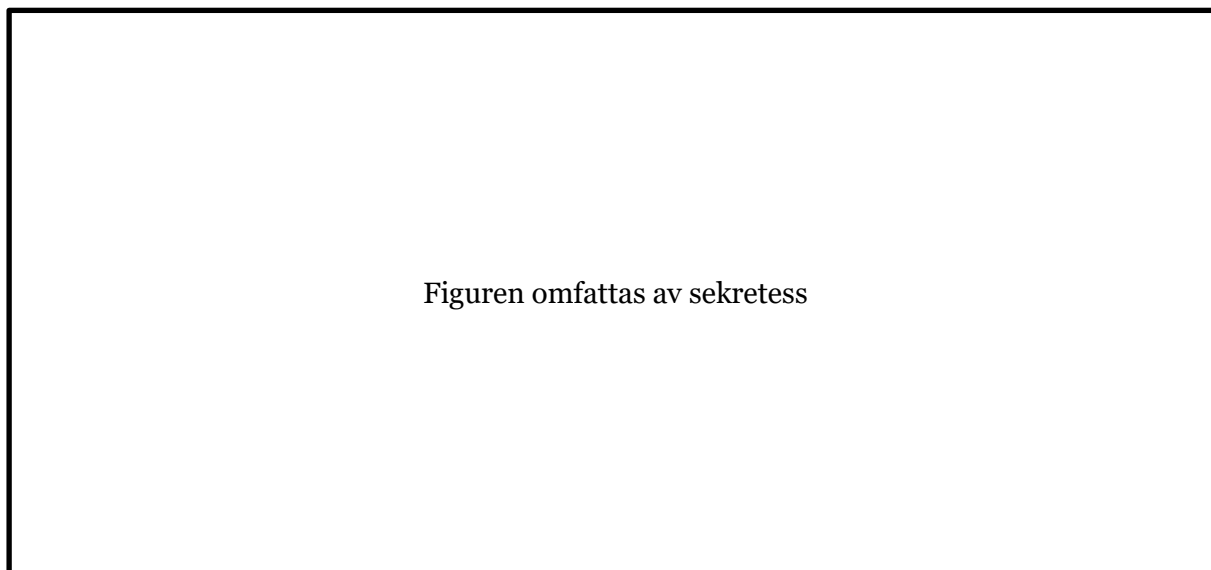
Resultaten från post-hoc analysen liknar dem från ITT-populationen då enfortumab vedotin resulterade i en längre median OS jämfört med vinflunin [-----] Vid 15 månader är det totalt [--] patienter kvar i studien och resultatet är inte statistiskt signifikant, figur 7.

Figur 7. Kaplan-Meier-estimat av total överlevnad (OS), avseende vinflunin subgruppen. Analysen baseras på data från analysen genomförd i juni 2020. CI= Confidence interval; HR= Hazard ratio (Data on file).



Avseende PFS sågs liknande resultat från post-hoc analysen som från ITT-populationen då enfortumab vedotin resulterade i en förlängd PFS jämfört med vinflunin [-----] Vid 15 månader är det totalt [--] patienter kvar i studien och resultatet är inte statistiskt signifikant, figur 8.

Figur 8. Kaplan-Meier-estimat av progressionsfri överlevnad (PFS), avseende vinflunin subgruppen. Analysen baseras på data från analysen genomförd i juni 2020. CI= Confidence interval; HR= Hazard ratio (Data on file).



Post-hoc analysen visade en ORR på [-----] för enfortumab vedotin och kemoterapi, [---]. Varaktigheten av respons för dem som svarat på behandlingen var i median [-----] månader för enfortumab vedotin respektive vinflunin.

Oönskade händelser i de kliniska studierna

Baserat på data från 680 patienter som ingått i fas I-, II- och III- (EV-301) studierna var de vanligaste svåra biverkningarna diarré (2 %) och hyperglykemi (2 %). Nio procent av patienterna avbröt behandlingen med enfortumab vedotin permanent på grund av biverkningar. Den vanligaste biverkningen (≥ 2 %) som ledde till permanent utsättning var perifer sensorisk neuropati (4 %). Biverkningar som ledde till dosuppehåll förekom hos 44 % av patienterna [5].

Enligt rekommendationen i det Nationella vårdprogrammet behöver preparatspecifika biverkningar från hud, ögon samt infusionsreaktioner, perifer neuropati och hyperglykemi särskilt följas [1].

Efter uppföljningsanalysen i juni 2021 har ytterligare säkerhetsdata från EV-301 sammanställts. Resultaten i tabell 3 och 4 baseras på "safety populationen", det vill säga alla patienter som fått någon av behandlingarna under studien. Behandlingstiden var i median 4,99 månader (0,5 till 29,9) för enfortumab vedotin och 3,45 (0,2 till 26,4) månader för kemoterapierna.

Tabell 3. Sammanfattning av behandlingsrelaterade biverkningar [11].

Adverse event, n (%)	Enfortumab vedotin (N=296)	Chemotherapy (N=291)
Any	278 (93.9)	267 (91.8)
Serious	67 (22.6)	68 (23.4)
Grade ≥ 3	155 (52.4)	147 (50.5)
Leading to withdrawal of treatment	45 (15.2)	36 (12.4)
Leading to death	7 (2.4)	3 (1.0)
Leading to death, excluding PD	7 (2.4)	3 (1.0)

PD=progressive disease

I tabell 4 sammanställs de biverkningar som har inträffat hos minst 20 procent av deltagarna i respektive grupp eller som är av minst grad 3 och har inträffat hos minst fem procent av deltagarna. Makulopapulösa utslag, trötthet och perifer sensorisk neuropati förekom i högre utsträckning hos patienter behandlade med enfortumab vedotin. Hos patienter behandlade med kemoterapi förekom anemi och låga värden av vita blodkroppar och neutrofiler i högre utsträckning än i enfortumab vedotin-armen.

Tabell 4. Behandlingsrelaterade biverkningar [11].

Adverse event, n (%)	Enfortumab vedotin (N=296)		Chemotherapy (N=291)	
	Any grade	Grade ≥ 3	Any grade	Grade ≥ 3
Alopecia	135 (45.6)	NR	108 (37.1)	NR
Peripheral sensory neuropathy	103 (34.8)	15 (5.1)	63 (21.6)	6 (2.1)
Pruritus	96 (32.4)	4 (1.4)	14 (4.8)	1 (0.3)
Fatigue	93 (31.4)	20 (6.8)	66 (22.7)	13 (4.5)
Decreased appetite	92 (31.1)	9 (3.0)	69 (23.7)	5 (1.7)
Diarrhea	74 (25.0)	10 (3.4)	49 (16.8)	5 (1.7)
Dysgeusia	73 (24.7)	NR	22 (7.6)	NR
Nausea	71 (24.0)	3 (1.0)	64 (22.0)	4 (1.4)
Maculopapular rash	50 (16.9)	22 (7.4)	5 (1.7)	NR
Anemia	34 (11.5)	8 (2.7)	63 (21.6)	23 (7.9)
Decreased neutrophil count	31 (10.5)	18 (6.1)	51 (17.5)	41 (14.1)
Neutropenia	20 (6.8)	14 (4.7)	25 (8.6)	18 (6.2)
Decreased white blood cell count	15 (5.1)	4 (1.4)	32 (11.0)	21 (7.2)
Febrile neutropenia	2 (0.7)	2 (0.7)	16 (5.5)	16 (5.5)

NR=not reported.

TLV:s diskussion

EV-301 visar en statistiskt signifikant behandlingsfördel för patienter som fått enfortumab vedotin jämfört med kemoterapierna vinflunin, docetaxel eller paklitaxel. Behandlingsförde- len för enfortumab vedotin framför kemoterapi bedöms vara kliniskt relevant och är konsekvent för majoriteten av subgruppsanalyserna [9].

Överkorsning var inte tillåtet enligt det ursprungliga studieprotokollet, men i och med att in- terimsanalysen genomförd i juni 2020 visade på en statistiskt säkerställd behandlingsfördel för enfortumab vedotin ändrades protokollet. Därmed tilläts patienter från kemoterapiarmen att korsa över till enfortumab vedotin [5]. Enligt EPAR kvarstod behandlingsfördelarna för enfortumab vedotin även när hänsyn till överkorsning tagits [9].

Företaget har genomfört en post-hoc analys för den patientgrupp som randomiserats till att behandlas med antingen enfortumab vedotin eller vinflunin. Resultaten i post-hoc analysen är inte statistiskt signifikanta, men både OS- och PFS-resultaten stöds av resultaten från ITT- populationen. Avsaknad av statistisk signifikans beror sannolikt på det låga patientantalet. Fö- retaget har inte genomfört någon post-hoc analys på datasett från juli 2021 utan uppföljnings- analysen avser endast ITT-populationen.

Knappt hälften av patienterna i EV-301 var från Europa och av patienterna i post-hoc analysen var över 90 procent europeer. Medianåldern vid insjuknande i urotelial cancer i Sverige är 75 år och medianåldern för studiedeltagarna var 68 år. Värt att notera är också att patienterna som inkluderats i EV-301 hade en ECOG-status på 0 eller 1. TLV:s kliniska expert påtalar att i praktiken är det tämligen vanligt att patienter aktuella för behandling med enfortumab vedotin kan ha en ECOG-status på 2. TLV:s kliniska expert noterar även att andelen primära

responders på cytostatika är något lägre än förväntat i studiepopulationen. Övriga baslinjekarakteristika hos studiepopulationen i EV-301 förväntas generellt sett motsvara de hos den tilltänkta patientpopulationen i Sverige.

Könsskillnaden i behandlingssvar diskuteras i EPAR. Där fastslås att kvinnor utgjorde 23 procent av ITT-populationen, vilket motsvarar könsfördelningsincidensen globalt. Tidigare studier har visat på en sämre överlevnad hos kvinnor med urotelialcancer än män och det sämre resultatet för kvinnor kopplas i EPAR inte ihop med EV-301 studien [9]. TLV:s kliniska expert bedömer att kvinnligt kön skulle kunna vägas in vid val av behandling hos individer där även andra faktorer talar emot behandling med enfortumab vedotin. Experten påtalar dock att en eventuell könsskillnad i behandlingssvar skulle behöva utredas vidare för att dra säkra slutsatser. Företaget påpekar att subgruppsanalysen inte hade tillräcklig power för att statistiskt säkerställa en skillnad i behandlingseffekt mellan män och kvinnor.

Livskvalitet uppmätt med EQ-5D-5L och EORTC QLQ C-30 inkluderades som sekundärt respektive explorativt utfallsmått i EV-301. TLV noterar att EV-301 är en oblindad studie, vilket innebär att patienter och läkare vet vilken behandling patienten får. Studiedesignen kan potentiellt påverka studiepopulationens upplevda livskvalitet. Därmed anser TLV att livskvalitetsmåten sannolikt är förknippade med en viss grad av bias.

TLV:s bedömning: Behandlingsresponsen bedöms som kliniskt relevant för aktuell behandlingslinje. Post-hoc analysen för patienter i vinflunin-subgruppen stöds av resultaten från ITT-populationen och TLV bedömer att det föreligger en behandlingsfördel för enfortumab vedotin jämfört med kemoterapi.

En viss grad av överkorsning från kemoterapi till enfortumab vedotin skedde efter det att företagets interimanalys genomförts. Omfattningen var begränsad och TLV bedömer inte att överkorsningen påverkar utfallet.

Baserat på ålder och ECOG-status bedömer TLV att studiepopulationen i EV-301 har ett bättre allmäntillstånd än patientpopulationen aktuell för behandling med enfortumab vedotin i Sverige.

2 Hälsoekonomi

Den kostnadseffektivitetsanalys som företaget har gjort är uppbyggd som en modell med tre tillstånd där patienten initialt är progressionsfri på tredje linjens behandling. De andra tillstånd som förekommer i modellen är progression och död.

Tidshorizonten omfattar patienternas livstid.

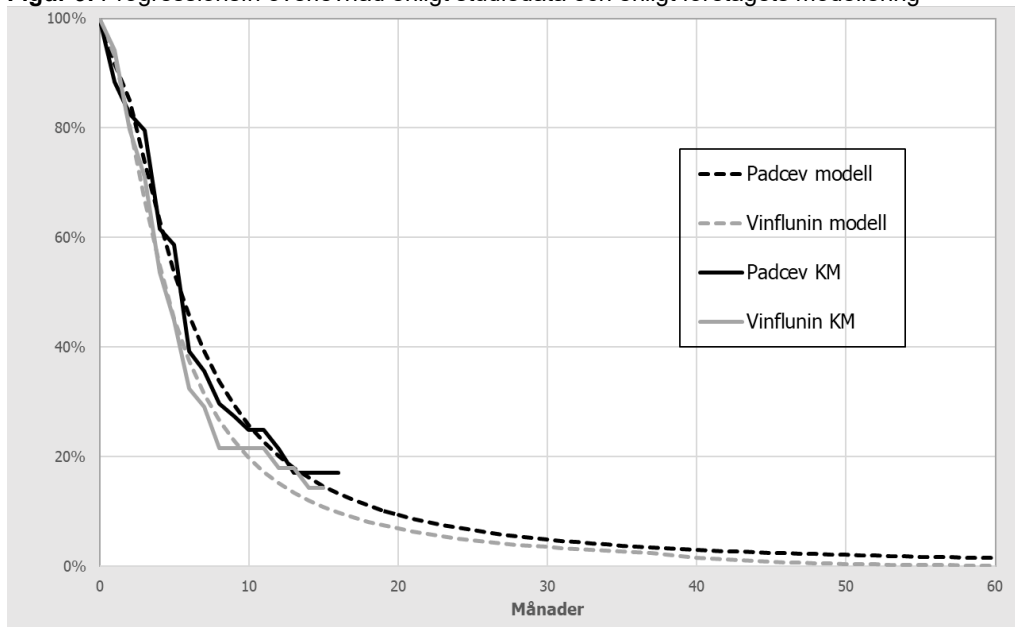
2.1 Effektmått

Klinisk effekt

Grundscenariot i företagets hälsoekonomiska analys hämtar data från den subgrupp i EV-301 som var utvald att få vinflunin om de randomiserades till kemoterapiarmen (25 procent av ITT-populationen). Känslighetsanalys görs med ITT-populationen där även docetaxel och paklitaxel ingår bland möjliga kemoterapibehandlingar.

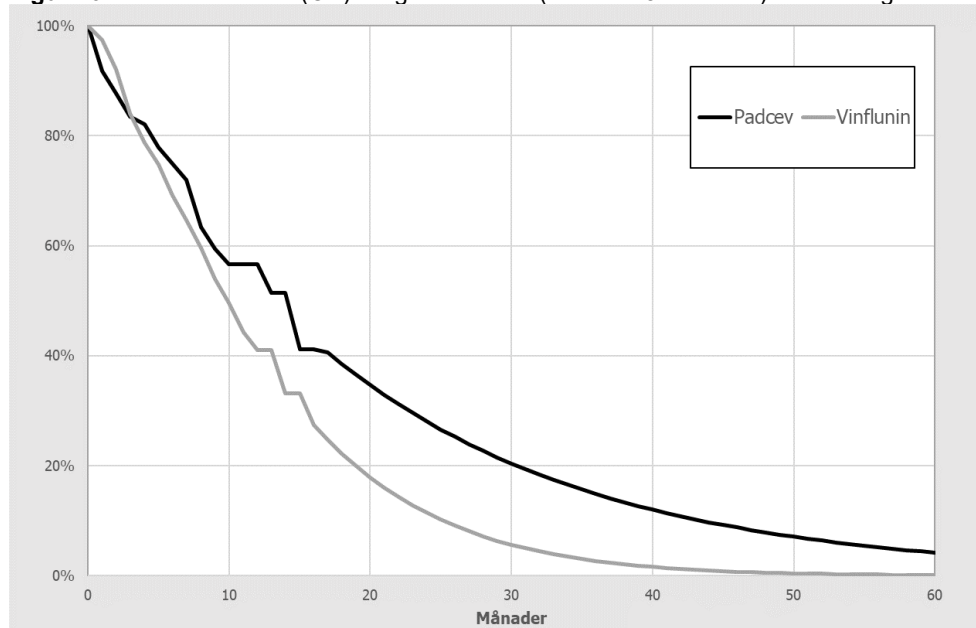
För PFS väljer företaget extrapolering med log-logistisk fördelning. Företaget anför som grund för detta bäst statistisk passform (lägst AIC och BIC) och bra utfall efter visuell inspektion.

Figur 9. Progressionsfri överlevnad enligt studiedata och enligt företagets modellering



För OS väljer företaget att använda Kaplan-Meier de första 15 månaderna. Efter 15 månader bedömer företaget att patientantalet är för litet. Därefter används en parametrisk extrapolering för att modellera effekten. Padcev extrapoleras med exponentialfördelning och vinflunin med Weibullfördelning. Argument som företaget framför för val av exponentialfördelning för Padcev är att den har bäst statistisk passform till KM-estimat mätt med AIC och BIC. Det gäller dock inte för Weibullfördelningen för vinflunin. Företaget framhåller i det fallet god visuell passform.

Figur 10. Total överlevnad (OS) enligt studiedata (fram till 15 månader) och företagets modell



Som validering av ovanstående extrapolerade OS-kurva från EV-301 framhålls längre data från den enarmade studien EV-201.

TLV:s bedömning: För OS är det omotiverat stor yta mellan behandlingsarmarna i extrapoleringsfasen efter 15 månader både när vi jämför med KM-estimatet för subgruppen och med uppdaterad analys för ITT. Uppdatering av data finns inte tillgänglig för TLV för subgruppen. Dock framgår av uppdatering för ITT (se figur 3) att skillnaden mellan behandlingsarmarna inte ökar med tiden utan är som störst vid cirka tio månader. Exponentialfördelning även i vinfluninarmen visar en utveckling som ger en relativ effekt mer i linje med den kliniska datan än vad företagets modellering är. Övriga prövade statistiska fördelningar ger antingen för kort eller för lång överlevnad i förhållande till vad som är sannolikt.

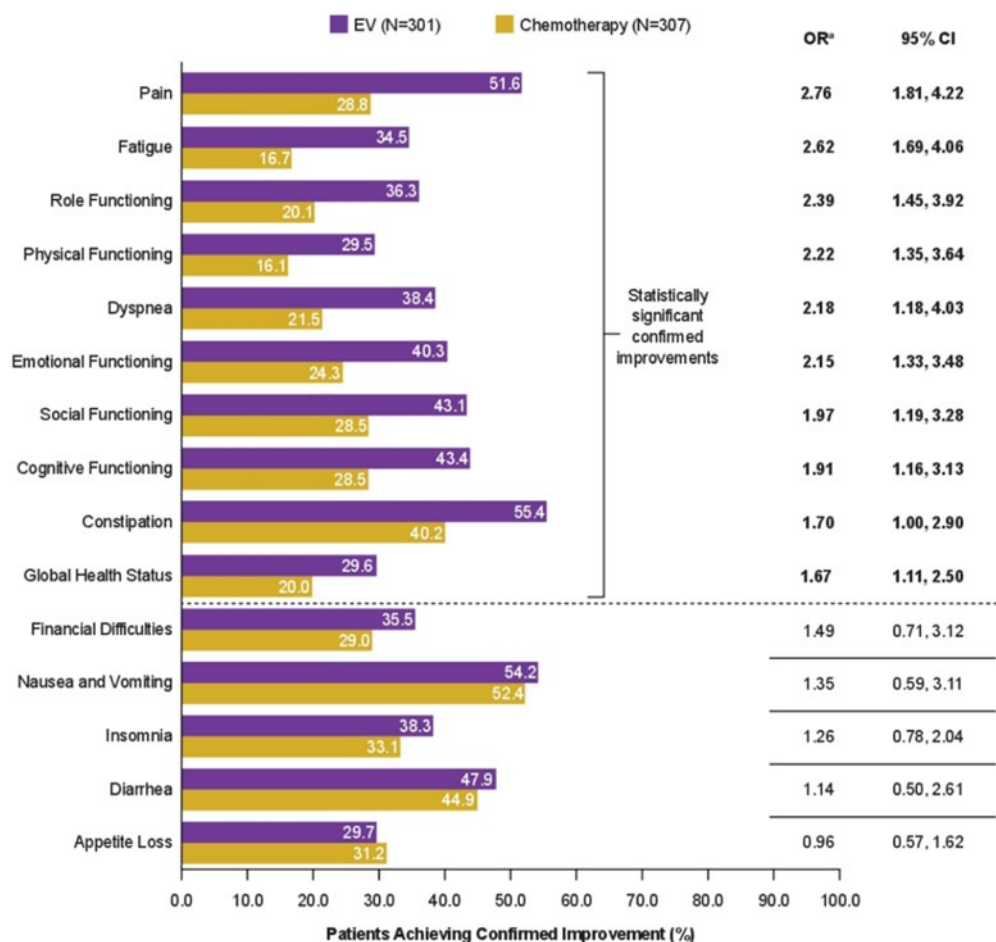
I modellen finns ett antagande om att sannolikheten att avlida är lägre vid varje tillfälle under patientens livstid om patienten har använt Padcev. Företaget har inte framfört någon motivering till varför det skulle vara så. Enligt modelleringarna har i princip samtliga patienter i båda armarna progredierat efter tre år, vilket inte ger anledning att anta att det skulle finnas någon lägre sannolikhet att avlida bortom denna tidpunkt.

Fas II-studien EV-201 tillför inget i extrapoleringshänseende eftersom den inte har längre uppföljningstid än EV-301 och dessutom inte har någon jämförelsearm.

Hälsorelaterad livskvalitet

I EV-301 inhämtades data över hälsorelaterad livskvalitet med det generiska verktyget EQ-5D-5L och det cancerspecifika EORTC QLQ C-30. EQ-5D-5L-data har omvandlats till EQ-5D-3L genom en validerad algoritm [12]. Brittiska allmänhetens värdering av de olika kombinationerna skapar nyttovikter mellan 0 och 1 för hälsotillstånden progressionsfri och progredierad. Nyttovikten för progressionsfri är i modellen högre för patienter som behandlas med Padcev än för patienter som behandlas med vinflunin. Företaget förklarar den medicinska logiken bakom det med att signifikant fler patienter uppnådde förbättring i ett antal domäner i EORTC QLQ C-30 två veckor i rad under de tolv första veckorna av behandling vid en jämförelse mellan Padcev och kemoterapi [13].

Figur 11 Andel patienter som uppnådde förbättring inom domäner i EORTC QLQ C-30 i EV-301



Den data som används vid estimering av nyttovikter är subgruppen som får vinflunin vid randomisering till kemoterapi, vilket ger följande nyttovikter.

Tabell 5. Hälsorelaterad livskvalitet som används i företagets hälsoekonomiska modell

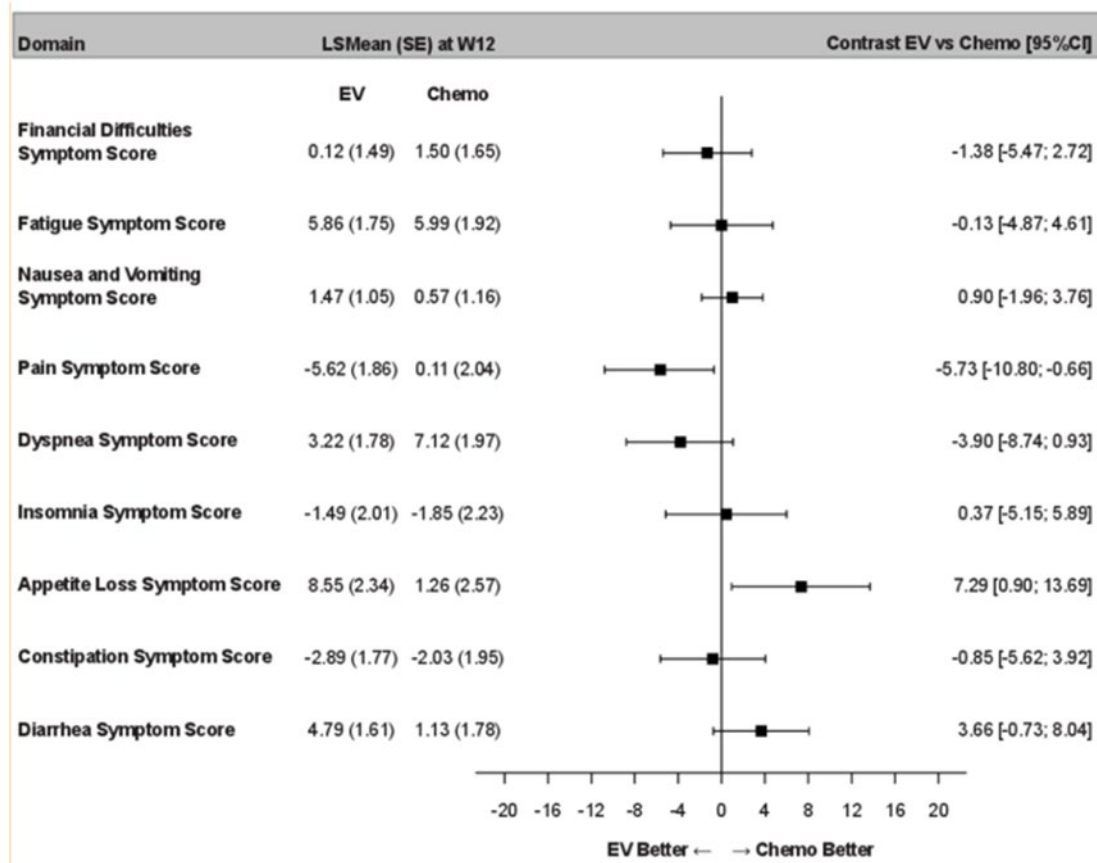
	Padcev	vinflunin
Pre-progression	0,72	0,67
Post-progression	0,61	0,61

TLV:s diskussion

Eftersom EV-301 är en öppen studie finns det risk för bias i nyttoviktsestimaten. Därmed kan det ifrågasättas om det är lämpligt att använda behandlingsspecifika nyttovikter i pre-progression. Det är värt att tillägga att det inte finns någon signifikansanalys gjord på EQ-5D-estimaten, vilket innebär att skillnaden mellan Padcev och vinflunin kan bero på slumpen.

Figur 11 visar att i flera domäner var det en större andel patienter som upplevde förbättring två veckor i rad under de tolv första veckorna bland dem som behandlades med Padcev i EV-301. Samtidigt visar data (figur 12) från EV-301 att den genomsnittliga skillnaden mellan behandlingarna endast var signifikant bättre på domänen smärta för Padcev, men signifikant sämre vad gäller aptitförlust.

Figur 12. Skillnad i olika domäner av EORTC QLQ C-30 i EV-301 från behandlingsstart till vecka 12



Värt att tillägga är att det inte var någon statistisk signifikant skillnad i global health status mellan behandlingarna mätt med EORTC QLQ C-30.

TLV:s bedömning: Sammantaget finns det inte underlag att dra slutsatsen att nyttovikten för Padcev är högre än den för vinflunin när patienterna inte har progredierat.

2.2 Kostnader och resursutnyttjande

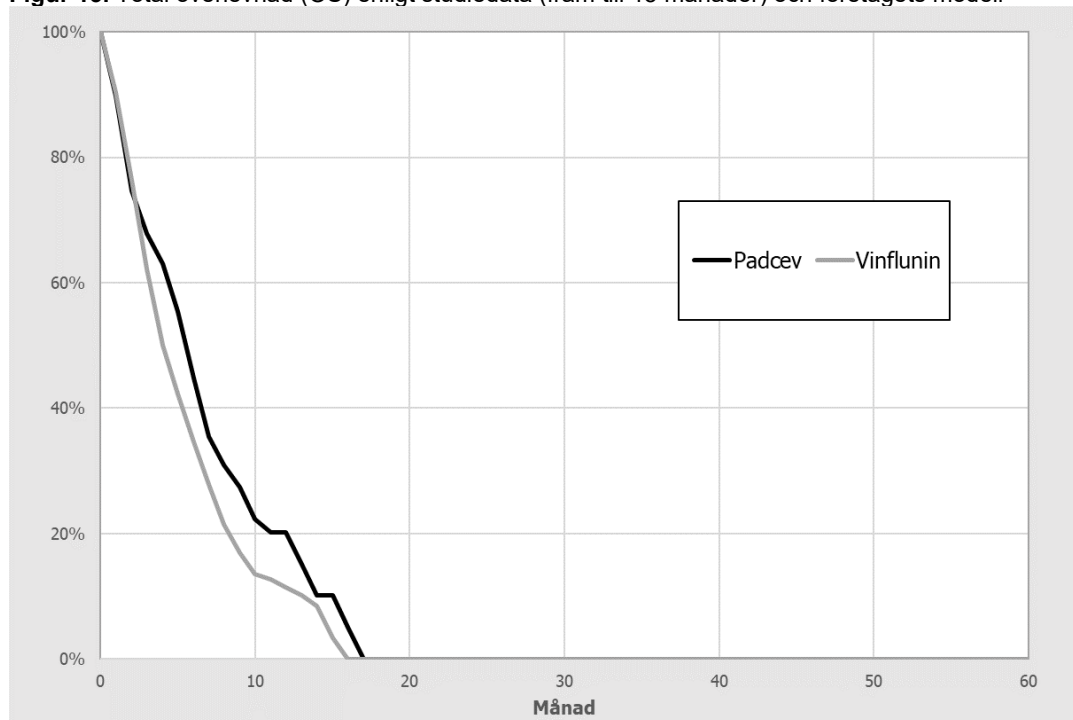
Kostnader för läkemedlet

Läkemedelspriset för Padcev som används i utvärderingen motsvarar 108 000 kronor per månad. Detta är beräknat som ett genomsnitt över en antagen viktfordelning där patienterna i genomsnitt väger 74 kg. Dosintensiteten om 79 procent reducerar priset i motsvarande mån. Motsvarande läkemedelskostnad för vinflunin är 44 000 kronor per månad med dosintensiteten 91 procent.

Administreringskostnaden är satt enligt Södra sjukvårdsregionens utomlansprislista från 2021, kod DT016, till 5 878 kronor.

Behandlingslängd utgår endast från befintliga data i EV-301. Ingen extrapolering av behandlingens längden sker.

Figur 13. Total överlevnad (OS) enligt studiedata (fram till 15 månader) och företags modell



TLV:s bedömning: Det förekommer ingen modellering av behandlingens längd i företagets grundscenariot. Behandling ska ske fram till progression eller oacceptabel toxicitet. Eftersom progression modelleras i ett livstidsperspektiv finns det anledning att göra detsamma med behandlingens längd. Att som företaget gör låta behandlingens längdskurvor gå ner till noll när "patients at risk" är noll finns det ingen logik bakom. Att det inte längre finns några uppföljningsbara patienter är tvärtom anledning till att extrapolera effektdata. I TLV:s grundscenariot modelleras behandlingens längd parametriskt med de statistiska fördelningarna som ger bäst passform till Kaplan-Meier-estimat (exponential) mätt med Bayesian information criterion.

Administreringskostnaden för 2022 är uppdaterad till 6 037 kronor. TLV använder den uppgiften.

Vårdkostnader och resursutnyttjande

Övriga vårdkostnader omfattar kostnader för sådant som besök hos onkolog eller sjuksköterska, magnetröntgenundersökning, inläggning på sjukhus och intensivvård. Dessa kostnader varierar beroende på om patienten är progressionsfri eller progredierad. Däremot varierar de inte beroende på om patienten behandlas med Padcev eller vinflunin.

Inga kostnader för efterföljande behandling ingår i modellen.

TLV:s bedömning: Övriga vårdkostnader påverkar resultaten i mycket liten utsträckning.

3 Resultat

3.1 Företagets grundscenari

Antaganden i företagets grundscenari

- Patientkaraktäristika som ITT-populationen i EV-301.
- Tidshorizonten omfattar patientens livstid.
- Partitioned survivalmodell med tre tillstånd.
- PFS, OS och behandlingstid baseras på patientdata från EV-301.
- PFS extrapoleras med log-logistisk fördelning i båda armarna.
- För OS används KM-estimat de första 15 månaderna. Därefter extrapoleras med exponentialfördelning i Padcevarmen och med Weibullfördelning i vinfluninarmen.
- Hälsorelaterad livskvalitet mätt med EQ-5D-5L i EV-301 i subgruppen som fick vinflunin om de randomiserades till kemoterapi.
- Dos baserad på patientvikt i EV-301.
- För behandlingstid används bara KM-estimat.

Resultatet i företagets grundscenari

Tabell 6. Resultat i företagets grundscenari, diskonterat där inte annat framgår

	Padcev	vinflunin	Ökning/minskning
Läkemedelskostnad	518 417	194 994	323 423
Administreringskostnader	113 340	40 978	72 362
Övriga sjukvårdskostnader	278 993	252 683	26 310
Kostnader, totalt	910 750	488 655	422 095
Progressionsfria levnadsår (odiskonterat)	0,77	0,60	0,17
Levnadsår (odiskonterat)	1,57	1,02	0,55
Kvalitetsjusterade levnadsår (QALYs)	1,01	0,65	0,36
Kostnad per vunnet levnadsår			818 497
Kostnad per vunnet kvalitetsjusterat levnadsår			1 155 973

Företagets känslighetsanalyser

Tabell 7. Resultat i företagets känslighetsanalyser, diskonterat där inte annat framgår

Parameter	Base-case input	OWSA input		ICER (Δ Cost/ Δ QALY), SEK	
		Low input value	High input value	Low input value	High input value
Utility					
Pre-progression, EV \pm 95% CI	0.72	0.67	0.77	1,282,692	1,056,769
Pre-progression, V \pm 95% CI	0.67	0.59	0.74	1,029,121	1,308,573
Post-progression, EV \pm 95% CI	0.61	0.57	0.65	1,255,615	1,072,327
Post-progression, V \pm 95% CI	0.61	0.57	0.65	1,108,803	1,206,419
Baseline Characteristics					
Average BSA (m ²) \pm 95% CI (affects drug cost of comparators)	1.86	1.84	1.87	1,164,860	1,151,388
Average weight (kg) \pm 95% CI (affects drug cost of EV)	73.87	72.57	75.17	1,132,169	1,174,909
Costs, SEK					
Pre-progression disease management costs \pm 25%	8,712.66	6,534.50	10,890.83	1,144,445	1,167,500
Post-progression disease management costs \pm 25%	13,623.47	10,217.60	17,029.33	1,116,275	1,195,670
Terminal care costs \pm 25%	74,796.75	56,097.56	93,495.94	1,156,817	1,155,128
EV admin cost \pm 25%	19,169.10	14,376.83	23,961.38	1,078,373	1,233,572
V drug cost \pm 25%	40,540.99	30,405.74	50,676.24	1,289,478	1,022,467
V admin cost \pm 25%	8,519.60	6,389.70	10,649.50	1,184,028	1,127,917
EV, AE costs \pm 25%	7,460.76	5,595.57	9,325.95	1,154,166	1,157,779
V, AE costs \pm 25%	40,540.99	30,405.74	50,676.24	1,161,081	1,150,864
Dose intensity					
EV, dose intensity \pm 95% CI	0.79	0.77	0.81	1,121,554	1,181,786
V, dose intensity \pm 95% CI	0.91	0.88	0.94	1,174,030	1,144,510

3.2 TLV:s grundscenario

Viktiga antaganden i TLV:s grundscenario

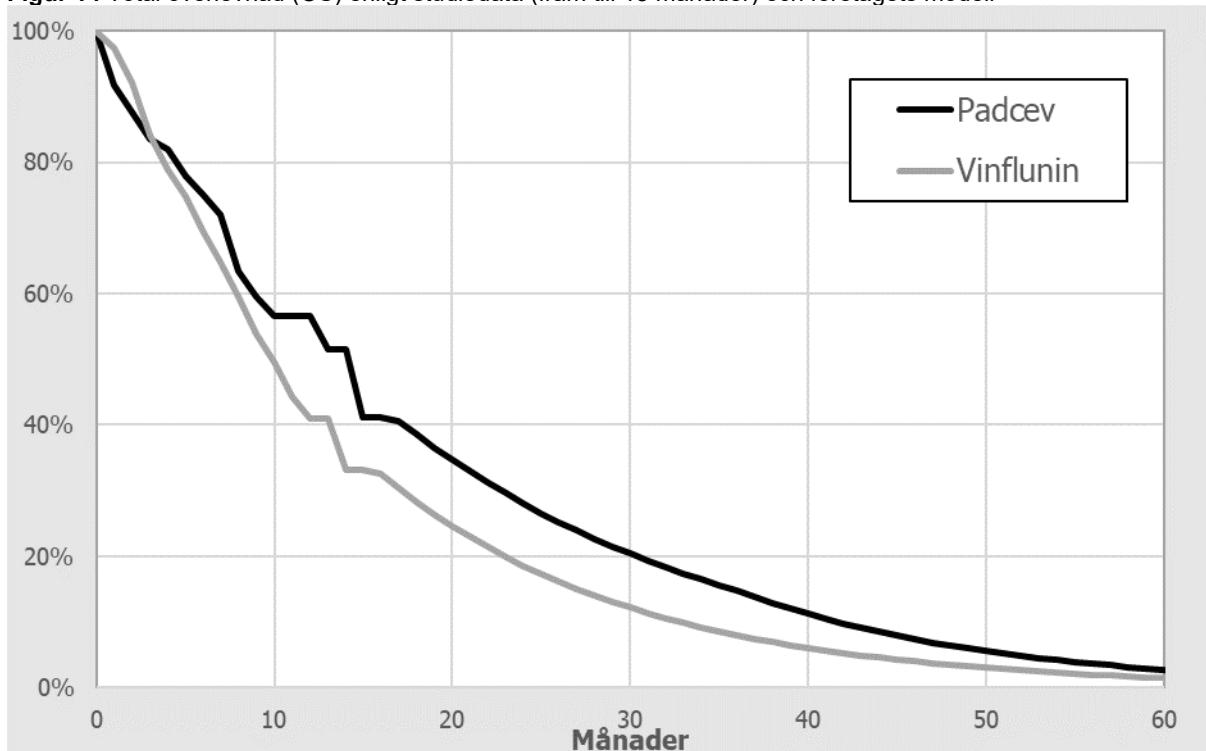
TLV gör följande antaganden som skiljer sig från de antaganden företaget gör.

- Exponentialfördelning i vinfluninarmen vid extrapolering av OS för både Padcev och vinflunin.

- Ingen skillnad i sannolikhet att avlida efter 3 år.
- Inte behandlingsspecifika nyttovikter.
- Extrapolering av data över behandlingslängd med exponentialfördelning som har bäst statistisk passform enligt Bayesian information criterion.
- Uppgift för år 2022 avseende administreringskostnad.

Modellerad OS i TLV:s grundscenario framgår av figuren nedan.

Figur 14 Total överlevnad (OS) enligt studiedata (fram till 15 månader) och företags modell



Resultatet i TLV:s grundscenario

Tabell 8. Resultat i TLV:s grundscenario, diskonterat där inte annat framgår

	Padcev	vinflunin	Ökning/minskning
Läkemedelskostnad	576 794	207 465	369 328
Administreringskostnader	129 514	44 778	84 736
Övriga sjukvårdskostnader	271 687	291 095	-19 408
Kostnader, totalt	977 955	543 338	434 656
Progressionsfria levnadsår (odiskonterat)	0,76	0,63	0,13
Levnadsår (odiskonterat)	1,51	1,21	0,31
Kvalitetsjusterade levnadsår (QALYs)	0,99	0,79	0,19
Kostnad per vunnet levnadsår			1 490 699
Kostnad per vunnet kvalitetsjusterat levnadsår			2 259 370

Bortsett från uppdatering av administreringskostnad har TLV:s samtliga antaganden en betydande effekt på kostnad per vunnet QALY. Tabell 9 nedan visar hur de olika antagandena stegvis ökar kostnad per vunnet QALY.

Tabell 9. Kostnad per vunnet QALY med olika antaganden

Företagets grundscenario	1 160 000
+ OS med exponentialfördelning	1 500 000
+ Sannolikhet att avlida lika hög vid månad 36	1 670 000
+ Samma nyttovärd i pre-progression	1 960 000
+ Extrapolering av behandlingstid	2 250 000
+ Uppdatering av administreringskostnad	2 260 000

TLV:s känslighetsanalyser

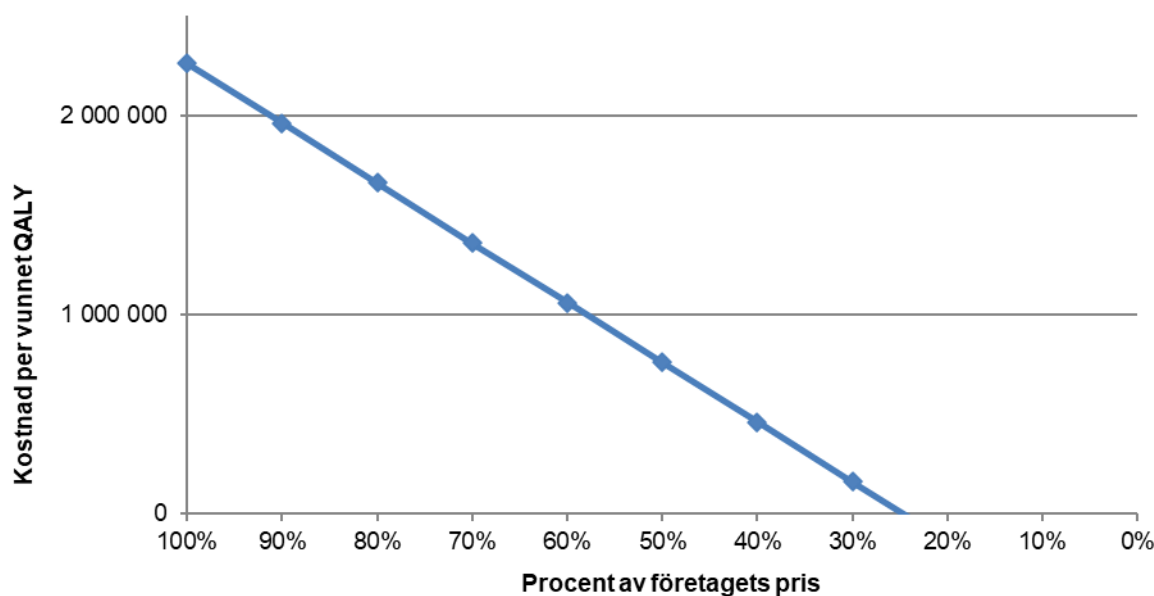
Tabell 10. Kostnad per vunnet QALY med olika antaganden

Variabel (grundscenario inom parentes)	Känslighetsanalyser	+/- Kostnader	+/- QALYs	Kostnad/QALY
Grundscenario		434 656	0,19	2 259 370
Extrapolering av PFS (log-logistisk)	Exponential	429 270	0,19	2 257 610
	Weibull	391 277	0,19	2 096 518
	Log-normal	436 356	0,19	2 302 897
	Gompertz	388 920	0,19	2 102 022
	Generaliserad gamma	428 784	0,19	2 273 629
Sannolikhet att avlida (lika mellan behandlingsarmarna vid månad 36)	Lika mellan behandlingsarmarna vid månad 30	431 608	0,18	2 391 883
	Lika stor skillnad hela tidshorisonten (patienternas liv) som under tid för KM-estimat.	441 962	0,22	1 978 250
Extrapolering av behandlingstid (exponential)	Weibull	407 343	0,19	2 117 391
	Log-logistisk	547 804	0,19	2 847 520
	Log-normal	519 854	0,19	2 702 231
	Gompertz	397 010	0,19	2 063 680
	Generaliserad gamma	485 674	0,19	2 524 564
Nyttovikter (samma vid pre-progression mellan behandlingsarmarna)	Olika vid pre-progression	434 656	0,23	1 926 409
Patientgrupp (subgrupp som fick vinflunin vid randomisering till kemoterapi)	ITT	631 744	0,25	2 558 231

Kostnad per vunnet QALY vid olika prisnivåer

Den hälsoekonomiska bedömningen av Padcev utgår från ett pris om 10 266 kronor för förpackningen 30 mg och 6 844 kronor för förpackningen om 20 mg. I figur 15 framgår hur kostnaden per vunnet QALY i TLV:s grundscenario förändras vid olika procentuella reduktioner av priset.

Figur 15 Kostnad per vunnet QALY för Padcev jämfört med vinflunin vid olika prisnivåer



3.3 Osäkerhet i resultaten

Osäkerheten i analysen är hög. Visserligen har både PFS och behandlingslängd en hög noggrannhetsgrad i och med att många av patienterna har progredierat och avslutat behandling med Padcev eller vinflunin. Olika antaganden om extrapolering av behandlingslängd påverkar ändå kostnad per vunnet QALY i hög utsträckning. Relativ effekt avseende OS på lång sikt är även det en variabel som bidrar till hög osäkerhet.

3.4 Budgetpåverkan

Företaget bedömer att årligen [--] patienter kommer att behandlas till en kostnad av [-----] kronor. Företaget räknar med att försäljningen av vinflunin samtidigt minskar med [-----] kronor.

3.5 Samlad bedömning av resultaten

TLV har gjort en hälsoekonomisk bedömning av Padcev vid behandling av vuxna patienter med lokalt avancerad eller metastaserad urotelial cancer som tidigare har fått platinainnehållande kemoterapi och en hämmare av programmerad celldödsreceptor 1 eller programmerad celldödsreceptor 1. Relevant jämförelsealternativ utgörs av vinflunin.

I TLV:s grundscenario är kostnaden per vunnet QALY 2,2 miljoner kronor.

Osäkerheten i resultaten är hög och beror främst på antaganden om behandlingslängd samtidigt som även relativ effekt på lång sikt är en osäkerhetsfaktor.

Beräkningen är gjord på en patientpopulation som i genomsnitt är 67 år och som endast inkluderar patienter med ECOG 0 och 1. Denna population har sannolikt ett bättre allmäntillstånd än patientpopulationen aktuell för behandling med Padcev i Sverige, vilket kan påverka kostnadseffektiviteten till det sämre.

4 Utvärdering från myndigheter i andra länder

Den kanadensiska HTA-organisationen CADTH rekommenderar att Padcev subventioneras förutsatt att priset på produkten sänks väsentligt [14].

5 Referenser

- [1] "Regionala cancercentrum i samverkan, Nationellt vårdprogram - Cancer i urinblåsa, njurbäcken, urinledare och urinrör," vol. 7 december, 2021.
- [2] NORDCAN, "Association of the Nordic Cancer Registries. The NORDCAN project 2016 [2017-11-24]. Available from: <http://www-dep.iarc.fr/nordcan/English/frame.asp> ." , 2017.
- [3] Cancerfonden, "Urinblåsecancer 2016. Available from: <https://www.cancerfonden.se/om-cancer/urinblasecancer>," 2016.
- [4] A. Ullén, "Urinblåsecancer: Internmedicin; 2016. Available from: <http://www.internetmedicin.se/page.aspx?id=2957> ." , 2016.
- [5] "Astellas Pharma Europe, Produktresumé Padcev (enfortumab vedotin) 20 och 30 mg pulver till koncentrat till infusionsvätska," 2022.
- [6] A. Bamias *et al.*, "Vinflunine in the treatment of relapsed metastatic urothelial cancer: A systematic review and meta-analysis of real-world series," *Crit Rev Oncol Hematol*, vol. 140, pp. 80-87, Aug 2019, doi: 10.1016/j.critrevonc.2019.05.006.
- [7] T. Powles *et al.*, "Bladder cancer: ESMO Clinical Practice Guideline for diagnosis, treatment and follow-up," *Ann Oncol*, vol. 33, no. 3, pp. 244-258, Mar 2022, doi: 10.1016/j.annonc.2021.11.012.
- [8] C.-O. Stiller and A. Fotoohi, "Enfortumab vedotin (Padcev) vid metastaserande urotelialcancer, tidig bedömningsrapport," vol. 15 November, 2021.
- [9] "EMA:s kommitté för humanläkemedel (Committee for Medicinal Products for Human Use, CHMP), Assessment report Padcev, International non-proprietary name: enfortumab vedotin EMA/249357/2022," vol. 24 February, 2022.
- [10] T. Powles *et al.*, "Enfortumab Vedotin in Previously Treated Advanced Urothelial Carcinoma," *The New England journal of medicine*, vol. 384, no. 12, pp. 1125-1135, Mar 25 2021, doi: 10.1056/NEJMoa2035807.
- [11] J. E. Rosenberg, "Long-Term Outcomes in EV-301: 24-Month Findings From the Phase 3 Trial of Enfortumanb Vedotin vs Chemotherapy in Patients With Previously Treated Advanced Urothelial Carcinoma," *Poster at American Society of Clinical Oncology (ASCO) Annual Meeting, Virtual Meeting #ASCO22; June 2022*, 2022.
- [12] B. van Hout *et al.*, "Interim scoring for the EQ-5D-5L: mapping the EQ-5D-5L to EQ-5D-3L value sets," *Value in health : the journal of the International Society for Pharmacoeconomics and Outcomes Research*, vol. 15, no. 5, pp. 708-15, Jul-Aug 2012, doi: 10.1016/j.jval.2012.02.008.
- [13] R. Mamtani, J. E. Rosenberg, and T. Powles, "Quality of Life, Functioning, and Symptoms in Patients With Previously Treated Locally Advanced or Metastatic Urothelial Carcinoma From EV-301: A Randomized Phase 3 Trial of Enfortumab Vedotin vs Chemotherapy," *Poster at American Society of Clinical Oncology (ASCO) Annual Meeting, Virtual Meeting #ASCO21; June 2021* . 2021.
- [14] "CADTH Reimbursement recommendation Enfortumab vedotin (Padcev).," *Canadian Journal of Health Technologies*, vol. 2, no. 1, 2022.