

Hurtig metodevurdering for legemidler finansiert i spesialisthelsetjeneste

ID2020_030 atezolizumab
(Tecentriq) i kombinasjon med
bevacizumab til behandling av
inoperabel levercellekarsinom
(HCC) hos pasienter som ikke
tidligere har mottatt systemisk
behandling.

Vurdering av innsendt
dokumentasjon

04-01-2021

Statens legemiddelverk

FORORD

Nasjonalt system for innføring av nye metoder i spesialisthelsetjenesten skal bidra til at nye metoder som er aktuelle å innføre i spesialisthelsetjenesten blir vurdert på en systematisk måte i forhold til effekt og sikkerhet, samt konsekvenser for helsetjenesten og samfunnet før disse tas i rutinebruk. Hovedlinjene i det nye systemet er beskrevet i Nasjonal helse- og omsorgsplan 2011-2015 og Stortingsmelding 10 (2012-2013), God kvalitet – trygge tjenester. De regionale helseforetak, Folkehelseinstituttet, Statens legemiddelverk og Helsedirektoratet samarbeider om oppgavene knyttet til systemet «Nye Metoder». Samlet skal nasjonalt system for innføring av nye metoder i spesialisthelsetjenesten bidra til rasjonell bruk av ressursene i helsetjenestene.

Statens legemiddelverk har fått tildelt ansvar for utarbeidelse av hurtige metodevurderinger av enkeltstående legemidler. En hurtig metodevurdering er en systematisk kunnskapsoppsummering basert på forskning om effekt og sikkerhet samt vurdering av konsekvenser. For legemidler vil det som oftest dreie seg om budsjettkonsekvenser eller ressursallokering. I tillegg vurderes alvorlighetsgrad. Bevisbyrden knyttet til dokumentasjon for effekt, sikkerhet og kostnadseffektivitet ligger alltid hos MT-innehaver for aktuelt legemiddel. Legemiddelverket kan, ved behov, gi veiledning til legemiddelfirmaene.

Legemiddelverket vurderer det innsendte datagrunnlaget for alle viktige kliniske utfall, angitt ressursbruk samt gitte forutsetninger for analysen utarbeidet av MT-innehaver, og de presenterte resultater. Legemiddelverket utfører ikke egne helseøkonomiske analyser. Legemiddelverket kan ved behov innhente tilleggsopplysninger hos søkeren eller på egen hånd søke etter oppdatert informasjon og foreta egne beregninger av relativ effekt, kostnader, kostnadseffektivitet, alvorlighetsgrad og budsjettkonsekvenser.

Legemiddelverket vurderer hvert av de tre prioriteringskriteriene nytte, ressursbruk og alvorlighet. Herunder vurderes relativ effekt og merkostnad i forhold til relevant komparator. En kostnad-effektbrøk beregnes vanligvis. Legemiddelverket vurderer ikke den nytte risiko balanse som allerede er utredet under markedsføringstillatelse prosedyre. Informasjon om dette kan finnes hos EMA.

Metodevurderingene av legemidler skal understøtte kvalifiserte beslutninger om eventuell innføring, og prioriteringer som gjøres på Helseforetaksnivå. Legemiddelverket har ingen beslutningsmyndighet i dette systemet. På basis av blant annet Legemiddelverkets rapport med utredning av de tre prioriteringskriteriene vurderer beslutningstaker (Beslutningsforum) kostnad-effektbrøken opp mot alvorligheten til den aktuelle tilstanden/sykdommen.

Alle våre vurderinger publiseres og rapportene er tilgjengelig for allmennheten (www.legemiddelverket.no).

OPPSUMMERING

Formål

Hurtig metodevurdering av legemiddelet Tecentriq (atezolizumab) i kombinasjon med bevacizumab. Legemiddelverket har vurdert prioriteringskriteriene knyttet til nytte, ressursbruk og alvorlighet ved bruk av Tecentriq i henhold til bestilling (ID2020_030: atezolizumab (Tecentriq) i kombinasjon med bevacizumab til behandling av inoperabel levercellekarsinom (HCC) hos pasienter som ikke tidligere har mottatt systemisk behandling), og godkjent preparatomtale. Vurderingen tar utgangspunkt i dokumentasjon innsendt av Roche.

Bakgrunn

Atezolizumab i kombinasjon med bevacizumab er en legemiddelkombinasjon til behandling av levercellekarsinom. Den generelle kliniske effekten ved behandling av HCC er dokumentert gjennom utstedelse av markedsføringstillatelse. I underkant av 100 pasienter kan bli aktuelle for behandling hvert år i Norge.

Effektdokumentasjon i henhold til norsk klinisk praksis

Dokumentasjonsgrunnlaget bygger på en internasjonal åpen, randomisert fase III-studie (IMbrave150). Studien sammenlikner atezolizumab + bevacizumab mot sorafenib som førstelinjebehandling av pasienter med inoperabelt HCC. Ko-primære endepunkter i studien var totaloverlevelse (OS) og progresjonsfri overlevelse (PFS). Studien viste at behandling med atezolizumab + bevacizumab gav signifikant og klinisk relevant lengre progresjonsfri overlevelse og totaloverlevelse.

Ut fra retningslinjer og innspill fra kliniske eksperter er sorafenib det mest aktuelle behandlingsalternativet til atezolizumab + bevacizumab ved behandling av inoperabelt HCC.

Alvorlighet og helsetap

Alvorlighetsgraden kan påvirke om kostnadene vurderes å stå i rimelig forhold til nytten av behandlingen. For den aktuelle populasjonen behandlet med dagens standardbehandling sorafenib, har Legemiddelverket beregnet et absolutt prognosetap (APT) på ca. 16 kvalitetsjusterte leveår (QALY).

Kostnadseffektivitet

I analysen Legemiddelverket mener er mest sannsynlig, beregnet med dagens legemiddelpriser, er merkostnad for atezolizumab + bevacizumab sammenlignet med sorafenib:

■■■■■ NOK per vunnet kvalitetsjusterte leveår (QALY) med dagens LIS-priser.

■■■■■ NOK per vunnet leveår med dagens LIS-priser.

1 103 425 NOK per vunnet QALY i maks AUP.

825 234 NOK per vunnet leveår i maks AUP.

Budsjettkonsekvenser

Legemiddelverket antar at å behandle aktuelle pasienter med kombinasjonsbehandlingen Tecentriq (atezolizumab) og Avastin (bevacizumab) vil ha en total årlig budsjettkonsekvens på mellom 76 millioner og 98 millioner NOK med maks AUP priser inkl. mva. i det femte budsjettåret.

Når LIS-prisene legges til grunn i beregningen blir den totale budsjettkonsekvensen på mellom [redacted] [redacted] NOK inkl. mva. i det femte budsjettåret. Budsjettberegningene er usikre og forenklede.

3-SIDERS SAMMENDRAG

Metode

Hurtig metodevurdering av legemiddelet Tecentriq (atezolizumab) i kombinasjon med bevacizumab. Legemiddelverket har vurdert prioriteringskriteriene knyttet til nytte, ressursbruk og alvorlighet ved bruk av Tecentriq i henhold til bestilling (ID2020_030: atezolizumab (Tecentriq) i kombinasjon med bevacizumab til behandling av inoperabel levercellekarsinom (HCC) hos pasienter som ikke tidligere har mottatt systemisk behandling), og godkjent preparatomtale. Vurderingen tar utgangspunkt i dokumentasjon innsendt av Roche.

Pasientgrunnlag i Norge

Ifølge tall fra Kreftregisteret var det 342 pasienter som fikk diagnostisert primær leverkreft i 2019 i Norge, 227 menn og 115 kvinner. Insidensen er økende for begge kjønn. I underkant av 100 pasienter kan bli aktuelle for behandling med atezolizumab + bevacizumab hvert år i Norge. Legemiddelverket mener det er usikkerhet rundt pasientantall, avhengig av om behandlingen vil omfatte pasienter med dårligere leverfunksjon enn de som er inkluderte i studien.

Alvorlighet og prognosetap

Alvorlighetsgraden kan påvirke om kostnadene vurderes å stå i rimelig forhold til nytten av behandlingen. For den aktuelle populasjonen behandlet med dagens standardbehandling sorafenib, har Legemiddelverket beregnet et absolutt prognosetap (APT) på ca. 16 QALY.

Behandling i norsk klinisk praksis

Pasienter med HCC som ikke kan behandles kirurgisk er aktuelle for medikamentell behandling. Av tilgjengelige behandlingsalternativer er sorafenib det mest brukte legemiddelet i førstelinje. Lenvatinib brukes hos under 10 % av de aktuelle pasientene.

Basert på retningslinjer og erfaringer fra norsk klinisk praksis vurderer Legemiddelverket at det mest aktuelle behandlingsalternativet til atezolizumab + bevacizumab i førstelinjebehandling av inoperabelt HCC er sorafenib.

Effektdokumentasjon i henhold til norsk klinisk praksis

Dokumentasjonsgrunnlaget bygger på en internasjonal åpen, randomisert fase III-studie (IMbrave150). Studien er av god kvalitet og analysen er basert på direkte sammenlignede data. Studien sammenlikner atezolizumab + bevacizumab mot sorafenib som førstelinjebehandling av pasienter med inoperabelt HCC. Ko-primære endepunkter i studien var totaloverlevelse og progresjonsfri overlevelse. Studien viste at behandling med atezolizumab + bevacizumab gav signifikant og klinisk relevant lengre progresjonsfri overlevelse og totaloverlevelse.

Median OS var ikke nådd i atezolizumab + bevacizumab-armen vs. 13,2 måneder i sorafenib-armen etter median oppfølgingstid på 8,6 måneder (HR 0,58 (95 % KI: 0,42-0,79, $p < 0,001$)).

Behandling med atezolizumab + bevacizumab forbedret PFS med 2,5 måneder (median 6,8 måneder vs. 4,3 måneder, HR=0,59, 95 % KI: 0,47-0,76, $p < 0,0001$).

Sikkerhet

Gastrointestinale forstyrrelser var den vanligste årsaken til at pasientene avsluttet behandlingen i atezolizumab + bevacizumab-armen i IMbrave150, dette var forventet i pasienter med leverkreft og underliggende levercirrhose. Det var ingen nye, uventede bivirkninger i IMbrave150 med behandling av atezolizumab + bevacizumab til pasienter med HCC.

Svært alvorlige bivirkninger ved bruk av atezolizumab + bevacizumab var blant annet alvorlige gastrointestinale blødninger.

Kostnadseffektivitet

Legemiddelverket har valgt å gjøre en egen analyse av kostnadseffektiviteten. Forutsetningene er som i Roche sin analyse, bortsett fra følgende:

- Administrasjonskostnader for oralbehandling med sorafenib er satt til null
- Oppdaterte legemiddelpriser per november 2020 (maks. AUP, eks. mva.)
- Endrer fra antagelse om PH til individuell parametrisering for både OS og PFS
- Endrer parametrisk framskrivning av både OS og PFS fra lognormal i begge armer til Weibull i sorafenib-armen og eksponentiell i atezolizumab + bevacizumab-armen.
- Samme nyttevekt per helsetilstand basert på progresjonsstatus dvs. 0,8 for PFS i begge armer og 0,73 for progresjon i begge armer
- Parametrisk framskrivning av tid til behandlingsstopp (TTOT) ble endret fra loglogistisk til Weibull for sorafenib, og fra Weibull til eksponentiell for atezolizumab og bevacizumab.

Tabellen under viser resultater fra Legemiddelverkets analyse med dagens maksimalpriser (AUP eks. mva.):

	Atezolizumab + bevacizumab	Sorafenib	Differanse
Totale kostnader (NOK)	1 246 651	295 247	951 405
Totale QALYs	1,75	0,89	0,86
Totale leveår	2,35	1,20	1,15
Merkostnad (NOK) per vunnet QALY	1 103 425		
Merkostnad (NOK) per vunnet leveår	825 234		

Basert på gjeldende LIS-priser (eks. mva.) for alle inkluderte legemidler blir kostnad per QALY og per vunnet leveår:

 NOK per vunnet kvalitetsjusterte leveår (QALY) med dagens LIS-priser.

 NOK per vunnet leveår med dagens LIS-priser.

Tabellen under viser resultater fra Roches basecaseanalyse med dagens maksimalpriser (AUP eks. mva.):

	Atezolizumab + bevacizumab	Sorafenib	Differanse
Totale kostnader	1 339 369	350 500	988 869
Totale QALYs	2,05	1,09	0,95
Totale leveår	2,84	1,53	1,31
Merkostnad per vunnet QALY	1 037 844		
Merkostnad per vunnet leveår	754 874		

Budsjettkonsekvenser

Legemiddelverket estimerer at å behandle aktuelle pasienter med kombinasjonsbehandlingen Tecentriq og Avastin (atezolizumab + bevacizumab) vil ha en total årlig budsjettkonsekvens på mellom 76 millioner og 98 millioner NOK, maksimal AUP inkl. mva., i det femte budsjettåret. Når LIS prisene legges til grunn i beregningen av budsjettet, blir budsjettkonsekvens på mellom [redacted] og [redacted] NOK (LIS AUP, inkl. mva.) i det femte året. Budsjettberegningene er usikre og forenklede.

Legemiddelverkets vurdering

Legemiddelverket estimerer at merkostnad for kombinasjonsbehandling med atezolizumab og bevacizumab sammenlignet med sorafenib 1 103 425 NOK per vunnet QALY med dagens legemiddelpriser (maksimal AUP eks. mva.). Dette tilsvarer [redacted] NOK per vunnet QALY når dagens LIS-priser (eks. mva.) legges til grunn.

Scenarioanalyser av Legemiddelverkets basecase indikerer at følgende parametere betyr mest for modellresultatene

- Antagelsen om proportional hazard (PH)
- OS framskrivning med loglogistisk kurve i atezolizumab + bevacizumab-armen

INNHALDFORTEGNELSE

FORORD.....	2
OPPSUMMERING	3
3-SIDERS SAMMENDRAG	5
INNHALDFORTEGNELSE	9
LOGG	11
ORDLISTE	12
1 BAKGRUNN.....	13
1.1 PROBLEMSTILLING.....	13
1.2 LEVERCELLEKARSINOM – HEPATOCELLULÆRT KARSINOM (HCC).....	13
1.3 ALVORLIGHETSGRAD OG PROGNOSETAP.....	15
1.4 BEHANDLING AV INOPERABELT LEVERCELLEKARSINOM (HCC) HOS PASIENTER SOM IKKE TIDLIGERE HAR MOTTATT SYSTEMISK BEHANDLING	15
1.4.1 <i>Behandling med atezolizumab og bevacizumab.....</i>	15
1.4.2 <i>Behandlingsretningslinjer/anbefalinger/norsk klinisk praksis.....</i>	16
1.4.3 <i>Komparator.....</i>	18
1.4.4 <i>Behandling med sorafenib.....</i>	18
2 DOKUMENTASJON FOR Å VISE RELATIV EFFEKT	19
2.1 OVERSIKT OVER RELEVANTE, INNSENDE STUDIER	19
2.2 NETTVERKSMETAANALYSE.....	22
2.3 LEGEMIDDELVERKETS VURDERING AV INNSENDT KLINISK DOKUMENTASJON	22
2.4 STUDIER SOM PÅGÅR	23
3 PICO.....	24
3.1 PASIENTPOPULASJON.....	24
3.2 INTERVENSJON	27
3.3 KOMPARATOR.....	28
3.4 UTFALLSMÅL.....	30
3.4.1 <i>Effekt.....</i>	30
3.4.2 <i>Bivirkninger.....</i>	44

3.4.3	<i>Helsenytte/helsetap</i>	48
4	ØKONOMISK ANALYSE	52
4.1	MODELL, METODE OG FORUTSETNINGER	52
4.1.1	<i>Analyseperspektiv</i>	53
4.1.2	<i>Kostnader (input data)</i>	54
4.2	RESULTATER.....	59
4.2.1	<i>Roches basecaseanalyse</i>	59
4.2.2	<i>Legemiddelverkets hovedanalyse</i>	59
4.2.3	<i>Sensitivitets- og scenarioanalyser</i>	61
4.2.4	<i>Legemiddelverkets konklusjon om inkrementell kostnadseffektivitetsratio</i>	63
5	BUDSJETTKONSEKVENSER.....	64
6	OPPSUMMERING	65
	REFERANSER.....	67
	APPENDIKS 1: ALVORLIGHETSBEREGNINGER	69
	APPENDIKS 2: BUDSJETTBREGNINGER.....	73
	A.1 <i>Budsjettkonsekvenser</i>	73
	A.1.2 <i>Estimat av antall pasienter som er aktuelle for behandling</i>	73
	A.1.3 <i>Estimat av legemiddelkostnad per pasient</i>	75
	A.1.4 <i>Budsjettkonsekvenser legemiddelkostnader for spesialisthelsetjenesten</i>	78
	VEDLEGG 1 KOMMENTARER FRA PRODUSENT (ROCHE).....	80

LOGG

Bestilling:	ID2020_030: atezolizumab (Tecentriq) i kombinasjon med bevacizumab til behandling av inoperabel levercellekarsinom (HCC) hos pasienter som ikke tidligere har mottatt systemisk behandling.
Forslagstiller:	Statens legemiddelverk
Legemiddelfirma:	Roche
Preparat:	Tecentriq
Virkestoff:	Atezolizumab
Indikasjon:	Behandling av voksne med avansert eller ikke-resektabelt hepatocellulært karsinom (HCC) som ikke tidligere har mottatt systemisk behandling ¹ .
ATC-nr:	L01XC32 (atezolizumab)
Prosess	
Dokumentasjon bestilt av Legemiddelverket	25-05-2020
Fullstendig dokumentasjon mottatt hos Legemiddelverket	08-07-2020
Klinikere kontaktet for første gang	14-10-2020
LIS kontaktet for første gang av Legemiddelverket.	30-10-2020
Legemiddelverket bedt om ytterligere dokumentasjon	26-10-2020
Ytterligere dokumentasjon mottatt av Legemiddelverket	27-10-2020
Rapport ferdigstilt:	04-01-2021
Saksbehandlingstid:	180 dager hvorav 1 dag i påvente av ytterligere opplysninger fra legemiddelfirma. Dette innebærer en reel saksbehandlingstid hos legemiddelverket på 179 dager.
Saksutredere:	David Mwaura Ingrid Johanne Bettum Marthe Sunde Randi Krontveit
Klinisk ekspert:	Tormod Kyrre Guren
Klinisk ekspert har bidratt med avklaringer av sentrale forutsetninger i analysen (bl.a. sammenlignende behandling, pasientgrunnlag og overførbarhet av studiedata til norsk klinisk praksis). Legemiddelverket er ansvarlig for rapportens innhold. Kliniske eksperter har ikke vært involvert i noen konsensusprosess eller hatt noen «peer-review» funksjon ved utarbeidelse av rapporten.	

¹ Det kan tilkomme endringer i endelig indikasjonsordlyd, da markedsføringstillatelse (MT) for aktuell indikasjon ikke foreligger på nåværende tidspunkt.

ORDLISTE

AASLD	American Association for the Study of Liver Diseases
APT	Absolutt prognosetap
AIC	Akaike Information Criterium
AUP	Apotekenes utsalgspris
BIC	Bayesian Information Criterium
BCLC	Barcelona Clinic Liver Cancer (stagingssystem for leverkreft)
CR	Komplett respons (complete response)
CUA	Kostnad-per-QALY-analyse (cost utility analysis)
DOR	responsvarighet (tid fra første dokumenterte CR eller PR til progresjon eller død, duration of response)
HCC	Hepatocellulært karsinom, levercellekarsinom
HR	Hasardratio
HRQoL	Helserelatert livskvalitet (health related quality of life)
IKER	Inkrementell kostnadseffektivitetsratio
MVA	Merverdiavgift
ORR	Objektiv responsrate (% av pasienter med bekreftet CR eller PR)
OS	Totaloverlevelse (overall survival)
PFS	Progresjonsfri overlevelse (progression free survival)
PR	Partiell respons
QALY	Kvalitetsjustert leveår (quality adjusted life year)
TACE	Transarteriell kjemoembolisering (trans arterial chemo embolization)
TTOT	Tid til behandlingsstopp (time to off treatment)

1 BAKGRUNN

1.1 PROBLEMSTILLING

I metodevurderingen vurderes prioriteringskriteriene knyttet til alvorlighet, nytte og kostnadseffektivitet ved bruk av atezolizumab (Tecentriq) i kombinasjon med bevacizumab til behandling av inoperabelt levercellekarsinom (HCC) hos pasienter som ikke tidligere har mottatt systemisk behandling.

Atezolizumab fikk positiv beslutning i CHMP (Committee for Medicinal Products for Human Use) for den aktuelle indikasjonen i september 2020, i hovedsak basert på resultater fra den åpne fase 3-studien IMbrave 150 der atezolizumab og bevacizumab ble sammenliknet med sorafenib til behandling av ikke-resektabelt HCC. I den innsendte dokumentasjonen er atezolizumab + bevacizumab sammenliknet med sorafenib i en kostnad-per-QALY-analyse basert på en direkte sammenlikning. Roche har i tillegg levert en nettverksmetaanalyse der atezolizumab + bevacizumab sammenliknes med andre behandlinger.

1.2 LEVERCELLEKARSINOM – HEPATOCELLULÆRT KARSINOM (HCC)

Primær leverkreft (hepatocellulært karsinom, levercellekarsinom, HCC) er kreft i leveren som er utgått fra leverceller (hepatocytene). Dette er en relativt sjelden krefttype i Norge, men på verdensbasis er dette en av de hyppigste kreftformene (1, 2). Levercirrhose er den viktigste risikofaktoren for utvikling av HCC. Infeksjon med hepatittvirus, høyt alkoholforbruk, overvekt og diabetes mellitus er andre risikofaktorer for både cirrhose og HCC. Behandling av pasientgruppen er kompleks da det ofte dreier seg om behandling av ledsagende leversykdom og underliggende årsak til denne, i tillegg til selve kreftsykdommen. I Skandinavia er det om lag 40 % av pasienter med HCC som ikke har levercirrhose når diagnosen settes. HCC kan diagnostiseres som et tilfeldig funn på CT eller MR, ved utredning av unormale leververdier eller ved screening hos pasienter med kjent leversykdom (3).

Forekomst i Norge

Ifølge tall fra Kreftregisteret, var det 342 personer som fikk diagnostisert primær leverkreft i Norge i 2019. Flere menn enn kvinner rammes, og tall fra Kreftregisteret viser at 227 menn og 115 kvinner fikk diagnosen i 2019. Median alder ved diagnosetidspunktet var 71 år for tidsperioden 2015-2019 (begge kjønn). Insidensraten for HCC er økende (4).

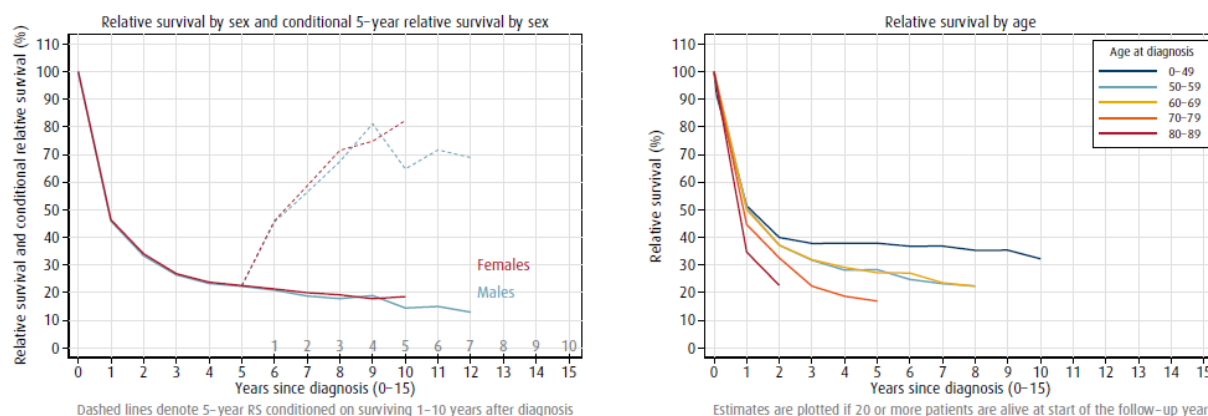
I innspill fra norsk klinisk praksis anslås det at om lag halvparten av pasienter med HCC er aktuelle for kirurgi. Rundt 40 % av pasientene som ikke er aktuelle for kirurgisk behandling kategoriseres til

prognosegruppen Child-Pugh A². Det er pasienter i denne prognosegruppen som sannsynligvis er aktuelle for medikamentell behandling. Dette tilsvarer om lag 70 pasienter årlig i Norge.

Prognose:

Ifølge data fra Kreftregisteret var den relative ettårsoverlevelsen på 45,9 % (42,4–49,7) for menn og 46,4 % (41,7–51,5) for kvinner i tidsperioden 2015-2019, mens den relative femårsoverlevelsen var 22,3 % (19,1–26,1) for menn og 22,6 % (18,6–27,4) for kvinner, og relativ tiårsoverlevelse var 14,4 % ((7,4–28,2) for menn og 18,6 % (14,2–24,3) for kvinner (4).

Figur 1 under viser relative overlevedesdata fra diagnostetidspunktet og 15 år fram i tid hos pasienter med leverkreft diagnostisert i perioden 2015-2019 i Norge. Dette gjelder alle stadier av leverkreft. Figuren er hentet fra Kreftregisteret (4).



Figur 1: Til venstre: relativ overlevelse fordelt på kjønn. Til høyre: relativ overlevelse fordelt etter aldersgrupper (4).

I innspill fra norsk klinisk praksis anslås det at 5-års overlevelse med dagens standardbehandling (sorafenib/lenvatinib) for pasienter med inoperabelt HCC er svært lav.

² Scoringssystem for alvorlighetsgrad av leversykdom. Inkluderer grad av/tilstedeværelse av encefalopati og ascites, samt nivå av bilirubin, albumin og protrobintid i blod. Child-Pugh-klasse går fra A til C, der A indikerer laveste alvorlighetsgrad og C høyest alvorlighetsgrad ([UpToDate: Child Pugh score for severity of liver disease](#)).

1.3 ALVORLIGHETSGRAD OG PROGNOSETAP

Nytte- og kostnadskriteriene skal vurderes opp mot alvorligheten til den aktuelle tilstanden/sykdommen. Alvorlighetsgraden kan påvirke om kostnadene vurderes å stå i rimelig forhold til nytten av behandlingen.

Legemiddelverket benytter en kvantitativ metode for å beregne alvorlighetsgraden for pasienter med med ikke-resektabelt HCC. Nærmere omtale finnes i Appendiks 1: Alvorlighetsberegninger.

Beregning av alvorlighetsgrad ut i fra dagens behandling tilsier et absolutt prognosetap på ca. 16 QALY.

1.4 BEHANDLING AV INOPERABELT LEVERCELLEKARSINOM (HCC) HOS PASIENTER SOM IKKE TIDLIGERE HAR MOTTATT SYSTEMISK BEHANDLING

1.4.1 Behandling med atezolizumab og bevacizumab

1.4.1.1 *Behandling med atezolizumab*

- *Indikasjon*

Atezolizumab har markedsførte indikasjoner for urotelialt karsinom, ikke småcellet lungekreft og trippelnegativ brystkreft. Den indikasjonen som er aktuell for denne metodevurderingen er atezolizumab i kombinasjon med bevacizumab til behandling av tidligere ubehandlet avansert eller inoperabelt levercellekarsinom hos voksne.

- *Virkningsmekanisme*

Atezolizumab er et monoklonalt antistoff som binder seg til programmert celledød ligand 1 (PD-L1) og blokkerer PD-1- og B7.1-reseptorer. Når PD-L1 bindes til disse reseptorene, som finnes på immuncellene T-celler og antigenpresenterende celler, undertrykkes aktivitet og vekst av T-cellene. Ved at atezolizumab blokkerer reseptorene, stopper dette hemmingen av immunresponsen.

- *Dosering*

Det forventes at dosering vil tilsvare dosering i IMbrave150-studien (5). I studien ble atezolizumab administrert i en fast dose på 1 200 mg intravenøst hver 3. uke.

- *Bivirkninger*

Sikkerheten av atezolizumab gitt i kombinasjon med andre legemidler, har blitt evaluert hos 3878 pasienter på tvers av flere tumortyper. De vanligste bivirkningene ($\geq 20\%$) var anemi (40,3 %), nøytropeni (39,4 %), kvalme (37,3 %), fatigue (34,4 %), alopesi (29,6 %), trombocytopeni (28,9 %), diaré (28,1 %), utslett (27,7 %), forstoppelse (27,2 %), perifer nevropati (25,7 %) og nedsatt appetitt (25,5 %).

For mer informasjon, se fullstendig preparatomtale for atezolizumab (6). Preparatomtalen for aktuell indikasjon er ikke publisert ved ferdigstillelse av denne rapporten.

1.4.1.2 Behandling med bevacizumab

- Indikasjon.
Bevacizumab har mange markedsførte indikasjoner: kolorektalkreft, brystkreft, ikke småcellet lungekreft, nyrecellekarsinom, samt kreft i ovarier, eggleder, peritoneum og livmorhals. Den indikasjonen som er aktuell for denne metodevurderingen er bevacizumab i kombinasjon med atezolizumab til behandling av tidligere ubehandlet avansert eller inoperabelt levercellekarsinom hos voksne.
- Virkningsmekanisme
Bevacizumab binder seg til vaskulær endotelial vekstfaktor (VEGF), den viktigste pådriver for vaskulogenese og angiogenese, og inhiberer dermed bindingen av VEGF til sine reseptorer, Flt-1 (VEGFR-1) og KDR (VEGFR-2), på overflaten av endotelceller. En nøytralisering av den biologiske aktiviteten av VEGF inhiberer tumorveksten gjennom hemming av vaskularisering av tumoren.
- Dosering
Det forventes at dosering vil tilsvare dosering i IMbrave150-studien. I studien ble bevacizumab administrert med en dose på 15 mg/kg intravenøst hver 3. uke.
- Bivirkninger
Den samlede sikkerhetsprofilen til bevacizumab er basert på data fra mer enn 5700 pasienter med forskjellige maligniteter. De mest alvorlige bivirkningene var gastrointestinale perforasjoner, blødninger, inkludert lungeblødning/hemoptyse, arteriell tromboemboli. De vanligste bivirkningene i de kliniske studiene, var hypertensjon, kronisk tretthet, asteni, diaré og magesmerter.

For mer informasjon, se fullstendig preparatomtale for bevacizumab (7). Preparatomtalen for aktuell indikasjon er ikke publisert ved ferdigstillelse av denne rapporten.

1.4.2 Behandlingsretningslinjer/anbefalinger/norsk klinisk praksis

Det foreligger ikke Nasjonalt handlingsprogram for diagnostikk, behandling og oppfølging av pasienter med primær leverkreft, men det foreligger et Pakkeforløp for primær leverkreft fra Helsedirektoratet (IS2511), sist oppdatert i august 2016. Retningslinjer fra Norsk Gastrointestinal Cancer Gruppe (NGICG) og National Health Service (NHS) (UK) ligger til grunn for norske anbefalinger (4).

Kirurgisk behandling er førstevalg ved behandling av HCC ved ikke-cirrhotos lever, men fjernmetastaser vil være en kontraindikasjon mot dette. Ved HCC og samtidig levercirrhose utføres leverreseksjon hos pasienter med mild til moderat cirrhose (Child-Pugh A). Pasienter med levercirrhose som ikke er kandidater for reseksjon (Child-Pugh B og C) kan vurderes for levertransplantasjon (3).

Ifølge innspill fra kliniker vil vurderingen av om HCC er operabelt eller ikke baseres på svulstens lokalisasjon, størrelse, pasientens komorbiditet og eventuelt om det foreligger ekstrahepatiske metastaser (spredning utenfor leveren). Hvis det er mulig å gjøre en kirurgisk behandling, vil denne alltid prioriteres.

Ablasjonsbehandling og transarteriell kjemoembolisering (TACE) er to typer lokale behandlingsalternativer ved inoperabelt HCC. Når det gjelder onkologisk systemisk behandling for pasienter som er vurdert til å ikke være kandidater for kirurgisk behandling eller annen lokal behandling grunnet lokalavansert sykdom eller spredning, er sorafenib etablert førstelinjebehandling (3).

Lenvatinib er et alternativ til sorafenib. Legemiddelet ble besluttet innført av Beslutningsforum for Nye metoder høsten 2019, og kunne tas i bruk fra 1. oktober 2019 (8, 9).

Ifølge innspill fra norsk klinisk praksis, angis det at sorafenib brukes i størst grad. Forholdet mellom bruk av sorafenib og lenvatinib er om lag henholdsvis 90 og 10 %. I andrelinje (hos pasienter som har progrediert på sorafenib) brukes oftest regorafenib.

Kombinasjonsbehandling med atezolizumab + bevacizumab er aktuelt som førstelinjebehandling, og vil dermed komme inn i samme ledd i behandlingsalgoritmen som sorafenib og lenvatinib. Legemiddelverket mener at behandlingsalternativet som i størst grad vil fortrenkes ved innføring av atezolizumab + bevacizumab ved inoperabelt HCC er sorafenib.

Basert på at sorafenib antas å være det mest aktuelle sammenlikningsalternativet i klinisk praksis mener Legemiddelverket at sorafenib er riktig komparator i metodevurderingen.

Sorafenib har behandling av pasienter med hepatocellulært karsinom (HCC) som godkjent indikasjon. Legemiddelverket konkluderte i en tidligere refusjonsrapport fra 2010 med at denne behandlingen ikke var kostnadseffektiv. Modellen den gang beregnet en kostnad per vunne leveår på omtrent 550 000 NOK og en kostnad per vunne kvalitetsjusterte leveår på omtrent 680 000 NOK. Det er ikke gjennomført noen ny/oppdatert hurtig metodevurdering etter at finansieringsansvaret for sorafenib ble overført til de regionale helseforetakene (RHFene) 1. mai 2017, og legemidlet er per dags dato etablert i norsk klinisk praksis. Etter at sorafenib ble overført til RHFene, foreligger det nå en redusert LIS-pris (9). Ifølge innspill fra norsk klinisk praksis behandles de fleste pasienter med inoperabelt HCC med sorafenib i førstelinje.

1.4.3 Komparator

Basert på avsnittene over mener Legemiddelverket at relevant komparator for denne metodevurderingen er sorafenib.

1.4.4 Behandling med sorafenib

- *Indikasjon*

Sorafenib har indikasjon for behandling av nyrecellekarsinom og thyroideakarsinom. Aktuell indikasjon for denne metodevurderingen er:

Hepatocellulært karsinom:

Sorafenib er indisert til behandling av pasienter med hepatocellulært karsinom.

- *Virkningsmekanisme*

Sorafenib er en multikinasehemmer som hemmer vekst av kreftceller. Sorafenib hemmer aktiviteten i flere målmolekyler i kreftceller og i svulstens blodkar.

- *Dosering*

Anbefalt dose til voksne er 400 mg sorafenib (2 tabletter på 200 mg) to ganger daglig. Behandling bør fortsettes så lenge klinisk nytte observeres, eller til det opptrer uakseptable bivirkninger.

- *Bivirkninger*

I kliniske studier av sorafenib var de vanligste bivirkningene diaré, tretthet, hårtap, infeksjon, hånd-fot-hudreaksjon og utslett. De viktigste alvorlige bivirkningene var infarkt/utilstrekkelig oksygentilførsel til hjertemuskel, tarmperforasjon, leverbetennelse, blødning og hypertensjon/hypertensiv krise (svært høyt blodtrykk).

For mer informasjon, se fullstendig preparatomtale for sorafenib (10).

2 DOKUMENTASJON FOR Å VISE RELATIV EFFEKT

Roche har i hovedsak basert sin helseøkonomiske analyse på en åpen, randomisert kontrollert studie som sammenligner effekt og sikkerhet av atezolizumab + bevacizumab mot sorafenib. Roche har også sendt inn en nettverksmetaanalyse for å sammenlikne behandling med atezolizumab + bevacizumab mot andre behandlinger.

2.1 OVERSIKT OVER RELEVANTE, INNSENDE STUDIER

Følgende studier ble identifisert, og er relevante for metodevurderingen.

IMbrave 150 (11):

Global åpen, fase III studie av pasienter med inoperable levercellekarsinom som ble randomisert 2:1 til enten atezolizumab + bevacizumab (n=336) eller sorafenib (n=162) og behandlet frem til uakseptabel toksisitet eller tap av klinisk effekt. Pasientene hadde ikke tidligere mottatt systemisk behandling.

Tabell 1: Oversikt over relevante, innsendte studier

Studie (akronym, id nr.)	Populasjon	Intervensjon	Sammenlikning/ kontrollarmen	Primære utfallsmål	Sekundære utfallsmål
IMbrave150 (11)	Voksne med avansert eller inoperabel HCC som ikke tidligere har fått systemisk behandling.	1200 mg atezolizumab + 15 mg/kg bevacizumab iv hver 3 uke til uakseptabel toksisitet eller tap av klinisk gevinst	400 mg sorafenib to ganger daglig til uakseptabel toksisitet eller tap av klinisk gevinst	OS, PFS i ITT populasjonen i henhold til RECIST 1.1 vurdert av en uavhengig, blindet komite	ORR, DOR evaluert av utprøver og av en uavhengig, blindet komite i henhold til RECIST 1.1 og mRECIST, tid til svekket livskvalitet, fysisk funksjon og rollefunksjon rapportert av pasienten ifølge EORTC QLQ-C30. Sikkerhet og bivirkninger ble evaluert i henhold til NCI Common Terminology Criteria for Adverse Events, versjon 4.0.

Forkortelser: DOR = responsvarighet, EORTC QLQ-C30 = European Organization for Research and Treatment of Cancer (EORTC) quality-of-life questionnaire for cancer, ITT = «intention-to-treat, mRECIST = HCC-spesifikk RECIST, NCI = National Cancer Institute, ORR = objektiv responsrate, OS = totaloverlevelse, PFS = progresjonsfri overlevelse, RECIST = Response Evaluation Criteria in Solid Tumors.

Inklusjonskriterier:

Pasienter med inoperable HCC som ikke var kandidater for lokoregional behandling grunnet fremskredent sykdomsstadium.

Følgende kriterier ble benyttet for å inkludere pasienter i IMbrave 150:

- Lokalavansert eller metastatisk (per Barcelona Clinic Liver Cancer (BCLC)-staging og behandlingsstrategi) og/eller inoperabel HCC med diagnose bekreftet ved histologi/cytologi (i samsvar med NCCN-retningslinjer) eller klinisk ved AASLD-kriterier i pasienter med cirrhose. Sykdom som ikke egner seg for kurativ kirurgi og/eller lokoregional behandling, eller progressiv sykdom etter kirurgi og/eller lokoregional behandling.
- Ingen tidligere systemisk behandling for HCC
- Minimum en ubehandlet målbar lesjon (Per RECIST 1.1)
- ECOG funksjonsstatus 0 eller 1
- Child-Pugh klasse A

Pasienter som hadde gjennomgått lokoregional behandling, måtte ha etterfølgende progresjon av de behandlede lesjonene.

Pasienter med mikrovaskulær invasjon og ekstra-hepatisk spredning ble inkludert i IMbrave 150 studien. Pasienter med vaskulær invasjon av portal- eller levervener kunne inkluderes med mindre de hadde metastatisk sykdom som involverte de store luftveiene, store blodkar eller mediastinum.

Eksklusjonskriterier:

Blant de viktigste eksklusjonskriteriene var tidligere autoimmune sykdommer, koinfeksjon med hepatitt B eller hepatitt C virus, og ubehandlet eller ufullstendig behandlede varicer i øsofagus eller ventrikkel med blødning eller høy risiko for blødning.

- Tidligere sykdom i hjerne/ryggmargshinnene
- Aktiv eller tidligere autoimmun sykdom eller immunsvikt
- Tidligere idiopatisk lungefibrose, ulike former for lungebetennelse
- Kjent aktiv tuberkulose
- Tidligere kreftsykdom utenom HCC de siste 5 årene, unntatt kreftsykdommer med minimal risiko for metastaser og død
- Graviditet eller amming, eller intensjon om graviditet under behandlingstiden i studien (innen 5 måneder etter siste dose atezolizumab, 6 måneder etter siste dose bevacizumab eller 1 måned etter siste dose sorafenib)
- Kjent fibrolamellær HCC, sarkomatoid HCC, eller cholangiokarsinom og HCC
- Ubehandlet eller ufullstendig behandlet øsofagusvaricer og/eller ventrikkel varicer med blødning eller høy risiko for blødning
- Tidligere blødning grunnet øsofagus eller ventrikkelvaricer innen 6 måneder før start av studiebehandling
- Moderat til alvorlig ascites

- Tidligere leverencefalopati
- Ko-infeksjon av HBV og HCV
- Symptomatiske, ubehandlede eller aktivt progredierende metastaser i sentralnervesystemet
- Ukontrollert tumorrelatert smerte
- Ukontrollert pleuraeffusjon, perikardeffusjon eller ascites
- Ukontrollert eller symptomatisk hyperkalemi
- Behandling med immunstimulerende legemidler
- Inadekvat kontrollert arteriell hypertensjon
- Tidligere hypertensiv krise eller hypertensiv encefalopati
- Blødningstendens eller koagulasjonforstyrrelser
- Tidligere obstruksjoner i tarm og/eller tegn eller symptomer på GI obstruksjoner relatert til underliggende sykdom eller behov for rutinemessig parenteral hydrering
- Alvorlig forstyrrelse av sårheling, aktivt ulcer eller ubehandlede benfrakturer
- Metastatisk sykdom som involverer større luftveier eller blodårer eller sentralt lokaliserte mediastinale svulster
- Lokalbehandling av lever innen 28 dager før initiering av studiebehandling eller bivirkninger av en slik prosedyre.
- Kronisk daglig behandling med ikke-stereoide antiinflammatoriske legemidler (NSAID)

Roche henviser også til fase 1b studien GO30140 som viser begrenset effekt av atezolizumab som monoterapi ved HCC, som rasjonale for videre undersøkelse av kombinasjonsterapi med bevacizumab (11).

2.2 NETTVERKSMETAANALYSE

Roche sendte inn en nettverksmetaanalyse (NMA) for å estimere relativ effekt av atezolizumab + bevacizumab sammenliknet med andre behandlingsregimer ved tidligere ubehandlet inoperabelt HCC. Tabellen under viser en oversikt over det nettverket som ble etablert som representerer standard behandling i dag.

Tabell 2: Oppsummering av indirekte sammenlikninger, inkluderte studier, populasjon og metode.

Studier inkludert i NMA	IMbrave150 REFLECT CM456 SARAH SIRVENIB
Pasientpopulasjon/subgruppe	Tidligere ubehandlet inoperabelt HCC.
Metode	Bayesiansk NMA
Utfallsmål	OS PFS ORR

2.3 LEGEMIDDELVERKETETS VURDERING AV INNSENDT KLINISK DOKUMENTASJON

Legemiddelverket mener det er en styrke at det er gjennomført en randomisert, kontrollert fase III studie. Det er en svakhet at det er en åpen studie, da dette kan påvirke opplevd behandling og øker risikoen for systematiske feil. Det gjelder spesielt endepunkter som er rapportert av pasienten (livskvalitet, fysisk funksjon og rollefunksjon rapportert av pasienten gjennom EORTC QLQ-C30). Det er gjort et forsøk på å kompensere på dette ved at det ko-primære endepunktet er PFS evaluert av en uavhengig komité.

Legemiddelverket mener at siden det foreligger en randomisert kontrollert studie mot en komparator som benyttes i utstrakt grad i norsk klinisk praksis, er det grunn til å vektlegge resultatene fra denne studien i betydelig større grad enn resultatene fra den indirekte sammenlikningen.

Legemiddelverket har valgt å gjengi hele listen av inklusjons- og eksklusjonskriterier da flere av disse kan være av spesiell betydning for denne metodevurderingen. Begrensningene for hvilke pasienter som er inkludert og ekskludert i studien definerer en avgrenset subgruppe av pasienter innenfor indikasjonsordlyden. Sammensetningen av denne gruppen i forhold til norsk klinisk praksis er nærmere beskrevet i kapittel 3.1

Sorafenib og lenvatinib er direkte sammenliknet i studien REFLECT (12). Studien møtte sitt primære endepunkt og viste at lenvatinib ikke var dårligere (non-inferior) enn sorafenib mht. totaloverlevelse. Denne studien viste en noe forbedret progresjonsfri overlevelse for lenvatinib, men dette ble ikke overført til tilsvarende økt totaloverlevelse. Legemiddelverket mener at siden de to legemidlene er vist sammenliknbare i en direkte sammenliknende studie i denne pasientgruppen, kan relativ effekt for atezolizumab + bevacizumab vs. sorafenib være en proxy for sammenlikningen av atezolizumab +

bevacizumab vs. lenvatinib. Som tidligere beskrevet er sorafenib den mest relevante komparatoren i norsk klinisk praksis, og Legemiddelverket har derfor ikke vurdert innsendt NMA nærmere. NMAen beskrives ikke ytterligere.

2.4 STUDIER SOM PÅGÅR

Tabell 3: Pågående studier

Study Number	Study Design	Patient Population	Intervention	(Estimated) N of Patients	Primary Endpoint	(Estimated) Study Completion Date
NCT04180072	Single-arm Phase 2 clinical trial	Patients With Advanced HCC and Chronic Hepatitis B Virus (HB) Infection	Atezolizumab plus bevacizumab	48	Best overall response rate	June 30, 2022
COSMIC-312 NCT03755791	Randomized, Controlled Phase 3 Study	Patients with Advanced HCC Who Have Not Received Previous Systemic Anticancer Therapy	Experimental arm: cabozantinib + atezolizumab Control arm; Sorafenib Single agent arm; Cabozantinib	740	PFS, OS	December 1, 2021
DEMAND NCT04224636	Randomized, 2-arm Non-comparative Phase II Study	Unresectable HCC Patients	Experimental arm: Up-front Atezolizumab and bevacizumab, then TACE Experimental arm; Atezolizumab and bevacizumab combined with TACE	106	24-months survival rate	March 1, 2025
IMbrave050 NCT04102098	Phase III, Multicenter, Randomized, Open-Label Study	Patients With HCC at High Risk of Recurrence After Surgical Resection or Ablation	Experimental arm; atezolizumab plus bevacizumab Control arm; Active surveillance	662	Recurrence-Free Survival (RFS), as Determined by IRF	July 12, 2027

3 PICO³

3.1 PASIENTPOPULASJON

Norsk klinisk praksis

Ifølge krefregistret var det 342 pasienter i 2019 som fikk diagnostisert primær leverkreft, om lag 70 pasienter innenfor aktuell indikasjon. Se avsnitt 1.2.

Ifølge Kreftregisteret var median alder for leverkreft i Norge 71 år mellom 2015-2019 (4). En del av disse pasientene har generelt dårlig allmenntilstand og dårlig leverfunksjon. Erfaringer fra norsk klinisk praksis tilsier at de fleste av pasientene som utvikler HCC har bakenforliggende leversykdom som kan være utløst av alkoholoverforbruk, hepatitt (B, C) eller annen etiologi. Det vil være en andel av pasienter som er aktuelle innenfor indikasjon, men som likevel ikke kan motta kreftbehandling grunnet f.eks. nedsatt leverfunksjon.

Som en følgetilstand til leversvikt er det også en del pasienter med HCC som har øsofagusvaricer, i norsk klinisk praksis anslås det at dette vil gjelde om lag 20 % av de aktuelle pasientene. Det er ikke standardbehandling i Norge å kartlegge og utbedre en slik tilstand før oppstart av kreftbehandling.

I innspill fra norsk klinisk praksis anslås det at gjennomsnittsalderen for pasienter med inoperabel HCC og som ikke har mottatt tidligere systemisk behandling er rundt 60 år. I tillegg antas det at hvis indikasjonen presiserer at behandling med atezolizumab + bevacizumab forutsetter Child-Pugh A, vil dette begrense pasientgruppen som beskrevet i denne metodevurderingen. Det er likevel ikke mulig å utelukke muligheten for indikasjonsutglidning hvis preliminære resultater viser lovende resultater også i dårligere pasientgrupper (Child-Pugh B).

Innsendt klinisk dokumentasjon (i forhold til klinisk praksis)

Tabellen under viser oversikt over pasientkarakteristika fra IMbrave150.

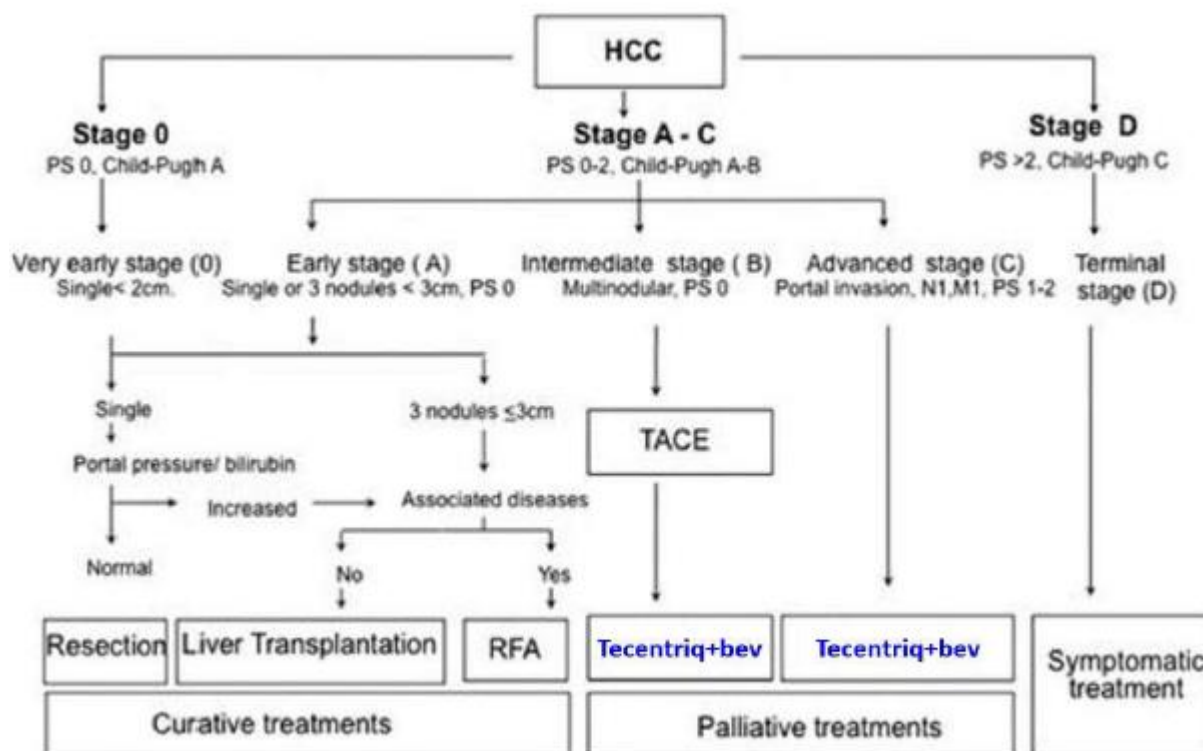
³ Patients, Intervention, Comparator, Outcome.

Tabell 4 Baseline pasientkarakteristika fra IMbrave150

Table 1. Patient Characteristics at Baseline.*		
Variable	Atezolizumab–Bevacizumab (N=336)	Sorafenib (N= 165)
Median age (IQR) — yr	64 (56–71)	66 (59–71)
Male sex — no. (%)	277 (82)	137 (83)
Geographic region — no. (%)		
Asia, excluding Japan	133 (40)	68 (41)
Rest of the world†	203 (60)	97 (59)
ECOG performance status score — no. (%)‡		
0	209 (62)	103 (62)
1	127 (38)	62 (38)
Child–Pugh classification — no./total no. (%)§		
A5	239/333 (72)	121/165 (73)
A6	94/333 (28)	44/165 (27)
Barcelona Clinic liver cancer stage — no. (%)¶		
A	8 (2)	6 (4)
B	52 (15)	26 (16)
C	276 (82)	133 (81)
Alpha-fetoprotein ≥400 ng per milliliter — no. (%)	126 (38)	61 (37)
Presence of macrovascular invasion, extrahepatic spread, or both — no. (%)	258 (77)	120 (73)
Macrovascular invasion	129 (38)	71 (43)
Extrahepatic spread	212 (63)	93 (56)
Varices — no. (%)		
Present at baseline	88 (26)	43 (26)
Treated at baseline	36 (11)	23 (14)
Cause of hepatocellular carcinoma — no. (%)		
Hepatitis B	164 (49)	76 (46)
Hepatitis C	72 (21)	36 (22)
Nonviral	100 (30)	53 (32)
Prior local therapy for hepatocellular carcinoma — no. (%)	161 (48)	85 (52)

Median alder av pasientpopulasjonen i IMbrave150 var 64 år (26-88) i atezolizumab + bevacizumab armen og 66 år (33-87) i sorafenib armen. Ifølge en klinisk ekspert som firma har konferert med, er så mange som halvparten av pasientene for syke eller for gamle til å motta behandling for HCC. Firma antar at antall pasienter som er kandidater for behandling med atezolizumab + bevacizumab vil være ca. 50 pasienter.

Firma presenterer følgende flyttdiagram for å vise hvilke pasienter de anser som aktuelle for behandling med atezolizumab + bevacizumab (Figur 2).



Figur 2: Flytdiagram for behandling med atezolizumab + bevacizumab

Innsendt helseøkonomisk modell (i henhold til klinisk dokumentasjon og klinisk praksis)

Pasientpopulasjonen brukt i modellen er basert på populasjonene i IMbrave 150. Gjennomsnittsalder i studien var 63 år, og dette brukes som startalderen i modellen.

Legemiddelverkets vurdering

Legemiddelverket antar, basert på innspill fra norsk klinisk praksis og omfanget av komorbiditet som karakteriserer pasienter med HCC, at selv om median alder for pasienter med HCC er 71 år, er det rimelig å anta at pasienter som vil bli behandlet i norsk klinisk praksis er noe yngre. Legemiddelverket har derfor akseptert bruk av gjennomsnittsalder fra studien i den helseøkonomiske modellen og i alvorlighetsberegningene.

Siden HCC er en sykdom som påvirker leverfunksjonen vil det også påvirke mulighetene for behandling av pasientene. Populasjonen som er inkludert i IMbrave 150 studien gjenspeiler ikke hele populasjonsbredden i indikasjonsordlyden. Rundt 40 % av pasientene som ikke er aktuelle for kirurgisk behandling kategoriseres til prognosegruppen Child-Pugh A. Legemiddelverket antar, basert på klinikerinnspill og betydningen av leverfunksjon for behandling, at det er disse pasientene som er mest aktuelle for behandling med atezolizumab + bevacizumab. Legemiddelverket tar likevel forbehold om at pasienter med dårligere leverfunksjon innebefattes av indikasjonsordlyden på metodevurderingen.

Legemiddelverket ønsker å presisere at det derfor vil være usikkerhet rundt pasientantallet. Legemiddelverket ønsker også å trekke frem at i Roche sitt flytdiagram over behandling med atezolizumab + bevacizumab, er også pasienter med Child Pugh B-status antatt aktuelle for behandling (Figur 2).

I IMbrave 150 studien har samtlige pasienter som har blitt inkludert blitt utredet og behandlet for øsofagusvaricer før de fikk starte behandling (både intervensjonsbehandling og komparatorbehandling). Grunnen til dette er den økte blødningsrisikoen ved behandling med bevacizumab. Det er ikke antatt at det vil bli en endring i norsk klinisk praksis med mindre det legges inn som en forutsetning for behandling. Legemiddelverket vet ikke om en slik forutsetning vil bli fastsatt, men viser til at dette i så fall vil gi en økt kostnad det ikke er tatt høyde for i de helseøkonomiske beregningene, da dette ikke er standardbehandling per i dag. Legemiddelverket er usikker på hvordan det vil påvirke bivirkningsprofilen av behandlingen hvis det ikke screenes (og prebehandles) for øsofagusvaricer, men antar at det vil føre til høyere frekvens av alvorlige blødninger.

Legemiddelverket godtar pasientpopulasjonen som er brukt i den helseøkonomiske analysen som relevant for norsk klinisk praksis. Legemiddelverket ønsker likevel å presisere at det kun er en gruppe av pasientene som inngår i indikasjonsordlyden som er inkludert i studien. De analysene som er gjort videre i denne metodevurderingen vil derfor kun gjelde den delen av populasjonen med lokalavansert eller metastatisk inoperabel HCC som har relativt god leverfunksjon og som har færre ko-morbiditeter, se kapittel 2.1 for fullstendig liste over inklusjons og eksklusjonskriterier i IMbrave 150 studien.

3.2 INTERVENSJON

Norsk klinisk praksis

Det antas at atezolizumab + bevacizumab vil administreres i henhold til preparatomtalen, i førstelinjebehandling til pasienter med lokalavansert eller metastatisk inoperabel HCC, og så lenge det er observert en klinisk fordel, eller til behandlingen ikke lenger tolereres av pasienten. I norsk klinisk praksis er det vanlig å avslutte behandling med immunterapi etter 2 år, det antas at dette også vil gjelde denne indikasjonen. Ved komplett remisjon kan behandlingen avsluttes tidligere.

Innsendt klinisk dokumentasjon (i forhold til klinisk praksis)

Dosering i IMbrave150 studien var 1 200 mg atezolizumab + 15 mg/kg bevacizumab intravenøst hver 3 uke. Pasientene ble behandlet til uakseptabel toksisitet eller tap av klinisk gevinst. Pasienter kunne fortsette behandling ved sykdomsprogresjon hvis utprøver observerte fortsatt klinisk gevinst.

Dosejustering var ikke tillatt. Pasienter som midlertidig eller permanent avsluttet enten atezolizumab eller bevacizumab behandling på grunn av bivirkninger, kunne fortsette med monoterapibehandling så lenge utprøver anså at det ga en klinisk gevinst. Median behandlingsvarighet var 7,4 måneder for atezolizumab og 6,9 måneder for bevacizumab.

I IMbrave150 studien var ubehandlet eller ufullstendig behandlet øsofagusvaricer og/eller ventrikkelvaricer med blødning eller høy risiko for blødning eksklusjonskriterium. Dette er fordi bevacizumab gir en økt blødningsrisiko og slike blødninger kan ha fatalt utfall. I norsk klinisk praksis antas det at prebehandling med screening og behandling av øsofagusvaricer forut for behandling med atezolizumab + bevacizumab kun vil bli etablert behandling hvis det blir krav om slik prebehandling.

Innsendt helseøkonomisk modell (i henhold til klinisk dokumentasjon og klinisk praksis)

I den helseøkonomiske modellen er behandling med atezolizumab + bevacizumab inkludert med dosering i henhold til IMbrave150 og preparatomtale. Behandlingsvarigheten modelleres basert på tid til behandlingsstopp (TTOT) fra IMbrave150. Dette er også i henhold til preparatomtalen og forventet bruk i norsk klinisk praksis. Kaplan-Meier (KM) data for TTOT ble parametrisert og framskrevet. Se kapittel 3.4.1 for nærmere beskrivelse.

Legemiddelverkets vurdering

I IMBrave 150-studien er screening for- og utbedring av øsofagusvaricer et inklusjonskriterium. Ifølge innspill fra norsk klinisk praksis antas det at prebehandling med screening og behandling av øsofagusvaricer forut for behandling med atezolizumab + bevacizumab kun vil bli etablert hvis det blir krav om slik prebehandling. Dersom dette blir etablert praksis vil dette kunne medføre en ekstra kostnad og arbeidsinnsats for spesialisthelsetjenesten ved innføring av atezolizumab + bevacizumab. Legemiddelverket har ikke beregnet denne kostnaden.

Modellering av behandlingsvarighet basert på studien er rimelig da behandling både inntil og utover progresjon reflekterer forventet bruk.

Legemiddelverket godtar modellering av intervensjonen.

3.3 KOMPARATOR

Norsk klinisk praksis

Sorafenib er indisert til behandling av pasienter med HCC, og det mest anvendte tilgjengelige behandlingsoalternativet til disse pasientene. Behandlingen bør fortsette så lenge klinisk nytte observeres, eller til uakseptabel toksisitet inntreffer.

Innsendt klinisk dokumentasjon (i forhold til klinisk praksis)

Dosering i IMbrave150 var 400 mg sorafenib peroralt to ganger daglig (tabletter). Pasienter kunne fortsette behandling ved sykdomsprogresjon hvis utprøver observerte fortsatt klinisk gevinst. Dosejustering var tillatt. Gjennomsnittlig dose av sorafenib var 335,20 mg og median behandlingstid med sorafenib i studien var 2,8 måneder.

Innsendt helseøkonomisk modell (i henhold til klinisk dokumentasjon og klinisk praksis)

Behandlingsvarigheten av sorafenib i modellen modelleres baseres på studiedata, som også forventes å gjenspeile norsk klinisk praksis.

Legemiddelverkets vurdering

Legemiddelverket mener at den mest relevante komparatoren for denne metodevurderingen er sorafenib, da det er denne som er mest brukt i norsk klinisk praksis.

Legemiddelverket godtar måten behandlingsvarighet med sorafenib modelleres i den helseøkonomiske modellen.

3.4 UTFALLSMÅL

3.4.1 Effekt

Innsendt klinisk dokumentasjon

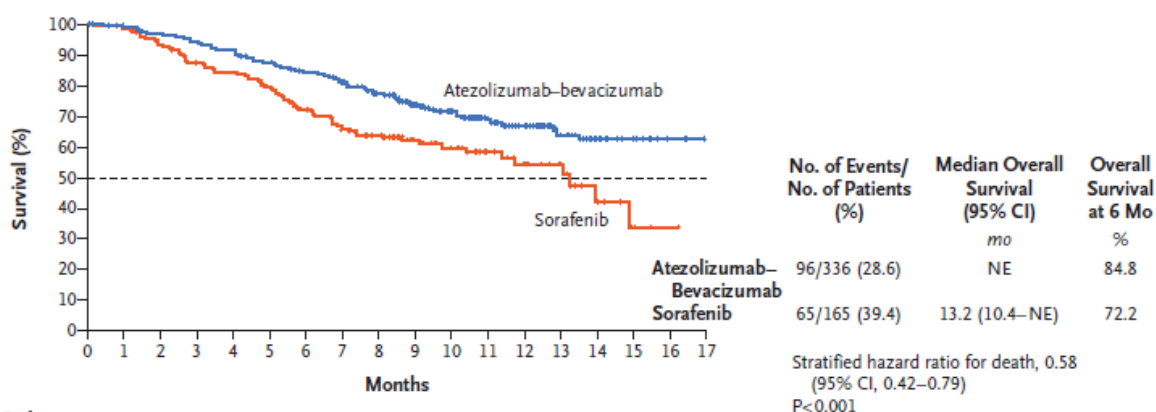
De innsendte data er fra datakutt august 2019. Median oppfølgingstid var 8,6 måneder (8,9 måneder i atezolizumab + bevacizumab-armen, og 8,1 måneder i sorafenib-armen).

Totaloverlevelse (OS)

Median OS var ikke nådd i atezolizumab + bevacizumab-armen vs. 13,2 måneder i sorafenib-armen. Hasardratio (HR) for OS var 0,58 (95 % KI: 0,42-0,79, $p < 0,001$).

Figuren under viser Kaplan-Meier (KM) kurver for OS fra IMbrave150.

A Overall Survival



No. at Risk

Atezolizumab- bevacizumab	336	329	320	312	302	288	275	255	222	165	118	87	64	40	20	11	3	NE
Sorafenib	165	157	143	132	127	118	105	94	86	60	45	33	24	16	7	3	1	NE

Figur 3 Kaplan-Meier kurver for totaloverlevelse fra IMbrave150, datakutt august 2019.

Det var signifikant lengre OS for atezolizumab + bevacizumab; overlevelsesrater ved 6 måneder og 12 måneder var henholdsvis 84,8 % (95 % KI: 80,9 til 88,7) og 67,2 % (95 % KI: 61,3 til 73,1) i atezolizumab + bevacizumab-armen og 72,2 % (95 % KI: 65,1 til 79,4) og 54,6 % (95 % KI: 45,2 til 64,0) i sorafenib-armen.

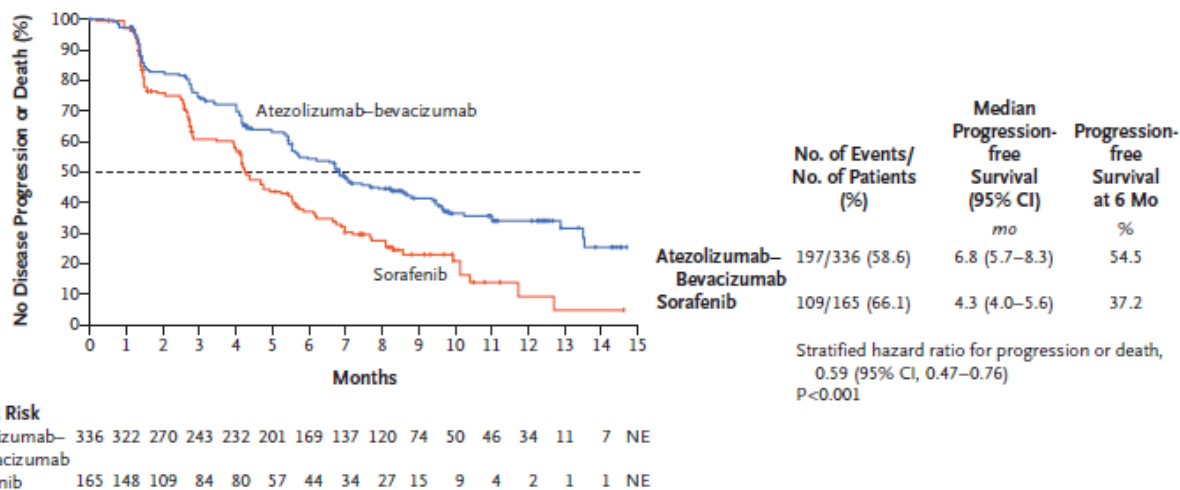
Totalt 96 pasienter (28,6 %) i atezolizumab + bevacizumab-armen og 65 (39,4 %) i sorafenib-armen døde i løpet av studieperioden.

Progresjonsfri overlevelse (PFS)

PFS etter 6 måneder var 54,5 % i atezolizumab + bevacizumab-armen og 37,2 % i sorafenib-armen. Behandling med atezolizumab + bevacizumab forbedret PFS med 2,5 måneder (Median 6,8 måneder vs.

4,3 måneder, HR=0,59, 95 % KI: 0,47-0,76, $p<0,0001$). Figuren under viser KM kurver for PFS fra IMbrave150.

B Survival without Disease Progression



Figur 4 Kaplan-Meier kurver for totaloverlevelse fra IMbrave150,, datakutt august 2019.

Objektiv responsrate (ORR)

ORR var 27,3 % med atezolizumab + bevacizumab og 11,9 % med sorafenib (uavhengig RECIST 1.1 vurdering, $p<0,001$), og henholdsvis 33,2 % og 13,3 % HCC-spesifikk mRECIST ($p<0,001$).

Innsendt helseøkonomisk modell

I den innsendte modellen brukes direkte sammenliknende data for atezolizumab+bevacizumab vs. sorafenib for endepunktene OS og PFS fra IMbrave150-studien til å modellere helsestadiene progresjonsfri, progrediert og død. Tid til behandlingsstopp (TTOT) fra studien anvendes for å skille mellom på og av behandling. Kaplan-Meier-data fra studien ble parametrisert og ekstrapolert utover studiens oppfølgingstid for å modellere forløpet gjennom hele tidshorisonten.

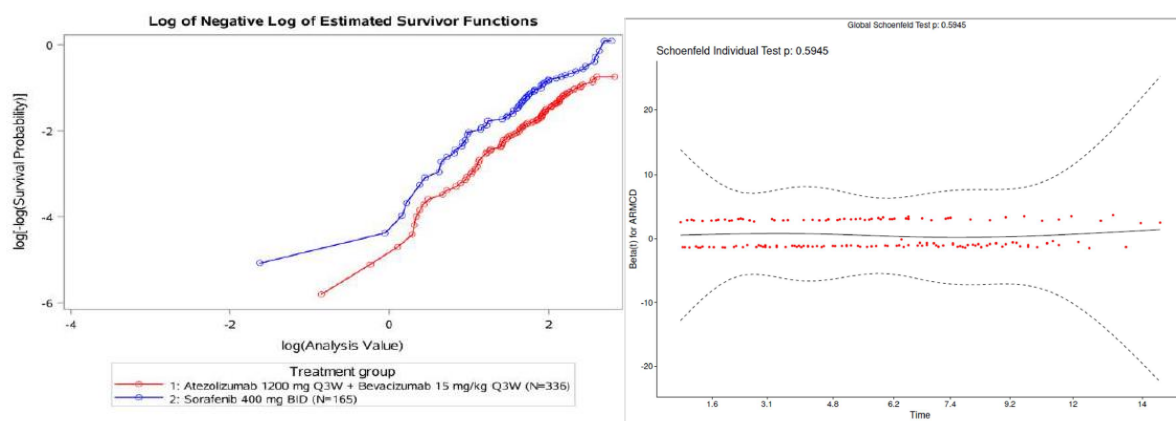
Følgende parametriske funksjoner ble testet: eksponentiell, Weibull, loglogistisk, lognormal, generalisert gamma og Gompertz. KM-data med parametriske hale var også et tilgjengelig valg. Valg av best tilpassede funksjon ble gjort stegvis:

- Kurvevalg:
 - vurdering av antagelsen om proporsjonal hasard (PH)
- Intern validitet:
 - Vurdering av statistisk tilpasning ved hjelp av Akaike Information Criterion (AIC) and Bayesian Information Criterion (BIC)
 - Visuell vurdering av kurvetilpasning ved hjelp av smoothed hazardsplott og KM-data fra IMbrave150

- Ekstern validitet:
 - Plausibilitet av ekstrapolert kurve ved hjelp av input fra kliniske eksperter og/eller eksterne data
 - Kryssing av kurver for OS med PFS og TTOT ikke tillatt
 - Sammenlikning av OS med generell dødelighet

Totaloverlevelse (OS)

Roche vurderte PH til å være oppfylt for OS basert på logkumulativ hasardsplott og plott av Schoenfeld residualer, som vist under.



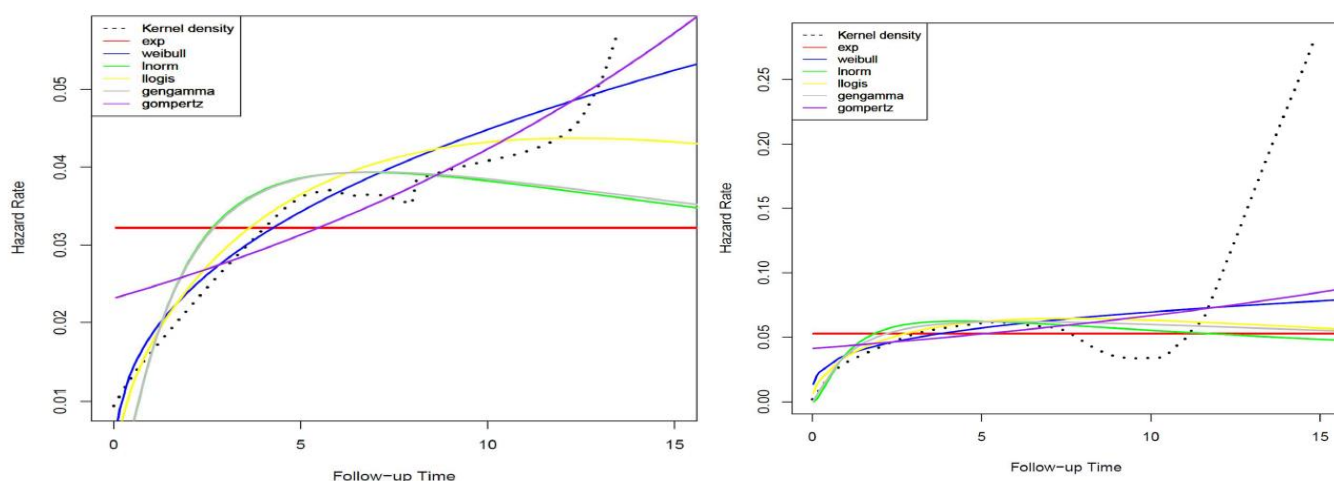
Figur 5 OS: logkumulativ hasardsplott (venstre) og Schoenfeld residualplott (høyre) fra IMbrave150 (kilde: Roche)

Roche vurderte at forskjeller > 5 poeng i AIC og BIC var en meningsfull forskjell mellom to ulike parametriske funksjoner. Verdiene viste relativt liten forskjell og kunne ikke brukes til definitiv konklusjon rundt statistisk tilpasning. Lognormal og generalisert gamma hadde marginalt laveste AIC og BIC verdier for atezolizumab+bevacizumab og lognormal og loglogistisk for sorafenib. AIC og BIC er vist under.

Tabell 5 OS: AIC og BIC verdier for atezolizumab+bevacizumab (venstre) og sorafenib (høyre) (kilde: Roche)

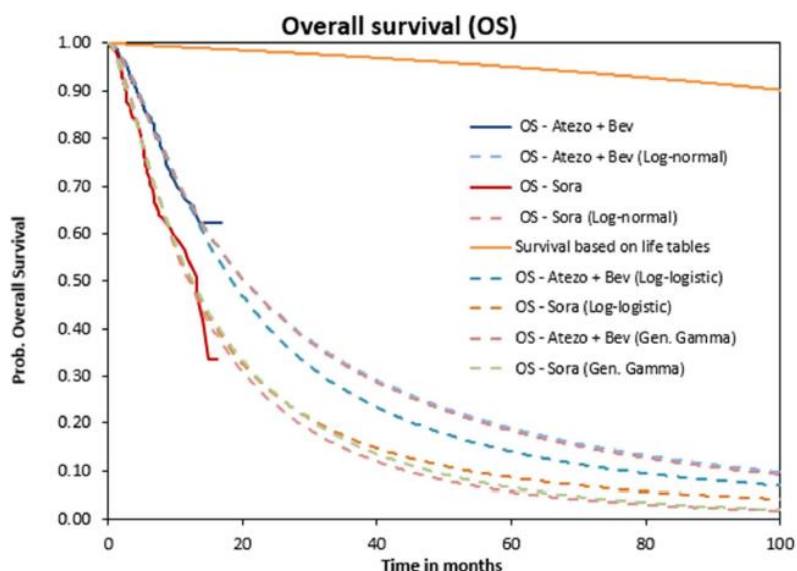
Parametric distribution	AIC	BIC	Ranking	Parametric distribution	AIC	BIC	Ranking
	Atezo + Bev	Atezo + Bev			Sorafenib	Sorafenib	
Exponential	547,240	551,057	5	Exponential	325,090	328,196	4
Weibull	538,430	546,064	3	Weibull	322,362	328,574	3
Log-normal	534,556	542,191	1	Log-normal	320,627	326,839	1
Generalised gamma	534,553	542,187	1	Generalised gamma	322,255	331,573	3
Log-logistic	536,298	543,932	2	Log-logistic	320,882	327,094	2
Gompertz	544,900	552,534	4	Gompertz	325,279	331,491	5

Smoothed hasardplott av OS for de to behandlingsarmene fra IMbrave150 sammen med de ulike parametriske funksjonene er vist under. Roche vurderte at intervensjonsarmen hadde jevnt økende hasard over tid, noe avtagende trend og med en økning igjen på slutten av oppfølgingstiden. Denne delen av hasardkurven er usikker på grunn av få pasienter igjen. De parametriske kurvene som best fanger opp hasardformen i studiedataene var lognormal, loglogistisk og generalisert gamma. For sorafenib-armen flatet hasardkurven ut, men med en markant økning mot slutten av oppfølgingstiden. Denne delen er usikker på grunn av at få pasienter er igjen. Roche mente lognormal, loglogistisk og generalisert gamma også her best fulgte formen på hasarden fra studien.



Figur 6 OS: smoothed hasardplott fra IMbrave150 med parametriske kurver for atezolizumab+bevacizumab (venstre) og sorafenib (høyre) (kilde: Roche)

Figuren under viser visuell tilpasning av de best tilpassede parametriske kurvene (lognormal, loglogistisk og generalisert gamma) til KM-data for OS fra IMbrave150. Loglogistisk funksjon predikerte vesentlig lavere langtidsoverlevelse for intervensjonsarmen enn lognormal og generalisert gamma, mens det var motsatt for komparatorarmen.



Figur 7 OS fra IMbrave150 ekstrapolert med lognormal, loglogistisk og generalisert gamma (kilde: Roche)

Roche validerte framskrivningen av sorafenib med data fra den amerikanske databasen Flatiron med inklusjonskriterier så likt som mulig IMbrave150. Data fra Flatiron viste noe lavere langtidsoverlevelse enn lognormal og loglogistisk framskrivning av sorafenib fra IMbrave150. Roche undersøkte om OS var påvirket av etterfølgende behandling. Dette gav ikke signifikant innvirkning på OS, men hadde en effekt i interaksjon med sorafenib. Basert på en samlet vurdering mente Roche at lognormal var en plausibel framskrivning for begge behandlingsarmene fra IMbrave150 og valgte denne som sitt basecase for OS.

Roche diskuterte også en cure-modelleringstilnærming med henvisning til at de fleste metodevurderinger innenfor immuno-onkologi generelt undervurderer langtids-OS-gevinsten (13, 14). I den helseøkonomiske modellen er det mulighet for å bruke en enkel justering av langtidsoverlevelsen hvor tidspunkt for når kurasjonsandel inntreffer og hvilken andel som er kurerte kan velges.

Legemiddelverkets vurdering av framskrivning OS

Legemiddelverket er enig med Roche i at studiedataene fra IMbrave150 for OS tyder på at antagelsen om PH er oppfylt i oppfølgingstiden. Dette er imidlertid en veldig sterk antagelse å ekstrapolere med PH 10 år frem i tid. Gitt ulike virkningsmekanismer i de to behandlingsarmene (immunterapi vs. tyrosinkinasehemmere (TKI)), mener Legemiddelverket at PH kan være en for sterk antagelse og at overlevelsen i de to armene kan ha ulike forløp gjennom en full tidshorisont. Studier kan tyde på at immunterapi kan gi et annet forløp når det gjelder langtidsoverlevelse (13, 14). KM dataene fra IMbrave150 viser også at kurvene divergerer over tid. Mot slutten av oppfølgingstiden sees også tegn på divergering i logkumulativ hasardsplott. Legemiddelverket velger i stedet individuell parametrisering av OS.

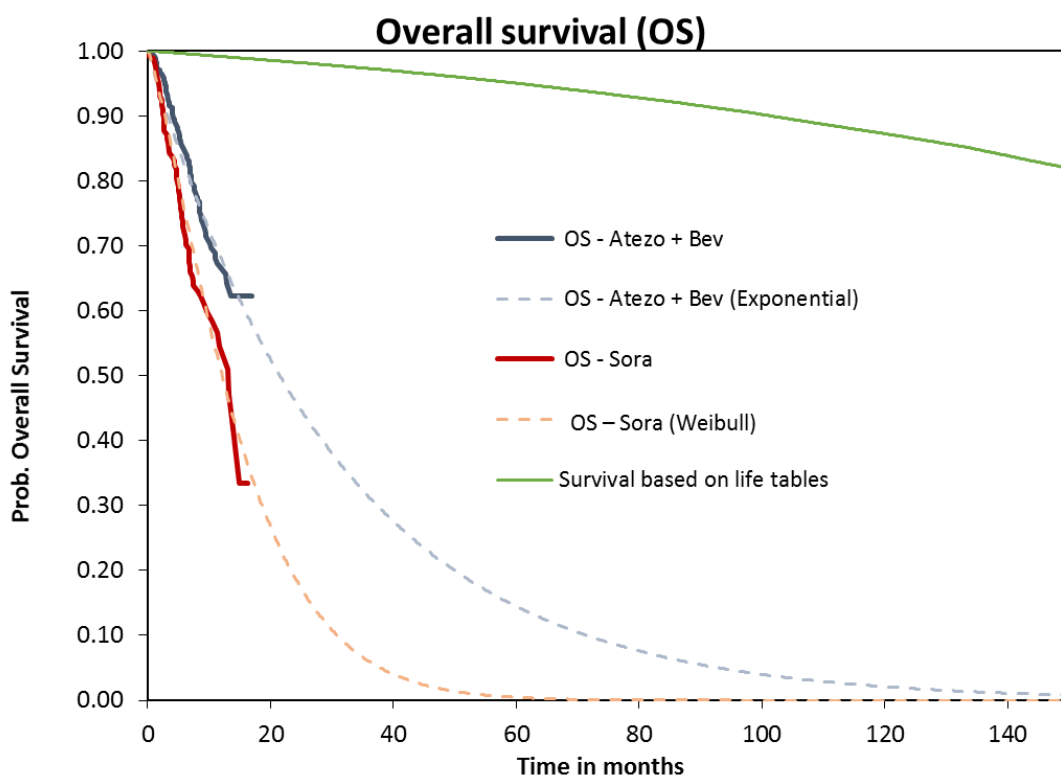
Legemiddelverket er enig med Roche i de vurderingene som er gjort i forhold til tilpasning basert på AIC, BIC og smoothed hazard og at lognormal, loglogistisk og generalisert gamma er godt tilpasset studiedataene. Men selv om median OS er nådd for sorafenib, vil validering av langtidsoverlevelse basert på klinikerinnspill og eksterne data være viktigere i vurderingen av biologisk og klinisk plausibilitet til den ekstrapolerte delen av overlevelseskurvene. Sånn sett vil ingen av de aktuelle framskrivningene kunne forkastes basert på statistiske vurderinger alene.

Immunterapi kan gi økt langtidsoverlevelse innen flere kreftformer. Innen HCC finnes det ikke eksterne data til å støtte opp om dette. Dataene fra IMbrave150 kan ikke sies være modne nok til å brukes til cure-modellering, da dette krever at de fleste hendelser relatert til kreften skal ha forekommet. Med kort oppfølgingstid i IMbrave150 er dette ikke realistisk på det nåværende tidspunkt for OS. Det er heller ingen sikre data som kan guide valg av tidspunkt for justering for kurasjon eller andelen kurerte fra et gitt tidspunkt. Tidspunktet for platået i KM-dataene som Roche henviser til er fra om lag 13,5 måneder. Når median oppfølgingstid er 8,6 måneder, mener Legemiddelverket at en avflating etter 13,5 måneder (et halvt år lenger enn median oppfølgingstid) er vanskelig å anse som et platå. Lengre oppfølgingstid vil kunne endre på en slik konklusjon. I de gjeldende data er avflatingen basert på manglende hendelser.

Dataene fra Flatiron databasen indikerte lavere langtidsoverlevelse enn det Roche sitt valg gjorde. Dataene fra Kreftregisteret tyder på at dødeligheten ved HCC går opp over tid. Dette er ikke forenlig med loglogistisk og lognormal kurveframskrivning da disse modellerer avtagende hazard over tid. Legemiddelverket spurte også kliniske eksperter om hva de anser som rimelig forventet overlevelse for pasienter på dagens standardbehandling. De fleste av pasientene som utvikler HCC har bakenforliggende leversykdom som kan være utløst av alkoholoverforbruk, hepatitt (B, C) eller annen etiologi. Med nåværende standardbehandling av pasienter med inoperabelt HCC med sorafenib (alternativt lenvatinib), anslås det i norsk klinisk praksis at svært få, om enn noen, vil være i live etter 5 år.

I modellen til Roche vil framskrivning av sorafenib-armen med Weibull gi 5-års overlevelse på 0,4 % og er den kurveframskrivningen som gir mest plausibelt anslag i forhold til klinikerinnspill. Gitt den forventede overlevelsen i HCC hvor dødeligheten øker over tid, vil Weibull også kunne være rimelig for atezolizumab + bevacizumab. Imidlertid vil denne kurven ikke gi intervensjonen den økte inkrementelle overlevelsen som de kliniske dataene fra IMbrave150 viser og Legemiddelverket anser dermed denne som for konservativ. En loglogistisk eller lognormal kurve vil gi vesentlig høyere 5-årsoverlevelse på henholdsvis 5,2 % og 7,3 % for atezolizumab + bevacizumab-armen. En eksponentiell funksjon som har konstant hazard gir derfor mer optimistiske anslag på overlevelsen enn Weibull ved 5 år, men lavere enn loglogistisk og lognormal ved 10 år. Eksponentiell estimerer 15 % i live ved 5 år og 1,7 % ved 10 år.

Legemiddelverket velger derfor individuell parametrisering av OS dataene med Weibull i sorafenib-armen og eksponentiell i atezolizumab + bevacizumab-armen. Figuren under viser disse valgene.

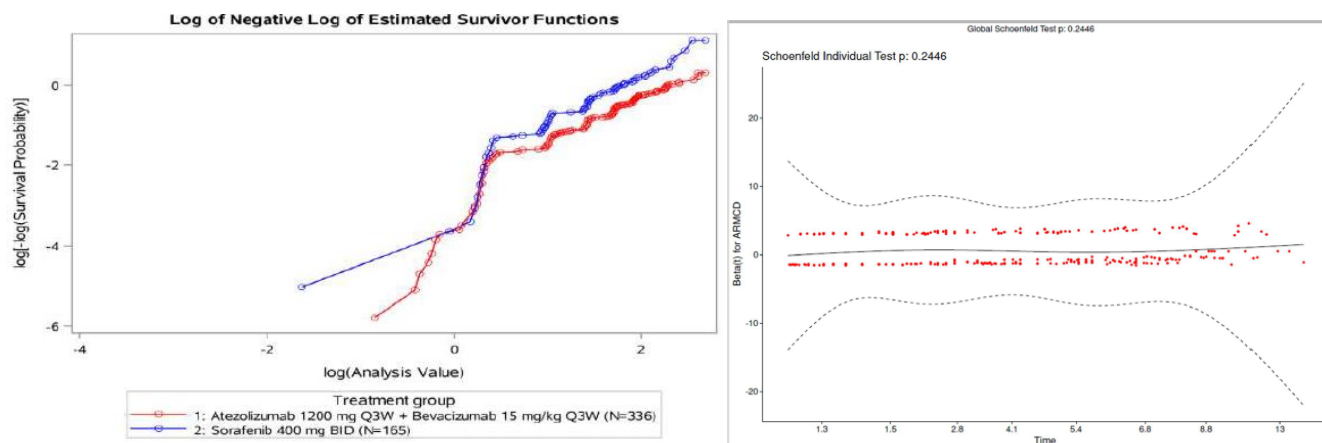


Figur 8 Kurveframskrivning av OS fra IMbrave150 med Weibull for sorafenib og eksponentiell for atezolizumab + bevacizumab

Legemiddelverket belyser PH modellering av disse kurvevalgene og framskrivning av atezolizumab + bevacizumab-armen med loglogistisk kurve i scenarioanalysene (Tabell 36).

Progresjonsfri overlevelse (PFS)

Logkumulative hasardsplott for PFS fra IMbrave150 var ikke helt konklusive fordi de krysset flere steder i starten av oppfølgingstiden, noe som kan skyldes få observasjoner. Roche vurderte PH til å være oppfylt for PFS basert på plott av Schoenfeld residualer, som vist under.



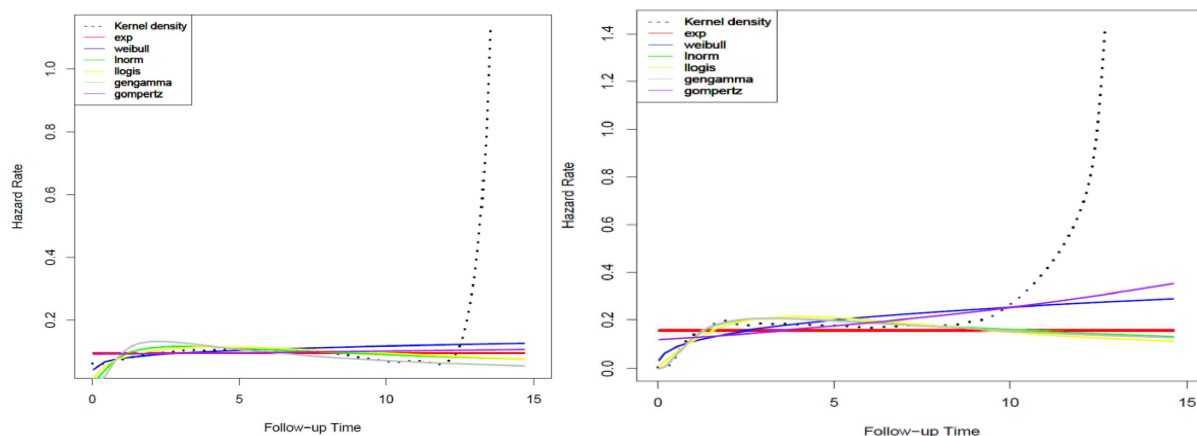
Figur 9 PFS: logkumulativ hasardsplott (venstre) og Schoenfeld residualplott (høyre) fra IMbrave150 (kilde: Roche)

Basert på AIC og BIC vurderte Roche at forskjeller > 5 poeng var en meningsfull forskjell mellom to ulike parametriske funksjoner. Lognormal og generalisert gamma hadde laveste AIC og BIC verdier for atezolizumab+bevacizumab og for sorafenib. AIC og BIC er vist under.

Tabell 6 PFS: AIC og BIC verdier for atezolizumab+bevacizumab (venstre) og sorafenib (høyre) (kilde: Roche)

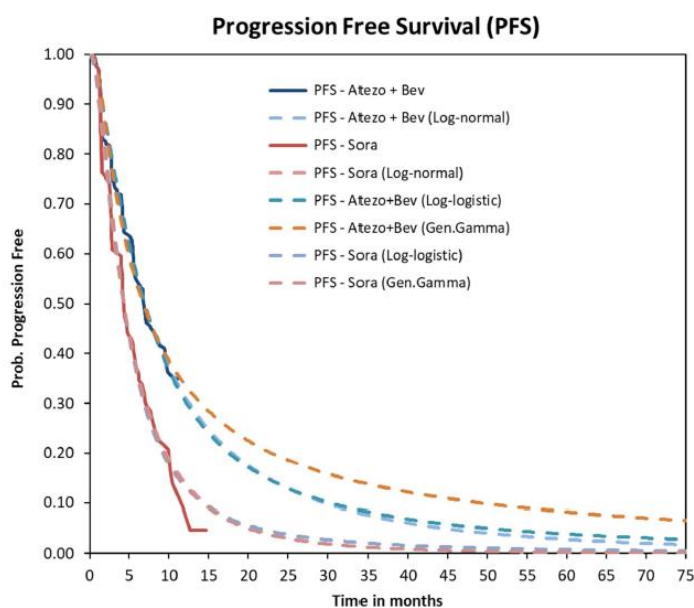
Parametric distribution	AIC	BIC	Ranking	Parametric distribution	AIC	BIC	Ranking
	Atezo + Bev	Atezo + Bev			Sorafenib	Sorafenib	
Exponential	841,342	845,159	5	Exponential	381,530	384,636	6
Weibull	836,710	844,345	4	Weibull	370,457	376,669	4
Log-normal	815,649	823,283	2	Log-normal	360,212	366,424	1
Generalised gamma	813,191	824,642	1	Generalised gamma	362,187	371,504	2
Log-logistic	825,065	832,699	3	Log-logistic	364,080	370,292	3
Gompertz	843,112	850,746	6	Gompertz	378,924	385,136	5

Smoothed hasardplott av PFS for de to behandlingsarmene fra IMbrave150 sammen med de ulike parametriske funksjonene er vist under. Roche vurderte at de parametriske kurvene som best fanger opp hasardformen i studiedataene for komparatorarmen var lognormal og generalisert gamma. For intervensjonsarmen fulgte alle de parametriske kurvene hasardformen fra studien, og var i så måte ikke mulig å skille fra hverandre. Roche mente likevel at lognormal, loglogistisk og generalisert gamma ved nøye undersøkelse var noe bedre tilpasset formen på hasarden fra studien.



Figur 10 PFS: smoothed hasardsplott fra IMbrave150 med parametriske kurver for atezolizumab+bevacizumab (venstre) og sorafenib (høyre) (kilde: Roche)

Figuren under viser visuell tilpassing av de best tilpassede parametriske kurvene (lognormal, loglogistisk og generalisert gamma) til KM-data for PFS fra IMbrave150. For sorafenib predikerte de tre funksjonene omtrent det samme, mens generalisert gamma vurderes som noe optimistisk for intervensjonsarmen.



Figur 11 PFS fra IMbrave150 ekstrapolert med loglogistisk og generalisert gamma (kilde: Roche)

Eksterne data for validering av PFS kurvene finnes ikke. Roche beskrev at ved tidspunkt for siste datakutt etter median oppfølging 8,6 måneder, hadde 66 % av pasientene i sorafenib-armen progrediert.

Usikkerheten ved langtids PFS er derfor lav. Roche beskrev også at framskrivning av PFS for atezolizumab + bevacizumab med generalisert gamma sannsynligvis var urealistisk høy.

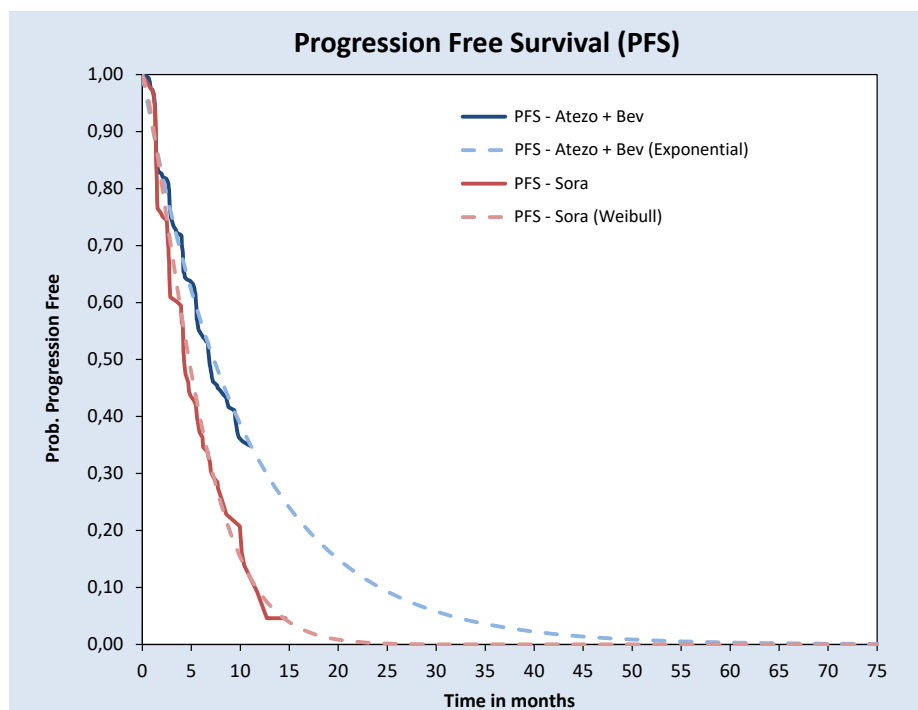
Roche valgte derfor lognormal framskrivning og antagelse om PH for PFS.

Legemiddelverkets vurdering av framskrivning av PFS

Legemiddelverket mener at studiedataene fra IMbrave150 for PFS tyder på at antagelsen om PH kanskje ikke er oppfylt selv i oppfølgingstiden. Dette sammen med ulike virkningsmekanismer i de to behandlingsarmene, mener Legemiddelverket at PH kan være en for sterk antagelse og velger individuell parametrisering av PFS.

Legemiddelverket er enig med Roche i de vurderingene som er gjort i forhold til tilpasning basert på AIC, BIC og smoothed hazard og at lognormal, loglogistisk og generalisert gamma er godt tilpasset studiedataene. Legemiddelverket mener at også Weibull vil være passende for sorafenib. Generalisert gamma gir derimot en mer optimistisk framskrivning som ikke er i god overensstemmelse med de kliniske dataene. Legemiddelverket mener derfor at både loglogistisk og lognormal kan være plausible framskrivinger, men at Weibull for sorafenib og eksponentiell for atezolizumab + bevacizumab også kan være plausibelt gitt at avtagende hazard for progresjon kanskje ikke er rimelig, i hvert fall ikke for sorafenib-armen. Endring av kurveframskrivning for PFS har liten innvirkning på resultatet av den helseøkonomiske analysen. Hvordan hazarden for progresjon vil endre seg utover oppfølgingstiden er det ingen eksterne data som kan underbygge.

Legemiddelverket velger individuell Weibull framskrivning av sorafenib og eksponentiell framskrivning av atezolizumab + bevacizumab. Figuren under viser dette.



Figur 12 Kurveframskrivning av PFS fra IMbrave150 med Weibull for sorafenib og eksponentiell for atezolizumab + bevacizumab

Legemiddelverket belyser individuell framskrivning med lognormal for PFS som scenarioanalyse (Tabell 36).

Tid til behandlingsstopp (TTOT)

I den helseøkonomiske modellen ble TTOT-data fra IMbrave150 brukt for å modellere behandlingsvarighet. TTOT er beregnet som differansen mellom tiden fra pasientene fikk første og siste dose med behandling. Roche valgte dette i sitt basecase, mens behandling til progresjon er lagt inn som et alternativt valg i modellen.

Tabell 7 Behandlingsvarighet fra IMbrave150 (kilde: Roche)

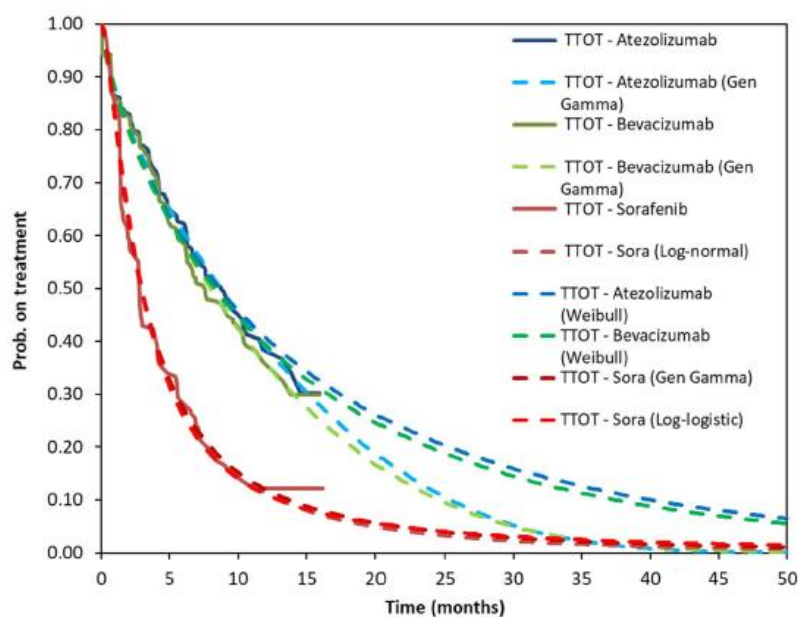
Time	Atezo + Bev (n=329)		Sora (n=156)
	Atezo	Bev	
Median time	7.4	6.9	2.8
0 - <3 months (%)	89 (57.1%)	78 (23.7%)	89 (57.1%)
3 - <6 months (%)	22 (14.1%)	58 (17.6%)	22 (14.1%)
6 - <9 months (%)	28 (17.9%)	97 (29.5%)	28 (17.9%)
9 - <12 months (%)	12 (7.7%)	69 (21.0%)	12 (7.7%)
≥12 months (%)	5 (3.2%)	27 (8.2%)	5 (3.2%)

Tabellen under viser AIC og BIC for behandlingsvarighet.

Tabell 8 TTOT: AIC og BIC for atezolizumab, bevacizumab og sorafenib (kilde: Roche)

Parametric distribution	AIC Atezo	BIC Atezo	AIC Bev	BIC Bev	AIC Sora	BIC Sora
Exponential	993,289	997,085	1.011,300	1.015,096	483,005	486,055
Weibull	980,511	988,103	999,995	1.007,587	485,001	491,100
Log-normal	1.013,527	1.021,119	1.036,395	1.043,987	468,638	474,738
Gamma	976,546	987,935	996,306	1.007,694	470,327	479,476
Log-logistic	992,488	1.000,080	1.013,168	1.020,760	470,438	476,538
Gompertz	995,289	1.002,881	1.013,300	1.020,892	485,005	491,105

Generalisert gamma og Weibull var best tilpasset TTOT-dataene for atezolizumab og bevacizumab fra IMbrave150, mens for sorafenib var lognormal, generalisert gamma og loglogistisk best tilpasset.



Figur 13 TTOT: parametrisk framskrivning med best tilpassede funksjoner for atezolizumab, bevacizumab og sorafenib (kilde: Roche)

Roche valgte loglogistisk for sorafenib. For atezolizumab og bevacizumab valgte Roche Weibull, selv om generalisert gamma var bedre tilpasset de observerte dataene. Roche mente Weibull predikerte en mer plausibel hale for atezolizumab og bevacizumab. Behandlingen modelleres med stopp etter 2 års behandling med immunterapi, noe som er forankret i norsk klinisk praksis (behandlingsstopp er ikke presisert i IMbrave-studien).

Tabell 9 Andel pasienter fortsatt på behandling med Roche sine kurvevalg (kilde: Roche)

months	Atezolizumab	Bev	Sorafenib
0	100 %	100 %	100 %
12	41 %	38 %	11 %
24	21 %	18 %	4 %
36	12 %	10 %	2 %

Tabell 10 Andel progresjonsfrie ved ulike tidspunkt i Roche sitt basecase (kilde: Roche)

Months	Atezo + Bev	Sora
12	31 %	14 %
24	14 %	3 %
36	7 %	1 %
48	4 %	0 %

Legemiddelverkets vurdering av framskrivning TTOT

Legemiddelverket mener modellering basert på faktisk behandlingsvarighet kan være rimelig, gitt at det var behandling i studien utover progresjon dersom fortsatt klinisk nytte. Stoppregel etter 2 år er rimelig å anta ettersom dette er forankret i norsk klinisk praksis og tidligere metodevurderinger når det gjelder behandling med immunterapi. Etter innspill fra norsk klinisk praksis virker dette rimelig også i denne metodevurderingen. Legemiddelverket har etterspurt informasjon fra Roche om antall og hvor stor andel pasienter som mottok behandling utover progresjon. Roche beskrev at median behandlingsvarighet etter progresjon var 90 dager for atezolizumab + bevacizumab og 62 dager for sorafenib, andeler er vist i tabellen under.

Tabell 11 Andel pasienter på behandling etter progresjon i IMbrave150 (kilde: Roche)

On Treatment During Progression	Atezo + Beva	Sorafenib
No	62.5 %	73.9 %
Yes	23.5 %	12.1 %
Unknown	14 %	13.9 %

I henhold til Tabell 7 er det 3,2 %, 8,2 % og 3,2 % på henholdsvis atezolizumab, bevacizumab og sorafenib som fikk behandling over 12 måneder.

Legemiddelverket valgte samme framskrivning av TTOT som for PFS for å unngå kryssing av kurver, det vil si eksponentiell for atezolizumab + bevacizumab og Weibull for sorafenib. Dette estimerer at en mindre andel pasienter mottar behandling utover progresjon sammenlignet med Roche sitt basecase, som vist i tabellene under. Antagelsen reduserer behandlingskostnadene og gir nedgang i inkrementell kostnadseffektivitetsratio.

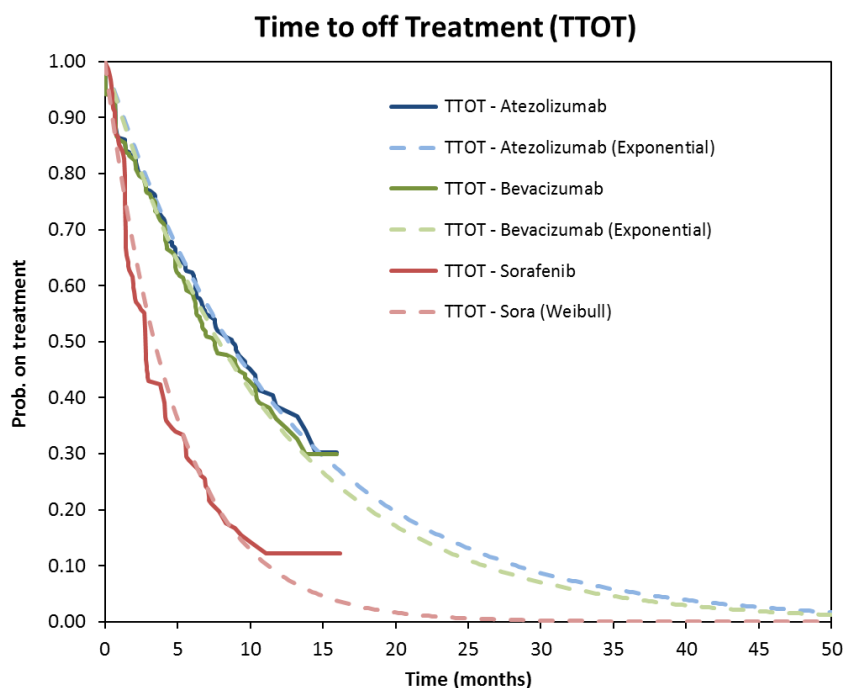
Tabell 12 Andel pasienter fortsatt på behandling med Legemiddelverkets kurvevalg

months	Atezolizumab	Bev	Sorafenib
0	100 %	100 %	100 %
12	38 %	35 %	9 %
24	14 %	12 %	1 %
36	5 %	4 %	0 %

Tabell 13 Andel progresjonsfrie ved ulike tidspunkt i Legemiddelverkets analyse

Months	Atezo + Bev	Sora
12	32 %	9 %
24	10 %	0 %
36	3 %	0 %
48	1 %	0 %

Figuren under viser framskrivning av TTOT med Legemiddelverkets kurvevalg.



Figur 14 Kurveframskrivning av TTOT fra IMbrave150 med Weibull for sorafenib og eksponentiell for atezolizumab + bevacizumab

Det å gi to ulike behandlinger samtidig kan være en belastning for pasientene, som kan virke inn på hvordan behandlingen utover progresjon vil bli i norsk klinisk praksis. Videre er det også usikkert hvordan monoterapibehandling med enten atezolizumab eller bevacizumab grunnet uakseptabel toksisitet vil bli i norsk klinisk praksis, gitt at dette er tillatt i studieprotokollen. Roche ble forespurt om å levere inn dokumentasjon som viser antall pasienter som fortsatte med monoterapi på grunn av toksisitet og forbi progresjon. Legemiddelverket har ikke mottatt en slik oversikt.

Oppsummering av Legemiddelverkets endringer

- OS:
 - Endrer fra antagelse om PH til individuell parametrisering
 - Endrer fra lognormal i begge armer til Weibull i sorafenib-armen og eksponentiell i atezolizumab + bevacizumab-armen
 - Belyser PH modellering av disse kurvevalgene i sensitivitetsanalyse
 - Belyser framskrivning av atezolizumab + bevacizumab-armen med loglogistisk kurve i sensitivitetsanalyse
- PFS
 - Endrer fra antagelse om PH til individuell parametrisering

- Endrer fra lognormal i begge armer til Weibull framskrivning av sorafenib og eksponentiell framskrivning av atezolizumab + bevacizumab
- Belyser individuell framskrivning med lognormal for PFS som sensitivitetsanalyse
- TTOT
 - Endrer fra loglogistisk til Weibull for sorafenib
 - Endrer fra Weibull til eksponentiell for atezolizumab + bevacizumab

3.4.2 Bivirkninger

Innsendt klinisk dokumentasjon

Totalt 485 pasienter fikk minst en dose av studiebehandlingen (329 mottok atezolizumab–bevacizumab og 156 mottok sorafenib) og ble inkludert i sikkerhetsanalysene. Median behandlingsvarighet var 7,4 måneder med atezolizumab, 6,9 måneder med bevacizumab, og 2,8 måneder med sorafenib.

Tabell 14: Bivirkninger

Table 3. Adverse Events from Any Cause.		
Variable	Atezolizumab– Bevacizumab (N= 329)	Sorafenib (N= 156)
	number (percent)	
Patients with an adverse event from any cause	323 (98.2)	154 (98.7)
Grade 3 or 4 event*	186 (56.5)	86 (55.1)
Grade 5 event†	15 (4.6)	9 (5.8)
Serious adverse event	125 (38.0)	48 (30.8)
Adverse event leading to withdrawal from any trial drug	51 (15.5)	16 (10.3)
Withdrawal from atezolizumab–bevacizumab	23 (7.0)	—
Adverse event leading to dose modification or interruption of any trial drug	163 (49.5)	95 (60.9)
Dose interruption of any trial treatment	163 (49.5)	64 (41.0)
Dose modification of sorafenib	—	58 (37.2)

* Numbers represent the highest grades assigned.

† Grade 5 events in the atezolizumab–bevacizumab group included gastrointestinal hemorrhage (in 3 patients), pneumonia (in 2 patients), empyema, gastric ulcer perforation, abnormal hepatic function, liver injury, multiple-organ dysfunction syndrome, esophageal varices hemorrhage, subarachnoid hemorrhage, respiratory distress, sepsis, and cardiac arrest (in 1 patient each); grade 5 events in the sorafenib group included death (in 2 patients), hepatic cirrhosis (in 2 patients), cardiac arrest, cardiac failure, general physical health deterioration, hepatitis E, and peritoneal hemorrhage (in 1 patient each).

Grad 3 eller 4 uønskede hendelser/bivirkninger forekom hos 56,5 % (186) av pasientene som mottok minimum en dose av atezolizumab + bevacizumab og hos 55,1 % (86) av pasientene som mottok minimum en dose av sorafenib.

Alvorlige uønskede hendelser/bivirkninger forekom oftere blant pasienter behandlet med atezolizumab + bevacizumab (38,0 %), enn pasienter behandlet med sorafenib (30,8 %). Behandlingsavbrudd som følge av bivirkninger var 15,5 % i atezolizumab + bevacizumab-armen (7 % avsluttet behandling med begge legemidler) og 10,3 % i sorafenib-armen.

Gastrointestinale forstyrrelser var den vanligste årsaken til behandlingsavbrudd i atezolizumab–bevacizumab-armen, dette var som forventet i pasienter med leverkreft og underliggende cirrhose. Blødninger (også med fatalt utfall) er en kjent alvorlig bivirkning av behandling med bevacizumab, og blødning i øvre deler av GI er en vanlige livstruende komplikasjon hos pasienter med cirrhose og HCC. Det forekom tilfeller av alvorlige blødninger i studien hos pasienter behandlet med atezolizumab + bevacizumab, grad 5 alvorlige hendelser er presisert i Tabell 14. Det har ikke tilkommet nye, uventede bivirkninger som følge av behandling med atezolizumab + bevacizumab av pasienter med HCC, det er imidlertid rapportert en del av de alvorlige kjente bivirkningene av bevacizumab, inkludert alvorlige kardiovaskulære bivirkninger og økt risiko for blødning.

Innsendt helseøkonomisk modell

Bivirkninger er inkludert på to måter i den helseøkonomiske analysen, som kilde til beregning av nyttetap og som kilde til beregning av kostnader forbundet med håndteringen av bivirkningene. Bivirkninger som kilde til nyttetap diskuteres i kapittel 3.4.3. I modellen har kostnader forbundet med alle bivirkninger av grad 3-5 fra IMbrave 150 blitt inkludert basert på sannsynligheten for bivirkning beregnet på bakgrunn av framskrevet TTOT. Kostnader forbundet med håndtering av bivirkningene modelleres ukentlig og er basert på DRG Kode 449⁴.

I tabellen under kan man se utslag av denne måten å modellere bivirkninger. For eksempel bivirkningene anemi, gastrointestinal blødning, hypertensjon, fatigue m.fl.; Disse bivirkningene har en høyere frekvens i atezolizumab + bevacizumab-armen enn i sorafenib-armen, men kostnadene blir likevel høyere i sorafenib-armen.

⁴ [Forgiftning inkludert toksisk effekt av legemiddel >17 m/bk.](#)

Tabell 15. Bivirkningskostnader per uke brukt i Roche sitt basecase

	Atezolizumab + Bevacizumab				Sorafenib			
	N AE's	N patients with AE	Probability of event	AE cost per patient week	N AE's	N patients with AE	Probability of event	AE cost per patient week
Abdominal distension	2	2	0,0001	3,24	2	2	0,0004	16,14
Abdominal pain	5	5	0,0002	8,10	6	5	0,0013	48,39
Abdominal pain upper	1	1	0,0000	1,62	1	1	0,0002	8,07
Acute kidney injury	2	2	0,0001	3,24	3	3	0,0007	24,21
Alanine aminotransferase increased	12	12	0,0005	19,44	2	2	0,0004	16,14
Amylase increased	1	1	0,0000	1,62	2	2	0,0004	16,14
Anaemia	14	10	0,0006	22,68	4	4	0,0009	32,27
Ascites	9	7	0,0004	14,58	2	2	0,0004	16,14
Aspartate aminotransferase increased	24	23	0,0010	38,88	8	8	0,0017	64,51
Asthenia	1	1	0,0000	1,62	4	4	0,0009	32,27
Autoimmune arthritis	2	2	0,0001	3,24	0	0	0,0000	0,00
Autoimmune hepatitis	2	2	0,0001	3,24	0	0	0,0000	0,00
Back pain	1	1	0,0000	1,62	1	1	0,0002	8,07
Blood alkaline phosphatase increased	4	4	0,0002	6,48	0	0	0,0000	0,00
Blood bilirubin increased	8	8	0,0003	12,96	11	10	0,0024	88,68
Cardiac arrest	1	1	0,0000	1,62	1	1	0,0002	8,07
Cellulitis	1	1	0,0000	1,62	1	1	0,0002	8,07
Cerebral infarction	2	2	0,0001	3,24	0	0	0,0000	0,00
Chest pain	2	2	0,0001	3,24	0	0	0,0000	0,00
Cholangitis	6	4	0,0003	9,72	1	1	0,0002	8,07
Colitis	2	2	0,0001	3,24	1	1	0,0002	8,07
Confusional state	4	4	0,0002	6,48	0	0	0,0000	0,00
Decreased appetite	4	4	0,0002	6,48	6	6	0,0013	48,39
Deep vein thrombosis	2	2	0,0001	3,24	0	0	0,0000	0,00
Delirium	2	2	0,0001	3,24	0	0	0,0000	0,00
Diarrhoea	6	6	0,0003	9,72	8	8	0,0017	64,51
Duodenal ulcer	1	1	0,0000	1,62	1	1	0,0002	8,07
Dyspnoea	4	4	0,0002	6,48	3	3	0,0007	24,21
Embolism venous	2	1	0,0001	3,24	0	0	0,0000	0,00
Fatigue	9	8	0,0004	14,58	5	5	0,0011	40,33
Gamma-glutamyltransferase increased	5	5	0,0002	8,10	3	3	0,0007	24,21

Gastrointestinal haemorrhage	8	8	0,0003	12,96	4	3	0,0009	32,27
General physical health deterioration	0	0	0,0000	0,00	3	3	0,0007	24,21
Haematemesis	2	2	0,0001	3,24	0	0	0,0000	0,00
Hepatic cirrhosis	1	1	0,0000	1,62	2	2	0,0004	16,14
Hepatic encephalopathy	2	2	0,0001	3,24	3	3	0,0007	24,21
Hepatic function abnormal	3	3	0,0001	4,86	2	2	0,0004	16,14
Hepatitis	2	2	0,0001	3,24	0	0	0,0000	0,00
Hip fracture	2	2	0,0001	3,24	0	0	0,0000	0,00
Hyperbilirubinaemia	3	3	0,0001	4,86	2	1	0,0004	16,14
Hyperglycaemia	2	2	0,0001	3,24	2	2	0,0004	16,14
Hyperkalaemia	4	4	0,0002	6,48	0	0	0,0000	0,00
Hypersensitivity	2	1	0,0001	3,24	0	0	0,0000	0,00
Hypertension	76	50	0,0033	122,97	22	19	0,0048	177,14
Hypoglycaemia	4	4	0,0002	6,48	2	2	0,0004	16,14
Hypokalaemia	2	2	0,0001	3,24	5	4	0,0011	40,33
Hyponatraemia	10	9	0,0004	16,20	3	3	0,0007	24,21
Hypophosphataemia	2	2	0,0001	3,24	6	6	0,0013	48,39
Infusion related reaction	11	9	0,0005	17,82	0	0	0,0000	0,00
Leukopenia	3	3	0,0001	4,86	0	0	0,0000	0,00
Lung infection	2	2	0,0001	3,24	0	0	0,0000	0,00
Lymphocyte count decreased	5	4	0,0002	8,10	0	0	0,0000	0,00
Myocardial infarction	3	3	0,0001	4,86	0	0	0,0000	0,00
Neutrophil count decreased	7	5	0,0003	11,34	1	1	0,0002	8,07
Oesophageal haemorrhage	2	2	0,0001	3,24	0	0	0,0000	0,00
Oesophageal varices haemorrhage	9	8	0,0004	14,58	1	1	0,0002	8,07
Palmar-plantar erythrodysesthesia syndrome	0	0	0,0000	0,00	13	13	0,0028	104,78
Pancreatitis	1	1	0,0000	1,62	2	2	0,0004	16,14
Platelet count decreased	12	11	0,0005	19,44	2	2	0,0004	16,14
Pleural effusion	4	3	0,0002	6,48	1	1	0,0002	8,07
Pneumonia	5	5	0,0002	8,10	1	1	0,0002	8,07
Proteinuria	10	10	0,0004	16,20	1	1	0,0002	8,07
Pulmonary embolism	3	3	0,0001	4,86	3	3	0,0007	24,21
Pyrexia	8	8	0,0003	12,96	3	3	0,0007	24,21
Rash	0	0	0,0000	0,00	4	4	0,0009	32,27
Rash maculo-papular	2	2	0,0001	3,24	0	0	0,0000	0,00
Rectal haemorrhage	2	2	0,0001	3,24	1	1	0,0002	8,07
Sepsis	5	5	0,0002	8,10	0	0	0,0000	0,00

Stomatitis	3	3	0,0001	4,86	1	1	0,0002	8,07
Thrombocytopenia	8	6	0,0003	12,96	3	3	0,0007	24,21
Transaminases increased	3	3	0,0001	4,86	0	0	0,0000	0,00
Upper gastrointestinal haemorrhage	2	2	0,0001	3,24	3	2	0,0007	24,21
Urinary tract infection	3	3	0,0001	4,86	0	0	0,0000	0,00
Varices oesophageal	2	2	0,0001	3,24	0	0	0,0000	0,00
Vomiting	2	2	0,0001	3,24	1	1	0,0002	8,07
White blood cell count decreased	5	3	0,0002	8,10	3	2	0,0007	24,21
White coat hypertension	0	0	0,0000	0,00	5	1	0,0011	40,33

Legemiddelverkets vurdering

Måten Roche har valgt å beregne bivirkninger på gir høyere ukentlige bivirkningskostnader i komparatorarmen selv om hovedstudien IMbrave 150 viser at forekomst av grad 3+ bivirkninger, samt antall pasienter som avsluttet behandling grunnet bivirkninger, var høyere for intervensjonsbehandling med atezolizumab + bevacizumab sammenliknet med sorafenib. Legemiddelverket mener at dette ikke gjenspeiler studiedataene og velger derfor å bruke bivirkningsrater observert i studien og kostnadene forbundet med disse i Legemiddelverkets hovedanalyse. Dette gir en engangskostnad som modelleres i første syklus. Tabellen under viser resultatene basert på Roches basecase vs. endringen i Legemiddelverkets hovedanalyse og beskrives nærmere i kapittel 4.1.2.

Tabell 16. Endringen i Legemiddelverkets basecase

Behandlingsarm	Roche basecase Kostnad per uke	Legemiddelverkets hovedanalyse Total kostnad
Atezolizumab + Bevacizumab	628	43 533,60
Sorafenib	1 460	43 050,71

Legemiddelverket endrer til å modellere bivirkninger basert på observerte bivirkningsfrekvenser. Dette har veldig liten innvirkning på resultater og Legemiddelverket velger å ikke vurdere forskjellene på bivirkningene mellom armene grundigere.

3.4.3 Helsenytte/helsetap

Innsendt dokumentasjon

Helsenytte presentert i modellen er basert på nyttevekter samlet inn fra pasientene i IMbrave 150. EQ-5D-5L-data ble samlet på hver studievisitt enten ved administrasjon av studiemedisin eller ved andre studierelaterte vurderinger. Dette ble gjort hver tredje uke i totalt 33 uker. Tabellen under viser hvor ofte livskvalitetsdataene ble samlet samt antall observasjoner og nytteverdiene per visitt for hele ITT populasjonen.

Tabell 17. Antall EQ-5D målinger med tilhørende nytteverdier per visitt for ITT populasjonen

Uke	Antall observasjoner	Gjennomsnittsverdier	Std. dev	min	max
0	422	0,812609	0,175991	-0,269	1
3	164	0,73214	0,228646	-0,594	1
6	263	0,739586	0,257199	-0,203	1
9	134	0,777172	0,264186	-0,594	1
12	240	0,761088	0,198217	-0,065	1
15	140	0,779829	0,255887	-0,199	1
18	330	0,793379	0,198728	-0,429	1
21	132	0,726568	0,218474	-0,269	1
24	297	0,782586	0,174377	0,182	1
27	194	0,837495	0,179254	-0,002	1
30	305	0,843282	0,155726	0,099	1
33	193	0,820321	0,19847	0,159	1

Målingene fra EQ-5D-5L ble konvertert til EQ-5D-3L ved bruk av en algoritme av Van Hout et al (15), og deretter beregnet ved hjelp av en britisk tariff (16).

Fire tilnærminger ble brukt for å definere nyttevektene for de ulike helsestadiene;

- Nyttevekter basert på om pasientene var på behandling eller av behandling når nytteverdiene ble samlet (TTOT)
- Før og etter progresjon
- Før og etter progresjon med grad 3+ bivirkninger
- Av og på behandling med tid til død (nytte ved livets slutt)

Tabell 18. Nyttevekter basert på om pasientene stod på behandling eller ikke (av/på behandling)

Behandlingsarm	På behandling	Av behandling
Atezolizumab + Bevacizumab	0,78908	0,68271
Sorafenib	0,75219	0,68271

Tabell 19. Nyttevekter basert på en «pooled» analyse før og etter progresjon

Behandlingsarm	Progresjonsfri	Progrediert
Atezolizumab + Bevacizumab	0,79175	0,73019
Sorafenib	0,80487	0,73019

Tabell 20. Nyttevekter basert på før og etter progresjon samt grad 3+ bivirkninger

Behandlingsarm	Progresjonsfri	Progrediert
Atezolizumab + Bevacizumab	0,74289	0,71700
Sorafenib	0,72472	0,71700

Tabell 21. Nyttevekter basert på både hvor nær døden pasientene var og om de stod på behandling eller ikke (av/på behandling ved livets slutfase)

Behandlingsarm	På behandling	Av behandling
≤ 5 uker til død	0,64432	0,36964
> 5 & ≤ 15 uker til død	0,73235	0,61607
> 15 & ≤ 30 uker til død	0,77661	0,65863
> 30 uker til død	0,80052	0,71013

Innsendt helseøkonomisk modell

I sitt basecase har Roche valgt å bruke nytteverdier basert på tilnærmingen som kombinerer før og etter progresjon med grad 3+ bivirkninger. Det er også gjort en aldersjustering på benyttede nyttevekter i modellen. Valgte nytteverdier er angitt i tabellen under.

Tabell 22. Nyttevekter brukt i Roche sitt basecase

	Nyttevekter
PFS – på behandling (Atezolizumab + Bevacizumab)	0,7439
PFS – på behandling (Sorafenib)	0,7188
PFS – på behandling (Lenvatinib)	0,7439
Progresjon – av behandling	0,7177

Legemiddelverkets vurdering

Legemiddelverket mener det er en styrke at livskvalitetsdata er hentet direkte fra IMbrave 150, den samme kliniske studien som ligger til grunn for dokumentasjonen av relativ effekt.

IMbrave 150 er imidlertid en åpen studie, og dette gir risiko for bias i de pasientrapporterte utfallsmålene.

For eksempel gir Roches valg av behandlingsspesifikke nytteverdier, høyere nyttevekter i atezolizumab + bevacizumab armen sammenliknet med sorafenib-armen for samme helsestadium (se Tabell 18). Det motsatte skjer når det gjelder tilnærmingen med før og etter progresjons (se Tabell 19). I tillegg antar Roche i sitt basecase at lenvatinib har samme nytte som atezolizumab + bevacizumab, men at sorafenib har mye lavere nytte – selv om IMbrave 150 studien viste flere bivirkninger i atezolizumab + bevacizumab armen vs. sorafenib. Legemiddelverket godtar som regel ikke differensierte nytteverdier for samme helsetilstand basert på åpne studier. Dette er fordi Legemiddelverket mener at opplevd livskvalitet er den samme for pasienter som har, for eksempel, progresjonsfri sykdom uavhengig av behandlingsarm.

IMbrave 150 som nytteverdiene er basert på er en åpen studie, noe som gir høyere risiko for bias ved datainnsamling av helserelatert nytte – se kapittel 2 for diskusjon om studien. Legemiddelverket har også i en tidligere metodevurdering vurdert at lenvatinib og sorafenib med rimelighet kan anses for å være likeverdige behandlinger (17). Samlet sett taler dette for å ikke differensiere nytteverdier på bakgrunn av behandling.

Videre, er nyttetapet forbundet med behandlingene i begge armene ikke modellert uavhengig av tilnærming, men kun som en del av tilnærmingen med før og etter progresjon. Legemiddelverket mener dette er en svakhet i modellen, og etterspurte en oppdatert modell hvor påvirkningen av de viktigste bivirkningene på nyttetap var modellert uavhengig av tilnærming. På bakgrunn av dette leverte Roche en oppdatert modell som gjorde det mulig å inkludere eller ekskludere nyttetap i alle fire tilnærmingene. Imidlertid valgte Roche å endre nytteverdiene knyttet til før og etter progresjons-tilnærmingen i oppdaterte modell fra 0,800 for atezolizumab + bevacizumab og 0,805 for sorafenib til henholdsvis 0,784 og 0,778. Dette gjør at totalnytteten for sorafenib (etter inklusjon av nyttetapet som følge av bivirkninger) er lavere for progresjonsfri-tilstand sammenliknet med progrediert tilstand (0,736 vs. 0,74). Legemiddelverket mener at dette ikke stemmer med forventet helsenytte i progresjonsfri tilstand vs. etter progresjon.

Legemiddelverket velger derfor å bruke samlede nyttevekter i begge behandlingsarmene i sin hovedanalyse. Dette betyr at nytteverdier for stadiene PFS og progrediert sykdom blir henholdsvis 0,80 (høyeste nytteverdi fra før/etter progresjons tilnærming) og 0,73 uavhengig av behandlingsarmen. Etter endringene gjort i oppdatert modell, godtar Legemiddelverket måten nyttetapet er beregnet på og velger å bruke det i sin hovedanalyse (-0,0182 for atezolizumab + bevacizumab-armen og -0,041 for sorafenib-armen).

Videre godtar Legemiddelverket verdsettingen av nyttevekter med britiske tariffer, noe som er i tråd med Legemiddelverkets retningslinjer (18), samt tidligere metodevurderinger på terapiområdet.

Legemiddelverket godtar inkorporeringen av helsenytte med disse endringene.

Tabell 23. Nyttvekter benyttet i Legemiddelverkets hovedanalyse

	Nytteverdier
PFS (Atezolizumab + Bevacizumab)	0,80
PFS (Sorafenib)	0,80
Progresjon – av behandling	0,73
Nyttetap - Atezolizumab + Bevacizumab	-0,0182
Nyttetap - Sorafenib	-0,041

4 ØKONOMISK ANALYSE

Roche har levert to økonomiske analyser som sammenligner atezolizumab i kombinasjon med bevacizumab mot sorafenib (analyse 1) eller mot lenvatinib (analyse 2) i behandling av inoperabel levercellekarsinom (HCC) hos pasienter som ikke tidligere har mottatt systemisk behandling.

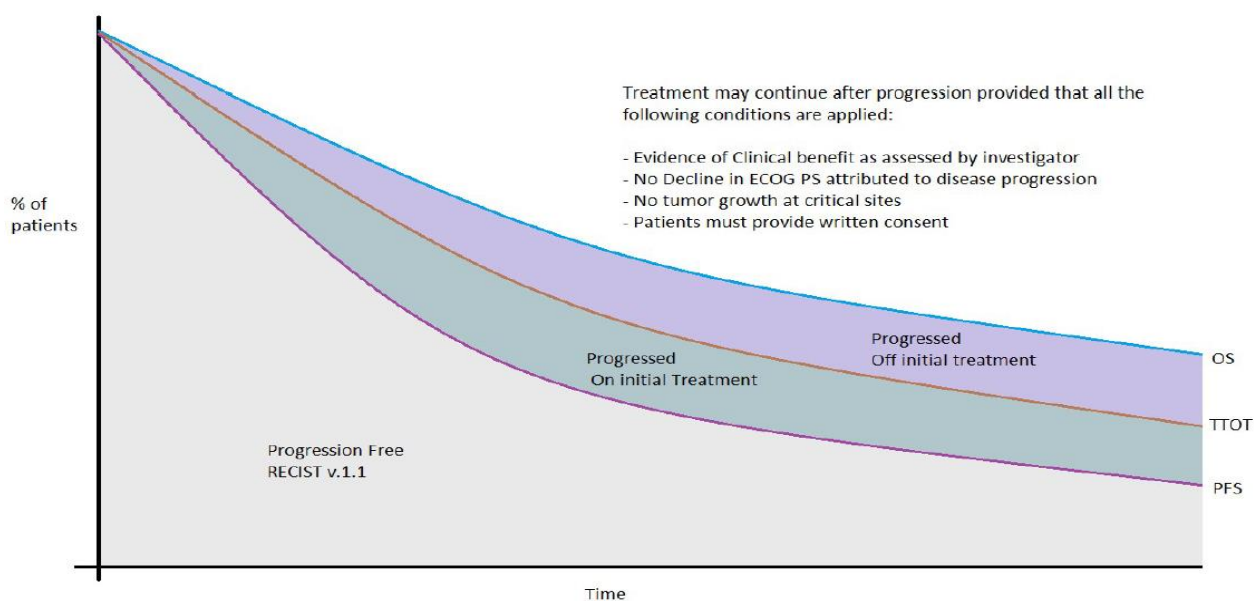
4.1 MODELL, METODE OG FORUTSETNINGER

Modellbeskrivelse

Roche bruker en «partitioned survival approach» i sin helseøkonomiske modell til å estimere kostnad per kvalitetsjusterte leveår (QALY) og kostnad per oppnådd leveår (LY). De viktigste effekt- og sikkerhetsdata som brukes i modellen er hentet fra hovedstudien IMbrave 150 (data cut-off i august 2019) og fra NMAen mot lenvatinib.

I modellen blir standard parametriske distribusjoner montert for å ekstrapolere utover observerte data for PFS, OS og TTOT. Det antas at legemidlet regorafenib brukes etter progresjon.

Modellen bruker kohortsimulering til å estimere forskjellene i kostnader og nytte mellom behandlingsarmene. Valgt modellstruktur ligner på strukturer for tilsvarende sykdomsområder som Legemiddelverket har metodevurdert tidligere der helsetilstandene baserer seg på inndeling av pasienter som fortsatt lever og er enten på behandling/progresjonsfrie, eller av behandling/progresjon på adskilte tidspunkter – se Figur 15. Dette betyr at modellen bruker direkte estimater på hvor mange pasienter som til enhver tid befinner seg i de ulike helsestadiene, i motsetning til en Markov modell, som baserer seg på overgangssannsynligheter.

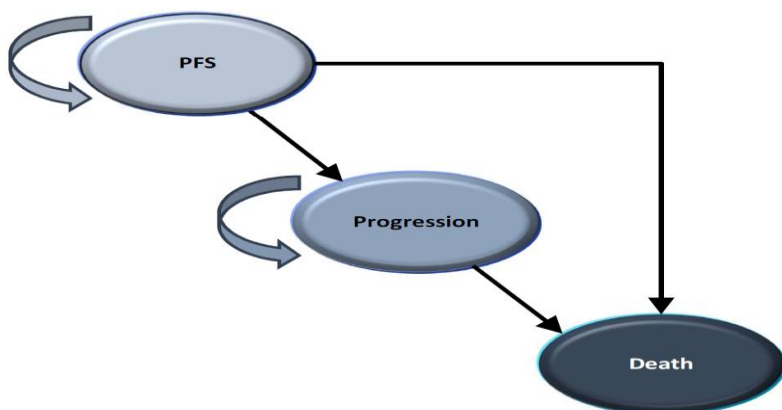


Figur 15: Modellstruktur "Partitioned survival approach"

Startalderen i modellen er 63 år mens kroppsvekten er 71,74 kg (gjennomsnittlig kroppsvekt i IMbrave 150-studien). Dette er gjort for å etterligne demografiske data i IMbrave150-studien.

Modellen har en sykluslengde på 1 uke og baserer seg på tre gjensidig ekskluderende helsestadier (Figur 16):

- Progresjonsfritt stadium – stadiet pasientene går inn i modellen. Pasientene blir i dette stadiet så lenge de ikke opplever progresjon i sykdommen eller død.
- Progresjonsstadium - stadiet pasienter som har progrediert flyttes til. Det er ikke mulig å gå tilbake til progresjonsfri tilstand, men pasientene kan bli værende i progresjonsstadiet over tid.
- Død – det absorberende stadiet



Figur 16: Modellen med helsestadiene

Legemiddelverkets vurdering

Legemiddelverket legger analyse 1 til grunn for videre vurdering basert på diskusjon i tidligere kapitler. Videre mener Legemiddelverket at modellstrukturen er tilstrekkelig for å kunne vurdere kostnadseffektivitet av behandlingen med atezolizumab i kombinasjon med bevacizumab sammenlignet med sorafenib. Modellstruktur og valgt tilnærming til problemstillingen er logisk og i tråd med tidligere metodevurderinger utført av Legemiddelverket.

Legemiddelverket godtar strukturen som er brukt til å modellere kostnadseffektiviteten av atezolizumab i kombinasjon med bevacizumab sammenlignet med sorafenib.

4.1.1 Analyseperspektiv

Analysen er gjort i et helsetjenesteperspektiv. Det er kun kostnader direkte knyttet til sykdommen som er inkludert. Roche ekstrapolerer effektdataene fra IMbrave 150 ved bruk av en livtidshorisont på 27 år, noe som betyr at alle helsegevinster og kostnader forventes å ha tilkommet i løpet av valgt tidsperiode. Det er også mulig å endre tidshorisonten for å vurdere hvordan dette påvirker kostnadseffektiviteten. Både kostnader og helsenytte diskonteres med 4 %.

Legemiddelverkets vurdering

Analysen er gjort i et helsetjenesteperspektiv der kun kostnader direkte knyttet til sykdommen er tatt med, i tråd med Legemiddelverkets anbefaling. Diskonteringen følger Legemiddelverkets retningslinjer og godtas som den er. Legemiddelverket mener at pasienter i førstelinje har bedre prognose enn pasienter som blir behandlet i senere linjer og vurderer dermed at valgt tidshorisont er lang nok til å kunne fange opp alle relevante helseeffekter og kostnader.

Legemiddelverket godtar tidshorisonten på 27 år.

4.1.2 Kostnader (input data)

Direkte kostnader

Innsendt dokumentasjon

Behandlingskostnader som inngår i den helseøkonomiske analysen består av kostnader forbundet med legemiddelbruk, sykdomsoppfølging, etterfølgende behandling ved progresjon, håndtering av bivirkninger og kostnader ved livets slutfase. Legemiddelprisene (eks. mva.) brukt i Roche sitt basecase er hentet fra Legemiddelverkets prisdatabase. Roche har kun tilgang til egne konfidensielle legemiddelpriser, dvs. for atezolizumab og bevacizumab og ikke for komparatorbehandlinger eller for etterfølgende behandling med regorafenib. Roche presenterer resultater med egne konfidensielle priser i en scenarioanalyse.

Legemiddelkostnader

Legemiddelkostnader beregnes basert på den faktiske tid pasientene brukte på aktiv behandling i IMbrave 150-studien, samt en framskrivning av TTOT-kurvene (se kapittel 3.4 for en vurdering av TTOT). Roche antar at behandlingsvarighet for atezolizumab + bevacizumab begrenses til 104 uker (2 år), og mener at dette er i tråd med tidligere SLV-vurderinger av PD-L1-hemmere i Norge ([ID2016_067](#), [ID2018_043](#), [ID2019_002](#)). Antagelsen om en stoppregel påvirker kun kostnadssiden i analysen og det er lagt inn en mulighet for å kunne endre dette i modellen.

Atezolizumab administreres i en fast dose på 1 200 mg ved IV-infusjon hver 21 (+/- 3) dager (hver 3. uke). Bevacizumab er tilgjengelig i to styrker (hetteglass á 100 mg og 400 mg) og administreres intravenøst som 15 mg per kg hver 3. uke. Sorafenib administreres oralt i en fast dose på 400 mg 2 ganger per dag. Lenvatinib administreres oralt i en fast dose på 12 mg for pasienter \geq 60 kg og 8 mg for pasienter $<$ 60 kg en gang daglig. Regorafenib administreres i en fast dose på 160 mg per dag i 21 dager.

Tabell 24: Legemiddelpriser (eks. mva.), dosering og administrasjonsfrekvens brukt som input i Roche sitt basecase

Treatments	Unit type	Composition (mL/tabs)	Composition (mg)	Cost (NOK) List price	Cost (NOK) per mg	Freq (no. days per cycle)
Atezolizumab	Vial	20	1 200	40 055	33	21
Bevacizumab (small)	Vial	4	100	2 879	29	21
Bevacizumab (large)	Vial	16	400	10 757	27	21
Sorafenib	Tab	112	200	29 672	1	1
Lenvatinib (small)	Capsule	30	4	16 560	138	1
Regorafenib		84	40	24 191	7	1

Doseringen brukt til å beregne legemiddelkostnader i hver syklus er basert på faktisk data fra studien IMbrave 150 som tar høyde for titrering på bakgrunn av toksisitet samt at noen pasienter avsluttet behandling før progresjon. Selve doseringen beregnes ved å multiplisere planlagt dose med gjennomsnittlig pasientvekt (71,74 kilo i studien) og doseintensitet. Doseintensiteten er hentet fra IMbrave 150 og var henholdsvis 95,1 % for atezolizumab, 93,3 % for bevacizumab og 83,8 % for sorafenib. Det antas ingen deling av hetteglass, dvs. at svinn er tatt med for alle legemidlene i begge armer i Roche sitt basecase.

Tabell 25: Legemiddelkostnader per syklus (eks. mva.) i Roche sitt basecase

Behandling	Kostnad (NOK)
Atezolizumab	40 055
Bevacizumab	30 150
Sorafenib	6 216
Lenvatinib	11 591
Regorafenib	6 757

Sykdomshåndtering/oppfølging og monitorering

Kostnader forbundet med oppfølging og monitorering er i Roche sitt basecase delt i to hovedgrupper;

- Administrasjonskostnader hentet fra legeforeningens takster og presentert som en fast takst på NOK 700.
- Ukentlige oppfølgingskostnader i PFS helsetilstand for pasienter som mottar behandling (496 NOK) vs. pasienter som har progrediert og ikke mottar aktiv behandling (1 172 NOK). Disse kostnader er ifølge Roche basert på tidligere metodevurderinger gjort av Legemiddelverket ([ID2019_002](#); ID2019_052) og brukes uavhengig av behandlingsarm.

Administrasjonskostnadene antas å tilkomme alle behandlinger, dvs. til og med sorafenib tableter som administreres oralt. Administrasjonskostnader for behandling med atezolizumab + bevacizumab inkluderes i begynnelsen av hver syklus, mens administrasjonskostnader for sorafenib inkluderes kun en gang på første syklus.

Kostnader forbundet med PDL-1 tester er utelatt ettersom behandling av aktuell pasientpopulasjon er uavhengig av PDL-1 uttrykk.

Tabell 26. Administrasjonskostnader brukt i Roche sitt basecase

Administrasjon	Kostnad (NOK)
Første syklus	700
Etterfølgende sykluser	700
Oral behandling	700

Tabell 27: Oppfølgingskostnader per behandlingsarm per uke i Roche sitt basecase

Helsestadiet	Kostnad (NOK)
PFS	496
Progrediert	1 172

Legemiddelkostnader ved etterfølgende behandling

Etterfølgende behandling i modellen defineres som behandling gitt etter pasientene slutter med enten atezolizumab + bevacizumab eller sorafenib behandling grunnet bivirkninger, sykdomsprogresjon samt stoppbeslutning av behandlede lege eller pasient.

Flere pasienter i sorafenib-armen fikk etterfølgende behandling sammenliknet med atezolizumab + bevacizumab-armen i IMbrave150 studien (44,2 % vs. 20,5 %). Det antas at behandling med regorafenib gis til alle pasienter som får etterfølgende behandling.

Tabell 28: Totale kostnader for etterfølgende behandling per behandlingsarm i Roche sitt basecase

Behandlingsarm	Kostnad (NOK)
Intervensjonsarmen (atezolizumab + bevacizumab)	8 020,65
Komparatorarmen (sorafenib)	17 293,31

Bivirkningskostnader

Roche har i analysen presentert bivirkningskostnader per pasientuke basert på en beregning av sannsynligheten for en grad 3-5 bivirkning multiplisert med enhetskostnaden for hendelsen.

Sannsynligheten for en bivirkning er basert på en beregning av eksponeringstid «time-to-off-treatment» basert på sikkerhetspopulasjonen fra IMbrave 150 studien (N = 329 for atezolizumab + bevacizumab vs. N = 156 for sorafenib).

Enhetskostnadene for bivirkningene er estimert basert på DRG-kode 449 (Forgiftning inkludert toksisk effekt av legemiddel> 17 m/bk). Roche antar at denne DRG-vekten dekker alle kostnader knyttet til håndtering av bivirkninger i klinisk praksis, inkludert overvåking, oppfølging osv.

Tabell 29. Ukentlige bivirkningskostnader per behandlingsarm i Roche sitt basecase

Behandlingsarm	Ukentligkostnad (NOK)
Intervensjonsarmen (atezolizumab + bevacizumab)	628
Komparatorarmen (sorafenib)	1 460

Kostnader ved livets slutfase

Terminalpleiekostnader brukt i modellen er 53 989 NOK, og er ifølge Roche basert på kostnaden benyttet i Legemiddelverkets metodevurdering av tagrisso (Osimertinib).

Samlede kostnader

De totale kostnadene for hver av behandlingsarmene i Roche sitt basecase er som følger;

Tabell 30. Samlede diskonterte kostnader i Roche sitt basecase (maks AUP, eks. mva.)

	Kostnad	Atezolizumab + bevacizumab	Sorafenib
PFS	Legemidler	1 093 778	168 133
	Administrasjon	11 196	700
	Bivirkninger	40 949	39 481
	Sykdomsoppfølging	26 449	14 061
Progrediert	Legemidler	7 901	16 929
	Sykdomsoppfølging	111 283	60 444
Terminalpleie		47 813	50 752
	Totale kostnader	1 339 369	350 500

Legemiddelverkets vurdering

Administrasjonskostnader

Legemiddelverket vurderer argumentasjonen fra Roche om hvorfor sorafenib behandlingen som administreres oralt tillegges en administrasjonskostnad som svak. Selv om denne kostnaden ikke har stor innvirkning på resultatene mener Legemiddelverket allikevel at den skal utelattes fra analysen.

Legemiddelverket velger dermed å ikke ta med administrasjonskostnaden ved sorafenib behandling i egen analyse. Legemiddelverket godtar ellers oppfølgingskostnadene og måten de er modellert på i analysen.

Bivirkningskostnader

Legemiddelverket stiller seg kritisk til måten Roche har valgt å beregne bivirkningene i modellen. Dette er fordi beregningen gir høyere ukentlige kostnader for komparatorbehandlingen til tross for at bivirkningene observert i IMbrave 150 studien, samt andel pasienter som avsluttet behandling grunnet

bivirkninger, var færre i sorafenib-armen sammenliknet med atezolizumab + bevacizumab-armen (10,3 % vs. 15,5 %). I IMBrave 150 studien forekom det grad 3 eller 4 bivirkninger hos 56,5 % av 329 pasienter som mottok minimum en dose av atezolizumab + bevacizumab vs. 55,1 % av 156 pasienter som mottok minimum en dose sorafenib. I tillegg forekom det alvorlige uønskede hendelser oftere i pasienter behandlet med atezolizumab + bevacizumab (38,0 %), enn med sorafenib (30,8 %).

Legemiddelverket mener at den beste tilnærmingen ville vært å inkludere faktisk antall bivirkninger observert i IMBrave 150 og deres tilsvarende kostnader i de første syklusene i modellen. Dette er en forenkling, men også en mye mer brukt tilnærming i metodevurderinger, og som reduserer usikkerheten i beregningen som Roche har valgt. Legemiddelverket etterspurte derfor en oppdatert modell som kunne vise de fulle kostnadene samt gjøre det mulig å endre/modellere disse for eksempel som engangskostnader i første syklus. Roche har imøtekommet dette og ettersendt modell med mulighet til å velge om bivirkningskostnadene skal beregnes med utgangspunkt i TTOT eller basert på faktisk observert bivirkninger modellert som en engangskostnad. Legemiddelverket har ikke vurdert disse kostnadene inngående da de ikke har stor innvirkning på resultatene. Legemiddelverket velger allikevel å bruke faktiske observerte bivirkninger modellert som en engangskostnad i første syklus i Legemiddelverkets hovedanalyse. Bivirkningskostnader basert på TTOT testes i scenarioanalyser.

Kostnader ved livets slutfase

Legemiddelverket godtar kostnaden til terminalpleie i Roches analyse. Denne er bare marginalt lavere enn kostnad i Legemiddelverkets enhetskostnadsdatabase.

Screening og behandling av øsofagusvaricer

I IMBrave 150-studien er screening for- og utbedring av øsofagusvaricer et inklusjonskriterium. Ifølge innspill fra norsk klinisk praksis antas det at prebehandling med screening og behandling av øsofagusvaricer forut for behandling med atezolizumab + bevacizumab kun vil bli etablert hvis det blir krav om slik prebehandling. Dersom dette blir etablert praksis vil dette kunne medføre en ekstra kostnad og arbeidsinnsats for spesialisthelsetjenesten ved innføring av atezolizumab + bevacizumab. Legemiddelverket har ikke beregnet denne kostnaden.

Indirekte kostnader

Indirekte kostnader er ikke inkludert i analysen.

Legemiddelverkets vurdering

Eksklusjon av indirekte kostnader er i tråd med Legemiddelverkets retningslinjer.

Legemiddelverket godtar at indirekte kostnader er utelatt fra analysen.

Samlede kostnader i Legemiddelverkets hovedanalyse

De totale kostnadene for hver av behandlingsarmene i Legemiddelverkets hovedanalyse er angitt i tabellen under.

Tabell 31. Samlede diskonterte kostnader i Legemiddelverkets hovedanalyse (maks AUP, eks. mva.)

	Kostnad	Atezolizumab + bevacizumab	Sorafenib
PFS	Legemidler	1 021 754	127 567
	Administrasjon	10 753	0
	Bivirkninger	43 534	43 051
	Sykdomsoppfølging	21 959	12 220
Progrediert	Legemidler	7 816	16 624
	Sykdomsoppfølging	91 809	44 318
Terminalpleie		49 026	51 467
	Totale kostnader	1 246 651	295 247

4.2 RESULTATER

4.2.1 Roches basecaseanalyse

Tabellen under viser resultater fra Roches basecaseanalyse med dagens maksimalpriser (AUP).

Tabell 32: Kostnad per vunne kvalitetsjusterte leveår (QALY) og vunne leveår. Basert på maks AUP og uten mva.

	Atezolizumab + bevacizumab	Sorafenib	Differanse
Totale kostnader	1 339 369	350 500	988 869
Totale QALYs	2,05	1,09	0,95
Totale leveår	2,84	1,53	1,31
Merkostnad per vunnet QALY	1 037 844		
Merkostnad per vunnet leveår	754 874		

4.2.2 Legemiddelverkets hovedanalyse

Basert på Legemiddelverkets kritiske vurderinger i kapitlene over, har Legemiddelverket gjort en egen analyse. Forutsetningene er som i Roche sin analyse, bortsett fra følgende:

- Administrasjonskostnader for oralbehandling med sorafenib er satt til null
- Oppdaterte legemiddelpriser per november 2020 (maks AUP, eks. mva.).)
- Endrer fra antagelse om PH til individuell parametrisering for både OS og PFS
- Endrer parametrisk framskrivning av både OS og PFS fra lognormal i begge armer til Weibull i sorafenib-armen og eksponentiell i atezolizumab + bevacizumab-armen.
- Parametrisk framskrivning av TTOT ble endret fra log logistisk til Weibull for sorafenib, og fra Weibull til eksponentiell for atezolizumab og bevacizumab.

- Samme nyttevekt per helsetilstand basert på progresjonsstatus dvs. 0,8 for PFS i begge armer og 0,73 for PD i begge armer
- Bivirkninger som engangskostnad, ikke basert på eksponeringstid.

Tabell 33: Kostnad per vunne kvalitetsjusterte leveår (QALY) og vunne leveår. Basert på maks AUP og uten mva.

	Atezolizumab + bevacizumab	Sorafenib	Differanse
Totale kostnader (NOK)	1 246 651	295 247	951 405
Totale QALYs	1,75	0,89	0,86
Totale leveår	2,35	1,20	1,15
Merkostnad (NOK) per vunnet QALY	1 103 425		
Merkostnad (NOK) per vunnet leveår	825 234		

Etter Legemiddelverkets justeringer er IKER basert på maksimalpriser (AUP eks. mva.) noe høyere enn i Roche sitt basecase. Etter endringene til det scenario Legemiddelverket mener er mest sannsynlig reduseres de inkrementelle kostnadene med ca. 40 000 NOK samtidig som at inkrementell QALY reduseres fra 0,95 til 0,86.

Legemiddelverket presenterer også resultatene basert på LIS-priser (AUP eks. mva.) for alle legemidlene benyttet i analysen (Tecentriq, Avastin, Nexavar og Stivarga).

Tabell 34. Kostnad per vunne kvalitetsjusterte leveår (QALY) og vunne leveår. Basert på LIS AUP og uten mva.

	Atezolizumab + bevacizumab	Sorafenib	Differanse
Totale kostnader (NOK)	██████	██████	██████
Totale QALYs	1,75	0,89	0,86
Totale leveår	2,35	1,20	1,15
Merkostnad (NOK) per vunnet QALY	██████		
Merkostnad (NOK) per vunnet leveår	██████		

4.2.3 Sensitivitets- og scenarioanalyser

Sensitivitetsanalyser

Roche har utført deterministiske sensitivitetsanalyser (DSA). Parameterne som har størst påvirkning på IKER i Roche sin basecaseanalyse er:

- Framskrivning av OS
- Legemiddelkostnader

Tabellen under belyser innvirkningen de enkelte endringene trinnvis har på resultatet fra Roche sitt basecase til Legemiddelverkets hovedanalyse.

Tabell 35. Endrede forutsetninger og hvilken betydning dette har for IKER (maks AUP eks. mva.)

Endring i parameter	IKER
Roche basecase	1 037 844
Administrasjonskostnader for oralbehandling med sorafenib er satt til null	1 011 705
Endring av PFS fra lognormal i begge armer til Weibull i sorafenib-armen og eksponentiell i atezolizumab + bevacizumab-armen.	1 021 553
Endring av OS fra lognormal i begge armer til Weibull i sorafenib-armen og eksponentiell i atezolizumab + bevacizumab-armen.	1 390 156
Endret TTOT fra loglogistisk til Weibull for sorafenib, og fra Weibull til eksponentiell for atezolizumab + bevacizumab	1 372 977
Fra PH til individuell parametrisering for både OS og PFS	1 092 372
Samme nyttevekt per helsetilstand basert på progresjonsstatus, dvs. 0,8 for PFS i begge armer og 0,73 for PD i begge armer	1 100 678
Oppdaterte legemiddelpriser per November 2020	1 103 425

Scenarioanalyser

Legemiddelverket har også utforsket strukturell usikkerhet knyttet til Legemiddelverkets hovedanalyse ved å utføre scenarioanalyser. Disse er presentert i Tabell 36 under.

Tabell 36: Scenarioanalyser på Legemiddelverkets hovedanalyse

Scenario	Legemiddelverkets hovedanalyse	IKER i scenarioanalysene (maks. AUP) (+/- absolutt endring fra hovedanalysen)	IKER i scenarioanalysene (LIS pris) (+/- absolutt endring fra hovedanalysen)
Tidshorisont = 20 år	Tidshorisont = 27 år	1 103 779 (+354)	
Tidshorisont = 10 år	Tidshorisont = 27 år	1 131 141 (+27 716)	
OS framskrivning av atezolizumab + bevacizumab-armen med loglogistisk kurve	Ekspontentiell	1 005 210 (-98 250)	
Individuell framskrivning med lognormal for PFS	Sorafenib - Weibull	1 108 570 (+5 145)	
Individuell framskrivning med lognormal for PFS	atezolizumab + bevacizumab - eksponentiell	1 085 375 (-18 050)	
Proportional hazard (PH)	Individuell parametrisering for både OS og PFS	1 340 017 (+236 592)	
Bivirkningskostnader basert på behandlingstid	Engangskostnad i 1. syklus basert på faktiske bivirkninger	1 103 605 (+180)	
Differensiert nyttevekter uten bivirkninger	Samlede nyttevekter + bivirkninger	1 117 848 (+14 423)	
Differensiert nyttevekter + bivirkninger	Samlede nyttevekter + bivirkninger	1 112 437 (+9 012)	

Parametere som har stor innvirkning på IKER er antagelsen om proportional hazard (PH) og OS framskrivning med loglogistisk kurve i atezolizumab + bevacizumab-armen. Andre plausible scenarier har liten innvirkning på IKER.

4.2.4 Legemiddelverkets konklusjon om inkrementell kostnadseffektivitetsratio

I Legemiddelverkets hovedanalyse er merkostnad for kombinasjonsbehandling med atezolizumab og bevacizumab sammenlignet med sorafenib:

1 103 425 NOK per vunnet kvalitetsjusterte leveår (QALY) med dagens legemiddelpriser (maks AUP).

█ NOK per vunnet kvalitetsjusterte leveår (QALY) med dagens LIS-priser (AUP).

825 234 NOK per vunnet leveår med dagens legemiddelpriser (maks AUP).

█ NOK per vunnet leveår med dagens LIS-priser (AUP)

5 BUDSJETTKONSEKVENSER

Budsjettvirkningen for år 1-5 etter innføring basert på antagelsen om at metoden vil bli anbefalt for bruk av de regionale helseforetakene og evt. implementert i retningslinjene til Helsedirektoratet er beregnet.

En ser derfor på to scenarier:

- A) Metoden blir anbefalt for bruk av de regionale helseforetakene – for indikasjonen denne rapporten dreier seg om
- B) Metoden blir ikke anbefalt for bruk.

Budsjettvirkningen blir differansen mellom budsjettvirkningene i de to scenariene.

Legemiddelverket velger å kun beregne legemiddelkostnader for spesialisthelsetjenesten. Dette fordi Legemiddelverket mener at beregningen av budsjettkonsekvensene av virkningene på de andre relaterte kostnader i helse- og omsorgstjenesten og spesialisthelsetjenesten vil ikke være av stor betydning budsjettmessig, se Appendiks 2: Budsjettberegninger.

Konklusjon budsjettkonsekvenser for spesialisthelsetjenestens legemiddelbudsjett:

Basert på data og antagelser vurdert i Appendiks 2: Budsjettberegninger har det blitt estimert at å behandle aktuelle pasienter med kombinasjonsbehandlingen Tecentriq og Avastin (atezolizumab + bevacizumab) vil ha en total årlig budsjettkonsekvens på mellom 76 millioner og 98 millioner NOK med maks AUP priser inkl. mva. i det femte (eller det året med størst budsjettkonsekvens) budsjettåret. Når LIS prisene legges til grunn i beregningen av budsjettet (LIS AUP, inkl. mva.), blir budsjettkonsekvens på mellom [redacted] NOK i det femte året. Budsjettberegningene er usikre og forenklete.

6 OPPSUMMERING

Legemiddelverket har metodevurdert atezolizumab + bevacizumab i førstelinjebehandling av inoperabelt levercellekarsinom (HCC). Vurderingene er i henhold til markedsført indikasjon. Behandlingen er sammenliknet med dagens standardbehandling i norsk klinisk praksis som i all hovedsak er behandling med sorafenib.

Legemiddelverket har vurdert nytte:

Den innsendte helseøkonomiske analysen var basert på studien IMbrave150. I denne toarmede fase III studien ble behandling med atezolizumab + bevacizumab sammenliknet med behandling med sorafenib. Det ble vist signifikant og klinisk relevant forlengelse av progresjonsfri overlevelse (PFS) og totaloverlevelse (OS). Median PFS var 6,8 måneder for atezolizumab + bevacizumab og 4,3 måneder for sorafenib. Median OS var ikke nådd i atezolizumab + bevacizumab-armen og var 13,2 måneder i sorafenib-armen etter median oppfølgingstid på 8,6 måneder.

Legemiddelverket har vurdert ressursbruk:

I Legemiddelverkets hovedanalyse er IKER om lag 1,1 millioner NOK basert på maks AUP (eks. mva.) IKER basert på gjeldende LIS priser (eks. mva.) for alle legemidlene i analysen er om lag [REDACTED]. Det er hovedsakelig prisen for atezolizumab som driver de økte kostnadene forbundet med den nye behandlingen.

Legemiddelverket har vurdert alvorlighet:

For den aktuelle populasjonen behandlet med dagens standardbehandling sorafenib, er det beregnet et absolutt prognosetap (APT) på ca. 16 QALY.

Legemiddelverket har vurdert usikkerhet:

Studien som ligger til grunn er av god kvalitet og analysen er basert på direkte sammenlignede data. Median oppfølgingstid var kort (8,6 måneder) sett i forhold til at tidshorisonten i modellen er 27 år. Median OS var ikke nådd for atezolizumab + bevacizumab og ekstrapolering av totaloverlevelsen for denne behandlingen er usikker.

Legemiddelverket mener det er usikkerhet rundt pasientantall, avhengig av om behandlingen vil omfatte pasienter med dårligere leverfunksjon enn de som er inkluderte i studien.

Legemiddelverket mener det er et usikkerhetsmoment i modellering av nytte og kostnader samt nyttetapet forbundet med bivirkninger. Det er også usikkert hvordan behandling utover progresjon med atezolizumab + bevacizumab eller monoterapi vil være i klinisk praksis.

Legemiddelverket har vurdert budsjettvirkninger:

Basert på data og antagelser som angitt i denne utredningen, har det blitt estimert at å behandle aktuelle pasienter med Tecentriq (atezolizumab) + bevacizumab vil ha en total årlig budsjettkonsekvens på mellom 76 og 98 millioner NOK inkl. mva. i det femte budsjettåret basert på maks AUP priser. Basert på LIS priser blir budsjettkonsekvensen på om lag [REDACTED] inkl. mva. i det femte budsjettåret. Budsjettberegningene er usikre og forenklete.

Statens legemiddelverk, 04-01-2021

Elisabeth Bryn
enhetsleder

David Mwaura
Ingrid Johanne Bettum
Marthe Sunde
Randi Krontveit

REFERANSER

1. Helsedirektoratet;. Primær leverkreft - Pakkeforløp 2015 [updated 28.02.2017. Available from: <https://www.helsedirektoratet.no/pakkeforlop/primaer-leverkreft>.
2. Klepp); SmlO. Hepatocellulært karsinom [updated 02.09.2019. Available from: https://sml.snl.no/hepatocellul%C3%A6rt_karsinom.
3. Groupe; NGC. Hepatocellulært carcinom (HCC): Utredning, behandling og oppfølging i Norge 2020 [updated Januar 2020. Available from: <https://ngicg.no/uploads/1Oqu5nUZ/NGICGRetningslinjerHCC2019V8.pdf>.
4. Norway; CRo. Cancer in Norway 2019 - Cancer incidence, mortality, survival and prevalence in Norway 2020 [updated 22.10.2020. Available from: https://www.kreftregisteret.no/globalassets/cancer-in-norway/2019/cin_report.pdf.
5. Finn RS, Qin S, Ikeda M, Galle PR, Ducreux M, Kim TY, et al. Atezolizumab plus Bevacizumab in Unresectable Hepatocellular Carcinoma. The New England journal of medicine. 2020;382(20):1894-905.
6. (EMA); EMA. Preparatomtale atezolizumab (Tecentriq) [updated 19.10.2020. Available from: https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/tecentriq-epar-product-information_no.pdf.
7. (EMA); EMA. Preparatomtale bevacizumab (Avastin) [updated 11.03.2020. Available from: https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/avastin-epar-product-information_no.pdf.
8. Metoder N. Lenvatinib (Lenvima) - Behandling av levercellekarsinom: Beslutning. 2019.
9. legemiddelverk; S. Hurtig metodevurdering for legemidler finansiert i spesialisthelsetjenesten - ID2017_098: Lenvatinib (Lenvima) til behandling av levercellekarsinom 2019 [Available from: [https://nyemetoder.no/Documents/Rapporter/Lenvatinib%20\(Lenvima\)_ID2017_098%20-%20hurtig%20metodevurdering.pdf](https://nyemetoder.no/Documents/Rapporter/Lenvatinib%20(Lenvima)_ID2017_098%20-%20hurtig%20metodevurdering.pdf).
10. (EMA); EMA. Preparatomtale sorafenib (Nexavar) [updated 18.11.2019. Available from: https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/nexavar-epar-product-information_no.pdf.
11. Finn RS, Qin S, Ikeda M, Galle PR, Ducreux M, Kim T-Y, et al. Atezolizumab plus Bevacizumab in Unresectable Hepatocellular Carcinoma. 2020;382(20):1894-905.
12. Kudo M, Finn RS, Qin S, Han K-H, Ikeda K, Piscaglia F, et al. Lenvatinib versus sorafenib in first-line treatment of patients with unresectable hepatocellular carcinoma: a randomised phase 3 non-inferiority trial. The Lancet. 2018;391(10126):1163-73.
13. Johannesen K, Holmberg C, Huetson P, Torkilseng EB, Thybo SH. PCN358 COMPARING AND VALIDATING THE OVERALL SURVIVAL EXTRAPOLATIONS FOR IMMUNO-ONCOLOGY TREATMENTS APPLIED IN HTA'S BY NOMA AND TLV. Value in Health. 2019;22:S505-S6.
14. Bullement A, Latimer NR, Bell Gorrod H. Survival Extrapolation in Cancer Immunotherapy: A Validation-Based Case Study. Value in Health. 2019;22(3):276-83.
15. Van Hout B, Janssen M, Feng Y-S, Kohlmann T, Busschbach J, Golicki D, et al. Interim scoring for the EQ-5D-5L: mapping the EQ-5D-5L to EQ-5D-3L value sets. 2012;15(5):708-15.

16. Dolan P, Gudex C, Kind P, Williams A. A social tariff for EuroQol: results from a UK general population survey. 1995.
17. Legemiddelverk S. Hurtig metodevurdering - ID2017_098: Lenvatinib (Lenvima) til behandling av levercellekarsinom. 2019.
18. Legemiddelverk S. Retningslinjer for dokumentasjonsgrunnlag for hurtig metodevurdering av legemidler. 2018.
19. Stavem K, Augestad LA, Kristiansen IS, Rand K. General population norms for the EQ-5D-3 L in Norway: comparison of postal and web surveys. Health and quality of life outcomes. 2018;16(1):204.

APPENDIKS 1: ALVORLIGHETSBEREGNINGER

Legemiddelverket benytter en kvantitativ metode for å gradere alvorlighetsgrad beregnet ut i fra dagens behandling med sorafenib (Nexavar).

Legemiddelverkets beregninger tar utgangspunkt i absolutt prognosetap (APT). APT er det gjennomsnittlige helsetapet målt i udiskonterte kvalitetsjusterte leveår (QALYs) som følge av sykdommen/tilstanden uten den nye behandlingen.

Beregningen av absolutt prognosetap skjer i trinn:

- 1) Først defineres gjennomsnittsalder ved behandlingsstart i den aktuelle norske pasientgruppen som er under vurdering for det nye behandlingstilbudet. Vi benevner alderen A . Ifølge Kreftregisteret var median alder for leverkreft i Norge 71 år mellom 2015-2019. I innspill fra norsk klinisk praksis anslås det at gjennomsnittsalderen for aktuell populasjon (pasienter med inoperabel HCC og som ikke har mottatt tidligere systemisk behandling) er rundt 60 år. Legemiddelverket antar, basert på innspill fra norsk klinisk praksis og omfanget av komorbiditet som karakteriserer pasienter med HCC, at selv om median alder for pasienter med HCC er 71 år, er det rimelig å anta at pasienter som vil bli behandlet i norsk klinisk praksis er noe yngre. Legemiddelverket har derfor akseptert bruk av gjennomsnittsalderen fra studien IMbrave 150 på 63 år i alvorlighetsberegningene.
- 2) Gjennomsnittlig antall forventede gjenværende QALYs (udiskonterte) beregnes for den generelle befolkningen med samme alder som pasientgruppens gjennomsnittsalder. Vi benevner dette $QALYs_A$. Vi har brukt dødelighetsdata for den norske befolkningen fra Statistisk sentralbyrå (2019) i beregning av forventet gjenværende levetid for ulike aldre⁵. Dette er kombinert med aldersspesifikke livskvalitetsdata for en gjennomsnittsbefolkning, for beregning av kvalitetsjustert gjenværende levetid for ulike aldre. I påvente av gode norske data har vi brukt svenske aldersspesifikke livskvalitetsdata for en gjennomsnittsbefolkning, med britiske befolkningsbaserte EQ-5D-verdsettingstariffer, basert på Stavem et al (2018)⁶. Tabell 38 viser forventede gjenværende kvalitetsjusterte leveår fordelt etter alder hos gjennomsnittsbefolkningen og er basert på kildene nevnt over.
- 3) Gjennomsnittlig prognose for den aktuelle norske pasientgruppen beregnes. Prognosen er forventet gjenværende QALYs (udiskonterte) for pasientgruppen med dagens standardbehandling. Vi benevner dette P_A . Prognosen er basert på simulering av behandling med komparator i den helseøkonomiske modellen i denne metodevurderingen.
- 4) Det absolutte prognosetapet (APT) er forskjellen mellom forventet antall gjenværende QALYs for den generelle befolkningen med samme alder (punkt 2) og forventet antall gjenværende QALYs for pasientgruppen med dagens standardbehandling (punkt 3).
- 5) $APT = QALYs_A - P_A$

⁵ SSB. Dødelighetstabeller, 2019 [Available from: <https://www.ssb.no/befolkning/statistikker/dode..>]

⁶ Stavem K, Augestad LA, Kristiansen IS, Rand K. General population norms for the EQ-5D-3 L in Norway: comparison of postal and web surveys. Health and quality of life outcomes. 2018;16(1):204.

Tabell 37: Beregnet alvorlighetsgrad

Alder	A	63
Forventede gjenværende QALYs for gjennomsnittspopulasjon uten sykdommen (udiskontert)	QALY _{SA}	17,7
Forventet gjenværende QALYs med sykdom uten den nye behandlingen (udiskontert) (prognose)	P _A	1,3
Antall mistede QALYs som følge av sykdom (absolutt prognosetap)	APT	16,4

Beregning av alvorlighetsgrad ut i fra dagens behandling tilsier et absolutt prognosetap på ca. 16 QALY.

Forventede gjenværende QALYs i den generelle befolkningen.

Tabell 38 viser hhv. forventede gjenværende QALYs og (helse relaterte) livskvalitetsvekter fordelt på alder for den generelle befolkningen. Forventede gjenværende QALYs er basert på dødelighetsdata for norsk befolkning fra Statistisk sentralbyrå⁷ og de aldersspesifikke livskvalitetsvektene i høyre kolonne. Legemiddelverket har oppdatert livskvalitetsvektene⁸ for den generelle befolkningen med de nylig publiserte normtallene til Stavem et al⁹. Befolkningsutvalget er representativt for hele Norge, og data er av nyere dato enn de tidligere brukte normtallene fra Sverige¹⁰, men antallet respondenter er lavere. De nye livskvalitetsvektene er som tidligere verdsatt med befolkningsbaserte EQ-5D-tariffer (UK)¹¹.

De norske normtallene dekker aldersgruppen fra 19 til 97. Livskvalitetsvektene (verdier i parentes) for aldersgruppene 19-50 år har vi hentet direkte fra Stavem *et al* (19), delt inn i aldersgruppene 19-30

⁷ SSB. Dødelighetstabeller [Available from: <https://www.ssb.no/befolkning/statistikker/dode..>]

⁸ Vi har fulgt samme strategi for beregninger og ekstrapoleringer av de norske normtallene som for de tidligere brukte svenske normtallene.

⁹ Stavem K, Augestad LA, Kristiansen IS, Rand K. General population norms for the EQ-5D-3 L in Norway: comparison of postal and web surveys. *Health and quality of life outcomes*. 2018;16(1):204.

¹⁰ Burstrom K, Johannesson M, Diderichsen F. Swedish population health-related quality of life results using the EQ-5D. *Quality of life research : an international journal of quality of life aspects of treatment, care and rehabilitation*. 2001;10(7):621-35.

Sun S, Irestig R, Burstrom B, Beijer U, Burstrom K. Health-related quality of life (EQ-5D) among homeless persons compared to a general population sample in Stockholm County, 2006. *Scand J Public Health*. 2012; 40(2):115-25.

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

(0,906), 31-40 (0,870), og 41-50 (0,846). Aldersgruppene 51-70^{12f} (0,811) og 71-80 (0,808) er beregnet med vektet snitt¹³ av rådata fra Stavem et al¹⁴. For aldersgruppen over 80 år bruker vi rådata fra Stavem et al, som gir en vekt på 0,730. Et brattere fall i livskvalitet etter fylte 80 år sammenlignet med fall i livskvalitet mellom 50 og 80 år har støtte i funnene i Tromsøundersøkelsen (T7, upublisert) og i helserelaterte livskvalitetsstudier fra Europa¹⁵. Legemiddelverket antar som tidligere en noe høyere livskvalitet i aldersgruppen 0 til 19 år og bruker samme påslaget (0,02) for å beregne denne (0,926).

¹² I Stavem *et al* er livskvalitetsvektene i aldersgruppa 51-60 lavere enn for gruppa 61-70. Tilsvarende svingninger er ikke sett i andre studier, og Legemiddelverket har jevnet ut livskvalitetsvektene ved å lage et vektet snitt for hele gruppa.

¹³ I rådata er livskvalitetsvektene beregnet i 5-årsintervall; snittet er vektet etter andelen respondenter i hver aldersgruppe.

¹⁴ Stavem- personlig kommunikasjon

¹⁵ Janssen MF, Szende A, Cabases J, Ramos-Goni JM, Vilagut G, König HH. Population norms for the EQ-5D-3L: a cross-country analysis of population surveys for 20 countries. *The European journal of health economics: HEPAC : health economics in prevention and care*. 2019;20(2):205-16.

König HH, Heider D, Lehnert T, Riedel-Heller SG, Angermeyer MC, Matschinger H, et al. Health status of the advanced elderly in six European countries: results from a representative survey using EQ-5D and SF-12. *Health and quality of life outcomes*. 2010; 8:143.

Mangen MJ, Bolkenbaas M, Huijts SM, van Werkhoven CH, Bonten MJ, de Wit GA. Quality of life in community-dwelling Dutch elderly measured by EQ-5D-3L. *Health and quality of life outcomes*. 2017;15(1):3.

Tabell 38: Forventede gjenværende QALYs og livskvalitetsvekter i den generelle befolkning

Alder	Forventede gjenværende QALYs	Livskvalitetsvekter	Alder	Forventede gjenværende QALYs	Livskvalitetsvekter	Alder	Forventede gjenværende QALYs	Livskvalitetsvekter
0	70,9	0,926	36	38,8	0,870	72	11,6	0,808
1	70,2	0,926	37	37,9	0,870	73	11,0	0,808
2	69,2	0,926	38	37,1	0,870	74	10,4	0,808
3	68,3	0,926	39	36,2	0,870	75	9,8	0,808
4	67,4	0,926	40	35,4	0,870	76	9,2	0,808
5	66,5	0,926	41	34,6	0,846	77	8,7	0,808
6	65,6	0,926	42	33,7	0,846	78	8,1	0,808
7	64,6	0,926	43	32,9	0,846	79	7,5	0,808
8	63,7	0,926	44	32,1	0,846	80	7,0	0,808
9	62,8	0,926	45	31,3	0,846	81	6,5	0,730
10	61,9	0,926	46	30,5	0,846	82	6,0	0,730
11	61,0	0,926	47	29,7	0,846	83	5,6	0,730
12	60,0	0,926	48	28,9	0,846	84	5,2	0,730
13	59,1	0,926	49	28,1	0,846	85	4,9	0,730
14	58,2	0,926	50	27,3	0,846	86	4,5	0,730
15	57,3	0,926	51	26,5	0,811	87	4,1	0,730
16	56,4	0,926	52	25,7	0,811	88	3,8	0,730
17	55,4	0,926	53	25,0	0,811	89	3,5	0,730
18	54,5	0,926	54	24,2	0,811	90	3,2	0,730
19	53,6	0,906	55	23,5	0,811	91	3,0	0,730
20	52,7	0,906	56	22,7	0,811	92	2,8	0,730
21	51,9	0,906	57	22,0	0,811	93	2,6	0,730
22	51,0	0,906	58	21,2	0,811	94	2,4	0,730
23	50,1	0,906	59	20,5	0,811	95	2,2	0,730
24	49,2	0,906	60	19,8	0,811	96	2,0	0,730
25	48,3	0,906	61	19,1	0,811	97	1,8	0,730
26	47,4	0,906	62	18,3	0,811	98	1,8	0,730
27	46,6	0,906	63	17,7	0,811	99	1,6	0,730
28	45,7	0,906	64	17,0	0,811	100	1,5	0,730
29	44,8	0,906	65	16,3	0,811	101	1,5	0,730
30	43,9	0,906	66	15,6	0,811	102	1,4	0,730
31	43,0	0,870	67	14,9	0,811	103	1,3	0,730
32	42,2	0,870	68	14,2	0,811	104	1,0	0,730
33	41,3	0,870	69	13,6	0,811	105	0,8	0,730
34	40,5	0,870	70	12,9	0,811			
35	39,6	0,870	71	12,3	0,808			

APPENDIKS 2: BUDSJETTBEREGNINGER

A.1 Budsjettkonsekvenser

Budsjettkonsekvensene deles i tre:

- Legemiddelkostnader for spesialisthelsetjenesten
- Andre relaterte kostnader for spesialisthelsetjenesten
- Andre relaterte kostnader i helse- og omsorgstjenesten

Legemiddelverket velger å kun beregne legemiddelkostnader for spesialisthelsetjenesten. Dette fordi Legemiddelverket mener at beregningen av budsjettkonsekvensene av virkningene på andre relaterte kostnader i helse- og omsorgstjenesten og for spesialisthelsetjenesten ikke vil være av stor betydning budsjettmessig.

Ifølge kliniske eksperter Legemiddelverket har vært i kontakt med, blir aktuell pasientpopulasjon stort sett behandlet med sorafenib (Nexavar) i dag. En liten andel (<10 %) blir behandlet med lenvatinib (Lenvima). Legemiddelverket velger derfor en forenkling ved å beregne/presentere budsjettberegningene for dagens SOC basert på kostnadene ved Nexavar behandling.

A.1.2 Estimat av antall pasienter som er aktuelle for behandling

I innlevert dokumentasjon anslås det i budsjettberegningene at det er ca. 300 nye tilfeller av inoperabel levercellekarsinom hvert år (351 nye tilfeller i år 5). Videre anslås det av klinikere Roche har vært i kontakt med at ca. halvparten av de nye tilfellene vil være pasienter som er enten for gamle eller for syke til å være aktuelle for kombinasjonsbehandling med atezolizumab (Tecentriq) og bevacizumab (Avastin). Roche mener også at noen pasienter vil motta TACE eller transplantasjon og dermed ikke er aktuelle for behandling med Tecentriq og Avastin.

Legemiddelverket godtar Roches anslag på totalpopulasjonen siden anslaget reflekterer tidligere økende insidens, befolkningsvekst, og en forventning om at insidensen vil fortsette å øke. Anslaget er også i samsvar med tall fra Kreftregisteret på andelen pasienter som blir diagnostisert med leverkreft, samt Legemiddelverkets anslag i en tidligere metodevurdering (17).

Roche anslår at 67 pasienter vil være aktuell for behandling med kombinasjonen Tecentriq og Avastin i år 5. Anslaget er lavere enn det klinikere som Legemiddelverket konsulterte anslo ved metodevurderingen av Lenvima (25 - 30 % av pasientpopulasjonen) (17). Legemiddelverket velger derfor å beregne budsjettkonsekvensene basert på to scenarier;

- Et scenario basert på Roches anslag om 67 pasienter i år 5.
- Et scenario basert på klinikerinnspill brukt i metodevurderingen av Lenvima [86 pasienter i år 5] (17).

Roche antar at dersom kombinasjonsbehandling med Tecentriq og Avastin blir tatt i bruk, kommer 20 % av pasientpopulasjonen uansett til å få behandling med Nexavar det første året. Legemiddelverket godtar denne antagelsen og bruker den i budsjettberegningen.

Antall pasienter som forventes å bli behandlet med kombinasjonen Tecentriq og Avastin, samt antall pasienter som forventes å bli behandlet med konkurrerende legemidler i de første fem årene basert på

Roches anslag og klinikerinnspill, presenteres i Tabell 39 og Tabell 40. Antall pasienter som er forventet å bli behandlet med kombinasjonen Tecentriq og Avastin og konkurrerende legemidler over den neste femårs-perioden – dersom kombinasjonen med Tecentriq og Avastin tas i bruk (scenario 2). Dette gjelder for situasjonen der kombinasjonen Tecentriq (atezolizumab) og Avastin (bevacizumab) besluttet å tas i bruk. Dersom legemidlet til vurdering ikke blir tatt i bruk, er antall pasienter som anslått i Tabell 41.

Tabell 39. Antall pasienter som er forventet å bli behandlet med kombinasjonen Tecentriq og Avastin og konkurrerende legemidler over den neste femårs-perioden – dersom kombinasjonen med Tecentriq og Avastin tas i bruk (scenario 1).

	År 1	År 2	År 3	År 4	År 5
Tecentriq (atezolizumab) og Avastin (bevacizumab)	46	60	62	65	67
Nexavar (sorafenib)	11	0	0	0	0

Tabell 40. Antall pasienter som er forventet å bli behandlet med kombinasjonen Tecentriq og Avastin og konkurrerende legemidler over den neste femårs-perioden – dersom kombinasjonen med Tecentriq og Avastin tas i bruk (scenario 2)

	År 1	År 2	År 3	År 4	År 5
Tecentriq (atezolizumab) og Avastin (bevacizumab)	61	78	81	83	86
Nexavar (sorafenib)	15	0	0	0	0

Tabell 41. Antall pasienter som er forventet å bli behandlet med kombinasjonen Tecentriq og Avastin og konkurrerende legemidler den neste femårs-perioden – dersom kombinasjonen med Tecentriq og Avastin IKKE tas i bruk (scenario 1).

	År 1	År 2	År 3	År 4	År 5
Tecentriq (atezolizumab) og Avastin (bevacizumab)	0	0	0	0	0
Nexavar (sorafenib)	57	60	62	65	67

Tabell 42. Antall pasienter som er forventet å bli behandlet med kombinasjonen Tecentriq og Avastin og konkurrerende legemidler den neste femårs-perioden – dersom kombinasjonen med Tecentriq og Avastin IKKE tas i bruk (scenario 2)

	År 1	År 2	År 3	År 4	År 5
Tecentriq (atezolizumab) og Avastin (bevacizumab)	0	0	0	0	0
Nexavar (sorafenib)	76	78	81	83	86

A.1.3 Estimert av legemiddelkostnad per pasient

Legemiddelverket velger å hente legemiddelutgifter per pasient per år de første 5 årene fra Legemiddelverkets hovedanalyse for både intervensjonsarmen (Tecentriq pluss Avastin) og komparatorarmen (Nexavar).

Legemiddelutgifter per pasient per år er basert på følgende:

- Forutsetningene som ligger til grunn i Legemiddelverkets hovedanalyse
- Oppdaterte Legemiddelkostnader til dagens gjeldende priser per november 2020 (maks AUP inkl. mva.)
- Stoppregelen for behandling med PDL1, dvs. maksimal behandlingstid på 2 år for kombinasjonsbehandling med Tecentriq og Avastin.

Tabell 43. Legemiddelutgifter per pasient per år – dersom kombinasjonsbehandling med Tecentriq og Avastin blir tatt i bruk (scenario 1).

	År 1	År 2	År 3	År 4	År 5
Tecentriq (atezolizumab) + Avastin (bevacizumab), legemiddelutgift for kohorten som starter behandlingen i år 1	44 572 501	15 164 201	kr 0	kr 0	kr 0
Tecentriq (atezolizumab) + Avastin (bevacizumab), legemiddelutgift for kohorten som starter behandlingen i år 2		58 648 027	19 952 897	kr 0	kr 0
Tecentriq (atezolizumab) + Avastin (bevacizumab), legemiddelutgift for kohorten som starter behandlingen i år 3			60 602 962	20 617 993	kr 0
Tecentriq (atezolizumab) + Avastin (bevacizumab), legemiddelutgift for kohorten som starter behandlingen i år 4				63 535 363	21 615 638
Tecentriq (atezolizumab) + Avastin (bevacizumab), legemiddelutgift for kohorten som starter behandlingen i år 5					65 490 297
Nexavar (sorafenib), legemiddelutgift for kohorten som starter behandlingen i år 1	1 695 556	137 382	11 612	kr 976	kr 82
Nexavar (sorafenib), legemiddelutgift for kohorten som starter behandlingen i år 2		kr 0	kr 0	kr 0	kr 0
Nexavar (sorafenib), legemiddelutgift for kohorten som starter behandlingen i år 3			kr 0	kr 0	kr 0
Nexavar (sorafenib), legemiddelutgift for kohorten som starter behandlingen i år 4				kr 0	kr 0
Nexavar (sorafenib), legemiddelutgift for kohorten som starter behandlingen i år 5					kr 0

Tabell 44. Legemiddelutgifter per pasient per år – dersom kombinasjonsbehandling med Tecentriq og Avastin IKKE blir tatt i bruk (scenario 1).

	År 1	År 2	År 3	År 4	År 5
Tecentriq (atezolizumab) + Avastin (bevacizumab), legemiddelutgift for kohorten som starter behandlingen i år 1	kr 0	kr 0	kr 0	kr 0	kr 0
Tecentriq (atezolizumab) + Avastin (bevacizumab), legemiddelutgift for kohorten som starter behandlingen i år 2		kr 0	kr 0	kr 0	kr 0
Tecentriq (atezolizumab) + Avastin (bevacizumab), legemiddelutgift for kohorten som starter behandlingen i år 3			kr 0	kr 0	kr 0
Tecentriq (atezolizumab) + Avastin (bevacizumab), legemiddelutgift for kohorten som starter behandlingen i år 4				kr 0	kr 0
Tecentriq (atezolizumab) + Avastin (bevacizumab), legemiddelutgift for kohorten som starter behandlingen i år 5					kr 0
Nexavar (sorafenib), legemiddelutgift for kohorten som starter behandlingen i år 1	8 477 781	686 910	58 058	4 882	kr 411
Nexavar (sorafenib), legemiddelutgift for kohorten som starter behandlingen i år 2		8 923 980	723 063	61 114	5 139
Nexavar (sorafenib), legemiddelutgift for kohorten som starter behandlingen i år 3			9 221 446	747 165	63 151
Nexavar (sorafenib), legemiddelutgift for kohorten som starter behandlingen i år 4				9 667 645	783 318
Nexavar (sorafenib), legemiddelutgift for kohorten som starter behandlingen i år 5					9 965 111

Tabell 45. Legemiddelutgifter per pasient per år – dersom kombinasjonsbehandling med Tecentriq og Avastin blir tatt i bruk (scenario 2).

	År 1	År 2	År 3	År 4	År 5
Tecentriq (atezolizumab) + Avastin (bevacizumab), legemiddelutgift for kohorten som starter behandlingen i år 1	59 430 001	20 218 935	kr 0	kr 0	kr 0
Tecentriq (atezolizumab) + Avastin (bevacizumab), legemiddelutgift for kohorten som starter behandlingen i år 2		76 242 436	25 938 766	kr 0	kr 0
Tecentriq (atezolizumab) + Avastin (bevacizumab), legemiddelutgift for kohorten som starter behandlingen i år 3			79 174 837	26 936 410	kr 0

Tecentriq (atezolizumab) + Avastin (bevacizumab), legemiddelutgift for kohorten som starter behandlingen i år 4				81 129 771	27 601 507
Tecentriq (atezolizumab) + Avastin (bevacizumab), legemiddelutgift for kohorten som starter behandlingen i år 5					84 062 173
Nexavar (sorafenib), legemiddelutgift for kohorten som starter behandlingen i år 1	2 260 742	183 176	15 482	kr 1 302	kr 110
Nexavar (sorafenib), legemiddelutgift for kohorten som starter behandlingen i år 2		kr 0	kr 0	kr 0	kr 0
Nexavar (sorafenib), legemiddelutgift for kohorten som starter behandlingen i år 3			kr 0	kr 0	kr 0
Nexavar (sorafenib), legemiddelutgift for kohorten som starter behandlingen i år 4				kr 0	kr 0
Nexavar (sorafenib), legemiddelutgift for kohorten som starter behandlingen i år 5					kr 0

Tabell 46. Legemiddelutgifter per pasient per år – dersom kombinasjonsbehandling med Tecentriq og Avastin IKKE blir tatt i bruk (scenario 2).

	År 1	År 2	År 3	År 4	År 5
Tecentriq (atezolizumab) + Avastin (bevacizumab), legemiddelutgift for kohorten som starter behandlingen i år 1	kr 0	kr 0	kr 0	kr 0	kr 0
Tecentriq (atezolizumab) + Avastin (bevacizumab), legemiddelutgift for kohorten som starter behandlingen i år 2		kr 0	kr 0	kr 0	kr 0
Tecentriq (atezolizumab) + Avastin (bevacizumab), legemiddelutgift for kohorten som starter behandlingen i år 3			kr 0	kr 0	kr 0
Tecentriq (atezolizumab) + Avastin (bevacizumab), legemiddelutgift for kohorten som starter behandlingen i år 4				kr 0	kr 0
Tecentriq (atezolizumab) + Avastin (bevacizumab), legemiddelutgift for kohorten som starter behandlingen i år 5					kr 0
Nexavar (sorafenib), legemiddelutgift for kohorten som starter behandlingen i år 1	11 303 708	915 880	77 411	6 509	548
Nexavar (sorafenib), legemiddelutgift for kohorten som starter behandlingen i år 2		11 601 174	939 982	79 448	6 681

Nexavar (sorafenib), legemiddelutgift for kohorten som starter behandlingen i år 3			12 047 373	976 135	82 504
Nexavar (sorafenib), legemiddelutgift for kohorten som starter behandlingen i år 4				12 344 839	1 000 237
Nexavar (sorafenib), legemiddelutgift for kohorten som starter behandlingen i år 5					12 791 038

A.1.4 Budsjettkonsekvenser legemiddelkostnader for spesialisthelsetjenesten

De estimerte budsjettvirkninger ved innføring av metoden er presentert i tabellene under:

Tabell 47. Forventet budsjettvirkning på spesialisthelsetjenestens legemiddelbudsjett av kombinasjonsbehandling med Tecentriq og Avastin ved aktuell indikasjon (scenario 1).
















	År 1	År 2	År 3	År 4	År 5
Tecentriq (atezolizumab) + Avastin (bevacizumab) blir innført	46 268 057	73 949 611	80 567 470	84 154 333	87 106 017
Tecentriq (atezolizumab) + Avastin (bevacizumab) ikke innført	8 477 781	9 610 890	10 002 567	10 480 806	10 817 130
Budsjettvirkning av anbefaling	37 790 276	64 338 721	70 564 903	73 673 527	76 288 887

Tabell 48. Forventet budsjettvirkning på spesialisthelsetjenestens legemiddelbudsjett av kombinasjonsbehandling med Tecentriq og Avastin ved aktuell indikasjon (scenario 2).
















	År 1	År 2	År 3	År 4	År 5
Tecentriq (atezolizumab) + Avastin (bevacizumab) blir innført	61 690 743	96 644 547	105 129 085	108 067 483	111 663 789
Tecentriq (atezolizumab) + Avastin (bevacizumab) ikke innført	11 303 708	12 517 054	13 064 766	13 406 932	13 881 007
Budsjettvirkning av anbefaling	50 387 035	84 127 493	92 064 319	94 660 552	97 782 782



Når LIS-prisene legges til grunn blir budsjettvirkninger ved innføring av kombinasjonsbehandling med Tecentriq og bevacizumab som følger:

Tabell 49. Forventet budsjettvirkning på spesialisthelsetjenestens legemiddelbudsjett når LIS-prisene legges til grunn av kombinasjonsbehandling med Tecentriq og Avastin ved aktuell indikasjon (scenario 1).

	År 1	År 2	År 3	År 4	År 5
Tecentriq (atezolizumab) + Avastin (bevacizumab) blir innført					
Tecentriq (atezolizumab) + Avastin (bevacizumab) ikke innført					
Budsjettvirkning av anbefaling					

Tabell 50. Forventet budsjettvirkning på spesialisthelsetjenestens legemiddelbudsjett når LIS-prisene legges til grunn av kombinasjonsbehandling med Tecentriq og Avastin ved aktuell indikasjon (scenario 2).

	År 1	År 2	År 3	År 4	År 5
Tecentriq (atezolizumab) + Avastin (bevacizumab) blir innført					
Tecentriq (atezolizumab) + Avastin (bevacizumab) ikke innført					
Budsjettvirkning av anbefaling					

Basert på data og antagelser over har det blitt estimert at å behandle aktuelle pasienter med kombinasjonsbehandling med Tecentriq og Avastin vil ha en total årlig budsjettkonsekvens på mellom 76 millioner og 98 millioner NOK med maks AUP priser inkl. mva. i det femte budsjettåret. Når LIS-prisene legges til grunn i beregningen blir den totale budsjettkonsekvensen på mellom   NOK inkl. mva. i det femte budsjettåret. Budsjettberegningene er usikre og forenklete.

VEDLEGG 1 KOMMENTARER FRA PRODUSENT (ROCHE)

Company response to the assessment of the submitted documentation

First and foremost, we would like to thank Statens Legemiddelverk (SLV) for the good collaboration and dialogue during the evaluation process. The fast and efficient exchange of information between the two parties has led to a better and more efficient method assessment.

The disease in scope is unresectable HCC. Over 90% of all liver cancer cases are represented by HCC, originating from hepatocytes. Chronic liver disease that led to liver cirrhosis can be observed in about 80% of patients with HCC. Overall, hepatocellular carcinoma patients have 5-year survival rates between 3-17%. The multikinase inhibitors sorafenib and lenvatinib are the current standards of care and have shown ORRs of 7% and 19%, respectively assessed by **masked independent imaging review according to RECIST 1.1**. However, the toxicity with these drugs can be challenging for many patients. As a consequence, HCC continues to impose a significant economic burden and substantial morbidity, mortality and impaired quality of life (QoL). As such, Tecentriq in combination with Avastin has been proven to be highly effective in the treatment of HCC.

The assessment of the submitted documentation by SLV follows a logical path and methodology. Despite choosing different extrapolation methods, namely the adoption of the assumption of non-proportional hazards and the individual curve fitting for PFS and OS, Roche generally agrees with these changes. They retain similar assumptions surrounding the estimated efficacy of the treatment with Tecentriq and Avastin in HCC patients as made by Roche.

Roche disagrees, however, on the number of eligible patients of around 100 for Tecentriq and Avastin treatment, as estimated by SLV. The number of patients is based on the following assumptions:

Table 1: Eligible patient numbers, SLV base-case

Parameter	Patient number	Reference
Newly diagnosed patients with HCC	329	Norwegian cancer registry
Half of those patients will be eligible for surgery	171	Expert opinion
40% of those patients are considered Child-Pugh A	70	Expert opinion/ SLV assumption
Child Pugh B patients (43% of the number of Child-Pugh A patients)	30	Expert opinion/ SLV assumption
Total	100	

Two main assumptions made here by SLV do not appear plausible to Roche.

First, 100 eligible patients for Tecentriq and Avastin therapy assumes that all Child-Pugh A classified patients, with no exception, will receive treatment. This is not a realistic expectation when considering clinical practice in any disease area but even moreso in patients with unresectable HCC, where patients are often suffering from comorbidities which may render them unable to receive treatment. Following this, Roche assumes only half of eligible Child-Pugh A patients (35) will be able to receive treatment with Tecentriq and Avastin. This is also in line with our consulted GI - oncologic experts.

Second, SLV assumes that Child-Pugh B patients, for which the treatment with Tecentriq and Avastin is not indicated, may also be treated. While Roche recognizes that this may happen in Norwegian clinical practice, the pivotal phase III trial IMbrave150 offers no evidence of efficacy or side effects in this patient group. Furthermore, the assumption for as many as 30 Child-Pugh B patients to be treated appears not realistic, as they would have relatively more comorbidities and even poorer performance status than Child-Pugh A patients. Therefore, assuming that half of Child-Pugh B patients (15) may be treated is more reasonable.

To conclude, Roche argues that the realistic number of patients eligible for Tecentriq and Avastin treatment in Norwegian clinical practice is closer to 50 (35+15).