

# Enfortumabi-vedotiini edenneen uroteelikarsinooman hoidossa

Uusien sairaalalääkkeiden arviointi

FIMEA KEHITTÄÄ  
ARVIOI JA INFORMOI  
9/2022

## Enfortumabi-vedotiini edenneen uroteelikarsinooman hoidossa

Fimea kehittää, arvioi ja informoi  
-julkaisusarja 9/2022

Julkaisuajankohta kesäkuu/2022  
Julkaisupaikka: Kuopio

© Lääkealan turvallisuus-  
ja kehittämiskeskus  
Fimea 2022

Julkaisija  
Lääkealan turvallisuus- ja  
kehittämiskeskus Fimea  
Postiosoite: PL 55, 00034 FIMEA  
Puh. vaihde: 029 522 3341  
[www.fimea.fi](http://www.fimea.fi)

Jakelutiedot  
[www.fimea.fi/tietoa\\_fimeasta/julkaisut](http://www.fimea.fi/tietoa_fimeasta/julkaisut)  
[www.julkari.fi](http://www.julkari.fi)

ISBN 978-952-7299-39-5  
ISSN-L 1799-7135  
ISSN 1799-7143 (verkkójulkaisu)

## Arviointiryhmä

### Essi Wikman

Proviisori  
Lääketaloustieteilijä  
Lääkealan turvallisuus- ja  
kehittämiskeskus Fimea  
Ei arviointiin liittyviä sidonnaisuuksia

### Jani Ruotsalainen

MSc, BSc  
Tutkija  
Lääkealan turvallisuus- ja  
kehittämiskeskus Fimea  
Ei arviointiin liittyviä sidonnaisuuksia

## Kliiniset asiantuntijat

### Olli Tenhunen

LT, dosentti, syöpätautien erikoislääkäri  
Lääkealan turvallisuus- ja  
kehittämiskeskus Fimea  
OYS, Syöpäkeskus  
Ei arviointiin liittyviä sidonnaisuuksia

Kliiniset asiantuntijat osallistuvat arvioinnin  
suunnitteluun ja arviointiaiheen rajaukseen  
sekä kommentoivat arviointiryhmän  
tuottamaa materiaalia, mutta eivät osallistu  
arviointiraportin kirjoittamiseen.  
Arviointiryhmä huomioi kliinisten  
asiantuntijoiden kommentit arvioinnissa  
tarpeelliseksi katsomassaan laajuudessa.  
Arviointiraportin lopullisesta sisällöstä  
vastaa kokonaisuudessaan arviointiryhmä.

# Sisällysluettelo

<b>Tiivistelmä</b> .....	<b>5</b>
<b>Resumé</b> .....	<b>6</b>
<b>Abstract</b> .....	<b>7</b>
<b>Lyhenteet</b> .....	<b>8</b>
<b>1 Arvioinnin tavoite</b> .....	<b>10</b>
<b>2 Terveysongelma ja arvioitava hoito</b> .....	<b>11</b>
2.1 Uroteelikarsinooma .....	11
2.2 Hoitovaihtoehdot paikallisesti edenneen tai etäpesäkkeisen uroteelikarsinooman hoidossa .....	11
2.3 Enfortumabi-vedotiini .....	12
2.4 Muiden maiden suositukset ja meneillään olevat HTA-arvioinnit .....	13
<b>3 Kliininen vaikuttavuus ja turvallisuus</b> .....	<b>14</b>
3.1 Enfortumabi-vedotiinin vaikutuksia koskevat tutkimukset .....	14
3.1.1 EV-301-tutkimus .....	15
3.1.2 EV-201-tutkimus .....	17
3.2 Enfortumabi-vedotiinin vaikutus hoidon lopputuloksiin.....	18
3.2.1 EV-301-tutkimuksen tulokset .....	18
3.2.2 EV-201-tutkimuksen tulokset .....	21
3.3 Alaryhmäanalyysit.....	22
3.4 Turvallisuus.....	22
3.4.1 Hoitoon liittyvät haittatapahtumat .....	23
3.4.2 Hoidon lopettamiseen tai annoksen pienentämiseen johtaneet haittatapahtumat .....	23
3.4.3 Kuolemaan johtaneet haittatapahtumat .....	24
3.4.4 Vakavat haittatapahtumat .....	24
3.4.5 Erityisen mielenkiinnon kohteena olevat haitat (AESI) .....	24
3.4.6 Immonologiset haittatapahtumat .....	25
3.5 Meneillään olevat tutkimukset .....	25
3.6 Pohdinta.....	25
<b>4 Kustannusvaikuttavuus</b> .....	<b>27</b>
4.1 Myyntiluvan haltijan analyysissä käytetyt menetelmät .....	27
4.1.1 Mallin rakenne .....	28
4.1.2 Terveysvaikutukset .....	29
4.1.3 Hoidon kesto.....	30
4.1.4 Mallissa huomioidut haittatapahtumat .....	31
4.1.5 Terveysteen liittyvä elämänlaatu .....	31
4.1.6 Resurssien käyttö ja kustannukset.....	31
4.2 Myyntiluvan haltijan esittämät tulokset .....	32
4.2.1 Perusanalyysin tulokset .....	32

4.2.2	Herkkyys- ja skenaarioanalyysit .....	33
4.3	Fimean arvio myyntiluvan haltijan mallista ja mallinnuksessa tehdyistä oletuksista 33	
<b>5</b>	<b>Kustannukset ja budjettivaikutus .....</b>	<b>36</b>
5.1	Kustannusten arvioinnissa käytetyt menetelmät.....	36
5.2	Potilasmääräarvio ja markkinaosuus.....	36
5.2.1	Myyntiluvan haltijan arvio potilasmäärästä .....	36
5.2.2	Fimean arvio potilasmäärästä .....	37
5.3	Potilaskohtaiset kustannukset .....	37
5.4	Budjettivaikutus.....	37
5.4.1	Myyntiluvan haltijan budjettivaikutusarvio.....	37
5.4.2	Fimen skenaarioanalyysit.....	38
5.5	Pohdinta.....	39
<b>6</b>	<b>Johtopäätökset .....</b>	<b>40</b>
	<b>Lähteet .....</b>	<b>42</b>
	<b>Liitteet .....</b>	<b>44</b>

# Tiivistelmä

**Wikman E, Ruotsalainen J. Enfortumabi-vedotiini edenneen uroteelikarsinooman hoidossa. Lääkealan turvallisuus- ja kehittämiskeskus Fimea. Fimea kehittää, arvioi ja informoi -julkaisusarja 9/2022. 64 s. ISBN 978-952-7299-39-5.**

**Avainsanat:** enfortumabi-vedotiini, uroteelikarsinooma, kustannusvaikuttavuus

Enfortumabi-vedotiini monoterapiana on tarkoitettu paikallisesti edenneen tai etäpesäkkeisen uroteelikarsinooman hoitoon potilaille, jotka ovat aikaisemmin saaneet platinaa sisältävää solunsalpaajahoitoa ja PD-1/PD-L1-vasta-ainetta. Tutkimusnäyttö enfortumabi-vedotiinin tehosta ja turvallisuudesta perustuu pääosin faasin III satunnaistettuun, avoimeen monikeskustutkimukseen (EV-301), jossa enfortumabi-vedotiinia verrattiin paklitakseliin, dosetakseliin ja vinfluniiniin.

EV-301-tutkimuksen päivitetystä analyysiajankohdassa enfortumabi-vedotiinihaarassa kokonaiselossaoloajan (OS) mediaaniaika oli 4,0 kuukautta pidempi kuin solunsalpaajahaarassa (12,9 kk vs. 8,9 kk; HR 0,70). Primäärianalyysissä PFS-mediaaniaika oli tutkijan arvioimana 1,8 kuukautta pidempi enfortumabi-vedotiinihaarassa verrattuna solunsalpaajahaaraan (5,6 vs. 3,7; HR: 0,6). Myös muiden toissijaisten lopputulosmuuttujien osalta havaittiin suotuisa vaikutus. Terveysteen liittyvän elämänlaadun tulokset olivat pääosin samankaltaisia kummassakin haarassa, mutta 12 viikon aikana solunsalpaajahaarassa tulokset huononivat hieman enemmän kuin enfortumabi-vedotiinihaarassa.

Lähes kaikilla EV-301-tutkimukseen osallistuneilla potilailla havaittiin jonkinasteinen haittatapahtuma ja kummassakin haarassa haittatapahtumia havaittiin lähes yhtä paljon. Vaikeita, henkeä uhkaavia tai kuoleman aiheuttavia haittatapahtumia (aste  $\geq 3$ ) havaittiin hieman enemmän enfortumabi-vedotiinihaarassa. Vakavien ihohaittojen ja kutinan esiintyvyys oli enfortumabi-vedotiinihaarassa selvästi vertailuhaaraa suurempaa.

Myyntiluvan haltijan perusanalyysissä enfortumabi-vedotiinin inkrementaalinen kustannusvaikuttavuussuhde vinfluniiniin verrattuna on 116 000 €/QALY. Fimean arviointiryhmän mukaan mallinnuksen tulos on herkkä erityisesti mallinnuksen pohjana käytetyn potilaspopulaation ja ekstrapolaatiojakaumien valinnalle. Fimean arvio enfortumabi-vedotiinin kustannusvaikuttavuussuhteesta vinfluniiniin verrattuna sijoittuu välille 140 000–165 000 €/QALY. Vinfluniini ei ole paras mahdollinen vertailuhoito suomalaisessa hoitokäytännössä, mutta todellista enfortumabi-vedotiinin kustannusvaikuttavuutta ei pystytä arvioimaan suomalaiseen nykyhoitoon verrattuna olemassa olevan tutkimustiedon perusteella.

Myyntiluvan haltijan arvio vuosittaisesta budjettivaikutuksesta 27 potilaalle on 1,1 miljoonaa euroa, kun oletetaan, että enfortumabi-vedotiini korvaa nykyhoitona käytetyn vinfluniinin täysin. Fimean arvion mukaan myyntiluvan haltijan budjettivaikutusarvioon liittyy epävarmuutta erityisesti vertailuhoidon osalta, ja jonkin verran potilasmääräarvion osalta. Fimean tekemien omien skenaarioanalyysien perusteella enfortumabi-vedotiinin budjettivaikutus on 27–45 potilaalle 1,5–2,5 miljoonaa euroa.

Lääkealan turvallisuus- ja kehittämiskeskus Fimean lakisääteisiin tehtäviin kuuluu lääkkeiden hoidollisen ja taloudellisen arvon arviointien tuottaminen ja kokoaminen. Arvioinnissa esitetyt tulokset ja näkökulmat eivät korvaa yksittäisen potilaan hoitopäätösten kohdalla terveydenhuollon ammattilaisen tekemää arviota, jossa otetaan tarkemmin huomioon potilaan yksilöllinen tilanne, esimerkiksi muut sairaudet.

# Resumé

**Wikman E, Ruotsalainen J. Enfortumab vedotin i behandlingen av avancerat urotelialt karcinom. Säkerhets- och utvecklingscentret för läkemedelsområdet Fimea.**

**Publikationsserien Fimea utvecklar, utvärderar och informerar 9/2022. 64 s. ISBN 978-952-7299-39-5.**

**Nyckelord:** enfortumab vedotin, urotelial karcinom, kostnadseffektivitet

Enfortumab vedotin som monoterapi är avsett som lokal behandling av avancerat urotelialt karcinom eller urotelialt karcinom med metastaser hos patienter som tidigare har fått platinumbaserad cytostatikabehandling och PD-1/PD-L1-hämmare. Forskningsbevisen för enfortumab vedotins effekt och säkerhet grundar sig huvudsakligen på en randomiserad öppen fas III multicenterstudie (EV-301) där enfortumab vedotin jämfördes med paklitaxel, docetaxel och vinflunin.

I den uppdaterade analysstidpunkten för EV-301-studien var medianen för total överlevnad (OS) i enfortumab vedotingrenen 4,0 månader längre än i cytostatikagrenen (12,9 mån. vs. 8,9 mån.; HR: 0,70). I primäranalysen var PFS-mediantiden enligt forskarens uppskattning 1,8 månader längre i enfortumab vedotingrenen jämfört med cytostatikagrenen (5,6 vs. 3,7; HR: 0,6). En positiv inverkan upptäcktes även för de andra sekundära resultatvariablernas del. Resultaten i livskvaliteten angående hälsa var huvudsakligen lika i bägge grenar, men under 12 veckor försämrades resultaten i cytostatikagrenen aningen mer än i enfortumab vedotingrenen.

Hos nästan alla patienter som deltog i EV-301-studien konstaterades en biverkning av någon grad och i bägge gren konstaterades så gott som lika många biverkningar. Svåra, livshotande eller dödsorsakande biverkningar (grad  $\geq 3$ ) konstaterades aningen mer i enfortumab vedotingrenen. Förekomsten av allvarliga hudreaktioner var klart högre i enfortumab vedotingrenen än i jämförelsegrenen.

I grundanalysen av innehavaren av försäljningstillståndet var den inkrementella kostnadseffektivitetskvoten för enfortumab vedotin 116 000 €/QALY jämfört med vinflunin. Enligt Fimeas utvärderingsgrupp är modellens resultat känsligt särskilt i valet av patientpopulationen och extrapolationsfördelningen som använd som grund för modellen. Enligt Fimeas uppskattning är den inkrementella kostnadseffektivitetskvoten för enfortumab vedotin jämfört med vinflunin mellan 140 000–165 000 €/QALY. Vinflunin är inte den bästa möjliga jämförelsebehandlingen i finländsk behandlingspraxis, men man kan inte uppskatta den verkliga kostnadseffektivitetskvoten för enfortumab vedotin jämfört med nuvarande behandling utifrån nuvarande forskningsdata.

Innehavaren av försäljningstillståndet uppskattar att den årliga budgeteffekten med 27 patienter är 1,1 miljoner euro, när man antar att enfortumab vedotin ersätter vinflunin helt och hållet. Enligt Fimeas bedömning är budgeteffektuppskattningen av innehavaren av försäljningstillståndet förknippat med osäkerhet särskilt för jämförelsebehandlingsdelen och aningen för bedömningen av antalet patienters del. Utifrån Fimeas egna scenarionanalyser är budgeteffekten för enfortumab vedotin med 27–45 patienter 1,5–2,5 miljoner euro.

Till Säkerhets- och utvecklingscentret för läkemedelsområdet Fimeas lagtima uppgifter hör att producera och sammanställa utvärderingar av det terapeutiska och ekonomiska värdet av läkemedel. De resultat och aspekter som framförs i föreliggande utvärdering ersätter inte en utvärdering som hälso- och sjukvårdspersonal har gjort beträffande en enskild patients behandlingsbeslut i vilken patientens individuella situation, exempelvis övriga sjukdomar, tas mer exakt i beaktande.

# Abstract

**Wikman E, Ruotsalainen J. Enfortumab vedotin in the treatment of advanced urothelial carcinoma. Finnish Medicines Agency Fimea. Serial Publication Fimea Develops, Assesses and Informs 9/2022. 64 p. ISBN 978-952-7299-39-5.**

**Keywords:** enfortumab vedotin, urothelial carcinoma, cost-effectiveness

Enfortumab vedotin as monotherapy is indicated for the treatment of patients with locally advanced or metastatic urothelial carcinoma who have received prior platinum-containing chemotherapy and a PD-1 / PD-L1 inhibitor. The evidence for the efficacy and safety of enfortumab vedotin is mainly based on a phase III randomised, open-label, multicentre study (EV-301) comparing enfortumab vedotin with paclitaxel, docetaxel and vinflunine.

At the time of the updated analysis in the EV-301 study, the median overall survival (OS) time in the enfortumab vedotin arm was 4.0 months longer than in the chemotherapy arm (12.9 months vs. 8.9 months; HR 0.70). In the primary analysis, the median PFS was 1.8 months longer in the enfortumab vedotin arm compared to the chemotherapy arm (5.6 vs. 3.7; HR: 0.6). A positive effect was also found for secondary outcome variables. The health-related quality of life outcomes were broadly similar in both arms. However, at 12 weeks, the outcomes in the chemotherapy arm deteriorated slightly more than in the enfortumab vedotin arm.

Almost all patients in the EV-301 study experienced some degree of adverse event, and almost the same number of adverse events were observed in both arms. Severe, life-threatening or fatal adverse events (grade  $\geq 3$ ) were slightly more common in the enfortumab vedotin arm. The incidence of severe adverse skin reactions and pruritus was distinctly higher in the enfortumab vedotin arm.

In the marketing authorisation holder's (MAH) base case analysis, the incremental cost-effectiveness ratio of enfortumab vedotin compared to vinflunine is € 116,000/QALY. According to Fimea's assessment team, the result of the modelling is sensitive particularly to the selection of the patient population and extrapolation distributions used as the basis for the modelling. Fimea's estimate of the cost-effectiveness ratio of enfortumab vedotin compared to vinflunine is between € 140,000 and € 165,000/QALY. Vinflunine is not the best comparator treatment in Finnish practice, but the true cost-effectiveness of enfortumab vedotin compared to current Finnish treatment cannot be assessed based on existing research data.

The MAH estimates the annual budgetary impact for 27 patients to be € 1.1 million, assuming that enfortumab vedotin completely replaces current vinflunine treatment. According to Fimea's assessment, the MAH's budgetary impact assessment is subject to uncertainty, in particular with regard to comparator treatment, and to some extent with regard to the number of patients. Based on Fimea's own scenario analyses, the budgetary impact of enfortumab vedotin for 27–45 patients is € 1.5-2.5 million.

The legislative duties of the Finnish Medicines Agency Fimea include providing assessments of the therapeutic and economic value of pharmacotherapies. The results and perspectives presented in this assessment do not substitute the clinical decision made by a health care professional regarding an individual patient's treatment, in which more attention is given to the patient's individual situation, including comorbidities and prior medical history.

# Lyhenteet

AESI	E erityisen mielenkiinnon kohteena olevat haittatapahtumat (adverse event of special interest)
DCR	Taudin hallinta-aste (disease control rate)
DOR	Vasteen kesto (duration of response)
EAU	Euroopan urologiyhdistys (European Association of Urology)
ECOG	Syöpöpotilaiden suorituskykyä kuvaava mittari (Eastern Cooperative Oncology Group)
EMA	Euroopan lääkevirasto (European Medicines Agency)
ESMO	Euroopan lääketieteellisen onkologian seura (European Society of Medical Oncology)
HR	Hasardisuhde (hazard ratio)
HRQoL	Terveysteen liittyvä elämänlaatu (health-related quality of life)
ICER	Inkrementaalinen kustannusvaikuttavuussuhde (Incremental cost-effectiveness ratio)
IO	Immuno-onkologinen
IRC	Puolueeton arviointiryhmä (independent review committee)
ITT	Tutkimuksen hoitoaiepopulaatio (intention to treat population)
i.v.	Laskimoinfuusio (intravenous)
LV	Luottamusväli
KM	Kaplan-Meier
MMAE	Monometyyliauristatiini E
ORR	Kokonaisvasteosuus (overall response rate)
OS	Kokonaiselossaoloaika (overall survival)
PD-1	Ohjelmoituneen solukuoleman proteiini 1 (Programmed Death 1)
PD-L1	Ohjelmoituneen solukuolemaproteiinin ligandi 1 (Programmed Death Ligand 1)
PFS	Elossaoloaika ennen taudin etenemistä (progression-free survival)
p.o.	Suun kautta (per os)
PR	Osittainen vaste (partial response)
QALY	Laatupainotettu elinvuosi (quality-adjusted life year)
RDI	Suhteellinen annosintensiteetti (relative dose intensity)



RECIST	Kriteeristö, jota käytetään kiinteiden kasvainten syövässä esimerkiksi taudin etenemisen ja hoitovasteen arviointiin (Response Evaluation Criteria in Solid Tumors)
SAE	Vakava haittatapahtuma (serious adverse event)
TTD	Aika hoidon lopettamiseen (time to discontinuation)

# 1 Arvioinnin tavoite

Tämän arvioinnin tavoitteena on selvittää enfortumabi-vedotiinin hoidollisia ja taloudellisia vaikutuksia paikallisesti edenneen tai etäpesäkkeisen uroteelikarsinooman hoidossa. Arviointiaiheen määrittely ja rajaus on esitetty tarkemmin **taulukossa 1**.

**Taulukko 1.** Arviointiaiheen määrittely ja rajaus.

<b>Väestö</b>	Paikallisesti edennyttä tai etäpesäkkeistä uroteelikarsinoomaa sairastavat aikuispotilaat, jotka ovat aiemmin saaneet platinapohjaista solunsalpaajaa ja PD-1 <sup>a</sup> /PD-L1 <sup>b</sup> -vasta-ainetta
<b>Arvioitava lääkehoito</b>	Enfortumabi-vedotiini
<b>Vertailuhoito</b>	Vinfluniini Doseetaksieli Paklitaksieli
<b>Lopputulokset</b>	Kokonaiselossaoloaika (OS) Elossaoloaika ennen taudin etenemistä (PFS) Vasteosuus Vasteen kesto Aika taudin etenemiseen Terveysteen liittyvä elämänlaatu (HRQoL) Turvallisuus Kustannukset Kustannusvaikuttavuus (€/LYG, €/QALY)

<sup>a</sup> Programmed death ligand; <sup>b</sup> Programmed death ligand 1.

## 2 Terveysongelma ja arvioitava hoito

### 2.1 Uroteelikarsinooma

Uroteelikarsinooma on virtsateiden seinämää verhoavan sisäpinnan, välimuotoisen epiteelin, syöpä (1). Virtsarakon pahalaatuisista kasvaimista noin 90 % on uroteelikarsinoomia. Rakkosyövät voidaan määritellä invasiivisiksi tai etäpesäkkeisiksi TNM-luokituksen avulla. Noin 25 % rakkosyövästä on todettaessa kasvanut virtsarakon seinämään (T2-4a) tai lähettänyt etäpesäkkeitä (N1-3 tai M11). Vuonna 2019 uusia rakko- ja virtsateiden syöpiä<sup>1</sup> todettiin 1430 (miehillä 1076, naisilla 354) (2).

Etäpesäkkeisessä tai paikallisesti edenneessä taudissa ennuste on yleensä huono: mediaani elossaoloaika (OS) on tutkimuksissa raportoitu vaihtelevan välillä 8–16 kuukautta ensilinjan hoitoa saaneilla potilailla ja 7–11 kuukautta toisen linjan hoitoa saaneilla potilailla (3–6). Vuonna 2021 Euroopassa myyntiluvan saaneella ensilinjan avelumabi-ylläpito-hoidolla potilaiden mediaani OS-aika oli kliinisessä tutkimuksessa 22 kuukautta (7).

### 2.2 Hoitovaihtoehdot paikallisesti edenneen tai etäpesäkkeisen uroteelikarsinooman hoidossa

Vuonna 2021 on julkaistu Suomen Uro-onkologisen työryhmän hyväksymä hoitosuositus levinneen uroteelisyövän lääkehoidosta (8). Sen mukaan kolmannessa hoitolinjassa tutkimusnäyttöön perustuvia hoitosuosituksia ei ole. Hoitosuosituksessa todetaan, että mikäli potilas ei ole aiemmin saanut vinfluniinia, sitä voidaan harkita kolmannessa linjassa. Lisäksi platinapohjaisen solunsalpaajahoidon uudelleen aloitusta voidaan harkita joillekin potilaille.

Euroopan urologiyhdistyksen (EAU) hoitosuositus on päivitetty vuonna 2021 (9). Siihen on lisätty enfortumabi-vedotiini, jota suositellaan kolmannessa hoitolinjassa potilaille, jotka ovat refraktaareja platinapohjaiselle solunsalpaajalle ja immuno-onkologiselle (IO) hoidolle. Kolmannessa linjassa vaihtoehtoisina hoitoina on mainittu paklitakseli, dosetakseli ja vinfluniini kaikilla potilailla sekä Yhdysvalloissa myyntiluvan saanut erdafitinibi potilailla, joilla on FGFR3-mutaatio ja jotka ovat aiemmin saaneet platinapohjaista solunsalpaajaa ja IO-hoitoa.

Myös Euroopan lääketieteellisen onkologian seura (ESMO) on päivittänyt hoitosuosituksensa vuoden 2021 lopussa (10). ESMOn hoitosuositus on hyvin samankaltainen EAUn hoitosuosituksen kanssa, mutta ESMOn suosituksessa kolmannessa hoitolinjassa suositellaan platinapohjaista solunsalpaajahoidoa uudestaan, jos potilas on saanut sitä vähintään vuotta aiemmin.

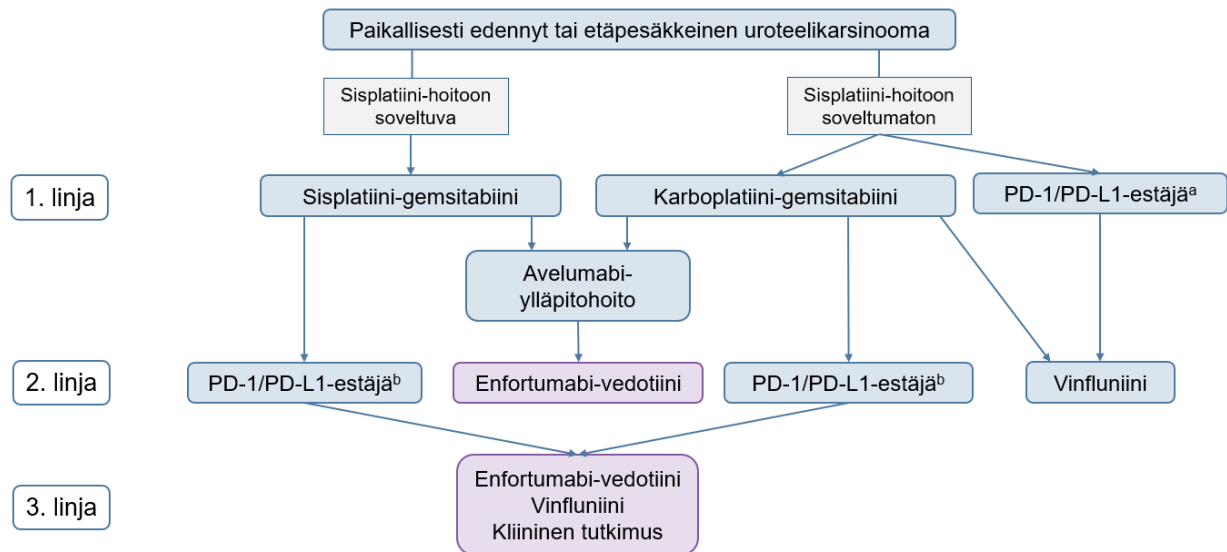
Tässä arvioinnissa vertailuhoitoina ovat vinfluniini ja taksaanit (dosetakseli ja paklitakseli) (**taulukko 1**). Fimean kliinisen asiantuntijan näkemyksen mukaan vinfluniinin ja taksaanien käyttö on ollut vähäistä Suomessa viime aikoina, eikä yhtenäistä kolmannen hoitolinjan

---

<sup>1</sup> Rakko ja virtsatiet, diagnoosikoodit: C65–68, D09.0–1, D41.1–9.

käytäntöä ole. Yhteenveto ESMOn, EAUn ja Suomen Uro-onkologisen työryhmän hyväksymästä hoitosuosituksista paikallisesti edenneen tai etäpesäkkeisen uroteelikarsinoman hoidossa on esitetty **kuviossa 1**.

Enfortumabi-vedotiini voidaan antaa toisessa tai kolmannessa hoitolinjassa, sillä enfortumabi-vedotiini on myyntiluvan mukaisesti tarkoitettu potilaille, jotka ovat aiemmin saaneet platinapohjaista solunsalpaajaa ja PD-1<sup>2</sup>/PD-L1<sup>3</sup>-vasta-ainetta. PD-1/PD-L1-vasta-ainetta voidaan antaa ylläpitohoitona ensimmäisen hoitolinjan solunsalpaajahoidon jälkeen (avelumabi) tai toisessa hoitolinjassa potilaille, jotka eivät ole soveltuvia saamaan avelumabi-ylläpitohoitoa (**kuvio 1**).



**Kuvio 1.** Paikallisesti edenneen tai etäpesäkkeisen uroteelikarsinoman hoitokäytäntö.

<sup>a</sup> Atetsolitsumabi, pembrolitsumabi; <sup>b</sup> atetsolitsumabi, pembrolitsumabi, nivolumabi. Fimean piirtämä kuva, muokattu lähteistä: (8–10).

## 2.3 Enfortumabi-vedotiini

Enfortumabi-vedotiini on vasta-aineen ja lääkkeen konjugaatti, jonka kohteena on uroteelikarsinomasolujen pinnalla oleva nektiini-4. Enfortumabi-vedotiini koostuu täysin ihmisperäisestä IgG1 kappa-vasta-aineesta, joka on konjugoitu mikrotubulustoimintaan vaikuttavaan aineeseen, monometyyliauristatiini E:hen (MMAE), proteaasia pilkkovalla maleimidokaproyyli-valiini-sitruliinilinkkerillä. (11)

Enfortumabi-vedotiini monoterapiana on tarkoitettu sellaisten aikuispotilaiden hoitoon, joilla on paikallisesti edennyt tai metastoittainen uroteelikarsinoma ja jotka ovat aikaisemmin saaneet platinaa sisältävää solunsalpaajaa ja PD-1<sup>2</sup>/PD-L1<sup>3</sup>-vasta-ainetta (11). Enfortumabi-vedotiini on saanut ensimmäistä kertaa myyntiluvan Euroopassa huhtikuussa 2022.

<sup>2</sup> Programmed-death-1.

<sup>3</sup> Programmed-death ligand 1.

Enfortumabi-vedotiinin suositeltu annos on 1,25 mg/kg annettuna laskimoinfuusiona 30 minuutin ajan jokaisen 28 päivän syklin päivinä 1, 8 ja 15. Maksimiannos on kuitenkin 125 mg  $\geq$  100 kg painaville potilaille. Hoitoa jatketaan, kunnes sairaus etenee tai ilmaantuu ei-hyväksyttävissä olevaa toksisuutta. (11)

## 2.4 Muiden maiden suositukset ja meneillään olevat HTA-arvioinnit

**Liitteessä 1** on esitetty yhteenveto eräiden muiden maiden HTA-arviointielinten suosituksista tai kannanotoista. Ainoastaan Kanadassa on valmistunut arviointi ja suositus enfortumabi-vedotiinin käytöstä arvioinnin kohteena olevassa käyttöaiheessa. Suosituksen mukaan enfortumabi-vedotiinin käyttö paikallisesti edennyttä tai metastoittavaa uroteelikarsinoomaa sairastavilla potilailla, jotka ovat aikaisemmin saaneet platinaa sisältävää solunsalpaajaa ja PD-1/PD-L1-vasta-ainetta, edellyttää merkittävää hinnanalennusta.

## 3 Kliininen vaikuttavuus ja turvallisuus

### 3.1 Enfortumabi-vedotiinin vaikutuksia koskevat tutkimukset

Enfortumabi-vedotiinin vaikutuksia koskevat tutkimukset tunnistettiin kirjallisuushaulla<sup>4</sup>, Euroopan lääkeviraston (EMA) julkaisemasta arviointiraportista (12) sekä myyntiluvan haltijan toimittamasta materiaalista. Näyttö enfortumabi-vedotiinin tehosta ja turvallisuudesta perustuu pääosin EV-301-tutkimukseen. Lisäksi supportiivista näyttöä on saatu faasin II yksihaarisesta avoimesta tutkimuksesta. Yhteenveto EV-301- ja EV-201-tutkimuksesta on esitetty **taulukossa 2**.

---

<sup>4</sup> Kirjallisuushaku PubMed-tietokannasta (28.04.2022) hakutermein (randomized controlled trial [pt] OR controlled clinical trial [pt] OR randomized [tiab] OR placebo [tiab] OR clinical trials as topic [mesh:noexp] OR randomly [tiab] OR trial [ti]) NOT (animals [mh] NOT humans [mh]) AND enfortumab vedotin [tiab]. Hakutuloksia löytyi 13 kpl, joista tunnistettiin 4 kpl artikkeleita (13,15,17,21), jotka kuvasivat käyttöaiheen mukaisia tutkimuksia.

**Taulukko 2.** Yhteenveto kliinisen vaikuttavuuden arviointiin mukaan otetuista tutkimuksista.

	EV-301	EV-201
Tutkimusasetelma	Faasin III satunnaistettu avoin monikeskustutkimus	Faasin II yksihaarainen avoin monikeskuskohorttitutkimus
Tunnisteet	ClinicalTrials.gov: NCT03474107 EudraCT Number: 2017-003344-21 Sponsor's Protocol Code Number: 7465-CL-0301	ClinicalTrials.gov: NCT03219333 EudraCT Number: 2017-003479-78 Sponsor's Protocol Code Number: SGN22E-001
Potilaat	Paikallisesti edennyttä tai etäpesäkkeistä uroteelikarsinoomaa sairastavat aikuispotilaat, jotka ovat aiemmin saaneet platinaa sisältävää solunsalpaajahoidoa ja PD-1- tai PD-L1-vasta-ainetta.	Uroteelikarsinoomaa sairastavat aikuispotilaat, jotka ovat aiemmin saaneet PD-1- tai PD-L1-vasta-ainetta ja he ovat joko saaneet platinaa sisältävää solunsalpaajahoidoa tai he eivät ole koskaan saaneet platinaa sisältävää solunsalpaajahoidoa eivätkä he ole soveltuvia sisplatiinihoitoon
Interventio	Enfortumabi-vedotiini (n = 301)	Kohortti 1: enfortumabi-vedotiini (n = 125) Kohortti 2: enfortumabi-vedotiini (n = 89)
Vertailuhoidot	Tutkijan valitsema platinapohjainen solunsalpaaja (doretakseli, paklitakseli, tai vinfluniini, n = 307)	Ei vertailuryhmää
Ensisijainen lopputulosmuuttuja	Kokonaiselossaoloaika (OS)	Objektiivinen vasteosuus (ORR)
Toissijaiset lopputulosmuuttujat	Elossaoloaika ennen taudin etenemistä (PFS) Objektiivinen vasteosuus (ORR) Turvallisuus Terveysten liittyvä elämänlaatu	Vasteen kesto Elossaoloaika ennen taudin etenemistä Kokonaiselossaoloaika Turvallisuus Siedettävyys
Seuranta-ajan mediaani	Välialalyysi (data cut-off 15.7.2020): 11,1 kk Päivitetty analyysi (data cut-off 30.7.2021): 23,8 kk	10,2 kuukautta (data cut-off 1.3.2019)
Lähteet	(12–14)	(15–17)

### 3.1.1 EV-301-tutkimus

EV-301-tutkimuksessa yhteensä 608 potilasta satunnaistettiin (1:1) saamaan joko enfortumabi-vedotiinia (n = 301) tai solunsalpaajaa (n = 307). Solunsalpaajaryhmässä tutkija määritteli potilaalle annettavan solunsalpaajan ennen satunnaistamista. Satunnaistaminen stratifioitiin ECOG<sup>5</sup>-suorituskykyluokan mukaan (0 tai 1), maantieteellisesti (Länsi-Eurooppa, Yhdysvallat, muu maailma) ja sen mukaan oliko potilaalla lähtötilanteessa maksametastaaseja vai ei. (12)

<sup>5</sup> Eastern Cooperative Oncology Group.

Tutkimukseen mukaan otetut potilaat olivat 18-vuotiaita tai vanhempia ja heillä oli histologisesti tai sytologisesti vahvistettu uroteelikarsinooma, eli radiologisesti dokumentoitu metastaattinen tai ei-leikkauskelpoinen paikallisesti edennyt sairaus lähtötilanteessa ja ECOG-suorituskykyluokka 0 tai 1 (12). Potilailla oli täytynyt olla radiologinen eteneminen tai uusiutuminen PD-1- tai PD-L1-vasta-ainehoidon aikana tai sen jälkeen. Yksityiskohtaisempi kuvaus sisäänotto- ja poissulkukriteereistä on esitetty **liitteessä 2**. Tutkimuksen kulku ja vuokaavio potilasmääristä on esitetty **liitteessä 3**.

### Potilaat

Potilaiden ominaispiirteet olivat yleisesti ottaen tasapainossa hoitohaarojen välillä. ITT-populaatiossa mediaani-ikä oli 68 vuotta (vaihteluväli 30–88 vuotta) ja 77,3 % potilaista oli miehiä. Potilaista 95 %:lla oli metastaattinen sairaus ja 5 %:lla oli paikallisesti edennyt sairaus. Maksaetäpesäkkeitä oli 30,9 %:lla molempien haarojen potilaista. ITT-populaatiossa 87,5 % potilaista oli saanut enintään kaksi aikaisempaa hoitolinjaa, ja 12,5 % potilaista oli saanut kolme tai enemmän. Potilaista 52 % (314) oli aiemmin saanut PD-1-vasta-ainetta, 47 % (284) PD-L1-vasta-ainetta, ja lisäksi 1 % (9) potilaista oli saanut sekä PD-1- että PD-L1-vasta-ainetta. Kaikkien tutkimukseen osallistuneiden potilaiden ominaispiirteet tutkimuksen lähtötilanteessa (baseline data) on esitetty **liitteessä 4**. (12)

### Interventio ja vertailuhoito

Enfortumabi-vedotiinia annosteltiin potilaille laskimoinfuusiona annoksella 1,25 mg/kg 30 minuutin aikana 28 päivän hoitosyklin päivinä 1, 8 ja 15.

Vertailuhoito eli lääkärin valitsema solunsalpaaja päätettiin ennen satunnaistamista. Kaikkia solunsalpaajahoitoja annettiin 21 päivän hoitosyklin ensimmäisenä päivänä seuraavilla annoksilla:

- dosetakseli (n = 117) laskimoinfuusiona annoksella 75 mg/m<sup>2</sup> 60 minuutin aikana.
- paklitakseli (n = 112) laskimoinfuusiona annoksella 175 mg/m<sup>2</sup> kolmen tunnin aikana.
- vinfluniini (n = 78) laskimoinfuusiona annoksella 320 mg/m<sup>2</sup> 20 minuutin aikana.

Ennen dosetakselin antoa potilaille annettiin esilääkitystä vakavien yliherkkyysoireiden ja muiden haittavaikutusten estämiseksi.

Hoitoa jatkettiin, kunnes hoidon lopettamiskriteerit täyttyivät tai tutkimus päättyi. Potilaiden seuranta jatkettiin, kunnes sairauden eteneminen voitiin todeta radiologisesti tai kunnes tutkimuksen keskeyttämisen kriteerit saavutettiin tai kunnes tutkimus saataisiin päätökseen. (12)

Potilaat eivät voineet vaihtaa yhtä solunsalpaajaa toiseen kesken tutkimuksen. Sen jälkeen, kun välianalyysin tulokset olivat positiivisia, tutkimuksen protokolla lisättiin (14.9.2020) kohta, jonka puitteissa solunsalpaajaa saaneiden oli mahdollista siirtyä saamaan enfortumabi-vedotiinia. Sisäänottokriteerinä crossover-laajennusosaan oli se, että solunsalpaajahaarassa olevien potilaiden täytyi edelleen saada tutkimushoitoa tai he olivat lopettaneet tutkimushoidon haittatapahtuman takia tai koska he eivät sietäneet sitä tai koska heidän tautinsa oli edennyt. Lisäksi he eivät olleet saaneet aloittaa uutta systeemistä syöpähoitoa ja he olivat edelleen tutkimuksen seurannassa (follow-up phase). Mikäli potilaat siirtyivät saamaan enfortumabi-vedotiinia, he saivat sitä samalla annostuksella kuin tutkimuksen enfortumabi-vedotiinihaarassa olleet potilaat. (12)



### Hoidon kesto ja mahdolliset jatkohoidot

Väliallyksissä (data cut-off 15.7.2020) hoidon keston mediaani oli 5,0 kuukautta (vaihteluväli 0,5–19,4) enfortumabi-vedotiiniryhmässä ja 3,5 kuukautta (vaihteluväli 0,2–15,0) solunsalpaajaryhmässä (12).

Jatkohoitoa sai enfortumabi-vedotiinihaarassa 95 potilasta (32 %) ja solunsalpaajahaarassa 102 potilasta (33 %). Yleisimmät jatkohoidot enfortumabi-vedotiinihaarassa olivat paklitakseli (6 %), antineoplastisten lääkkeiden yhdistelmät (4 %), dosetakseli (3 %), vinfluniini (3 %), pembrolitsumabi (3 %) ja karboplatiini yhdessä gemsitabiinin kanssa (2 %). (12)

### Lopputulospuuttajat

EV-301-tutkimuksen ensisijainen päätulosmuuttaja oli kokonaiselossaoloaika (OS) (12). Keskeisiä toissijaisia lopputulospuuttajia olivat elossaoloaika ennen taudin etenemistä (PFS) määriteltynä RECIST-kriteerien version 1.1 perusteella, kokonaisvasteosuus (ORR), vasteen kesto ja taudin hallinta-aste (DCR, disease control rate). Eksploratiivisia lopputulospuuttajia olivat nektiini-4- ja PD-L1-ilmentyminen ja elossaoloaika ennen taudin toista etenemistä (PFS2). Tarkemmat tiedot lopputulospuuttajista on esitetty **liitteessä 5**.

### 3.1.2 EV-201-tutkimus

EV-201-tutkimus on faasin II avoin monikeskustutkimus, jonka tavoitteena oli tutkia enfortumabi-vedotiinin tehoa ja turvallisuutta kahdessa eri kohortissa (15,16). Kaikkien tutkimukseen mukaan otettujen potilaiden oli täytynyt aiemmin saada PD-1- tai PD-L1-vasta-ainetta. Kohortti 1 koostui samankaltaisesta potilasryhmästä kuin EV-301-tutkimuksessa eli paikallisesti edennyttä tai etäpesäkkeistä uroteelikarsinoomaa sairastavista potilaista, jotka olivat aiemmin saaneet PD-1/PD-L1-vasta-ainetta ja platinapohjaista solunsalpaajaa adjuvantti- tai neoadjuvanttihoitona paikallisesti edenneen tai etäpesäkkeisen taudin hoitoon. Kohortti 2 puolestaan koostui paikallisesti edennyttä tai etäpesäkkeistä uroteelikarsinoomaa sairastavista potilaista, jotka olivat aiemmin saaneet PD-1/PD-L1-vasta-ainetta, mutta eivät olleet aiemmin saaneet platinapohjaista solunsalpaajaa, eivätkä soveltuneet saamaan sisplatiinia sisältävää hoitoa.

Tässä arvioinnissa esitetään tuloksia pelkästään EV-201-tutkimuksen kohortista 1, sillä sen potilaat ovat samankaltaisia EV-301-tutkimuksen potilaiden kanssa. Kohortin 2 potilaat eivät olleet saaneet platinapohjaista solunsalpaajaa, mikä oli EV-301-tutkimuksen yksi sisäänottokriteereistä ja enfortumabi-vedotiinin valmisteyhteenvedossa mainittu käyttöaiheen edellytys.

EV-201-tutkimuksen kohortin 1 potilaiden ominaispiirteet olivat pääosin samankaltaisia EV-301-tutkimuksen potilaiden kanssa. EV-201-tutkimuksen kohortissa 1 oli hieman vähemmän miehiä kuin EV-301-tutkimuksessa (70 % vs. 79 %) ja hieman useammalla potilaalla EV-201-tutkimuksessa ECOG-suorituskykyluokka oli 1 (68 % vs. 60 %).

EV-201-tutkimuksen ensisijainen lopputulospuuttaja oli objektiivinen vasteosuus (ORR) riippumattoman arviointikomitean arvioimana. Toissijaisia lopputulospuuttajia olivat vasteen kesto, PFS arvioituna puolueettoman arviointikomitean (BICR) toimesta, objektiivinen vasteosuus tutkijan arvioimana, kokonaiselossaoloaika, turvallisuus ja siedettävyys.

## 3.2 Enfortumabi-vedotiinin vaikutus hoidon lopputuloksiin

### 3.2.1 EV-301-tutkimuksen tulokset

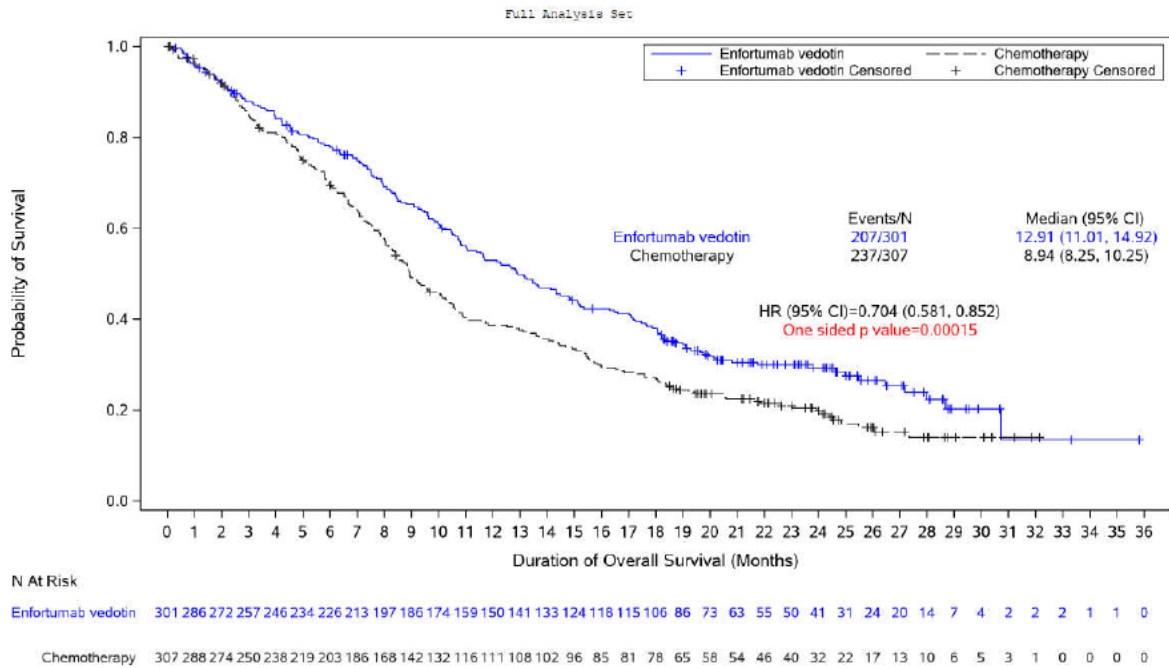
Tässä raportoidaan EV-301-tutkimuksen tuloksia primäärianalyysiajankohdasta (data cut-off 15.7.2020), jossa seuranta-ajan mediaani oli 11,1 kuukautta molemmissa hoitohaaroissa. Ensisijaisen tulosmuuttujan osalta (OS) tuloksia on saatavilla myös päivitetystä analyysiajankohdasta (data cut-off 30.7.2021), jossa seuranta-ajan mediaani on 23,8 kuukautta (12).

#### Kokonaiselossaoloaika

Kokonaiselossaoloaikaa koskevat tulokset on esitetty **taulukossa 3**. Päivitetyssä analyysiajankohdassa (data cut-off 30.7.2021) enfortumabi-vedotiinihaarassa kokonaiselossaoloajan mediaaniaika oli 4,0 kuukautta pidempi kuin solunsalpaajahaarassa (HR 0,70; 95 %:n LV 0,58–0,85) (**kuvio 2**) (12).

**Taulukko 3.** Yhteenveto EV-301-tutkimuksen OS-tuloksista lopullisesta analyysiajankohdasta (data cut-off 30.7.2021) (12).

Elossaoloaika (OS)	Enfortumabi-vedotiini (n = 301)	Solunsalpaaja (n = 307)	HR (95 %:n LV)
Kuolleiden määrä, n (%)	207 (68,8)	237 (77,2)	–
OS-mediaani, kuukautta	12,91 (11,01–14,92)	8,94 (8,25–10,25)	0,70 (0,58–0,85)
12 kuukauden elossaolo-osuus, % (95 %:n LV)	53,0 (47,05–58,56)	38,7 (33,12–44,28)	–
18 kuukauden elossaolo-osuus, % (95 %:n LV)	29,3 (23,92–34,89)	19,8 (15,28–24,84)	–



**Kuvio 2.** EV-301-tutkimukseen osallistuneiden potilaiden OS-tulokset kuvattuna Kaplan-Meier-käyrillä (data cut-off 30.7.2021) (12).

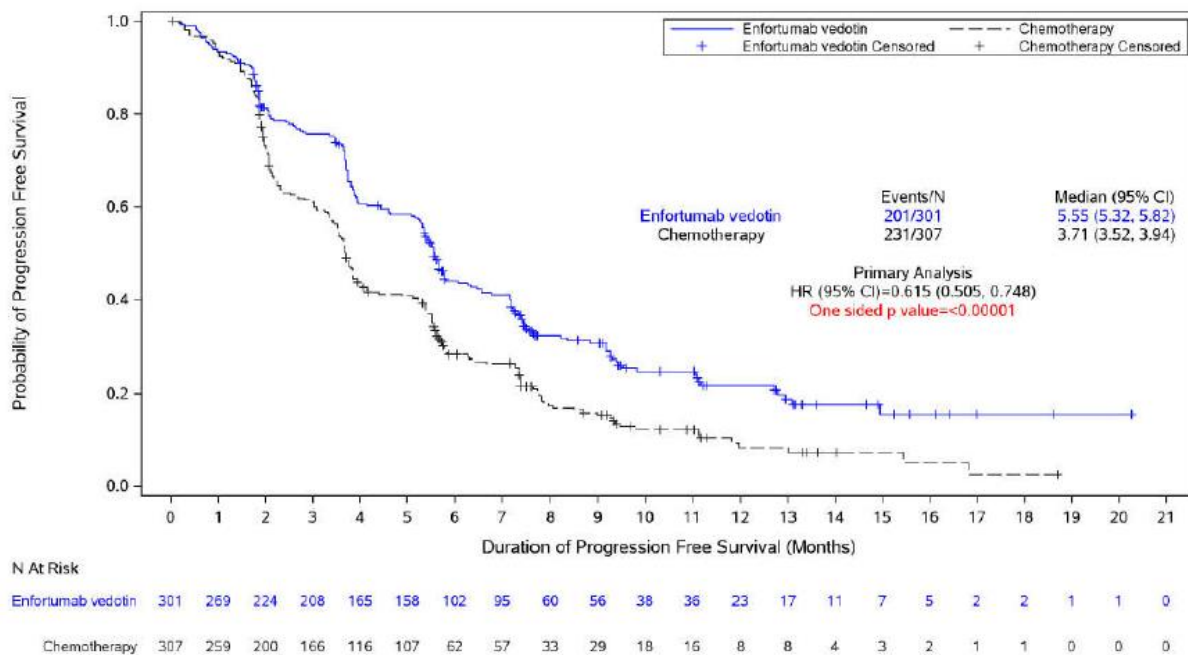
### Elossaoloaika ennen taudin etenemistä

Tuloksia elossaoloajasta ennen taudin etenemistä on esitetty **taulukossa 4**.

Primäärianalyysijankohdassa (data cut-off 15.7.2020) enfortumabi-vedotiinihaarassa tutkijan arvioimana PFS-mediaaniaika oli 1,8 kuukautta pidempi kuin solunsalpaajahaarassa (HR 0,62; 95 %:n LV 0,51–0,75) (**kuvio 3**) (12).

**Taulukko 4.** Yhteenveto EV-301-tutkimuksen PFS-tuloksista tutkijan arvioimana primäärianalyysistä (data cut-off 15.7.2020) (12).

Elossaoloaika ennen taudin etenemistä (PFS) tutkijan arvioimana	Enfortumabi-vedotiini (n = 301)	Solunsalpaaja (n = 307)	HR (95 %:n LV)
PFS-tapahtumia, n (%)	201 (66,8)	231 (75,2)	–
PFS-mediaani, kuukautta (vaihteluväli)	5,55 (5,32–5,82)	3,71 (3,52–3,94)	0,62 (0,51–0,75)
6 kuukauden PFS-osuus, % (95 %:n LV)	44,0 (37,96–49,84)	28,2 (22,85–33,76)	–
12 kuukauden PFS-osuus, % (95 %:n LV)	21,7 (16,26–27,71)	8,3 (4,61–13,36)	–



**Kuvio 3.** EV-301-tutkimukseen osallistuneiden potilaiden PFS-tulokset kuvattuna Kaplan-Meier-käyrillä (data cut-off 15.7.2020) (12).

### Vasteosuus ja vasteen kesto

Yhteenveto vasteosuuksista on esitetty **taulukossa 5**. Vasteen keston mediaani oli enfortumabi-vedotiinihaarassa 7,4 kuukautta ja solunsalpaajahaarassa 8,11 kuukautta.

**Taulukko 5.** Yhteenveto EV-301-tutkimuksen ORR-tuloksista primäärianalyysistä (data cut-off 15.7.2020) (12).

Hoitovasteen saavuttaminen (ORR) ja vasteen kesto	Enfortumabi-vedotiini (n = 288) <sup>a</sup>	Solunsalpaaja (n = 296) <sup>a</sup>
<b>Kokonaisvasteosuus</b>	<b>117 (40,6)</b>	<b>53 (17,9)</b>
• täydellinen vaste (CR), n (%)	14 (4,9)	8 (2,7)
• osittainen vaste (PR), n (%)	103 (35,8)	45 (15,2)
• vasteen keston mediaani, kuukautta (vaihteluväli)	7,39 (5,59–9,46)	8,11 (5,65–9,56)
• Stabiili tauti (SD), n (%)	90 (31,3)	105 (35,5)
• Progressiivinen tauti (PD), n (%)	44 (15,3)	83 (28,0)
• Ei arvioitavissa, n (%)	37 (12,8)	55 (18,6)
Taudin hallinta-aste <sup>b</sup> , n (%)	207 (71,9)	158 (53,4)
Vasteen keston mediaani, kk (95 %:n LV)	7,39 (5,59–9,46)	8,11 (5,65–9,56)

<sup>a</sup> Huomioitu ainoastaan potilaat, joilla lähtötilanteessa oli mitattavissa oleva tauti. <sup>b</sup> Taudin hallinta-aste: niiden osallistujien osuus, joiden paras saavutettu vaste oli joko vahvistettu kokonaisvaste (CR) tai vahvistettu osittainen vaste (PR) RECIST-kriteerien version 1.1 mukaan tutkijan arvioimana.

### Terveyteen liittyvä elämänlaatu

EV-301-tutkimuksessa elämänlaatua mitattiin kahdella mittarilla (EORTC QLQ-C30 ja EQ-5D-5L). EV-301-tutkimuksen toissijaisiin lopputulosmuuttujiin kuului muutos terveyteen liittyvässä elämänlaadussa lähtötilanteesta viikkoon 12 mitattuna yhdellä EORTC QLQ-C30-mittarin osa-alueella (QL2). Terveyteen liittyvää elämänlaatua mitattiin EORTC QLQ-C30-mittarilla lähtötilanteessa, viikon ensimmäisenä päivänä ensimmäisten 12 viikon aikana ja sen jälkeen joka 12. viikko. (12)

Lähtötilanteessa EORTC QLQ-C30-asteikon tulokset olivat molemmissa haaroissa samalla tasolla. Yleinen terveydentila oli 12. viikon mittauksella lähes sama kummassakin haarassa, mutta solunsalpaajahaarassa tulokset olivat huonontuneet hieman enemmän kuin enfortumabi-vedotiinihaarassa. EORTC QLQ-C30-asteikolla mitattujen toimintakykymittausten keskiarvojen mukaan potilaiden itse raportoima kokemus toimintakyvystä huononi enfortumabi-vedotiinihaarassa lähtötilanteesta 12 viikon seurantaan hieman. Lasku oli pienintä kognitiivisen toimintakyvyn osalta ja suurinta sosiaalisen toimintakyvyn osalta. Solunsalpaajahaarassa potilaiden toiminta huononi vähiten kognitiivisen toimintakyvyn osalta ja eniten vastuista suoriutumisen osalta. (14)

Enfortumabi-vedotiinihaaran potilailla havaittiin oireiden aiheuttaman taakan vähenemistä useilla mittarin osaulottuvuuksilla lähtötilanteesta 12 viikon seurantaan, mukaan lukien unettomuus ja ummetus. Suurin positiivinen muutos nähtiin itse raportoidun kivun vähenemisenä. Pahoinvoinnin ja oksentelun osalta potilaiden kokemus ei juurikaan muuttunut, kun taas väsymys, hengitysvaikeudet, ruokahaluttomuus ja ripuli lisääntyivät. Solunsalpaajahaaran potilailla havaittiin oireiden lisääntyvän lähtötilanteesta 12 viikon seurantaan kivun, ripulin, ruokahaluttomuuden, hengitysvaikeuksien ja väsymyksen osalta. Pahoinvoinnin ja oksentelun sekä ummetuksen osalta potilaiden kokemus ei juurikaan muuttunut, kun taas ja unettomuuden aiheuttama taakka hieman pieneni. (14)

Tuloksia EQ-5D-5L-asteikolla on esitetty kuvailevasti. Enfortumabi-vedotiinihaarassa havaittiin pientä heikkenemää ja solunsalpaajahaarassa hieman isompaa heikkenemää keskiarvoissa lähtötilanteesta 12 viikon seurantaan. (12)

### 3.2.2 EV-201-tutkimuksen tulokset

Yhteenveto EV-201-tutkimuksen keskeisistä tuloksista on esitetty **taulukossa 6**. EV-201-tutkimuksen kohortissa 1 seuranta-ajan mediaani oli 10,2 kuukautta (data cut-off 1.3.2019). Vastaavasti hoidon keston mediaani oli 4,6 kuukautta.

**Taulukko 6.** Yhteenveto EV-201-tutkimuksen tuloksista (data cut-off 1.3.2019) (12).

	Kohortti 1: enfortumabi-vedotiini (n = 125)
OS mediaani, kk (95 %:n LV)	11,7 (9,1–ei saavutettu)
PFS mediaani, kk (95 %:n LV)	5,8 (4,9–7,5)
ORR <sup>a</sup> , n (%)	55 (44)
Vasteen keston mediaani, kk (95 %:n LV)	7,6 (6,34–ei arvioitavissa)

<sup>a</sup> ORR: täydellinen vaste (CR) tai osittainen vaste (PR).

### 3.3 Alaryhmäanalyysit

**Liitteessä 6** on esitetty alaryhmäanalyysien OS- ja PFS-tuloksia primäärianalyysistä (data cut-off 15.7.2020) ja OS-tuloksia myös lopullisesta analyysiajankohdasta (data cut-off 30.7.2021). Lähes kaikissa alaryhmissä tulokset olivat samansuuntaisia kuin koko tutkimuspopulaatiossa. Alaryhmäanalyysien tulosten perusteella ei voida sanoa, että jokin potilasryhmä hyötyisi hoidosta enemmän tai vähemmän kuin jokin toinen.

Alaryhmäanalyysijä tehtiin enfortumabi-vedotiinin kohteena olevan nektiini-4-ilmentymisen mukaan, mutta alaryhmäanalyysien tuloksissa ei ollut eroa koko tutkimuspopulaation tuloksiin nähden (**liitekuvio 6a**) (12).

Alaryhmäanalyysien perusteella naisilla vaikutti olevan hieman huonommat OS-tulokset kuin koko ITT-populaatiossa (HR 1,17; 95 %:n LV: 0,72–1,89). Naispotilaiden alaryhmä kattaa 23 % ITT-populaatiosta, mikä vastaa uroteelikarsinoomien esiintyvyyden maailmanlaajuisista sukupuolijakaumaa. EMAn arviointiraportissa todetaan, että aiempien tutkimusten perusteella uroteelikarsinoomadiagnoosin saaneilla naisilla on miehiä korkeampi kuolleisuus moninaisista syistä johtuen. Näin ollen EV-301-tutkimuksen tulosten perusteella ei liene syytä olettaa, että enfortumabi-vedotiini pahentaisi ennustetta naispotilailla entisestään. (12)

### 3.4 Turvallisuus

Tässä kappaleessa esitetyt turvallisuuteen liittyvät tulokset ovat pääosin EV-301-tutkimuksen primäärianalyysistä (data cut-off 15.7.2020). Turvallisuuspopulaatio koostui potilaista, jotka saivat EV-301-tutkimuksessa minkä tahansa annoksen tutkimushoitoa (12). Potilaita oli yhteensä 587, joista enfortumabi-vedotiinihaarassa oli 296 ja solunsalpaajahaarassa 291. Mediaani hoidon kesto oli enfortumabi-vedotiinihaarassa 4,99 kuukautta ja solunsalpaajahaarassa 3,45 kuukautta. Yhteenveto EV-301-tutkimuksen haittatapahtumista on esitetty **taulukossa 7**.

Lähes kaikilla tutkimukseen osallistuneilla potilailla havaittiin jonkinasteinen haittatapahtuma. Yleisimmät haittatapahtumat, joita havaittiin enemmän enfortumabi-vedotiinihaarassa kuin solunsalpaajahaarassa, olivat: alopekiä (47 % vs. 38 %), ruokahalun heikkeneminen (41 % vs. 27 %), ripuli (36 % vs. 23 %), perifeerinen sensorinen neuropatia (35 % vs. 23 %), kutina (35 % vs. 7 %), pahoinvointi (30 % vs. 25 %), ummetus (28 % vs. 25 %), dysgeusia (makuhäiriö) (25 % vs. 8 %) ja kuume (22 % vs. 14 %) (**liite 7**). Vastaavasti solunsalpaajahaarassa havaittiin enemmän anemiaa (20 % enfortumabi-vedotiinihaarassa ja 30 % solunsalpaajahaarassa). (12)

Fimean kliinisen asiantuntijan mukaan turvallisuuteen liittyvät huomiot ovat pääosin odotettuja ja enfortumabi-vedotiinin haittavaikutusprofiilin mukaisia. Vakavien ihohaittojen ja kutinan esiintyvyys enfortumabi-vedotiinihaarassa on kuitenkin selvästi vertailuhaaraa suurempaa. Myös neuropatian ja hyperglykemian esiintyvyys eroaa selvästi enfortumabi-vedotiini- ja vertailuhoitohaaran välillä.

**Taulukko 7.** Yhteenveto EV-301-tutkimuksen aikana ilmenneistä haittatapahtumista (12).

	<b>Enfortumabi-vedotiini (n = 296) n (% potilaista)</b>	<b>Solunsalpaaja (n = 291) n (% potilaista)</b>
<b>Hoidon aikana ilmenneet haittatapahtumat</b>		
Vähintään yksi haittatapahtuma	290 (98,0)	288 (99,0)
Vaikea, henkeä uhkaava tai kuoleman aiheuttama haittatapahtuma (aste ≥ 3)	210 (70,9)	193 (66,3)
Vakava haittatapahtuma (SAE)	138 (46,6)	128 (44,0)
Hoidon lopettamiseen johtanut haittatapahtuma	51 (17,2)	51 (17,5)
Kuolemaan johtanut haittatapahtuma	21 (7,1)	16 (5,5)
<b>Hoitoon liittyvät haittatapahtumat</b>		
Vähintään yksi haittatapahtuma	278 (93,9)	267 (91,8)
Vaikea, henkeä uhkaava tai kuoleman aiheuttama haittatapahtuma (aste ≥ 3)	152 (51,4)	145 (49,8)
Vakava haittatapahtuma (SAE)	67 (22,6)	68 (23,4)
Hoidon lopettamiseen johtanut haittatapahtuma	40 (13,5)	33 (11,3)
Kuolemaan johtanut haittatapahtuma	7 (2,4)	3 (1,0)

Haittatapahtuman vaikeusaste: 1 = lievä, 2 = kohtalainen, 3 = vaikea, 4 = henkeä uhkaava, 5 = kuoleman aiheuttava haittatapahtuma.

**SAE:** Vakava haittatapahtuma (serious adverse event): Lääkevalmisteen aiheuttama kuolemaan johtava, henkeä uhkaava, sairaalahoitoon aloittamista tai jatkamista vaativa, pysyvä tai merkittävään toimintaesteisyyteen tai kyvyttömyyteen johtava vaikutus tai synnynnäinen anomalia tai epämuodostuma (Direktiivi 2001/83/EY).

### 3.4.1 Hoitoon liittyvät haittatapahtumat

Hoitoon liittyviä haittatapahtumia havaittiin enfortumabi-vedotiinihaarassa 94 %:lla potilaista ja solunsalpaajahaarassa 92 %:lla potilaista. Yleisimmät hoitoon liittyvät haittatapahtumat olivat alopekia (45,3 % enfortumabi-vedotiinihaarassa ja 36,4 % solunsalpaajahaarassa), perifeerinen sensorinen neuropatia (33,8 % ja 21,3 %), kutina (32,1 % ja 4,5 %), uupumus (31,1 % ja 22,7 %) ja ruokahalun heikkeneminen (30,7 % ja 23,4 %). (12)

Yleisimmät hoitoon liittyvät asteen 3-4 haittatapahtumat olivat enfortumabi-vedotiinihaarassa makulopapulaarinen ihottuma (7,4 % potilaista), uupumus (6,4 % potilaista) ja neutrofiilien määrän väheneminen (5,7 % potilaista). (12)

### 3.4.2 Hoidon lopettamiseen tai annoksen pienentämiseen johtaneet haittatapahtumat

Yleisimmät syyt hoidon lopettamiseen enfortumabi-vedotiinihaarassa olivat perifeerinen sensorinen neuropatia (2,7 %), perifeerinen motorinen neuropatia (1,7 %), pahalaatuisten kasvainten lisääntyminen (1,7 %), makulopapulaarinen ihottuma (1,4 %) ja akuutti munuaisten vajaatoiminta (1,0 %). Kaikkien muiden hoidon lopettamiseen johtaneiden



haittatapahtumien todettiin liittyvän lääkkeeseen, paitsi kasvainten lisääntyminen ja akuutti munuaisten vajaatoiminta. (12)

Yleisimmät syyt annoksen pienentämiseen olivat enfortumabi-vedotiinihaarassa perifeerinen sensorinen neuropatia (7,4 % potilaista), makulopapulaarinen ihottuma (4,4 %), ruokahalun heikkeneminen (3,4 %), uupumus (2,7 %) ja neutrofiilien määrän väheneminen (2,0 %). Kaikkien näiden todettiin olevan lääkkeeseen liittyviä. (12)

### 3.4.3 Kuolemaan johtaneet haittatapahtumat

EV-301-tutkimuksessa kuolemaan johtaneita haittatapahtumia havaittiin enfortumabi-vedotiinihaarassa 21 potilaalla (7,1 %) ja solunsalpaajahaarassa 16 potilaalla (5,5 %). Kuolemien syynä oli pääosin kasvaimet, infektiot ja elinten vajaatoiminta (mukaan lukien maksaan ja munuaisiin liittyvät haitat). (12)

### 3.4.4 Vakavat haittatapahtumat

Vakavia haittatapahtumia havaittiin yhteensä enfortumabi-vedotiinihaarassa 138 potilaalla (46,6 %) ja solunsalpaajahaarassa 128 potilaalla (44,0 %). Yleisimmät vakavat haittatapahtumat enfortumabi-vedotiinihaarassa olivat akuutti munuaisten vajaatoiminta (6,4 % potilaista), keuhkokuume (4,1 %), pahanlaatuisten kasvaimien lisääntyminen (4,1 %), bakteerin aiheuttama ylävirtsatieinfektio (3,0 %), ripuli (2,4 %) ja ylävirtsatieinfektio (2,4 %). (12)

### 3.4.5 Erityisen mielenkiinnon kohteena olevat haitat (AESI)

Erityisen mielenkiinnon kohteena oleviin haittoihin kuuluivat ihoreaktiot, hyperglykemia, perifeerinen neuropatia, ripuli, pahoinvointi, oksentelu, kuivat silmät, anemia, verenpurkautuminen suonen ulkopuolelle (ekstravasaatio), neutropenia, infuusioon liittyvät reaktiot, sarveiskalvoon liittyvät ongelmat, näön sumentuminen, ja vasta-aineet lääkemolekyylä vastaan (anti-drug antibodies, ADA) (12).

EV-301-tutkimuksessa kaikkia ihoon liittyviä reaktioita havaittiin enemmän enfortumabi-vedotiinihaarassa kuin solunsalpaajahaarassa (53,7 % vs. 26,0 %). Vakavia ihoon liittyviä reaktioita havaittiin enfortumabi-vedotiinihaarassa 77 potilaalla (26 %) ja solunsalpaajahaarassa 27 potilaalla (9,3 %). Asteen 3–4 haittoja oli 16 potilaalla (5,4 %) enfortumabi-vedotiinihaarassa ja kahdella potilaalla (0,7 %) solunsalpaajahaarassa. Yhtään kuolemaan johtanutta ihoreaktiota ei todettu. (12)

Hyperglykemiaa havaittiin enfortumabi-vedotiinihaarassa 35 potilaalla (11,8 %) ja solunsalpaajahaarassa kahdeksalla potilaalla (2,7 %). Enfortumabi-vedotiinihaarassa 20 potilaalla oli asteen 3–4 hyperglykemia ja yhdellä asteen 5. Hyperglykemia vaikutti olevan yleisempää potilailla, joilla lähtötilanteessa BMI oli vähintään 30 kg/m<sup>2</sup> ja joilla oli aikaisempaa historiaa hyperglykemiasta. (12)

Perifeeristä neuropatiaa, josta suurin osa oli sensorista, havaittiin enfortumabi-vedotiinihaarassa 149 potilaalla (50,3 %) ja solunsalpaajahaarassa 100 potilaalla (34,4 %). Enfortumabi-vedotiinihaarassa vakavia haittatapahtumia oli kuudella potilaalla (2,0 %). Asteen 3 sensorista perifeeristä neuropatiaa havaittiin yhdeksällä potilaalla (3,0 %) ja asteen 3 motorista perifeeristä neuropatiaa viidellä potilaalla (1,7 %). Perifeerinen neuropatia oli myös yleisin syy enfortumabi-vedotiinihoidon lopettamiseen. Perifeerinen neuropatia on usein yhdistetty enfortumabi-vedotiinissa olevaan mikrotubulustoimintaan vaikuttavaan



aineeseen, monometyyliauristatiini E:hen (MMAE) ja suurin osa EV-301-tutkimuksessa havaituista perifeerisen neuropatian haittatapahtumista olikin enfortumabi-vedotiiniin liittyviä. (12)

### 3.4.6 Immonologiset haittatapahtumat

EV-301-tutkimuksessa 590 potilaalta testattiin immunogeenisyyttä enfortumabi-vedotiinille. 15 potilasta olivat positiivisia lähtötilanteessa. Lähtötilanteessa negatiivisista potilaista 16 (2,8 %) mitattiin positiiviseksi lähtötilanteen jälkeen. (12)

## 3.5 Meneillään olevat tutkimukset

Meneillään olevia tutkimuksia enfortumabi-vedotiininhoidon tehosta paikallisesti edenneen tai etäpesäkkeisen uroteelikarsinooman hoidossa etsittiin ClinicalTrials.gov-tietokannasta. Tarkemmat hakukriteerit on esitetty **liitteessä 8**. Tietokannasta tunnistettiin useita meneillään olevia tutkimuksia paikallisesti edenneen tai etäpesäkkeisen uroteelikarsinooman hoidosta, joissa enfortumabi-vedotiini oli mukana hoitovaihtoehtoisissa.

Meneillään olevista tutkimuksista ainoastaan yksi faasin II tutkimus käsittelee enfortumabi-vedotiinin vaikuttavuutta samaan indikaatioon kuin EV-301-tutkimus (NCT04995419). Kaikissa muissa on mukana myös muita lääkkeitä, leikkaus, tai molemmat, tai tutkimuspopulaatio on hieman erilainen, esimerkiksi niin, että uroteelikarsinooma on edennyt lihaskudokseen tai potilailla on muutoksia FGFR2/3-geeneissä. Näin ollen tähän arvioinnin kohteena olevaan käyttöaiheeseen ei ole odotettavissa merkittävää uutta tietoa.

## 3.6 Pohdinta

Tulokset enfortumabi-vedotiinin vaikutuksista paikallisesti edenneen tai etäpesäkkeisen uroteelikarsinooman hoidossa niillä potilailla, jotka ovat aiemmin saaneet platinapohjaista solunsalpaajaa ja PD-1/PD-L1-vasta-ainetta perustuu pääosin faasin III tutkimukseen (EV-301). Päivitetystä analyysistä enfortumabi-vedotiinihaarassa OS-mediaaniaika oli 4,0 kuukautta pidempi kuin solunsalpaajahaarassa (HR 0,70; 95 %:n LV 0,58–0,85). Primäärianalyysissä mediaani elossaoloaika ennen taudin etenemistä (PFS) oli 1,8 kuukautta pidempi enfortumabi-vedotiinia saaneilla potilailla verrattuna platinapohjaista solunsalpaajaa saaneisiin (HR 0,62; 95 %:n LV 0,51–0,75). Vastaavasti kokonaisvasteosuudet olivat enfortumabi-vedotiiniryhmässä 41 % ja solunsalpaajaryhmässä 18 %.

EV-301-tutkimuksen alaryhmäanalyysien perusteella ei näytä olevan mahdollista tunnistaa myyntiluvan mukaista käyttöaihetta rajatumpia potilasryhmiä, jotka hyötyisivät enfortumabi-vedotiinihoidosta muita enemmän.

Terveysteen liittyvää elämänlaatua tutkittiin EV-301-tutkimuksen aikana kahdella eri mittarilla. Tulokset olivat pääosin samankaltaisia kummassakin haarassa. Kuitenkin 12 viikon aikana solunsalpaajahaarassa tulokset huononivat hieman enemmän kuin enfortumabi-vedotiinihaarassa. Avoin tutkimusasetelma saattaa vaikuttaa tulosten tulkintaan, eikä tuloksista voida näin ollen tehdä täysin luotettavia johtopäätöksiä.

Lähes kaikilla EV-301-tutkimukseen osallistuneilla potilailla havaittiin jonkinasteinen haittatapahtuma ja kummassakin haarassa haittatapahtumia havaittiin lähes yhtä paljon. Vaikeita, henkeä uhkaavia tai kuoleman aiheuttamia haittatapahtumia (aste  $\geq 3$ ) havaittiin hieman enemmän enfortumabi-vedotiinihaarassa. Hoitoon liittyviä haittatapahtumia havaittiin noin 94 % enfortumabi-vedotiinia saaneista potilaista.

Vakavien ihohaittojen ja kutinan esiintyvyys oli enfortumabi-vedotiinihaarassa selvästi vertailuhaaraa suurempaa. Myös neuropatian ja hyperglykemian esiintyvyys erosi selvästi vertailuhoidon ja enfortumabivedotiinihaaran välillä. EMA:n arviointiraportissa (EPAR) mainitaan, että enfortumabi-vedotiinin haitoista huolestuttavimpia ovat ihoon liittyvät haittatapahtumat, joista osa on ollut kuolemaan johtavia, sekä hyperglykemia ja polyneuropatia. Terveysteen liittyvään elämänlaatuun vaikuttavat ruoansulatuskanavaan liittyvät haittatapahtumat ovat myös merkittäviä.

EV-301-tutkimuksessa vertailuhoitoina käytettiin dosetakselia, paklitakselia, ja vinfluniinia. Fimean kliinisen asiantuntijan mukaan kolmannessa hoitolinjassa aiemman platinapohjaisen solunsalpaajahoidon ja immunologisen hoidon jälkeen ei ole ollut selkeää kansallista hoitokäytäntöä. Dosetakselin, paklitakselin, tai vinfluniinin antaminen on ollut tässä asetelmassa mahdollista, mutta kaikkiaan kolmannen linjan hoitoa saaneiden potilaiden määrät ovat olleet pieniä, mikä vaikeuttaa vertailuhoitojen kliinisen merkittävyyden arvioimista.

Enfortumabi-vedotiini on toistaiseksi ainoa valmiste, jolle on osoitettu elossaolohyöty solunsalpaaja- ja immuno-onkologisen hoidon jälkeen. Fimean kliinisen asiantuntijan mukaan EV-301-tutkimuksen tulokset ovat kliinisesti merkittäviä, mutta lääkkeellä on merkittäviä haittavaikutuksia. Lisäksi tutkimukseen mukaan otetut potilaat olivat hyväkuntoisia (ECOG 0–1) ja heidän oli täytynyt olla soveltuvia aiemmin saamaan platinapohjaista solunsalpaajaa ja immuno-onkologista hoitoa, joten yleistettävyyys uroteelikarsinoomaa sairastaviin suomalaisiin potilaisiin voi olla haasteellista.

## 4 Kustannusvaikuttavuus

Kustannusvaikuttavuuden arviointi perustuu myyntiluvan haltijan Fimealle toimittamaan ositettuun elinaikamalliin, jossa enfortumabi-vedotiinihoitoa verrataan vinfluniiniin. Kuvaus myyntiluvan haltijan kustannusvaikuttavuusanalyysin menetelmistä ja tuloksista esitetään **luvussa 4.1** ja **4.2**. Fimean kommentit myyntiluvan haltijan analyysiin ja tuloksiin ovat **luvussa 4.3**.

### 4.1 Myyntiluvan haltijan analyysissä käytetyt menetelmät

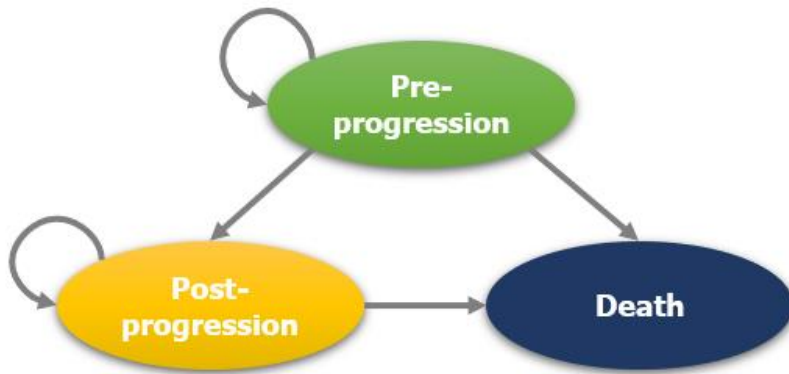
Myyntiluvan haltijan lähestymistapa kustannusvaikuttavuuden arviointiin on kuvattu lyhyesti **taulukossa 8**. Perusanalyysissä vertailuhoidoksi valittiin vinfluniini, ja käytetyt parametrit saatiin EV-301-tutkimuksen vinfluniini-alaryhmästä.

**Taulukko 8.** Yhteenveto myyntiluvan haltijan kustannusvaikuttavuusanalyysissä käytetyistä menetelmistä.

Arvioinnin rajaus	
Väestö	Paikallisesti edennyttä tai etäpesäkkeistä uroteelikarsinoomaa sairastavat aikuispotilaat, jotka ovat aiemmin saaneet solunsalpaajaa ja PD-1/PD-L1-vasta-ainetta. Potilaiden ominaispiirteet (EV-301-tutkimuksen ITT-populaatioon perustuen): <ul style="list-style-type: none"> <li>• Miesten osuus: 77 %</li> <li>• Ikä: 67 vuotta</li> <li>• Paino: 74 kg</li> <li>• Ihon pinta-ala: 1,9 m<sup>2</sup></li> </ul>
Arvioitava lääkehoito	Enfortumabi-vedotiini
Vertailuhoito	Vinfluniini
Lopputulokset	Kustannukset, elinvuodet, laatupainotetut elinvuodet, kustannusvaikuttavuus (€/LYG, €/QALY)
Menetelmät	
Taloudellisen arvioinnin menetelmä	Kustannusvaikuttavuusanalyysi (€/LYG), Kustannusutiliteettianalyysi (€/QALY)
Näkökulma	Terveystalouden maksaja
Mallin rakenne	Ositettu elinaikamalli (partitioned survival model)
Diskonttokorko	Kustannukset ja terveyshyödyt diskontattu 3 %:n diskonttokorolla
Aikahorisontti	Elinaika (maksimissaan 33 vuotta)
Syklin pituus	Kuukausi (30,4 päivää)
Enfortumabi-vedotiinihoidon tulosten ekstrapolointi	Perustuu EV-301-tutkimuksen vinfluniini-alaryhmäänalyysiin
Vinfluniinihoidon tulosten ekstrapolointi	Perustuu EV-301-tutkimuksen vinfluniini-alaryhmäänalyysiin
Herkkyysanalyysit	Probabilistinen ja deterministinen herkkyysanalyysi sekä skenaarioanalyysijä

#### 4.1.1 Mallin rakenne

Myyntiluvan haltijan toimittama malli on ositettu elinaikamalli, jossa terveyden tiloina ovat aika ennen taudin etenemistä, edennyt tauti ja kuolema (**kuvio 4**). Potilaat aloittavat etenemisvapaassa terveydentilassa (progression free), josta he siirtyvät edenneen taudin tilaan tai suoraan tilaan ”kuolema”. Potilaiden siirtymää tilaan ”edennyt tauti” mallinnettiin EV-301-tutkimuksen PFS-tulosten perusteella ja potilaiden siirtymää tilaan ”kuolema” mallinnettiin vastaavasti OS-tulosten perusteella.



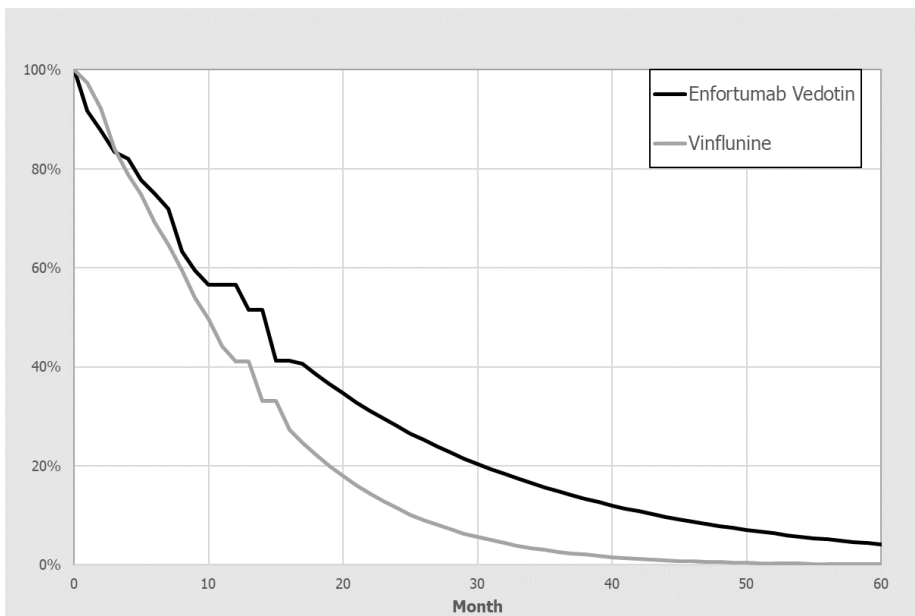
**Kuvio 4.** Myyntiluvan haltijan ositetun elinaikamallin rakenne.

#### 4.1.2 Terveysvaikutukset

Potilaiden osuus mallin eri tiloissa eri ajanhetkinä perustuu EV-301-tutkimuksen vinfluniini-alaryhmäanalyysin tulosten ekstrapolointiin. Ekstrapolointi toteutettiin sovittamalla tutkimuksen havaintoihin (Kaplan-Meier-käyrät) useita jakaumia, joista valittiin paras sovitte. Kriteereinä käytettiin Akaiken informaatiokriteeriä (AIC) ja Bayesiläistä informaatiokriteeriä (BIC), visuaalista tarkastelua sekä riskitehtävien arviointia.

#### Kokonaiselossaoloaika (OS)

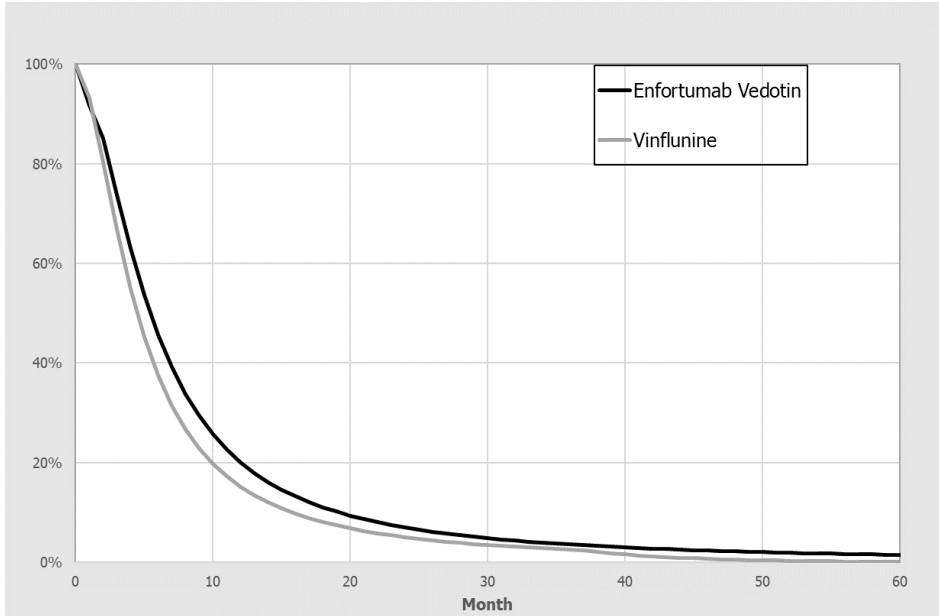
Kokonaiselossaoloajan mallinnuksessa käytettiin ensimmäisten 15 kuukauden ajalla EV-301-tutkimuksen Kaplan-Meier-käyriä, minkä jälkeen käytettiin sovitetta. Enfortumabivedotiinihaarassa käytettiin eksponentiaalista jakaumaa ja vinfluniinihaarassa Weibull-jakaumaa (**kuvio 5**). Tuloksia vaihtoehtoisista jakaumista on esitetty **liitteessä 9**.



**Kuvio 5.** Kustannusvaikuttavuusmallissa käytetyt kokonaiselossaoloaika kuvaavat jakaumat.

### Elossaoloaika ennen taudin etenemistä (PFS)

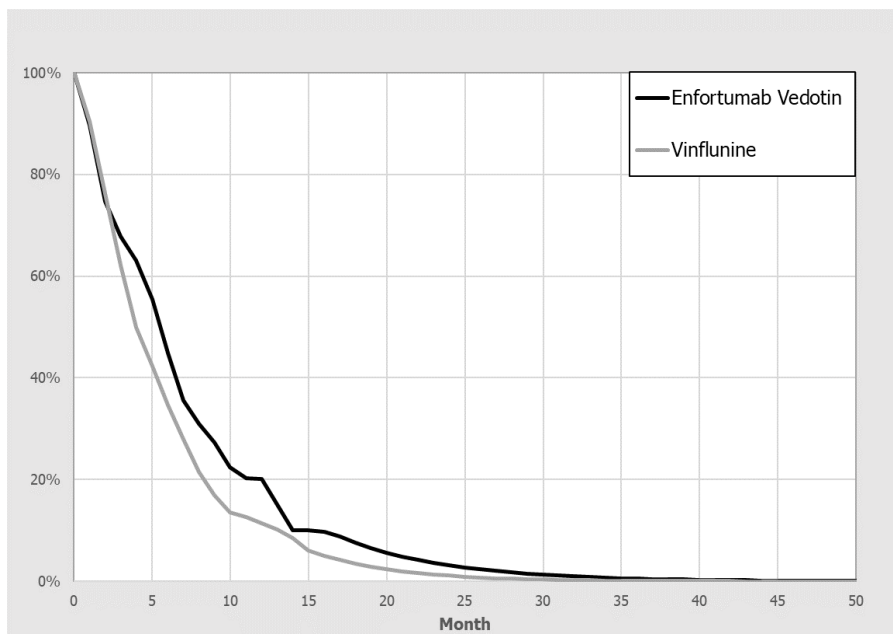
Elossaoloajalle ennen taudin etenemistä käytettiin parametrista jakaumaa koko mallinnuksen ajalle. Sekä enfortumabi-vedotiinin että vinfluniinin sovitteeksi valittiin log-logistinen jakauma. Log-logistinen jakauma oli molemmissa haaroissa tilastollisesti sopivin AIC:n ja BIC:n mukaan arvioituna (**kuvio 6**). Tuloksia vaihtoehtoisista jakaumista on esitetty **liitteessä 9**.



**Kuvio 6.** Kustannusvaikuttavuusmallissa käytetyt elossaoloaikaa ennen taudin etenemistä (PFS) kuvaavat jakaumat.

#### 4.1.3 Hoidon kesto

Hoidon kesto johdettiin EV-301-tutkimuksen tuloksista. Hoidon kesto ei saanut ylittää PFS-käyrää. Kaplan-Meier-käyrien havaintoja käytettiin enfortumabi-vedotiinille 15 kuukauteen asti ja vinfluniinille 14 kuukauteen asti, minkä jälkeen käytettiin sovitettua eksponenttijakaumaa (**kuvio 7**). Vaihtoehtoisia ekstrapolaatiojakaumia on esitetty **liitteessä 9**.



**Kuvio 7.** Kustannusvaikuttavuusanalyysissä käytetty EV-301-tutkimuksen perusteella mallinnettu hoidon kesto.

#### 4.1.4 Mallissa huomioidut haittatapahtumat

Sellaiset 3.–4. asteen haittatapahtumat, joita ilmeni  $\geq 5$  %:lla potilaista EV-301-tutkimuksessa, otettiin huomioon mallissa. Haittatapahtumat huomioitiin ainoastaan kustannusten osalta, sillä mallissa käytettyjen utiliteettiarvojen oletettiin sisältävän jo haittatapahtumista aiheutuneet disutiliteetit.

#### 4.1.5 Terveysteen liittyvä elämänlaatu

Tulokset terveyteen liittyvästä elämänlaadusta saatiin EV-301-tutkimuksen EQ-5D-5L-mittarilla kerätyistä tiedoista. Ennen taudin etenemistä käytettiin eri hoitohaaroissa eri utiliteettiarvoja, mutta taudin etenemisen jälkeen molemmissa haaroissa käytettiin samaa utiliteettiarvoa (**taulukko 9**). Skenaarioanalyysissä tarkasteltiin vaihtoehtoista lähestymistapaa, jossa molemmissa haaroissa oli samat utiliteettiarvot myös ennen taudin etenemistä. Utiliteettiarvojen oletettiin sisältävän jo haittatapahtumista aiheutuneet disutiliteetit.

**Taulukko 9.** Mallissa käytetyt utiliteettiarvot, jotka on saatu EV-301-tutkimuksesta.

	Utiliteettiarvo ennen taudin etenemistä	Utiliteettiarvo taudin etenemisen jälkeen
Enfortumabi-vedotiini	0,82	0,68
Vinfluniini	0,73	0,68

#### 4.1.6 Resurssien käyttö ja kustannukset

Mallissa huomioitiin lääke- ja annostelukustannukset, seurantakustannukset, haittatapahtumiin liittyvät kustannukset sekä palliatiivisen hoidon kustannukset.

## Lääke- ja annostelukustannukset

Laskimoinfuusiona annettavien lääkkeiden osalta oletettiin, että infuusioannospakkauksia ei jaeta, eikä ylijäävää lääkemäärää hyödynnetä muiden potilaiden hoidossa.

Lääkekustannuksina käytettiin verottomia tukkumyyntihintoja. Lääkepakkausten kustannukset on esitetty **liitteessä 10**. Lääkekustannuksissa huomioitiin suunnitellun ja toteutuneen annoksen suhde (RDI). RDI oli enfortumabi-vedotiinia saaneille 79 % ja vinfluniinia saaneille potilaille 91 %. Annostelukustannus oli 279 € yhtä annostelukertaa kohden (18).

## Muut huomioidut kustannukset

Sellaiset 3.–4. asteen haittatapahtumat, joita ilmeni  $\geq 5$  %:lla potilaista EV-301-tutkimuksessa, otettiin huomioon mallissa. Haittatapahtumien yleisyys eri hoitohaaroissa ja niiden kustannukset on esitetty **liitteessä 10**.

Seurantakustannukset oletettiin samoiksi kuin Fimean aiemmassa arvioinnissa, jossa käsiteltiin avelumabi-ylläpitohoitoa uroteelikarsinooman hoidossa (19). Seurantakustannus sekä ennen taudin etenemistä että taudin etenemisen jälkeen oli 450 € kuukausittain kummassakin hoitohaarassa.

Jatkohoitoja annettiin EV-301-tutkimuksessa kummassakin haarassa suunnilleen yhtä paljon ja yleisin jatkohoito molemmissa haaroissa oli paklitakseli. Mallinnuksessa ei huomioitu jatkohoidon kustannuksia, sillä niiden oletettiin olevan samat kummassakin haarassa.

Saattohoidon kustannuksen oletettiin olevan 6 086 € potilasta kohden. Arvio on saatu Fimean aiemmin julkaisemasta raportista, jossa käsiteltiin avelumabi-ylläpitohoitoa uroteelikarsinooman hoidossa (19).

## 4.2 Myyntiluvan haltijan esittämät tulokset

### 4.2.1 Perusanalyysin tulokset

Myyntiluvan haltijan perusanalyysin diskontattujen (3 %) tulosten yhteenveto on esitetty **taulukossa 10**. Mallinnuksen perusteella enfortumabi-vedotiinilla saavutetaan 0,52 vuotta ja 0,42 laatupainotettua elinvuotta enemmän kuin vinfluniinilla. Vastaavasti potilaskohtaiset kustannukset ovat 49 000 € enemmän enfortumabi-vedotiinihoidolla verrattuna vinfluniinihoitoon. Diskonttaamattomat tulokset on esitetty **liitteessä 11**.

**Taulukko 10.** Yhteenveto kustannusvaikuttavuusanalyysin perusanalyysin tuloksista. Tulokset on diskontattu 3 %:n diskonttokorolla.

	Absoluuttiset tulokset			Inkrementaaliset tulokset			ICER
	LY	QALY	€	LY	QALY	€	€/QALY
Enfortumabi-vedotiini	1,52	1,14	82 592	-	-	-	-
Vinfluniini	1,01	0,72	33 437	0,52	0,42	49 154	116 483

Tarkempi erittely myyntiluvan haltijan perusanalyysin kustannuksista ja terveysvaikutuksista on esitetty **taulukossa 11**. Suurin ero enfortumabi-vedotiinihoidon ja vinfluniinihoidon kustannuksissa tulee lääkekustannuksista.



**Taulukko 11.** Myyntiluvan haltijan kustannusvaikuttavuusanalyysin tarkempia tuloksia kustannusten ja terveysvaikutusten osalta.

	Enfortumabi-vedotiini	Vinfluniini
<b>Kustannukset yhteensä</b>	<b>82 592 €</b>	<b>33 437 €</b>
Lääkekustannukset	62 382 €	19 755 €
Annostelukustannukset	5 992 €	2 072 €
Seurantakustannukset	8 212 €	5 427 €
• Ennen taudin etenemistä	4 084 €	3 214 €
• Taudin etenemisen jälkeen	4 128 €	2 213 €
Haittatapahtumien kustannukset	122 €	200 €
Saattohoidon kustannukset	5 884 €	5 984 €
<b>Elinvuodet yhteensä</b>	<b>1,52</b>	<b>1,01</b>
• Ennen taudin etenemistä	0,76	0,60
• Taudin etenemisen jälkeen	0,76	0,41
<b>QALYt yhteensä</b>	<b>1,14</b>	<b>0,72</b>
• Ennen taudin etenemistä	0,62	0,44
• Taudin etenemisen jälkeen	0,52	0,28

#### 4.2.2 Herkkyys- ja skenaarioanalyysit

Myyntiluvan haltija tarkasteli kustannusvaikuttavuusmallin parametreihin liittyvää epävarmuutta skenaario- ja herkkyysanalyysien avulla (**liite 12**). Myyntiluvan haltijan raportoimien yksisuuntaisten herkkyysanalyysien perusteella kustannusvaikuttavuusanalyysin tulos (€/QALY) oli herkkä erityisesti utiliteettiarvojen muutoksille. Myös probabilistisen herkkyysanalyysin tuloksen mukaan parametreihin liittyvää epävarmuutta nähdään etenkin QALY-arvoissa.

**Liitteessä 12** on esitetty myyntiluvan haltijan skenaarioanalyysien tulokset, jotka aiheuttavat vähintään 10 % muutoksen perusanalyysin ICERIin nähden. Tällaisia skenaarioita olivat lääkehuoneen huomiotta jättäminen, samojen utiliteettiarvojen käyttäminen kaikissa terveydentiloissa riippumatta lääkähoidosta sekä EV-mallinnuksen perustuminen vinfluniini-alaryhmän sijaan koko ITT-populaatioon.

### 4.3 Fimean arvio myyntiluvan haltijan mallista ja mallinnuksessa tehdyistä oletuksista

Myyntiluvan haltijan perusanalyysissä enfortumabi-vedotiinin inkrementaalinen kustannusvaikuttavuussuhde vinfluniiniin verrattuna on 116 000 €/QALY. Fimea ei pystynyt tarvittavien tietojen puuttumisen johdosta tuottamaan omaa perusanalyysiansa, jota se pitäisi myyntiluvan haltijan perusanalyysiä parempana tai sopivampana suomalaiseseen hoitokäytäntöön. Jos enfortumabi-vedotiinin kustannusvaikuttavuussuhdetta tarkastellaan vinfluniiniin nähden, Fimean arviointiryhmän mukaan mallinnuksen tulos on herkkä erityisesti

mallinnuksen pohjana käytetyn potilaspopulaation ja ekstrapolaatiojakaumien valinnalle. Tässä kappaleessa tuodaan esille mallinnuksessa käytetyn vertailuhoidon valintaan liittyvää epävarmuutta ja esitetään tuloksia myyntiluvan haltijan kustannusvaikuttavuusmallilla tuotetuista Fimean omista skenaarioista.

Myyntiluvan haltijan kustannusvaikuttavuusmallin vertailuhoidoksi oli valittu vinfluniini, joka on ainoa suomalaisessa hoitosuosituksessa mainittu hoito kolmanteen hoitolinjaan. Vinfluniini oli myös EV-301-tutkimuksessa yksi vertailuhoidoista. Satunnaistettuun tutkimukseen nojaava vertailuasetelma on luotettava tapa hoidon tehon osoittamiseen, vaikka tutkimuspopulaatio harvoin vastaa täysin reaali maailmassa hoidettavaa populaatiota. Fimean kliinisen asiantuntijan kokemuksen mukaan vinfluniinin käyttö on Suomessa vähäistä uroteelikarsinooman hoidossa arvioinnin kohteena olevassa potilaspopulaatiossa. Myös EV-301-tutkimuksen muiden vertailuhoitojen eli paklitakselin ja dosetakselin käyttö on kliinisen asiantuntijan mukaan vähäistä samassa potilaspopulaatiossa. Tästä syystä EV-301-tutkimuksen vertailuhoidot, kuten myöskään myyntiluvan haltijan kustannusvaikuttavuusanalyyseissä käyttämät vertailuhoidot, eivät täysin vastaa suomalaista hoitokäytäntöä. Vinfluniinin käyttö kustannusvaikuttavuusanalyyseissä vertailuhoitona on kuitenkin paras mahdollinen vaihtoehto, koska siitä on saatavilla tutkimustietoa enfortumabi-vedotiiniin verrattuna.

Skenaarioanalyyseissä myyntiluvan haltija on tarkastellut lähestymistapaa, jossa enfortumabi-vedotiinin mallinnus pohjautuu EV-301-tutkimuksen ITT-populaatioon eli kaikkien potilaiden tuloksiin riippumatta siitä, mitä solunsalpaajaa he saivat. Tämän skenaarion tulos oli noin 138 000 €/QALY. EV-301-tutkimuksessa potilaiden satunnaistaminen paklitakseli-, dosetakseli- ja vinfluniiniryhmiin päätettiin ennen kuin valittiin, saivatko potilaat enfortumabi-vedotiinia vai solunsalpaajaa. Kustannusvaikuttavuusanalyyseissä myyntiluvan haltija on käyttänyt näitä vinfluniini-alaryhmäanalyysejä tuloksia mallinnuksen pohjana kummassakin hoitohaarassa. Vinfluniinialaryhmässä enfortumabi-vedotiinia sai 73 potilasta, kun taas ITT-populaatiossa sitä sai 301 potilasta. EV-301-tutkimuksen perusteella solunsalpaaja-alaryhmäanalyysejä tulokset eivät eronneet toisistaan. Koska ITT-populaation skenaarioanalyyseissä otetaan enfortumabi-vedotiinin osalta enemmän potilaita huomioon, voidaan tätä tulosta pitää jopa uskottavampana kuin perusanalyysejä tulosta.

Perusanalyyseissä ja ITT-populaation skenaariossa PFS-mallinnus ei juurikaan muuttunut, sillä molemmissa analyyseissä oli valittu log-logistinen jakauma kummallekin haaralle. Sen sijaan OS-jakaumissa oli eroa analyysejä välillä. Enfortumabi-vedotiinia saaneiden tulokset EV-301-tutkimuksessa olivat erilaisia ITT-populaatiossa ja vinfluniinialaryhmässä, koska ITT-populaatio koostui isommasta potilasmäärästä. On uskottavaa, että tällöin myös Kaplan-Meier-käyriin sopivat erilaiset ekstrapolaatiojakaumat. Perusanalyyseissä enfortumabi-vedotiinia saaneista potilaista 20 % oli elossa 30 kuukauden kohdalla, kun koko ITT-populaation skenaariossa ainoastaan 13 % oli elossa samassa ajankohdassa. Sen sijaan perusanalyyseissä ja ITT-skenaarioanalyyseissä mallinnuksen pohjalla käytetty vinfluniinin Kaplan-Meier-käyrä oli sama, mutta perusanalyyseissä oli valittu Weibull-jakauma ja ITT-skenaarioanalyyseissä Gompertz-jakauma. Myyntiluvan haltija oli kummassakin tapauksessa perustellut valintaa tilastollisella sopivuudella. Fimea ei kuitenkaan pidä tätä lähestymistapaa uskottavana, sillä täysin samaan aineistoon ei lähtökohtaisesti pitäisi eri tilanteissa sopia erilainen jakauma. Fimea teki oman skenaarion, jossa muutettiin myyntiluvan haltijan ITT-populaation skenaarioanalyyseistä ainoastaan vinfluniinin OS-jakaumaa. Vinfluniinin OS-jakaumaksi valittiin sama kuin myyntiluvan haltijan perusanalyyseissä eli Weibull-jakauma. Tällaisen skenaarioanalyysejä tulos oli 167 000 €/QALY.

Myyntiluvan haltijan perusanalyysissä mallinnuksen pohjana käytetyn potilaspopulaation valintaan liittyy Fimean mukaan epävarmuutta. Fimean näkemyksen mukaan oikea suuruusluokka enfortumabi-vedotiinin kustannusvaikuttavuussuhteesta vinfluniiniin verrattuna on noin 140 000–165 000 €/QALY. Vinfluniini ei kuitenkaan ole paras mahdollinen vertailuhoido enfortumabi-vedotiinille suomalaisessa hoitokäytännössä, mutta todellista enfortumabi-vedotiinin kustannusvaikuttavuussuhdetta suomalaiseen nykyhoitoon verrattuna ei pystytä arvioimaan olemassa olevan tutkimustiedon perusteella.

## 5 Kustannukset ja budjettivaikutus

### 5.1 Kustannusten arvioinnissa käytetyt menetelmät

Myyntiluvan haltija toimitti Fimean käyttöön budjettivaikutusanalyysin, ja enfortumabi-vedotiinihoidon budjettivaikutus on arvioitu mallin perusteella.

Myyntiluvan haltijan budjettivaikutusanalyysissä on laskettu lääke- ja annostelukustannukset viiden vuoden ajalle (2022–2026). Analyysissä käytettiin lääkkeiden verottomia tukkumyyntihintoja (**liite 13**). Lääkepakkausten jakamista ei sallittu eli pakkauksista mahdollisesta ylijäävää lääkemäärää ei hyödynnetty muiden potilaiden hoidossa. Annostelukustannus 30 minuutin infuusiolle oli 279 € (18).

Laskelmassa on huomioitu EV-301-tutkimuksessa havaittu suunnitellun ja toteutuneen annoksen suhde (RDI), joka oli enfortumabi-vedotiinilla 79,35 % ja vinfluniinilla 91,01 %. Keskimääräisen potilaan paino (77,42 kg) ja ihon pinta-ala (1,89 m<sup>2</sup>) saatiin THL:n FINRISKI-tutkimuksesta (20). Enfortumabi-vedotiinin suositeltu annos on 1,25 mg/kg 28 vuorokauden hoitosyklin päivinä 1, 8 ja 15. Vastaavasti vinfluniinin suositeltu annos on 320 mg/m<sup>2</sup> ensimmäisenä päivänä 21 vuorokauden hoitosyklissä. Keskimääräisen potilaan enfortumabi-vedotiinin kerta-annos on 77 mg ja vinfluniinin 550 mg, kun RDI on huomioitu. Budjettivaikutusanalyysissä käytettiin samoja annostuksia EV-301-tutkimuksessa.

Hoidon kestonä käytettiin EV-301-tutkimuksen mediaani-PFS-aikaa, joka oli enfortumabi-vedotiinilla 5,55 kuukautta ja vinfluniinilla 4,14 kuukautta.

### 5.2 Potilasmääräarvio ja markkinaosuus

#### 5.2.1 Myyntiluvan haltijan arvio potilasmäärästä

Myyntiluvan haltijan arvio potilasmäärästä perustui Fimean aiemmin julkaisemaan arviointiraporttiin avelumabista uroteelikarsinooman ylläpitohoitona sekä myyntiluvan haltijan kliinisten asiantuntijoiden näkemykseen (19). Fimean aiemmassa avelumabi-arvioinnissa on oletettu, että 67 potilasta olisi soveltuvia saamaan ensilinjan avelumabi-ylläpitohoitoa. Tästä osuudesta myyntiluvan haltija oletti noin kolmasosan etenevän toiseen hoitolinjaan ja soveltuvan saamaan enfortumabi-vedotiinia (n = 23). Tähän potilasmäärään lisättiin vielä ne potilaat, jotka eivät sovellu saamaan avelumabi-ylläpitohoitoa, mutta saavat toisessa hoitolinjassa immuno-onkologista hoitoa (30 %). Myyntiluvan haltijan kliinisten asiantuntijoiden mukaan vähintään 15 potilasta olisi soveltuvia saamaan enfortumabi-vedotiinia, mistä tuli alaraja kokonaisarviolle.

Toisin sanoen, vuosittain enfortumabi-vedotiinia soveltuisi saamaan 15–35 potilasta. Budjettivaikutusarvio on tehty keskimääräiselle potilasmäärälle eli 27 potilaalle. Potilaiden oletettiin saavan enfortumabi-vedotiinia vasta vuoden 2022 puolenvälin jälkeen, joten ensimmäisen vuoden potilasmäärä on ainoastaan 15 potilasta. Myyntiluvan haltija on olettanut, että enfortumabi-vedotiini korvaa täysimääräisesti nykyhoidon eli vinfluniinin.

## 5.2.2 Fimean arvio potilasmäärästä

Fimean arvion mukaan myyntiluvan haltijan potilasmääräarvio on oikeaa suuruusluokkaa, tosin siihen liittyy epävarmuutta. Fimean kliinisen asiantuntijan arvion mukaan avelumabi-ylläpitohoitoa voisi saada enemmän kuin kolmasosa potilaista, mutta tarkkaa määrää ei tiedetä, sillä avelumabihoito on suhteellisen uusi hoito. Mikäli toiseen hoitolinjaan päätyisi avelumabi-ylläpitohoidon jälkeen enintään puolet potilaista, nostaisi se potilasmääräarviota noin kymmenellä potilaalla. Tällöin potilasmääräarvio olisi enintään 45 potilasta.

## 5.3 Potilaskohtaiset kustannukset

Kuukausittaiset lääke- ja annostelukustannukset olivat enfortumabi-vedotiinilla 10 600 € ja vinfluniinilla 4 200 € (**taulukko 12**). Kun hoidon kesto on enfortumabi-vedotiinilla 5,5 kuukautta, hoidon kokonaiskustannus on 58 000 €. Vastaavasti vinfluniinihoidon kesto on 4,1 kuukautta, jolloin hoidon kokonaiskustannus on 17 000 €. Enfortumabi-vedotiinihoidon potilaskohtaiset kokonaiskustannukset ovat siis 41 000 € suuremmat kuin vinfluniinilla.

**Taulukko 12.** Enfortumabi-vedotiinin ja vinfluniinin lääke- ja annostelukustannukset kuukausittain.

Hoito	Lääkekustannus kuukaudessa (€)	Annostelukustannus kuukaudessa (€)	Kokonaiskustannus kuukaudessa (€)	Kokonaiskustannus koko hoidon kestolle <sup>a</sup>
Enfortumabi-vedotiini	9 655	911	10 566	58 113
Vinfluniini	3 747	405	4 152	17 023

<sup>a</sup>Enfortumabi-vedotiinihoidon kesto 5,5 kuukautta ja vinfluniinihoidon kesto 4,1 kuukautta.

## 5.4 Budjettivaikutus

### 5.4.1 Myyntiluvan haltijan budjettivaikutusarvio

Enfortumabi-vedotiinin budjettivaikutus on laskettu 27 potilaalle vuosille 2022–2026. Budjettivaikutuksen on arvioitu olevan ensimmäisenä vuonna 622 000 € ja ensimmäisen vuoden jälkeen 1 119 000 € vuosittain (**taulukko 13**). Mikäli potilaita olisi 15–35, olisi budjettivaikutus 622 000–1 451 000 € vuosittain.

**Taulukko 13.** Myyntiluvan haltijan näkemys enfortumabi-vedotiinin budjettivaikutuksesta 27 potilaalle seuraavalle viidelle vuodelle.

Hoito	2022	2023	2024	2025	2026
<b>Nykytilanne</b>					
Enfortumabi-vedotiini	-	-	-	-	-
Vinfluniini	257 809	464 056	464 056	464 056	464 056
<b>Enfortumabi-vedotiini markkinoilla</b>					
Enfortumabi-vedotiini	879 616	1 583 309	1 583 309	1 583 309	1 583 309
Vinfluniini	-	-	-	-	-
<b>Budjettivaikutus</b>	<b>621 807</b>	<b>1 119 253</b>	<b>1 119 253</b>	<b>1 119 253</b>	<b>1 119 253</b>

## 5.4.2 Fimen skenaarioanalyysit

Fimea testasi budjettivaikutusarvioon liittyvää epävarmuutta erilaisilla skenaarioilla, joissa muutettiin potilasmääräarviota ja vertailuhoidon kustannuksia (**taulukko 14**). Fimean kliinisen asiantuntijan mukaan vinfluniinia ei välttämättä käytetä enää kolmannessa hoitolinjassa. Jos vertailuhoito olisi pelkkä oireenmukainen hoito, olisivat kustannukset paljon pienemmät kuin vinfluniinilla. Tällaista tilannetta on havainnollistettu skenaariolla, jossa vertailuhoidon kustannukset on laskettu nolnaan euroon, vaikka oireenmukaisella hoidolla on todellisuudessa jokin kustannus.

**Taulukko 14.** Fimean eri skenaarioita myyntiluvan haltijan budjettivaikutusanalyysistä.

Skenaario	Vinfluniinihoidon kustannukset koko hoidon kestolle (€)	Enfortumabi-vedotiinihoidon kustannukset koko hoidon kestolle (€)	Budjettivaikutus (€)
<b>Myyntiluvan haltijan perusanalyysi: 27 potilasta</b>	<b>464 056</b>	<b>1 583 309</b>	<b>1 119 253</b>
<b>Skenaariot: eri potilasmääräarviot</b>			
Myyntiluvan haltijan maksimi potilasmääräarvio 35 potilasta	601 554	2 052 437	1 450 883
Fimean maksimi potilasmääräarvio: 45 potilasta	773 427	2 638 848	1 865 421
<b>Skenaariot: vertailuhoidon kustannukset 0 €</b>			
Potilasmääräarvio 27 potilasta ja vertailuhoidon kustannukset 0 €	0	1 583 309	1 583 309
Potilasmääräarvio 35 potilasta ja vertailuhoidon kustannukset 0 €	0	2 033 955	2 033 955
<b>Skenaariot: RDI 100 %</b>			
Potilasmääräarvio 35 potilasta ja molempien hoitojen RDI 100 %	540 203	2 521 308	1 981 105
Potilasmääräarvio 35 potilasta, vertailuhoidon kustannukset 0 € ja enfortumabi-vedotiinin RDI 100 %	0	2 521 308	2 521 308

## 5.5 Pohdinta

Myyntiluvan haltijan arvio vuosittaisesta budjettivaikutuksesta 27 potilaalle on 1,1 miljoonaa euroa, kun oletetaan, että enfortumabi-vedotiini korvaa nykyhoitona käytetyn vinfluniinin täysin. EV-301-tutkimuksessa keskimääräinen hoidon kesto oli enfortumabi-vedotiinihaarassa 5,36 kuukautta ja solunsalpaajahaarassa 3,96 kuukautta. Jos myyntiluvan haltijan budjettivaikutusanalyysissä käytettäisiin keskimääräisiä hoidon kestoja, budjettivaikutus pysyisi samana.

Budjettivaikutuksen arviointi sisältää merkittävää epävarmuutta liittyen vertailuhoitoin ja jonkin verran epävarmuutta liittyen potilasmääräarvioon. Fimean kliinisen asiantuntijan näkemyksen mukaan vinfluniinin käyttö on ollut vähentymässä kolmannessa hoitolinjassa uroteelikarsinooman hoidossa. Enfortumabi-vedotiinihoidolle vinfluniini on kuitenkin tässä arvioinnissa paras mahdollinen vertailuhoito, sillä se on hyväksytty hoito samalle potilaspopulaatiolle ja se oli EV-301-tutkimuksessa vertailuhoitona. Fimean kliinisen asiantuntijan mukaan on epätodennäköistä, että kaikki potilaat, jotka ovat aiemmin saaneet platinapohjaista solunsalpaajaa ja PD-1/PD-L1-vasta-ainetta saisivat nykyään vinfluniinia. Tämän vuoksi Fimea on laskenut budjettivaikutuksen maksimiarvon olettaen, että kukaan potilaista ei nykyhoitona saa vinfluniinia, jolloin vertailuhoidon kustannukset olisivat nolla euroa.

Myyntiluvan haltijan arvio enfortumabi-vedotiinia saavien potilaiden määrästä on 15–35 potilasta vuosittain. Budjettivaikutus on laskettu 27 potilaalle vuosittain. Myyntiluvan haltijan potilasmääräarviossa on oletettu, että kolmasosa avelumabi-ylläpitohoitoa saaneista potilaista etenee toiseen hoitolinjaan ja saa enfortumabi-vedotiinia. Fimean kliinisen asiantuntijan arvion mukaan enemmän kuin kolmasosa potilaista voisi saada avelumabi-ylläpitohoidon jälkeen seuraavaa lääkehoitoa, mikä nostaisi enfortumabi-vedotiinia saavien potilaiden määrää. Mikäli toiseen hoitolinjaan päätyisi avelumabi-ylläpitohoidon jälkeen enintään puolet potilaista, tulisi potilasmääräarvioksi enintään 45 potilasta. Todellista potilasmäärää on kuitenkin vaikea arvioida, sillä jokaisessa hoitolinjassa tapahtuu potilaiden valikoitumista. Lisäksi emme vielä tiedä, minkälaisista potilaiden valikoitumista tapahtuu avelumabi-hoidossa, sillä se on ollut vasta vähän aikaa käytössä.

Fimean skenaarioanalyysien perusteella myyntiluvan haltijan budjettivaikutusarvio on epävarmuustekijät huomioiden aliarvio. Fimean arviointiryhmä on tarkastellut vaihtoehtoisia skenaarioita, joissa on muutettu yhtä tai useampaa myyntiluvan haltijan budjettivaikutusanalyysin parametria. Näiden skenaarioanalyysien perusteella budjettivaikutus on 1,5–2,5 miljoonaa euroa, kun potilasmääräarvio on 27–45 potilasta.

## 6 Johtopäätökset

- Faasin III satunnaistetussa ja avoimessa EV-301-tutkimuksessa havaittiin enfortumabi-vedotiinin suotuisa vaikutus solunsalpaajaan verrattuna päätulosmuuttujan ja tärkeimpien toissijaisten tulosmuuttujien osalta. Päivitetystä analyysissä enfortumabi-vedotiinihaarassa OS-mediaaniaika oli 4,0 kuukautta pidempi kuin solunsalpaajahaarassa (HR 0,70; 95 %:n LV 0,58–0,85). Primäärianalyysissä mediaani elossaoloaika ennen taudin etenemistä (PFS) oli 1,8 kuukautta pidempi enfortumabi-vedotiinia saaneilla potilailla verrattuna platinapohjaista solunsalpaajaa saaneisiin (HR 0,62; 95 %:n LV 0,51–0,75).
- EV-301-tutkimuksen alaryhmäanalyysien perusteella ei näytä olevan mahdollista tunnistaa myyntiluvan mukaista käyttöaihetta rajatumpia potilasryhmiä, jotka hyötyisivät enfortumabi-vedotiinihoidosta muita enemmän tai vähemmän.
- Lähes kaikilla EV-301-tutkimukseen osallistuneilla potilailla havaittiin jonkinasteinen haittatapahtuma ja kummassakin haarassa haittatapahtumia havaittiin lähes yhtä paljon. Vaikeita, henkeä uhkaavia tai kuoleman aiheuttamia haittatapahtumia (aste  $\geq 3$ ) havaittiin hieman enemmän enfortumabi-vedotiinihaarassa. Hoitoon liittyviä haittatapahtumia havaittiin noin 94 % enfortumabi-vedotiinia saaneista potilaista.
- Terveysteen liittyvää elämänlaatua tutkittiin EV-301-tutkimuksen aikana kahdella eri mittarilla. Tulokset olivat pääosin samankaltaisia kummassakin haarassa. Kuitenkin 12 viikon aikana tulokset huononivat solunsalpaajahaarassa hieman enemmän kuin enfortumabi-vedotiinihaarassa.
- Fimean kliinisen asiantuntijan mukaan yleensä ottaen Suomessa kolmannen linjan hoitoa saaneiden potilaiden määrä on ollut pieni, mikä vaikeuttaa vertailuhoitojen kliinisen merkittävyyden arvioimista. EV-301-tutkimuksessa vertailuhoitoina käytettiin dosetakselia, paklitakselia, tai vinfluniinia, mikä ei täysin vastaa suomalaista hoitokäytäntöä. Fimean kliinisen asiantuntijan mukaan EV-301-tutkimuksen tulokset ovat kliinisesti merkittäviä, mutta lääkkeellä on merkittäviä haittavaikutuksia.
- Myyntiluvan haltijan perusanalyysissä enfortumabi-vedotiinin inkrementaalinen kustannusvaikuttavuussuhde vinfluniiniin verrattuna on 116 000 €/QALY. Fimean arviointiryhmän mukaan kustannusvaikuttavuusanalyysiin liittyy epävarmuutta, ja oikea suuruusluokka olisi välillä 140 000–165 000 €/QALY. Erot myyntiluvan haltijan ja Fimean analyysien tuloksissa johtuvat eri valinnoista mallinnuksen pohjana olevien potilaspopulaation ja ekstrapolaatiojakaumien suhteen
- Kustannusvaikuttavuusanalyysin haasteena on vertailuhoitona käytetty vinfluniini, joka ei ole paras mahdollinen vertailuhoito enfortumabi-vedotiinille suomalaisessa hoitokäytännössä sen vähäisen käytön vuoksi. Tämä rajoittaa analyysien tulosten sovellettavuutta suomalaiseen potilaspopulaatioon. Todellista enfortumabi-vedotiinin kustannusvaikuttavuussuhdetta suomalaiseen nykyhoitoon verrattuna ei kuitenkaan pystytä arvioimaan olemassa olevan tutkimustiedon perusteella.
- Myyntiluvan haltijan arvio vuosittaisesta budjettivaikutuksesta 27 potilaalle on 1,1 miljoonaa euroa, kun oletetaan, että enfortumabi-vedotiini korvaa nykyhoitona käytetyn vinfluniinin täysin. Fimean arvion mukaan myyntiluvan haltijan



budjettivaikutusarvioon liittyy epävarmuutta erityisesti vertailuhoidon osalta, ja jonkin verran potilasmääräarvion osalta. Fimean tekemien omien skenaarioanalyysien perusteella budjettivaikutus olisi 1,5–2,5 miljoonaa euroa 27–45 potilaalle.

# Lähteet

1. Rintala E, Bono P, Joensuu H. Virtsarakon syövän patologia ja luokitus. Teoksessa: Syöpätaudit. Kustannus Oy Duodecim; 2013.
2. Suomen Syöpärekisteri. Syöpätalastosovellus. 2022. <https://syoparekisteri.fi/tilastot/tautitilastot/>
3. Bellmunt J, Von Der Maase H, Mead GM, ym. Randomized phase III study comparing paclitaxel/cisplatin/gemcitabine and gemcitabine/cisplatin in patients with locally advanced or metastatic urothelial cancer without prior systemic therapy: EORTC Intergroup Study 30987. *J Clin Oncol.* 2012;30(10):1107–13. [viitattu 17.2.2022]. DOI:10.1200/JCO.2011.38.6979
4. De Santis M, Bellmunt J, Mead G, ym. Randomized Phase II/III Trial Assessing Gemcitabine/Carboplatin and Methotrexate/Carboplatin/Vinblastine in Patients With Advanced Urothelial Cancer Who Are Unfit for Cisplatin-Based Chemotherapy: EORTC Study 30986. *J Clin Oncol.* 2012;30(2):191. [viitattu 17.2.2022]. DOI:10.1200/JCO.2011.37.3571
5. Raggi D, Miceli R, Sonpavde G, ym. Second-line single-agent versus doublet chemotherapy as salvage therapy for metastatic urothelial cancer: a systematic review and meta-analysis. *Ann Oncol.* 2016;27(1):49–61. [viitattu 17.2.2022]. DOI:10.1093/ANNONC/MDV509
6. Powles T, Durán I, van der Heijden MS, ym. Atezolizumab versus chemotherapy in patients with platinum-treated locally advanced or metastatic urothelial carcinoma (IMvigor211): a multicentre, open-label, phase 3 randomised controlled trial. *Lancet.* 2018;391(10122):748–57. [viitattu 17.2.2022]. DOI:10.1016/S0140-6736(17)33297-X
7. Powles T, Park SH, Voog E, ym. Avelumab Maintenance Therapy for Advanced or Metastatic Urothelial Carcinoma. *N Engl J Med.* 2020;383(13):1218–30. [viitattu 17.2.2022]. DOI:10.1056/NEJMOA2002788/SUPPL\_FILE/NEJMOA2002788\_DATA-SHARING.PDF
8. Makkonen T, Sunela K, Nokisalmi P, ym. Levinneen uroteelisyövän lääkehoito. Kustannus Oy Duodecim; 2021. <https://www.terveysportti.fi/apps/dtk/ltk/article/hsu00023/search/virtsarakkosyövän#R2>
9. Witjes JA, Bruins HM, Cathomas R, ym. EAU Guidelines on Muscle-invasive and Metastatic Bladder Cancer. 2021. <https://uroweb.org/wp-content/uploads/EAU-Guidelines-on-Muscle-Invasive-and-Metastatic-Bladder-Cancer-2021V2.pdf>
10. Powles T, Bellmunt J, Comperat E, ym. Bladder cancer: ESMO Clinical Practice Guideline for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol.* 2021;33(3):244–58. [viitattu 10.2.2022]. DOI:10.1016/J.ANNONC.2021.11.012/ATTACHMENT/30086B26-3186-4A32-81EE-926AE99A456D/MMC2.PDF
11. Padcev (enfortumabi-vedotiini). Valmisteyhteenveto. EMEA/H/C/005392/0000. European Medicines Agency EMA. 2022. [https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/padcev-epar-product-information\\_fi.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/padcev-epar-product-information_fi.pdf)
12. Padcev. Enfortumabi-vedotiini. EPAR (European public assessment report). European medicines agency EMA. Julkaistu 05.05.2022. [viitattu 6.5.2022].

- [https://www.ema.europa.eu/en/documents/assessment-report/padcev-epar-public-assessment-report\\_en.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/assessment-report/padcev-epar-public-assessment-report_en.pdf)
13. Powles T, Rosenberg JE, Sonpavde GP, ym. Enfortumab Vedotin in Previously Treated Advanced Urothelial Carcinoma. *N Engl J Med.* 2021;384(12):1125–35. [viitattu 17.2.2022]. DOI:10.1056/NEJMOA2035807/SUPPL\_FILE/NEJMOA2035807\_DATA-SHARING.PDF
  14. Mamtani R, Rosenberg JE, Powles T, ym. Quality of life, functioning, and symptoms in patients with previously treated locally advanced or metastatic urothelial carcinoma from EV-301: A randomized phase 3 trial of enfortumab vedotin versus chemotherapy. [https://doi.org/10.1200/JCO20213915\\_suppl4539](https://doi.org/10.1200/JCO20213915_suppl4539). 2021;39(15\_suppl):4539–4539. DOI:10.1200/JCO.2021.39.15\_SUPPL.4539
  15. Yu EY, Petrylak DP, O'Donnell PH, ym. Enfortumab vedotin after PD-1 or PD-L1 inhibitors in cisplatin-ineligible patients with advanced urothelial carcinoma (EV-201): a multicentre, single-arm, phase 2 trial. *Lancet Oncol.* 2021;22(6):872–82. [viitattu 2.5.2022]. DOI:10.1016/S1470-2045(21)00094-2
  16. Rosenberg JE, O'Donnell PH, Balar A V., ym. Pivotal trial of enfortumab vedotin in urothelial carcinoma after platinum and anti-programmed death 1/programmed death ligand 1 therapy. *J Clin Oncol.* 2019;37(29):2592–600. DOI:10.1200/JCO.19.01140
  17. McGregor B, O'Donnell PH, Balar A, ym. Health-related Quality of Life of Patients with Locally Advanced or Metastatic Urothelial Cancer Treated with Enfortumab Vedotin after Platinum and PD-1/PD-L1 Inhibitor Therapy: Results from Cohort 1 of the Phase 2 EV-201 Clinical Trial. *Eur Urol.* 2022;81(5):515–22. DOI:10.1016/J.EURURO.2022.01.032
  18. Mankinen P, Vihervaara V, Torvinen S, ym. Costs of administration, travelling, and productivity losses associated with hospital administration of multiple myeloma drugs in Finland. *J Med Econ.* 2019;22(4):328–35. DOI:10.1080/13696998.2019.1569457
  19. Wikman E, Hyvärinen A, Kiviniemi V. Avelumabi uroteelikarsinooman ylläpitohoitona. Lääkealan turvallisuus- ja kehittämiskeskus Fimea. Fimea kehittää, arvioi ja informoi - julkaisusarja 5/2021.
  20. Peltonen M, Harald K, Männistö S, ym. Kansallinen FINRISKI 2007 -terveystutkimus: tutkimuksen toteutus ja tulokset: taulukkoliite. Kansanterveyslaitoksen julkaisuja B : 35/2008. 2008. <https://urn.fi/URN:NBN:fi-fe201204193299>
  21. Takahashi S, Uemura M, Kimura T, ym. A phase I study of enfortumab vedotin in Japanese patients with locally advanced or metastatic urothelial carcinoma. *Invest New Drugs.* 2020;38(4):1056–66. [viitattu 2.5.2022]. DOI:10.1007/S10637-019-00844-X/FIGURES/3

## Liitteet

**Liite 1.** Kooste eräiden HTA-organisaatioiden arvioinneista ja suosituksista, jotka liittyvät enfortumabi-vedotiini-hoitoon paikallisesti edennyttä tai metastoittavaa uroteelikarsinoomaa sairastavilla potilaille, jotka ovat aikaisemmin saaneet platinaa sisältävää solunsalpaajaa ja PD-1/PD-L1-vasta-ainetta.

Maa (arviointiviranomainen)	Arvioinnin tai suosituksen tilanne 25.4.2022.
Englanti ja Wales ( <a href="#">NICE</a> )	Arviointi on keskeytetty, sillä myyntiluvan haltija ei toimittanut materiaalia arviointia varten.
Espanja ( <a href="#">AEMPS</a> )	Ei tietoa.
Irlanti ( <a href="#">NCPE</a> )	Ei tietoa.
Italia ( <a href="#">AIFA</a> )	Ei tietoa.
Kanada ( <a href="#">CADTH</a> )	Suositus tehty. Käyttö edellyttää merkittävää hinnanalennusta. Raportin mukaan tarvittaisiin 93 %:n alennus, jotta enfortumabi-vedotiini olisi kustannusvaikuttava maksuhalukkuuden raja-arvolla 50 000 CAD/QALY.
Norja ( <a href="#">Nye Metoder</a> )	Nopea arviointi tehdään. Aikataulusta ei ole tietoa.
Ranska ( <a href="#">HAS</a> )	Ei tietoa.
Ruotsi ( <a href="#">Janusinfo</a> )	Alustava arviointi tehty. Ei vielä lopullista arviointia.
Saksa ( <a href="#">IQWiG</a> )	Ei tietoa.
Skotlanti ( <a href="#">SMC</a> )	Ei tietoa.
Tanska ( <a href="#">Medicinerådet</a> )	Arviointi tehdään. Aikataulusta ei ole tietoa.

**Liite 2.** EV-301-tutkimuksen sisäänotto- ja poissulkukriteerit (12).**Key inclusion criteria**

- Subject had histologically or cytologically confirmed urothelial carcinoma (i.e., cancer of the bladder, renal pelvis, ureter or urethra). Subjects with urothelial carcinoma (transitional cell) with squamous differentiation or mixed cell types were eligible.
- Subject must have experienced radiographic progression or relapse during or after a CPI (anti-PD-1 or anti-PD-L1) for locally advanced or metastatic disease. Subjects who discontinued CPI treatment because of toxicity were eligible provided that they had evidence of disease progression following discontinuation. The CPI need not have been the most recent therapy. Subjects for whom the most recent therapy had been a non-CPI based regimen were eligible if they had progressed/relapsed during or after their most recent therapy. Locally advanced disease must not have been amenable to resection with curative intent per the treating physician.
- Subject must have received a platinum-containing regimen (cisplatin or carboplatin) in the metastatic/locally advanced, neoadjuvant or adjuvant setting. If platinum was administered in the adjuvant/neoadjuvant setting, the subject must have progressed within 12 months of completion.
- Subject had radiologically documented metastatic or locally advanced disease at baseline.
- An archival tumour tissue sample was to have been available for submission to central laboratory prior to study treatment. If an archival tumour tissue sample was not available, a fresh tissue sample was to have been provided. If a fresh tissue sample could not be provided because of safety concerns, enrolment into the study was to have been discussed with the medical monitor.
- Subject had ECOG PS of 0 or 1.
- Adequate hematologic and end-organ function, as defined by laboratory results.

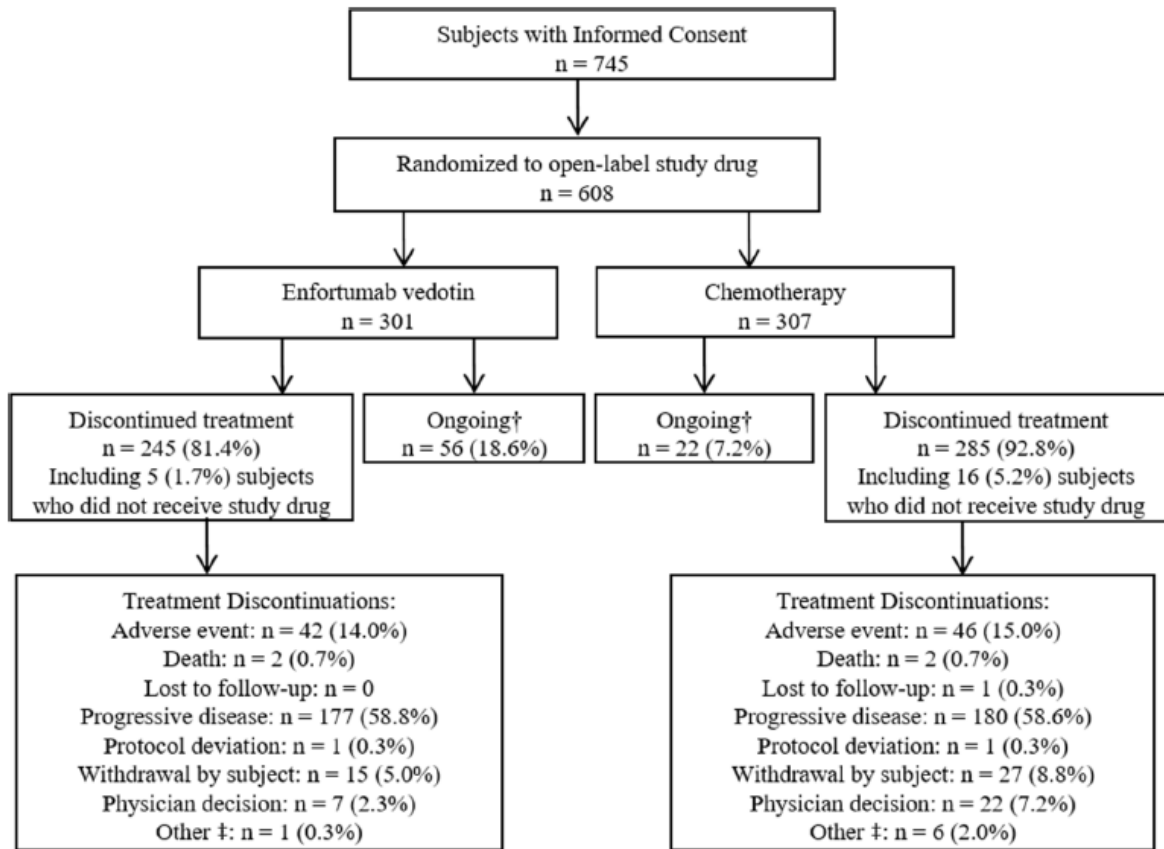
**Key exclusion criteria**

- Subject had pre-existing sensory or motor neuropathy Grade  $\geq 2$ .
- Subject had active central nervous system (CNS) metastases. Subjects with treated CNS metastases were permitted on study if the metastases had been clinically stable for at least 6 weeks prior to screening.
- Subject had ongoing clinically significant toxicity ( $\geq$  Grade 2 with the exception of alopecia) associated with prior treatment (including systemic therapy, radiotherapy or surgery). Subject with  $\leq$  Grade 2 immunotherapy-related hypothyroidism or panhypopituitarism may have been enrolled when well-maintained/controlled on a stable dose of hormone replacement therapy (if indicated). Subjects with ongoing  $\geq$  Grade 3 immunotherapy-related hypothyroidism or panhypopituitarism were excluded. Subjects with ongoing immunotherapy related colitis, uveitis, myocarditis, or pneumonitis or subjects with other immunotherapy related AEs requiring high doses of steroids ( $> 20$  mg/day of prednisone or equivalent) were excluded.
- Subject had received prior chemotherapy for UC with all available study therapies in the control arm (i.e., both prior paclitaxel and docetaxel in regions where vinflunine is not an approved therapy, or prior paclitaxel, docetaxel and vinflunine in regions where vinflunine is an approved therapy).  
Subject had received more than 1 prior chemotherapy regimen for locally advanced or mUC, including chemotherapy for adjuvant or neo-adjuvant disease if recurrence

had occurred within 12 months of completing therapy. The substitution of carboplatin for cisplatin was not to constitute a new regimen provided no new chemotherapeutic agents had been added to the regimen.

- Subject had history of another malignancy within 3 years before the first dose of study drug, or any evidence of residual disease from a previously diagnosed malignancy. Subjects with nonmelanoma skin cancer, localized prostate cancer treated with curative intent with no evidence of progression, low-risk or very low-risk (per standard guidelines) localized prostate cancer under active surveillance/watchful waiting without intent to treat, or carcinoma in situ of any type (if complete resection was performed) were allowed.
- Subject had known active hepatitis B, active hepatitis C or known history of HIV infection.
- Subject had documented history of a cerebral vascular event (stroke or transient ischemic attack), unstable angina, myocardial infarction, or cardiac symptoms (including congestive heart failure) consistent with New York Heart Association Class III-IV within 6 months prior to the first dose of study drug.
- Subject has radiotherapy or major surgery within 4 weeks prior to first dose of study drug or chemotherapy, biologics, investigational agents, and/or antitumor treatment with immunotherapy that is not completed 2 weeks prior to first dose of study drug.
- Subject has had chemotherapy, biologics, investigational agents, and/or antitumor treatment with immunotherapy that is not completed 2 weeks prior to first dose of study drug.
- Subject has known active keratitis or corneal ulcerations. Subject with superficial punctate keratitis is allowed if the disorder is being adequately treated in the opinion of the investigator.
- History of uncontrolled diabetes mellitus within 3 months of the first dose of study drug. Uncontrolled diabetes is defined as haemoglobin A1C (HbA1c)  $\geq 8\%$  or HbA1c between 7 and  $< 8\%$  with associated diabetes symptoms (polyuria or polydipsia) that are not otherwise explained.

**Liite 3.** EV-301-tutkimuksen kulku ja vuokaavio potilasmääristä (12).



**Liite 4.** EV-301-tutkimuksen ITT-populaation ominaispiirteet tutkimuksen alkaessa (baseline data) (12).

	<b>Enfortumabi-vedotiini (n = 301)</b>	<b>Solunsalpaaja (n = 307)</b>
<b>Mediaani-ikä (vaihteluväli)</b>	<b>68 (34–85)</b>	<b>68 (30–88)</b>
< 65-vuotta, n (%)	108 (35,9)	111 (36,2)
65–75, n (%)	141 (46,8)	128 (41,7)
≥ 75-vuotta, n (%)	52 (17,3)	68 (22,1)
<b>Miehiä, n (%)</b>	<b>238 (79,1)</b>	<b>232 (75,6)</b>
<b>Maantieteellinen alue, n (%)</b>		
Länsi-Eurooppa	126 (41,9)	129 (42,0)
Yhdysvallat	43 (14,3)	44 (14,3)
Muu maailma	132 (43,9)	134 (43,6)
<b>Tupakointi, n (%)</b>		
Entinen tupakoija	167 (55,5)	164 (53,4)
Nykyinen tupakoija	29 (9,6)	31 (10,1)
Ei koskaan tupakoinut	91 (30,2)	102 (33,2)
Ei tietoa	14 (4,7)	10 (3,3)
<b>ECOG-suorituskykyluokka, n (%)</b>		
0	120 (39,9)	124 (40,4)
1	181 (60,1)	183 (59,6)
<b>Primäärisen taudin alkupiste, n (%)</b>		
Ylävirtsatiet	98 (32,6)	107 (34,9)
Virtsarakko tai muu paikka	203 (67,4)	200 (65,1)
<b>Histologinen tyyppi alkuperäisen diagnoosin hetkellä, n (%)</b>		
Uroteelikarsinooma	229 (76,1)	230 (75,4)
Sekatyyppinen uroteelikarsinooma	45 (15,0)	42 (13,8)
Muu	27 (9,0)	33 (10,8)
<b>Etäpesäkkeiden sijainti, n (%)</b>		
Ainoastaan imusolmukkeissa	34 (11,3)	28 (9,2)
Vatsan alueella	234 (77,7)	250 (81,7)
Maksa	93 (30,9)	95 (30,9)
<b>Nektiini-4-pistemäärä, n (%)</b>		
< 150	47 (17,3)	36 (14,1)
≥ 150 - ≤ 225	66 (24,4)	57 (22,3)
> 225	158 (58,39)	163 (63,7)
Ei tietoa	30	51



	<b>Enfortumabi-vedotiini (n = 301)</b>	<b>Solunsalpaaja (n = 307)</b>
<b>Aikaisempien systeemisten hoitojen määrä paikallisesti edenneeseen tai metastastaattiseen tautiin, n (%)</b>		
1–2	262 (87,0)	270 (87,9)
≥ 3	39 (13,0)	37 (12,1)
<b>Mediaaniaika metastaatista tai paikallisesti edenneen taudin diagnoosista (vaihteluväli)</b>	<b>14,8 (0,2–114,1)</b>	<b>13,2 (0,3–118,4)</b>
<b>Aiemmin saatu PD-1/PD-L1-vasta-aine, n (%)</b>		
Nivolumabi	21 (7,0)	13 (4,2)
Pembrolitsumabi	146 (48,5)	144 (46,9)
Atetsolitsumabi	86 (28,6)	89 (29,0)
Avelumabi	16 (5,3)	13 (4,2)
Durvalumabi	35 (11,6)	56 (18,2)
Joku muu	11 (3,7)	11 (3,6)
<b>Aiemman platinapohjaisen hoidon tyyppi, n (%)</b>		
Ainoastaan sisplatiini	193 (64,1)	190 (61,9)
Ainoastaan karboplatiini	74 (24,6)	85 (27,7)
Saanut kumpaakin	34 (11,3)	31 (10,1)

**Liite 5.** EV-301-tutkimuksen lopputulosmuuttujat (12).

The primary endpoint was:

OS, defined as the time from the date of randomisation until the documented date of death from any cause. All events of death on or prior to analysis cut-off date will be included, regardless of whether the event occurred while the subject is still taking study drug or after the subject discontinues study drug.

Secondary endpoints were:

PFS1, defined as the time from the date of randomization until the date of documented radiological disease progression per investigator based on RECIST V1.1, or until death due to any cause, whichever occurs first.

Overall response rate (ORR), defined as the proportion of subjects with best overall response (BOR) as confirmed complete response (CR) or partial response (PR), per RECIST v1.1 as assessed by investigator.

DOR, defined as the time from the date of the first CR/PR (whichever is first recorded) that is subsequently confirmed as assessed by investigator to the date of documented disease progression or death due to any cause whichever occurs first.

Disease control rate (DCR), defined as the proportion of subjects with BOR of confirmed CR or confirmed PR or SD, per RECIST v1.1 as assessed by investigator.

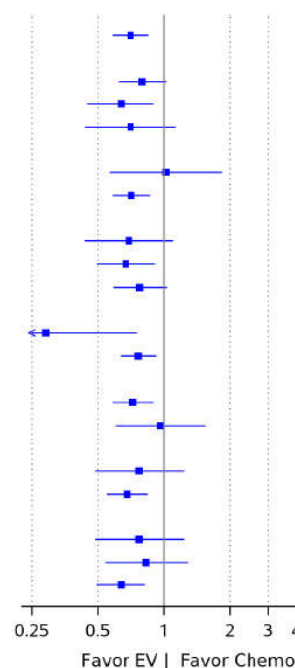
Exploratory efficacy endpoints

Biomarkers: Nectin-4 and PD-L1 expression in tissue were tested using screening/baseline tumour tissue sample. Nectin-4 expression in tissue were assessed by IHC H-score. PD-L1 expression in tissue were assessed by IHC combined positive score (CPS) with validated IHC assay with monoclonal mouse anti-PD-L1, clone 22C3. Subjects may have also been tested for PD-L1 expression prior to enrolment and these PD-L1 test results (i.e., prior PD-L1 testing) were collected when available.

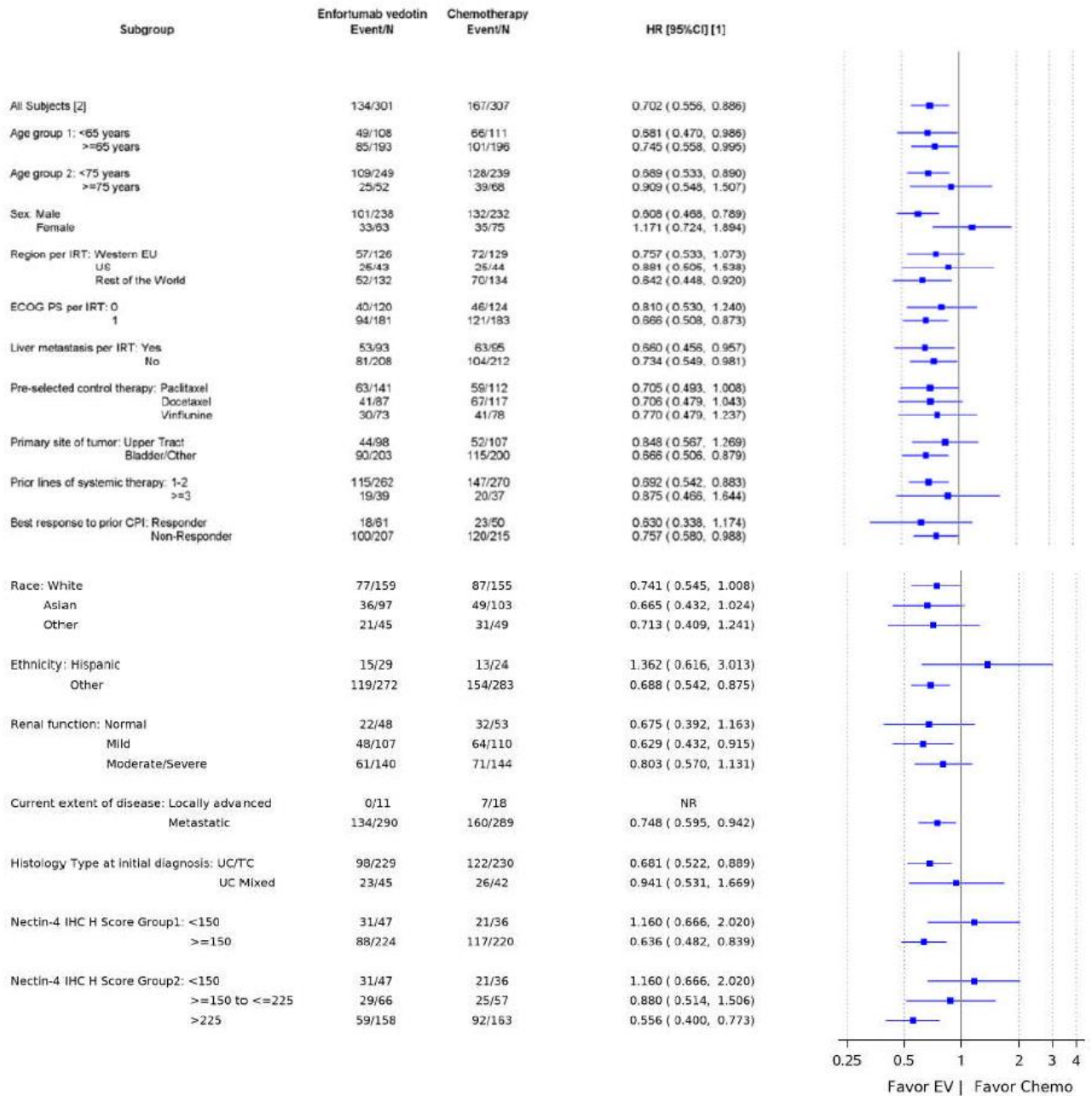
PFS in the next line of therapy (PFS2), defined as the time from randomization to subsequent disease progression after initiation of new anti-cancer therapy, or death from any cause, whichever occurs first.

**Liite 6.** Alaryhmäanalyysin tulokset EV-301-tutkimuksesta (12).

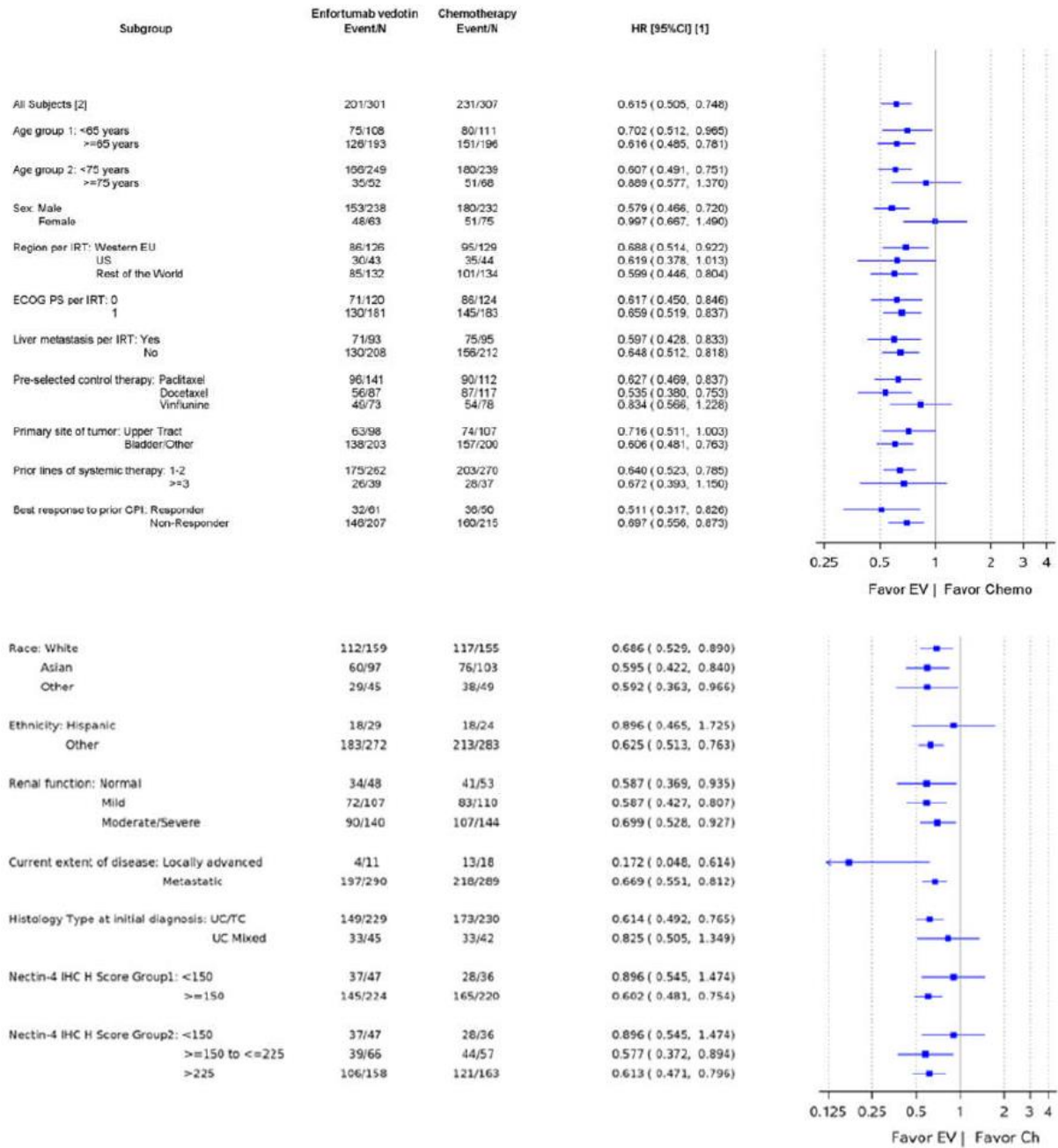
Subgroup	EV Event/N	Chemotherapy Event/N	HR [95%CI] [1]
All Subjects [2]	207/301	237/307	0.704 ( 0.581, 0.852)
Race: White	120/159	122/155	0.798 ( 0.620, 1.027)
Asian	57/97	75/103	0.635 ( 0.449, 0.899)
Other	30/45	40/49	0.702 ( 0.437, 1.129)
Ethnicity: Hispanic	25/29	20/24	1.019 ( 0.565, 1.838)
Other	182/272	217/283	0.710 ( 0.583, 0.865)
Renal function: Normal	33/48	41/53	0.690 ( 0.434, 1.096)
Mild	79/107	88/110	0.669 ( 0.493, 0.908)
Moderate/Severe	90/140	108/144	0.777 ( 0.587, 1.028)
Current extent of disease: Locally advanced	6/11	15/18	0.288 ( 0.110, 0.755)
Metastatic	201/290	222/289	0.766 ( 0.633, 0.927)
Histology Type at initial diagnosis: UC/TC	152/229	173/230	0.723 ( 0.581, 0.899)
UC Mixed	34/45	35/42	0.966 ( 0.600, 1.555)
Nectin-4 IHC H Score Group1: <150	38/47	36/38	0.774 ( 0.485, 1.234)
>=150	148/227	176/230	0.680 ( 0.546, 0.847)
Nectin-4 IHC H Score Group2: <150	38/47	36/38	0.774 ( 0.485, 1.234)
>=150 to <=225	43/66	40/59	0.830 ( 0.539, 1.278)
>225	105/151	136/171	0.636 ( 0.493, 0.821)



**Liitekuvio 6a.** Kokonaiselossaoloaikaa koskevien alaryhmäanalyysien tuloksia lopullisesta analyysistä (data cut-off 30.7.2021).



**Liitekuvio 6b.** Kokonaiselossaoloaikaa koskevat alaryhmäanalyysien tulokset primäärianalyysistä (data cut-off 15.7.2020).



**Liitekuvio 6c.** Elossaoloikaa ennen taudin etenemistä koskevat alaryhmäanalyysien tulokset primäärianalysistä (data cut-off 15.7.2020).

**Liite 7.** Yleisimmät EV-301-tutkimuksessa ilmenneet haittatapahtumat (12).

	<b>Enfortumabi-vedotiini (n = 296) n (% potilaista)</b>	<b>Solunsalpaaja (n = 291) n (% potilaista)</b>
<b>Vähintään yksi haittatapahtuma (mikä tahansa aste)</b>	<b>290 (98,0)</b>	<b>288 (99,0)</b>
Alopekia	139 (47,0)	110 (37,8)
Ruokahalun heikkeneminen	121 (40,9)	78 (26,8)
Uupumus	107 (36,1)	78 (26,8)
Ripuli	103 (35,8)	66 (22,7)
Perifeerinen sensorinen neuropatia <sup>a</sup>	102 (34,5)	66 (22,7)
Kutina	102 (34,5)	20 (6,9)
Pahoinvointi	89 (30,1)	74 (25,4)
Ummetus	82 (27,7)	73 (25,1)
Dysgeusia (makuhäiriö)	74 (25,0)	23 (7,9)
Kuume	65 (22,0)	41 (14,1)
Anemia	59 (19,9)	87 (29,9)
Ihottuma	50 (16,9)	16 (5,5)
Kuiva iho	50 (16,9)	11 (3,8)
Makulopapulaarinen ihottuma	50 (16,9)	6 (2,1)
Painon lasku	47 (15,9)	20 (6,9)
Oksentelu	42 (14,2)	44 (15,1)
Vatsakipu	39 (13,2)	27 (9,3)
Kohonnut aspartaattiaminotransferaasi (ASAT)	36 (12,2)	5 (1,7)
Hematuria (verivirtsaisuus)	33 (11,1)	25 (8,6)
Hyperglykemia	31 (10,5)	6 (2,1)
Unettomuus	31 (10,5)	23 (7,9)
Kyynelnesteen lisääntyminen	30 (10,1)	12 (4,1)
<b>Vaikea tai henkeä uhkaava haittatapahtuma (aste 3–4)</b>	<b>204 (51,4)</b>	<b>184 (63,2)</b>
Makulopapulaarinen ihottuma	22 (7,4)	0 (0,0)
Uupumus	20 (6,8)	14 (4,8)
Neutrofiilien määrän pieneneminen	21 (7,1)	43 (14,8)
Neutropenia	14 (4,7)	22 (7,6)
Anemia	19 (6,4)	34 (11,7)
Hyperglykemia	20 (6,8)	2 (0,7)
Ruokahalun heikkeneminen	16 (5,4)	7 (2,4)
Ripuli	11 (3,7)	5 (1,7)
Hyponatremia	12 (4,1)	7 (2,4)
Keuhkokuume	11 (3,7)	5 (1,7)

<sup>a</sup> 113 potilaalla (enfortumabi-vedotiini, n = 55; solunsalpaaja, n = 58) oli jo aiemmin pefireefinen neuropatia.

**Liite 8.** Kirjallisuushaku, meneillään olevat tutkimukset.

Kirjallisuushaun tarkoituksena oli tunnistaa meneillään olevia faasin II–IV tutkimuksia, joista ei ole vielä julkaistu tuloksia, ja jotka käsittelevät enfortumabi-vedotiini-hoitoa paikallisesti edenneen tai etäpesäkkeisen uroteelikarsinooman hoidossa. Edellytyksenä oli, että tutkimus on jo käynnistynyt eli potilaiden rekrytointi on meneillään tai se on jo päättynyt. Tuloksista poissuljettiin sellaiset tutkimukset, joissa rekrytointi ei ollut vielä meneillään.

Haku tehtiin Clinical Trials -tietokantaan 9.3.2022. Hakutermit: Enfortumab vedotin | Interventional Studies | Urothelial Carcinoma OR urothelial cancer OR bladder cancer.

Hakutuloksia löytyi 17 kappaletta, joista lähempään tarkasteluun otettiin 10 tutkimusta, ja 7 tutkimusta hylättiin seuraavin perustein:

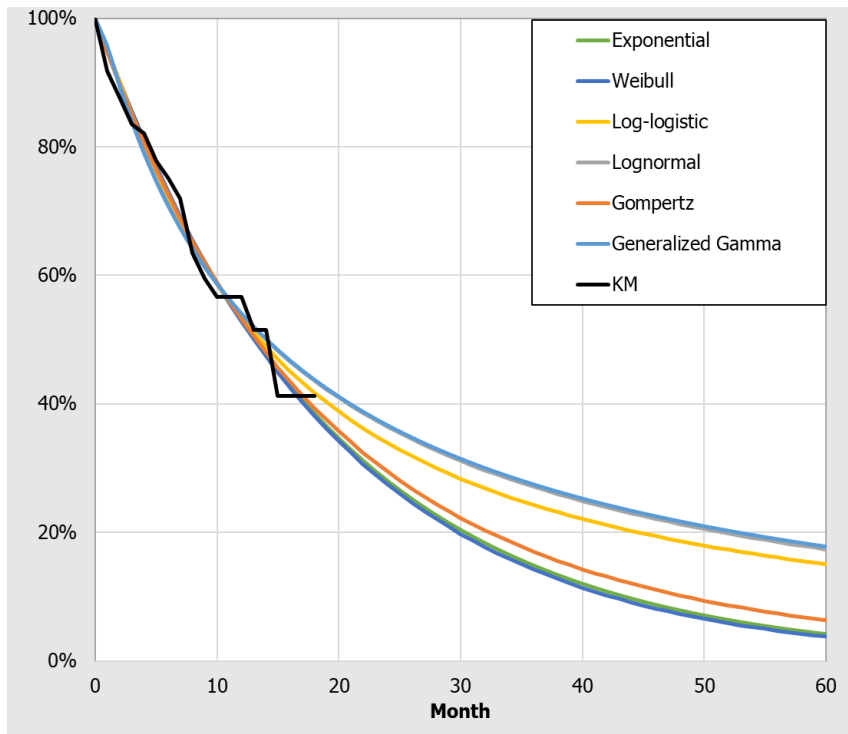
- Tutkimuksessa ei oltu vielä aloitettu potilaiden rekrytointia (n = 1): NCT05239624
- Tutkimuksesta oli saatavilla jo tuloksia (n = 1): NCT03070990
- Tutkimus on yksi niistä kahdesta tutkimuksesta, joihin tämän arviointi pohjautuu ja jotka on jo esitelty arvioinnissa yksityiskohtaisesti (n = 2): NCT04700124, NCT03219333
- Tutkimuksessa arvioitavaan hoitokokonaisuuteen kuuluu lääkkeiden lisäksi myös leikkaus (n = 1): NCT04700124, NCT03924895, NCT04960709

Tutkimuksen tunniste [esim. NCT-koodi]	Populaatio	Tutkimushaarat	n	Ensisijainen tulosmuuttuja	Tiedonkeruu päättyy ensisij. tulosmuuttujan osalta
NCT04995419	Kiinalaisia potilaita, joilla on paikallisesti edennyt tai etäpesäkkeinen uroteelikarsinooma ja jotka ovat aiemmin saaneet platinapohjaista solunsalpaajaa ja PD 1/PD-L1-vasta-ainetta	Enfortumabi-vedotiini	40	Niiden potilaiden osuus, jotka saavuttavat varmistetun osittaisen tai täydellisen vasteen	31.10.2022
NCT04724018	Potilaita, joilla on paikallisesti edennyt tai etäpesäkkeinen uroteelikarsinooma ja jotka ovat aiemmin saaneet platinapohjaista solunsalpaajaa ja PD 1/PD-L1-vasta-ainetta	Enfortumabi-vedotiini ja sositutsumabi-govitekaani	24	Siedetty maksimiannos enfortumabi-vedotiinia ja sositutsumabi-govitekaania, Annostelua rajoittava toksisuus	1.5.2022
NCT04223856	Potilaita, joilla on paikallisesti edennyt tai etäpesäkkeinen uroteelikarsinooma	Enfortumabi-vedotiini ja pembrolitsumabi Solunsalpaaja	860	Elossaoloaika ennen taudin etenemistä, Kokonaiselossaoloaika	30.11.2023
NCT05014139	Potilaita, joilla on uroteelikarsinooma, joka ei ole edennyt lihaskudokseen	Enfortumabi-vedotiini	58	Haittatapahtumien esiintyvyys, epätavallisten laboratoriahavaintojen esiintyvyys,	30.6.2024

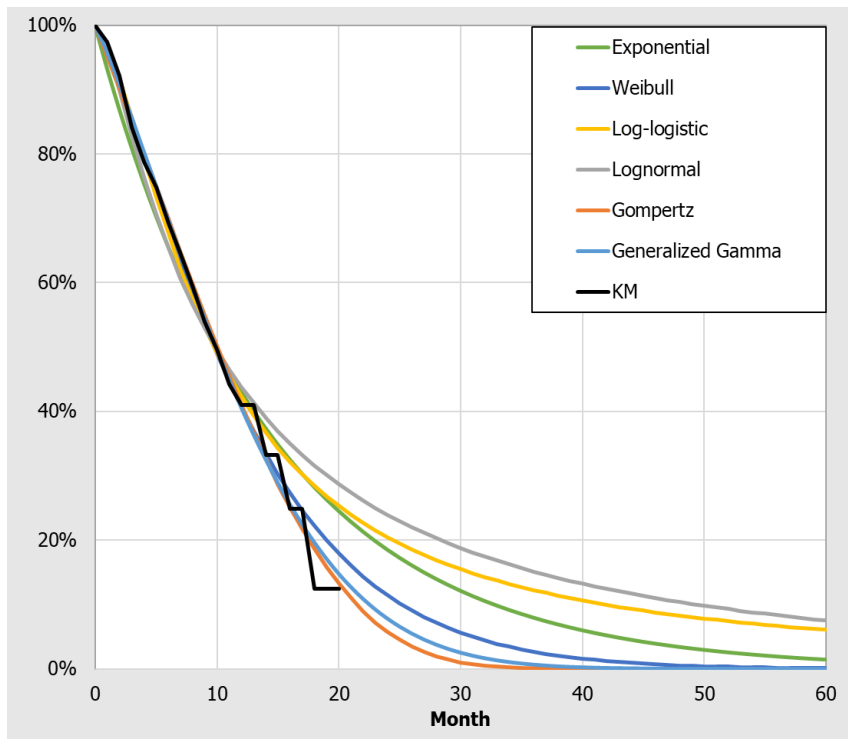
Tutkimuksen tunniste [esim. NCT-koodi]	Populaatio	Tutkimushaarat	n	Ensisijainen tulosmuuttuja	Tiedonkeruu päättyy ensisij. tulosmuuttujan osalta
				Annostelua rajoittava toksisuus	
NCT04878029	Potilaita, joilla on paikallisesti edennyt tai etäpesäkkeinen uroteelikarsinoma	Kabotsantinibi S-malaatti ja enfortumabi-vedotiini	32	Haittatapahtumien esiintyvyys	21.1.2025
NCT04963153	Potilaita, joilla on etäpesäkkeinen uroteelikarsinoma ja muutoksia FGFR2/3-geeneissä	Enfortumabi-vedotiini ja erdafitinibi	30	Haittatapahtumien esiintyvyys, faasin II tutkimuksissa käytettävä enfortumabi-vedotiinin annos, siedetty maksimiannos enfortumabi-vedotiinia	1.9.2023
NCT02091999	Potilaita, joilla on etäpesäkkeinen uroteelikarsinoma tai joku muu nektiini-4-ekspressiivinen kiinteä kasvain	Enfortumabi-vedotiini	213	Haittatapahtumien esiintyvyys, joukko farmakokineettisiä parametrejä	30.6.2022
NCT03288545	Potilaita, joilla on uroteelikarsinoma	Enfortumabi-vedotiini yksin tai yhdessä pembrolitsumabin ja/tai platinapohjaisen solunsalpaajan kanssa	457	Haittatapahtumien esiintyvyys, tyyppi, vaikeusaste ja vakavuus Epätavallisten laboratoriovainojen esiintyvyys Vahvistettu objektiivinen vasteosuus Patologinen täydellinen vasteosuus	21.7.2023
NCT03869190	Potilaita, joilla on paikallisesti edennyt, lihaskudokseen edennyt tai etäpesäkkeinen uroteelikarsinoma, joka on edennyt platinapohjaisen solunsalpaajan aikana tai sen jälkeen	Atetsolitsumabi Enfortumabi-vedotiini Niraparibi Hu5F9-G4 Tiragolumabi Sasitutumabi-govitekaani Tosilitsumabi Sisplatin Gemsitabiini	645	Vahvistettu objektiivinen vaste, Patologinen täydellinen vaste	31.7.2023
NCT03606174	Potilaita, joilla on edennyt tai etäpesäkkeinen uroteelikarsinoma	Sitravatinibi Nivolumabi Pembrolitsumabi Enfortumabi-vedotiini	425	Objektiivinen vasteosuus	31.1.2022



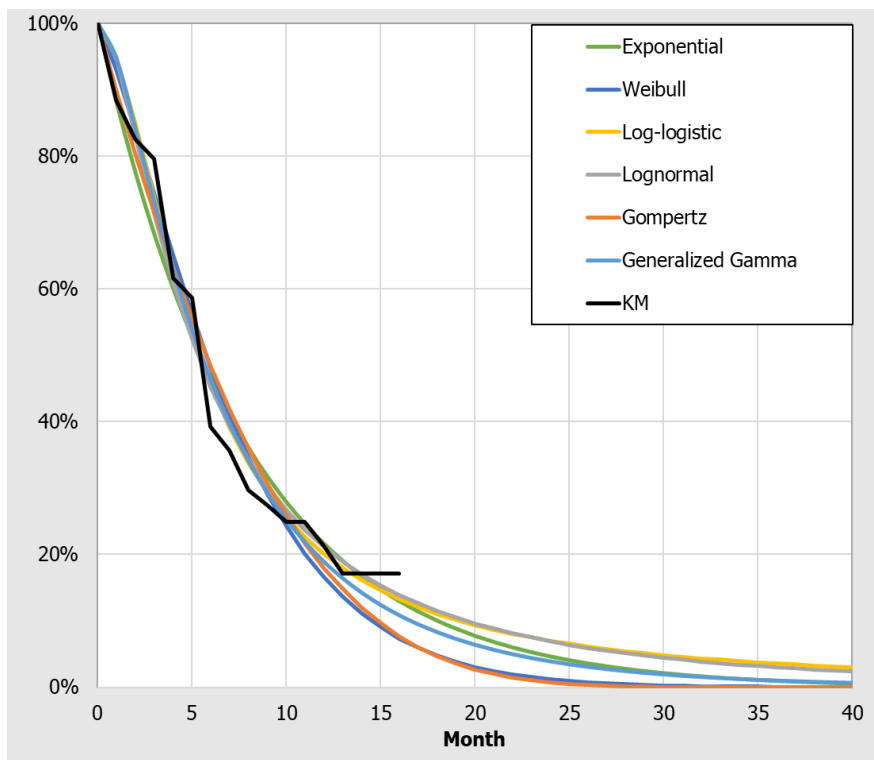
**Liite 9.** Kustannusvaikuttavuusanalyysin terveysvaikutusten ekstrapolointiin liittyvät tulokset.



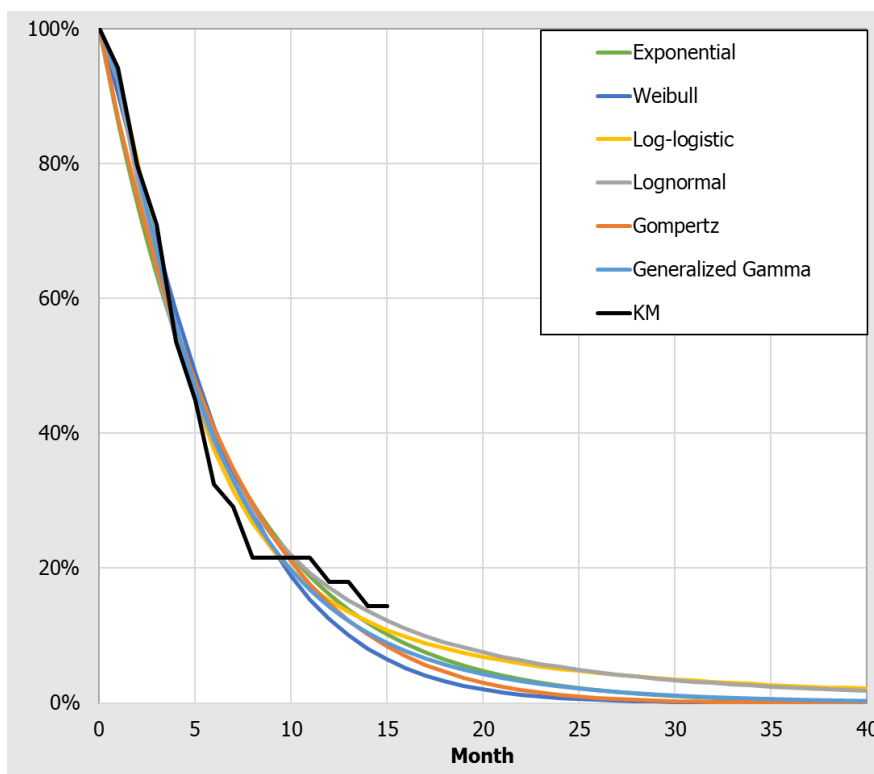
**Liitekuvio 9a.** OS-tulosten ekstrapolaatioiden eri mallinnusvaihtoehdot enfortumabi-vedotiinihaarassa. Perusanalyysiin valittiin eksponenttijakauma.



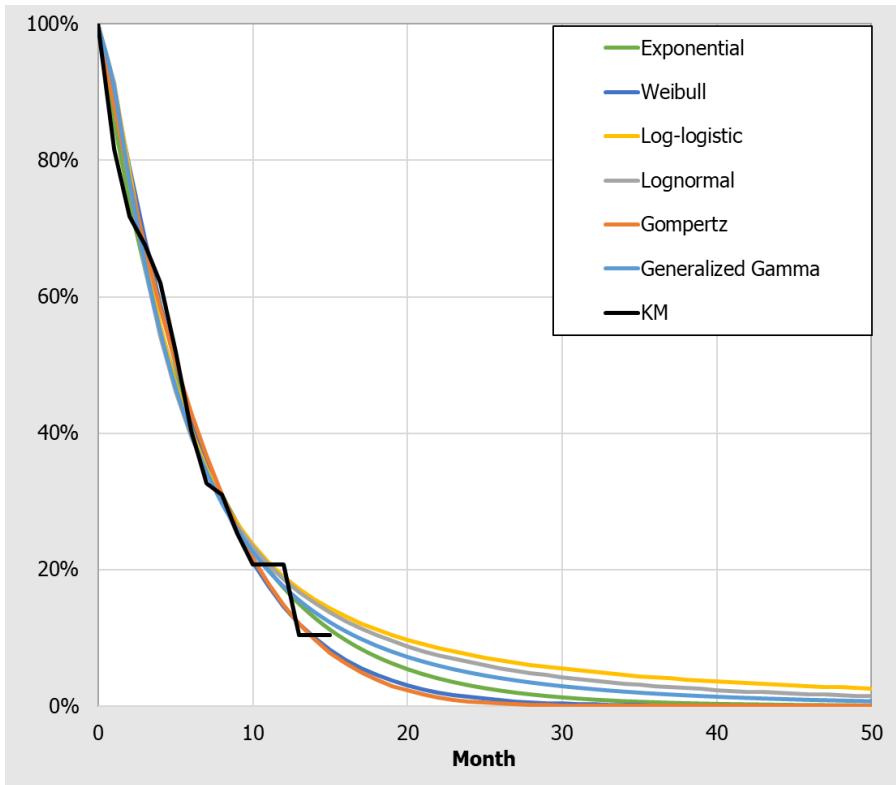
**Liitekuvio 9b.** OS-tulosten ekstrapolaatioiden eri mallinnusvaihtoehdot vinfluniinihaarassa. Perusanalyysiin valittiin Weibull-jakauma.



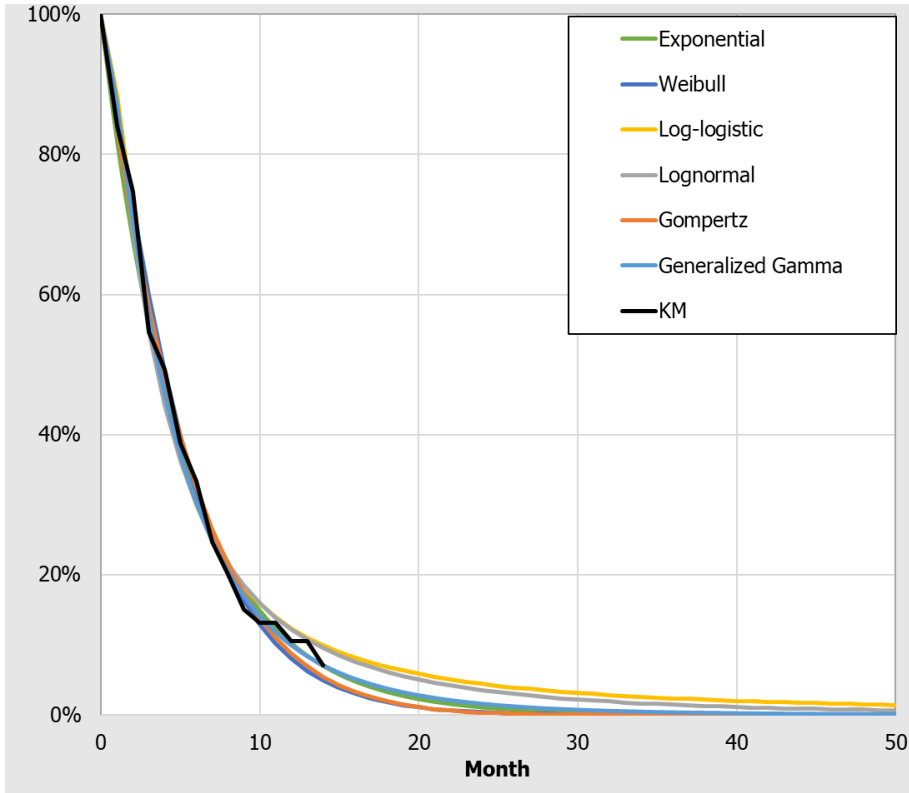
**Liitekuvio 9c.** PFS-tulosten ekstrapolaatioiden eri mallinnusvaihtoehdot enfortumabiviedotiinihaarassa. Perusanalyysissä sovitteeksi valittiin log-logistinen jakauma.



**Liitekuvio 9d.** PFS-tulosten ekstrapolaatioiden eri mallinnusvaihtoehdot vinfluniniiniharassa. Perusanalyysissä sovitteeksi valittiin log-logistinen jakauma.



**Liitekuvio 9e.** TTD-tulosten ekstrapolaatioiden eri mallinnusvaihtoehdot enfortumabiveditiinihaarassa. Perusanalyysissä sovitteeksi valittiin eksponenttijakauma.



**Liitekuvio 9e.** TTD-tulosten ekstrapolaatioiden eri mallinnusvaihtoehdot vinfluniinihaarassa. Perusanalyysissä sovitteeksi valittiin eksponenttijakauma.

**Liite 10.** Myyntiluvan haltijan kustannusvaikuttavuusanalyysissä käytettyjä kustannuksia.

**Liitetaulukko 10a.** Lääkkeiden yksikkökustannukset.

Lääke	Annostelu <sup>a</sup>	Annos per kerta	Pakkaus	Pakkauksen kustannus	Lähde
Enfortumabi-vedotiini	28 päivän hoitosykliä päivinä 1, 8 ja 15	1,25 mg/kg	30 mg	1 110,25 €	Astellas
			20 mg	740,15 €	Astellas
Vinfluniini	21 päivän hoitosyklin ensimmäisenä päivänä	320 mg/m <sup>2</sup>	250 mg	1 175 €	Lääketaksa 15.12.2021
			50 mg	235 €	Lääketaksa 15.12.2021

<sup>a</sup> Annostelu perustui EV-301-tutkimusprotokollaan.

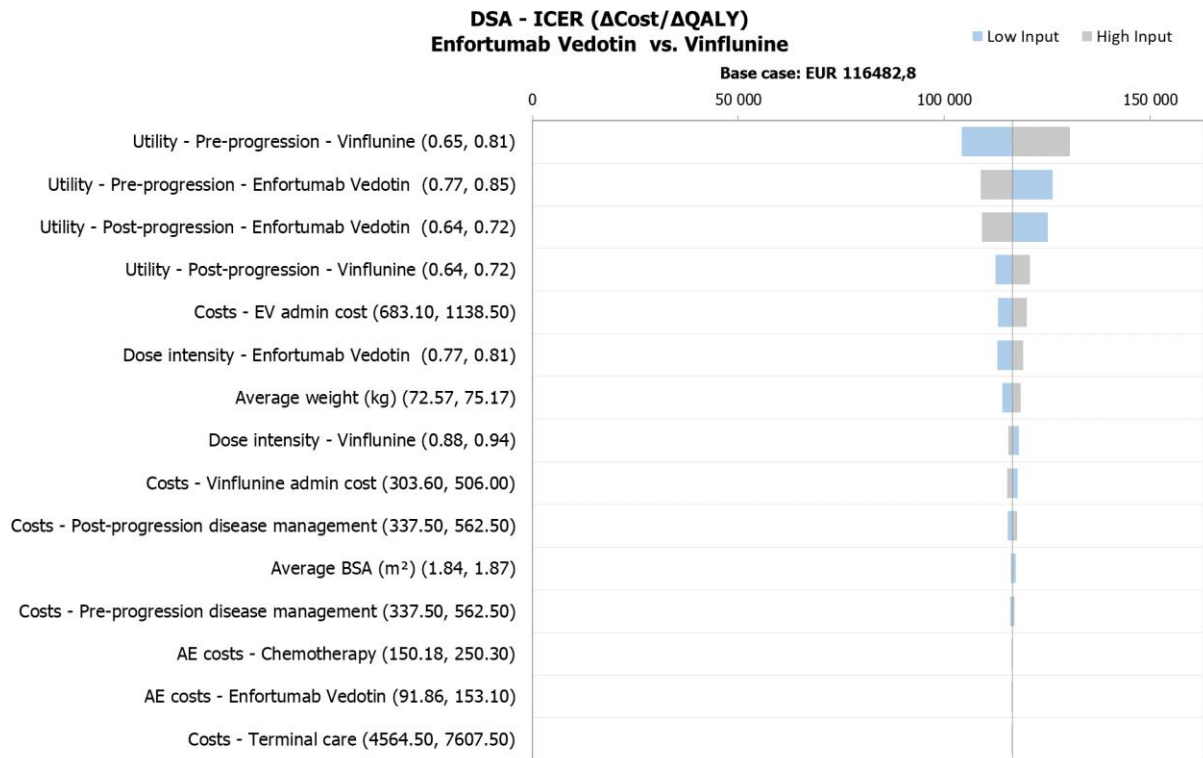
**Liitetaulukko 10b.** Haittatapahtumien yleisyys ja niiden hoidon kustannukset.

Haittatapahtuma	Yleisyys enfortumabi-vedotiiniryhmässä	Yleisyys vinfluniiniryhmässä	Kustannus
Anemia	6,42 %	6,67 %	277 €
Neutropenia	4,73 %	14,67 %	277 €
Febriili neutropenia	1,35 %	8,00 %	277 €
Makulopapulaarinen ihottuma	7,43 %	0,00 %	168 €
Ruokahalun heikkeneminen	5,41 %	4,00 %	246 €
Hyperglykemia	7,09 %	1,33 %	195 €
Neutrofiilien määrän väheneminen	7,09 %	6,67 %	277 €
Valkosolujen määrän väheneminen	1,35 %	2,67 %	277 €
Uupumus	6,76 %	5,33 %	195 €
Ummetus	1,01 %	8,00 %	246 €
Astenia	2,36 %	8,00 %	195 €
Yleisen fyysisen kunnon heikkeneminen	1,01 %	6,67 %	277 €
Vatsakipu	0,68 %	6,67 %	246 €

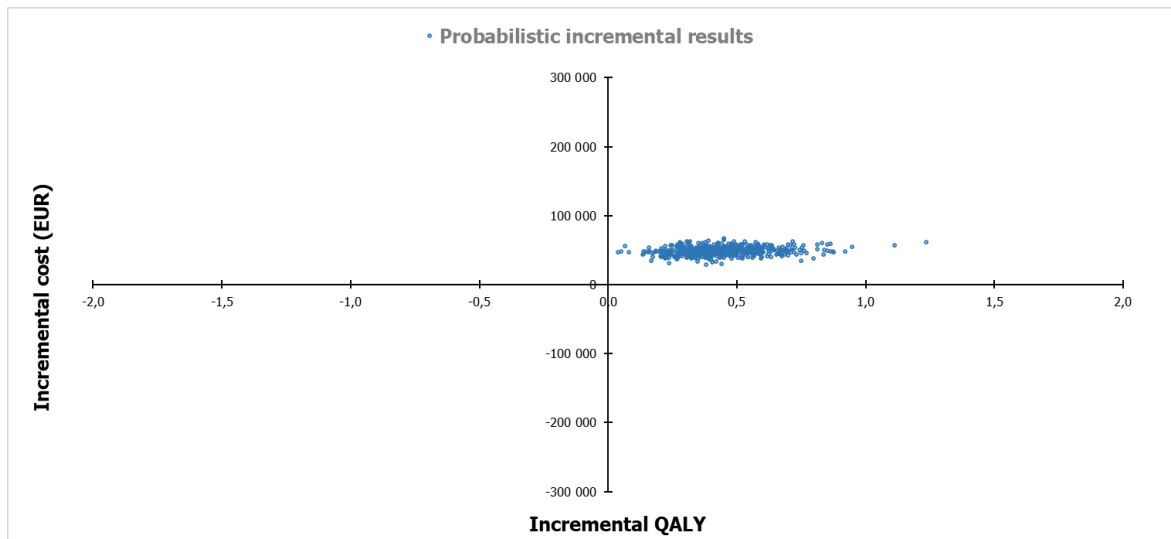
**Liite 11.** Myyntiluvan haltijan kustannusvaikuttavuusmallin perusanalyysin diskonttaamattomat tulokset (diskonttokorko 0 %).

	Absoluuttiset tulokset			Inkrementaaliset tulokset			ICER
	LY	QALY	€	LY	QALY	€	€/QALY
Enfortumabi-vedotiini	1,57	1,17	83 467	-	-	-	-
Vinfluniini	1,02	0,72	33 678	0,55	0,45	49 789	110 664

**Liite 12.** Myyntiluvan haltijan herkkyyssanalyysien tuloksia.

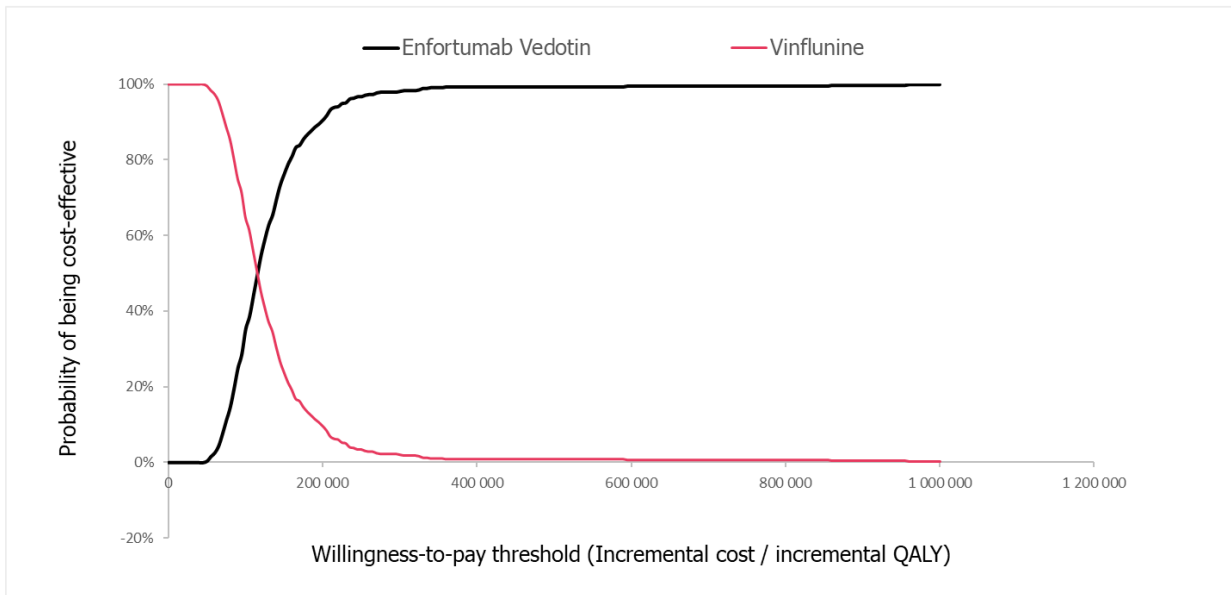


**Liitekuvio 12a.** Myyntiluvan haltijan deterministisen herkkyyssanalyysin tuloksia.



**Liitekuvio 12b.** Myyntiluvan haltijan probabilistisen herkkyyssanalyysin tulokset esitettynä kustannusvaikuttavuustasossa.

**Cost-effectiveness acceptability curve:  
Enfortumab Vedotin vs. Vinflunine**



**Liitekuvio 12c.** Myyntiluvan haltijan probabilistisen herkkyyssanalyysin tulokset esitettynä kustannusvaikuttavuuden hyväksyttävyyssäyrällä.

**Liitetaulukko 12d.** Myyntiluvan haltijan skenaarioanalyysien tulokset, jotka poikkeavat ± 10 % perusanalyysin ICER-tuloksesta.

Skenaario	Inkrementaaliset kustannukset	Inkrementaaliset QALYt	ICER
<b>Perusanalyysi</b>	<b>49 154 €</b>	<b>0,42</b>	<b>116 483 €</b>
Utiliteettiarvot pelkästään terveydentiloittain	49 154 €	0,373	131 891 €
Ei huomioida lääkehukkaa	45 897 €	0,422	156 164 €
Enfortumabi-vedotiini (ITT) vs. vinfluniini	47 018 €	0,34	138 243 €

**Liite 13.** Budjettivaikutusanalyysissä käytettyjä kustannuksia.

**Liitetaulukko 13a.** Lääkkeiden annostelu.

Hoito	Kerta-annos (mg)	Syklin pituus (vrk)	Annoksia syklissä
Enfortumabi-vedotiini	77	28	3
Vinfluniini	550	21	1

**Liitetaulukko 13b.** Yksikkökustannukset.

Vaikuttava aine	Kauppanimi	Vahvuus	Pakkaus	Yksikkökustannus (€) <sup>a</sup>
Enfortumabi-vedotiini	Padcev	-	30 mg	1110,25
		-	20 mg	740,15
Vinfluniini	Javlor	25 mg/ml	10 ml	1175
		25 mg/ml	2 ml	235

<sup>a</sup> Tukkuymyntihinta.

The logo for Fimea, the Finnish Medicines Agency. It features the word "fimea" in a lowercase, blue, sans-serif font. A small pink horizontal bar is positioned above the letter 'i'.

ISBN 978-952-7299-39-5

Lääkealan turvallisuus- ja kehittämiskeskus  
Säkerhets- och utvecklingscentret  
för läkemedelsområdet  
Finnish Medicines Agency