

Hälsoekonomisk bedömning
Klinikläkemedel

Padcev (enfortumab vedotin) + Keytruda (pembrolizumab)

Utvärderad indikation

Padcev i kombination med pembrolizumab är avsett för första linjens behandling av vuxna patienter med icke-resektabel eller metastaserad urotelial cancer som är lämpliga för platina-innehållande kemoterapi.

GRUNDLÄGGANDE UPPGIFTER

Företag	Astellas Pharma AB
Produkt	Padcev (enfortumab vedotin), koncentrat till injektionsvätska, lösning, ATC-kod L01FX13 Keytruda (pembrolizumab) koncentrat till injektionsvätska, lösning, ATC-kod L01FF02
Utvärderad patientgrupp	Vuxna patienter med icke-resektabel eller metastaserad urotelial cancer som är lämpliga för platinainnehållande kemoterapi (ca [---] patienter)
Företagets prognostiserade försäljning	Företaget uppskattar den fullskaliga försäljningen vid en eventuell rekommendation till cirka [-----] kronor per år. Detta är nästan jämnt fördelat mellan Padcev och Keytruda.
Datum för beslut om expediering av underlag	2025-04-10

Tandvårds- och läkemedelsförmånsverket (TLV)

Arbetsgrupp: Maria Pernemalm (medicinsk utredare), Ida Ahlin (hälsoekonom) och Wilmer Larsson (hälsoekonom).

Kliniska experter: Fredrik Liedberg professor/överläkare, Urologkliniken/Skånes universitetssjukhus, Malmö. Han har konsulterats gällande aktuell klinisk praxis samt viss tolkning av underlaget i materialet. TLV är inte bundet av experternas ställningstaganden, tolkningar eller åsikter om vilka antaganden kostnadseffektivitetsanalysen bör vila på.

Postadress: Box 225 20, 104 22 Stockholm

Besöksadress: Fleminggatan 14, Stockholm

Telefon: 08 568 420 50

www.tlv.se

TLV:S CENTRALA UTGÅNGSPUNKTER OCH BEDÖMNINGAR	
Relevant jämförelsealternativ	TLV anser, liksom företaget, att kombinationsbehandlingen gemcitabin+cisplatin/karboplatin följt av underhållsbehandling med avelumab (Bavencio) är ett relevant jämförelsealternativ till Padcev+Keytruda. Därutöver bedömer TLV att, gemcitabin+cisplatin i kombination med nivolumab (Opdivo) är ett ytterligare relevant jämförelsealternativ för patienter som är lämpade för cisplatinbehandling. Bedömningarna baseras på svenska nationella behandlingsrekommendationer samt efter samråd med klinisk expert.
Relativ effekt och säkerhet	<p>Effekten av enfortumab vedotin + pembrolizumab vs gemcitabin+cisplatin/karboplatin följt av underhållsbehandling med avelumab har undersökts i en fas III studie, EV-302. TLV bedömer, i linje med EMA, att fas III-studien EV-302 visar en statistiskt signifikant behandlingsfördel för patienter som fått enfortumab vedotin + pembrolizumab jämfört med gemcitabin+cisplatin/karboplatin +/- avelumab. Säkerhetsprofilen för enfortumab vedotin i kombination med pembrolizumab är i linje med de kända säkerhetsprofilerna för enfortumab vedotin och pembrolizumab i monoterapi.</p> <p>I brist på direkt jämförande studier mellan enfortumab vedotin + pembrolizumab och gemcitabin+cisplatin i kombination med nivolumab har företaget skickat in en indirekt jämförelse i form av en Bucher-analys baserad på två randomiserade fas III studier (RCTs). Effekttjämförelsen görs mellan de cisplatin-läpade patienterna från EV-302 och studien CheckMate 901, som ligger till grund för rekommendationen av gemcitabin+cisplatin i kombination med nivolumab. Den indirekta jämförelsen visar en statistiskt signifikant behandlingsfördel för patienter som fått enfortumab vedotin + pembrolizumab.</p> <p>Trots de osäkerheter som indirekta studier medför, bedömer TLV att den indirekta jämförelsen, som är förankrad och består av två RCTs, visar på effektfördel för patienter som får enfortumab vedotin + pembrolizumab jämfört med gemcitabin+cisplatin i kombination med nivolumab.</p>
Beskrivning av hälsoekonomisk analys	Kostnadsnyttoanalyser används för båda jämförelsealternativen.
Modellering av klinisk effekt	De viktigaste effektmåtten i kostnadsnyttoanalyserna är PFS och OS. Modelleras tidshorisont (30 år) är längre än underliggande KM-data och därför extrapoleras dessa med parametriska fördelningar.
Hälsorelaterad livskvalitet	Livskvalitetsvikterna är baserade på data som inhämtades med EQ-5D-5L i EV-302 som sedan har mappats till EQ-5D-3L.
Viktigaste kostnaderna	Läkemedelskostnaderna utgör största delen av kostnaderna i båda jämförelserna.
Osäkerheter i hälsoekonomiska analysen	Kliniska studiens (EV-302) uppföljningstid är relativt kort i förhållande till analysens tidshorisont (30 år). Det finns således en hög osäkerhet kring antaganden om förväntad överlevnadsvinst på lång sikt med Padcev + Keytruda. Den ena jämförelsen, baseras dessutom på en indirekt jämförelse. Punktskattningarna för PFS och OS i denna analys är därmed mer osäkra än de som genereras utifrån en direkt jämförande studie. Både EV-302 och CheckMate901 är dock randomiserade fas III-studier och därför kunde en Bucher-analys tillämpas, vilket innebär lite mindre osäkerhet. Mot bakgrund av ovanstående bedömer TLV osäkerheten i den relativa effekten som hög. Kostnaden per vunnen QALY ändras en del när TLV justerar antaganden kopplat till detta.
Resultat av TLV:s hälsoekonomiska analyser	Kostnaden per vunnen QALY i TLV:s analyser uppgår till cirka 1,7 miljoner kronor i jämförelsen mot gemcitabin + cisplatin/karboplatin följt av underhållsbehandling med Bavencio och 1,6 miljoner kronor i jämförelsen mot gemcitabin + cisplatin i kombination med Opdivo. Padcev, Keytruda, Bavencio och Opdivo har alla avtalade priser som omfattas av sekretess. Med anledning av detta har TLV även utfört analyser vid olika prisnivåer för dessa.

Innehåll

1	Bakgrund.....	1
2	Urotelial cancer	1
3	Padcev och Keytruda	2
	3.1 Indikation.....	2
	3.2 Verkningsmekanism	2
	3.3 Dosering/administrering	2
4	Aktuella behandlingsrekommendationer	2
5	Jämförelsealternativ	4
6	Relativ klinisk effekt och säkerhet.....	5
	6.1 Kliniska studier	5
	6.2 Övrigt underlag för skattning av relativ effekt.....	9
7	Hälsoekonomi	15
	7.1 Beskrivning av hälsoekonomisk analys.....	15
	7.2 Effektmått	16
	7.3 Kostnader.....	22
8	Resultat av hälsoekonomisk analys	28
	8.1 Företagets grundscenario.....	28
	8.2 TLV:s grundscenario	30
	8.3 Samlad bedömning av resultaten	34
9	Referenser.....	35
	Bilagor	37
	Bilaga 1 - Försäljningsdata för Avelumab i Sverige.....	37
	Bilaga 2 Baslinjekarakteristika CheckMate 901	38
	Bilaga 3 Sammanfattning av resultaten i CheckMate 901.....	39

1 Bakgrund

TLV har tidigare utvärderat Padcev inom ramen för klinikläkemedelsuppdraget. Utvärderingen då var 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 (dnr 3870/2021).

TLV har tidigare även utvärderat kostnadseffektiviteten för flera av Keytrudas indikationer, till exempel vid behandling av metastaserad eller recidiverande inoperabel skivepitelcancer i huvud och hals (dnr 3135/2019), behandling av lokalt avancerad eller metastaserad urotelial cancer hos vuxna som inte är lämpade för cisplatinbaserad kemoterapi (dnr 2544/2017) och behandling av avancerat (icke-resektabelt eller metastaserande) melanom hos vuxna (dnr 1234/2015).

2 Urotelial cancer

Nedanstående medicinska sammanfattning är hämtad från Regionalt cancercentrums, RCC:s, Nationella vårdprogram för cancer i urinblåsa, njurbäcken, urinledare och urinrör som fastställdes den 25 februari 2025 [1].

Urotelial cancer kan manifesteras sig i hela urinvägarna från njurbäcken till uretra (urinrör), 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 3200 fall per år och varje år dör 700 individer till följd av urinblåsecancersjukdomen (2022).

Urotelial cancer är den vanligaste formen av cancer i urinblåsan, och uppkommer vanligtvis i urinblåsans slemhinna. 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 viktminskning 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. Metastaserna kan antingen vara regionala, vilket benämns lokalt avancerad cancer (la), eller fjärrmetastaser, vilket benämns metastaserad urotelial cancer (mUC). Lokalt avancerad eller metastaserad urotelial cancer (la/mUC) är i dagsläget obotlig och behandlingsmöjligheterna är begränsade.

Under senare år har incidensen av urotelial cancer varit ökande och i Cancerfundsrapporten Cancer i siffror (2023) är cancer i urinblåsa och urinvägar den fjärde vanligaste cancerformen hos män i Sverige [3]. Prevalensen, dvs. antalet individer som lever med diagnosen urotelial cancer (urinblåsecancer och övrig urotelial cancer) i Sverige är 22 119. Könsfördelningen mellan män och kvinnor är ungefär 3:1 och medianåldern vid insjuknande i Sverige är 76 år, även om urinblåscancer också förekommer i yngre åldrar. Dödligheten har varit i stort oförändrad trots tecken på att överlevnaden förbättrats.

3 Padcev och Keytruda

Padcev innehåller den aktiva substansen enfortumab vedotin. Läkemedlet fick marknads-godkännande i Europa den 13 april 2022 [4]. Keytruda innehåller den verksamma substansen pembrolizumab. Keytruda har sedan tidigare centralt godkännande för flera olika indikationer. Denna utvärdering rör Padcev i kombination med pembrolizumab för första linjens behandling av vuxna patienter med icke-resektabel eller metastaserad urotelial cancer som är lämpliga för platinainnehållande kemoterapi och fick marknadsgodkännande i Europa 3e september 2024.

3.1 Indikation

Padcev i kombination med pembrolizumab är avsett för första linjens behandling av vuxna patienter med icke-resektabel eller metastaserad urotelial cancer som är lämpliga för platina-innehållande kemoterapi [4].

3.2 Verkningsmekanism

Enfortumab vedotin är ett antikropps-konjugat som riktar in sig på nektin-4 som är 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 auristatin E (MMAE). Frisättningen av MMAE stör nätverket av mikrotubuli i cellen, vilket får till följd att cellcykeln stoppas och cellen dör genom apoptos. MMAE som frisätts från celler som enfortumab vedotin riktat in sig på kan spridas till närliggande nektin-4-låguttryckande celler, vilket leder till cytotoxisk celledöd [5].

Pembrolizumab är en antikropp som binder till och blockerar en receptor som kallas ”programmerad celledöd-1” (PD-1). Härigenom blockeras interaktionen mellan PD-1 och liganderna PD-L1 och PD-L2 som brukar uttryckas på bland annat tumörceller och andra celler i tumörens närområde. Bindningen mellan PD-1 och PD-L1/PD-L2 inaktiverar immuncellerna så att de inte kan angripa cancer. Genom att blockera denna interaktion kan immuncellerna förbli aktiva. Pembrolizumab ökar därigenom immunsystemets förmåga att döda cancerceller.

3.3 Dosering/administrering

Den rekommenderade dosen av enfortumab vedotin som ges i kombination med pembrolizumab är 1,25 mg/kg (upp till högst 125 mg för patienter ≥ 100 kg) administrerat som en intravenös infusion under 30 minuter på dag 1 och 8 i en 3-veckorscykel (21 dagar) fram till sjukdomsprogression eller oacceptabel toxicitet.

Den rekommenderade dosen av pembrolizumab är antingen 200 mg var tredje vecka eller 400 mg var sjätte vecka administrerat som en intravenös infusion under 30 minuter. Pembrolizumab ska administreras efter enfortumab vedotin om de ges på samma dag [4].

4 Aktuella behandlingsrekommendationer

Det nationella vårdprogrammet för cancer i urinblåsa, njurbäcken, urinledare och urinrör har nyligen uppdaterats och den 25 februari 2025 fastställdes det nya vårdprogrammet av regionalt cancercentrum (RCC) [1]. I det nu gällande vårdprogrammet finns uppdateringar som rör delar av den patientgruppen som är relevanta för behandling med Padcev och Keytruda, dvs patienter med la/mUC som är lämpliga för platinainnehållande kemoterapi. [1]. Patienter lämpliga för platinainnehållande kemoterapi kan i sin tur delas upp i patienter som är lämpade för cisplatin, och patienter som inte är lämpade för cisplatin. Företaget har i sitt underlag utgått från den tidigare versionen av vårdprogrammet från december 2023 och därför redovisas i

detta avsnitt relevanta segment från båda versionerna. En översikt över de delar vårdprogrammen som är relevanta för ansökan visas i figur 1.

Följande rekommendationer kommer från det tidigare Nationella vårdprogram för cancer i urinblåsa, njurbäcken, urinledare och urinrör som publicerades i december 2023 [6].

För patienter som är lämpade för cisplatin rekommenderas i första linjen kombinationscytostatikabehandling med endera gemcitabin+cisplatin (gem+cis), methotrexate+vinblastine+doxorubicin+cisplatin (MVAC) eller gemcitabin+cisplatin+paklitaxel (GCP). Kombinationen gem+cis bör användas framför MVAC och GCP på grund av mildare biverkningsprofil.

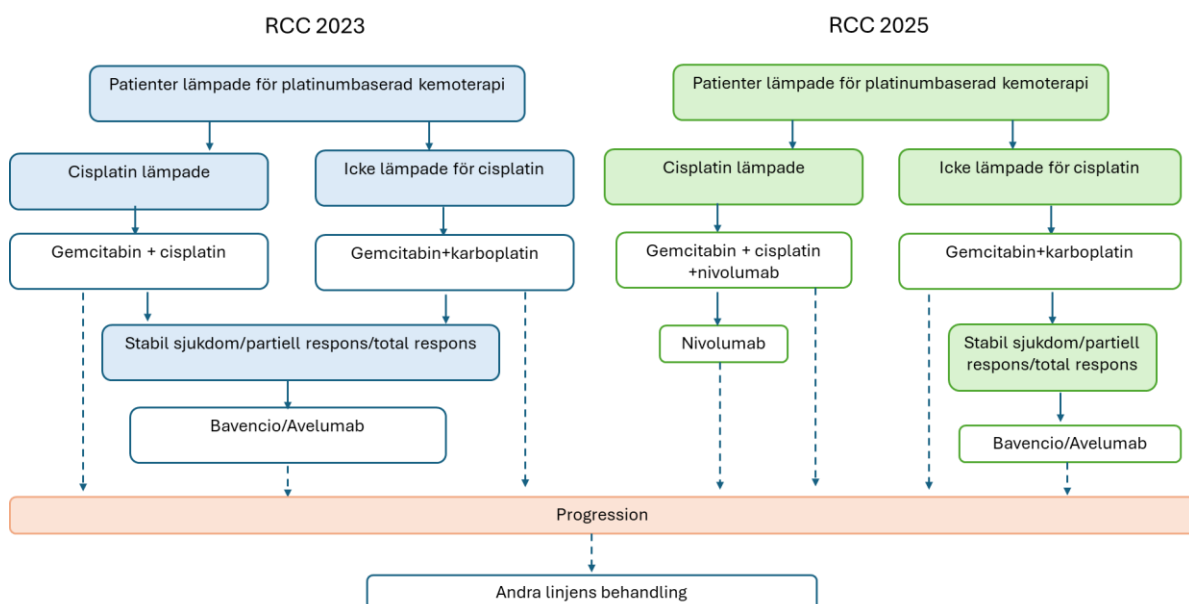
I det uppdaterade vårdprogrammet från 2025 rekommenderas istället patienter som är lämpade för cisplatin i första hand kombinationsbehandling med cytostatika-immunterapi med gem+cis+nivolumab, alternativt enbart kombinationscytostatika med gem+cis, MVAC eller GCP.

För patienter som inte är lämpade för cisplatin har ingen förändring gjorts mellan 2023 och 2025, dessa patienter rekommenderas cytostatika med karboplatin-gemcitabin (karb-gem), eller en fördelning av dosen cisplatin på två dagar för patienter med njurfiltreringsförmåga (GFR) mellan 50 och 59 ml/min.

Patienter som utvecklar stabil sjukdom eller respons på första linjens cisplatin- eller karboplatin-innehållande kombinationsbehandling rekommenderas i båda versionerna av vårdprogrammet fortsatt underhållsbehandling med immunterapi, avelumab (ave). Denna behandlingssekvens bör företrädesvis tillämpas i första linjen.

För patienter som inte bedöms tåla platinum-kombinationskemoterapi (plat+gem) i första linjen kan singelbehandling med gemcitabin övervägas alternativt immunterapi med pembrolizumab eller atezolizumab om patienten är PD-L1 positiv. Analys av biomarkören PD-L1 bör genomföras för patienter som är inte lämpade för cisplatin och som kan vara aktuella för immunterapi.

Figur 1. Översiktbild över behandlingsrekommendationerna i de nationella vårdprogrammen



5 Jämförelsealternativ

Företagets val av jämförelsealternativ är platinum-baserad kemoterapi (cisplatin eller karboplatin) i kombination med gemcitabin (3-veckors cykel max 6 cykler) + underhållsbehandling med PDL1 hämmare Bavencio (avelumab 2-veckors cykel) i 30 procent av patienterna (plat+gem +/-ave).

Företaget motiverar valet av jämförelsealternativ med att behandlingen rekommenderas i det nationella vårdprogrammet från december 2023 [6], samt att det är klinisk praxis. Företaget lyfter även fram att det är den standardbehandling som utvärderats i den pivotala fas III-studien EV-302 [7], som även EMAs godkännande av Padecev i kombination med Keytruda grundar sig på [5].

TLV:s diskussion

Enligt TLV:s allmänna råd (TLVAR 2003:2) bör det mest kostnadseffektiva av de i Sverige tillgängliga och kliniskt relevanta behandlingsalternativen utgöra jämförelsealternativ vid beräkning av kostnader och hälsoeffekter vid användning av det aktuella läkemedlet. Med klinisk relevans avses att behandlingen används i svensk klinisk praxis och att behandlingen är i överensstämmelse med vetenskap och beprövad erfarenhet.

Det nationella vårdprogrammet som publicerades i december 2023 rekommenderar platinum-baserad kemoterapi (cisplatin eller karboplatin) i kombination med gemcitabin samt underhållsbehandling med avelumab som första linjens behandling av vuxna patienter med icke-resektabel eller metastaserad urotelial cancer som är lämpliga för platinainnehållande kemoterapi.

Sedan sommaren 2024 rekommenderar NT-rådet gemcitabin+cisplatin i kombination med nivolumab (gem+cis+nivo) för patienter med icke-resektabel eller metastaserad urotelial cancer som är lämpade för cisplatin [8]. Kombinationsbehandlingen med gemcitabin+cisplatin i kombination med nivolumab finns med i den uppdaterade versionen av det nationella vårdprogrammet som fastställdes 2025. Gemcitabin+cisplatin i kombination med nivolumab rekommenderas även av European Society for Medical Oncology (ESMO) [9].

Både avelumab och nivolumab är upphandlade och omfattas av NT-rådets generella rekommendation.

I den pivotala studien EV-302 visar subgruppsanalyserna ingen signifikant skillnad i effekt mellan patienter som är lämpade eller icke-lämpade för cisplatin. TLV bedömer därför, baserat på vårdprogrammets rekommendationer och i enlighet med företaget, att kombinationsbehandlingen gemcitabin+cisplatin/karboplatin följt av underhållsbehandling med avelumab är ett relevant jämförelsealternativ till Padcev+Keytruda för patienter som är lämpade för platinumbaserad kemoterapi.

Utöver det konstaterar TLV utifrån rådande kunskapsläge, samt efter konsultation med klinisk expert, att gemcitabin+cisplatin i kombination med nivolumab är ytterligare ett relevant jämförelsealternativ för patienter som är lämpade för cisplatin. TLV har bett företaget komma in med en jämförelse av Padcev+Keytruda mot gemcitabin+cisplatin+nivolumab för patienter som är lämpade för cisplatinbehandling.

TLV:s bedömning:

TLV bedömer, i enlighet med företaget, att kombinationsbehandlingen gemcitabin+cisplatin/karboplatin följt av underhållsbehandling med avelumab är ett relevant jämförelsealternativ till Padcev+Keytruda för patienter som är lämpade för platinainnehållande kemoterapi.

Därutöver bedömer TLV att gemcitabin+cisplatin i kombination med nivolumab är ytterligare ett relevant jämförelsealternativ för patienter som är lämpade för cisplatinbehandling.

6 Relativ klinisk effekt och säkerhet

6.1 Kliniska studier

Effekten av enfortumab vedotin i kombination med pembrolizumab (EV+P) har utvärderats i en global, öppen, randomiserad fas III-studie (EV-302 [NCT04223856]). Studien syftade till att jämföra effekten och säkerheten av EV+P med platinumbaserad kemoterapi med eller utan underhållsbehandling med avelumab (plat+gem +/-ave) hos patienter med tidigare obehandlad lokalt avancerad eller metastaserad urotelial cancer (la/mUC) [7]. Enligt protokollet för studien skulle två analyser göras, en interim analys baserat på progressionsfri överlevnad (PFS) då 526 händelser (progression eller död) hade ägt rum och en final analys efter att 489 dödfall ägt rum. Interim analysen genomfördes i augusti 2023, då medellängden för uppföljningstiden avseende total överlevnad (OS) var 17,2 månader. Den formella statistiska analysen av EV-302 genomfördes på datasetet från interim analysen 2023. Analysen genomfördes trots att endast totalt 359 dödsfall inträffat vid tidpunkten, detta på grund av att effektfördelarna för EV+P avseende de primära effektmåtten PFS och OS var statistiskt signifikanta. Det är därmed resultaten från interim analysen som ligger till grund för godkännandet från EMA [7]. Företaget har därefter gjort en post-hoc analys av uppföljningsdata från EV-302-studien som utfördes som en del av FDA:s åtagande efter marknadsföring och utlöstes när det protokollspecifika slutliga antalet OS-händelser uppnåddes. Företaget har i sitt underlag till TLV uppdaterat effektresultaten med data från databrytpunkten 8 augusti 2024 (medianuppföljning 29,1 månader) ([10] [11]).

Tabell 1 Sammanfattning över aktuella studier

Studie	Studiedesign	Jämförelsealternativ	Studiepopulation	Utfall*
EV-302 (NCT04223856) Powels et al NEJM 2024	Global, öppen, randomiserad (1:1) fas III-studie. 886 patienter med la/mUC randomiserades (1:1) till antingen enfortumab vedotin i kombination med pembrolizumab eller platinumbaserad kemoterapi Primära effektmåtten var progressionsfri överlevnad (PFS) och total överlevnad (OS)	gemcitabin+cisplatin/karboplatin + underhållsbehandling med avelumab	EV-302 inkluderade totalt 886 patienter med la/mUC	OS: HR 0,51, (95% KI 0,43-0,61) PFS: HR 0,48 (95% KI, 0,41-0,57)

*Från [10]

Metod

För att vara berättigade till EV-302 behövde patienterna vara vuxna med radiologiskt dokumenterad, histologiskt bekräftad, icke-resektabel lokalt avancerad eller metastaserad urotelial cancer. Det fanns inget förhandsval för biomarkörer som nectin-4 och PD-L1 (programmerad dödligand 1). Patienter som tidigare fått PD-1- eller PD-L1-hämmare eller annan systemisk behandling (förutom neoadjuvant eller adjuvant kemoterapi efter operation med återfall >12 månader efter avslutad behandling) exkluderades. Andra exklusionskriterier inkluderade okontrollerad diabetes, pågående sensorisk eller motorisk neuropati av grad 2 eller högre, och tidigare autoimmun sjukdom som behandlats systemiskt de senaste två åren.

Patienterna randomiserades i ett 1:1-förhållande till att få antingen EV+P eller plat+gem+/-ave. Randomiseringen stratifierades baserat på patienternas lämplighet för cisplatinbehandling (lämplig eller olämplig), PD-L1-uttrycksstatus (högt eller lågt) och förekomst av levermetastaser (närvarande eller frånvarande).

EV-302 inkluderade totalt 886 patienter som randomiserades till att antingen få EV+P eller plat+gem+/-ave. Patienterna i EV+P-armen fick EV intravenöst (1,25 mg per kg kroppsvikt på dag 1 och 8) och P intravenöst (200 mg på dag 1) i 3-veckorscykler. Patienterna i kemoterapi-armen fick gemcitabin intravenöst (1000 mg per kvadratmeter kroppsytta på dag 1 och 8) och antingen cisplatin (70 mg per kvadratmeter) eller karboplatin (doserat enligt Calvert-formeln) på dag 1 i 3-veckorscykler. Underhållsbehandling med avelumab tilläts i kemoterapigruppen i de geografiska regioner där sådan behandling var tillgänglig. Bland patienterna i kemoterapigruppen fick 30,4 procent (135 av 444 patienter) underhållsbehandling.

De primära effektmått var progressionsfri överlevnad (PFS) och total överlevnad (OS), medan sekundära effektmått inkluderade total respons, responsens varaktighet, tid till smärtpgression och säkerhet. Progressionsfri överlevnad definierades som tiden från randomisering till första förekomst av sjukdomsprogression (enligt Response Evaluation Criteria in Solid Tumors [RECIST], version 1.1) eller död av vilken orsak som helst. Progression bedömdes genom radiologiska undersökningar som utfördes vid baslinjen och därefter var 9:e vecka under de första 18 månaderna, och därefter var 12:e vecka tills sjukdomsprogression eller andra kriterier uppfylldes. Bedömningarna gjordes av en blindad, oberoende central granskning.

Total överlevnad definierades som tiden från randomisering till död av vilken orsak som helst. Total respons (OR) definierades som andelen patienter som uppnådde en komplett eller partiell respons enligt RECIST, version 1.1, av en blindad, oberoende central granskning baserat på radiologiska undersökningar. Varaktighet av responsen definierades som tiden från första dokumenterade respons (komplett eller partiell) till sjukdomsprogression eller död.

Säkerheten bedömdes genom övervakning och registrering av biverkningar (inklusive allvarliga biverkningar) och biverkningar av särskilt intresse som tidigare har associerats med enfortumab vedotin och pembrolizumab. Biverkningar graderades enligt National Cancer Institute Common Terminology Criteria for Adverse Events, version 4.03.

Baslinjekarakteristika

Medianåldern för de inkluderade patienterna (ITT populationen) var 69 år (intervall: 22 till 91 år) och 77 procent var män. Patienterna hade en funktionsstatus (ECOG¹) på 0 (49,5 %), 1 (47,4 %) eller 2 (2,9%) vid baslinjen. Nittiofem procent av patienterna hade metastaserad sjukdom och fem procent hade lokalt avancerad sjukdom. Sjuttiotvå procent av patienterna hade visceral metastaser inklusive 22 procent med levermetastaser. Åttiofem procent av patienterna hade en histologi med urotelialt karcinom, tolv procent hade urotelialt karcinom i kombination

¹ ECOG är en förkortning för Eastern Cooperative Oncology Group vilket anger en patients funktionsstatus på en skala 0 till 5, där 0 står för full aktivitet och 5 för död.

med en annan cellhistologi och cirka tre procent hade andra/okända histologiska varianter. Femtiofyra procent av patienterna var lämpliga för cisplatin behandling och 46 procent var icke lämpliga för cisplatin behandling (tabell 2).

Tabell 2 Patientkaraktäristika för ITT populationen i EV-302

Karakteristika	EV+P N = 442	Plat+gem+/-ave N = 444
Ålder		
Medianålder i år (min-max)	69 (37-87)	69 (22-91)
Kön – antal (%)		
Män	344 (77,8)	336 (75,7)
Kvinnor (%)	98 (22,2)	108 (24,3)
ECOG status – antal (%)		
0	223 (50,5)	215 (48,4)
1	204 (46,2)	216 (48,6)
2	15 (3,4)	11 (2,5)
Data saknas	0	2 (0,5)
Sjukdomsstatus – antal (%)		
Lokalt avancerad (Ia)	21 (4,8)	24 (5,4)
Metastaserad (mUC)	421 (95,2)	420 (94,6)
Cisplatin lämplighet – antal (%)		
Cisplatin lämpade	240 (54,3)	242 (54,5)
Cisplatin icke-lämpade	202 (45,7)	202 (45,5)

Resultat

I tabell 3 sammanfattas effektresultaten för ”intention-to-treat” (ITT)-populationen, det vill säga alla de 886 patienter som randomiserats vid databrytpunkten 8 augusti 2024. Median-uppföljningstiden var vid tillfället 29,1 månader.

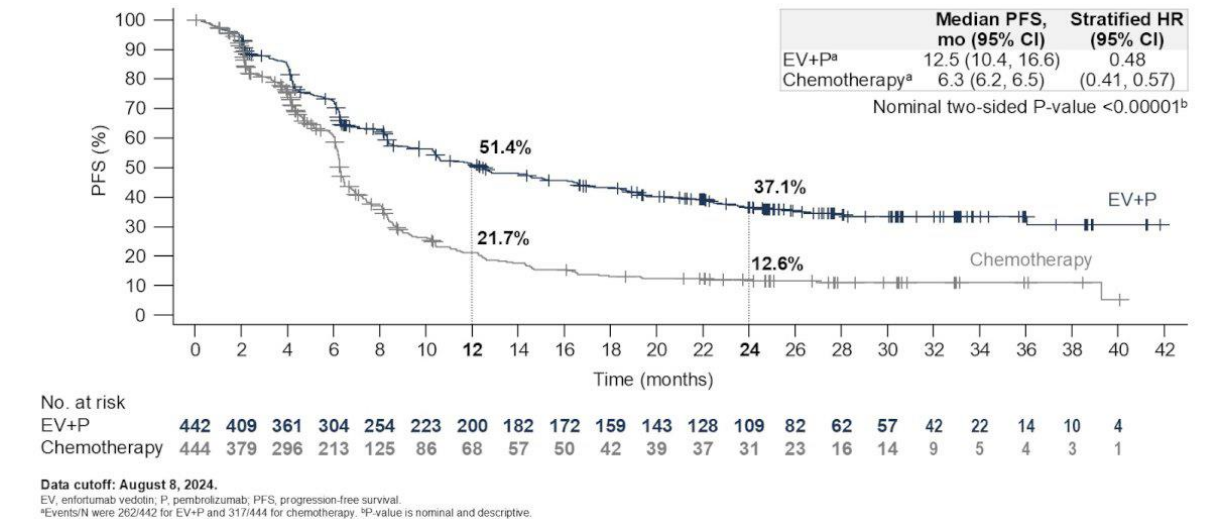
Tabell 3. Effektresultat från EV-302

Utfallsmått	EV+P N = 442	Plat+gem+/-ave N = 444
Progressionsfri överlevnad (PFS)		
Antal (%) patienter med händelser	262 (59,3)	317 (71,4)
Medianvärde i månader (95 % KI)	12,5 (10,4 -16,6)	6,3 (6,2 - 6,5)
Hasardkvot (95 % KI)	0,481 (0,407 - 0,570)	
p-värde	< 0,00001	
Total Överlevnad (OS)		
Antal (%) patienter med händelser	203 (45,9)	297 (66,9)
Medianvärde i månader (95 % KI)	33,8 (26,1- 39,3)	15,9(13,6 – 18,3)
Hasardkvot (95 % KI)	0,513 (0,428 - 0,614)	
p-värde	< 0,00001	
Objektiv responsfrekvens (ORR)		
ORR (%) (95 % KI)	67,5 (62,9- 71,9)	44,2 (39,5 – 49,0)
Komplett responsfrekvens (CR) (%)	30,4	14,5
Partiell responsfrekvens (PR) (%)	37,1	29,7
Stabil sjukdom (SD) (%)	19,0	33,8
Varaktighet av respons för dem som svarat		
Medianvärde i månader (95 % KI)	23,3 (17,8- IU)	7,0 (6,2 – 9,0)

KI: Konfidensintervall, IU=icke uppmätt

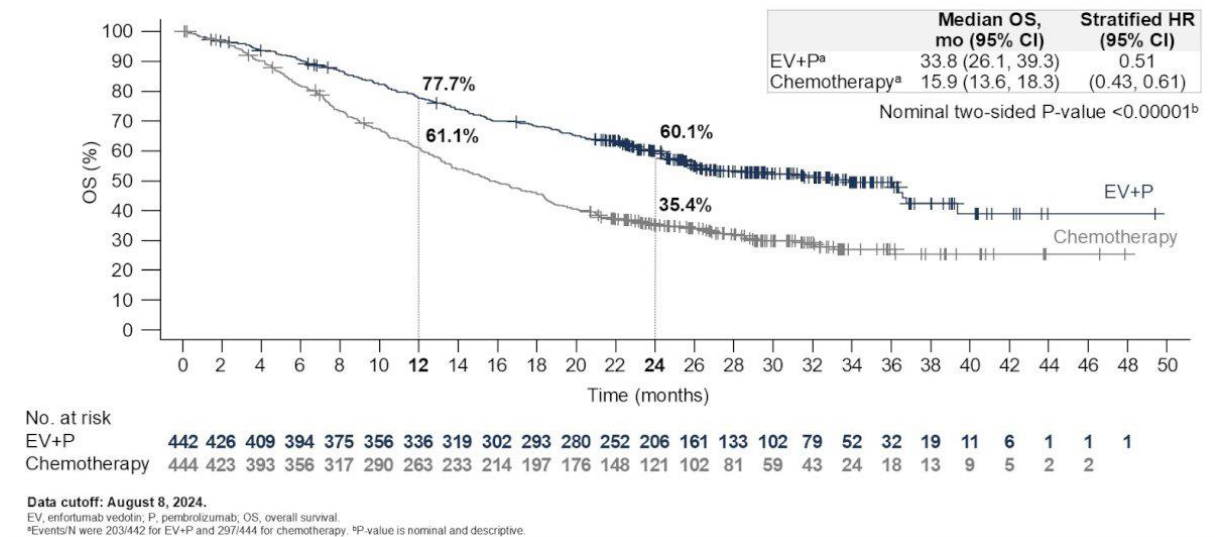
De primära effektmåtten i studien var progressionsfri överlevnad och total överlevnad, medan sekundära effektmått inkluderade total respons. Median progressionsfri överlevnad var 12,5 månader i EV+P-gruppen jämfört med 6,3 månader i kemoterapigruppen, hasardkvot (HR) för sjukdomsprogression eller död, var 0,48 (95% KI, 0,41-0,57) (figur 2).

Figur 2 Kaplan-Meier kurva för PFS



Median total överlevnad var 33,8 månader i EV+P-gruppen jämfört med 15,9 månader i kemoterapigruppen (HR för död 0,51, 95% KI 0,43-0,61) (figur 3).

Figur 3 Kaplan-Meier kurva för OS



Den totala objektiva responsen (ORR) var högre i EV+P-gruppen (67,5%) jämfört med kemoterapigruppen (44,2%). En komplett respons observerades hos 30,4 procent av patienterna i EV+P-gruppen jämfört med 14,5 procent i kemoterapigruppen. Mediantiden för respons var 23,3 månader (95% KI, 17,8-icke uppnått [IU]) för EV+P och 7,0 månader (95% KI, 6,2-9,0) för kemoterapigruppen. Median varaktighet av komplett respons uppnåddes inte för EV+P och var 15,2 månader (95% KI, 10,3- IU) för kemoterapigruppen.

Biverkningar

Baserat på data från den första databrytpunkten (augusti 2023) inträffade behandlingsrelaterade biverkningar av grad 3 eller högre hos 55,9 procent av patienterna i EV+P-gruppen och hos 69,5 procent i kemoterapigruppen. De vanligaste biverkningarna i EV+P-gruppen vid första data brytpunkten var perifer sensorisk neuropati (50%), klåda (40%) och alopeci (33%), medan de vanligaste biverkningarna i kemoterapigruppen var anemi (57%), neutropeni (42%) och illamående (39%). Liknande siffror rapporterades även vid den senare databrytpunkten (augusti 2024). Säkerhetsprofilen för kombinationen av EV+P överensstämde med tidigare studier på dessa två behandlingar i monoterapi, utan några nya säkerhetssignaler identifierade

6.2 Övrigt underlag för skattning av relativ effekt

I brist på direkta jämförande studier mellan EV+P och gemcitabin+cisplatin+nivolumab (gem+cis+nivo) har företaget kommit in med en indirekt jämförelse baserat på studierna EV-302 [7] och CheckMate 901 [8]. Nedan beskrivs CheckMate 901-studien i korthet.

CheckMate 901

CheckMate 901 [8] är en internationell, öppen, randomiserad fas III-studie som syftar till att utvärdera effekten och säkerheten av nivolumab i kombination med gemcitabin-cisplatin jämfört med enbart gemcitabin-cisplatin (gem+cis) hos patienter med tidigare obehandlad, icke-resektabel eller metastaserad urotelial cancer.

Metod

Patienterna i CheckMate 901 var minst 18 år gamla och hade en histologiskt bekräftad diagnos av icke-resektabel eller metastaserad urotelial cancer som involverade njurbäckenet, urinledaren, urinblåsan eller urinröret. Det var också nödvändigt att patienterna hade mätbar sjukdom enligt RECIST, version 1.1. Vidare krävdes att patienterna hade en ECOG-funktionsstatus skattning på 0 eller 1. Tidigare systemisk kemoterapi för icke-resektabel eller metastaserad urotelial cancer var inte tillåten, men tidigare intravesikal behandling var tillåten om den hade avslutats minst fyra veckor före studiestart. Dessutom var tidigare neoadjuvant terapi, strålbehandling eller adjuvant platinumbaserad kemoterapi tillåten, förutsatt att återfall inträffade minst tolv månader efter avslutad behandling.

Patienterna i gem+cis+nivo-kombinationsgruppen fick nivolumab intravenöst (360 mg) tillsammans med gemcitabin-cisplatin var tredje vecka i upp till sex cykler, följt av nivolumab (480 mg) var fjärde vecka i upp till två år. Patienterna i kontrollgruppen fick enbart gemcitabin-cisplatin var tredje vecka i upp till sex cykler. Av patienterna i kontrollgruppen fick 14 procent efterföljande underhållsbehandling med avelumab eller pembrolizumab jämfört med två procent i nivolumab-kombinationsgruppen, dessa patienter censurerades dock i den finala analysen.

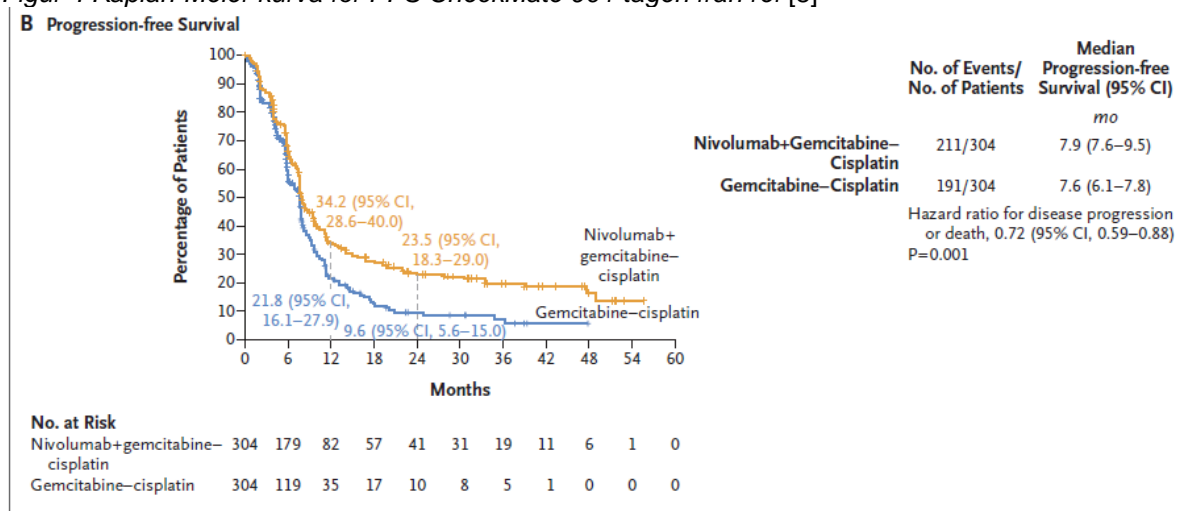
De primära effektmåtten var OS och PFS, medan objektiv respons och säkerhet var explorativa utfall. Detaljerad baslinjekarakteristika för de inkluderade patienterna i CheckMate 901 finns beskrivna i bilaga 2.

Resultat

Studien inkluderade 608 patienter som randomiserades till att antingen få gem+cis+nivo eller enbart gem+cis. En detaljerad sammanfattning av resultaten finns i bilaga 3.

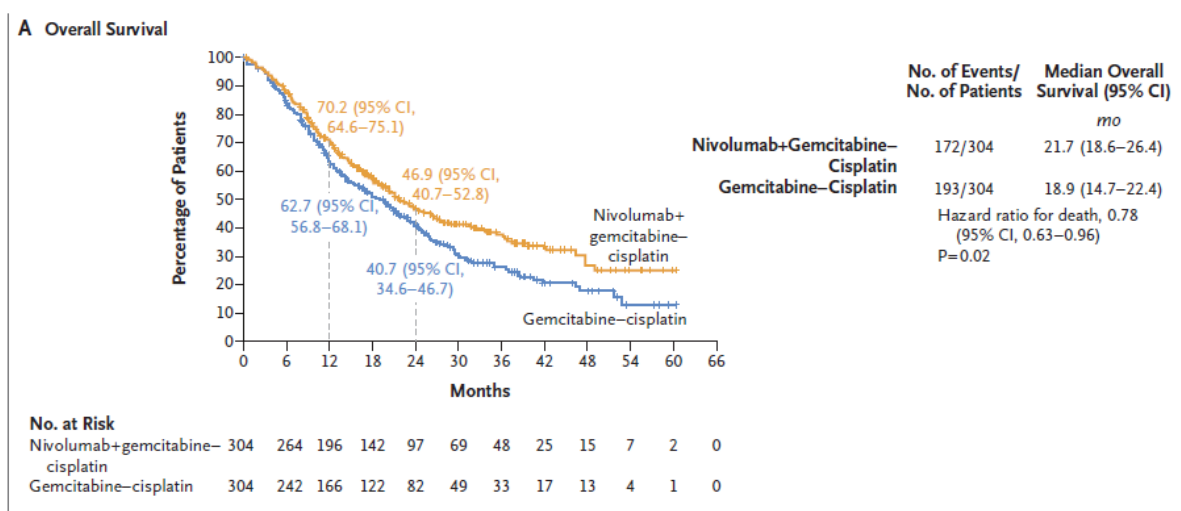
Det primära effektmåttet, PFS, var signifikant längre i gem+cis+nivo-kombinationsgruppen jämfört med gem+cis-gruppen (HR för progression eller död, 0,72; 95% KI 0,59-0,88). Median PFS var 7,9 månader i gem+cis+nivo-kombinationsgruppen jämfört med 7,6 månader i gem+cis-gruppen (figur 4).

Figur 4 Kaplan-Meier kurva för PFS CheckMate 901 tagen från ref [8]



Vid en medianuppföljning på 33,6 månader var även den totala överlevnaden signifikant längre i gem+cis+nivo-kombinationsgruppen jämfört med gem+cis-gruppen (HR för död, 0,78; 95% KI 0,63-0,96). Medianöverlevnaden var 21,7 månader i gem+cis+nivo-kombinationsgruppen jämfört med 18,9 månader i gem+cis-gruppen.

Figur 5 Kaplan-Meier kurva för OS CheckMate 901 tagen från ref [8]



Den totala objektiva responsen (ORR) var högre i gem+cis+nivo-kombinationsgruppen (57,6%) jämfört med gem+cis-gruppen (43,1%). En komplett respons observerades hos 21,7 procent av patienterna i gem+cis+nivo-kombinationsgruppen jämfört med 11,8 procent i gem+cis-gruppen. Medianresponsen var 9,5 månader (95% KI, 7,6-15,1) i gem+cis+nivo-kombinationsgruppen och 7,3 månader (95% KI, 5,7-8,9) för gem+cis-gruppen. Medianvaraktigheten för komplett respons var 37,1 månader i gem+cis+nivo-kombinationsgruppen (95% KI, 18,1- IU) jämfört med 13,2 månader (95% KI, 7,3-18,4) i gem+cis-gruppen.

Behandlingsrelaterade biverkningar av grad 3 eller högre inträffade hos 61,8 procent av patienterna i gem+cis+nivo-kombinationsgruppen och hos 51,7 procent i gem+cis-gruppen. De vanligaste biverkningarna inkluderade anemi, illamående och neutropeni.

Företagets indirekta jämförelse

Företaget har skickat in en indirekt jämförelse mellan de cisplatin-lämpade patienterna från EV-302 (n=478) och CheckMate 901-studien.

Metod

Företaget har valt att använda Bucher-metoden för sin indirekta jämförelse. Bucher-metoden antar att de ingående studierna är jämförbara med avseende på studiedesign, effektmått, patientpopulation och effektmodifierare. Data för jämförelsen hämtades från databrytpunkten 8 augusti 2024 för EV-302 och publicerade data från Checkmate 901.

Buchermetoden bygger på att data kombineras från två separata studier som delar en gemensam behandling/komparator för att jämföra effekterna av de två icke-gemensamma behandlingarna. Metoden innebär att skillnaden mellan effektmåtten för de två olika behandlingarna beräknas och adderar för att få fram en justerad jämförelse.

Baslinjekarakteristika

Företaget anser att studierna är tillräckligt lika för en meningsfull indirekt jämförelse, men lyfter fram att det är sannolikt är en konservativ uppskattning, eftersom patientkarakteristika indikerar att patienterna från EV-302 hade en sämre prognos än de som ingick i Checkmate 901. I EV-302-studien hade fler patienter metastaserande sjukdom (EV+P: [---]%; gem+cis: [---]%) jämfört med CheckMate-901-populationen (gem+cis+nivo: 85,9%; gem+cis: 88,5%). Vidare lyfter företaget fram att tio procent av patienterna i jämförelsearmen av CheckMate 901 fick avelumab, medan [---] procent av patienterna i jämförelsearmen av EV-302 (cisplatinberättigade) fick avelumab. Baslinjekarakteristika för patientpopulationerna i den indirekta jämförelsen sammanfattas i tabell 4.

Tabell 4. Patientkarakteristika för de inkluderade patientpopulationerna i företagets indirekta jämförelse

Karakteristika	EV-302 (Cisplatin lämpade#)		Checkmate 901	
	Padcev+ Keytruda (N = 244)	gemcitabin+ cisplatin (N = 234)	Nivolumab + gemcitabin+ cisplatin (N=304)	gemcitabin+ cisplatin (N=304)
Ålder				
Medianålder i år (min-max)	[-----]	[-----]	65 (32-86)	65 (35-85)
Kön – antal (%)				
Män	[---]	[---]	77,6	77,0
Kvinnor (%)	[---]	[---]	22,4	23
ECOG status – antal (%)				
0	[-----]	[-----]	162 (53,3)	162 (53,3)
1	[-----]	[-----]	140 (46,1)	142 (46,7)
2	[-----]	[-----]	2 (0,7)	0
Data saknas	[---]	[---]	0	0
Tumörtyp* antal (%)				
Urinblåsa	[-----]	[-----]	235 (77,3)	219 (72,0)
Njurbäcken	[-----]	[-----]	33 (10,9)	44 (14,4)
Övrigt	[-----]	[-----]	36 (11,8)	41(13,5)
Sjukdomsstatus – antal (%)				
Lokalt avancerad (Ia)	[-----]	[-----]	41 (13,5)	33 (10,9)
Metastaserad (mUC)	[-----]	[-----]	261 (85,9)	269 (88,5)
Data saknas	-	-	2 (0,7)	2 (0,7)
PDL1-uttryck (%)				
>1%	-	-	111 (36,5)	110 (36,2)
<1%	-	-	195 (63,5)	194 (63,8)
≥10%	[-----]	[-----]	-	-
<10%	[-----]	[-----]	-	-
Levermetastaser - antal (%)				
Ja	[-----]	[-----]	64 (21,1)	64 (21,1)
Nej	[-----]	[-----]	240 (78,9)	240 (78,9)

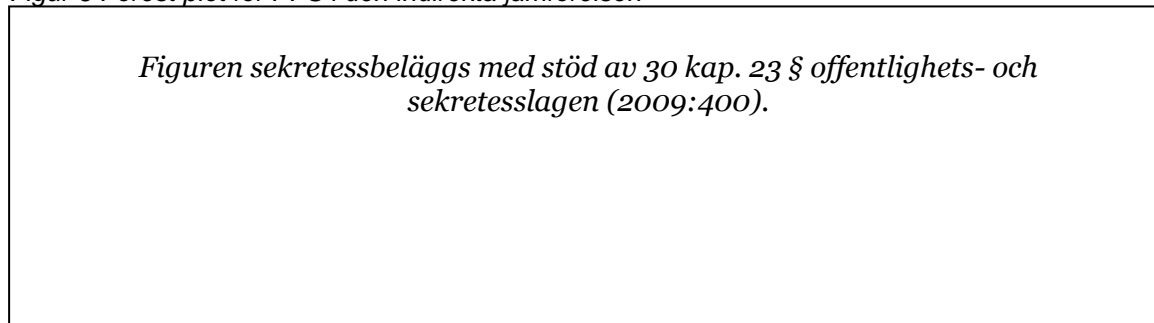
* Tumörtyperna (urinblåsa, njurbäcken och andra) har harmoniserats baserat på CheckMate-901, vilket innebär att i EV+P- och cisplatin+gemcitabin-armen inkluderar tumör i urinröret, urinblåsan och urinledaren i njurbäckenet

#Baserat på den uppdaterade klassificering i EV302 [7]

Resultat

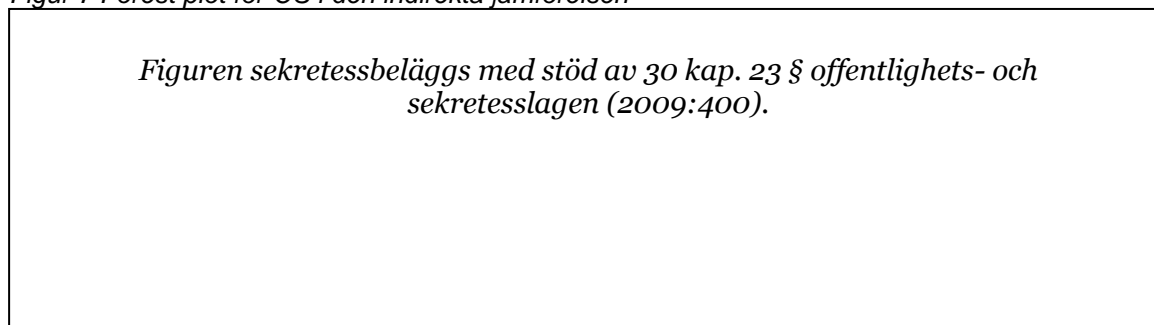
Den indirekta Bucher-jämförelsen visade en statistiskt signifikant längre PFS för EV+P (cisplatin-lämpade) jämfört med gem+cis+nivo med en HR på [-----] (95 % KI: [-----]). Figur 6 visar forest plot för progressionsfri överlevnad.

Figur 6 Forest plot för PFS i den indirekta jämförelsen



Även OS var statistiskt signifikant längre för EV+P (cisplatin-lämpade) jämfört med gem+cis+nivo med en HR på [-----] (95 % KI: [-----]). Figur 7 visar forest plot för total överlevnad.

Figur 7 Forest plot för OS i den indirekta jämförelsen



TLV:s diskussion

Effekten av enfortumab vedotin i kombination med pembrolizumab har utvärderats i en global, öppen, randomiserad fas III-studie (EV-302 [NCT04223856]) [7] som syftar till att jämföra effekten och säkerheten av EV+P med plat+gem +/-ave hos patienter med tidigare obehandlad lokalt avancerad eller metastaserad urotelial cancer (la/mUC). Primära effektmått var progressionsfri överlevnad och total överlevnad. Interims analysen av EV-302 från augusti 2023 ligger till grund för EMAs godkännande, men i sitt underlag till TLV har företaget kommit in med data från ett senare datauttag från EV-302 (augusti 2024). EV-302 uppnådde sitt primära syfte genom att visa statistiskt signifikant ökad progressionsfri överlevnad (HR, 0,48, 95% KI, 0,41-0,57), samt total överlevnad (HR 0,51, 95% KI 0,43-0,61) i EV+P gruppen. I EV302 var den totala objektiva responsen i hela EV+P-gruppen 67,5 procent jämfört med 44,2 procent i kemoterapigruppen, med komplett respons hos 30,4 procent av patienterna i EV+P-gruppen jämfört med 14,5 procent i kemoterapigruppen.

EV-302 visar en statistiskt signifikant behandlingsfördel för patienter som fått EV+P jämfört med plat+gem +/-ave, både med avseende på OS, PFS och ORR. Säkerhetsprofilen för EV+P

är i linje med de kända säkerhetsprofilerna för EV monoterapi och P monoterapi. Behandlingsfördelen för EV framför kemoterapi bedöms vara kliniskt relevant av TLVs kliniska expert.

Patienter som utvecklar stabil sjukdom eller respons på plat+gem rekommenderas i det svenska nationella vårdprogrammet underhållsbehandling med avelumab (ave), baserat på fas III-studien JAVELIN Bladder 100 [12], som visat effektfördel för plat+gem+ave jämfört med bara plat+gem.

I EV-302 har 30 procent av patienterna i ITT populationen fått underhållsbehandling med avelumab [7]. Enligt utlåtande från TLV:s kliniska expert uppnår 80 procent av patienterna minst stabil sjukdom och är därmed lämpade för underhållsbehandling med immunoterapi. Detta styrks av studier som visar att cirka 20 procent progredierar efter behandling med plat+gem [13] [14]. TLV:s expert bekräftar att en andel av patienterna som uppnår minst stabil sjukdom inte kommer att behandlas med immunoterapi på grund av kontraindikationer. Baserat på detta anser experten att cirka 50 procent av patienterna i Sverige ges underhållsbehandling med avelumab. Scenarioberäkningar som företaget skickat in med varierande behandlingstid (-----) månader baserade på svenska försäljningsdata indikerar att mellan --] och --] procent av patienterna ges underhållsbehandling med avelumab (bilaga 1). Företaget hänvisar även till retrospektiva studier med data från klinisk praxis (real world data, RWD) där mellan 13 och 37 procent av patienterna har fått understödande behandling.

I CADTH:s utvärdering av EV+P [15] nämns följande ”Båda kliniska experterna angav att, i den kanadensiska kontexten bedöms 50-60 procent av patienterna som får kombinationsbehandling med kemoterapi vara potentiellt berättigade till avelumab, men RWD visar att endast cirka 30 procent av patienterna som behandlas med förstahands platinabaserad kemoterapi faktiskt får avelumab underhållsbehandling.” Därför bedömdes de rapporterade 30 procent av patienterna som fick avelumab i EV-302 sannolikt nära den kanadensiska kliniska praktiken.

TLV bedömer att proportionen av patienter som fått understödsbehandling med avelumab skulle kunna vara lägre i EV-302 än förväntat under svenska kliniska förhållanden och att den kliniska effekten i jämförelsearmen därmed kan vara något underskattad.

I brist på direkt jämförande studier mellan EV+P och gem+cis+nivo har företaget skickat in en indirekt Bucher-analys som jämför subgruppen av cisplatin-lämpade patienter från EV-302 och CheckMate 901 (som ligger till grund för gem+cis+nivo rekommendationen). Den indirekta jämförelsen visar statistiskt signifikant effektfördel för EV+P både med avseende på progressionsfri överlevnad (HR [----], 95 % KI: [-----]) och total överlevnad ([----], 95 % KI: [-----]). Företagets Bucher analys stöds av en redan publicerad NMA som också jämför den cisplatin-lämpade populationen i EV-302 med CheckMate 901 och redovisar HR 0,67 (95 % KI: 0,49-0,92) för PFS och 0,68 (95 % KI: 0,47-0,99) för total överlevnad [16]. Företaget har inte inkommit med en indirekt jämförelse avseende respons. En naiv jämförelse av respons är förenad med mycket stor osäkerhet, eftersom utvärderingen av ORR skett inom ramen av två olika studieprotokoll, samt eftersom EV302 inkluderar samtliga platinumlämpade patienter och CheckMate 901 endast cisplatin-lämpade.

Företagets indirekta jämförelse består av en Bucher-analys, en analysmetod som antar att de inkluderade studierna är jämförbara med avseende på studiedesign, effektmått, patientpopulation och effektmöjliggörare. Företaget lyfter dock fram att i EV-302-studien hade fler patienter metastaserad sjukdom jämfört med CheckMate-901-populationen. Denna skillnad i baslinjekaraktäristika bedömer TLV ha en mindre effekt på den relativa effekten, eftersom skillnaderna proportionerligt är mycket små.

Företaget lyfter även fram att av patienterna i jämförelsearmen i CheckMate 901 fick endast 10,5 procent avelumab som underhållsbehandling medan [----] procent av de cisplatin-lämpade patienterna i jämförelsearmen av EV-302 fick avelumab och att detta kan ha bidragit till att överskatta den relativa effekten av nivolumab. TLV anser liksom företaget att den relativa

effekten av nivo+gem+cis jämfört med standardbehandling med kemoterapi kan vara överskattad då patienter i jämförelsearmen som fått underhållsbehandling har blivit censurerade i den slutgiltiga analysen av CheckMate 901 [8]. TLV bedömer därför att effektskillnaden i den indirekta jämförelsen mellan EV+P och nivo+gem+cis kan vara underskattad. Sammantaget bedömer TLV att företagets indirekta jämförelse visar på en effektfördel för patienter som får EV+P jämfört med gem+cis+nivo, trots de osäkerheter som indirekta studier medför.

TLV:s bedömning:

TLV bedömer, i linje med EMAs bedömning, att fas III-studien EV-302 visar en statistiskt signifikant behandlingsfördel för patienter som fått enfortumab vedotin + pembrolizumab jämfört med gemcitabin+cisplatin/karboplatin+/-avelumab. Säkerhetsprofilen för enfortumab vedotin i kombination med pembrolizumab är samstämmig med de kända säkerhetsprofilerna för enfortumab vedotin och pembrolizumab i monoterapi.

I brist på direkta studier mellan EV+P och gem+cis+nivo har företaget skickat in en indirekt Bucher-analys som jämför de cipsplatin-lämpade patienterna från EV-302 och resultaten från studien CheckMate 901, som ligger till grund för gem+cis+nivo rekommendationen. Indirekta jämförelser uppnår aldrig samma evidensgrad som en välgjord RCT. Företagets underlag består dock av en förankrad indirekt jämförelse (Bucher) som uppnått statistisk signifikans, och stöds av en redan publicerad NMA. TLV bedömer därför att den indirekta jämförelsen visar på en effektfördel för patienter som får EV+P jämfört med gem+cis+nivo.

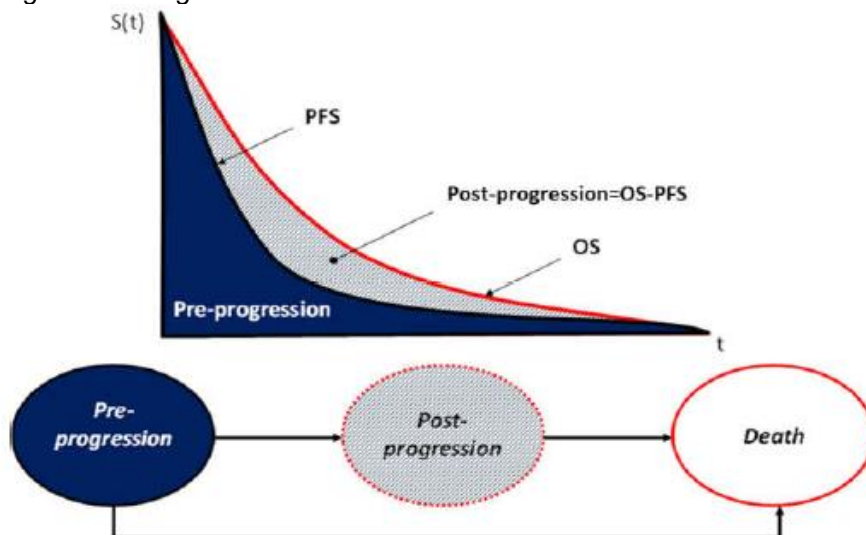
7 Hälsoekonomi

7.1 Beskrivning av hälsoekonomisk analys

Behandling med Padcev i kombination med Keytruda (**Padcev + Keytruda**) jämförs med två olika behandlingsalternativ. Det första jämförelsealternativet är platinumbaserad kemoterapi i kombination med gemcitabin följt av underhållsbehandling med Bavencio (avelumab) för patienter som uppnår minst stabil sjukdom (**Plat + Gem +/- Bavencio**). Det andra jämförelsealternativet är gemcitabin i kombination med cisplatin och Opdivo (nivolumab) följt av underhållsbehandling med Opdivo (**Gem + Cis + Opdivo**).

Företaget utgår från att effekten av Padcev + Keytruda är bättre än respektive jämförelsealternativ och redovisar därför två kostnadsnyttoanalyser. Modellerna har samma struktur i båda analyserna. Det är Partitioned Survival-Modeller (PSM) med tre hälsotillstånd; progressionsfri sjukdom, progredierad sjukdom och död (se Figur 8). Patienterna startar i det progressionsfria tillståndet och kan sedan stanna kvar i samma hälsotillstånd eller förflyttas till progredierade tillståndet eller dö. Patientkaraktäristika vid behandlingsstart hämtas från EV-302. Medelåldern i jämförelsen mot Plat + Gem +/- Bavencio är [--] år (ITT) och [--] år (cisplatin-lämpade) i jämförelsen med Gem + Cis + Opdivo. Modellernas tidshorisont är 30 år vilket överstiger tiden det finns studiedata för, och därför extrapoleras observerade KM-data. Kostnader och effekt diskonteras med tre procent årligen.

Figur 8. Företagets modellstruktur



Abbreviations: OS, overall survival; PFS, progression-free survival; $S(t)$, survival time

TLV:s diskussion

Medelåldrarna från EV-302 som tillämpas i analyserna är inte helt representativa för Sverige. Medianåldern är för samtliga urotelial cancerdiagnoser i Sverige är 76 år [17]. Företagets antagna startåldrar ([--] och [--] år) är därför en underskattning i förhållande till hela populationen. Mot bakgrund av detta anser TLV att det är rimligt att höja startåldern. Patientpopulationen för den aktuella indikationen behöver dock inte vara i exakt samma ålder som det bredare terapiområdet. Känslighetsanalyserna innehåller därför även ett scenario som baseras på studieåldern eftersom värdena TLV justerar till fortfarande är osäkra.

TLV:s bedömning: Modellstrukturen är etablerad och förekommer ofta inom terapiområdet cancer. TLV bedömer att det är en adekvat tidshorisont som fångar relevanta kostnader och effekter.

Medelåldrarna från EV-302 anser TLV inte vara representativa för Sverige. Patienterna som skulle vara aktuella för Padcev + Keytruda är sannolikt lite äldre. Mot bakgrund av detta bedömer TLV att det är rimligt att höja startåldern från [--] respektive [--] år till 73 respektive 70 år i analysen.

7.2 Effektmått

7.2.1 Klinisk effekt

Företagets valda effektmått i analyserna är progressionsfri överlevnad (PFS) och total överlevnad (OS). Kliniska effektdata för den första analysen mellan Padcev + Keytruda och Plat + Gem +/- Bavencio har hämtats från den direkt jämförande studien EV-302.² Patientpopulationen som används i första analysen är ITT-populationen. Den andra jämförelsen baseras på data från cisplatin-läpade-kohorten i EV-302 för Padcev + Keytruda och publicerade data från CheckMate 901 för Gem + Cis + Opdivo.

Företaget har extrapolerat observerade KM-data med parametriska fördelningar för PFS och OS. De motiverar sina val utifrån statistik och visuell passform samt en klinisk bedömning av experter verksamma inom la/mUC. Generaliserad-gammafördelning används för att extrapolera PFS för Padcev + Keytruda i jämförelsen mot Plat + Gem +/- Bavencio. Log-logistiskfördelning används för att extrapolera PFS i jämförelsearmen. Denna fördelning tillämpas även för att extrapolera OS i båda armarna.

Företaget använder samma fördelning för PFS för att extrapolera Padcev + Keytruda-armen i jämförelsen mot Gem + Cis + Opdivo. Log-normalfördelning tillämpas dock för att extrapolera OS i denna jämförelse. De har extrapolerat jämförelsearmen i denna analys med konstanta hasardkvoter från Bucher-analysen (se avsnitt 6.2). Hasardkvoten för PFS uppgår till [-----] och hasardkvoten för OS uppgår till [-----].

Mortalitetsrisken i Padcev + Keytruda-armen antas vara lägre under hela tidshorisonten i båda jämförelserna. Företaget har anfört att tumörresponsdata för Padcev + Keytruda indikerar en kvarstående effekt på OS under hela tidshorisonten. De har även lyft fram att data från studien EV-103, som har en längre uppföljningstid än EV-302, talar för deras extrapoleringar och en bestående effekt efter avslutad behandling. PFS och OS var 38 procent respektive 42 procent vid femårsuppföljningen [18]. Företaget har till sist hänvisat till ett utlåtande från TLV:s expert som anger att det är tänkbart att Padcev + Keytruda-armen skulle ha en lägre risk att avlida under hela tidshorisonten.

Företagets antaganden för PFS och OS i jämförelsen mellan Padcev + Keytruda och Plat + Gem +/- Bavencio visas i Figur 9 och 10. Motsvarande antaganden för PFS och OS i jämförelsen mot Gem + Cis + Opdivo visas sedan i Figur 10 och 11.

² Databrytpunkt är 2024-08-08.

Figur 9. OS i företagens grundscenario där Padcev + Keytruda jämförs med Plat + Gem +/- Bavencio

Figuren sekretessbeläggs med stöd av 30 kap. 23 § offentlighets- och sekretesslagen (2009:400).

Figur 10. PFS i företagens grundscenario där Padcev + Keytruda jämförs med Plat + Gem +/- Bavencio

Figuren sekretessbeläggs med stöd av 30 kap. 23 § offentlighets- och sekretesslagen (2009:400).

Figur 11. OS i företagens grundscenario där Padcev + Keytruda jämförs med Gem + Cis + Opdivo

Figuren sekretessbeläggs med stöd av 30 kap. 23 § offentlighets- och sekretesslagen (2009:400).

Figur 12. PFS i företagets grundscenario där Padcev + Keytruda jämförs med Gem + Cis + Opdivo.

Figuren sekretessbeläggs med stöd av 30 kap. 23 § offentlighets- och sekretesslagen (2009:400).

TLV:s diskussion

OS i jämförelsen mellan Padcev + Keytruda och Plat + Gem +/- Bavencio

Log-logistiskfördelning som används för att extrapolera OS för Padcev + Keytruda-armen anser TLV vara passande till KM-data och tillämpas därför även i TLV:s analys. Företaget antar dock att risken för att avlida är lägre för Padcev + Keytruda-armen jämfört med Plat + Gem +/- Bavencio under hela tidshorisonten vilket TLV anser vara osäkert. Det finns en risk att effektfördelen för Padcev + Keytruda överskattas till följd av detta.

Företaget lyfter fram att det var 30 procent i Padcev + Keytruda-armen som uppnådde komplett tumörrespons och för dessa 30 procent var sannolikheten att vara i komplett remission (*Duration of Complete Response, DOCR*) 74 procent vid 24 månader, vilket enligt företaget kan ses som ett tecken på att effekten på OS är bestående [10]. TLV noterar att data i denna post-hoc-analys är omogen med en stor andel censurerade patienter. Det finns inte heller beskrivet varför dessa censurerats eftersom DOCR inte var ett fördefinierat utfallsmått i EV-302. TLV betraktar därmed resultatet som osäkert och bedömer att analysen inte ger tillräckligt stöd för att kunna anta en OS-fördel över hela tidshorisonten.

Kliniska effektdata från EV-103 lyfts även fram för att styrka antagandet om en bestående effekt avseende OS med Padcev + Keytruda. Denna studie har en uppföljningstid på fem år vilket är längre än EV-302. Företaget och TLV har dock antagit samma femårsöverlevnad i sina analyser (31 procent). Det är således svårt att använda data från EV-103 för att motivera den ena extrapoleringen framför den andra. Resultaten från EV-103 ska även tolkas med försiktighet eftersom det är en fas 1/2b studie med litet urval för aktuella data (n = 45).

Företaget framhäver till sist ett utlåtande från TLV:s expert om att det är tänkbart att risken för att avlida är lägre i Padcev + Keytruda-armen under hela tidshorisonten. Kliniska experten har dock motiverat det med att en del patienter med bra respons skulle kunna opereras och därmed uppnå bot. Företaget och TLV noterar att detta inte är i linje med vad som analyserats i studien. Kirurgi har inte erbjudits som efterföljande behandling i EV-302. Med anledning av att den nämnda behandlingsstrategin inte har studerats, och därför inte heller har utvärderats, anser TLV att uttalandet inte ger stöd för att anta en lägre mortalitetsrisk under hela tidshorisonten.

Mot bakgrund av osäkerheter avseende den långsiktiga effekten på OS begränsar TLV effektfördelen i Padcev + Keytruda-armen. Risken att avlida i Padcev + Keytruda-armen antas närma sig den för jämförelsearmen efter 60 månader och antas vara samma mellan armarna efter 90 månader. Patienterna har efter 60 månader i stor utsträckning avslutat behandling med Padcev + Keytruda och få är fortfarande progressionsfria. TLV anser därför att det är osannolikt att det skulle vara en betydande skillnad i risk att avlida efter 90 månader.

Log-logistiskfördelning uppvisar en bra statistisk och visuell passform till KM-estimaterna för Plat + Gem +/- Bavencio-armen. TLV:s kliniska expert menar att OS för jämförelsearmen befinner sig inom ett rimligt spann vid 24, 60 och 120 månader. Företaget har antagit att 30 procent får Bavencio, vilket är i linje med EV-302. TLV:s kliniska expert har dock framfört att en större andel än så får Bavencio i klinisk praxis. Det är enligt experten cirka 80 procent av patienterna som är lämpliga för underhållsbehandling med Bavencio men på grund av kontra-indikationer är andelen som får det troligtvis lägre. Det är enligt TLV:s expert rimligt att utgå från att 50 procent av patienterna får Bavencio. En större användning av Bavencio hade med säkerhet förbättrat OS för Plat + Gem +/- Bavencio i EV-302 eftersom det har en dokumenterat bättre effekt än enbart Plat + Gem [12]. Det är dock inte möjligt för TLV att bedöma hur stor effekt en större användning av Bavencio skulle ha på OS för Plat + Gem +/- Bavencio. TLV väljer att inte justera detta vilket diskuteras närmare i avsnitt 7.3. Figur 13 visar OS i TLV:s jämförelse mellan Padcev + Keytruda och Plat + Gem +/- Bavencio.

Figur 13. OS i TLV:s grundscenario där Padcev + Keytruda jämförs med Plat + Gem +/- Bavencio

Figuren sekretessbeläggs med stöd av 30 kap. 23 § offentlighets- och sekretesslagen (2009:400).

PFS i jämförelsen mellan Padcev + Keytruda och Plat + Gem +/- Bavencio

Företagets extrapolering av PFS med generaliserad-gammafördelning för Padcev + Keytruda-armen leder till en stor andel progressionsfria överlevare över lång tid. Platåeffekten tar sin form i slutet av KM-estimaterna när *Patients at risk* är få. Detta betyder att ett fåtal observationer får stor betydelse för hur slutet på KM-kurvan ser ut, vilket introducerar osäkerhet i extrapoleringen av PFS. I företagets grundscenario uppgår PFS efter 10 år till [--] procent, vilket motsvarar 10-årig OS i TLV:s grundscenario. Det är inte troligt att alla patienter som överlever skulle vara progressionsfria vid den tidpunkten. Mot bakgrund av ovanstående väljer TLV en annan fördelning för att extrapolera PFS i sin analys. Log-normalfördelningen, som TLV tillämpar, har liknande passform till KM-data men leder till lägre PFS över tid. Kurvorna för PFS och OS sammanfaller efter cirka 20 år efter TLV:s justering, vilket anses vara rimligare. Det kvarstår en osäkerhet i vilken utsträckning Bavencio används och detta skulle, likt för OS, kunna innebära att PFS för Plat + Gem +/- Bavencio underskattas. TLV väljer dock att inte justera för detta. Figur 14 visar PFS i TLV:s jämförelse mellan Padcev + Keytruda och Plat + Gem +/- Bavencio.

Figur 14. PFS i TLV:s grundscenario där Padcev + Keytruda jämförs med Plat + Gem +/- Bavencio

Figuren sekretessbeläggs med stöd av 30 kap. 23 § offentlighets- och sekretesslagen (2009:400).

OS i jämförelsen mellan Padcev + Keytruda och Gem + Cis + Opdivo

Företaget har valt att extrapolera OS för Padcev + Keytruda-armen med en log-normalfördelning vilket är annorlunda jämfört med den första analysen (där log-logistisk fördelning användes). Log-normalfördelningen har bäst statistisk passform och leder till lite bättre överlevnad för Padcev + Keytruda-armen jämfört med den första jämförelsen. Företagets val anser TLV vara befogat eftersom cisplatin-lämpade-patienter antas vara lite friskare än ITT-populationen. Mortalitetsrisken antas även här vara lägre för Padcev + Keytruda-armen än för jämförelsearmen under hela tidshorisonten. Detta anser TLV dock fortsatt vara osäkert.

Det finns en större osäkerhet avseende OS i jämförelsen mot Gem + Cis + Opdivo att ta höjd för eftersom den relativa effekten baseras på en indirekt jämförelse. Punktskattningen [-----] är mer osäker än den som genereras utifrån en direkt jämförande RCT (vilket är fallet i jämförelsen mot Plat + Gem +/- Bavencio). Både EV-302 och CheckMate 901 är dock randomiserade fas III-studier och därför kunde en Bucher-analys (förankrad indirekt jämförelse) tillämpas. Vidare bedömer TLV att Bucher-analysen eventuellt underskattar den relativa effekten, vilket diskuteras närmare i avsnitt 6.2. Mot bakgrund av ovanstående anser TLV att det inte är motiverat att begränsa effektfördelen ytterligare i jämförelsen mot Gem + Cis + Opdivo, trots att denna baseras på en indirekt jämförelse. TLV begränsar därför även här effektfördelen i Padcev + Keytruda-armen genom att anta att risken för att avlida börjar öka från månad 60 och efter 90 månader antas mortalitetsrisken vara densamma i båda behandlingsarmarna. Detta är i linje med TLV:s antaganden i jämförelsen mot Plat + Gem +/- Bavencio. Figur 15 visar OS i TLV:s jämförelse mellan Padcev + Keytruda och Gem + Cis + Opdivo.

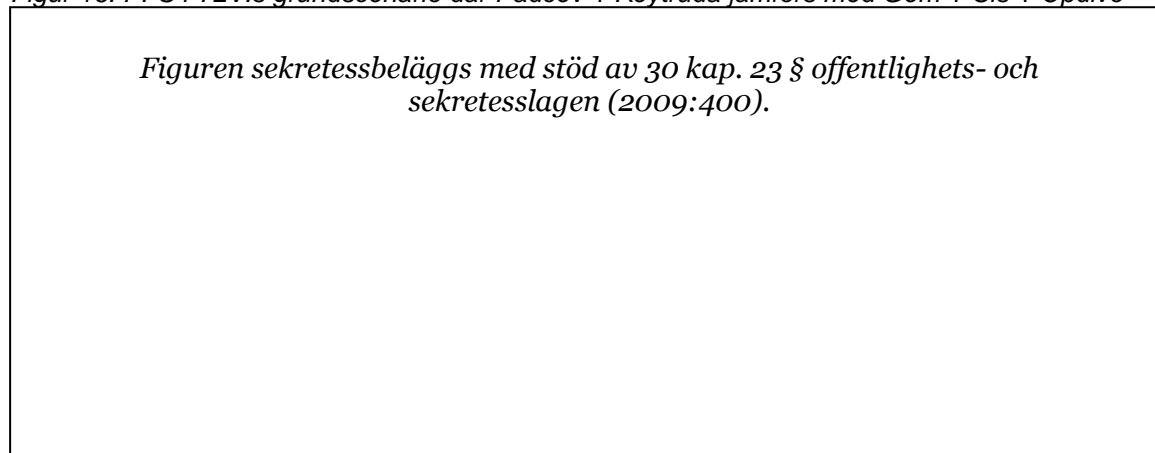
Figur 15. OS i TLV:s grundscenario där Padcev + Keytruda jämförs med Gem + Cis + Opdivo

Figuren sekretessbeläggs med stöd av 30 kap. 23 § offentlighets- och sekretesslagen (2009:400).

PFS i jämförelsen mellan Padcev + Keytruda och Gem + Cis + Opdivo

Precis som i jämförelsen mot Plat + Gem +/- Bavencio bedömer TLV att företagets modellerade PFS möjligen är överskattad, samt att det är osannolikt att PFS och OS skulle sammanfalla så pass tidigt i modellens tidshorisont (efter cirka [-] år). TLV justerar därför till log-normalfördelning för extrapolering av PFS även i denna jämförelse. Figur 16 visar PFS i TLV:s jämförelse mellan Padcev + Keytruda och Gem + Cis + Opdivo.

Figur 16. PFS i TLV:s grundscenario där Padcev + Keytruda jämförs med Gem + Cis + Opdivo



TLV:s bedömning: För OS använder företaget extrapoleringsfördelningar som passar KM-data bra utifrån visuella och statistiska kriterier. TLV bedömer dock att det inte finns tillräckligt med stöd för att TLV ska kunna anta en bestående effektfördel för Padcev + Keytruda långt efter studiens maximala uppföljningstid när nästan samtliga patienter avbrutit sin behandling. TLV begränsar därför effektfördelen i Padcev + Keytruda-armen i båda jämförelserna genom att anta att risken för att avlida börjar öka från månad 60 (fem år) och efter 90 månader (sju och ett halvt år) antas mortalitetsrisken vara densamma i båda behandlingsarmarna.

TLV:s justering av OS medför att även företagets modellering av PFS bör justeras. Detta eftersom det är osannolikt att PFS- och OS-kurvorna skulle sammanfalla så tidigt. Mot bakgrund av detta justerar TLV ner PFS i båda jämförelserna med en log-normalfördelning.

7.2.2 Hälsorelaterad livskvalitet

Den kliniska studien EV-302 fångar hälsorelaterad livskvalitet med tre olika instrument; EORTC QLQ-C30, EQ-5D-5L och BPI-SF. Modellen är baserad på data som inhämtades med EQ-5D-5L och har omvandlats till EQ-5D-3L via en etablerad metod [19]. Brittiska tariffen av Dolan har sedan tillämpats för att översätta data till nyttovikter [20].

Företaget antar tillståndsspecifika nyttovikter i sin analys. Modellen drivs därmed av tiden i respektive hälsotillstånd (PFS och OS). Livskvalitetsvikterna visas i Tabell 5. Livskvalitetsskillnaden mellan hälsotillstånden är statistiskt signifikant i samtliga populationer. Det är värt att notera att dessa skiljer sig något mellan de aktuella populationerna i EV-302 (ITT/Cisplatinlämpade).

Tabell 5. Livskvalitetsvikter i företagets grundscenario

Jämförelsealternativ	Hälsotillstånd	Livskvalitetsvikt	Källa
Plat + Gem +/- Bavencio	Progressionsfri	[---]	EV-302 (ITT)
	Progredierad	[---]	
Gem + Cis + Opdivo	Progressionsfri	[---]	EV-302 (Cisplatin-lämpade)
	Progredierad	[---]	

TLV:s bedömning: Företagets nyttovikter bedömer TLV som rimliga. Det är en fördel att nyttovikterna har härletts från den kliniska studien eftersom det minskar osäkerheten kring skattningen av livskvalitet för de aktuella patientpopulationerna. Livskvalitetsvikterna kan även sättas i kontext till TLV:s tidigare utvärdering av Padcev (dnr 3870/2020) där vikterna var 0,72 respektive och 0,61 i Padcev-armen. Den aktuella indikationen är urotelial cancer i en tidigare linje vilket motiverar lite högre nyttovikter.

7.3 Kostnader

7.3.1 Läkemedelskostnader

Läkemedelspriser

Priser för samtliga läkemedel presenteras i Tabell 6. Bavencio, Padcev, Keytruda och Opdivo har alla nationella upphandlade priser som omfattas av sekretess. Priserna som visas i tabellen är de offentliga priserna och är hämtade från Apoteket.se.

Tabell 6. Läkemedelspriser

Läkemedel	Styrka	Pris per förpackning
Padcev	20 mg	7 227,50 kr
	30 mg	10 701 kr
Keytruda	100 mg	33 519,50 kr
Gemcitabin	1 000 mg	291 kr
Karboplatin	450 mg	281 kr
Cisplatin	100 mg	376,50 kr
Bavencio	200 mg	9 214 kr
Opdivo	40 mg	5 261 kr

Dosering

Medelpatienten i EV-302 (ITT) vägde [--] kg och hade en kroppsytta på [---] m². Populationen med enbart cisplatin-lämpade i EV-302 vägde i snitt [--] kg och hade en kroppsytta på [---] m². Medelvärdena agerar utgångspunkt för dosfördelningar vid individanpassade doser, som till exempel för viktbaserad dos för Padcev.

Företagets dosantaganden visas i Tabell 7. Rekommenderad dos enligt SmPC har tillämpats för samtliga läkemedel förutom Keytruda och Opdivo. Den rekommenderade dosen av Keytruda är antingen 200 mg var tredje vecka eller 400 mg var sjätte vecka [21]. Den rekommenderade dosen av Opdivo är 360 mg i kombination med cisplatin och gemcitabin var tredje vecka i upp till sex cykler följt av Opdivo som monoterapi, antingen 240 mg varannan vecka eller 480 mg var fjärde vecka [22]. Företaget har som alternativ till fast dos tillämpat viktbaserad dos för dessa, och hänvisar till *Regimbiblioteket* [23] [24] [25].

Tabell 7. Företagets dosantaganden

Behandlingsregim	Läkemedel	Dos	Administreringar per cykel	Cykellängd (dagar)	Källa
Padcev + Keytruda	Padcev	1,25 mg/kg	2	21	EV-302
	Keytruda	2 mg/kg	1		Regimbiblioteket
Plat + Gem +/- Bavencio	Gemcitabin	1 000 mg/m ²	2	21	EV-302
	Karboplatin	450 mg	1		EV-302
	Cisplatin	70 mg/m ²	1		EV-302

	Bavencio	800 mg	1	14	EV-302
Gem + Cis + Opdivo	Gemcitabin	1 000 mg/m ²	2	21	EV-302
	Cisplatin	70 mg/m ²	1		EV-302
	Opdivo (Kombination)	4,5 mg/kg	1		Regimbiblioteket
	Opdivo (Monoterapi)	6 mg/kg	1	28	Regimbiblioteket

Patienterna som får Plat + Gem +/- Bavencio behandlas antingen med gemcitabin + karboplatin +/- Bavencio eller gemcitabin + cisplatin +/- Bavencio. De får alltså inte både karboplatin och cisplatin.

Kostnader

Läkemedelskostnaderna presenteras i Tabell 8. Företaget har justerat kostnaden för Padcev och Keytruda baserat på den relativa dosintensiteten (RDI) som mättes i studien EV-302. Kostnaden för dessa varierar dock lite mellan jämförelserna eftersom medelvikten skiljer sig i ITT och Cisplatin-lämpade-kohorten. Läkemedelskostnaden för Padcev + Keytruda presenteras därför som ett spann.

Företaget använder RDI-data från EV-302 för gemcitabin och cisplatin för att justera kostnaderna i jämförelsen med Plat + Gem +/- Bavencio. Det saknas motsvarande data för karboplatin och därför tillämpas en RDI på 100 procent. För Bavencio har företaget hämtat dosintensiteteten från NICE:s utvärdering av Bavencio [26].

Kostnaden för Plat + Gem +/- Bavencio viktas utifrån hur många som fick gemcitabin + karboplatin (51 procent) respektive gemcitabin + cisplatin (49 procent) i studien EV-302. Företaget har räknat med att 30 procent av patienterna får underhållsbehandling med Bavencio, vilket stämmer överens med andelen som fick Bavencio i EV-302. Försäljningsdata för Bavencio visar att användningen i Sverige ligger mellan [--] och [--] procent (se Bilaga 1).

Företaget saknar RDI från CheckMate 901 för Gem + Cis + Opdivo. De antar därför en RDI på 100 procent för alla läkemedel i jämförelsen. Kostnaden för Gem + Cis varierar därför något mellan jämförelserna, även om dosantagandena är desamma.

Läkemedelskassation är medräknat för alla läkemedel utom Opdivo i företagets analys.

Tabell 8. Läkemedelskostnad per cykel och vecka

Behandlingsregim	Läkemedel	RDI (Källa)	Läkemedelskostnad per cykel	Läkemedelskostnad per vecka
Padcev + Keytruda	Padcev	[---] (EV-302)	57 210 – 58 945 kr	19 070 – 19 648 kr
	Keytruda	[---] (EV-302)	64 006 – 65 042 kr	21 335 – 21 681 kr
Plat + Gem +/- Bavencio	Gemcitabin	[---] (EV-302)	1 099 kr	514 kr
	Cisplatin	[---] (EV-302)	444 kr	
	Gemcitabin	[---] (EV-302)	1 099 kr	460 kr
	Karboplatin	[---] (Företagets antagande)	281 kr	

	Bavencio	95% (NICE TA788)	35 032 kr	17 516 kr
Gem + Cis + Opdivo	Gemcitabin	100 % (Företagets antagande)	1 253 kr	16 052 kr
	Cisplatin		537 kr	
	Opdivo (Kombination)		15 456 kr	
	Opdivo (Monoterapi)		15 456 kr	15 456 kr

Kostnaden för Padcev + Keytruda skiljer sig beroende på om ITT eller cisplatin-lämpade-populationen används och presenteras därför som ett spann. Patienterna som får Plat + Gem +/- Bavencio behandlas antingen med gemcitabin + karboplatin +/- Bavencio eller gemcitabin + cisplatin +/- Bavencio.

Behandlingslängd

Företaget antar att behandling med Padcev fortsätter fram till sjukdomsprogression eller oacceptabel toxicitet. Behandlingslängden för Padcev extrapoleras utifrån KM-data med en log-logistiskfördelning. Behandling med Keytruda skedde i maximalt 24 månader inom ramen för EV-302. Företaget tillämpar en motsvarande stoppregel i sin analys. Detta innebär att det finns KM-data för tid på behandling med Keytruda som kan användas över hela tidsperioden (24 månader). Behandlingslängden för Padcev och Keytruda visas i Figur 17. Företaget tillämpar separata behandlingslängder för Padcev och Keytruda eftersom tiden på behandling skiljde sig åt i EV-302. Figur 17 visar enbart tid på behandling i jämförelsen mot Plat + Gem +/- Bavencio, men antagandena är samma i båda jämförelserna.

Figur 17. Behandlingslängd med Padcev + Keytruda i jämförelsen mot Plat + Gem +/- Bavencio.

Figuren sekretessbeläggs med stöd av 30 kap. 23 § offentlighets- och sekretesslagen (2009:400).

Behandling med Plat + Gem pågår i maximalt sex cykler. Behandling med Bavencio påbörjas efter maximalt sex cykler av Plat + Gem och därefter ytterligare fem efterföljande veckor utan behandling. Detta är i linje med EV-302. Kliniska experterna menar att behandling med Bavencio sedan pågår i maximalt 24 månader. Företaget har tagit del av detta utlåtande och därefter inkluderat en stoppregel vid 24 månader. Företaget väljer, som för Keytruda, att tillämpa KM-estimatet i stället för en extrapolerad kurva för tid på behandling med Bavencio.

Behandling med Opdivo i kombination med cisplatin och gemcitabin ges i högst sex cykler och därefter rekommenderas Opdivo som monoterapi fram till sjukdomsprogression, oacceptabel toxicitet eller i upp till 24 månader efter den första dosen, beroende på vad som inträffar först [22]. Företaget saknar data över tid på underhållsbehandling för Opdivo, och tillämpar i stället PFS-kurvan för Gem + Cis + Opdivo som uppskattning för detta. En stoppregel inkluderas även vid 24 månader.

TLV:s diskussion

Företagets dosantaganden

Företaget har i stor utsträckning baserat sina dosantaganden på vad som anges i SmPC. För Keytruda och Opdivo tillämpas dock viktbaserad dos vilket inte är i linje med SmPC. Företaget hänvisar i stället till *Regimbiblioteket* för detta. Det är osäkert om en fast eller viktbaserad dos kommer att tillämpas i klinisk praxis. Kassationsjusteringen som tillämpas minskar dock skillnaderna mellan alternativen.

Företaget anger att de saknar RDI-data för bland annat Opdivo från CheckMate 901 och antar därför en RDI om 100 procent. Kostnaden för Opdivo överskattas eventuellt till följd av detta. Kassation tas samtidigt inte i beaktning för Opdivo vilket eventuellt underskattar densamma, i synnerhet vid en viktbaserad dos.

Underhållsbehandling med Bavencio

Kliniska experterna har lyft att en större andel än 30 procent får underhållsbehandling med Bavencio. Det är cirka 80 procent av patienterna som är lämpliga för Bavencio men på grund av kontraindikationer är andelen som får det i klinisk praxis troligtvis lägre. Det är rimligt att utgå från att 50 procent får Bavencio, enligt TLV:s expert.

En ökning i andelen som får Bavencio skulle belasta jämförelsearmen med högre kostnader. Det vore då, enligt TLV, även rimligt att ta hänsyn till att en större användning av Bavencio hade förbättrat både PFS och OS för jämförelsearmen i EV-302 eftersom Bavencio som underhållsbehandling har en dokumenterat bättre effekt än enbart Plat + Gem [12]. Det är osäkert vilket av ovanstående som skulle påverka utfallet mest.

Behandlingslängd med Padcev + Keytruda

Företaget använder log-logistiskfördelning för att extrapolera behandlingens längd med Padcev. Log-logistiskfördelning är den fördelningen som leder till längst tid på behandling med Padcev och därmed mest ackumulerade kostnader. Den visar på bra statistisk och visuell passform till KM-data och tillämpas därför även av TLV.

Det är osäkert när behandling med Padcev kommer att avbrytas. Behandlingen kan avbrytas tidigare än för Keytruda för en del patienter som uppnår bra effekt eller på grund av toxicitet, enligt TLV:s kliniska expert. Företagets experter har även framfört att det finns en sannolikhet att behandling med Padcev avbryts i samband med att behandling med Keytruda avbryts, vilket även TLV:s expert har nämnt. Företaget har dock inte tillämpat en stoppregel för Padcev i sin analys.

TLV:s kliniska expert lyfter även att det inte är säkert att ett strikt behandlingsstopp kommer att tillämpas för Keytruda efter 24 månader. Behandling med Keytruda kan komma att avslutas vid olika tidpunkter och det kommer vara en bedömning som görs av den behandlande läkaren baserat på den enskilda patienten. TLV anser därför att det är osäkert hur länge behandling med Keytruda kommer att fortsätta. Det skulle kunna vara både kortare och längre än 24 månader.

Behandlingslängd med Opdivo som underhållsbehandling

Det framgår av SmPC att behandling med Opdivo ska avbrytas efter 24 månader, vilket även TLV:s expert verifierar [22]. Företaget saknar data för tid på behandling i CheckMate 901 och har i stället använt PFS för att skatta behandlingens längd. Läkemedelskostnaderna för Opdivo skulle därför kunna vara överskattade. Den vanligaste orsaken till behandlingsavbrott med Opdivo som underhållsbehandling i CheckMate 901 var dock sjukdomsprogression (60 procent) [27].

TLV:s bedömning: Företagets antaganden om dosering är i stor utsträckning i linje med vad som anges i respektive SmPC, vilket TLV bedömer som lämpligt. De tillämpar dock en viktbaserad dos för bland annat Keytruda vilket skiljer sig från vad som står i SmPC, men samtidigt beaktas kassation vilket innebär att skillnaden inte blir så stor mellan doseringsalternativen. Mot bakgrund av detta bedömer TLV att det är acceptabelt att utgå från viktbaserad dos för Keytruda.

Kliniska experten som TLV har anlitat menar att det är rimligare att utgå från att 50 procent i Plat + Gem +/- Bavencio-armen får Bavencio i stället för 30 procent. Kostnaden för Plat + Gem +/- Bavencio-armen skulle öka till följd av detta. Det skulle dock även innebära att jämförelsearmen bör justeras upp. Det är osäkert vilket av ovanstående som skulle påverka utfallet mest. Mot bakgrund av motsatsförhållandet och osäkerheten så väljer TLV att inte justera andelen som får Bavencio. Känslighetsanalyserna som TLV utfört inkluderar dock en analys där andelen som får Bavencio höjs till 50 procent.

Det finns flera osäkerheter kopplat till tid på behandling för både Padcev och Keytruda. Kostnaden per vunnen QALY kan dock ändras åt båda hållen till följd av dessa osäkerheter. TLV finner därför inte skäl att ändra antaganden om tid på behandling för Padcev och Keytruda. Känslighetsanalyser används dock för att illustrera osäkerheterna kopplade till tid på behandling med Padcev och Keytruda.

Kostnaden för Opdivo bedömer TLV som osäker. Företaget saknar data från CheckMate 901 för till exempel RDI och tid på behandling för Opdivo. PFS används därför som uppskattning för tid på behandling med en stoppregel vid 24 månader. Detta bedömer TLV som rimligt eftersom det är i linje med SmPC och att sjukdomsprogression var den vanligaste anledningen till att avbryta underhållsbehandling med Opdivo i CheckMate 901.

7.3.2 Vårdkostnader och resursutnyttjande

Kostnad för administrering av läkemedel

Företaget har inkluderat en kostnad för intravenös administrering av läkemedel på 4 304 kronor i sin analys som hämtats från NordDRG 2024. Kostnaden per cykel blir därmed 8 609 kronor i Padcev + Keytruda-armen.

Kostnad för monitorering i samband med behandling, vårdbehov och biverkningar

Företaget räknar med flera olika former av övriga vårdkostnader i sin analys. Monitoreringskostnader är ett exempel, men dessa kostnader är relativt låga. Patienternas vårdbehov är ett annat exempel, och dessa antas vara tillståndspecifika. Kostnaden per vecka i det progressionsfria tillståndet är 1 450 kronor och motsvarande för det progredierade tillståndet är 2 670 kronor. Biverkningarna som observerades i EV-302 antas också omsättas i ett ökat vårdbehov, vilket inkluderas i analysen. Kostnadsposterna i detta stycke har hämtats från NordDRG och Södra Sjukvårdsregionens prislista från 2024.

Kostnad för efterföljande behandling

Företaget inkluderar kostnader för efterföljande behandling och antagandena för dessa baseras på EV-302. Företaget utgår från studien EV-302 för samtliga behandlingar, inklusive Gem + Cis + Opdivo. Patienterna som behandlats med Plat + Gem +/- Bavencio och Gem + Cis + Opdivo antas ha ett större behov av efterföljande behandling än de som fått Padcev + Keytruda. Det är [--] procent som antas få efterföljande behandling för dessa jämfört med [--] procent i Padcev + Keytruda-armen. Företagets antaganden om fördelningen mellan olika behandlingar visas i Tabell 9.

Tabell 9. Efterföljande behandlingar i företagets grundscenario

Behandling	Padcev + Keytruda	Plat + Gem	Gem + Cis + Opdivo
Gemcitabin + Cisplatin	[--]	[--]	[--]

Gemcitabin + Karboplatin	[---]	[---]	[---]
Tecentriq	[---]	[---]	[---]
Keytruda	[---]	[---]	[---]
Docetaxel	[---]	[---]	[---]
Padcev	[---]	[---]	[---]
Paclitaxel	[---]	[---]	[---]
Javlor	[---]	[---]	[---]
Total andel	[---]	[---]	[---]

Kostnader för vård i livets slutskede

Kostnader för vård i livets slutskede uppgår till 91 044 kronor och inkluderas i den hälsoekonomiska modellen. Kostnadsposten hämtas från TLV:s hälsoekonomiska bedömning av Padcev (dnr 3870/2021) och är inflationsjusterad.

TLV:s bedömning: TLV justerar administreringskostnaden i analysen till Södra Sjukvårdsregionens prislista från 2025. Kostnaden per administrering blir därmed 7 287 kronor i TLV:s analys. ³ Resultatet påverkas relativt lite av justeringen eftersom den belastar båda armarna.

Kostnadsposterna för monitorering, vårdbehov och biverkningar kommer delvis från andra prislistor än Södra Sjukvårdsregionens. De har dock mycket liten påverkan på utfallet och därför har TLV inte utrett om det är möjligt att justera dessa till Södra Sjukvårdsregionen prislista.

TLV:s expert har uttalat sig om efterföljande behandling för både Plat + Gem +/- Bavencio och Gem + Cis + Opdivo. Kliniska experten menar att andelen som får efterföljande behandling i Gem + Cis + Opdivo-armen är lite överskattad. Mot bakgrund av detta justerar TLV ner andelen som får Keytruda från [--] procent till tio procent och utesluter Tecentriq som alternativ (sätts till noll procent). Det är då totalt [--] procent som får efterföljande behandling i Gem + Cis + Opdivo-armen. Resultatet påverkas inte i större utsträckning av denna justering.

Kostnaden för vård i livets slutskede har mindre betydelse för resultatet och har därför inte utretts vidare av TLV. Företagets antagande om en kostnad på 91 044 kronor tillämpas därför även av TLV.

³ Regionala priser och ersättningar för Södrasjukvårdsregionen 2025: DTO16 - Läkemedelstillförsel, intravenös.

8 Resultat av hälsoekonomisk analys

8.1 Företagets grundscenario

8.1.1 Antaganden i företagets grundscenario

Jämförelsen mot Plat + Gem +/- Bavencio

- Startålder på [--] år.
- Log-logistiskfördelning används för att extrapolera OS.
- Generaliserad-gammafördelning används för att extrapolera PFS.
- Mortalitetsrisken är lägre för Padcev + Keytruda-armen än för Plat + Gem +/- Bavencio-armen under hela tidshorisonten.

Jämförelsen mot Gem + Cis + Opdivo

- Startålder på [--] år.
- Log-normalfördelning används för att extrapolera OS.
- Generaliserad-gammafördelning används för att extrapolera PFS.
- Mortalitetsrisken är lägre för Padcev + Keytruda-armen än för Gem + Cis + Opdivo-armen under hela tidshorisonten.

8.1.2 Resultatet i företagets grundscenarion

Företagets grundscenarier visas i Tabell 10 och 11 nedan. Kostnaden per vunnet QALY är cirka 1,4 miljoner kronor i jämförelsen mot Plat + Gem +/- Bavencio och cirka 1,1 miljoner kronor i jämförelsen mot Gem + Cis + Opdivo. Behandlingskostnaden för Padcev + Keytruda-armen är högre än motsvarande kostnad för båda jämförelsealternativen. Läkemedelskostnaderna för Padcev och Keytruda är främst drivande till detta. Kostnadsposterna är i övrigt förhållandevis lika. Patienterna som får Padcev + Keytruda har ett långsammare sjukdomsförlopp vilket leder en QALY-vinst på [---] och [---] QALYs i respektive jämförelse.

Tabell 10. Resultat i företagets grundscenario för jämförelsen mot Plat + Gem +/- Bavencio, diskonterat där inte annat uppges, SEK.

	Padcev + Keytruda	Plat + Gem +/- Bavencio	Skillnad
Läkemedelskostnad	[-----]	[-----]	[-----]
Administreringskostnader	[-----]	[-----]	[-----]
Monitoreringskostnader	[-----]	[-----]	[-----]
Biverkningskostnader	[-----]	[-----]	[-----]
Kostnad för efterföljande behandling*	[-----]	[-----]	[-----]
Kostnad för övrigt vårdbehov	[-----]	[-----]	[-----]
Kostnader, totalt	[-----]	[-----]	[-----]
Levnadsår (odiskonterade)	[---]	[---]	[---]
Kvalitetsjusterade levnadsår (QALYs)	[---]	[---]	[---]
Kostnad per vunnet kvalitetsjusterat levnadsår			1 410 520 kr

* Kostnad för administrering av efterföljande behandling är inräknat.

Tabell 11. Resultat i företagets grundscenario för jämförelsen mot Gem + Cis + Opdivo, diskonterat där inte annat uppges, SEK.

	Padcev + Keytruda	Gem + Cis + Opdivo	Skillnad
Läkemedelskostnad	[-----]	[-----]	[-----]
Administreringskostnader	[-----]	[-----]	[-----]
Monitoreringskostnader	[-----]	[-----]	[-----]
Biverkningskostnader	[-----]	[-----]	[-----]
Kostnad för efterföljande behandling*	[-----]	[-----]	[-----]
Kostnad för övrigt vårdbehov	[-----]	[-----]	[-----]
Kostnader, totalt	[-----]	[-----]	[-----]
Levnadsår (odiskonterade)	[---]	[---]	[---]
Kvalitetsjusterade levnadsår (QALYs)	[---]	[---]	[---]
Kostnad per vunnet kvalitetsjusterat levnadsår			1 143 431 kr

* Kostnad för administrering av efterföljande behandling är inräknat.

8.1.3 Företagets känslighetsanalyser

Företaget har enbart presenterat känslighetsanalyser för jämförelsen mot Plat + Gem +/- Bavencio, och dessa visas i Tabell 12. Kostnaden per vunnen QALY är i stora drag stabilt över analyserna. Resultatet som sticker ut är analysen där Bavencios stoppregel tas bort. Plat + Gem +/- Bavencio-armen belastas därmed med ökade kostnader till följd av längre tid på behandling. Detta scenario är dock inte särskilt troligt eftersom TLV:s expert framfört att en stoppregel de facto tillämpas i klinisk praxis.

Tabell 12. Företagets känslighetsanalyser

Känslighetsanalyser (Grundantagande inom parentes)		Kostnader (+/-)	QALYs (+/-)	Kostnad/QALY
Grundscenario		[-----]	[---]	1 410 520 kr
Extrapolering av PFS för Padcev + Keytruda (Generaliserad-gamma)	Log-normal	[-----]	[---]	[-----]
Extrapolering av PFS för Plat + Gem +/- Bavencio (Log-logistisk)	Generaliserad-gamma	[-----]	[---]	[-----]
Extrapolering av OS för Padcev + Keytruda (Log-logistisk)	Log-normal	[-----]	[---]	[-----]
Extrapolering av OS för Plat + Gem +/- Bavencio (Log-logistisk)	Log-normal	[-----]	[---]	[-----]
Behandlingslängd för Keytruda (Kaplan-Meier)	Gompertz	[-----]	[---]	[-----]
Behandlingslängd för Bavencio (Kaplan-Meier)	Gompertz med stoppregel	[-----]	[---]	[-----]
	Log-normal utan stoppregel	[-----]	[---]	[-----]
Nyttovikter (Tillståndsspecifika)	Behandlings-specifika	[-----]	[---]	[-----]
Kassation (Beaktas)	Beaktas ej	[-----]	[---]	[-----]

8.2 TLV:s grundscenario

8.2.1 Viktiga antaganden i TLV:s grundscenario:

Jämförelsen mot Plat + Gem +/- Bavencio

- Startålder på 73 år.
- Log-logistiskfördelning används för att extrapolera OS.
- Log-normalfördelning används för att extrapolera PFS.
- TLV begränsar effektfördelen i Padcev + Keytruda-armen genom att anta att risken för att avlida börjar öka från månad 60 (fem år) och efter 90 månader (sju och ett halvt år) antas mortalitetsrisken vara densamma i båda behandlingsarmarna.

Jämförelsen mot Gem + Cis + Opdivo

- Startålder på 70 år.
- Log-normalfördelning används för att extrapolera OS.
- Log-normalfördelning används för att extrapolera PFS.
- TLV begränsar effektfördelen i Padcev + Keytruda-armen genom att anta att risken för att avlida börjar öka från månad 60 (fem år) och efter 90 månader (sju och ett halvt år) antas mortalitetsrisken vara densamma i båda behandlingsarmarna.

8.2.2 Resultatet i TLV:s grundscenario

TLV:s grundscenarier visas i Tabell 13 och 14 nedan. Kostnaden per vunnet QALY är cirka 1,7 miljoner kronor i jämförelsen mot Plat + Gem +/- Bavencio och cirka 1,6 miljoner kronor i jämförelsen mot Gem + Cis + Opdivo. Kostnadsskillnaden drivs även i TLV:s analyser i stor utsträckning av läkemedelskostnaden för Padcev + Keytruda. Behandling med Padcev + Keytruda leder till bättre PFS och OS än Plat + Gem +/- Bavencio respektive Gem + Cis + Opdivo, vilket återspeglas i fler ackumulerade QALYs. Merparten av QALY-vinsten för Padcev + Keytruda sker i det progressionsfria tillståndet i båda jämförelserna. Det är en större absolut skillnad i QALYs i jämförelsen mot Plat + Gem +/- Bavencio (1,24 QALYs) jämfört med den mot Gem + Cis + Opdivo (0,74 QALYs). Kostnaderna skiljer sig samtidigt också mer i den första jämförelsen. Kostnaden per vunnen QALY blir därför förhållandevis lika mellan jämförelserna.

Tabell 13. Resultat i TLV:s grundscenario i jämförelsen mot Plat + Gem +/- Bavencio, diskonterat där inte annat uppges, SEK.

	Padcev + Keytruda	Plat + Gem +/- Bavencio	Skillnad
Läkemedelskostnad	[-----]	[-----]	1 946 076 kr
Administreringskostnader	[-----]	[-----]	179 662 kr
Monitoreringskostnader	[-----]	[-----]	726 kr
Biverkningskostnader	[-----]	[-----]	- 28 469 kr
Kostnad för efterföljande behandling*	[-----]	[-----]	84 925 kr
Kostnad för övrigt vårdbehov	[-----]	[-----]	128 495 kr
Kostnader, totalt	3 103 289 kr	961 726 kr	2 141 563 kr
Levnadsår (odiskonterade)	4,75	2,64	2,12
Kvalitetsjusterade levnadsår (QALYs)	2,83	1,60	1,24
Kostnad per vunnet kvalitetsjusterat levnadsår			1 733 946 kr

* Kostnad för administrering av efterföljande behandling är inräknat.

Tabell 14. Resultat i TLV:s grundscenario i jämförelsen mot Gem + Cis + Opdivo, diskonterat där inte annat uppges, SEK.

	Padcev + Keytruda	Gem + Cis + Opdivo	Skillnad
Läkemedelskostnad	[-----]	[-----]	1 146 487 kr
Administreringskostnader	[-----]	[-----]	25 726 kr
Monitoreringskostnader	[-----]	[-----]	- 3 848 kr
Biverkningskostnader	[-----]	[-----]	- 24 513 kr
Kostnad för efterföljande behandling*	[-----]	[-----]	- 54 776 kr
Kostnad för övrigt vårdbehov	[-----]	[-----]	69 410 kr
Kostnader, totalt	3 177 142 kr	2 018 657 kr	1 158 485 kr
Levnadsår (odiskonterade)	5,25	3,98	1,61
Kvalitetsjusterade levnadsår (QALYs)	3,21	2,47	0,74
Kostnad per vunnet kvalitetsjusterat levnadsår			1 560 465 kr

* Kostnad för administrering av efterföljande behandling är inräknat.

8.2.3 TLV:s känslighetsanalyser

Känslighetsanalyserna för båda jämförelserna visas i Tabell 15. Kostnaden per vunnen QALY i jämförelsen mot Plat + Gem +/- Bavencio varierar mellan 1,4 och 2,1 miljoner kronor i analyserna. Kostnaden per vunnen QALY i jämförelsen mot Gem + Cis + Opdivo varierar mellan 1,0 och 2 miljoner kronor. Kostnadsskillnaden drivs i stor utsträckning av läkemedelskostnaderna för Padcev + Keytruda och dessa baseras inte på PFS- eller OS-kurvorna och påverkas därför inte i stor utsträckning av TLV:s ändringar i de första fem analyserna i respektive jämförelse. Merparten av QALY-vinsten för Padcev + Keytruda sker i det progressionsfria tillståndet. Det är relativt liten skillnad mellan de PFS-extrapoleringar som TLV ser som tänkbara. De har alla till exempel en förhållandevis lång svans. Resultatet påverkas därför inte särskilt mycket vid justering mellan dessa. Mot bakgrund av att den största QALY-vinsten kommer i det progressionsfria tillståndet leder TLV:s justering av OS på lång sikt (HR = 1) inte heller till stora skillnader i ackumulerade QALYs i Padcev + Keytruda-armen. Känslighetsanalyserna är därför förhållandevis stabila.

Tabell 15. TLV:s känslighetsanalyser

Känslighetsanalyser: Jämförelse mot Plat + Gem +/- Bavencio		Kostnader (+/-)	QALYs (+/-)	Kostnad/QALY
Grundscenario		2 141 563 kr	1,24	1 733 946 kr
Extrapolering av OS för Padcev + Keytruda (Log-logistisk + HR = 1 från månad 60 till 90)	HR = 1 vid månad 60	2 127 280 kr	1,17	1 821 186 kr
	HR = 1 vid månad 90	2 150 829 kr	1,28	1 682 479 kr
	Mortalitetsrisken justeras inte (HR sätts inte till 1)	2 167 414 kr	1,36	1 598 513 kr
	Log-normal	2 178 101 kr	1,40	1 550 600 kr
Extrapolering av PFS för Padcev + Keytruda (Log-normal)	Log-logistisk	2 143 051 kr	1,23	1 737 014 kr
	Generaliserad-gamma	2 112 653 kr	1,27	1 668 111 kr
Behandlingslängd med Keytruda (Kaplan-Meier + Stoppregel vid 24M)	Stoppregel vid 12M	1 799 863 kr	1,24	1 457 284 kr
	Log-normal utan stoppregel	2 566 154 kr	1,24	2 077 722 kr
Behandlingslängd med Padcev (Modelleras utan stoppregel)	Stoppregel vid 24M	1 750 700 kr	1,24	1 417 479 kr

Livskvalitetsvikter (Progressionsfri: [----] Progredierad: [----])	+ 5%	2 141 563 kr	1,30	1 650 997 kr
	- 5%	2 141 563 kr	1,17	1 825 671 kr
Patientandel som får Bavencio (30%)	50%	1 945 460 kr	1,24	1 575 004 kr
Startålder (73 år)	[--] år	2 147 810 kr	1,27	1 686 775 kr
Diskonteringsränta (3%)	0%	2 241 208 kr	1,46	1 538 412 kr
	5%	2 091 189 kr	1,12	1 864 377 kr
Tidshorisont (30 år)	10 år	2 035 739 kr	1,00	2 033 150 kr
	20 år	2 122 368 kr	1,21	1 747 614 kr
Känslighetsanalyser: Jämförelse mot Gem + Cis + Opdivo		Kostnader (+/-)	QALYs (+/-)	Kostnad/QALY
Grundscenario		1 158 485 kr	0,74	1 560 465 kr
Extrapolering av OS för Padcev + Keytruda (Log-normal + HR = 1 från må- nad 60 till 90)	HR = 1 vid 60M	1 144 917 kr	0,68	1 694 074 kr
	HR = 1 vid 90M	1 169 625 kr	0,80	1 467 819 kr
	Mortalitetsrisken justeras inte (HR sätts inte till 1)	1 200 665 kr	0,95	1 266 403 kr
	Log-logistisk	1 152 159 kr	0,71	1 614 493 kr
Extrapolering av PFS för Padcev + Keytruda (Log-normal)	Log-logistisk	1 178 240 kr	0,74	1 583 605 kr
	Generaliserad-gamma	1 169 295 kr	0,76	1 547 182 kr
Behandlingslängd med Keytruda (Stoppregel vid 24M)	Stoppregel vid 12M	843 794 kr	0,74	1 136 580 kr
	Gamma utan stoppregel	1 325 709 kr	0,74	1 785 714 kr
Behandlingslängd med Padcev (Modelleras utan stoppregel)	Stoppregel vid 24M	778 688 kr	0,74	1 048 883 kr
Livskvalitetsvikter (Progressionsfri: [----] Progredierad: [----])	+ 5%	1 158 485 kr	0,78	1 485 588 kr
	- 5%	1 158 485 kr	0,70	1 643 290 kr
RDI (RDI för Padcev + Keytruda är [--] respektive [--] procent)	RDI för Padcev + Key- truda är 100 procent	1 456 430 kr	0,74	1 961 793 kr
Startålder (70 år)	[--] år	1 159 792 kr	0,76	1 533 988 kr
Diskonteringsränta (3%)	0%	1 234 321 kr	0,90	1 371 914 kr
	5%	1 120 474 kr	0,66	1 689 077 kr
Tidshorisont (30 år)	10 år	1 074 167 kr	0,57	1 870 057 kr
	20 år	1 141 852 kr	0,72	1 583 900 kr

8.2.4 Kostnad per vunnet QALY vid olika prisnivåer

Kostnad per vunnet QALY vid olika prisnivåer för Padcev + Keytruda och Bavencio respektive Opdivo visas i Tabell 16 och 17. Padcev och Keytruda antas i nedanstående tabeller ha samma avtalade återbäringsnivå. De faktiska återbäringsnivåerna för Padcev och Keytruda kan dock skilja sig.

Tabell 16. Kostnad per QALY vid olika prisnivåer (MSEK) i jämförelsen mot Plat + Gem +/- Bavencio

		Procent av listpris på Padcev och Keytruda										
		100%	90%	80%	70%	60%	50%	40%	30%	20%	10%	0%
Procent av listpris på Bavencio	100%	1,73	1,56	1,39	1,22	1,04	0,87	0,70	0,53	0,35	0,18	0,01
	90%	1,75	1,58	1,41	1,24	1,06	0,89	0,72	0,55	0,37	0,20	0,03
	80%	1,77	1,60	1,43	1,26	1,08	0,91	0,74	0,57	0,39	0,22	0,05
	70%	1,79	1,62	1,45	1,28	1,10	0,93	0,76	0,59	0,41	0,24	0,07
	60%	1,81	1,64	1,47	1,30	1,12	0,95	0,78	0,61	0,43	0,26	0,09
	50%	1,83	1,66	1,49	1,32	1,14	0,97	0,80	0,63	0,45	0,28	0,11
	40%	1,85	1,68	1,51	1,34	1,16	0,99	0,82	0,65	0,47	0,30	0,13
	30%	1,87	1,70	1,53	1,36	1,18	1,01	0,84	0,67	0,49	0,32	0,15
	20%	1,89	1,72	1,55	1,38	1,20	1,03	0,86	0,69	0,51	0,34	0,17
	10%	1,91	1,74	1,57	1,40	1,22	1,05	0,88	0,71	0,53	0,36	0,19
	0%	1,93	1,95	1,59	1,42	1,24	1,07	0,90	0,73	0,55	0,38	0,21

Tabell 17. Kostnad per QALY vid olika prisnivåer (MSEK) i jämförelsen mot Gem + Cis + Opdivo

		Procent av listpris på Padcev och Keytruda										
		100%	90%	80%	70%	60%	50%	40%	30%	20%	10%	0%
Procent av listpris på Opdivo	100%	1,56	1,27	0,97	0,67	0,38	0,08	Dom*	Dom*	Dom*	Dom*	Dom*
	90%	1,71	1,41	1,12	0,82	0,53	0,23	Dom*	Dom*	Dom*	Dom*	Dom*
	80%	1,85	1,56	1,26	0,97	0,67	0,38	0,08	Dom*	Dom*	Dom*	Dom*
	70%	2,00	1,71	1,41	1,12	0,82	0,53	0,23	Dom*	Dom*	Dom*	Dom*
	60%	2,15	1,85	1,56	1,26	0,97	0,67	0,38	0,08	Dom*	Dom*	Dom*
	50%	2,30	2,00	1,71	1,41	1,11	0,82	0,52	0,23	Dom*	Dom*	Dom*
	40%	2,44	2,15	1,85	1,56	1,26	0,97	0,67	0,38	0,08	Dom*	Dom*
	30%	2,59	2,29	2,00	1,70	1,41	1,11	0,82	0,52	0,23	Dom*	Dom*
	20%	2,74	2,44	2,15	1,85	1,56	1,26	0,97	0,67	0,37	0,08	Dom*
	10%	2,88	2,59	2,29	2,00	1,70	1,41	1,11	0,82	0,52	0,23	Dom*
	0%	3,03	2,74	2,44	2,15	1,85	1,55	1,26	0,96	0,67	0,37	0,08

*Dom; Kostnad per vunnet QALY är dominant (behandling med Padcev + Keytruda medför bättre effekt till en lägre kostnad än Gem + Cis + Opdivo)

8.2.5 Osäkerhet i resultaten

Osäkerhet kring	Bedömning av osäkerhet	Kommentar
1. Den hälsoekonomiska analysens återspiegling av förväntad användning i klinisk praxis	Låg	Den hälsoekonomiska analysen är rimlig som helhet då den fångar relevanta kostnader och effekter kopplade till sjukdomen.
2. Antaganden/faktorer med stor påverkan på resultat		
i) Relativ effekt	Hög	Kliniska studiens (EV-302) uppföljningstid är relativt kort i förhållande till analysens tidshorisont (30 år). Det finns således en hög osäkerhet kring antaganden om förväntad överlevnadsvinst på lång sikt med Padcev + Keytruda. Den andra jämförelsen, mellan Padcev + Keytruda och Gem + Cis + Opdivo, baseras dessutom på en indirekt jämförelse. Punktskattningarna för PFS och OS i denna analys är därmed mer osäkra än de som genereras utifrån en direkt jämförande studie. Både EV-302 och CheckMate 901 är dock randomiserade fas III-studier och därför kunde en Bucher-analys tillämpas, vilket innebär lite mindre osäkerhet. Mot bakgrund av ovanstående bedömer TLV osäkerheten i den relativa effekten som hög. Kostnaden per vunnen QALY ändras en del när TLV justerar antaganden kopplat till detta.
3. Precision i skattad kostnad per vunnet QALY: samlad bedömning av 1. och 2.	Hög	Hög osäkerhet kring uppskattat resultat i TLV:s grundscenarier på grund av osäkerhet i relativ effekt.

8.3 Samlad bedömning av resultaten

TLV har utrett Padcev i kombination med Keytruda för första linjens behandling av vuxna patienter med icke-resektabel eller metastaserad urotelial cancer som är lämpliga för platinainnehållande kemoterapi.

Det finns enligt TLV två relevanta jämförelsealternativ. Det första jämförelsealternativet är platinumbaserad kemoterapi i kombination med gemcitabin följt av underhållsbehandling med Bavencio för patienter som uppnår minst stabil sjukdom (Plat + Gem +/- Bavencio). Det andra jämförelsealternativet är gemcitabin i kombination med cisplatin och Opdivo följt av underhållsbehandling med Opdivo (Gem + Cis + Opdivo).

Kostnaden per vunnen QALY i TLV:s analyser uppgår till cirka 1,7 miljoner kronor i jämförelsen mot Plat + Gem +/- Bavencio och 1,6 miljoner kronor i jämförelsen mot Gem + Cis + Opdivo. Kostnadsskillnaden drivs i stor utsträckning av läkemedelskostnaderna för Padcev och Keytruda i båda jämförelserna. Behandling med Padcev + Keytruda innebär ett långsammare sjukdomsförlopp än jämförelsealternativen vilket leder till en QALY-vinst på 1,24 respektive 0,74 QALYs. Padcev, Keytruda, Bavencio och Opdivo har alla avtalade priser som omfattas av sekretess. Med anledning av detta har TLV även utfört analyser vid olika prisnivåer för dessa.

Kliniska studiens uppföljningstid är relativt kort i förhållande till analysen tidshorisont. Det finns således en hög osäkerhet kring antaganden om förväntad överlevnadsvinst på lång sikt med Padcev + Keytruda. Kostnaden per vunnen QALY varierar mellan 1,6 och 1,8 miljoner kronor och mellan 1,3 och 1,7 miljoner kronor i respektive jämförelse när TLV varierar antaganden kopplat till detta.

9 Referenser

- [1] R. C. (RCC), "Cancer i urinblåsa, njurbäcken, urinledare och urinrör. Nationellt vårdprogram," RCC, 2025.
- [2] A. Lloyd, B. Nafees, J. Narewska, S. Dewilde och J. Watkins, "Health state utilities for metastatic breast cancer," *Br J Cancer.*, vol. 18, nr 95, pp. 683-690, 2006.
- [3] Cancerfonden, "Cancer i siffror - Populärvetenskapliga fakta om cancer 2023," <https://static-files.cancerfonden.se/Cancer-i-siffror-2023.pdf>, 2023.
- [4] EMA, "Padcev – EPAR Product information (produktresumé)," https://www.ema.europa.eu/sv/documents/product-information/padcev-epar-product-information_sv.pdf, 2024.
- [5] EMA, "Padcev - EPAR Assessment report Procedure No. EMEA/H/C/005392/II/0013," https://www.ema.europa.eu/en/documents/variation-report/padcev-h-c-005392-ii-0013-epar-assessment-report-variation_en.pdf, 2024.
- [6] R. C. i. Samverkan, "Cancer i urinblåsa, njurbäcken, urinledare och urinrör. Nationellt vårdprogram," Regionala Cancercentrum i Samverkan, 2023.
- [7] T. Powles, B. Valderrama, S. Gupta, J. Bedke, E. Kikuchi, J. Hoffman-Censits, G. Iyer, C. Vulsteke och S. Park, "Enfortumab Vedotin and Pembrolizumab in Untreated Advanced Urothelial Cancer," *New England Journal of Medicine*, pp. 875-888, 7 Mars 2024.
- [8] M. S. v. d. Heijden, G. Sonpavde, T. Powles, A. Necchi, M. Burotto, M. Schenker, J. P. Sade, A. Bamias, P. Beuzebec, J. Bedke, J. Oldenburg, G. Chatta, Y. Ürün, D. Ye och Zhisong, "Nivolumab plus Gemcitabine-Cisplatin in Advanced Urothelial Carcinoma," *New England Journal of Medicine*, pp. 1778-1789, 2023.
- [9] T. Powles, J. Bellmunt, E. Comperat, M. D. Santis, R. Huddart, Y. Loriot, A. Necchi, B. Valderrama, A. Ravaud, S. Shariat, B. Szabados, M. v. d. Heijden och S. G. o. b. o. t. E. G. Committee, "ESMO Clinical Practice Guideline interim update on first-line therapy in advanced urothelial carcinoma," *Annals of Oncology*, 2024.
- [10] T. Powles, M. S. V. D. Heijden, Y. Loriot, J. Bedke, B. P. Valderrama, G. Iyer, E. Kikuchi, J. Hoffman-Censits, C. Vulsteke, A. Drakaki, S. Rausch, W. Arafat, S. H. Park, U. Swami, J.-R. Li och S, "EV-302: Updated analysis from the phase 3 global study of enfortumab vedotin in," i *ASCO-GU*, 2025.
- [11] Powels, "ASCO GU 2025: EV-302: UpdatedAnalysis from the Phase 3 Global Study ofEnfortumab Vedotin in Combination withPembrolizumab (EV+P) vs Chemotherapy(Chemo) in Previously Untreated LocallyAdvanced or Metastatic UrothelialCarcinoma (la/mUC)," i <https://www.urotoday.com/conference-highlights/asco-gu-2025/>, San Fransisco, 2025.
- [12] T. Powles, S. H. Park, E. Voog, C. Caserta, B. P. Valderrama, H. Gurney, H. Kalofonos, S. Radulović, W. Demey, A. Ullén, Y. Loriot, S. S. Sridhar, N. Tsuchiya, E. Kopyltsov, C. N. Sternberg och J. B, "Avelumab Maintenance Therapy for Advanced or Metastatic Urothelial Carcinoma," *NEJM*, pp. 1218-1230, 2020.
- [13] K. Holmsten, N. V. Jensen, L. S. Mouritsen, E. Jonsson, C. Mellnert, M. Agerbæk, C. Nilsson, M. Moe, A. Carus, E. Öfverholm, O. L. o, Y. Brandberg, H. Johansson, M. Hellström och H, "Vinflunine/gemcitabine versus carboplatin/gemcitabine as first-line treatment in cisplatin-ineligible patients with advanced urothelial carcinoma: A randomised phase II trial (VINGEM)," *European Journal of Cancer*, vol. 127, pp. 173-182, 2020.

- [14] H. v. d. Maase, S. W. Hansen, J. T. Roberts, L. Dogliotti, T. Oliver, M. J. Moore, I. Bodrogi, P. Albers, A. Knuth, C. M. Lippert, P. Kerbrat, P. S. Rovira, P. Wersall, S. P. Cleall, D. F. Roychowdhury, I. Tomlin, C. M. Visseren-Grul och P. F. Conte, "Gemcitabine and Cisplatin Versus Methotrexate, Vinblastine, Doxorubicin, and Cisplatin in Advanced or Metastatic Bladder Cancer: Results of a Large, Randomized, Multinational, Multicenter, Phase III Study," *Journal of Clinical Oncology*, pp. 3881-3890, 2023.
- [15] CADTH, "Reimbursement recommendation Enfortumab vedotin (Padcev)," CDA_AMC, https://www.cda-amc.ca/sites/default/files/DRR/2024/PC0353-Padcev_FINAL_Rec.pdf, 2024.
- [16] T. Yanagisawa, K. Mori, A. Matsukawa, T. Kawada, S. Katayama, E. Laukhtina, P. Rajwa, F. Quhal, B. Pradere, W. Fukuokaya, K. Iwatani, R. Pichler, J. Y. Teoh, M. Moschini och W. K., "Novel combination therapy for platinum-eligible patients with locally advanced or metastatic urothelial carcinoma: a systematic review and network meta-analysis," *Cancer Immunology, Immunotherapy*, 2025.
- [17] "Svenska nationella kvalitetsregistret för Urinblåse- och urinvägscancer (SNRUBC)," 10 December 2024.
- [18] J. Rosenberg et al., "Study EV-103 Dose Escalation/Cohort A (DE/A): 5Y Follow-Up of First Line (1L) Enfortumab Vedotin (EV) + Pembrolizumab (P) in Cisplatin (CIS)-Ineligible Locally Advanced or Metastatic Urothelial Carcinoma (1a/mUC)," *Annals of Oncology*, vol. 35, nr S2, pp. 1139-1140, 2024.
- [19] M. Hernández Alava, S. Pudney och A. Wailoo, "Estimating the Relationship Between EQ-5D-5L and EQ-5D-3L: Results from a UK Population Study," *Pharmacoeconomics*, pp. 199-207, 1 Februari 2023.
- [20] P. Dolan, "Modeling Valuations for EuroQol Health States," *Medical Care*, pp. 1095-1108, November 1997.
- [21] EMA, "Keytruda – EPAR Product Information (Produktresumé)," https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/keytruda-epar-product-information_en.pdf, n.d..
- [22] EMA, "Opdivo - EPAR Product Information (Produktresumé)," https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/opdivo-epar-product-information_en.pdf, n.d..
- [23] Regionalt Cancercentrum, "Läkemedelsregimer - Pembrolizumab var 3:e vecka," RCC, 2024.
- [24] Regionalt Cancercentrum, "Läkemedelsregimer - Nivolumab-Cisplatin-Gemcitabin," RCC, 2024.
- [25] Regionalt Cancercentrum, "Läkemedelsregimer - Nivolumab var 4:e vecka," RCC, 2024.
- [26] National Institute for Health and Care Excellence (NICE), "Avelumab for Maintenance Treatment of Locally Advanced or Metastatic Urothelial Cancer after Platinum-Based Chemotherapy (TA788)," <https://www.nice.org.uk/guidance/ta788>, 2022.
- [27] EMA, "Opdivo - EPAR Assessment Report: Procedure No. EMEA/H/C/003985/II/0137," https://www.ema.europa.eu/en/documents/variation-report/opdivo-h-c-003985-ii-0137-epar-assessment-report-variation_en.pdf, 2024.

Bilagor

Bilaga 1 - Försäljningsdata för Avelumab i Sverige

Enligt försäljningsdata som företaget tagit fram från IQVIA såldes [----] enheter av 200 mg Bavencio (avelumab) injektionsflaskor mellan november 2023 och slutet av oktober 2024. Avelumab är också godkänt för andra indikationer, men eftersom antalet patienter inom dessa indikationer är begränsat, inkluderar företaget all försäljning i uppskattningen som en försiktig metod.

Baserat på antaganden presenterade i tabell 2 uppskattar Astellas att [-----] procent av patienterna som får 1L PBT fortsätter med avelumab underhållsbehandling. Intervallet beror på om behandlingstiden antas vara [--] månader (medelvärde) som i kostnadseffektivitetsanalysen eller [--] månader (median) som i JAVELIN 100 långtidsuppföljning [1].

Tabellen sekretessbeläggs med stöd av 30 kap. 23 § offentlighets- och sekretesslagen (2009:400).

1) Powles T, Park SH, Caserta C, et al. Avelumab First-Line Maintenance for Advanced Urothelial Carcinoma: Results From the JAVELIN Bladder 100 Trial After ≥2 Years of Follow-Up. J Clin Oncol. 2023 Jul 1;41(19):3486-3492. doi: 10.1200/JCO.22.01792. Epub 2023 Apr 18.

Bilaga 2 Baslinjekarakteristika CheckMate 901

Baslinjekarakteristika CheckMate 901

Karakteristika	gem+cis+nivo N = 304	gem+cis N =304
Ålder		
Medianålder i år (min-max)	65 (32-86)	65 (35-85)
Kön – antal (%)		
Män	236 (77,6)	234 (77,0)
Kvinnor (%)	68 (22,4)	70 (23,0)
ECOG status – antal (%)		
0	162 (53,3)	162 (53,3)
1	140 (46,1)	142 (46,7)
>1	2 (0,7%)	0
Sjukdomsstatus – antal (%)		
Lokalt avancerad eller icke-metastaserad (Ia)	41 (13,5)	33 (10,9)
Metastaserad (mUC)	261 (85,9)	269 (88,5)
Icke rapporterat	2 (0,7)	2 (0,7)
Cisplatinum lämplighet – antal (%)		
Cisplatin lämpade	304 (100%)	304 (100%)
Cisplatin icke-lämpade	0	0

Bilaga 3 Sammanfattning av resultaten i CheckMate 901

Sammanfattning av resultaten i CheckMate 901

Utfallsmått	gem+cis+nivo N = 304	gem+cis N = 304
Progressionsfri överlevnad (PFS)		
Antal (%) patienter med händelser	211 (69,4)	191 (62,8)
Medianvärde i månader (95 % KI)	7,9 (7,6-9,5)	7,6 (6,1-7,8)
Hasardkvot (95 % KI)	0,72 (0,59-0,88)	
p-värde	0,001	
Total Överlevnad (OS)		
Antal (%) patienter med händelser	172 (56,6)	193 (63,5)
Medianvärde i månader (95 % KI)	21,7 (18,6-26,4)	18,9 (14,7-22,4)
Hasardkvot (95 % KI)	0,78 (0,63-0,96)	
p-värde	0,02	
Objektiv responsfrekvens (ORR)		
ORR (%) (95 % KI)	57,6 (51,8-63,2)	43,1 (37,5-48,9)
Komplett responsfrekvens (CR) (%)	66 (21,7)	36 (11,8)
Partiell responsfrekvens (PR) (%)	109 (35,9)	95 (31,2)
Stabil sjukdom (SD) (%)	77 (25,3)	86 (28,3)
Icke utvärderat (%)	23 (7,6)	48 (15,8)
Varaktighet av respons för dem som svarat		
Medianvärde i månader (95 % KI)	9,5 (7,6-15,1)	7,3 (5,7-8,9)

KI: Konfidensintervall