

Hurtig metodevurdering

Atezolizumab til behandling av pasienter med urotelialt karsinom som har mottatt kjemoterapi

Vurdering av innsendt dokumentasjon

27-04-2018

Statens legemiddelverk

FORORD

Implementering av 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, Nasjonalt kunnskapssenter for helsetjenesten, Statens legemiddelverk og Helsedirektoratet samarbeider om oppgavene knyttet til etablering og implementering av det nye systemet. 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. 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 kostnader og kostnadseffektivitet.

Legemiddelverket vurderer relativ effekt og merkostnad i forhold til relevant komparator. 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.

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

OPPSUMMERING

Formål

Hurtig metodevurdering av legemiddelet Tecentriq (atezolizumab). Legemiddelverket har vurdert klinisk effekt, sikkerhet og kostnadseffektivitet ved bruk av atezolizumab i henhold til bestilling (ID2016_046 *Hurtig metodevurdering gjennomføres ved Statens legemiddelverk for Atezolizumab til behandling av pasienter med blærekreft som mottatt kjemoterapi, eller som ikke er aktuelle for behandling med cisplatin*) og godkjent preparatomtale. Legemiddelverket har skilt ut den ene delen av indikasjonen. Denne metodevurderingen omhandler første del av indikasjonen *pasienter med blærekreft som har mottatt kjemoterapi*. Den andre delen, *som ikke er aktuelle for behandling med cisplatin*, omtales i appendiks 2.

Bakgrunn

Tecentriq er et legemiddel til behandling av urotelialt karsinom (blærekreft). Den generelle kliniske effekten ved behandling av urotelialt karsinom er dokumentert gjennom utstedelse av markedsføringstillatelse. Om lag 200-225 pasienter er aktuelle for behandling med Tecentriq hvert år i Norge. Legemiddelverkets vurdering tar utgangspunkt i dokumentasjon innsendt av Roche.

Effektdokumentasjon i henhold til norsk klinisk praksis

I norsk klinisk praksis behandles pasienter med urotelialt karsinom i andrelinje hovedsakelig med karboplatin/paklitaxel eller vinflunin. Effekten av Tecentriq er dokumentert gjennom IMvigor211, en randomisert, kontrollert fase III studie som sammenlignet atezolizumab med vinflunin, paklitaxel eller docetaxel. De helseøkonomiske analysene tar utgangspunkt i vinflunin som komparator.

Alvorlighet og helsetap

Alvorlighetsgraden kan påvirke om kostnadene vurderes å stå i rimelig forhold til nytten av behandlingen. Legemiddelverket har beregnet at urotelialt karsinom for denne populasjonen behandlet med vinflunin har et absolutt prognosetap (APT) på ca. 14 QALY.

Kostnadseffektivitet

Legemiddelverket har vurdert om kostnadene ved bruk av atezolizumab står i et rimelig forhold til den nytten behandlingen gir. I analysen Legemiddelverket mener er mest sannsynlig, med dagens legemiddelpriser, er merkostnad for atezolizumab, sammenlignet med vinflunin:

2 millioner NOK per vunnet kvalitetsjusterte leveår (QALY) med dagens legemiddelpriser (maks AUP eks mva)

██████████ NOK per vunnet kvalitetsjusterte leveår (QALY) med en prisrabatt for atezolizumab (LIS AUP eks mva)

1,3 millioner NOK per vunnet leveår med dagens legemiddelpriser (maks AUP eks mva)

Legemiddelverkets totalvurdering

Legemiddelverket mener at ressursbruken står i et rimelig forhold til nytten hensyntatt tilstandens alvorlighet samt usikkerhet i analysen og budsjettvirkningene.

3-SIDERS SAMMENDRAG

Metode

Hurtig metodevurdering av legemiddelet Tecentriq (atezolizumab). Legemiddelverket har vurdert klinisk effekt, sikkerhet og kostnadseffektivitet ved bruk av atezolizumab i henhold til bestilling (ID2016_046 *Hurtig metodevurdering gjennomføres ved Statens legemiddelverk for atezolizumab til behandling av pasienter med blærekreft som mottatt kjemoterapi, eller som ikke er aktuelle for behandling med cisplatin*) og godkjent preparatomtale. Legemiddelverket har skilt ut den ene delen av indikasjonen. Denne metodevurderingen omhandler første del av indikasjonen *pasienter med blærekreft som har mottatt kjemoterapi*. Den andre delen, *som ikke er aktuelle for behandling med cisplatin*, omtales i appendiks 2.

Pasientgrunnlag i Norge

Atezolizumab er godkjent til behandling av urotelialt karsinom hos pasienter som tidligere er behandlet med platinabasert kjemoterapi. Legemiddelverket har estimert at om lag 200-225 pasienter er aktuelle for behandling hvert år i Norge.

Alvorlighet og prognosetap

Alvorlighetsgraden kan påvirke om kostnadene vurderes å stå i rimelig forhold til nytten av behandlingen.

Legemiddelverket har beregnet at urotelialt karsinom har et absolutt prognosetap (APT) på ca. 14 QALY når standardbehandling for pasientgruppen er definert som behandling med vinflunin.

Behandling i norsk klinisk praksis

De nasjonale retningslinjene anbefaler i dag vinflunin 375 mg/m² hver 3. uke som andrelinjes behandling for pasienter med urotelialt karsinom. Dette var eneste godkjente preparatet for disse pasientene (tilbys yngre pasienter med god almenntilstand) ved oppstart av metodevurderingen, og ble lagt til grunn som komparator. Kombinasjonen karboplatin/paklitaksel har også vært brukt. I tillegg ble pembrolizumab og nivolumab nylig behandlet i beslutningsforum og besluttet kan tas

i bruk. Legemiddelverket har ikke endret komparatoren i metodevurderingen på bakgrunn av dette fordi vinflunin ligger til grunn som felles komparator og gjør metodevurderingene sammenlignbare. Dersom komparator ble endret mener Legemiddelverket at dette ikke vill endret utfallet av metodevurderingen, og synes dermed ikke ressursnyttig.

Effektdokumentasjon i henhold til norsk klinisk praksis

Effekten av atezolizumab er dokumentert gjennom en randomisert kontrollert fase III studie mot behandlerens valg av kjemoterapi: vinflunin, paklitaksel eller docetaksel (IMvigor211). I denne studien var median overlevelse 8,6 måneder med atezolizumab og 8,0 måneder med kjemoterapi. Legemiddelverket har etter en vurdering av tilgjengelig dokumentasjon konkludert med at vinflunin kan brukes som eneste komparator i analysen, selv om dette ikke reflekterer andrelinjes behandling av alle pasienter med urotelialt karsinom i Norge. Legemiddelverket har lagt effektdata fra IMvigor211 til grunn for den helseøkonomiske analysen.

Legemiddelverket mener klinisk effekt er godt dokumentert

Sikkerhet

Atezolizumab er generelt godt tolerert. De viktigste bivirkningene av atezolizumab er knyttet til autoimmune reaksjoner som kolitt, pneumonitt, hepatitt, meningoencefalitt, nevropatier og endokrinopatier.

Legemiddelverket mener sikkerhet er godt dokumentert.

Kostnadseffektivitet

Legemiddelverket har vurdert innsendt analyse, og forutsetninger for denne. Forutsetningene Legemiddelverket har lagt til grunn er de samme som i base case analysen til produsent, bortsett fra følgende:

Innført maksimal behandlingstid på 3 år

Tidshorisont er endret fra 20 til 15 år

Parametrisering for PFS er endret fra hel til halvparametrisering, og fra 20% cutoff til 10% cutoff

Parametrisering for TTD er endret fra hel til halvparametrisering

Parametrisering for OS er endret fra helparametrisert gamma til halvparametrisert log logistisk

Nyttevekter knyttet til TTD endret til progresjonsstatus, og sammenslått

Legemiddelpriser er inkludert som LIS AUP eks mva

Legemiddelverket har vurdert om kostnadene ved bruk av atezolizumab står i et rimelig forhold til den nytten behandlingen gir. Resultatene fra analysen Legemiddelverket mener er mest sannsynlig (heretter kalt hovedanalysen) er følgende:

Tabell 1: Resultater fra hovedanalysen (basert på LIS AUP, eks.mva)

	Atezolizumab	Vinflunin	Differanse
Totale kostnader	████████	████████	████████
Totale QALYs	0,92	0,76	0,16
Totale leveår	1,47	1,22	0,25
Merkostnad per vunnet QALY			████████
Merkostnad per vunnet leveår			████████

Tilsvarende blir kostnad per kvalitetsjusterte leveår med Legemiddelverkets hovedanalyse basert på maks AUP (eks.mva) på om lag:

2 millioner NOK per vunnet kvalitetsjustert leveår (QALY).

1,3 millioner NOK per vunnet leveår

Roches base case analyse avviker fra den Legemiddelverket mener er mest sannsynlig. Resultatene i denne analysen er gjengitt i tabellen under.

Tabell 2: Resultater fra firmaets analyse

	Atezolizumab	Vinflunin	Differanse
Totale kostnader	662 870	211 886	450 985
Totale QALYs	0,93	0,58	0,35
Totale leveår	1,53	1	0,54
Merkostnad per vunnet QALY			1 300 923
Merkostnad per vunnet leveår			839 925

Kostnad per kvalitetsjusterte leveår med firmaets analyse basert på maks AUP (eks.mva) på om lag:

1,3 millioner NOK per vunnet kvalitetsjustert leveår (QALY).

840 000 NOK per vunnet leveår

Budsjettkonsekvenser

Legemiddelverket antar at budsjettvirkningen for sykehusene ved å ta i bruk atezolizumab ved behandling av urotelialt karsinom, sammenlignet med vinflunin, vil være om lag [redacted] NOK per år i år fem, når legemiddelprisene er basert på LIS AUP inkl mva. Dersom prisene baseres på maks AUP inkl mva blir budsjettkonsekvensene i år 5 på ca. 102 millioner NOK. Budsjettberegningene er usikre og forenklete.

Legemiddelverkets totalvurdering

Legemiddelverket mener at ressursbruken står i et rimelig forhold til nytten hensyntatt tilstandens alvorlighet samt usikkerhet i analysen og budsjettvirkningene.

INNHALDFORTEGNELSE

FORORD.....	2
OPPSUMMERING	3
3-SIDERS SAMMENDRAG	5
INNHALDFORTEGNELSE	8
LOGG	10
ORDLISTE	11
1 BAKGRUNN.....	12
1.1 PROBLEMSTILLING.....	12
1.2 UROTELIALT KARSINOM	12
1.3 ALVORLIGHETSGRAD OG PROGNOSETAP.....	13
1.4 ANDRELINJES BEHANDLING AV UROTELIALT KARSINOM	14
1.4.1 <i>Behandling med atezolizumab</i>	14
1.4.2 <i>Behandlingsretningslinjer/anbefalinger/norsk klinisk praksis</i>	15
1.4.3 <i>Komparator</i>	15
1.4.4 <i>Behandling med vinflunin</i>	16
2 DOKUMENTASJON FOR Å VISE RELATIV EFFEKT	17
2.1 OVERSIKT OVER RELEVANTE, INNSENDE STUDIER	17
3 PICO.....	21
3.1 PASIENTPOPULASJON	21
3.2 INTERVENSJON	22
3.3 KOMPARATOR	23
3.4 UTFALLSMÅL.....	24
3.4.1 <i>Effekt</i>	24
3.4.2 <i>Bivirkninger</i>	28
3.4.3 <i>Helsenytt/helsetap</i>	29
4 ØKONOMISK ANALYSE	33
4.1 MODELL, METODE OG FORUTSETNINGER	33
4.1.1 <i>Analyseperspektiv</i>	34

4.1.2	<i>Kostnader (input data)</i>	34
4.2	RESULTATER.....	36
4.2.1	<i>Firmaets hovedanalyse</i>	36
4.2.2	<i>Legemiddelverkets analyse</i>	36
4.2.3	<i>Sensitivitets- og scenarioanalyser</i>	37
4.3	LEGEMIDDELVERKETS KONKLUSJON AV KOSTNADSEFFEKTIVITETSKRITERIET	38
5	BUDSJETTKONSEKVENSER.....	39
5.1	ESTIMAT AV ANTALL PASIENTER SOM ER AKTUELLE FOR BEHANDLING	39
5.2	ESTIMAT AV KOSTNADSUTVIKLINGEN	40
5.3	BUDSJETTVIRKNING	40
6	DISKUSJON	42
7	KONKLUSJON.....	45
	REFERANSER.....	46
	APPENDIKS 2 PASIENTER SOM IKKE KAN BEHANDLES MED CISPLATIN (1L).....	48
	APPENDIKS 3: ALVORLIGHETSBEREGNINGER	53
	APPENDIKS 4: KORT OM HELSEØKONOMI OG BEGREPER I RAPPORTEN	57
	VEDLEGG 1 KOMMENTARER FRA PRODUSENT.....	61

LOGG

Bestilling:	ID2016_046 Hurtig metodevurdering gjennomføres ved Statens legemiddelverk for Atezolizumab til behandling av pasienter med blærekreft som mottatt kjemoterapi, eller som ikke er aktuelle for behandling med cisplatin
Forslagstiller:	Roche AS
Legemiddelfirma:	Roche AS
Preparat:	Tecentriq
Virkestoff:	Atezolizumab
Indikasjon:	Tecentriq som monoterapi er indisert til behandling av voksne pasienter med lokalavansert eller metastatisk urotelialt karsinom (UC) etter tidligere platinaholdig kjemoterapi.
ATC-nr:	L01XC32
Prosess	
Dokumentasjon bestilt av Legemiddelverket	13-06-2016
Fullstendig dokumentasjon mottatt hos Legemiddelverket	23-03-2017 28-09-2017
Klinikere kontaktet for første gang	15-09-2017
LIS/HINAS kontaktet for første gang av Legemiddelverket.	12-12-2017
Legemiddelverket bedt om ytterligere dokumentasjon	07-08-2017 18-12-2017 30-01-2018
Ytterligere dokumentasjon mottatt av Legemiddelverket	28-09-2017 21-12-2017 09-04-2018
Rapport ferdigstilt:	27-04-2018
Saksbehandlingstid:	211 dager hvorav 96 dager i påvente av ytterligere opplysninger fra legemiddelfirma.
Saksutredere:	Christina Sivertsen Ingrid Johanne Bettum Anja Schiel
Kliniske eksperter:	Svein Inge Helle Daniel Heinrich
<p>Kliniske eksperter 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.</p>	

ORDLISTE

AE	Adverse event
AIC	Akaike's Information Criterion
APT	Absolutt prognosetap
AUP	Apotekets utsalgspris
BIC	Bayesian Information Criterion
BSC	Best supportive care
DOR	Responsvarighet (duration of response)
ECOG	Eastern Cooperative oncology group
EQ-5D	EuroQol five dimensions questionnaire
ICER	Inkrementell kostnads-effektivitetsratio
ITT	Intention to treat
KM	Kaplan-Meier
LIS	Legemiddelinnkjøpssamarbeidet
NOK	Norske kroner
ORR	Objektiv responsrate
OS	Overall survival (totaloverlevelse)
PD	Progresdiert sykdom (progressive disease)
PD-1	Programmed cell death protein 1
PD-L1	Programmed death-ligand 1
PET-scan	Positron emission tomography-scan
PFS	Progresjonsfri overlevelse
QALE	Quality adjusted life expectancy
QALY	Quality adjusted life years (kvalitetsjusterte leveår)
RPT	Relativt prognosetap
TTD	Time to treatment discontinuation (behandlingstid)

1 BAKGRUNN

1.1 PROBLEMSTILLING

Roche leverte opprinnelig en dokumentasjonspakke basert på IMvigor 210 som er en enarmet fase II studie som inkluderte to pasientkohorter. Kohorte 1 var pasienter med urotelialt karsinom (UC) som ikke var egnet til å bli behandlet med cisplatin i første linje. Kohorte 2 var pasienter med UC med tilbakefall etter behandling med platinabasert kjemoterapi i første linje. Det ble senere levert en ny dokumentasjonspakke for denne pasientgruppen basert på IMvigor 211 som er en randomisert kontrollert fase III studie.

På bakgrunn av betydelige forskjeller i dokumentasjon for klinisk effekt og helseøkonomisk modell, har Legemiddelverket valgt å behandle disse to kohortene separat. Metodevurderingen omhandler kohorte 2, mens kohorte 1 blir omtalt i appendiks 2.

1.2 UROTELIALT KARSINOM

Urotelialt karsinom i blæren (blærekreft) er den hyppigste urologiske kreftform etter prostatakraft, samt den fjerde hyppigste kreftformen hos skandinaviske menn (insidens menn: kvinner er 3:1). Sykdommen forekommer svært sjelden før 45-50 års alder. Gjennomsnittsalder på diagnosetidspunkt er ifølge norske kliniske eksperter rundt 70 år. Majoriteten av pasientene har en svulsttype med svært gode muligheter for helbredelse, men disse pasientene er likevel utsatt for residivrisiko og må som regel kontrolleres på spesialistnivå livet ut. Flere livsstil og miljømessige faktorer er kjent for å disponere for blærekreft, hvorav røyking og yrkeseksponering (visse industrier) er de viktigste (1).

I 2016 ble det registrert 1741 nye tilfeller av kreft i urinblære, urinrør og urinleder i Norge, hvorav de aller fleste tilfellene var lokalisert til blæren. Ved utgangen av 2016 levde 13877 personer i Norge med diagnosen blære-, urinleder eller urinrørskreft (2).

Hos ca. 25 % av pasientene infiltrerer svulstene blærens muskellag (stadium T2-4) og/eller har spredd seg til de regionale lymfeknutene (stadium, N1-3) på diagnosetidspunktet. Dette representerer en langt mer alvorlig sykdom, som selv etter omfattende behandling er den største bidragsyteren til sykdomsgruppens mortalitet (1). I 2015 døde 373 pasienter av kreft i urinblære, urinleder eller urinrør (3).

Norske kliniske eksperter har estimert at ca. 200-225 pasienter årlig er aktuelle for behandling med PD-1/PD-L1 hemmere til behandling av urotelialt karsinom.

1.3 ALVORLIGHETSGRAD OG PROGNOSETAP

Legemiddelverket mener at atezolizumab vil brukes til behandling av blærekreft etter progresjon på platinabasert kjemoterapi, som anses som alvorlig.

Alvorlighetsgraden kan påvirke om kostnadene vurderes å stå i rimelig forhold til nytten av behandlingen.. Legemiddelverket har kvantifisert alvorlighetsgrad ved beregning av absolutt prognosetap. Disse finnes i Appendiks 3: Alvorlighetsberegninger.

Beregning av alvorlighetsgrad ut i fra dagens behandling tilsier et absolutt prognosetap på ca. 14 QALY.

1.4 ANDRELINJES BEHANDLING AV UROTELIALT KASINOM

1.4.1 Behandling med atezolizumab

- Indikasjon

Tecentriq som monoterapi er indisert til behandling av voksne pasienter med lokalavansert eller metastatisk urotelialt karsinom (UC) etter tidligere platinaholdig kjemoterapi eller som ikke anses som egnet for cisplatin.

Det er dokumentasjon i henhold til den delen av indikasjonen som omhandler «behandling av voksne pasienter med lokalavansert eller metastatisk urotelialt karsinom (UC) etter tidligere platinaholdig kjemoterapi» som vurderes i denne metodevurderingen. Den andre delen av indikasjonen blir behandlet i appendiks 2.

Tecentriq som monoterapi er også indisert til behandling av voksne pasienter med lokalavansert eller metastatisk ikke-småcellet lungekreft (NSCLC) etter tidligere kjemoterapi.

- Virkningsmekanisme

Binding av PD-L1 til PD-1 og B7.1-reseptorene på T-celler undertrykker cytotoxisk T-celleaktivitet ved å hemme T-celleproliferasjon og cytokinproduksjon. PD-L1 kan uttrykkes på tumorceller og tumorinfiltrerende immunceller, og kan bidra til hemmingen av antitumor immunrespons i mikromiljøet. Atezolizumab er et Fc-modifisert humanisert immunglobulin G1 (IgG1) monoklonalt antistoff som bindes direkte til PD-L1 og blokkerer interaksjon med PD-1- og B7.1-reseptorene og opphever PD-L1 / PD-1-prosessmediert hemming av immunresponsen, inkludert reaktivering av antitumor immunresponsen.

- Dosering

Atezolizumab er anbefalt administrert som intravenøs infusjon 1200 mg hver tredje uke inntill det ikke lenger har klinisk nytteverdi eller til uhåndterbar toksisitet.

- Bivirkninger

De vanligste bivirkningene var fatigue (35,4 %), nedsatt appetitt (25,5 %), kvalme (22,9 %), dyspné (21,8 %), utslett (18,6 %), diaré (18,6 %), pyreksi (18,3 %), oppkast (15,0 %), artralgi (14,2 %), asteni (13,8 %) og kløe (11,3 %). Majoriteten av bivirkningene var milde til moderate (grad 1 eller 2). Av >2 bivirkninger var dyspné, anemi, fatigue og hyponatremi de vanligste. Det ble også rapportert autoimmune reaksjoner som kolitt, pneumonitt, hepatitt, meningoencefalitt, nevropatier og endokrinopatier.

Det henvises til SPC for Tecentric for ytterligere informasjon (4).

1.4.2 Behandlingsretningslinjer/anbefalinger/norsk klinisk praksis

Helsedirektoratet oppdaterte i 2016 retningslinjene for behandling av blærekreft (1). Sykdommen har høy kurasjonsrate, men har også høy residivfrekvens. Pasienter som ikke kan behandles kurativt på grunn av sykdomsutbredelse, allmenntilstand eller komorbiditet, behandles palliativt med kjemoterapi.

Pasienter som fortsatt har en relativt god funksjonsstatus (ECOG¹ ≤1) etter progresjon under cisplatinbasert kjemoterapi eller residiv innen 6 måneder etter avsluttet cisplatinbasert kjemoterapi, kan være aktuelle for andrelinjes kjemoterapi. Det er sparsomt med dokumentasjon for denne problemstillingen. Per dags dato er vinflunin det eneste godkjente preparatet i andrelinjes behandling og kan tilbys yngre pasienter med god almenntilstand. Kombinasjonen karboplatin/paklitaksel kan være et alternativ.

Med utgangspunkt i fase III studier foreligger det ingen klar anbefaling for andrelinjes behandling.

Europeiske retningslinjer anbefaler også vinflunin som eneste godkjente preparat i andrelinjes behandling (vinflunin er imidlertid ikke godkjent for denne indikasjonen i USA) (5).

Norske kliniske eksperter som Legemiddelverket har vært i kontakt med anvender enten vinflunin (eventuelt i kombinasjon med gemcitabin) eller en kombinasjon av karboplatin og paclitaksel som annenlinjes kjemoterapibehandling. Alternativt benyttes monoterapi av enten paclitaksel eller docetaxel hos enkelte pasienter.

Det antas at både vinflunin og karboplatin/paklitaksel kombinasjonene vil kunne fortrenkes i andrelinjes behandling. Med vekt på at vinflunin er det eneste legemidlet med indikasjon for behandling av blærekreft etter at tidligere platinabasert regime har mislyktes, er vinflunin valgt som hovedkomparator.

Etter at pembrolizumab og nivolumab ble godkjent for bruk til gjeldende indikasjon, er de nå aktuell som komparator. Legemiddelverket har valgt å ikke endre på komparator i sluttprosessen av denne metodevurderingen ettersom dette ville forsinket metodevurderingen betydelig. Det var vinflunin som lå til grunn som komparator i metodevurderingen til pembrolizumab.

1.4.3 Komparator

Basert på avsnittene over mener Legemiddelverket at vinflunin kan benyttes som hovedkomparator for denne metodevurderingen. Roche har også levert analyse med taksaner som komparator.

¹ECOG (The Eastern Cooperative Oncology Group) performance status – en skala som måler funksjonsstatus mellom 0 (normal funksjon) og 5 (død). Nivå 2 vil si at pasienten kan ta vare på seg selv, men er ute av stand til å arbeide og er i aktivitet omtrent halvparten av tiden.

1.4.4 Behandling med vinflunin

- *Indikasjon*

Som monoterapi til behandling av voksne pasienter med avansert eller metastatisk overgangsepitelkarsinom i urinveiene etter at tidligere platinabasert regime har mislyktes. Effekt og sikkerhet av vinflunin hos pasienter med funksjonsstatus ≥ 2 er ikke undersøkt.

- *Virkningsmekanisme*

Vinflunin bindes til tubulin ved eller i nærheten av vinkabindingssetene og hemmer polymerisering til mikrotubuli, som resulterer i hemming av tråddannelse, forstyrrelse av mikrotubulidynamikk, mitotisk arrest og apoptose (6).

- *Dosering*

Anbefalt dose er 320 mg/m² vinflunin som en 20 minutters intravenøs infusjon hver tredje uke. I en fase III studie ble det behandlet til progresjon, uakseptabel toksisitet eller etter pasientens avgjørelse (7). Behandlingslengde i norsk klinisk praksis er ca 3 måneder. Det er i samsvar med med det som rapporteres i andre retrospektive studier på effekt og behandlingserfaringer med vinflunin (8).

- *Bivirkninger*

De vanligste rapporterte bivirkningene var: hematologiske lidelser (nøytropeni, leukopeni, anemi, trombocytopeni), stoffskifte og ernæringsbetingede sykdommer (hyponatremi og redusert appetitt), nevrologiske sykdommer (perifer sensorisk nevropati), gastrointestinale forstyrrelser (obstipasjon, kvalme, oppkast, abdominale smerter, stomatitt, diaré), hud og underhudssykdommer (alopesi), sykdommer i muskler, bindevev og skjelett (myalgi), samt generelle lidelser som asteni/tretthet (fatigue), reaksjoner på injeksjonsstedet og pyreksi.

De hyppigste grad 3-4 bivirkningene var obstipasjon, fatigue, anemi, leukopeni og neutropeni.

Det henvises til SPC for «Javlor» for ytterligere informasjon (6).

2 DOKUMENTASJON FOR Å VISE RELATIV EFFEKT

Roche har sendt inn to dokumentasjonspakker for å dokumentere effekt av atezolizumab i urotelialt karsinom hos pasienter som tidligere er behandlet med platinabasert kjemoterapi. Den første innsendingen var basert på en enarmet fase II studie med tilhørende litteratursøk for modellering av en indirekte sammenligning. Den siste innsendingen var basert på en randomisert, kontrollert fase III studie. Siden sistnevnte er grunnlaget for den helseøkonomiske analysen (kohorte 2) som ligger til grunn for å evaluere kostnadseffektiviteten til atezolizumab, er ikke nevnte litteratursøk gjengitt i denne rapporten. Kohorte 1 er kun omtalt i appendiks 2.

2.1 OVERSIKT OVER RELEVANTE, INNSENDE STUDIER

Legemiddelverket har lagt til grunn IMvigor 211 (en randomisert, kontrollert fase III studie), som relevant for metodevurderingen.

I IMvigor 211 ble effekt og sikkerhet til atezolizumab sammenlignet med kjemoterapi blant voksne pasienter med lokalavansert eller metastatisk urotelialt karsinom, som hadde hatt sykdomsprogresjon under eller etter et platinaholdig regime. Typen kjemoterapi var monoterapi med enten vinflunin, paklitaksel eller docetaksel.

Pasientene måtte oppfylle følgende kriterier for å innkluderes i studien: urotelialt karsinom med progresjon under eller etter behandling med platinabasert kjemoterapi, maksimalt 2 tidligere behandlingslinjer, målbar sykdom per RECIST 1.1, ECOG status 0-1 og en histologi som primært viste overgangsepitelcancer. Prognostiske risikofaktorer inkluderte tid fra tidligere kjemoterapi på < 3 måneder, ECOG funksjonsstatus > 0 og hemoglobin < 10 g/dl. Blant inklusjonskriteriene var tilgang til prøvemateriale som muliggjorde testing av PD-L1 uttrykk. Både PD-L1 negative og –positive pasienter ble inkludert.

Pasienter med følgende tilstander ble ekskludert fra den kliniske studien:

Tidligere autoimmun sykdom, tidligere pneumonitt, aktiv hjernemetastase, HIV, hepatitt B- eller hepatitt C-infeksjon. Pasienter som hadde fått en levende, svekket vaksine innen 28 dager før inklusjon, systemiske immunstimulerende midler innen 4 uker eller systemiske immunsupprimerende legemidler innen 2 uker før inklusjon i studien ble ekskludert fra kliniske studier.

Pasienter med ECOG funksjonsstatus ≥ 2 ved baseline ble ekskludert.

Pasientene i studien ble randomisert på bakgrunn av følgende faktorer: antall risikofaktorer, levermetastaser og PD-L1 status. Pasientene ble også stratifisert til kjemoterapi regimene med enten vinflunin eller taksaner.

PD-L1 uttrykk ble målt i tumorinfiltrerende immunceller og kategorisert etter andel celler som hadde PD-L1 uttrykk: IC0 < 1 %, IC1 ≥ 1 % og < 5 % og IC2/3 ≥ 5 %.

Sammenligninger med henblikk på OS mellom behandlingsarmen og kontrollarmen innen populasjonene IC2/3, IC1/2/3 og ITT («intention-to-treat», dvs. uselekterte pasienter) ble testet ved å bruke en hierarkisk fast-sekvensprosedyre basert på en stratifisert log-rank test med et tosidet nivå på 5 % som følger: trinn 1) IC2/3-populasjonen, trinn 2) IC1/2/3-populasjonen, trinn 3) populasjonen med uselekterte pasienter. OS-resultater for hvert av trinn 2 og 3 kunne formelt testes for statistisk signifikans kun dersom resultatet i det foregående trinnet var statistisk signifikant.

I henhold til den prespesifiserte hierarkiske testrekkefølgen ble IC2/3-populasjonen testet først, med en OS HR på 0,87 (95 % KI: 0,63, 1,21, median OS på 11,1 vs. 10,6 måneder for henholdsvis atezolizumab og kjemoterapi). Den stratifiserte log-rank p-verdien var 0,41 og resultatene er dermed ikke ansett som statistisk signifikante i denne populasjonen. Som følge av dette kunne ingen formelle tester på statistisk signifikans utføres for OS i IC1/2/3-populasjonen eller populasjonen med uselekterte pasienter (ITT, inkludert PD-L1 negative pasienter), og resultatene fra disse analysene blir å anse som utforskende (4).

Tabell 3: Oversikt over relevante, innsendte studier

Studie (akronym, id nr.)	Populasjon	Intervensjon	Sammenlikning/ kontrollarmen	Primære utfallsmål	Sekundære utfallsmål
Powlws 2018 (IMvigor211) (9): NCT02302807	Pasienter med lokalavansert eller metastatisk urotelialt karsinom med progresjon eller tilbakefall etter tidligere platina-basert kjemoterapi	Atezolizomab 1200 mg hver 3 uke n=467	Docetaxel: 75mg/m ² n=53, Paclitaxel: 175mg/m ² n=148 eller Vinflunine: 320mg/m ² n=242 hver 3. uke	Totaloverlevelse (OS), testet hierarkisk i predefinerte subpopulasjoner	Sikkerhet Investigator-assessed (INV) Responstrate (ORR) Progresjonsfri overlevelse (PFS) Responsvirighet (DOR)

Legemiddelverkets vurdering av innsendt klinisk dokumentasjon

Legemiddelverket har vurdert at siden det foreligger en fase III studie, er det heniktsmessig å foreta en metodevurdering basert på resultatene for denne.

IMvigor 211 er av solid størrelse og en randomisert kontrollert fase III studie, noe som øker sikkerheten til effektdataene. Endepunktene i studien er relevante, også for helseøkonomiske analyser. Studien var ikke blindet, det gjør at pasientrapporterte endepunkter blir vanskelige å vurdere. Åpne studier gir også en risiko for skjevheter i vurderinger knyttet til behandlingsstrategi ved progresjon.

I IMvigor211 studien var et av inklusjonskriteriene tilgang til prøvemateriale fra pasienten for biomarkørmåling av PD-L1 uttrykk. Utvelgelse av behandlingspopulasjon basert på målt PD-L1 positive tumorinfiltrerende immunceller er imidlertid ikke tilstrekkelig spesifikt for å predikere respons på atezolizumab ved urotelialt karsinom. Legemiddelverket er enige i anbefalingen som fremkommer fra innsendt dokumentasjon om at PD-L1 uttrykk ikke kan brukes som stratifiseringsfaktor ved behandling med atezolizumab for urotelialt karsinom. Legemiddelverket har derfor ikke evaluert kostnadseffektivitet for subgrupper av pasienter i studien.

Primæranalysen av IMvigor211-studien nådde ikke det primære endepunktet OS i IC2/3 populasjonen. Konklusjonen av studien var derfor at atezolizumab ikke utviste statistisk signifikant overlevelsfordel sammenlignet med kjemoterapi hos pasienter med tidligere behandlet lokalavansert eller metastatisk urotelialt karsinom.

OS analysen fra ITT populasjonen hadde en p-verdi på 0,038 og ville vært regnet som signifikant forskjellig, selv om forskjellene også i denne analysen er små (median OS 8,6 mnd vs 8 mnd, HR 0,85, $p=0,038$).

Legemiddelverket har akseptert vinflunin som komparator i den helseøkonomiske analysen. De rapporterte effektforskjellene i denne subpopulasjonen er også små (median OS 9,2 mnd vs 8,3 mnd, HR 0,97: 95% CI 0,78-1,19).

For relevans av pasientpopulasjon, intervensjon, komparator og utfallsmål for den helseøkonomiske analysen vises det til kapittel 3.

3 PICO²

3.1 PASIENTPOPULASJON

Legemiddelverket har vurdert pasientpopulasjonen i IMvigor211 og den helseøkonomiske modellen og hvor godt denne gjenspeiler forventet pasientpopulasjon i norsk klinisk praksis.

Norsk klinisk praksis

Legemiddelverket har bedt norske klinikere om å definere pasienter som i dag behandles med andrelinjes kjemoterapi for lokalavansert eller metastatisk urotelialt karsinom med progresjon eller tilbakefall etter tidligere platinabasert kjemoterapi.

Median alder for diagnostisert urotelialt karsinom er 69 år for menn og 71 år for kvinner (3). Grunnet faktorer som begrenser bruk av kjemoterapi hos eldre pasienter, estimerer kliniske eksperter at gjennomsnittsalderen for oppstart av andrelinjes kjemoterapibehandling i Norge er rundt 60-65 år.

Innsendt klinisk dokumentasjon (i forhold til klinisk praksis)

Effektdokumentasjonen er hentet fra IMvigor 211. Tabell 4 gir en oppsummering av pasientkarakteristika for pasienter i studien.

Tabell 4 Pasientpopulasjon i IMvigor211

	Atezolizumab n=467	Kjemoterapi n=464
Alder (median)	67	67
Kjønn (andel menn)	76%	78%
ECOG funksjonsstatus		
0	47%	45%
1	53%	55%
Antall som aldri har røyket	30%	26%
Primærtumor i blære/urinleder	71%	75%
Viseral sykdom	77%	77%
Levermetastaser	30%	28%
Hemoglobinkonsentrasjon <10 g/dl	14%	16%

Alle pasientene i studien hadde progresjon på tidligere behandling med platinabasert kjemoterapi. Majoriteten hadde kun gjennomgått førstelinjes behandling, men det var en andel som hadde fått to eller flere tidligere linjer før inklusjon i IMvigor211. Det var også en gruppe (ca 25% i ITT populasjonen) som hadde fått adjuvant eller neoadjuvant behandling med progresjon innen 12 måneder.

² Patients, Intervention, Comparator, Outcome.

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

Pasientpopulasjonen i den helseøkonomiske modellen er basert på pasientene i IMvigor211.

Legemiddelverkets vurdering

Antatt gjennomsnittlig alder i norsk klinisk praksis for pasienter som kan motta andrelinjes kjemoterapi er noe lavere enn inkluderte pasienter i IMvigor 211. Legemiddelverket mener imidlertid at en noe høyere gjennomsnittlig alder vil reflektere norsk klinisk praksis dersom atezolizumab tas i bruk. Dette er fordi en mer gunstig bivirkningsprofil fører til at flere eldre vil egne seg for behandling.

I IMvigor 211 var det et inklusjonskrav med ECOG funksjonsstatus 0-1, i norsk klinisk praksis er det rimelig å anta at pasienter med lavere funksjonsstatus vil kunne få behandling med atezolizumab fordi denne har lavere toksisitet enn kjemoterapi.

Legemiddelverket anser at det er rimelig samsvar mellom pasientenes alder i studie, modell og norsk klinisk praksis

3.2 INTERVENSJON**Norsk klinisk praksis**

Atezolizumab forventes å bli brukt iht. godkjent preparatomtale til behandling av lokalavansert eller metastatisk urotelialt karsinom med progresjon eller tilbakefall etter tidligere platinabasert kjemoterapi. Det forventes at dosering i klinisk praksis vil være i samsvar med preparatomtalen og er fast dose på 1200 mg hver 3. uke inntil det ikke lenger har klinisk nytteverdi (eller til uhåndterbar toksisitet).

Kliniske eksperter Legemiddelverket har vært i kontakt med, antar at samtlige kvalifiserte pasienter vil først behandles i 8 uker før første kontroll for deretter å behandle ytterligere 8 uker for å utelukke eventuell pseudoprogresjon. Deretter vil kun pasienter uten progresjon behandles videre. De fleste pasienter med respons på atezolizumab vil være progresjonsfrie og derfor behandles i over ett år, maksimal behandlingstid er ikke fullstendig klarlagt, men maksimal behandlingstid på to år på andre check point inhibitorer er praksis enkelte steder. Klinikere anser at pasienter med komplett respons kan stoppe behandling tidligere. Pasienter som tidligere har respondert på en check point inhibitor vil kunne rebehandles ved tilbakefall.

Innsendt klinisk dokumentasjon (i forhold til klinisk praksis)

Dosering av atezolizumab i IMvigor211 samsvarer med godkjent dosering på 1200 mg hver 3. uke. Behandlingen ble fortsatt så lenge pasientene hadde klinisk nytteverdi eller til uhåndterbar toksisitet. Det var ikke predefinert en maksimal behandlingstid i studien. Median og gjennomsnittlig behandlingstid i studien var hhv 2,8 og 5,4 måneder. I atezolizumabarmen ble 18 % behandlet i over 1 år.

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

Behandlingstid for atezolizumab estimeres i produsentens hovedanalyse på faktisk behandlingsslengde basert på data for time to treatment discontinuation (TTD). TTD er definert som tid til behandlingsslutt, dvs differansen mellom tidspunktet pasienten fikk sin første og siste dose. Det er ikke definert en maksimal behandlingstid i modellen. Utover studietiden er TTD-kurven parametrisert med funksjonen generalisert gamma (kap 3.4). Dette resulterer i en gjennomsnittlig behandlingsslengde i modellen på 8 mnd.

Legemiddelverkets vurdering

Ved visuell sammenlikning med PFS kurven, ligger TTD litt til høyre for PFS kurven, noe som indikerer at en del pasienter ble behandlet forbi progresjon. Dette er i samsvar med det som kliniske eksperter forventer i norsk klinisk praksis. Legemiddelverket godtar at faktisk behandlingsvarighet modelleres ved hjelp av parametrisering av TTD. Basert på innspill fra enkelte kliniske eksperter kan det være aktuelt å praktisere en maksimal behandlingstid, men det er imidlertid usikkerhet rundt hva som vil bli klinisk praksis.

Legemiddelverket fikk i ettertid tilsendt en ny hovedanalyse fra Roche hvor maksimal behandlingstid kunne modelleres inn. Legemiddelverket mener at det er rimelig å anta en maksimal behandlingstid på lik linje med antagelsene for pembrolizumab i tidligere metodevurdering for UC basert på antatt lik behandlingspraksis. Når 3 års behandlingssmaksimum innføres gir dette en lavere IKER.

3.3 KOMPARATOR

Norsk klinisk praksis

Ifølge de nasjonale retningslinjene foreligger det ingen klar anbefaling for andrelinjes behandling av pasienter med urotelialt karsinom. Per dags dato er vinflunin det eneste godkjente preparatet for denne behandlingslinjen. Kliniske eksperter i Norge bekrefter at vinflunin også benyttes på enkelte norske sykehus. Et annet alternativ er kombinasjonen karboplatin/paklitaksel.

Innsendt klinisk dokumentasjon (i forhold til klinisk praksis)

Pasientene i IMvigor 211 ble behandlet til progresjon eller uakseptabel toksisitet. Behandlingsregime i kontrollarmen var fordelt som følger: vinflunin n=242, paklitaksel n=148 og docetaksel n=53.

Dosering av vinflunin i IMvigor 211 samsvarer med dosering i godkjent preparatomtale på 320mg/m² hver tredje uke. Median og gjennomsnittlig behandlingsslengde i studien var hhv 2,1 og 3, 5 måneder og 5% ble behandlet i over 1 år.

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

Behandlingstid for vinflunin estimeres i hovedanalysen på faktisk behandlingsslengde basert på data for TTD. TTD er definert som tid til behandlingsslutt, dvs differansen mellom tidspunktet pasienten fikk sin

første og siste dose. Utover studietiden er TTD-kurven parametrisert med funksjonen generalisert gamma. Dette resulterer i en gjennomsnittlig behandlingstid i modellen på under 4 mnd.

Legemiddelverkets vurdering

Etter innhenting av salgstall og innspill fra kliniske eksperter, mener Legemiddelverket at kombinasjonen karboplatin/paklitaxel brukes i minst like stor grad som vinflunin. Legemiddelverket vurderer i tråd med retningslinjer, kliniske eksperter og innsendt dokumentasjon at vinflunin er en relevant komparator og har lagt denne til grunn i hovedanalysen.

Visuell sammenlikning av kurve for behandlingsslengde (TTD) og progresjonsfri overlevelse (PFS) tyder på at en andel av pasientene avsluttet behandling før progresjon. Dette er i samsvar med det som kliniske eksperter beskriver fra norsk kliniske praksis.

Dosering og behandlingsslengde i modellen samsvarer med IMvigor 211 og erfaring fra klinisk praksis.

3.4 UTFALLSMÅL

3.4.1 Effekt

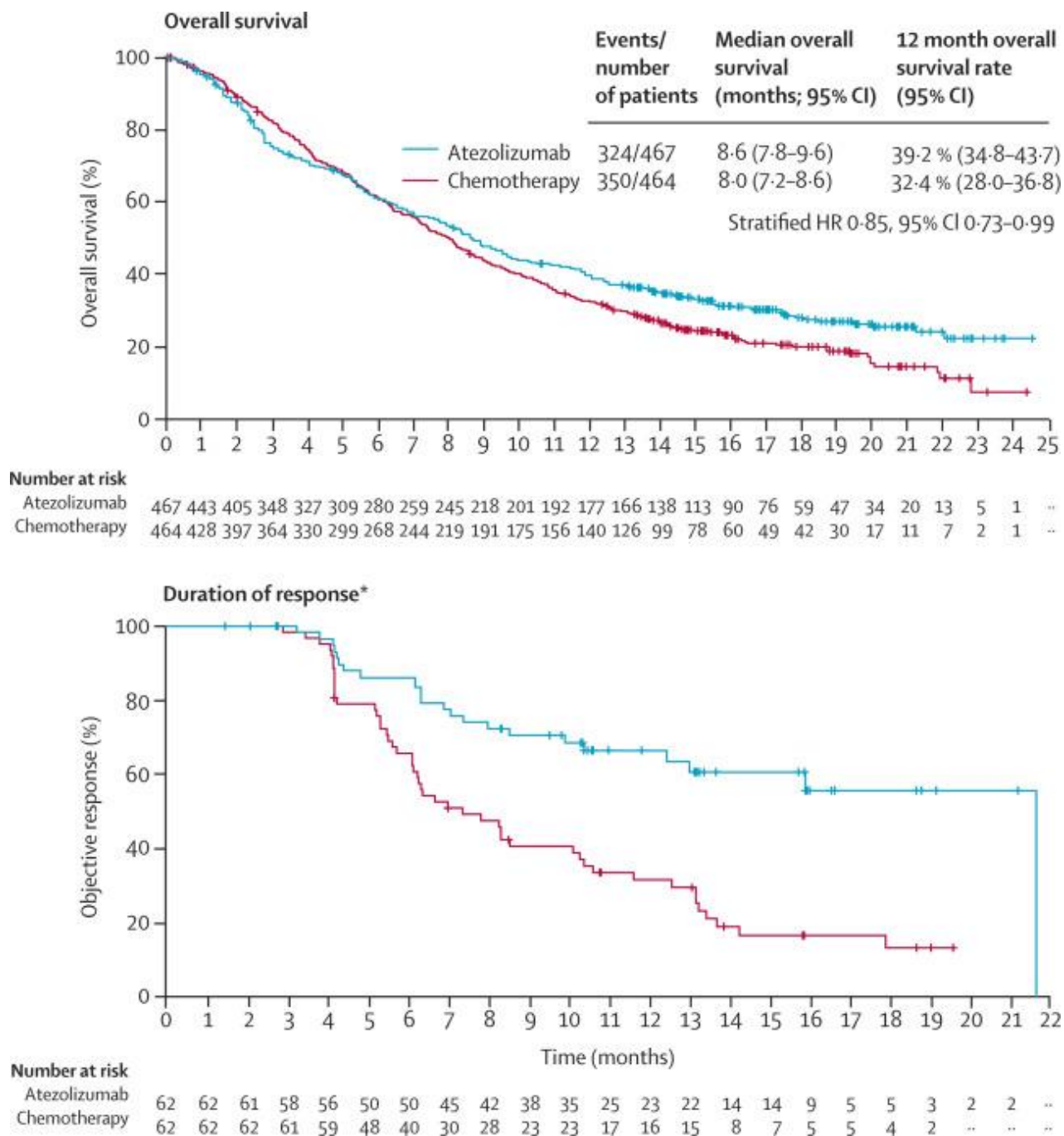
Innsendt klinisk dokumentasjon

Resultatene for ITT populasjonen fra IMvigor211 er oppsummert i Tabell 5.

Tabell 5 Resultater fra totalpopulasjonen (ITT) i IMvigor 211:

	Atezolizumab	Kjemoterapi
Median OS	8,6 mnd (95% CI 7,8-9,6)	8,0 mnd (7,2-8,6)
12 måneders OS	39%	32%
ORR	13% (95% CI 11-17)	13% (95% CI 11-17)
PFS	2,1 mnd (95% CI 2,1-2,2)	4,0 mnd (95% CI 3,4-4,2)
	P=0,038	

Resultatene fra IMvigor 211 viser en beskjeden økning i OS ved behandling med atezolizumab (ca ½ måned lengre median OS) og lengre PFS i kjemoterapiarmen enn i atezolizumabarmen.



Figur 1 OS og DoR i IMvigor211 (9)

Roche har også presentert resultater for responsvarighet (DoR). Responsraten (ORR) var lik i atezolizumabarmen og kjemoterapiarmen (13% i ITT populasjonen i begge armer), men av de pasientene som responderte, varte responsen lengre i atezolizumabgruppen (DoR: 63% versus 21% ved data cutoff, 26 mnd etter inklusjonsstart, median DoR 15,9 vs 8,3).

Innsendt modell.

I IMvigor 211 ble pasientene først stratifisert til enten å motta vinflunin eller taksaner for deretter å bli randomisert til enten studiebehandling (atezolizumab) eller kontroll (vinflunin/taksaner). Dette resulterte i fire ulike rapporterte behandlingsarmer. I tilsendt modell var det opprinnelig en atezolizumabarm basert på ITT populasjonen, en vinfluninarm og en taksanarm. Roche endret atezolizumab armen, etter kommunikasjon med Legemiddelverket, til kun å være den atezolizumabpopulasjonen som var stratifisert til vinfluninbehandling.

I analysen med vinflunin som komparator er effektdata som følger:

	Atezolizumab	Vinflunin
OS (median)	9, 2 mnd (95 CI: 7,9-10,4)	8,3 mnd (95 CI: 6,9-9,6)
HR	0,97 (95 CI: 0,78-1,19)	

Parametrisering

Behandlingsarmene ble parametrisert uavhengig av hverandre for å ta hensyn til avvik fra proporsjonal hasard (PH) som ble testet med log-kumulativ hasard plot. Kurvetilpasninger for PFS, OS og TTD ble testet ved flere ulike parametriske funksjoner; eksponentiell, Weibull, Gompertz, loglogistisk, lognormal og generalisert gamma. Funksjonen med best statistisk tilpasning basert på AIC og visuell kurvevurdering ble valgt.

Parametrisering av OS

Basert på AIC var det log-normal, log logistisk og generalisert gamma, som hadde best tilpasning for henholdsvis atezolizumab og vinflunin. Roche vurderte at Gompertz, eksponensiell og Weibull medførte en overestimering av overlevelse for atezolizumab, men at de resterende funksjonene passet de observerte data godt. Generalisert gamma og eksponensiell funksjon framstod som de beste alternativene for komparatorarmene da Roche mente at log normal og log logistisk medførte en overestimering, og at Gompertz og Weibull var en underestimering. Roche valgte å parametrisere begge OS-armene med generalisert gamma.

Parametrisering av PFS

Basert på AIC var det generalisert gamma, log logistisk og log-normal som hadde best tilpasning for henholdsvis atezolizumab, vinflunin og taksaner. Visuell vurdering av kurvene viste at atezolizumab armen hadde dårligst tilpasning til KM kurven sammenlignet med komparator. Roche vurderte at ulik parametrisering mellom armene ikke var passende og valgte generalisert gamma for begge armene.

Parametrisering av TTD

Basert på AIC var det log-logistisk og generalisert gamma som hadde best tilpasning for henholdsvis atezolizumab og komparator. Basert på visuell inspeksjon mente Roche at log logistisk og lognormal var lite passende til begge armer fordi de overestimerer andelen på behandling under og etter

studieperioden. Generalisert gamma ble valgt for begge armene fordi den passet de observerte data godt og gav plausible haler.

Legemiddelverkets vurdering

Legemiddelverket anser OS, PFS og TTD som relevante endepunkter for å vurdere kostnadseffektivitet knyttet til behandling av urotelialt karsinom. Resultatene viser små effektforskjeller mellom atezolizumab og kjemoterapi og det er usikkert hvor klinisk relevant den observerte effekten er. OS er ikke statistisk signifikant forskjellig, og PFS i atezolizumabarmen er dårligere enn i kjemoterapiarmen. Det er imidlertid ikke uvanlig at man ser en forsinket respons på immunterapi og at mange progredierer eller dør i mellomtiden. Samtidig er det også vanlig å se at de pasientene som får respons oppnår langvarig respons, hvilket også reflekteres i observert responsvarighet i atezolizumabarmen. Responsraten i behandlingsarmen og kontrollarmen var like, men pasientene som ble behandlet med atezolizumab hadde en lengre responsvarighet. Ved data cut off var DoR 63% i atezolizumabarmen og 21% i kontrollarmen. Det vil si at kostnadseffektiviteten av atezolizumab drives av en forlenget respons ved atezolizumabbehandling hos noen svært få pasienter i forhold til om de var behandlet med kjemoterapi (ca 5/100).

OS

Legemiddelverket mener at valget av generalisert gamma for alle armene ikke framstår som det mest plausible sammenlignet med log logistisk/log normal. Log logistisk har god tilpasing til data gitt AIC og har også bedre visuell tilpasning for begge behandlingsarmene. Log logistisk gir en mer klinisk plausibel hale, under den antagelse at det forventes at en andel av pasientene som har respondert oppnår langtidsoverlevelse i atezolizumabarmen. Basert på effektdata fra IMvigor211 studien, og i henhold til retningslinjene har Legemiddelverket valgt lik parametrisering for begge behandlingsarmene. Dette kan imidlertid ha ført til en overestimering av andel langtidsoverlevende i vinfluninarmen.

Ettersom dataene er modne og vurderes å peke på forventet overlevelse også i klinisk praksis, mener Legemiddelverket at det er passende å bruke Kaplan Meier kurven så langt det lar seg gjøre. Legemiddelverket har endret overlevelseskurvene til Kaplan Meier plot med log logistisk hale. Dette bidrar til mindre usikkerhet i ekstrapoleringsperioden.

Legemiddelverket har undersøkt et scenario med parametrisering av weibull i begge armene som representerer en mer konservativ antagelse om langtidsoverlevelse for begge armer. Dette er omtalt i kapittel 4.2.3.

PFS

I likhet med parametrisering av overlevelsesdata mener Legemiddelverket at det er passende å anvende Kaplan Meier kurven direkte med en parametrisert hale. Legemiddelverket godtar valg av generalisert gamma, men har justert punktet hvor parametriseringen begynner til det er 10% av pasientene som enda er progresjonsfri og hensyntar da at atezolizumabarmen krysser vinfluninarmen ved 20%.

TTD

Legemiddelverket har godtatt parametrisering med generalisert gamma, men har endret fra helparametrisering til kaplan meier plot med parametrisert hale.

3.4.2 Bivirkninger

Bivirkningene til PD-L1 hemmere tilsvarer det som er rapportert for PD-1 hemmere (10).

Innsendt klinisk dokumentasjon

Bivirkningsprofilen for atezolizumab er hentet fra IMvigor211.

Legemiddelrelaterte bivirkninger i $\geq 10\%$ i en eller flere behandlingsgrupper i ITT populasjonen:

	ATEZOLIZUMAB GROUP (N=459)	CHEMOTHERAPY GROUP (N=443)
ALL	319 (69%)	395 (89%)
FATIGUE	71 (15%)	116 (26%)
PRURITUS	55 (12%)	14 (3%)
ASTHENIA	51 (11%)	79 (18%)
DECREASED APPETITE	56 (12%)	81 (18%)
DIARRHOEA	50 (11%)	66 (15%)
NAUSEA	46 (10%)	117 (26%)
ANAEMIA	25 (5%)	84 (19%)
CONSTIPATION	29 (6%)	145 (33%)
VOMITING	16 (3%)	62 (14%)
MYALGIA	13 (3%)	48 (11%)
NEUTROPENIA	3 (1%)	64 (14%)
MUCOSAL INFLAMMATION	15 (3%)	44 (10%)
PERIPHERAL NEUROPATHY	3 (1%)	50 (11%)
ALOPECIA	0	120 (27%)
DECREASED NEUTROPHIL COUNT	0	28 (6%)
FEBRILE NEUTROPENIA	1 (<1%)	25 (6%)

Legemiddelrelaterte bivirkninger, grad 3-4 i ITT populasjonen:

	ATEZOLIZUMAB GROUP (N=459)	CHEMOTHERAPY GROUP (N=443)
FATIGUE	7 (2%)	18 (4%)
ANAEMIA	9 (2%)	21 (5%)
NEUTROPAENIA	2 (<1%)	49 (11%)
PERIPHERAL NEUROPATHY	1 (<1%)	8 (2%)
ASTHENIA	8 (2%)	18 (4%)
NEUTROPHIL COUNT DECREASED	0	26 (6%)
FEBRILE NEUTROPENIA	1 (<1%)	25 (6%)
CONSTIPATION	0	20 (5%)
PERIPHERAL SENSORY NEUROPATHY	0	6 (1%)
ILEUS	0	4 (1%)
WHITE BLOOD CELL COUNT DECREASED	0	11 (2%)

I ITT populasjonen var det 3% av pasientene i atezolizumabarmen og 14% i kontrollarmen som avsluttet behandling på grunn av behandlingsrelaterte bivirkninger. Det ble registrert 4 (1%) dødsfall relatert til behandling med atezolizumab og 9 (2%) relatert til behandling med kjemoterapi. I atezolizumab armen ble det rapportert immunrelaterte bivirkninger som kolitt, pneumonitt, hepatitt, meningoencefalitt, nevropatier og endokrinopatier.

Innsendt modell

Det er i modellen inkludert kostnader for bivirkninger av grad 3 og 4 i IMvigor211. Nyttetap er antatt å være fanget opp av behandlingsspesifikke EQ-5D data fra studien.

Legemiddelverkets vurdering

Det er ikke inkludert en mulighet for å kunne beregne inn nyttetap direkte i modellen. Vanligvis har dette ikke vesentlig betydning i standard kreftmodeller. Imidlertid har Legemiddelverket innvendinger mot metoden Roche har anvendt for å inkludere nyttevekter på (omtales under) og derfor hadde det vært fordelaktig med større fleksibilitet i modellen på dette punktet.

3.4.3 Helsenytt/helsetap

Innsendt dokumentasjon

Helserelatert livskvalitet ble målt direkte i IMvigor 211 ved det sykdomsspesifikke EORTC QLQ-C30 og det generiske instrumentet EQ-5D (3L). Spørreskjemaene ble utgitt ved dag en i første og resterende sykluser og ved behandlingssluttvisitten som var satt til å være innen 30 dager etter siste dosering. Innsamling med EQ-5D ble også samlet inn ved uke 6, 12 og 24 etter CT/MRI hvor sykdomsprogresjon ble vurdert. EQ-5D ble også samlet inn post progresjon med telefonintervju.

Resultatene fra EORTC-30 viser at på delen global helsestatus følger kurvene mellom armene hverandre og atezolizumab har en dårligere profil fram til den så vidt krysser kjemoterapiarmen ved rundt 7 mnd. På fysisk funksjon følger kurvene hverandre inntil en separasjon ved ca 5 mnd til fordel for atezolizumab. På delen som skal måle fatigue kan man se et bratt fall fra start til ca 2 mnd i begge armene og deretter en liten separasjon av kurvene til fordel for atezolizumab.

Innsendt modell

Nyttedata samlet inn i IMvigor 211 ble verdsatt med UK-tariff. Det er brukt behandlingsspesifikke nyttevekter knyttet opp til TTD-kurven. Roche begrunner denne metoden som mer passende enn standard pre/post progresjon som grunnlag for nyttevektene fordi pasientene som ble behandlet med atezolizumab kunne behandles lenger enn til progresjon etter studieprotokoll.

Legemiddelverket etterspurte utdypende dokumentasjon for å anvende en slik tilnærming. Roche argumenterer for denne tilnærmingen med at for pasienter på immunterapi oppstår reduksjonen i HRQoL gjerne ved behandlingsslutt fremfor ved sykdomsprogresjon og viser til noen upubliserte kurver fra OAK-studien med lungekreftpasienter (11).

Tabell 6 Nyttevekter knyttet til behandlingsstatus i hovedanalysen

Stadie	Nyttevekt
På behandling: Atezolizumab	0,684
På behandling: Vinflunin	0,657
På behandling: Taksaner	0,660
Av behandling	0,547

Roche har også lagt ved behandlingsspesifikke nyttevekter knyttet til helsetilstandene progresjonsfri overlevelse og post progresjon fra IMvigor211. Disse er vist i tabellen under.

Tabell 7 Behandlingsspesifikke nyttevekter knyttet til helsetilstand

Helsetilstand	Nyttevekt
PFS: Atezolizumab	0,618
PFS: Vinflunin	0,633
PFS: Taksaner	0,648
Progrediert	0,525

Legemiddelverket etterspurte utdypende opplysninger omkring utførelsen av innsamlet helsereelatert livskvalitet og mulige forklaringer på hvorfor behandlingsspesifikk nyttevekt for atezolizumab i PFS er lavere enn vinflunin. Roche leverte flere alternativer til nyttevekter, mest relevant var en sammenslåing av nyttevekter basert på progresjonsstatus.

Tabell 8 sammenslåtte nyttevekter knyttet til progresjonsstatus

Helsetilstand	Nyttevekt
PFS	0,675
Progrediert	0,583

Legemiddelverkets vurdering

Legemiddelverket mener det er en styrke at det er innhentet livskvalitetsdata i studien. Det kunne vært gjort et litteratursøk for å undersøke i hvilken grad livskvalitetsdata fra studien sammenfaller med data fra andre kilder, eller forklaringer på hvorfor de ikke sammenfaller med andre kilder eller tilnæringsmetoder.

Vi vet ikke om statusen å være på behandling i seg selv er en bedre proxy for opplevd helsereelatert livskvalitet enn før og etter progresjon. Tilnærmingen innebærer at man har prinsipielt bedre livskvalitet som resultat av å stå på en behandling og at å avslutte en behandling utløser et automatisk tap av livskvalitet. Denne antagelsen vil være avhengig av årsaken til at en pasient avslutter behandling, men dette tar ikke modellen hensyn til. Eksempelvis dersom pasienten opplever bivirkninger kan det være like sannsynlig at livskvaliteten av behandling er bedre enn på behandling. En beslutning om å fortsette behandling etter progresjon har ikke nødvendigvis en dokumentert høyere nytte.

TTD armen er lengre enn PFS armen for atezolizumab i IMvigor 211 og nyttevektene for atezolizumab er høyere enn for vinflunin. Vurderingen av å gi ekstra behandling utover progresjon kan bli tillagt stor vekt i beregning av nyttevektene. Det åpnes opp for i studiedesignet at atezolizumab skal modellere en høyere nytte enn vinflunin både i tid og i nyttevektsstørrelse. Denne muligheten kombinert med at IMvigor211 var ublindert kan ha hatt en direkte påvirkning til både legene og pasientenes forventninger til behandlingen og beslutning om behandlingens lengde. Dette argumentet kan understøttes av kurvene tilsendt fra OAK-studien. Roche mener at kurvene viser at livskvalitet følger tid på behandling istedenfor progresjon basert på at livskvaliteten i atezolizumab opprettholdes etter progresjon, mens den går ned i kjemoterapiarmen. Når livskvaliteten måles basert på tid til behandlingsslutt er det et tydelig tap ved behandlingsslutt for begge armene, før den så ser ut til å øke igjen, for begge armene. Legemiddelverket mener dette tilsier at dersom en TTD tilnærming skal kunne anvendes må det være et felles prinsipp for begge armer, da figuren kan tyde på at tap av livskvalitet skjer ved en endring i status quo, uansett hvilken endring det er.

TTD tilnærmingen kan ha ført til en annen måte å fange opp bivirkninger og nyttetap sammenlignet med tradisjonell tilnærming. Dersom bivirkningene inntreffer tidlig, men går over raskere i forløpet sammenlignet med vinflunin, kan målingene gjort etter progresjon i atezolizumabarmen i studien bli mer fordelaktig og påvirke den totale nyttevekten positivt når nyttevektene er knyttet til TTD. Det samme kan påvirke negativt for komparatorarmen.

Med TTD-tilnærmingen i studiedesignet til IMvigor211 risikerer vi at nyttevektene er overestimert i intervensjonsarmen, og underestimert i komparatorarmen.

Legemiddelverket mener at det ikke foreligger et godt nok grunnlag for å knytte nyttevektene til TTD i denne omgang og tar hensyn til tidligere og samtidige sammenlignbare metodevurderinger til samme indikasjon, og mener det bør være en konsistens imellom disse. Vi har derfor ikke godtatt å knytte nyttevektene opp mot TTD kurven i denne metodevurderingen, men presenterer det som en scenarioanalyse.

De behandlingsspesifikke nyttevektene knyttet opp til progresjonsstatus har lavere nyttevekt enn vinflunin i progresjonsfri tilstand. Legemiddelverket henviser til en generell forventning om en høyere nyttevekt for atezolizumab gitt at immunterapi vanligvis har en bedre bivirkningsprofil enn kjemoterapi og at åpent studiedesign kan påvirke opplevd livskvalitet. Legemiddelverket etterspurte mer informasjon om de innsamlede nyttevektene og mulige forklaringer for nyttevektene blant annet med tanke på registrerte bivirkninger. Dette ble ikke tilstrekkelig belyst. Dersom årsaken til denne forskjellen er studiedesign heller enn faktisk livskvalitet blir resultatet mindre sammenlignbart med andre relevante metodevurderinger. Det er i Legemiddelverkets retningslinjer beskrevet at behandlingsspesifikke nyttevekter for samme tilstand må begrunnes og være godt dokumentert med en klinisk forklaring. Legemiddelverket savner

utdypende informasjon om dette i innlevert dokumentasjon og vurderer nyttevektene som usikre spesielt i lys av et åpent studiedesign.

Legemiddelverket fikk tilsendt av Roche sammenslåtte nyttevekter basert på progresjonsstatus som et nytt alternativ. Ulempen med dette settet nyttevekter er at det ikke er inkludert egne nyttetap knyttet til bivirkninger i modellen, slik at denne inputen forsvinner fra modelleringen. Imidlertid har nyttetap, slik det har vært modellert i tidligere saker med immunterapi, som regel hatt liten betydning for resultatet. Konsekvensen av å endre nyttevektene til felles nyttevekter mellom behandlingsarmene er en lavere IKER ettersom de behandlingsspesifikke nyttevektene for atezolizumab var dårligere enn for vinflunin.

Legemiddelverket har valgt i denne metodevurderingen å anvende sammenslått nyttevekter i hovedanalysen, selv om det er flere svakheter også med denne tilnærmingen i dette tilfellet. Alternative nyttevekter vil bli belyst i sensitivitetsanalyser.

4 ØKONOMISK ANALYSE

I den helseøkonomiske analysen sammenlignes atezolizumab med vinflunin som hovedanalyse. Roche har i tillegg levert en analyse med taksaner (docetaxsel og paklitaxsel) som komparator.

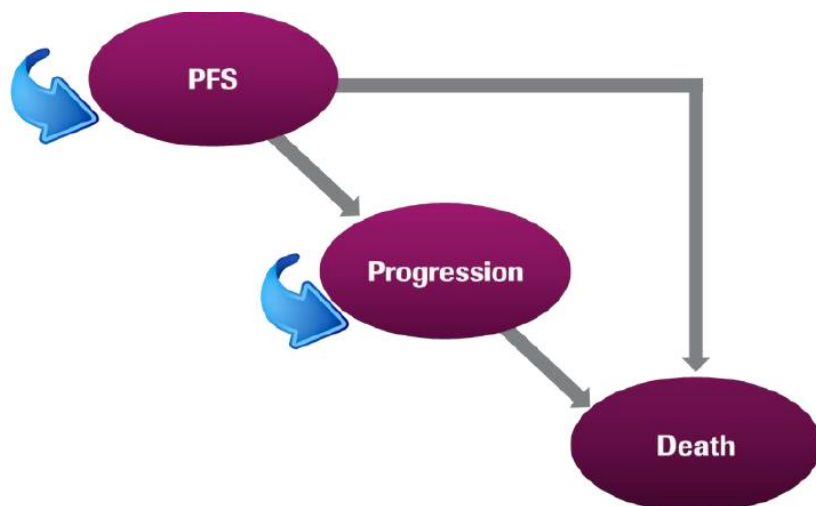
4.1 MODELL, METODE OG FORUTSETNINGER

Modellbeskrivelse

Roche har sendt inn en arealet under kurven-modell (partitioned survival model) med tre helsetilstander. De tre mulige tilstandene er progresjonsfri, progresjon og død. Det er overlevelseskurver som definerer andelen pasienter som befinner seg i tilstandene til enhver tid (se **Feil! Fant ikke referanseilden.**). Data for effekt, helserelatert livskvalitet og sikkerhet er basert på IMvigor211. I modellen starter pasientene i tilstanden progresjonsfri og kan over tid enten bli værende, de kan få progresjon eller de kan dø.

Andelen pasienter som er progresjonsfrie og som er døde angis direkte av overlevelseskurvene for PFS og OS, mens andelen i progrediert tilstand er differansen mellom de to. Det er også estimert overlevelseskurver for tid til behandlingsslutt (TTD).

Modellen har en syklus-lengde på én uke, og for hver syklus summeres kostnader og helserelatert livskvalitet på bakgrunn av andel pasienter i hver tilstand, hendelser og behandling de får. Det er gjort half-cycle correction i hovedanalysen.



Figur 2 Modellsjisse

Legemiddelverkets vurdering

Modellen som er utviklet er godt kjent fra litteraturen og er en vanlig tilnærming for denne typen behandling. Mange søknader Legemiddelverket behandler benytter denne typen analyse. Arealet under kurven-modeller (og Markov-modeller) er hensiktsmessige i analyser der det ikke er avgjørende å ha kontroll på detaljerte forløp for hver eneste pasient som simuleres. Modellen er godt beskrevet i

søknaden, og implementeringen av modellen i Excel er oversiktlig, og viktige forutsetninger er relativt enkle å endre.

Legemiddelverket har godtatt den innsendte modellen.

4.1.1 Analyseperspektiv

Hovedanalysen er gjort i et utvidet helsetjenesteperspektiv uten indirekte kostnader. Både helsegevinster og kostnader er diskontert med en rate på 4 %. Roche har valgt en tidshorisont på 20 år. Dette begrunnes med at færre enn 5% er enda i live i modellen.

Legemiddelverkets vurdering

Legemiddelverket mener valg av perspektiv og diskonteringsrate er i henhold til retningslinjer for dokumentasjonsgrunnlag for hurtig metodevurdering av legemidler (12).

Tidshorisonten bør være så lang at alle forskjeller mellom studie legemiddel og komparator fanges opp, og dersom legemidlene påvirker overlevelsen så skal i utgangspunktet et livstidsperspektiv brukes. Pasienter som behandles for urotelialt karsinom har dårlig prognose, og i modellen er kun 40% av pasientene i live etter ett år.

Legemiddelverket har endret tidshorisonten til 15 år i samsvar med tilsvarende metodevurderinger på urotelialt karsinom.

4.1.2 Kostnader (input data)

Direkte kostnader

Innsendt dokumentasjon

Legemiddelkostnader

Legemiddelkostnaden for atezolizumab er lagt inn som en rabattert, men ikke som den gjeldende LIS-pris. Vinflunin er lagt inn i modellen med maks AUP ekskludert mva. Dosering er basert på gjennomsnittspasienten i modellen, og det er ikke antatt vial sharing.

Administrasjonskostnader

Det er inkludert ulike administrasjonskostnader for atezolizumab og komparatorerne basert på forventet infusjonstid. Kostnaden for å administrere atezolizumab er ulikt mellom den første syklusen, og de resterende syklusene. Kostnaden for en time med infusjon er basert på sykepleiers årslønn og er på NOK 351,79.

Tabell 9 Administrasjonskostnader (NOK)

	Infusjonstimer	Kostnad per infusjon	IV forberedelse	Materialer	Total administrasjonskostnader
Atezolizumab	1,5	528	533	139	1200
Atezolizumab	1	352	533	139	1024
Vinflunin	0,83	293	533	139	965

Helsetilstandskostnader

Det er inkludert ukentlige kostnader i progresjonsfri og progrediert tilstand som vist i tabellene under. Ressursbruken er estimert av intern kliniker i Roche, og validert av norsk ekstern kliniker.

Tabell 10 Ukentlig kostnad i progresjonsfri tilstand (NOK)

Ressursbruk	Anntall per år	Enhestkostnad	Årlig kostnad	Ukentlig kostnad
Klinisk konsultasjon	12	1881	22574	433
Blod prøve	12	122	1464	28
CT-scan	4	1472	5888	113
MR	1	2542	2542	49
Bein scintigrafi	1	2734	2734	52
Fastlege	6	304	1824	35
Reisekostnader sykehus	12	477	5724	110
Reisekostnader fastlege	6	117	702	13
Total kostnad				833

Tabell 11 Ukentlig kostnad i progrediert tilstand (NOK)

Ressursbruk	Anntall per år	Enhestkostnad	Årlig kostnad	Ukentlig kostnad
Klinisk konsultasjon	6	1881	11287	216
Blodprøve	6	122	732	14
CT-scan	2	1472	2944	56
MR	0,5	2542	1271	24
Bein scinigrafi	0,5	2734	1367	26
Fastlege	03	304	912	17
Kirurgi*	0,36	144 633	52068	999
Radioterapi**	0,2	26 293	5259	101
Reisekostnad sykehus	6	477	2862	55
Reisekostnad fastlege	3	117	351	7
Total kostnad				1 516

*NOKC malignat melanoma (Pike, et al 2015), **NOKS Prostate (Sæterdal, et al, 2016).

Etterfølgende behandlingkostnader

Det er ikke inkludert kostnader til etterfølgende behandling i modellen.

Bivirkningskostnader

Det er inkludert kostnader knyttet til bivirkninger av grad 3 og 4 basert på DRG fra ISF 2017. Kostnaden er inkludert som en ukentlig kostnad så lenge pasienten står på behandling. Bivirkningskostnadene utgjør 1119 NOK i atezolizumabarmen og 2778 NOK i vinfluninarmen.

Legemiddelverkets vurdering

Legemiddelverket belyser usikkerheten i legemiddelpris ved å presentere resultatene både med maks AUP og LIS AUP samt med en pris-IKER kurve.

Legemiddelverket er enige i at etterfølgende behandling ikke skal inkluderes så lenge det ikke er knyttet etterfølgende effekt for behandlingen.

Legemiddelverket mener Roche har begrunnet sitt estimat for kostnader for progresjonsfri og progrediert tilstand tilstrekkelig. Enhetskostnadene er rimelige, og ressursbruken er i hovedsak basert på anslag fra kliniske eksperter. Legemiddelverket mener dette er en rimelig metode for å estimere kostnader når det ikke finnes gode relevante norske kostnadsstudier. Det er ikke inkludert kostnader forbundet med livets slutfase, men disse er vanligvis ikke vesentlig utslagsgivende i tilsvarende modeller.

4.2 RESULTATER

4.2.1 Firmaets hovedanalyse

Roche har sendt inn en base case basert på en tilbudt AUP som er lavere enn maksimal AUP. Legemiddelverket presenterer imidlertid her Roches analyse basert på maksimal AUP.

Tabell 12: Kostnad per vunne kvalitetsjusterte leveår (QALY) og vunne leveår basert på maks AUP (eks.mva).

	Atezolizumab	Vinflunin	Differanse
Totale kostnader	662 870	211 886	450 985
Totale QALYs	0,93	0,58	0,35
Totale leveår	1,53	1	0,54
Merkostnad per vunnet QALY			1 300 923
Merkostnad per vunnet leveår			839 925

4.2.2 Legemiddelverkets analyse

Basert på Legemiddelverkets kritiske vurderinger i kapitlene over har Legemiddelverket gjort en egen hovedanalyse. Forutsetningene er som i søker/produsentens analyse bortsett fra følgende:

Endring i forutsetning NY	IKER
Innført maksimal behandlingstid på 3 år	1 259 010
Tidshorisont er endret fra 20 til 15 år	1 303 769
Parametrisering for PFS er endret fra hel til halvparametrisering, og fra 20% cutoff til 10% cutoff	1 296 849
Parametrisering for TTD er endret fra hel til halvparametrisering	1 199 193
Parametrisering for OS er endret fra helparametrisert gamma til halvparametrisert log logistisk	1 795 709
Nyttevekter knyttet til TTD endret til progresjonsstatus, og sammenslått	1 991 681
Legemiddelpriser er inkludert som LIS AUP eks. mva	

Resultater Legemiddelverkets analyse:

Tabell 13 Kostnad per kvalitetsjusterte leveår basert på LIS AUP eks.mva

	Atezolizumab	Vinflunin	Differanse
Totale kostnader			

Totale QALYs	0,92	0,76	0,16
Totale leveår	1,47	1,22	0,25
Merkostnad per vunnet QALY			■
Merkostnad per vunnet leveår			■

Med endringene i forutsetningene som beskrevet over, er kostnad per kvalitetsjusterte leveår basert på tilbudte LIS pris om lag ■ NOK.

Tilsvarende blir kostnad per kvalitetsjusterte leveår med Legemiddelverkets hovedanalyse basert på maks AUP (eks.mva) på om lag 2 millioner NOK.

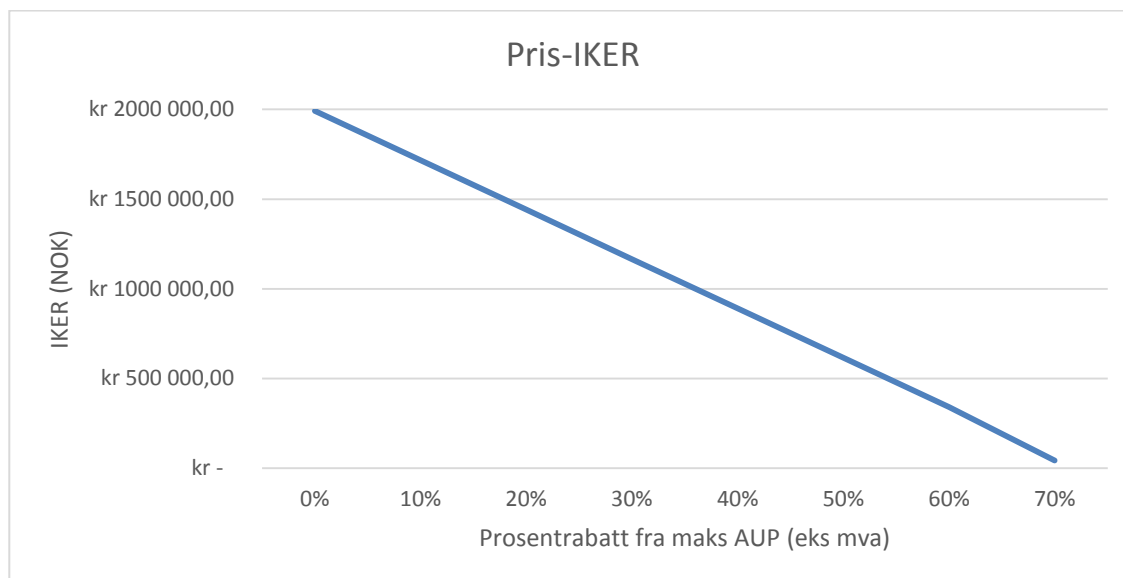
4.2.3 Sensitivitets- og scenarionalyser

Legemiddelverket har utført flere sensitivitets og scenarionalyser for å belyse usikkerhetene i flere parametere som har betydning for resultatet.

Tabell 14 Enveis sensitivitetsanalyser

Endring fra Legemiddelverkets hovedanalyse	IKER
Tidshorisont 20 år	■ 4
Tidshorisont 5 år	■
Tidshorisont 2 år	■
Behandlingslengde basert på SPC	■
Uten stoppregel på 3 år	■
Behandlingsspesifikke nyttevekter (TTD)	■
Nyttevekter som anvendt i metodevurdering for pembrolizumab	■
OS-armene helparametrisert med generalisert gamma	■
Ulik parametrisering av OS: atezolizumab: generalisert gamma, vinflunin: Weibull	■
Lik parametrisering av OS, Weibull i begge armer	■

Vi har laget en pris-IKER kurve for å illustrere legemiddelprisens utslag på kostnadseffektiviteten. Kurven viser kostnad per QALY ved ulike prisnivåer.



Figur 3: IKER ved forskjellige nivåer ift. legemiddelpris med Legemiddelverkets hovedanalyse

4.3 LEGEMIDDELVERKETS KONKLUSJON AV KOSTNADSEFFEKTIVITETSKRITERIET

Legemiddelverket har vurdert om kostnadene ved bruk av atezolizumab står i et rimelig forhold til den nytten behandlingen gir.

I hovedanalysen er merkostnad per vunnet QALY for atezolizumab sammenlignet med vinflunin om lag:

2 millioner NOK per vunnet kvalitetsjusterte leveår (QALY) med dagens legemiddelpriser (maks AUP)

██████ NOK per vunnet kvalitetsjusterte leveår (QALY) med en prisrabatt for atezolizumab (LiS AUP)

1,3 millioner NOK per vunnet leveår med dagens legemiddelpriser (maks 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

5.1 ESTIMAT AV ANTALL PASIENTER SOM ER AKTUELLE FOR BEHANDLING

Roche har sendt inn en felles budsjettberegning for første og andre linje, med antagelser om at det gradvis vil være færre pasienter som får atezolizumab i andre linje, dersom cisplatinnaive pasienter har fått det i første linje. Legemiddelverket har skilt ut cisplatinnaive pasienter (kohorte 1) og regner det derfor ikke inn her. Legemiddelverket presenterer her antagelsene som gjort for denne pasientgruppen på tvers av PD-1/PD-L1 hemmerne med samme indikasjon.

Roche har tatt utgangspunkt i en insidens på 1731 (2015) for urotelialt karsinom (3). Basert på vurdering av kliniske eksperter, er det anslått at omtrent 20% har en muskelinfiltrerende (lokalavansert) tumor og 5 % metastatisk sykdom (til sammen ca. 433 pasienter). Videre blir det antatt at 70 % av disse pasientene behandles med kjemoterapi i førstelinje og at 50 % av pasientene med lokalavansert sykdom og 90 % av pasientene med metastaser får tilbakefall og behandles med andrelinjes behandling og er aktuelle for behandling med PD-1/PD-L1 hemmere. Dette gir et anslag på 176 pasienter som kvalifiserer til behandling, og noen av disse vil kunne behandles utover ett år. Kliniske eksperter som Legemiddelverket har vært i kontakt med, har estimert at antallet pasienter vil være ca. 200-225. Dette synes å stemme godt med anslagene basert på registeret når en må anta at det ikke vil være fullt opptak allerede inneværende år.

Pasientanslaget er justert opp til år 2017, og det er antatt at det øker i takt med den generelle befolkningsveksten (13).

Det er antatt at Tecentriq vil fortrenge Javlor (vinflunin) og overta hele markedet dersom det besluttes innført. I klinisk praksis er det sannsynlig at karboplatin og paklitaxel også vil bli fortrent, men disse kjemoterapiene har beskjedne kostnader, og ville påvirket budsjettvirkningen til å være litt lavere enn ved å anta at det er kun Javlor som fortrenses. Dette er derfor en konservativ antagelse.

Legemiddelverket har ikke inkludert de nylig besluttede legemidlene Keytruda og Opdivo i budsjettberegningen som nå også kan betraktes som aktuelle komparatorer i klinisk praksis.

Legemiddelverket beregner at Tecentriq får 100% markedsandel i budsjettanalysen fordi markedsandeler vil avhenge anbudsprosess og retningslinjer, og ønsker derfor å illustrere budsjettberegningen ved å anta full markedsandel. Dersom det besluttes at Tecentriq ikke innføres antas det at ingen pasienter behandles med Tecentriq.

Antall pasienter som er forventet å bli behandlet med Tecentriq (atezolizumab) i de første fem årene er presentert i tabell 15. Dersom Tecentriq (atezolizumab) ikke innføres er antall pasienter som anslått i tabell 16.

Tabell 15: Antall pasienter som er forventet å bli behandlet med Tecentriq over den neste femårs-perioden – dersom legemidlet anbefales brukt.

	År 1	År 2	År 3	År 4	År 5
Tecentriq (atezolizumab)	178	216	234	237	239
Javlor (vinflunin)	0	0	0	0	0

Tabell 16: Antall pasienter som er forventet å bli behandlet med Tecentriq den neste femårs-perioden – dersom legemidlet IKKE anbefales brukt.

	År 1	År 2	År 3	År 4	År 5
Tecentriq (atezolizumab)	0	0	0	0	0
Javlor (vinflunin)	178	216	234	237	239

5.2 ESTIMAT AV KOSTNADSUTVIKLINGEN

Basert på beregningene i den helseøkonomiske modellen er det antatt i gjennomsnitt 9,78 doser per år per pasient. Basert på LIS AUP inkl. mva gir dette en beregnet total legemiddelkostnad per pasient på ████████ NOK. Det er lagt inn en administrasjonskostnad på 9606 som gir en gjennomsnittlig totalkostnad på ████████ NOK per pasient. Tilsvarende med maks AUP blir gjennomsnittlig totalkostnad på 594 470 NOK per pasient. For Javlor er det antatt 5,25 sykluser i modellen som gir en beregnet total legemiddelkostnad per pasient på 163 322 NOK (maks AUP). Det er lagt inn en administrasjonskostnad på 5376 som gir en total på 168 698 NOK per pasient.

5.3 BUDSJETTVERKNING

De estimerte budsjettvirkninger ved innføring av metoden er presentert i tabell 17.

Tabell 17: Forventet budsjettvirkning av å innføre Tecentriq, sammenlignet med Javlor

	År 1	År 2	År 3	År 4	År 5
Tecentriq anbefalt tatt i bruk	████████	████████	████████	████████	████████
Tecentriq ikke anbefalt tatt i bruk	30 028 288	36 438 822	39 475 390	39 981 485	40 318 881
Budsjettvirkning anbefaling	████████	████████	████████	████████	████████

Tilsvarende beregning med maks AUP gir et anslag på budsjettkonsekvenser i år 5 på omtrent 102 millioner NOK.

Det er to PD-1 hemmere (Opdivo og Keytruda) med lik indikasjon som nylig har blitt metodevurdert og besluttet tatt i bruk. Det er slikt sett høyst sannsynlig at en svært høy andel av pasientene vil bli behandlet med en av disse selv om Tecentriq ikke blir tatt i bruk. Dersom vi antar at det er disse som vil fortrennes, vil budsjettvirkningen være lav, eller kostnadsbesparende. Hvordan markedet vil deles mellom legemidlene, og hvordan prisutviklingen blir som følge av offentlig anskaffelse i fremtiden medfører usikkerhet i faktiske beregninger og er derfor ikke presentert her.

- Konklusjon budsjettkonsekvenser:

Basert på data og antagelser over har det blitt estimert at å behandle aktuelle pasienter med Tecentriq (atezolizumab), sammenlignet med Javlor (vinflunin), vil ha en total årlig budsjettkonsekvens på [redacted] NOK inkl mva i det femte budsjettåret. Budsjettberegningene er usikre og forenklete.

6 DISKUSJON

Komparator

Legemiddelverket har utredet hvorvidt valgt komparator, vinflunin, er i relevant bruk i norsk klinisk praksis slik at vinflunin kan fungere som komparator for vurdering av kostnadseffektiviteten av atezolizumab. Etter en vurdering av eksisterende behandlingstilbud, tilgjengelig litteratur og innspill fra kliniske eksperter, har Legemiddelverket funnet det rimelig å akseptere vinflunin som komparator selv om det påpekes at dette bare delvis reflekteres gjennom hva som benyttes i klinisk praksis. Vinflunin aksepteres fordi det er det eneste godkjente preparatet for gjeldende indikasjon.

I etterkant ble pembrolizumab og nivolumab godkjent for bruk i Beslutningsforum. Dette endrer klinisk praksis og mest relevante komparator. Ettersom vinflunin var komparator i metodevurderingen av pembrolizumab, og pembrolizumab nylig ble godkjent, valgte Legemiddelverket å opprettholde vinflunin i kostnadseffektivitetsanalysen. Dette er fordi atezolizumab og pembrolizumab begge har vinflunin som komparator i sine kliniske studier og metodevurdering, hvilket gjør at resultatene mellom disse er likevel relevant. Det er i tillegg sannsynlighetsovervekt for at atezolizumab ville blitt kostnadseffektiv med pembrolizumab som komparator.

Effekt

IMvigor211 studien viste en liten numerisk bedre effektforskjell i pasienter som tidligere har fått behandling med platinabasert kjemoterapi og fikk atezolizumab sammenlignet med vinflunin. Denne effektforskjellen regnes ikke som statistisk signifikant da den prespesifiserte hierarkiske testrekkefølgen hvor IC2/3-populasjonen ble testet først ikke ga signifikant økt OS (resten av analysen anses som utforskende). Forskjellen i resten av de prespesifiserte populasjonene, samt totalpopulasjonen var små. I likhet med resultater fra PD-1 hemmere, krysser OS kurven for atezolizumab og kjemoterapi. Dette betyr at i starten av behandlingsforløpet har kjemoterapi en større OS fordel enn atezolizumab. Effektdata tilsier videre at de som responderer på atezolizumab har muligheter for langtidsoverlevelse.

Legemiddelverket har ikke gjort en indirekte effektsammenligning mellom PD-1 og PD-L1 hemmere, men følgende er noen betraktninger angående de observerte effektforskjellene;

- Biologiske egenskaper ved urotelialt karsinom: PD-L1 uttrykk er en usikker biomarkør for respons på PD-1/PD-L1 hemmerne i denne kreftformen. Legemiddelverket har evaluert to PD-1 hemmerne hvor det ikke anbefales at høyt PD-L1 uttrykk er en forutsetning for behandling, fordi en god del av pasientene som har lavt uttrykk av PD-L1 likevel har en god respons.

- Virkemekanisme: PD-1 og PD-L1 hemmere er rettet mot samme signalvei. PD-L1 er en av to kjente ligander for reseptoren PD-1, det kan ikke utelukkes at andre ligander (i tillegg til PD-L1) kan være viktig for å aktivere signaleveien til PD-1 i enkelte kreftformer (14). Hvis så er tilfelle vil det kunne gi forskjellig effekt hvis man hemmer reseptoren PD-1 (ingen ligander vil kunne binde til PD-1) enn hvis man hemmer kun PD-L1.

- En annen årsak til de observerte resultatene kan forklares med ulikheter i pasientgrunnlag, eller studiedesign.

Parametrisering

Legemiddelverket har valgt den parametriseringen som synes å passe datagrunnlaget fra IMvigor211 best og som gir en relativ effektforskjell i langtids ekstrapoleringen som virker rimelig. Vurderingen trekker på erfaringsgrunnlaget for immunterapi som blant annet omhandler forsinket respons og forventet langtidsoverlevende blant noen av de som responderer. Komparator hadde marginalt dårligere OS og bedre PFS enn atezolizumabarmen i IMvigor211.

Nyttevekter

Det er en betydelig forskjell i opplevd livskvalitet mellom armene avhengig av om den følger TTD eller PFS-kurven. Legemiddelverket har fått presentert, men foreløpig ikke godtatt denne framgangsmåten tidligere, men det har heller ikke hatt så stor betydning for resultatet som det har gjort i denne metodevurderingen. Det kan være forhold ved studiedesign, tidspunkter for måling timet med inntruffet bivirkninger som kan være forklarende her, men Legemiddelverket har ikke tilgang på detaljer rundt dette.

Behandlingstid

Det er usikkerhet rundt hva som vil bli klinisk praksis i forhold til behandlingsslengde av pasienter med stabil sykdom. I IMvigor 211 studien er behandlingstid satt til uakseptabel toksisitet eller så lenge det ansees som å ha klinisk nytteverdi for pasienten. Norske kliniske eksperter åpner for muligheten for rebehandling med check point inhibitorer ved tilbakefall etter vellykket avsluttet behandling.

Det er usikkert om antagelsen på 3 års maksimal behandlingsvarighet vil reflektere fremtidig klinisk praksis. Antagelsen bygger på en tidligere metodevurdering for pembrolizumab og at det synes å være rimelig med et felles behandlingsprinsipp for disse legemidlene.

Studiedesign

IMvigor 211 er en randomisert kontrollert fase III studie. Studien var ikke blindet, det gjør at pasientrapporterte endepunkter blir vanskelige å vurdere. Åpne studier gir også en risiko for skjevheter i vurderinger knyttet til behandlingsstrategi ved progresjon og dette vanskeliggjør også bruken av TTD-kurven for å modellere nyttevekter.

Studien hadde en prespesifisert hierarkisk testrekkefølge hvor IC2/3-populasjonen ble testet først. Med en p-verdi på 0,41 var resultatene ikke statistisk signifikante i denne populasjonen. Som følge av dette kunne ingen formelle tester på statistisk signifikans utføres for OS i IC1/2/3-populasjonen eller ITT populasjonen, og resultatene fra disse analysene blir å anse som utforskende. OS analysen fra ITT populasjonen hadde en p-verdi på 0,038 og ville vært regnet som signifikant, selv om forskjellene også i denne analysen er små med median OS 8,6 mnd vs 8,0 mnd (3).

Relativ effekt

I IMvigor 211 viser atezolizumab kun en marginal økt OS i forhold til vinflunin (8,6 vs 8,0 mnd). Responsraten (komplett pluss partiell respons) var lik i begge armer (13%). Behandlingsgevinsten av atezolizumab observeres først i DoR resultatene hvor atezolizumab gir responsvarighet i en større andel pasienter enn vinflunin (63% vs 21% ved data cut off, 26 mnd etter inklusjonsstart). Det betyr at kostnadseffektiviteten til atezolizumab drives av denne begrensede subpopulasjonen (behandlingsgevinst i form av økt responsvarighet for ca 5/100 pasienter sammenliknet med vinflunin).

Biomarkør (PD-L1 uttrykk)

IMvigor 211 var designet for å først undersøke endepunkter i pasienter med høyt PD-L1 uttrykk (IC2/3: ≥ 5 % PD-L1 uttrykk målt i tumorinfiltrerende immunceller) før noen andre deler av pasientpopulasjonen ble analysert. Denne analysen viste en potensiell prognostisk verdi av høyt PD-L1 uttrykk, men ikke en prediktiv verdi for respons til atezolizumab ved urotelialt karsinom. Legemiddelverket mener derfor at det per i dag er mest hensiktsmessig å vurdere atezolizumab for alle pasienter med urotelialt karsinom som inngår i indikasjonen behandlet i denne rapporten.

Slike problemstillinger støtter en stadig søken etter forbedring av PD-L1 som biomarkør og forskning på andre biomarkører for prediksjon av respons på check point inhibering. Legemiddelverket holder muligheten åpen for at det kan bli aktuelt å stratifisere pasienter med urotelialt karsinom etter hvert som ny kunnskap på dette feltet foreligger.

7 KONKLUSJON

Legemiddelverket anser med foreliggende dokumentasjon for pasienter med tilbakefall etter behandling med cisplatin (kohorte 2), at ressursbruken står i et rimelig forhold til nytten hensyntatt tilstandens alvorlighet samt usikkerhet i analysen og budsjettvirkningene.

Legemiddelverket anser med foreliggende dokumentasjon for pasienter som ikke kan behandles med cisplatin (kohorte 1), at hvorvidt ressursbruken står i et rimelig forhold til nytten, ikke kan beregnes på nåværende tidspunkt (omtalt i appendiks 2).

Metodevurderingene av legemidler skal understøtte kvalifiserte beslutninger om eventuell innføring, og prioriteringer som gjøres på Helseforetaksnivå. Legemiddelverket har ingen beslutningsmyndighet i dette systemet.

Statens legemiddelverk, 27-04-2018

Kristin Svanqvist (e.f.)
enhetsleder

Christina Sivertsen
Ingrid Johanne Bettum
Anja Schiel

REFERANSER

1. Nasjonalt handlingsprogram med retningslinjer for diagnostikk, behandling og oppfølging av blærekreft. [Internet]. 2016 [cited 12.09.2017].
2. Cancer in Norway 2016 - Cancer incidence, mortality, survival and prevalence in Norway [Internet]. 2017 [cited 12.04.2018].
3. Cancer in Norway 2015 - Cancer incidence, mortality, survival and prevalence in Norway. [Internet]. 2016 [cited 12.09.2017].
4. Tecentriq P. [updated 21.09.2017. Available from: http://www.ema.europa.eu/docs/no_NO/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/004143/WC500235778.pdf.
5. Muscle-invasive and Metastatic Bladder Cancer [Internet]. 2017 [cited 03.10.2017]. Available from: <http://uroweb.org/guideline/bladder-cancer-muscle-invasive-and-metastatic/>.
6. Preparatomtale Javlor. [updated 15.09.2017. Available from: http://www.ema.europa.eu/docs/no_NO/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/000983/WC500039604.pdf.
7. Bellmunt J, Théodore C, Demkov T, Komyakov B, Sengelov L, Daugaard G, et al. Phase III Trial of Vinflunine Plus Best Supportive Care Compared With Best Supportive Care Alone After a Platinum-Containing Regimen in Patients With Advanced Transitional Cell Carcinoma of the Urothelial Tract. *Journal of Clinical Oncology*. 2009;27(27):4454-61.
8. Holmsten K, Dohn LH, Viggo Jensen N, Shah CH, Jäderling F, Pappot H, et al. Vinflunine treatment in patients with metastatic urothelial cancer: A Nordic retrospective multicenter analysis. *Oncol Lett*. 2016;12(2):1293-300.
9. Powles T, Durán I, van der Heijden MS, Loriot Y, Vogelzang NJ, De Giorgi U, et al. Atezolizumab versus chemotherapy in patients with platinum-treated locally advanced or metastatic urothelial carcinoma (IMvigor211): a multicentre, open-label, phase 3 randomised controlled trial. *The Lancet*. 2018;391(10122):748-57.
10. Pillai R, Behera M, Owonikoko T, Kamphorst A, Pakkala S, Belani C, et al. Comparison of the toxicity profile of PD-1 versus PD-L1 inhibitors in non-small cell lung cancer: A systematic analysis of the literature: PD-1 and PD-L1 Inhibitor Toxicities in NSCLC. *Cancer*. 2017;124(2).
11. Rittmeyer A, Barlesi F, Waterkamp D, Park K, Ciardiello F, Von Pawel J, et al. Atezolizumab versus docetaxel in patients with previously treated non-small-cell lung cancer (OAK): a phase 3, open-label, multicentre randomised controlled trial. *The Lancet*. 2017;389(10066):255-65.
12. Statens legemiddelverk. Retningslinjer for dokumentasjonsgrunnlag for hurtig metodevurdering av legemidler. <https://legemiddelverket.no/refusjon-og-pris/endringer-i-regelverket-for-metodevurderinger-fra-112018#retningslinjer-for-dokumentasjonsgrunnlag-for-hurtig-metodevurdering-av-legemidler2017>.
13. Statistisk Sentralbyrå. Befolkningsframskrivinger 2016 [Available from: <https://www.ssb.no/befolkning/nokkeltall/befolkning>].
14. Yearley JH, Gibson C, Yu N, Moon C, Murphy E, Juco J, et al. PD-L2 Expression in Human Tumors: Relevance to Anti-PD-1 Therapy in Cancer. *Clinical Cancer Research*. 2017;23(12):3158-67.

15. Balar AV, Castellano D, O'Donnell PH, Grivas P, Vuky J, Powles T, et al. First-line pembrolizumab in cisplatin-ineligible patients with locally advanced and unresectable or metastatic urothelial cancer (KEYNOTE-052): a multicentre, single-arm, phase 2 study. *The Lancet Oncology*. 2017;18(11):1483-92.
16. Bamias A, Lainakis G, Kastritis E, Antoniou N, Alivizatos G, Koureas A, et al. Biweekly Carboplatin/Gemcitabine in Patients with Advanced Urothelial Cancer Who Are Unfit for Cisplatin-Based Chemotherapy: Report of Efficacy, Quality of Life and Geriatric Assessment. *Oncology*. 2007;73(5-6):290-7.
17. Santis MD, Bellmunt J, Mead G, Kerst JM, Leahy M, Maroto P, et al. Randomized Phase II/III Trial Assessing Gemcitabine/Carboplatin and Methotrexate/Carboplatin/Vinblastine in Patients With Advanced Urothelial Cancer Who Are Unfit for Cisplatin-Based Chemotherapy: EORTC Study 30986. *Journal of Clinical Oncology*. 2012;30(2):191-9.
18. Phillippo DM, Ades A, Dias S, Palmer S, Abrams KR, Welton NJ. NICE DSU Technical Support Document 18: Methods for population-adjusted indirect comparisons in submissions to NICE 2016 [Available from: <http://www.nicedsu.org.uk>].
19. al Ve. Overall Survival in Patients With Metastatic Urothelial Cancer by First Line Therapy: Comparative Effectiveness of Carboplatin + Gemcitabine–Treated VA Patients vs IMvigor210 Patients. Poster at ISPOR 20th Annual European Congress,; Glasgow, Scotland2017.

APPENDIKS 2 PASIENTER SOM IKKE KAN BEHANDLES MED CISPLATIN (1L)

Bestillingen omfatter, i tillegg til indikasjonssdelen behandlet i metodevurderingen, atezolizumab som monoterapi indisert til behandling av voksne pasienter med lokalavansert eller metastatisk urotelialt karsinom (UC) som ikke anses som egnet for cisplatin. De aktuelle pasientene er omtalt som kohorte 1 i dette appendikset.

Antall pasienter som ikke kan behandles med cisplatinbasert kjemoterapi er noe usikkert. Norsk handlingsprogram for behandling av blærekreft og internasjonal litteratur estimerer at omtrent 50% av pasienter med avansert sykdom ikke kan motta slik behandling (1, 15). Norske kliniske eksperter estimerer rundt 30%. I tillegg vil noen pasienter som i utgangspunktet ikke hadde infiltrerende sykdom utvikle residiv og en andel av disse vil heller ikke kunne behandles med cisplatin. Legemiddelverket antar at pasientgrunnet for behandling med atezolizumab vil være ca 200 pasienter.

For pasienter som ikke kan behandles med cisplatin-basert kjemoterapi er kombinasjonen karboplatin/gemcitabin best dokumentert. Denne kombinasjonen har gitt en responsrate på 41 %, og en totaloverlevelse på median på 9.3 måneder, noe som er lavere enn responsen på cisplatinbaserte behandlingsregimer (responsrate på 50% og median overlevelse på 14 måneder) (1).

Roche har gjennomført et systematisk litteratursøk for å identifisere kliniske studier av behandling av urotelialt karsinom i første linje hos pasienter som ikke kunne få standard cisplatinbasert kjemoterapi. Basert på dette søket besto det aktuelle dokumentasjonsgrunnet av to studier, en enarmet studie og en randomisert studie hvor kun en av armene er benyttet, i tillegg til kohort 1 fra IMvigor 210. Dette dokumentasjonsgrunnet gjorde at en nettverks metaanalyse ikke kunne gjennomføres for å evaluere relativ effekt mellom atezolizumab og komparator. Roche har derfor i stedet gjennomført en indirekte sammenligning «simulated treatment comparison» (STC) for å sammenlikne effekten av atezolizumab med kombinasjonen av karboplatin/gemcitabin.

Oversikt over relevante studier:

Kohorte 1 i IMvigor 210 studien: IMvigor210 er en enkeltarmet studie hos pasienter med tidligere ubehandlet urotelialt karsinom som ikke er egnet for cisplatin-terapi (kohort 1), og hos pasienter med

urotelialt karsinom som tidligere har blitt behandlet med kjemoterapi (kohort 2, omtalt i selve metodevurderingsrapporten).

Median behandlingsvarighet var 15,0 uker. Median varighet av oppfølging for overlevelse var 8,5 måneder hos ikke-selekterte pasienter. Det ble vist klinisk relevant ORR (vurdert av uavhengig komité) etter RECIST v1.1. Imidlertid ble statistisk signifikans ikke nådd for det primære endepunktet når det ble sammenlignet med en prespesifisert historisk kontrollresponsrate på 10 %. Den kliniske relevans av endringen i ORR er derfor tvilsom og hvorvidt denne endring i ORR ville ført til en forbedring i et helseøkonomisk relevant endepunkt.

Median OS for alle pasientundergrupper (PD-L1-ekspresjon ≥ 5 % og ≥ 1 %) og hos ikke-selekterte pasienter var 10,6 måneder.

Eksklusjonskriterier: Pasienter med følgende tilstander ble ekskludert fra kliniske studier: tidligere autoimmun sykdom, tidligere pneumonitt, aktiv hjernemetastase, HIV, hepatitt B- eller hepatitt C-infeksjon. Pasienter som hadde fått en levende, svekket vaksine innen 28 dager før inklusjon, systemiske immunstimulerende midler innen 4 uker eller systemiske immunsupprimerende legemidler innen 2 uker før inklusjon i studien ble ekskludert fra kliniske studier.

IMvigor210 for kohort 1 tillot inklusjon av pasienter med funksjonsstatus ≥ 2 ved baseline.

Studier fra litteratursøket: I det systematiske litteratursøket har Roche identifisert to studier av pasienter med urotelialt karsinom behandlet med kombinasjonen gemcitabin/karboplatin som relevant for å modellere en indirekte sammenlikning med atezolizumab.

<i>Studie (akronym, id nr.)</i>	<i>Populasjon</i>	<i>Intervensjon</i>	<i>Sammenlikning/ kontrollarmen</i>	<i>Primære utfallsmål</i>	<i>Sekundære utfallsmål</i>
IMvigor 210 (cohort 1)	Cisplatin-ineligble patients with locally advanced and metastatic urothelial carcinoma n=123	Atezolizumab 1200 mg IV Q3W	Phase II, non-randomized, open-label trial	ORR per RECICST 1.1 (inkl based on PD-L1 expression)	ORR per investigator, DoR, PFS and OS
Bamias 2008: (16)	Elderly patients (aged>70) with advanced urothelial carcinoma unfit-for-cisplatin treatment n=34	Gemcitabine 1250 mg/m ² Carboplatin AUC 2.5 Q2W	Phase II, non-randomized, open-label trial	ORR	OS, PFS and toxicity
De Santis 2012: (17)	Patients With Advanced Urothelial Cancer Who Are Unfit for Cisplatin-Based Chemotherapy n=119 (GC arm)	carbo/gem-21 ³ Gemcitabine 1000 mg/m ² Carboplatin mg(4,5 x (GFR + 25))	M-CAVI ⁴	OS	Adverse effect quality of life (QoL) response rates PFS

Legemiddelverket kjenner til minst en annen studie som hadde vært vurdert relevant for en slik sammenlikning.

Av de to identifiserte studiene har den ene (Bamias 2007) et annet doseringsregime enn det som benyttes i klinisk praksis i Norge (som er tilsvarende det som benytte i De Santis 2012).

Baseline karakteristika identifisert for å karakterisere populasjonene i komparatorstudiene for å predikere klinisk utfall: andel pasienter over 65 år, kjønn (andel menn), andel med ECOG \geq 1 og lever metastaser. PD-L1 status ble ikke inkludert i den prognostiske modellen, heller ikke nyresvikt.

I De Santis studien var det inkludert mange pasienter som både hadde nyresvikt og lav funksjonsstatus (26,9%), i IMvigor210 studien var det bare 7% med tilsvarende baselinekarakteristika. Dette kan tyde på at pasientene i IMvigor210 var friskere. Denne kombinasjonen av risikofaktorer var ikke inkludert som

³ Gem/Carbo-21: en kombinasjon av karboplatin og gemcitabin hvor gemcitabine (1000 mg /m²) administreres dag 1 og 8, karboplatin (AUC 5) administreres dag 1 i 21 dagers syklusen, ny kur startes dag 22.

⁴ M-CAVI: Karboplatin, methotrexate og vinblastin

variabler i prediksjonsmodellen, dermed er dette ikke justert for i de predikerte KM kurvene for atezolizumab.

Indirekte sammenlikning («STC»):

Da det ikke var mulig å konstruere et sammenhengende nettverk av studier, og Roche har tilgang til individuelle pasientdata (IPD) for atezolizumab studien IMvigor210, ble det valgt å gjøre en STC som nevnt i NICE DSU 18 (18). Analysen er basert på den indirekte sammenlikningen firmaet gjorde for kohort 2 fra IMvigor 210. Legemiddelverket har ikke vurdert denne analysen, da IMvigor 211, som er beskrevet tidligere i rapporten, er en randomisert kontrollert studie av atezolizumab vs kjemoterapi med pasienter som tidligere har blitt behandlet med platinabasert kjemoterapi.

Studiespesifikke Kaplan-Meier kurver for OS er presentert visuelt med observert komparatorarm og predikert atezolizumabarm. PFS er kun presentert for DeSantis studien. Det er kun kurven fra DeSantis studien som ligner kurveforløp fra tilsvarende legemidler (PD-L1 inhibitor vs kjemoterapi), dvs at kurvene krysser hverandre i starten før PD-L1 hemmeren viser en gevinst i forhold til OS. Visuell inspeksjon av kurvene viser at de justerte KM kurvene for atezolizumab oppfører seg nærmest identisk som originalkurvene fra IMvigor 210.

De nye KM kurvene er konstruert gjennom «fractional polynomial» NMA modellering. Denne metoden er brukt fordi en slik tilnærming tillater at hazard-ratio kurven kan variere over tid, noe som kan være mer passende i fravær av proporsjonal hazard.

Legemiddelverkets vurdering av den innsendte STCen.

Det er utfordrende å konstruere en indirekte sammenlikning mellom immunterapi og kjemoterapi all den tid det onkologiske sykdomsforløpet er helt forskjellig mellom de to behandlingsprinsippene. Kjemoterapi vil gi en bedre median OS på kort sikt mens check point inhibitorer vil kunne gi en subgruppe av de behandlede pasientene langtidsoverlevelse. Dette krever en omfattende tilpassing for prognostiske variabler og faktorer som kan påvirke effekten. Baseline karakteristika identifisert for å karakterisere populasjonene i komparatorstudiene for å predikere klinisk utfall er definer som alder, kjønn, ECOG status og levermetastaser. Legemiddelverket er usikre på om disse faktorene er tilstrekkelige for å modellere utfall av behandling som er såpass forskjellig som kjemoterapi og immunterapi. Legemiddelverket er spesielt kritiske til slik modellering når ikke alle essensielle prognostiske og effektmodifiserende faktorer kan inkluderes all den tid de ikke ble samlet i de eldre studiene og anser det også som en betydelig svakhet at den mest relevante variabelen, PD-L1 uttrykk, ikke er tilgjengelig for inklusjon i analysen.

Sammenlikning av atezolizumab og gemcitabin/karboplatin er basert på en uankret (dvs. uten felles komparator) indirekte sammenlikning. I en STC (eller MAIC) vil pasientkarakteristika bli tilpasset komparatorstudien, da metoden gir en prediksjon av hvordan legemidlet (atezolizumab) ville oppført seg dersom det var inkludert i komparatorstudien. Det vil si at pasientpopulasjonen i komparatorstudien er mer representativ for behandlingspopulasjonen enn pasientene i atezolizumabstudien. I tillegg er det optimalt med tilgang til alle tilgjengelig baseline karakteristika på pasientnivå i begge studier, både

prognostiske og prediktive, for å kunne gjøre en korrekt justering når det gjøres en sammenlikning av ulike virkemekanismer. Videre er det uklart om en justering for baseline karakteristika er korrekt hvis en antagelse om en proporsjonal hasard ikke er oppfylt.

Laser Analytica som har produsert STCen for Roche kommenterer selv at at evidensbasen er begrenset. Analysen er utført på kun to komparatorstudier, hvorav den ene (Bamias) ikke er basert på relevant dosering. For den samme studien er ikke status for levermetastaser tilgjengelig, noe som kun gir tre prognostiske faktorer å justere for. Den andre studien (DeSantis) har nesten fire ganger så mange inkluderte pasienter med både dårlig funksjonsstatus og nyresvikt. De predikerte kurvene for atezolizumab er visuelt sett svært like de som er rapportert gjennom IMvigor210, dette tyder på at det er lite sannsynlig at prediktive faktorer har blitt fanget opp gjennom variablene som benyttes for å konstruere prediksjonsmodellen.

Legemiddelverket er spesielt kritiske til antagelsen om at baseline faktorer kan brukes til å predikere «time to event» utfall når tilgjengelige data støtter en klar forskjell i underliggende risiko i tid mellom kjemoterapi og immunterapi. Det faktum at antagelsen om parallell hazard brytes i denne sammenlikningen er spesielt bekymringsverdig. Konstruksjon av en modell basert på korrelasjon av baseline karakteristika og utfall i tid, når det ikke er rimelig å anta parallell hazard, ansees som feilaktig. Legemiddelverket mener også at bruk av «fractional polynomials» innebærer en risiko for overtilpassning i de konstruerte KM kurvene og dermed introduksjon av ytterligere usikkerhet i modelleringen.

Roche har gjort en naiv sammenlikning av resultatene fra STCen presentert i denne rapporten og en vektet sammenstilling av kohort 1 i IMvigor210 og registerdata for pasienter behandlet med karboplatin/gemcitabin (19) for å underbygge resultatene fra STCen. Legemiddelverket anser ikke dette som tilstrekkelig for å kompensere for de grunnleggende usikkerhetene i tilsendt modell. Teknisk sett kan enkelte elementer av denne analysen benyttes, men kombinert er det for mange ikke tilstrekkelig underbygde antagelser som må aksepteres. Dette øker usikkerheten rundt det endelige estimatet til ett uakseptabelt nivå.

Avansert urotelialt karsinom som ikke kan behandles med cisplatinbasert kjemoterapi har en bred base av aktuelle pasienter, så randomiserte kontrollerte studier er fullt gjennomførbart. Roche gjennomfører for tiden IMvigor 130 som blant annet undersøker dette. Studien har estimert «primary completion date» i desember 2018. For pasientene som får tilbakefall etter gemcitabin/karboplatin-behandling er det nå mulighet for å bli behandlet med check point inhibitorer. Basert på usikkerheten i dokumentasjonsgrunnlaget som foreligger kan ikke Legemiddelverket beregne hvorvidt atezolizumab er kostnadseffektivt for denne pasientpopulasjonen.

Legemiddelverket har derfor ikke vurdert den økonomiske modellen for vurdering av kostnadseffektiviteten av atezolizumab i forhold til kombinasjonen av gemcitabin/karboplatin, da KM kurvene som gir utgangspunkt for en videre modellering ansees som altfor usikre.

APPENDIKS 3: ALVORLIGHETSBEREGNINGER

Legemiddelverket benytter en kvantitativ metode for å gradere alvorlighetsgrad beregnet ut i fra dagens behandling med vinflunin.

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. Kilder for alder er delvis IMVigor211 og samsvar med metodevurderingen for Keytruda. Justering er gjort for best refleksjon av forventet klinisk praksis.
- 2) Gjennomsnittlig antall forventede gjenværende QALYs (udiskonterte) beregnes for den generelle befolkningen med samme alder som pasientgruppens gjennomsnittsalder. Vi benevner dette QALY_A. Vi har brukt dødelighetsdata for den norske befolkningen fra Statistisk sentralbyrå (2016) 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 Sun et al (2012)⁶ og Burstrøm et al (2001)⁷. Tabell 19 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 SSB. *Dødelighetstabeller, 2016*. Tilgjengelig fra: <https://www.ssb.no/befolkning/statistikker/dode/aar/2017-03-09?fane=tabell&sort=nummer&tabell=297661>

⁶ 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.

⁷ Burström K, Johannesson M, Diderichsen F. Swedish population health-related quality of life results using the EQ-5D. *Quality of life research*. 2001;10(7):621-35.

$$5) \text{ APT} = \text{QALY}_{S_A} - P_A$$

Tabell 18: Beregnet alvorlighetsgrad

Alder	A	66
Forventede gjenværende QALYs for gjennomsnittspopulasjon uten sykdommen (udiskontert)	QALY_{S_A}	14,7
Forventet gjenværende QALYs med sykdom uten den nye behandlingen (udiskontert) (prognose)	P_A	0,8
Antall mistede QALYs som følge av sykdom (absolutt prognosetap)	APT	13,9

Beregning av alvorlighetsgrad ut i fra dagens behandling tilsier et absolutt prognosetap på ca. 14 QALY.

Forventede gjenværende QALYs i den generelle befolkningen.

Feil! Fant ikke referanseskilden. viser hhv. forventede gjenværende QALYs og (helserelaterte) livskvalitetsvekter fordelt på alder for den generelle befolkningen. Forventede gjenværende QALYs er basert på dødelighetsdata for norsk befolkning fra Statistisk sentralbyrå (2016) og de aldersspesifikke livskvalitetsvektene i høyre kolonne.

I påvente av gode norske tall, er det brukt livskvalitetsvekter fra to svenske studier (Burstrøm et al (2001) og Sun et al (2012)). I studiene kombineres svenske aldersspesifikke livskvalitetsdata for en gjennomsnittsbefolkning med britiske befolkningsbaserte EQ-5D-verdsettingstariffer, Dolan et al (1997)⁸.

Livskvalitetsvektene for aldersgruppene 21-73 år er hentet fra Sun et al (2012), som er den nyeste av de to svenske studiene samtidig som den har flest respondenter. I denne publikasjonen er ikke livskvalitetsvekter for de andre aldersgruppene presentert. For aldersgruppen 0-20 år har vi antatt at livskvalitetsvektene er noe høyere enn for aldersgruppen 20-33 år, vi har satt den lik 0,89.

For å få noenlunde jevnstore aldersintervaller har vi etablert en aldersgruppe 74-88 år basert på data fra Burstrøm et al (2001). For denne gruppen har vi beregnet et forenklet veid snitt som gir en livskvalitet på 0,76 (avrundet). Snittberegningen er basert på følgende: For aldersgruppen 74-79 år antar vi en livskvalitet lik 0,79 basert på Burstrøm et al (2001). For aldersgruppen 80-88 år henter vi en livskvalitetsvekt lik 0,74 fra Burstrøm et al (2001).

Dette gir et fall fra 0,80 til 0,76 fra aldersgruppen 55-73 til 74-88 år. Vi antar et tilsvarende (relativt) fall fra aldersgruppen 74-88 år til siste aldergruppe 89-105 år, noe som gir en vekt på ca. 0,72 for denne aldersgruppen.

⁸ Dolan P. Modeling valuations for EuroQol health states. Medical care. 1997;35(11):1095-108.

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

APPENDIKS 4: KORT OM HELSEØKONOMI OG BEGREPER I RAPPORTEN

Legemiddelverket har i flere år vurdert kostnadseffektivitet av legemidler som søker opptak til forhåndsgodkjent refusjon. Slike vurderinger baserer seg på "Forskrift om stønad til dekning av utgifter til viktige legemidler mv. (blåreseptforskriften)".

Følgende faglige kriterier vurderes:

- Om legemidlet skal brukes til behandling av alvorlige sykdommer eller av risikofaktorer som med høy sannsynlighet vil medføre eller forverre alvorlig sykdom
- Om sykdommen eller risiko for sykdom som nevnt i punktet over medfører behov eller risiko for gjentatt behandling over en langvarig periode
- Om legemidlet har en vitenskapelig godt dokumentert og klinisk relevant virkning i en definert, aktuell pasientpopulasjon
- Om kostnadene ved bruk av legemidlet står i et rimelig forhold til den behandlingsmessige verdi og til kostnader forbundet med alternativ behandling.

Produsenten av legemiddelet utarbeider en legemiddeløkonomisk analyse for å dokumentere at disse kriteriene er oppfylt hvorpå Legemiddelverket kritisk vurderer den innsendte analysen med tilhørende dokumentasjon.

Legemiddelverket har fra 2013 fått i oppdrag fra Helse-og omsorgsdepartementet å vurdere kostnadseffektiviteten av legemidler som vurderes innført i spesialisthelsetjenesten. Vurderingen baseres i hovedsak på legemiddeløkonomiske analyser utarbeidet av legemiddelprodusenten etter tilsvarende mal som for blåreseptsaker.

Vurdering av kostnadseffektivitet kan bidra til at samfunnet kan velge de tiltakene som maksimerer nytte gitt hensyn til fordeling m.m.

For lettere å forstå innholdet i rapporten gis det nedenfor en kort innføring i helseøkonomiske begreper som også i denne saken vil kunne forekomme.

Legemiddeløkonomisk evaluering – er en helseøkonomisk evaluering der intervensjonene som evalueres er legemidler

Intervensjon – er det behandlingsalternativet/legemidlet som vurderes og som er utgangspunkt for analysen.

Komparator – er det behandlingsalternativet/legemidlet som sannsynligvis vil foretrekkes dersom intervensjonen tas i bruk.

ICER – er en måleenhet for kostnader i forhold til effekt, for vurdering av kostnadseffektivitet. ICER står for incremental cost-effect ratio, og angir den inkrementelle kostnads-effekt raten (IKER på norsk):

$$\text{ICER} = \frac{\text{Kostnader Intervensjon} - \text{Kostnader Komparator}}{\text{Helseeffekt Intervensjon} - \text{Helseeffekt Komparator}}$$

Dette betyr at ICER påvirkes av både kostnader og effekter. Usikkerheter rundt en eller begge av disse, kan ha stor betydning for ICER. I analysene inngår legemiddelkostnader, men også kostnader til sykehusinnleggelse, primærhelsetjenesten m.m. knyttet til de to behandlingene (intervensjon og komparator). ICER angir således netto merkostnad per vunnet enhet helseeffekt for den nye behandlingen sammenliknet med komparator, for eksempel merkostnader per vunne kvalitetsjusterte leveår (QALYs).

Kostnadseffektivitet – en intervensjon vurderes gjerne som kostnadseffektiv (sammenliknet med komparator) dersom ICER er lavere enn det man er villig til å betale for helseeffekten som oppnås. Betalingsvilligheten kan variere med alvorlighetsgrad, effektstørrelse m.m.

Modeller – For vurdering av kostnadseffektivitet brukes ofte helseøkonomiske beregningsmodeller. Dette fordi datagrunnlaget fra kliniske studier ofte er for begrenset til å vurdere alle relevante helseeffekter og kostnader over tilstrekkelig lang tidsperiode. I modellene kombineres best mulig informasjon fra ulike kilder matematisk for å anslå forventede effekter på helse, livskvalitet og kostnader av ulike behandlinger.

QALY – er et mål på størrelsen av helsegevinster. QALY står for quality adjusted life year, og angir effekt både på levetid og helserelatert livskvalitet. Til beregningene benyttes QALY-vekter (også kalt nyttevekter) for ulike helsetilstander, fra 0 ved død til 1 ved full helse. Ett år med perfekt helse tilsvarer 1 QALY. Dersom et tiltak øker levetiden til en pasient med 1 år, men at kvaliteten på dette året vurderes som lavere enn perfekt helse, vil denne gevinsten få en lavere verdi enn 1. Også effekten av tiltak som ikke er livsforlengende kan måles i QALY, i det de kan bedre helsetilstanden til pasienten i en gitt periode.

LYG – er en måleenhet som angir helseeffekten i vunne leveår (life years gained). Denne måleenheten kobles ofte opp mot kostnaden for en behandling og uttrykkes som merkostnad per vunne leveår. I motsetning til QALY tar LYG ikke hensyn til livskvaliteten i de vunne leveårene.

TTO – er en måte å måle QALY på. TTO står for "time trade off", og går ut på at man enten beskriver en helsetilstand for et individ, eller spør en pasient med tilstanden man ønsker å undersøke, om hvordan han verdsetter tilstanden. Dette gjøres ved at individet blir bedt om å angi hvor mye tid i perfekt helse, av en fremtidig periode på 10 år, individet er villig til å oppgi for å unngå 10 år i tilstanden man vil verdsette.

SG – er en måte å måle QALY på. SG står for "standard gamble", og går ut på at man enten beskriver en helsetilstand for et individ, eller spør en pasient med tilstanden man ønsker å undersøke, om hvordan han verdsetter tilstanden. Dette gjøres ved at individet blir presentert for to alternativer: Alternativ 1 er å leve resten av livet med tilstanden man vil verdsette; alternativ 2 er en fiktiv intervensjon som enten vil gjøre

individet frisk fra tilstanden for resten av individets levetid eller være dødelig. Individet blir så spurt om hvor liten sannsynlighet for overlevelse ved intervensjonen individet vil være villig til å akseptere, og fortsatt takke ja til intervensjonen. Er tilstanden veldig alvorlig og lite ønskelig, vil pasienten være villig til å risikere livet i større grad og akseptere en lavere sannsynlighet for å overleve intervensjonen.

Analyseperspektiv – angir hvilket perspektiv analysen har. Her skiller man gjerne mellom helsetjenesteperspektiv og samfunnsperspektiv. Mens helsetjenesteperspektivet kun tar hensyn til effekter og kostnader i helsetjenesten vil man i et samfunnsperspektiv i tillegg også inkludere andre gevinster/kostnader utenom spesialisthelsetjenesten som endringer i produktivitetstap, spart tid osv.

Ekstrapolering – innebærer framskrivning av data utover tidsperioden med konkrete studiedata. Dette vil si en form for modellering av sannsynligheten for fremtidige hendelser basert på tilgjengelige data. Dette gjøres for eksempel i analyser hvor det kun finnes studiedata for en kortere periode. Sannsynligheten for overlevelse vurderes da utover tidsperioden dekket av tilgjengelige studiedata, og man lager en prognose på bakgrunn av dette. En slik ekstrapolering vil kunne brukes som grunnlag for et tidsperspektiv som er lengre enn det finnes studiedata for.

Diskontering – er en metode som benyttes for å kunne sammenlikne og summere helseeffekter og kostnader som oppstår i ulike år. De årlige helse- og kostnadsvirkninger omregnes til en nåverdi og i en slik nåverdiberegning blir både helseeffekter og kostnader diskontert med en rate som i skrivende stund er 4 prosent per år. Dette antas å gjelde de fleste tiltak innen helsesektoren. Nåverdien regnes ut etter følgende formel hvor P er nåverdi, F er kostnaden (eller helseeffekten), t er tiden og r er diskonteringsraten:

$$P = \frac{F}{(1 + r)^t}$$

Deterministisk sensitivitetsanalyse (DSA) – er en usikkerhetsmåling som brukes for å undersøke robustheten av analysen. DSA tar utgangspunkt i en deterministisk hovedanalyse. I den deterministiske hovedanalysen bruker man en fastsatt verdi for hver parameter uten å ta hensyn til usikkerheten rundt parameteren. I en deterministisk *sensitivitets*analyse endrer man en og en eller kun et mindre antall variabler om gangen. Ved å gjøre dette får man se effekten en bestemt variabel har på utfallet.

Probabilistisk sensitivitetsanalyse (PSA) – er en usikkerhetsmåling som brukes for å undersøke robustheten av analysen. De enkelte parametre i den økonomiske beregningsmodellen tilordnes en sannsynlighetsfordeling. I en probabilistisk sensitivitetsanalyse utføres en rekke (f.eks. 2000) simuleringer med modellen. I hver simulering trekkes en verdi for hver parameter ut ifra sannsynlighetsfordelingene. Modellen simuleres så med disse parameterverdiene. Hver simulering gir et anslag på kostnader og effekt. En kan derfor si at i en PSA endrer man en rekke gitte variabler innenfor et forhåndsbestemt intervall samtidig i hver simulering. Resultatene av simuleringene presenteres gjerne som en «sky» i et diagram med merkostnader og mereffekt på hver akse.

Cost effect acceptability curve (CEAC) – er en kurve som viser sammenhengen mellom betalingsvillighet og sannsynligheten for kostnadseffektivitet (dvs at ICER er lavere enn ulike nivåer for betalingsvillighet). Kurven er basert på probabilistiske simuleringer og brukes for å vurdere om et tiltak er kostnadseffektivt eller ikke avhengig av hvor tiltaket kan plasseres, over eller under CEAC.

VEDLEGG 1 KOMMENTARER FRA PRODUSENT

Kommentarer fra Roche

Vi er glad for at Legemiddelverket har konkludert med at kostnaden ved bruk av atezolizumab står i et rimelig forhold til nytten behandlingen gir i behandling av pasienter med blærekreft som tidligere har mottatt kjemoterapi, som er én del av indikasjonen til atezolizumab innenfor blærekreft. Beslutningsforum har allerede innført to PD-1-hemmere for denne delen av indikasjonen, og innføring av atezolizumab, en PD-L1-hemmer, vil gi flere behandlingsalternativer for pasientene. Basert på dagens rangering i PD-1/PD-L1-anbudet innenfor lungekreft i andre linje ser det også ut til at det vil føre til kostnadsbesparelser for sykehusene.

Vi beklager at Legemiddelverket ikke så det mulig å vurdere kostnadseffektiviteten til atezolizumab til pasienter som ikke kan få cisplatin. Denne pasientgruppen har dårlig prognose og svært få behandlingsalternativer, og det haster å få godkjent nye behandlinger som immunterapi. Legemiddelverket nevner i sin rapport at disse pasientene vil kunne få immunterapi i andre linje, men mange av disse pasientene vil ikke få denne muligheten. Roche undersøker for tiden atezolizumab til behandling av blant annet disse pasientene i en stor randomisert kontrollert fase III-studie, men det er lang tid til det forventes regulatorisk godkjenning, og det vil også være behov for en ny metodevurdering etter dette. Hvis denne behandlingen ikke godkjennes nå er det altså lenge til den blir tilgjengelig.

Vi vil understreke at Legemiddelverket *ikke* har konkludert med at behandlingen ikke er kostnadseffektiv innenfor denne pasientgruppen. Roche har levert flere analyser som vi mener bør være tilstrekkelig for å sannsynliggjøre at kostnaden ved bruk av atezolizumab står i et rimelig forhold til nytten behandlingen gir. Basert på de gode resultatene fra fase II-studien med atezolizumab og indirekte sammenligninger med dagens standardbehandling, har flere av andre lands myndigheter som har lignende systemer konkludert annerledes, for eksempel Sverige og England.

Vi er også villige til å jobbe sammen med Legemiddelverket for å få til andre analyser de vil kunne finne akseptable. Dette har vi allerede foreslått for Legemiddelverket, men det er avhengig av en ny bestilling fra Bestillerforum.

Vi håper at Beslutningsforum er villig til å innføre atezolizumab til behandling av pasienter som ikke er aktuelle for cisplatin basert på dagens datagrunnlag, noe vi vurderer som godt nok for å sannsynliggjøre at kostnaden står i et rimelig forhold til nytten. Dersom Beslutningsforum ikke er villig til å gjøre dette vil vi foreslå å få til en midlertidig løsning inntil nye data foreligger, slik det blant annet har blitt gjort i England. Det vil gjøre at pasientene unngår unødvendig tap av gode leveår.

