

Hurtig metodevurdering for legemidler finansiert i spesialisthelsetjeneste

ID2020_083: Avelumab
(Bavencio) som monoterapi til
førstelinjevedlikeholdsbehandling
av voksne pasienter med
lokalavansert eller metastatisk
urotelialt karsinom (UC) som ikke
har progrediert etter platinabasert
kjemoterapi

Vurdering av innsendt
dokumentasjon

12-07-2021

Statens legemiddelverk

FORORD

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

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

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

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

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

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

OPPSUMMERING

Formål

Legemiddelverket har vurdert prioriteringskriteriene knyttet til nytte, ressursbruk og alvorlighet ved bruk av Bavencio (avelumab) i henhold til bestilling ID2020_083. Bestillingen er i tråd med godkjent preparatomtale for Bavencio for den aktuelle indikasjonen: Avelumab (Bavencio) som monoterapi til førstelinjevedlikeholdsbehandling av voksne pasienter med lokalavansert eller metastatisk urotelialt karsinom (UC) som ikke har progrediert etter platinabasert kjemoterapi.

Vurderingen tar utgangspunkt i innsendt dokumentasjon fra legemiddelselskapene Merck Norge og Pfizer AS (heretter kalt Merck/Pfizer).

Bakgrunn

Avelumab er en immunsjekkpunkts-hemmer, rettet mot programmert celledød-ligand-1 (PD-L1). Avelumab har flere indikasjoner innenfor kreft, hvor dette er den tredje godkjente indikasjonen. Denne metodevurderingen vurderer avelumab til behandling av urotelialt karsinom (UC), som hovedsakelig er kreft som er lokalisert i blæren. Den generelle kliniske effekten av avelumab til behandling av UC er dokumentert gjennom markedsføringstillatelse, utsendt 21.01.2021.

Det estimeres at om lag 70 - 140 pasienter med lokalavansert eller metastatisk UC er aktuelle for vedlikeholdsbehandling med Bavencio, etter fullført førstelinjebehandling med platinabasert kjemoterapi, hvert år i Norge.

Effektdokumentasjon i henhold til norsk klinisk praksis

Primærbehandling for nydiagnostiserte pasienter i den aktuelle populasjonen i norsk klinisk praksis er platinabasert kjemoterapi. Pasientgruppen mottar i dag ingen tilleggsbehandling utover dette i denne behandlingslinjen, da man følger opp/monitorerer pasientene med tanke på tilbakefall eller progresjon av sykdom i en såkalt «vent-og-se» periode, hvor man ikke starter ny behandling med mindre pasienten har sykdomsutvikling. Det vil følgelig være ingen tilleggsbehandling («vent-og-se») som erstattes med Bavencio for aktuelle pasienter i denne behandlingslinjen. Den aktuelle pasientgruppen har i dag mulighet til å motta behandling med immunsjekkpunkt-hemmere i andrelinje, hvis det oppleves progresjon etter førstelinjebehandling med platinabasert kjemoterapi.

JAVELIN Bladder 100 er en fase III RCT-studie som undersøker avelumab som monoterapi til førstelinjevedlikeholdsbehandling av voksne pasienter med lokalavansert eller metastatisk urotelialt karsinom (UC) som ikke har progrediert etter behandling med platinabasert kjemoterapi. Studien sammenlignet effekten av avelumab gitt som vedlikeholdsbehandling vs. ingen vedlikeholdsbehandling («vent-og-se»-strategi/standard støttebehandling) hos pasienter som har fullført platinabasert kjemoterapi og ikke opplevde progresjon i tidsrommet 4-10 uker etter avsluttet kjemoterapi.

Populasjon og komparator i JAVELIN Bladder 100 vurderes som relevante for norske forhold, og det vurderes at overførbareheten av studieresultatene er tilstrekkelig til å gjenspeile norsk klinisk praksis. JAVELIN Bladder 100-studien viser en signifikant lengre progresjonsfri overlevelse (PFS) ved tillegg av vedlikeholdsbehandling etter platinabasert kjemoterapi i førstelinje. Dataene for totaloverlevelse (OS) var noe umodne, men viste en signifikant lengre overlevelse.

Alvorlighet og helsetap

Legemiddelverket vurderer at lokalavansert og metastatisk urotelialt karsinom er en alvorlig sykdom.

Alvorlighetsgraden kan påvirke om kostnadene vurderes å stå i rimelig forhold til nytten av behandlingen. Legemiddelverket har beregnet et absolutt prognosetap (APT) på 12 QALYS for pasienter med lokalavansert og metastatisk urotelialt karsinom for denne populasjonen med utgangspunkt i dagens behandling hvor det ikke gis vedlikeholdsbehandling.

Kostnadseffektivitet

I analysen Legemiddelverket mener er mest sannsynlig, med dagens legemiddelpriser med maksimal AUP ekskl. mva. er merkostnad for Bavencio sammenlignet med «vent-og-se»:

Ca. 1 228 000 NOK per vunnet kvalitetsjusterte leveår (QALY), ved bruk av maksimal AUP ekskl. mva.

Ca. 940 000 NOK per vunnet leveår, ved bruk av maksimal AUP ekskl. mva.

Forutsetningene og parametere som gir størst utslag i resultatene legemiddelprisen, behandlingsvarigheten av vedlikeholdsbehandlingen og valg av påfølgende behandlingslinje.

Budsjettkonsekvenser

Budsjettanalysene er basert på Legemiddelverkets hovedanalyse, men med den antatte norske fordelingen av påfølgende behandlingslinjer, samt med en maksimal behandlingsvarighet på 24 måneder, med mulighet for 5 % av pasientene til å kunne bli behandlet i inntil 60 måneder. Dette er for å gi det mest troverdige budsjettresultatet basert på antatt norsk klinisk praksis dersom avelumab blir tatt i bruk. Det er beheftet usikkerhet knyttet til antall pasienter som vil kunne motta førstelinjevedlikeholdsbehandling med Bavencio (avelumab). Legemiddelverket har derfor valgt å presentere budsjettberegninger som et intervall mellom det laveste og det høyeste antatte estimatet for størrelsen på pasientpopulasjonen. Basert på data og antagelser har det blitt estimert at å behandle aktuelle pasienter med Bavencio (avelumab) vil ha en total årlig budsjettkonsekvens på 64-128 millioner NOK inkl. mva. i det femte budsjettåret, når kun legemiddelkostnader for førstelinjevedlikeholdsbehandling legges til grunn.

Basert på innspill fra norske klinikere og i tråd med de oppdaterte behandlingsretningslinjene vil behandling med immunsjekkpunkt-hemmere (ved innføring av avelumab) flyttes en linje fremover. Det vil følgelig være innsparinger i andrelinjes legemiddelkostnader ved å flytte denne behandlingen fremover,

gitt at andrelinje ved en innføring av Bavencio (avelumab) fører til at andrelinjebehandling da består av mindre kostbare kjemoterapier. En eventuell innføring av avelumab vil ikke være kostnadsbesparende, men vil heller flytte kostnadene tidligere fremover i behandlingsforløpet. Denne beregningen tar utgangspunkt i tilbakemeldinger Legemiddelverket har mottatt fra norske klinikere og er videre i tråd med de oppdaterte behandlingsretningslinjene for den aktuelle pasientgruppen. Det er videre lagt til grunn i budsjettberegningene at noen pasienter kan behandles lengre enn det som er antatt norsk klinisk praksis, og dette kan følgelig fungere som en erstatning for en eventuell rebehandling. Imidlertid er dette antatt å gjelde en svært begrenset andel pasienter. Med beregninger hvor dette legges til grunn har det blitt estimert at å behandle aktuelle pasienter med Bavencio (avelumab) vil ha en total årlig budsjettkonsekvens på 45-90 millioner NOK inkl. mva. i det femte budsjettåret, når kun alle legemiddelkostnader i analysen er inkludert. Det er hovedsakelig en antatt lengre behandlingsvarighet med førstelinjevedlikeholdsbehandling med Bavencio (avelumab) vs. andrelinjebehandling med immunsjekkpunkt-hemmere, som fører til de økte budsjettkonsekvensene. Budsjettberegningene er usikre og forenklede.

3-SIDERS SAMMENDRAG

Metode

Legemiddelverket har vurdert prioriteringskriteriene knyttet til nytte, ressursbruk og alvorlighet ved bruk av Bavencio (avelumab) i henhold til bestilling ID2020_083. Bestillingen er i tråd med godkjent preparatomtale for Bavencio for den aktuelle indikasjonen: Avelumab (Bavencio) som monoterapi til førstelinjevedlikeholdsbehandling av voksne pasienter med lokalavansert eller metastatisk urotelialt karsinom (UC) som ikke har progrediert etter platinabasert kjemoterapi. Vurderingen tar utgangspunkt i innsendt dokumentasjon fra legemiddelselskapene Merck Norge og Pfizer AS (heretter kalt Merck/Pfizer).

Avelumab er en immunsjekkpunkt-hemmer, rettet mot programmert celledød-ligand-1 (PD-L1). Avelumab har flere indikasjoner innenfor kreft, og dette er den tredje godkjente indikasjonen. Denne metodevurderingen vurderer avelumab til behandling av urotelialt karsinom (UC).

Den generelle kliniske effekten ved behandling av UC er dokumentert gjennom markedsføringstillatelse, utsendt 21.01.2021.

Pasientgrunnlag i Norge

Det estimeres at om lag 70-140 pasienter med lokalavansert eller metastatisk UC kan være aktuelle for vedlikeholdsbehandling med avelumab, etter fullført førstelinjebehandling med platinabasert kjemoterapi, hvert år i Norge.

Alvorlighet og prognosetap

Legemiddelverket vurderer at lokalavansert og metastatisk UC er en alvorlig sykdom.

Alvorlighetsgraden kan påvirke om kostnadene vurderes å stå i rimelig forhold til nytten av behandlingen. Legemiddelverket har beregnet et absolutt prognosetap (APT) på ca. 12 QALYs for pasienter med lokalavansert og metastatisk UC for denne populasjonen med utgangspunkt i dagens behandling hvor det ikke gis vedlikeholdsbehandling.

Behandling i norsk klinisk praksis

Primærbehandling for nydiagnostiserte pasienter i den aktuelle populasjonen i norsk klinisk praksis er platinabasert kjemoterapi. Pasientgruppen mottar i dag ingen tilleggsbehandling, man følger opp/monitorerer pasientene med tanke på tilbakefall eller progresjon av sykdom i en såkalt «vent-og-se» periode, hvor man ikke starter ny behandling med mindre pasienten har sykdomsutvikling. Det vil følgelig være ingen tilleggsbehandling («vent-og-se») som erstattes med avelumab for aktuelle pasienter.

Den aktuelle pasientgruppen har i dag mulighet for å motta behandling med immunterapi i andrelinje hvis det oppleves progresjon etter førstelinjebehandling med platinabasert kjemoterapi, altså etter «vent-og-

se»-perioden. Det er tre legemidler med indikasjon (også med ulike doseringer) for andrelinjebehandling av urotelialt karsinom som tidligere er behandlet med platinabasert kjemoterapi, herunder atezolizumab, pembrolizumab og nivolumab. Disse tre legemidlene konkurrerer i anbud, hvorav atezolizumab er anbudsvinner i inneværende avtaleperiode.

Effektdokumentasjon i henhold til norsk klinisk praksis

JAVELIN Bladder 100 er en randomisert, åpen, fase III-studie som undersøker effekten av avelumab som monoterapi til førstelinjevedlikeholdsbehandling av voksne pasienter med lokalavansert eller metastatisk urotelialt karsinom (UC) som ikke har progrediert etter behandling med platinabasert kjemoterapi. Studien sammenlignet effekten av avelumab gitt som vedlikeholdsbehandling vs. ingen vedlikeholdsbehandling («vent-og-se»-strategi/standard støttebehandling) hos pasienter som har fullført platinabasert kjemoterapi og ikke opplevde progresjon i tidsrommet 4-10 uker etter avsluttet kjemoterapi. Komparator og populasjon i JAVELIN Bladder 100 vurderes som relevante for norske forhold, og det vurderes at overførbarheten av studieresultatene til norsk klinisk praksis er tilstrekkelig til å produsere troverdige resultater. Effektdata fra JAVELIN Bladder 100-studien er benyttet direkte inn i den helseøkonomiske modellen, som har til formål å belyse kostnadseffektiviteten for denne behandlingen.

JAVELIN Bladder 100-studien viser signifikant lengre progresjonsfri overlevelse (PFS) ved tillegg av vedlikeholdsbehandling etter platinabasert kjemoterapi i førstelinje. For totalpopulasjonen (alle pasientene som var inkludert i studien) var median PFS 3,7 måneder i avelumab-armen (95% KI: 3,5-5,5) og 2 måneder i kontroll-armen (95% KI: 1,9-2,7). Hazard ratio (HR) for sykdomsprogresjon eller død var 0,62 (95% KI: 0,52-0,75).

Dataene for totaloverlevelse (OS) var relativt modne, og viste signifikant lengre overlevelse. Ved datakutt 21. oktober 2019 var median oppfølgingstid om lag 19 måneder. På dette tidspunktet var median OS oppnådd for begge behandlingsarmene, noe som tilsier tilstrekkelig modenhet for OS-data. Etter ett år var 71,3 % av totalpopulasjonen fremdeles i live i avelumab-armen (95% KI: 66-76,0), sammenliknet med 58,4% i kontroll-armen (95% KI: 52,7-63,7). Median OS var henholdsvis 21,4 måneder (95% KI: 18,9-26,1) og 14,3 måneder (95% KI: 12,9-17,9), Hazard ratio for død var 0,69 (95% KI: 0,56-0,86).

Sikkerhet

Andelen pasienter som opplevde bivirkninger var 98 % i avelumab-armen og 77,7 % i kontroll-armen, av disse var andelen bivirkninger av grad 3 eller høyere 47,7 % i avelumab-armen og 25,2 % i kontroll-armen. De hyppigste observerte bivirkningene (≥ 15 %) hos pasienter som fikk avelumab som vedlikeholdsbehandling var fatigue, kløe, urinveisinfeksjon, diare, leddsmerter, asteni (trøtthet/kraftløshet), forstoppelse, ryggsmertor og kvalme.

Kostnadseffektivitet

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

- Legemiddelverket velger å ekstrapolere OS i komparatorarmen med en generalisert gammafunksjon i motsetning til loglogistisk valgt av Merck/Pfizer.
- For PFS-ekstrapolering foretrekker Legemiddelverket en 2-knute odds spline-modell fremfor 3-knute normal.
- For TTD-ekstrapolering av avelumab velger Legemiddelverket generalisert gamma i motsetning til lognormal valgt av Merck/Pfizer, da denne hadde en vesentlig bedre visuell passform til dataene.
- Stoppregel endret fra 24 måneder, samt mulighet for 5 % å fortsette behandling, til 36 måneder i henhold til tidligere metodevurdering for sykdoms- og pasientgruppen.
- Pris på atezolizumab endret fra 840 mg-pakning til 1200 mg-pakning
- Påfølgende behandling endret for begge armer, til det som ble gitt i JAVELIN-studien (se Tabell 9 og Tabell 12).
- Endret kostnaden for ressursbruk i avelumab-armen i progrediert fase fra 556 NOK til 1635 NOK.
- Rettelse av en feil i formelen i modellverket til Merck/Pfizer for ressursbruk i progrediert fase for avelumab-armen, da det feilaktig lå inne ressursbruk tilsvarende BSC-armen.

Resultatene fra analysen Legemiddelverket mener er mest sannsynlig (heretter hovedanalysen) er følgende:

Tabell 1: Resultater fra Legemiddelverkets hovedanalyse. Basert på pris maksimal AUP ekskl. mva. Per pasient. Diskonterte tall.

	Avelumab	BSC	Differanse
Totale kostnader	1 434 381	712 874	721 507
Totale QALYs	2,36	1,77	0,59
Totale leveår	3,26	2,49	0,77
Merkostnad per vunnet QALY			1 228 084
Merkostnad per vunnet leveår			940 423

Merkostnad for avelumab sammenliknet med «vent-og-se»:

Ca. 1 228 000 NOK per vunnet kvalitetsjusterte leveår (QALY), ved bruk av maks AUP ekskl. mva.

Ca. 940 000 NOK per vunnet leveår, ved bruk av maksimal AUP ekskl. mva.

Det foreligger LIS-pris for avelumab og andre legemidler som inngår i analysen, herunder andrelinjebehandlinger. Merkostnad for avelumab sammenliknet med «vent-og-se» ved bruk av rabatterte priser er:

██████ NOK per vunnet kvalitetsjusterte leveår (QALY), ved bruk av LIS-AUP ekskl. mva.

██████ NOK per vunnet leveår, ved bruk av LIS-AUP ekskl. mva.

I enveis sensitivetsanalyser basert på Legemiddelverkets hovedanalyse betyr følgende parametere mest for resultatene:

- Legemiddelkostnaden for avelumab
- Behandlingsvarigheten for avelumab
- Ekstrapolering av totaloverlevelse
- Fordeling av påfølgende behandling i begge behandlingsarmer

Denne metodevurderingen er den første knyttet til vedlikeholdsbehandling med immunsjekkpunkt-hemmere. Dersom behandlingsvarigheten med avelumab blir tilsvarende det som er det etablerte prinsippet for immunsjekkpunkt-hemmere så vil resultatet følgelig avvike fra Legemiddelverkets hovedscenario. Når en maksimal behandlingsvarighet på 24 måneder legges til grunn, blir merkostnaden for avelumab sammenliknet med «vent-og-se»:

Ca. 1 134 000 NOK per vunnet kvalitetsjusterte leveår (QALY), ved bruk av maksimal AUP ekskl. mva. ved anvendelse av behandlingsstans etter 24 måneder, med mulighet for 5 % av pasientene å fortsette behandling.

Ca. 867 000 NOK per vunnet leveår, ved bruk av maksimal AUP ekskl. mva. ved anvendelse av behandlingsstans etter 24 måneder, med mulighet for 5 % av pasientene å fortsette behandling.

██████ NOK per vunnet kvalitetsjusterte leveår (QALY), ved bruk av LIS-AUP ekskl. mva. ved anvendelse av behandlingsstans etter 24 måneder, med mulighet for 5 % av pasientene å fortsette behandling.

██████ NOK per vunnet leveår, ved bruk av LIS-AUP ekskl. mva. ved anvendelse av behandlingsstans etter 24 måneder, med mulighet for 5 % av pasientene å fortsette behandling.

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

Tabell 2: Resultater fra Merck/Pfizers base case. Maksimal AUP ekskl. mva. Per pasient. Diskonterte tall.

	Avelumab	BSC	Differanse
Totale kostnader	1 416 227	503 884	912 343
Totale QALYs	2,342	1,487	0,855
Totale leveår	3,257	2,091	1,164
Merkostnad per vunnet QALY			1 067 601
Merkostnad per vunnet leveår			783 986

Budsjettkonsekvenser

Konklusjon budsjettkonsekvenser for spesialisthelsetjenestens legemiddelbudsjett:

Det er beheftet usikkerhet til antall pasienter som vil kunne motta førstelinjevedlikeholdsbehandling med Bavencio (avelumab). Legemiddelverket har derfor valgt å presentere budsjettberegninger som et intervall mellom det laveste og det høyeste antatte estimatet for størrelsen på pasientpopulasjonen. Basert på data og antagelser har det blitt estimert at å behandle aktuelle pasienter med Bavencio (avelumab) vil ha en total årlig budsjettkonsekvens på 64 - 128 millioner NOK med maksimal AUP inkl. mva. i det femte budsjettåret, når kun legemiddelkostnader for førstelinjevedlikeholdsbehandling legges til grunn. Budsjettkonsekvensene ved bruk av LIS-AUP inkl. mva. er på [redacted] millioner NOK.

Basert på innspill fra norske klinikere og i tråd med de oppdaterte behandlingsretningslinjene vil behandling med immunsjekkpunkt-hemmere (ved innføring av avelumab) flyttes en linje fremover. Det vil følgelig være innsparinger i andrelinjes legemiddelkostnader ved å flytte denne behandlingen fremover, gitt at andrelinje ved en innføring av Bavencio (avelumab) fører til at andrelinjebehandling da består av mindre kostbare kjemoterapier. En eventuell innføring av avelumab vil ikke være kostnadsbesparende, men vil heller flytte kostnadene tidligere fremover i behandlingsforløpet. Denne beregningen tar utgangspunkt i tilbakemeldinger Legemiddelverket har mottatt fra norske klinikere og er videre i tråd med de oppdaterte behandlingsretningslinjene for den aktuelle pasientgruppen. Det er videre lagt til grunn i budsjettberegningene at noen pasienter kan behandles lengre enn det som er antatt norsk klinisk praksis, og dette kan følgelig fungere som en proxy for en eventuell rebehandling. Imidlertid er dette antatt å gjelde en svært begrenset andel. Med beregninger hvor dette legges til grunn har det blitt estimert at å behandle aktuelle pasienter med Bavencio (avelumab) vil ha en total årlig budsjettkonsekvens på 45-90 millioner NOK med maksimal AUP inkl. mva. i det femte budsjettåret, når alle legemiddelkostnader i analysen er inkludert (både første- og andrelinjebehandling). Budsjettkonsekvensene ved bruk av LIS-AUP inkl. mva. er på [redacted] millioner NOK. Det er hovedsakelig en antatt lengre behandlingsvarighet med førstelinjebehandling med Bavencio (avelumab) vs. andrelinjebehandling med immunsjekkpunkt-hemmer, som fører til de økte budsjettkonsekvensene. Budsjettberegningene er usikre og forenklete.

Konklusjon budsjettkonsekvenser for spesialisthelsetjenestens totale budsjett:

Budsjettkonsekvensene totalt for spesialisthelsetjenesten inkluderer konsekvensene for spesialisthelsetjenestens legemiddelbudsjett, samt andre relaterte kostnader utover legemiddelkostnadene til spesialisthelsetjenesten, herunder oppfølgings- og monitoreringskostnader, samt administrasjonskostnader. Basert på data og antagelser over har det blitt estimert at å behandle aktuelle pasienter med Bavencio (avelumab) vil ha en total årlig budsjettkonsekvens på 54-107 NOK inkl. mva. i det femte budsjettåret (med maksimal AUP).

Legemiddelverkets vurdering

JAVELIN Bladder 100-studien viser signifikant lengre progresjonsfri overlevelse (PFS) ved tillegg av vedlikeholdsbehandling med avelumab etter platinabasert kjemoterapi i førstelinje sammenlignet med en «vent-og-se»-strategi. For totalpopulasjonen (alle pasientene som var inkludert i studien) var median PFS 3,7 måneder i avelumab-armen og 2,0 måneder i kontroll-armen. Dataene for totaloverlevelse (OS) viste signifikant lengre overlevelse for avelumab. Ved siste datakutt var median oppfølgingstid om lag 19 måneder, og på dette tidspunktet var median OS oppnådd for begge behandlingsarmene. Etter ett år var 71,3 % fremdeles i live i avelumab-armen, sammenliknet med 58,4 % i kontroll-armen. Hazard ratio for død var 0,69.

Primærbehandling for nydiagnostiserte pasienter i den aktuelle populasjonen i norsk klinisk praksis er platinabasert kjemoterapi. Pasientgruppen mottar i dag ingen tilleggsbehandling utover dette, man følger opp/monitorerer pasientene med tanke på tilbakefall eller progresjon av sykdom i en såkalt «vent-og-se» periode, hvor man ikke starter ny behandling med mindre pasienten har sykdomsutvikling. Den aktuelle pasientgruppen har i dag mulighet for å motta behandling med immunsjekkpunkts-hemmere i andrelinje hvis de får progresjon under eller etter førstelinjebehandling med platinabasert kjemoterapi. Hvis avelumab besluttes tatt i bruk som førstelinjevedlikeholdsbehandling, vil dette i stor grad erstatte bruk av andre immunsjekkpunkt-hemmere i andrelinjebehandling. Legemiddelverket antar at det totalt sett vil være flere pasienter som vil bli behandlet med en immunsjekkpunkts-hemmer hvis avelumab besluttes tatt i bruk. Dette vil være pasienter som enten ikke ville progrediert etter behandling med platinabasert kjemoterapi eller pasienter som enten ville dødd eller vært for syke til å motta andrelinjes behandling ved dagens behandlingspraksis.

Legemiddelverket har akseptert å legge til grunn Merck/Pfizers antagelse om behandlingsstopp etter 24 måneder, med unntak av for 5% av pasientene som fortsetter behandlingen i inntil 5 år i budsjettberegningen. Dette er akseptert basert blant annet på bakgrunn av at norske kliniske eksperter uttaler at de vil behandle pasienter med avelumab i inntil 24 måneder. Dette er i tråd med etablert prinsipp for behandlingsvarighet når det gjelder immunsjekkpunkt-hemmere og uttalelser fra kliniske eksperter, som forteller at den tilsvarende behandlingsstrategien vil bli benyttet for vedlikeholdsbehandling gitt dagens evidensnivå. Dette vil følgelig gi det mest relevante kostnadsbilde i norsk klinisk praksis. Klinikere Legemiddelverket har konferert med forteller at det samme prinsippet vil gjelde for vedlikeholdsbehandling som for behandling med immunsjekkpunkt-hemmere i andre

behandlingslinjer. På samme tid bemerker Legemiddelverket at en slik stopperregel ikke var implementert i JAVELIN-studien, noe som betyr at kostnadene og effektene i den økonomiske modellen ikke nødvendigvis reflekterer hverandre. Med andre ord, ved å implementere en stopperregel i modellen, antas det implisitt at pasienter i avelumab-armen vil fortsette å dra nytte av behandlingen etter seponering. Legemiddelverket har derfor valgt å anvende en 36 måneders stopperregel i resultatet for kostnadseffektivitet. Dette er tidligere blitt benyttet i metodevurderinger av UC, hvor studien som lå til grunn i vurderingen ikke inneholdt en stopperregel. Dette er videre gjort med hensyn til at denne metodevurderingen er den første for vedlikeholdsbehandling med immunsjekkpunkt-hemmere, og at dersom det velges å behandle lengre enn det som er det etablerte prinsippet for immunsjekkpunkt-hemmere så vil resultatet følgelig avvike fra det som kan ansees som etablert praksis i dagens praksis.

Klinisk effekt av re-behandling med en immunsjekkpunkt-hemmer etter avelumab vedlikehold ble ikke evaluert i JAVELIN. Det er videre heller ikke vurdert om re-behandling med immunsjekkpunkt-hemmere etter vedlikeholdsbehandling er kostnadseffektivt. Legemiddelverket baserer sine vurderinger på at behandling med avelumab som vedlikeholdsbehandling vil erstatte (og ikke komme i tillegg til) dagens behandling i andrelinje for de fleste pasientene, dersom førstnevnte besluttes innført. Dette støttes også av klinikere, samt at sekvensiell behandling med immunsjekkpunkt-hemmere heller ikke er et etablert behandlingsprinsipp i norsk klinisk praksis. Dette er tydelig uttrykt gjennom tilbakemeldinger fra norske klinikere Legemiddelverket har konferert med i denne metodevurderingen.

INNHALDSFORTEGNELSE

FORORD.....	2
OPPSUMMERING	3
3-SIDERS SAMMENDRAG	6
INNHALDSFORTEGNELSE	13
LOGG	15
ORDLISTE	16
1 BAKGRUNN.....	17
1.1 PROBLEMSTILLING.....	17
1.2 UROTELIALT KARSINOM	17
1.3 ALVORLIGHETSGRAD OG PROGNOSETAP.....	18
1.4 FØRSTELINJEVEDLIKEHOLDSBEHANDLING AV LOKALAVANSERT ELLER METASTATISK UROTELIALT KARSINOM	18
1.4.1 <i>Behandling med avelumab</i>	18
1.4.2 <i>Behandlingsretningslinjer/anbefalinger/norsk klinisk praksis</i>	19
1.4.3 <i>Komparator</i>	22
2 DOKUMENTASJON FOR Å VISE RELATIV EFFEKT	23
2.1 OVERSIKT OVER RELEVANTE, INNSENDE STUDIER	23
3 PICO.....	28
3.1 PASIENTPOPULASJON	28
3.2 INTERVENSJON	31
3.3 KOMPARATOR.....	38
3.4 UTFALLSMÅL	42
3.4.1 <i>Effekt</i>	42
3.4.2 <i>Bivirkninger</i>	51
3.4.3 <i>Helsenytt/helsetap</i>	54
4 ØKONOMISK ANALYSE	57
4.1 MODELL, METODE OG FORUTSETNINGER	57
4.1.1 <i>Analyseperspektiv</i>	59
4.1.2 <i>Kostnader</i>	60

4.2	RESULTATER.....	68
4.2.1	<i>Firmaets base caseanalyse</i>	68
4.2.2	<i>Legemiddelverkets hovedanalyse</i>	68
4.2.3	<i>Sensitivitets- og scenarioanalyser</i>	70
4.2.4	<i>Legemiddelverkets konklusjon om inkrementell kostnadseffektivitetsratio</i>	72
5	BUDSJETTKONSEKVENSER.....	73
6	OPPSUMMERING OG DISKUSJON	74
	REFERANSER.....	79
	APPENDIKS 1 – ALVORLIGHETSBEREGNINGER.....	81
	APPENDIKS 2 – BUDSJETTBEREGNINGER.....	86
	A.1 <i>Budsjettkonsekvenser</i>	86
	A.1.2 <i>Estimat av antall pasienter som er aktuelle for behandling</i>	86
	A.1.3 <i>Estimat av legemiddelkostnad per pasient</i>	88
	6.1.1 <i>Budsjettkonsekvenser legemiddelkostnader for spesialisthelsetjenesten</i>	89
	6.1.2 <i>Budsjettkonsekvenser totalt for spesialisthelsetjenesten</i>	94
	VEDLEGG 1 KOMMENTARER FRA PRODUSENT (VEDLAGT SEPARAT).....	95

LOGG

Bestilling:	<i>ID2020_083: Avelumab (Bavencio) – Indikasjon III. Monoterapi til førstelinjevedlikeholdsbehandling av voksne pasienter med lokalavansert eller metastatisk urotelialt karsinom (UC) som ikke har progrediert etter platinabasert kjemoterapi.</i>
Forslagstiller:	Statens Legemiddelverk
Legemiddelfirma:	Merck og Pfizer
Preparat:	Bavencio
Virkestoff:	Avelumab
Indikasjon:	Bavencio er indisert som monoterapi til førstelinjevedlikeholdsbehandling av voksne pasienter med lokalavansert eller metastatisk urotelialt karsinom (UC) som ikke har progrediert etter platinabasert kjemoterapi.
ATC-nr:	L01X C31
Prosess	
Tidspunkt for MT for legemiddelet/indikasjonutvidelsen	21-01-2021
Dokumentasjon bestilt av Legemiddelverket	28-09-2020
Fullstendig dokumentasjon mottatt hos Legemiddelverket	19-11-2020
Klinikere kontaktet for første gang	29-01-2021
LIS kontaktet for første gang av Legemiddelverket.	08-02-2021
Legemiddelverket bedt om ytterligere dokumentasjon	16-02-2021, 06-04-2021, 07-04-2021
Ytterligere dokumentasjon mottatt av Legemiddelverket	23-02-2021, 06-04-2021, 09-04-2021
Rapport ferdigstilt:	12-07-2020
Saksbehandlingstid:	228 dager hvorav 9 dager i påvente av ytterligere opplysninger fra legemiddelfirma. Dette innebærer en reel saksbehandlingstid hos legemiddelverket på 219 dager.
Saksutredere:	Ida Kommandantvold Ingrid Johanne Bettum Ania Urbaniak
Kliniske eksperter:	Christian Ekanger, Haukeland Universitetssykehus Svein Inge Helle, Haukeland Universitetssykehus Daniel Heinrich*, AHUS/Gjøvik sykehus
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.	
*har vært nasjonal utprøver i den kliniske studien som ligger til grunn for legemiddelet som vurderes i den aktuelle metodevurderingen.	

ORDLISTE

ADCC	antibody-dependent cell-mediated cytotoxicity
APT	Absolutt prognosetap
AIC	Akaikes informasjonskriterium
AUP	Apotekenes utsalgspris
BIC	Baysiansk informasjonskriterium
BICR	Blinded independent central review
BOR	Best overall respons
BSC	Standard støttebehandling
CHMP	Committee for Medicinal Products for Human Use
CUA	Kostnad-per-QALY-analyse
ECOG	The Eastern Cooperative Oncology Group
eGFR	Estimated glomerular filtration rate
EMA	European Medicines Agency
ESMO	European Society of Oncology
Fc	Fragment-krystalliserbar region
IKER	Inkrementell kostnadseffektivitetsratio
ITT	Intetion to treat
LIS	Sykehusinnkjøp HF, divisjon legemidler
MVA	Merverdiavgift
MT	Markedsføringstillatelse
NCCN	National Comprehensive Cancer Network Clinical Practice Guidelines in Oncology
OS	Totaloverlevelse
PFS	Progresjonsfri overlevelse
PD-L	Programmert celledød-ligand
PS	Performance status/funksjonsstatus
QALY	Kvalitetsjustert leveår
RWD	Real World Evidence
TTD	Time to treatment discontinuation
UC	Urotelialt karsinom

1 BAKGRUNN

1.1 PROBLEMSTILLING

I metodevurderingen vurderes prioriteringskriteriene knyttet til alvorlighet, nytte og ressursbruk ved bruk av avelumab (Bavencio) som monoterapi til førstelinjevedlikeholdsbehandling av voksne pasienter med lokalavansert eller metastatisk urotelialt karsinom (UC) som ikke har progrediert etter platinabasert kjemoterapi.

Avelumab fikk positiv beslutning i CHMP (Committee for Medicinal Products for Human Use) for den aktuelle indikasjonen i desember 2020, og markedsføringstillatelse (MT) forelå i januar 2021. Dette er den tredje indikasjonen for avelumab. MT ved bruk av avelumab for vedlikeholdsbehandling av UC ble gitt på bakgrunn av resultater fra den åpne, fase III-studien JAVELIN Bladder 100. I denne studien ble avelumab, sammen med standard støttebehandling (BSC), sammenlignet med BSC alene, som førstelinjevedlikeholdsbehandling av voksne pasienter med lokalavansert eller metastatisk UC som ikke har progrediert etter platinabasert kjemoterapi. I JAVELIN-studien er BSC en «vent-og-se»-strategi. I innsendt dokumentasjon har Merck og Pfizer (heretter Merck/Pfizer) levert en kostnad-per-QALY-analyse (CUA) som er basert på resultater fra JAVELIN-studien.

1.2 UROTELIALT KARSINOM

Urotelialt karsinom (UC) er den hyppigste urologiske kreftformen etter prostatakraft, samt den fjerde hyppigste kreftformen hos skandinaviske menn. Insidensen hos kvinner er lavere enn hos menn. Sykdommen forekommer svært sjelden før 45-50 års alder, median alder på diagnostetidspunkt er 72 år for menn og 74 år for kvinner. 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 livsstils- og miljømessige faktorer er kjent for å disponere for UC, hvorav røyking og yrkeseksponering (visse industrier) er de viktigste (1).

I 2019 ble det registrert 1778 nye tilfeller av kreft i nyrebekken, urinblære, urinrør og urinleder (diagnosekode C65–68) i Norge, hvorav de aller fleste tilfellene var lokalisert til blæren. Ved utgangen av 2019 levde 15394 personer i Norge med diagnosen blære-, urinleder eller urinrørskreft (2).

5 års relativ overlevelse er 79,5% for pasienter diagnostisert i 2015–2019. Siden mange blærekreftpasienter blir diagnostisert med ikke-infiltrerende tumorer hvor dødeligheten er lav, betyr det at det er mange kreftoverlevende med denne kreftformen (1).

Omtrent 10–15 % av pasienter med muskelinfiltrerende UC har påvisbare metastaser ved diagnostetidspunkt. Videre vil omtrent halvparten av cystectomerte (kirurgisk fjerning av urinblæren) pasienter få tilbakefall av sykdommen, ca. 30 % som lokale residiv i bekkenet, øvrige med fjernmetastaser. Median overlevelse uten kjemoterapi er samlet 3–6 måneder for pasienter med metastaser (1).

I 2019 døde 384 pasienter av kreft i urinblære, urinleder eller urinrør (2).

UC er karakterisert av genomisk instabilitet og høy ekspresjon av biomarkøren PD-L1, DNA skade/respons mutasjoner og høy tumor mutasjonsbyrde. Disse egenskapene er assosiert med økt respons på behandling med immunsjekkpunkt-hemmere.

Pasientpopulasjonen som er aktuell for denne metodevurderingen er pasienter som er kandidater for førstelinjehandling med palliativ kjemoterapi. Ifølge norske klinikere er dette ca. 100-120 pasienter årlig. Firma anslår, basert på insidenstall, at 253 pasienter mottok førstelinjehandling i 2019. Ytterligere beregninger av pasienter som er aktuell for vedlikeholdsbehandling etter førstelinjehandling med palliativ kjemoterapi er beskrevet i Kap. 3.1.

1.3 ALVORLIGHETSGRAD OG PROGNOSETAP

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

Legemiddelverket benytter en kvantitativ metode for å beregne alvorlighetsgraden for pasienter med lokalavansert eller metastatisk urotelialt karsinom. Beregningene er gjort i innsendt modell, men med de forutsetningene som Legemiddelverket har lagt til grunn i sin hovedanalyse. Nærmere omtale finnes i Appendiks 1 – Alvorlighetsberegninger.

Beregning av alvorlighetsgrad ut i fra dagens behandling tilsier et absolutt prognosetap på ca. 12 QALY.

1.4 FØRSTELINJEVEDLIKEHOLDSBEHANDLING AV LOKALAVANSERT ELLER METASTATISK UROTELIALT KARSINOM

1.4.1 Behandling med avelumab

- **Indikasjon:**

Avelumab er indisert som monoterapi til førstelinjevedlikeholdsbehandling av voksne pasienter med lokalavansert eller metastatisk urotelialt karsinom (UC) som ikke har progrediert etter platinabasert kjemoterapi.

Ytterligere indikasjoner:

Avelumab i kombinasjon med aksitinib er indisert til førstelinjehandling av voksne pasienter med avansert nyrecellekarsinom (aRCC). Denne indikasjonen er imidlertid ikke relevant for denne metodevurderingen og omtales derfor ikke noe nærmere.

Avelumab er indisert som monoterapi til behandling av voksne pasienter med metastatisk merkelcellekarsinom (MCC). Denne indikasjonen er imidlertid ikke relevant for denne metodevurderingen og omtales derfor ikke noe nærmere.

- **Virkningsmekanisme:**

Avelumab er et humant immunglobulin G1 (IgG1) monoklonalt antistoff rettet mot programmert celledød-ligand-1 (PD-L1). Avelumab binder PD-L1 og blokkerer interaksjonen mellom PD-L1 og reseptorene for programmert celledød-1 (PD-1) og B7-1. Dette fjerner de suppressive effektene av PD-L1 på cytotoksiske CD8+ T-celler og potenserer antitumor T-cellerespons. Avelumab er også påvist å indukere naturlige drepeceller (NK)-cellemediert direkte tumorcellenedbrytning via antistoffavhengig cellemediert cytotoksitet (ADCC; antibody-dependent cell-mediated cytotoxicity).

- **Dosering:**

Anbefalt dose med avelumab som monoterapi er 800 mg administrert intravenøst over 60 minutter hver 2. uke. Administrering av avelumab skal fortsette i henhold til den anbefalte tidsplanen frem til sykdomsprogresjon eller uakseptabel toksisitet. Doseøkning eller dosereduksjon er ikke anbefalt. Det kan være nødvendig å utsette eller seponere doseringen basert på individuell sikkerhet og toleranse.

Pasienter må pre-medisineres med et antihistamin og paracetamol før de 4 første infusjonene med avelumab. Dersom den fjerde infusjonen fullføres uten infusjonsrelaterte reaksjoner, kan pre-medisineringen av etterfølgende doser administreres etter legens skjønn.

- **Bivirkninger:**

De hyppigste observerte bivirkningene ($\geq 15\%$) hvor pasienter fikk avelumab som vedlikeholdsbehandling var fatigue, kløe, urinveisinfeksjon, diare, leddsmerter, asteni (trøtthet/kraftløshet), forstoppelse, ryggsmertor og kvalme. Det ble ikke identifisert nye uforutsette alvorlige hendelser/bivirkninger sammenlignet med tidligere studier for avelumab.

For utfyllende informasjon om avelumab henvises det til preparatomtalen til Bavencio (3).

1.4.2 Behandlingsretningslinjer/anbefalinger/norsk klinisk praksis

Helsedirektoratet har utarbeidet et nasjonalt handlingsprogram med retningslinjer for diagnostikk, behandling og oppfølging av blære- og urotelkreft, publisert og oppdatert i april 2021 (1):

Noen pasienter kan ikke gjennomgå radikal behandling, som er standardbehandling, enten fordi sykdommen er avansert eller fordi pasienten er uegnet på bakgrunn av alder, komorbiditeter eller andre forhold. Sykdommen har høy kurasjonsrate, men har også høy residivfrekvens. Det betyr at for et betydelig antall pasienter som har gjennomgått radikalkirurgi eller kurativt rettet strålebehandling, vil disse kunne få lokalt, regionalt eller metastatisk tilbakefall av kreftsykdommen (1).

Palliativ behandling

Førstelinjebehandling

Pasienter som ikke kan behandles kurativt pga. sykdomsutbredelse, allmenntilstand eller komorbiditet, behandles palliativt med platinabasert kjemoterapi som førstelinjebehandling. Avansert UC er en kjemosensitiv svulst, hvor den mest effektive kjemoterapibehandlingen er platinaforbindelsen cisplatin. Omtrent 50 % av pasientene er uaktuelle for cisplatin-basert kjemoterapi i førstelinje. Ved kontraindikasjoner mot cisplatin-basert kjemoterapi er kombinasjonen av platinaforbindelsen karboplatin pluss gemcitabin best dokumentert (1).

Andrelinjes behandling

Pasienter som fortsatt har en relativt god ECOG-status¹ (ECOG \leq 1) med progresjon under platina-basert kjemoterapi eller residiv innen 6 måneder etter avsluttet platina-basert kjemoterapi, kan være aktuelle for andrelinjebehandling med immunsjekkpunkthemmere, hvorav atezolizumab og pembrolizumab har den høyeste evidensgraden (A). PD-1-hemmeren nivolumab har også indikasjon som andrelinjebehandling for lokalavansert og metastatisk UC som tidligere er behandlet med platinabasert kjemoterapi. Vinflunin eller taxaner kan tilbys som andrelinjes behandling når immunterapi ikke kan gis. Det foreligger lite dokumentasjon av overlevelsesgevinst av kjemoterapi i andre linje.

Det foreligger en anbudskonkurranse for de overnevnte PD-1/PD-L1-hemmerne, for behandling av lokalavansert eller metastatisk UC hos voksne som tidligere er behandlet med platinabasert kjemoterapi, i regi av Sykehusinnkjøp HF, divisjon legemidler (LIS). Rangeringen av denne i innværende anbudsperiode er gjengitt i tabellen nedenfor (4):

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.

Tabell 3. Rangering av legemidler innenfor anbudet for behandling av lokalavansert eller metastatisk blærekreft (urotelialt karsinom) hos voksne som tidligere er behandlet med platinabasert kjemoterapi (Kilde: Sykehusinnkjøp HF, Divisjon Legemidler - LIS).

Rangering	Anbefalt behandling	Månedskostnad inkl.admin.	Legemiddelkostnad per måned	Dosering og admin.form
Førstevalg	Atezolizumab (Tecentriq)*			1200 mg infusjon q3w
Andrevalg	Atezolizumab (Tecentriq)*			1680 mg infusjon q4w
Tredjevalg	Atezolizumab (Tecentriq)*			840 mg infusjon q2w
Fjerdevalg	pembrolizumab (Keytruda)*			400 mg infusjon q6w
Femtevalg	nivolumab (Opdivo)*			240 mg infusjon q2w
Sjettevalg	pembrolizumab (Keytruda)*			200 mg infusjon q3w

* er innført av Beslutningsforum for følgende relevante indikasjoner:
behandling av lokalavansert eller metastatisk urotelialt karsinom hos voksne som tidligere er behandlet med platinabasert kjemoterapi.

Aktuelle pasienter for denne metodevurderingen har blitt behandlet med førstelinjes platinabasert kjemoterapi og er progresjonsfrie etter minimum 4 uker. Per i dag mottar disse pasientene ikke vedlikeholdsbehandling. Internasjonale retningslinjer, ESMO² og NCCN³, anbefaler bruk av avelumab som vedlikeholdsbehandling hos pasienter med metastatisk UC uten progresjon etter førstelinjes platinabasert kjemoterapi (5, 6).

Legemiddelverket vil bemerke at det i april 2021 kom en oppdatering i handlingsprogrammet for UC (oppdatert og publisert 14.04.2021). Legemiddelverket har gjennomgått endringene i handlingsprogrammet og vurdert at de i stor grad er i samsvar med det som er gjengitt i rapporten, og det som klinikere Legemiddelverket har konferert med i denne metodevurderingen har gitt som innspill.

Endringene i «Nasjonalt handlingsprogram med retningslinjer for diagnostikk, behandling og oppfølging av blære- og urotelkreft» som nå omfatter vedlikeholdsbehandling med avelumab er gjengitt ordrett under (1):

Palliativ kjemoterapi:

Første linje:

- *Kombinasjonsbehandling med avelumab som vedlikeholdsbehandling anbefales til pasienter som ikke har progrediert på 1.-linjes behandling med platinumbasert kjemoterapi etter 4-6 sykluser. Evidensgrad A**

Andre linje:

² European Society for Medical Oncology

³ National Comprehensive Cancer Network Clinical Practice Guidelines in Oncology

- *Det anbefales immunterapi hvis dette ikke er gitt som vedlikeholdsbehandling.*
- *Kjemoterapi kan vurderes til pasienter i god allmenntilstand, ECOG ≤ 1.*
- *Hvis immunterapi er gitt som vedlikeholdsbehandling, kan pasienter med initial respons på GC og lang progresjonsfri periode (minimum 6 mnd), vurderes for ny behandlingssyklus med GC⁴. Evidensgrad D.*

Tredje linje:

- *Hvis immunterapi er gitt som 2.-linjes behandling, kan pasienter med initial respons på GC og lang progresjonsfri periode før 2.-linjes behandling (minimum 6 mnd), vurderes for ny behandlingssyklus med GC. Evidensgrad D.*

Fjerde linje:

- *4.-linjes behandling kan vurderes til pasienter som fortsatt er i god allmenntilstand (ECOG ≤ 1).*
- *Vinflunin eller taxan kan gis som 4.-linjes behandling etter manglende effekt av eller progresjon under GC gitt som rebehandling i 3. linje. Evidensgrad D.*

**per 01.01.2021 ikke godkjent av Beslutningsforum, se <https://nyemetoder.no/>*

1.4.3 Komparator

Ifølge klinikere som Legemiddelverket har konferert med er ingen tilleggsbehandling (altså «vent-og-se»), samt immunterapi i senere linjer, det alternativet som i størst grad vil erstattes av avelumab i den aktuelle behandlinglinjen i norsk klinisk praksis. Dette samsvarer med hva Merck/Pfizer har valgt som komparator i sitt basecase.

Legemiddelverket vurderer samlet at det er relevant å sammenligne vedlikeholdsbehandling med avelumab med ingen tilleggsbehandling/ «vent-og-se» i denne analysen.

⁴ GC – Gemcitabin+cisplatin

2 DOKUMENTASJON FOR Å VISE RELATIV EFFEKT

Hovedanalysen til Legemiddelverket i denne metodevurderingen er sammenlikningen av avelumab versus standard støttebehandling (BSC) i en kostnad-per-QALY-analyse. I analysen brukes resultatene fra JAVELIN Bladder 100 (heretter kalt JAVELIN). Denne studien ligger til grunn for markedsføringstillatelsen (MT) til avelumab i Norge og EU. EMA har vurdert at avelumab gir en nytte som overstiger risikoen ved bruk som monoterapi til førstelinjevedlikeholdsbehandling av voksne pasienter med lokalavansert eller metastatisk urotelialt karsinom (UC) som ikke har progrediert etter behandling med platinabasert kjemoterapi. Avelumab ved den aktuelle indikasjonen fikk markedsføringstillatelse i Norge og EU 21.01.2021. Dette er en indikasjonsutvidelse.

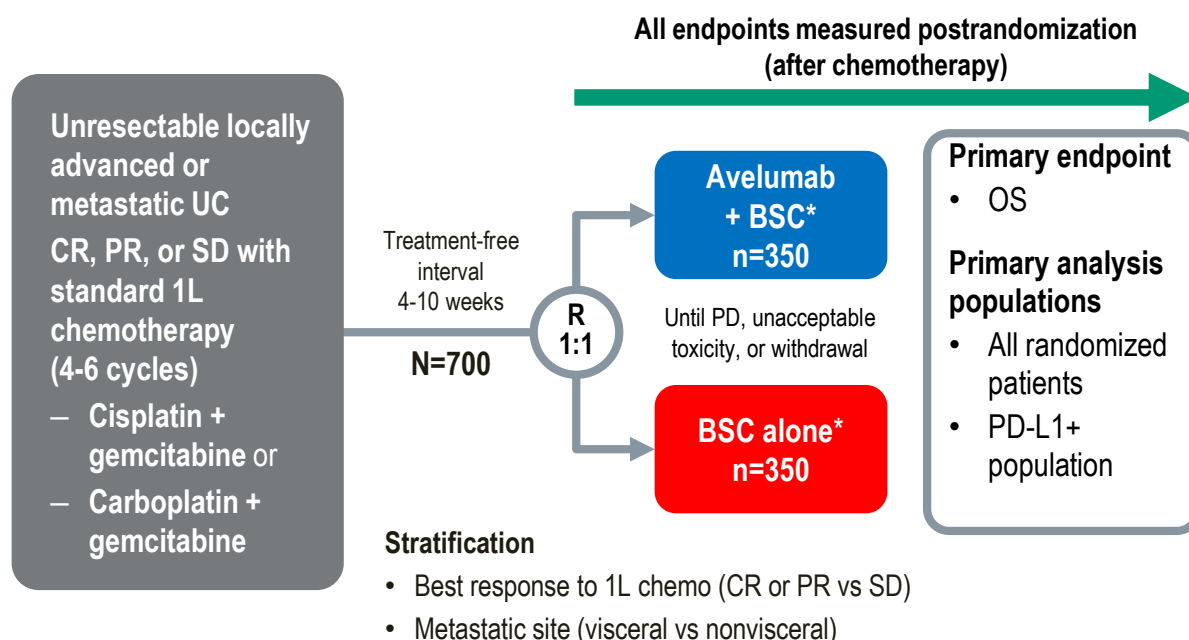
Merck/Pfizer har gjennomført systematiske litteratursøk i relevante databaser i henhold til Legemiddelverkets retningslinjer for hurtig metodevurdering av legemidler. Søket inkluderte UC-pasienter for å identifisere studier med avelumab eller eventuelle komparatorer i samtlige behandlingslinjer, herunder førstelinje, førstelinje induksjonsbehandling eller vedlikeholdsbehandlinger i førstelinje. Helseøkonomiske analyser, kostnadsstudier og observasjonsstudier/RWD-studier ble søkt etter i EMBASE, MEDLINE, MEDLINE In-Process, National Health Service Economic Evaluation Database og EconLit i september 2018, etterfulgt av to oppdateringer (sist juni 2020). Søkestreng og utvalgte studier er vedlagt i innsendt dokumentasjonspakke. Det ble ikke identifisert relevante publikasjoner for inklusjon i metodevurderingen av avelumab for den aktuelle indikasjonen, foruten hovedpublikasjonen for den pivotale kliniske studien som ligger til grunn for MT for avelumab. Legemiddelverket har derfor ikke gjort en videre redegjørelse for disse.

2.1 OVERSIKT OVER RELEVANTE, INNSENDE STUDIER

JAVELIN Bladder 100

JAVELIN Bladder 100 er en randomisert, åpen, fase III-studie der pasientene ble randomisert (1:1) til enten monoterapi vedlikeholdsbehandling med avelumab i kombinasjon med BSC eller BSC alene («vent-å-se»). Pasientene ble inkludert uavhengig av PD-L1-status. Pasientene måtte ha gjennomgått 4-6 behandlingsrunder med enten gemcitabin+cisplatin eller gemcitabin+karboplatin, referert til som platinabasert kjemoterapi, og ikke opplevd sykdomsprogresjon i løpet av denne behandlingstiden. Videre måtte det være minimum 4 uker og maksimum 10 ukers behandlingstid, hvor pasienten heller ikke opplevde sykdomsprogresjon. Sykdomsprogresjon ble definert ved RECIST⁵ v1.1-kriteriene og dette utfallsmålet ble vurdert av en blindet, uavhengig komité («blinded independent central review»). Studien er en superiority-studie, og er nærmere beskrevet i figuren og tabellen under:

⁵ Response Evaluation Criteria in Solid Tumors



Figur 1. Studiedesign i JAVELIN Bladder 100. UC – urotelialt karsinom. CR – komplett respons. PR – delvis respons. SD – stabil sykdom. 1L – førstelinje. N=antall. BSC – beste standard støttebehandling. PD – progrediert sykdom. OS – totaloverlevelse. PD-L – programmert celledød-ligand. *administrert etter beste standard støttebehandling i det landet pasienten var inkludert i studien.

Tabell 4. Oversikt over relevante, innsendte studier

Studie	JAVELIN Bladder 100 (NTC02603432)
Design	Multisenter, randomisert, åpen, fase III studie.
Populasjon	Voksne pasienter med tidligere ubehandlet (foruten platinabasert kjemoterapi) urotelialt karsinom med histologisk bekreftet, inoperabel, lokalavansert eller metastatisk urotelialt karsinom, og med ingen evidens for sykdomsprogresjon etter å ha fullført førstelinje, platinabasert kjemoterapi.
Intervensjon	Avelumab 10mg/kg, administrert intravenøst over 1 time, hver andre uke, og standard støttebehandling («vent-å-se») N=350
Komparator	Standard støttebehandling («vent-å-se») N=350
Primære utfallsmål	Totaloverlevelse (OS)
Sekundære utfallsmål	Progresjonsfri overlevelse (PFS) Objektiv respons (komplett eller delvis respons) Sykdomskontroll (komplett respons, delvis respons, ikke-komplett respons, ikke-progressiv sykdom og stabil sykdom) Sikkerhet

	Farmakokinetikk Immunogenitet Prediktive biomarkører
--	--

Sentrale inklusjonskriterier: progresjonsfrie på førstelinje platinabasert kjemoterapi, med en estimert forventet levetid på ≥ 3 måneder, ECOG 0-1 og tilstrekkelig nyre-, lever- og hematologisk funksjon.

Viktige eksklusjonskriterier: tidligere mottatt adjuvant eller neoadjuvant systemisk behandling innen 12 måneder, kontraindikasjoner for avelumab eller andre immunterapier, og tidligere eksponering for immunsjekkpunkt-hemmere.

Pasientene til hver av behandlingsarmene i JAVELIN-studien ble stratifisert etter respons på platinabasert kjemoterapi (skilt på komplett/delvis respons vs. stabil sykdom) og etter metastasested ved initiering av førstelinje platinabasert kjemoterapi (skilt på viscerale vs. ikke-viscerale metastaser). PD-L1-uttrykk har tidligere vært ansett som en prognostisk faktor for UC. PD-L1-uttrykk ble testet retrospektivt⁶ og det ble ikke stratifisert til jevn fordeling i behandlingsarmene ved oppstart av studien. Pasientene kunne fortsette sin behandling frem til sykdomsprogresjon, uakseptabel toksisitet, tilbaketrekking av samtykke eller eventuelle andre kriterier ble møtt (et fåtall pasienter fikk endret status til å ikke lenger møte inklusjonskriteriene, n=3 eller ble tapt til oppfølging, n=10).

Det primære utfallsmålet var OS for alle randomiserte pasienter, rapportert som fra tid fra randomisering til død (uavhengig av årsak). PFS ble rapportert fra tid fra randomisering til sykdomsprogresjon, definert ved RECIST v1.1 av en uavhengig komité (BICR) eller død, etter hvilket som inntraff først. Effektdata fra JAVELIN-studien ble analysert ved primæranalysetidspunktet 21. oktober 2019. På dette tidspunktet var median oppfølgingstid for begge armer i overkant av 19 måneder.

Utfyllende informasjon om resultater fra JAVELIN-studien er oppsummert under Kapittel 3.

Studier som pågår

Merck/Pfizer opplyser om at det pågår en annen relevant studie med avelumab:

⁶ Ved bruk av: *Ventana PD-L1 assay, SP263, Ventana Medical Systems*

Tabell 5. Oversikt over andre relevante studier for avelumab

Studie	JAVELIN Solid Tumor (NCT01772004)
Design	Multisenter, åpen, fase I doseeskaleringsstudie av avelumab for utvalgte solide tumorer
Populasjon	Voksne pasienter med histologisk eller cytologisk bekreftet metastatisk sykdom eller lokalavansert solid tumor (bl.a. UC), hvor det ikke lengre kan tilbys standard systemisk behandling eller disse har feilet.
Intervensjon	Avelumab 10mg/kg, administrert intravenøst over 1 time, hver andre uke, og standard støttebehandling («vent-å-se») N=350
Komparator	NA
Primære utfallsmål	Dosebegrenset toksisitet Best overall respons (BOR)
Sekundære utfallsmål	Blant annet: Andel pasienter med behandlingskrevende bivirkninger Farmakokinetiske parametere Immunrelatert best overall respons (iBOR) Immunrelatert progresjonsfri overlevelse (iPFS)

Legemiddelverkets vurdering av innsendt klinisk dokumentasjon

I JAVELIN-studien undersøkes effekten av å gi vedlikeholdsbehandling med avelumab monoterapi til pasienter som har respondert på platinabasert kjemoterapi i førstelinje. Studien er direkte sammenlignende og ingen vedlikeholdsbehandling (tilsvarende «vent-og-se», jmf. kapittel 1.4) er komparator. Studien er en randomisert, kontrollert fase III studie som inkluderte 700 pasienter, noe som kan anses som en hensiktsmessig størrelse, og det høye pasientantallet øker sikkerheten til effektdataene. Pasientene ble randomisert innen 4-10 uker etter avsluttet platinabasert kjemoterapi, og de ble stratifisert etter respons på (skilt på komplett/delvis respons vs. stabil sykdom)- og metastasested ved oppstart (skilt på viscerale vs. ikke-viscerale metastaser)- av førstelinjebehandlingen. Andre mulige effektmodifiserende karaktertrekk (herunder også PD-L1-uttrykk) ble ikke stratifisert. Basert på de forholdsvis strenge inklusjon- og eksklusjonskriteriene er det i JAVELIN-studien snakk om en selektert pasientgruppe, og det er uvisst hvorvidt stratifisering for andre viktige karaktertrekk kan ha påvirkning for studieresultatet.

JAVELIN-studien var ikke blindet, noe som gjør at samtlige endepunkter kan være vanskelige å vurdere. Åpne studier gir også en risiko for skjevheter i vurderinger knyttet til behandlingsstrategi ved progresjon. Ellers er PFS vurdert av en uavhengig, blindet undersøkelseskomite, noe som vil redusere denne svakheten. Legemiddelverket mener randomiseringsprosedyren har vært tilfredsstillende og sikret lik fordeling mellom behandlingsarmene. Endepunktene i studien er relevante, også for helseøkonomiske analyser. Crossover var ikke tillatt i henhold til protokoll, og videre medisinsk behandling ble ikke kontrollert for pasientene som hadde avsluttet studiebehandlingen. Ved tidspunktet for oppstart av, og

inkludering av pasienter i JAVELIN-studien i 2016, bestod det internasjonale behandlingslandskapet for UC med spredning primært av kjemoterapi. Immunterapi ved PD-L1/PD-1-hemmerne atezolizumab, pembrolizumab og nivolumab ble først godkjent for denne pasientgruppen etter oppstart av JAVELIN. Slik det ofte er i kliniske studier var det ikke definert hva slags behandling pasientene som progredierte på vedlikeholdsbehandling med avelumab, skulle motta, og det var opp til hver enkelt utprøver å vurdere videre behandlingsstrategi for pasienten. Hvilken betydning etterfølgende behandling kan ha hatt på effektresultatene vurderes i Kap. 3.

Endepunktene i studien vurderes som relevante. Ved siste datakutt 21. oktober 2019 var median oppfølgingstid om lag 19 måneder, og på dette tidspunktet var både median PFS og OS oppnådd for totalpopulasjonen i begge behandlingsarmene, noe som tilsier tilstrekkelig modenhet av de mest relevante endepunktene for en helseøkonomisk vurdering. For vurdering av størrelsen på relativ effekt, henvises det til Kap. 3.4.

3 PICO⁷

3.1 PASIENTPOPULASJON

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

Norsk klinisk praksis

Metodevurderingen og indikasjonen gjelder pasientpopulasjonen med lokalavansert eller metastatisk UC, som tidligere har fullført førstelinjebehandling med platinabasert kjemoterapi, og som ikke har progrediert i løpet denne behandlingen, eller i tidsrommet 4-10 uker etter avsluttet kjemoterapi. I norsk klinisk praksis vil det ifølge norske klinikere i all hovedsak være pasienter med metastatisk sykdom som behandles, da lokalavansert sykdom behandles med kirurgi. Det fremgår likevel av handlingsprogrammet at det vil være aktuelt med palliativ kjemoterapi for enkelte pasienter med lokalavansert sykdom (se kapittel 1.4.2) (1).

Legemiddelverket har bedt norske kliniske eksperter om å definere pasientpopulasjonen som i dag blir behandlet med førstelinjes platinabasert kjemoterapi for lokalavansert eller metastatisk UC uten tilbakefall. Med *ikke progrediert* menes det pasienter som har vært progresjonsfrie i minimum 4 uker etter avsluttet kjemoterapibehandling. De anslår at 100-120 pasienter starter systemisk førstelinjebehandling med platinabasert kjemoterapi årlig. Av disse er det 70-80% som fullfører behandling, hvorav 20 % progredierer under behandling og vil kvalifisere for andrelinjebehandling med immunterapi, ytterligere 20 % vil være for syke til å kunne behandles videre etter førstelinjebehandling. Dette gir en aktuell populasjon for vedlikeholdsbehandling med avelumab på ca. 70 pasienter.

Innsendt klinisk dokumentasjon (i forhold til klinisk praksis)

Pasientene ble inkludert i JAVELIN Bladder 100-studien i tidsrommet fra 11. mai 2016 til 4. juni 2019, med en totalpopulasjon på 700 pasienter. Den innsendte kliniske dokumentasjonen baseres på den komplette pasientpopulasjonen (ITT-populasjonen). Pasientkarakteristika er vist i tabellen nedenfor.

⁷ Patients, Intervention, Comparator, Outcome.

Tabell 6. Pasientkarakteristika for pasientene i JAVELIN Bladder 100-studien, fordelt på behandlingsarm, samt presentert separat for den PD-L1-positive populasjonen i begge behandlingsarmer.

Table 1. Characteristics of the Patients at Baseline.*				
Characteristic	Overall Population		PD-L1-Positive Population	
	Avelumab Group (N=350)	Control Group (N=350)	Avelumab Group (N=189)	Control Group (N=169)
Age—yr				
Median	68	69	70	70
Range	37–90	32–89	37–90	32–84
Site of primary tumor — no. (%)†				
Upper tract	106 (30.3)	81 (23.1)	44 (23.3)	35 (20.7)
Lower tract	244 (69.7)	269 (76.9)	145 (76.7)	134 (79.3)
Site of baseline metastasis before chemotherapy — no. (%)				
Visceral site	191 (54.6)	191 (54.6)	88 (46.6)	79 (46.7)
Nonvisceral site‡	159 (45.4)	159 (45.4)	101 (53.4)	90 (53.3)
PD-L1 status — no. (%)				
Positive	189 (54.0)	169 (48.3)	189 (100)	169 (100)
Negative	139 (39.7)	131 (37.4)	0	0
Unknown	22 (6.3)	50 (14.3)	0	0
First-line chemotherapy regimen — no. (%)				
Gemcitabine plus cisplatin	183 (52.3)	206 (58.9)	101 (53.4)	98 (58.0)
Gemcitabine plus carboplatin	147 (42.0)	122 (34.9)	74 (39.2)	54 (32.0)
Gemcitabine plus cisplatin or carboplatin§	20 (5.7)	20 (5.7)	14 (7.4)	15 (8.9)
Not reported	0	2 (0.6)	0	2 (1.2)
Best response to first-line chemotherapy — no. (%)				
Complete response or partial response	253 (72.3)	252 (72.0)	139 (73.5)	128 (75.7)
Stable disease	97 (27.7)	98 (28.0)	50 (26.5)	41 (24.3)

* Positivity for programmed cell death ligand 1 (PD-L1) was defined as meeting one of the following criteria: expression in at least 25% of tumor cells, expression in at least 25% of tumor-associated immune cells if the percentage of immune cells was more than 1%, or expression in 100% of tumor-associated immune cells if the percentage of immune cells was no more than 1% (according to the SP263 assay). Patients in the avelumab group received avelumab and best supportive care, and patients in the control group received best supportive care alone. Percentages may not total 100 because of rounding.

† The upper tract was defined as the renal pelvis or ureter, and the lower tract as the bladder, urethra, or prostate gland.

‡ Patients with locally advanced disease were included in this category, in addition to those with only nonvisceral disease, including bone metastasis.

§ This category includes patients who switched platinum-based regimens while receiving first-line chemotherapy.

Median alder i avelumab-armen var 68 år, og 69 år for pasientene i kontroll-armen. Norske kliniske eksperter anser karakteristika for pasientene i JAVELIN som representative for pasienter i norsk klinisk praksis, herunder snittalderen på 68-69 år og fordeling av metastasested (viscerale vs. ikke-viscerale metastaser). Klinikere forteller også at de typiske metastasestedene er lymfe, skjelett, lunge, og lever som er assosiert med dårlig prognose. Videre oppgir de kliniske ekspertene at andelen pasienter som mottar henholdsvis gemcitabin+cisplatin og gemcitabin+karboplatin også er overførbare til norsk klinisk praksis.

Testing av PD-L1 etter oppstart av studiebehandling viste at 51,1 % av de inkluderte pasientene i JAVELIN-studien var PD-L1-positive. Av disse mottok 189 pasienter (28,3 %) vedlikeholdsbehandling med avelumab og 169 pasienter (24,1 %) mottok standard støttebehandling. Kliniske eksperter Legemiddelverket har

vært i kontakt med forteller at det ikke utføres PD-L1-testing i norsk klinisk praksis, da dette ikke er av like stor prediktiv betydning/interesse som for behandlingsvalg ved andre kreftformer.

I JAVELIN-studien hadde ca. 60 % metastatisk sykdom før førstelinjebehandling og ca. 70 % hadde metastatisk sykdom ved baseline for avelumab-behandling, fordelingen var tilsvarende i kontroll-armen. Legemiddelverket har ikke vurdert denne forskjellen utover at majoriteten av pasientene i studien hadde metastatisk sykdom.

Merck/Pfizer har anslått, basert på insidenstall, at 253 pasienter startet førstelinjebehandling med palliativ kjemoterapi i 2019. Firma har videre gjort ulike beregninger basert på antall som ikke progredierer under behandling på platinabasert kjemoterapi og som fremdeles har tilfredsstillende funksjonsstatus, og kommet frem til at ca. 140 pasienter vil være aktuelle for vedlikeholdsbehandling med avelumab. Denne beregningen er utført med bistand fra en norsk klinisk ekspert Merck/Pfizer har konferert med.

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

Pasientpopulasjonen brukt i modellen er basert på pasientkarakteristika fra ITT-populasjonen i JAVELIN-studien, herunder alder, andel mann, arealet for kroppsoverflate, vekt og nyrefunksjon (eGFR). Merck/Pfizer har benyttet seg av 68 år som startalder i den helseøkonomiske modellen, samt ved beregning av alvorlighet. Av disse har kun arealet på kroppsoverflaten noe betydning for resultatet, herunder for beregning av legemiddelkostnader som doseres på bakgrunn av dette. Dette er ikke relevant for verken intervensjons- eller komparatorarmen i førstelinjevedlikeholdsbehandling.

Legemiddelverkets vurdering

I følge handlingsprogrammet initieres andrelinjebehandling ved progresjon under platinabasert kjemoterapi eller residiv innen 6 måneder etter avsluttet platinabasert kjemoterapi (1). Pasientpopulasjonen som behandles som førstelinjevedlikeholdsbehandling i denne metodevurderingen overlapper således med deler av pasientpopulasjonen som er aktuell for andrelinjebehandling grunnet progresjon mellom 4 uker og 6 måneder etter avsluttet platinabasert kjemoterapibehandling. For utfyllende informasjon om behandlingsretningslinjer se kapittel 1.4.2.

I norsk klinisk praksis vil det ifølge norske kliniske eksperter i all hovedsak være pasienter med metastatisk sykdom som er aktuelle for behandling med palliativ platinabasert kjemoterapi i førstelinje etterfulgt av avelumab som vedlikeholdsbehandling. Dette er en noe snevrere populasjon enn indikasjonsordlyden, som også omfatter lokalavansert sykdom. I JAVELIN studien hadde majoriteten av de inkluderte pasientene metastatisk sykdom ved inklusjon i studien.

Legemiddelverket vurderer at behandlingsarmene i JAVELIN-studien er godt balanserte med tanke på de viktigste prognostiske og effektmodifiserende karakteristikaene, og mener basert på uttalelser fra kliniske eksperter at populasjonen er representativ for norsk klinisk praksis. Median alder fra studien er tråd med gjennomsnittlig alder angitt fra de kliniske ekspertene Legemiddelverket har konferert med.

Legemiddelverket godtar på bakgrunn av dette at median alder fra studien på 68 år kan legges til grunn i den helseøkonomiske modellen og ved beregning av absolutt prognosetap.

Legemiddelverket bemerker at anslaget på aktuelle pasienter for vedlikeholdsbehandling med avelumab fra norske klinikere på ca. 70 pasienter og anslaget fra firma på ca. 140 pasienter er svært forskjellig. Legemiddelverket antar at det reelle pasientantallet følgelig vil ligge i området 70-140 pasienter årlig.

Legemiddelverket anser pasientpopulasjonen i JAVELIN studien som tilstrekkelig representativ for norsk klinisk praksis, selv om det er mulig at andelen med lokalavansert sykdom antagelig er høyere i studien enn det som antageligvis vil være tilfellet i norsk klinisk praksis.

3.2 INTERVENSJON

Norsk klinisk praksis

Avelumab forventes å bli brukt iht. godkjent preparatomtale dvs. som monoterapi vedlikeholdsbehandling med flat dose avelumab (800 mg) som beskrevet i den gjeldende preparatomtalen, administrert intravenøst hver 2 uke. I klinisk praksis vil man forsøke oppstart med vedlikeholdsbehandling så fort som mulig etter endt førstelinjebehandling, i praksis vil dette ta mellom 4-10 uker, tilsvarende som i JAVELIN-studien.

Norske kliniske eksperter mener at pasienter som blir behandlet med avelumab hovedsakelig vil behandles i inntil 24 måneder, men at en eventuell seponering kan forekomme tidligere etter en totalvurdering av pasientens allmenntilstand, pasientpreferanser, og reisevei grunnet den hyppige behandlingsfrekvensen (intravenøs behandling hver 2 uke). Norske klinikere mener det heller vil kunne være aktuelt å rebehandle med avelumab, ved tilbakefall hvis den initielle responsen på denne behandlingen var god, men sier videre at dette vil gjelde en svært begrenset andel pasienter. Legemiddelverket vil derimot påpeke at rebehandling etter progresjon med avelumab er utenfor godkjent indikasjon.

Det forventes at en innføring av avelumab som vedlikeholdsbehandlingen vil redusere antall pasienter som behandles med immunsjekkpunkts-hemmere i andrelinje betraktelig, og dette poengteres av kliniske eksperter Legemiddelverket har vært i kontakt med. Forskyvning av behandlingslinjer diskuteres nærmere i Kap. 6.

Innsendt klinisk dokumentasjon (i forhold til klinisk praksis)

I JAVELIN-studien fikk pasientene som ble randomisert til intervensjonsarmen følgende behandling: Avelumab 10 mg/kg intravenøs infusjon hver 2. uke, samt BSC. I JAVELIN-studien ble BSC administrert etter lokal praksis, altså det som ble sett på som standardbehandling i landet hvor pasienten ble behandlet i studien. Typisk bestod dette av antibiotika, ernæringsstoffer, væskebehandling og smertelindring. Ved tidspunktet for primæranalysen var det blant pasientene i avelumab-armen 158 (45,9 %) av pasientene som hadde minst én forsinkelse i doseringen, hvorav majoriteten hadde en forsinkelse

på ≥ 7 dager. 11 pasienter (3,2 %) hadde en eller flere doseavbrudd. Majoriteten av pasientene (54,1 %) hadde ingen doseavbrudd eller forsinkelser.

Behandlingslengde

Median behandlingsvarighet i avelumab-armen var 24,9 uker (2,0-159,9). I JAVELIN studien var det i underkant av 20 % av pasientene som fremdeles sto på behandling med avelumab etter 2 år, og etter 3 år var andelen i underkant av 15 %. Kaplan-Meier (KM) kurven for behandlingsvarighet (TTD) er vist i Figur 2.

Påfølgende behandling

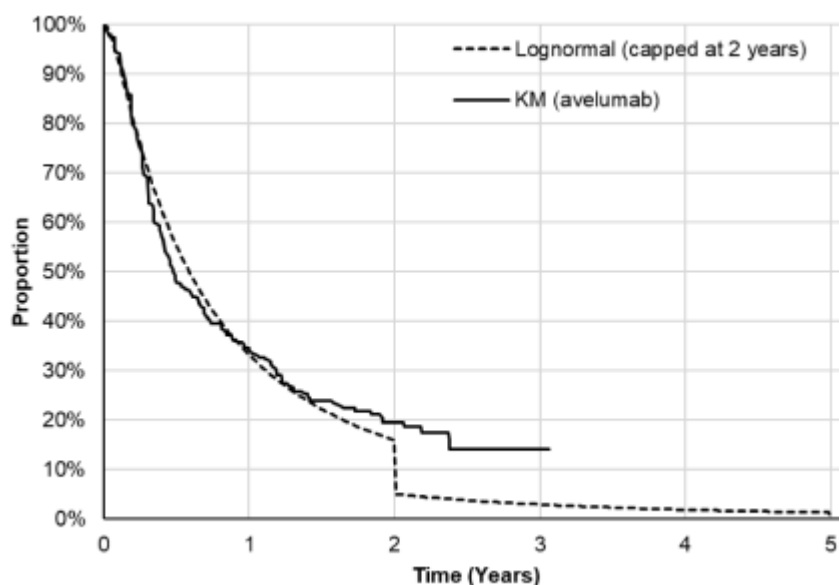
For totalpopulasjonen i JAVELIN-studien mottok 148 (42,3 %) av pasientene i avelumab-armen påfølgende kreftbehandling. Av pasientene i avelumab-armen mottok totalt 15 % av disse 148 en ny behandling (e.g. rebehandling) med PD-L1/PD-1-hemmer. Majoriteten av pasientene mottok en ny behandlingsrunde med platinabasert kjemoterapi etter progresjon på behandling med avelumab. Dette var behandling pasientene mottok etter at de hadde sluttet på studiebehandling i vedlikeholdsfasen, og denne behandlingen var ikke en del av det kontrollerte studieregime. Fordeling av hva disse 148 pasientene i avelumab-armen mottok som påfølgende behandling er presentert i Tabell 8.

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

Intervensjonen i modellen er avelumab som administreres intravenøst. I innsendt modell er det tatt hensyn til, og benyttet, en flat dose avelumab (800 mg) som tilsvarer det som er beskrevet i den gjeldende preparatomtalen. Dette er i motsetning til hva som ble gitt i den pivotale kliniske studien (vektbasert).

Behandlingslengde:

I den helseøkonomiske analysen har Merck/Pfizer gjort en antagelse om at ingen pasienter vil fortsette behandling utover 5 år. Det er lagt inn en stoppregel i kurven for TTD for avelumab etter 24 måneder med en mulighet for 5% av pasientene for å fortsette behandling inntil 60 måneder (5 år). KM-kurven for TTD og tilhørende parametrisering i Merck/Pfizers sitt basecase er vist i Figur 2.



Figur 2. Kaplan Meier-kurve og tilhørende ekstrapolering med lognormal-funksjon for behandlingsvarighet (TTD) i Merck/Pfizers basecase. Ekstrapoleringen viser stoppregelen ved 2 år, med 5 % av pasienter som fortsetter utover til maksimalt 5 år.

Påfølgende behandling

Merck/Pfizer antar at en større andel pasienter vil motta påfølgende behandling, enn det som ble observert for avelumab-armen i JAVELIN. Dette ble antatt på bakgrunn av innspill de mottok fra en norsk kliniker.

Tabell 7. Andelen pasienter som mottok påfølgende behandling i JAVELIN Bladder 100 vs. i den helseøkonomiske modellen innsendt av Merck/Pfizer

Andelen pasienter i avelumab-armen som antas å motta påfølgende behandling i den helseøkonomiske modellen	68,52 %
Andelen pasienter i avelumab-armen som mottok påfølgende behandling i JAVELIN Bladder 100 (ved siste datakutt)	42,3 %

Fordelingen av påfølgende behandling for pasienter i JAVELIN-studien for avelumab-armen (av andelen på ca. 42 %), samt Merck/Pfizers antagelser knyttet til forventet norsk klinisk praksis (av andelen på ca. 69 % av pasientene) er presentert i Tabell 8.

Tabell 8. Fordeling av påfølgende behandling i JAVELIN Bladder 100 for pasienter i avelumab-armen (venstre kolonne), og Merck/Pfizers antatte fordeling i norsk klinisk praksis som benyttes i den helseøkonomiske modellen (høyre kolonne)

Legemiddelbehandling	JAVELIN Bladder 100	Antatt norsk klinisk praksis (Merck/Pfizers antagelse)
Atezolizumab	2,0%	7,5 %
Nivolumab	0,0%	0,0 %

Pembrolizumab	12,8%	0,0 %
Durvalumab	0,0%	0,0 %
Cisplatin	19,6%	0,0 %
Carboplatin	31,1%	0,0 %
Gemcitabine	41,2%	0,0 %
Docetaxel	3,4%	0,0 %
Paclitaxel	32,4%	0,0 %
Pemetrexed	1,4%	0,0 %
Vinflunine	25,0%	92,5 %

Legemiddelverkets vurdering

Doseringsregimet for avelumab avviker mellom den innsendte kliniske dokumentasjonen (kroppsvektbasert: 10 mg/kg som intravenøs infusjon hver 2. uke) og hva som er anbefalt i preparatomtalen og som dermed forventes i norsk klinisk praksis (fast dosering uavhengig av kroppsvekt: 800 mg administrert som intravenøs infusjon hver 2. uke). I modellen benyttes avelumab tilsvarende det som er anbefalt i preparatomtalen og hva som er forventet i norsk klinisk praksis. Det vurderes imidlertid slik at det aktuelle avviket ikke vil få noen avgjørende betydning for effekt og sikkerhet til avelumab. Dette er basert på populasjonsfarmakokinetiske (popPK)-modelleringer som er gjort og som viser tilsvarende eksponeringer for de to doseringsregimene: vekstbasert og fast/flat dosering. Dokumentasjon for dette er innsendt i forbindelse med MT-søknaden, og er redegjort for i den foreliggende utredningsrapporten (EPAR) (7).

Behandlingsvarighet

Legemiddelverket har tatt utgangspunkt i at man i norsk klinisk praksis vil bruke avelumab som vedlikeholdsbehandling etter førstelinje i hht. godkjent preparatomtale (fast dosering) og at utgifter til behandling fra JAVELIN-studien i den forstand (doseregimet) dermed kan overføres til norske forhold. Norske klinikere uttaler at pasienter som blir behandlet med avelumab hovedsakelig vil behandles i inntil 24 måneder, men at en eventuell seponering kan forekomme tidligere etter en totalvurdering av pasientens allmenntilstand, pasientpreferanser, og reisevei grunnet den hyppige behandlingsfrekvensen. Dette er i tråd med etablerte prinsipper om behandling med immunsjekkpunkt-hemmere. Dersom man i Norge velger å behandle pasienter lengre enn 2 år, vil legemiddelutgiftene og IKER øke. Motsatt vil IKER være overestimert dersom flere pasienter enn i modellen avslutter behandling før 2 år. Merck/Pfizer har lagt inn en stoppregel i sin helseøkonomiske analyse etter 24 måneder med en mulighet for 5 % av pasientene til å fortsette avelumab behandling i inntil 5 år.

Legemiddelverket ønsker likevel å bemerke følgende:

- Resultatene fra JAVELIN studien baserer seg på et studiedesign uten stoppregel, i underkant av 20 % av pasientene sto fortsatt på behandling etter 24 måneder. Resultatene fra JAVELIN kan for enkelte pasienter tilskrives behandling utover 24 måneder. Med andre ord, ved å implementere en stoppregel i modellen, antas det at pasienter i avelumab-armen vil fortsette å dra nytte av behandlingen etter seponering. Dette er en sterk antagelse og en kilde til usikkerheten i

modellen. I et scenario der pasienter fortsetter å motta avelumab i opptil 5 år med framskrivninger fra JAVELIN-studien, økte ICER med ca. 370 000 NOK, se kapittel 4.2.3.

- I tidligere vurderinger av andrelinjebehandlinger av UC med immunsjekkpunkt-hemmere har Legemiddelverket ved tre anledninger benyttet en stoppregel på 36 måneder. Dette er gjort i vurderinger av legemidler hvor de kliniske studiene både anvendte, samt ikke anvendte, en slik stoppregelen i studien som ble vurdert i metodevurderingen.
- Legemiddelverket mener derfor det må tas høyde for at en viss andel av pasientene kan bli behandlet utover 24 måneder. Merck/Pfizer har lagt denne andelen på 5 %.
- Legemiddelverket poengterer at behandling med avelumab i indikasjonen for denne vurderingen er en vedlikeholdsbehandling som baserer seg på behandlingsstopp ved forverring. Pasientene har i utgangspunktet effekt av platinabasert kjemoterapi og en andel av pasientene vil ikke ha den samme muligheten til å måle en «god respons» som det som måles hvis immunsjekkpunkt-hemmere benyttes i for eksempel andrelinjebehandling, hvor formålet er å behandle aktiv sykdom (tilbakegang eller stabilisering av sykdom vil regnes som god respons). For eksempel vil den andelen pasienter som har oppnådd komplett remisjon ved kjemoterapi og som får vedlikeholdsbehandling med avelumab kun se en endring i sykdomsforløpet sitt ved en forverring av sykdommen. Dermed kan behandlingsstopp på et forhåndsbestemt tidspunkt (som 24 måneder) potensielt være utfordrende, spesielt siden dette avviker fra behandling som er gitt i JAVELIN-studien.

Påfølgende behandling

Det er krevende å estimere antall behandlingslinjer norske pasienter vil få etter førstelinjevedlikeholdsbehandling, andelen pasienter som vil motta slik behandling, samt hvilken behandling disse pasientene vil motta. Det kan være både færre og flere behandlingslinjer, og en høyere andel enn det som ble observert i JAVELIN-studien. Det er allikevel rimelig å anta at en betydelig større andel pasienter vil motta andrelinjebehandling, dersom de ikke mottar vedlikeholdsbehandling i førstelinje, da vedlikeholdsbehandlingen med avelumab i praksis er en forflytning av andrelinjebehandlingen med immunsjekkpunkt-hemmere. Legemiddelverket velger derfor å godta antagelsene fra Merck/Pfizer om andelen pasienter (størrelsen på populasjonen) som vil motta påfølgende behandling, gitt sammenlignbarheten med det som ble observert i JAVELIN-studien.

Norske kliniske eksperter anslår at den absolutte majoriteten pasienter vil bli re-behandlet med platinabasert kjemoterapi, eventuelt i kombinasjon med paklitaksel, samt muligens docetaksel, dersom det oppleves progresjon mens pasienter står på vedlikeholdsbehandling med avelumab etter førstelinje platinabasert kjemoterapi. Vinflunin brukes kun i begrenset/moderat grad i norsk klinisk praksis, og Legemiddelverket vurderer at andelen pasienter som mottar behandling med vinflunin er overestimert i Merck/Pfizers analyse. Klinikere Legemiddelverket har konferert med forteller videre at tilnærmet ingen av pasientene som mottar vedlikeholdsbehandling med avelumab vil motta en annen PD-1/PD-L1-hemmer i andrelinje. Dette reflekteres også i de nylig oppdaterte retningslinjene fra handlingsprogrammet (1). Det er derimot antydnet at rebehandling med avelumab, hvis pasienter opplever progresjon i tiden etter behandlingsstans (måneder/år etter vedlikeholdsbehandlingen) kan finne sted i enkelte tilfeller. Dette er da pasienter som har god effekt av vedlikeholdsbehandling med

avelumab, og som derfor seponerer behandling med avelumab da det er antatt vedvarende effekt, for senere (uten å stå på aktiv behandling) opplever sykdomsprogresjon.

Klinisk effekt av re-behandling eller behandling med en annen immunsjekkpunkt-hemmer etter avelumab vedlikehold var ikke formålet med JAVELIN-studien. Ingen tidligere metodevurderinger som Legemiddelverket har gjennomført har vurdert om hvorvidt re-behandling med samme/andre immunsjekkpunkt-hemmere etter tidligere immunterapibehandling er kostnadseffektivt. Sekvensiell behandling, samt rebehandling med immunsjekkpunkt-hemmere er heller ikke et etablert behandlingsprinsipp i norsk klinisk praksis. Klinikere Legemiddelverket har konferert med forteller at sekvensiell/rebehandling med immunsjekkpunkthemmere ikke er en del av behandlingsretningslinjer hvis dette foregår utover den maksimale behandlingsvarighet på 24 måneder så lenge pasienten tidligere har opplevd progresjon på en immunsjekkpunkthemmer. Legemiddelverket baserer derfor sine vurderinger på at behandling med avelumab som vedlikeholdsbehandling vil erstatte (og ikke komme i tillegg til) dagens behandling med immunsjekkpunkt-hemmere i andrelinje for den absolutte majoriteten av pasientene, dersom førstnevnte besluttes innført. Legemiddelverket anslår derfor at andelen pasienter som vil re-behandles eller ha etterfølgende behandling med immunsjekkpunkt-hemmere etter vedlikeholdsbehandling med avelumab til å være få. Av hensyn til usikkerheten en eventuell re-behandling kan ha av betydning for kostnadsbildet, har Legemiddelverket valgt å legge til grunn fordelingen av påfølgende behandling i henhold til det som ble observert i JAVELIN-studien. Som tidligere nevnt mottok 15 % av pasientene som mottok påfølgende behandling etter progresjon på vedlikeholdsbehandling med avelumab en ny/annen immunsjekkpunkthemmer. Følgelig kan dette også fungere som en erstatning for en eventuell rebehandling med avelumab. Legemiddelverket har utført scenarioanalyser som belyser resultater ved å legge til grunn andre fordelinger mellom behandlinger i påfølgende linjer enn det som er observert i JAVELIN (Kap. 4.2.3). Legemiddelverket har basert på overnevnte vurderinger lagt til grunn følgende fordeling av etterfølgende behandling i sin hovedanalyse:

Tabell 9. Legemiddelverkets fordeling av påfølgende behandling etter progresjon på vedlikeholdsbehandling med avelumab, som er benyttet i den helseøkonomiske modellen.

Legemiddelbehandling	Antatt norsk klinisk praksis	Fordeling fra JAVELIN (benyttet i modellen)
Atezolizumab	0,00 %	2,0%
Nivolumab	0,00 %	0,0%
Pembrolizumab	0,00 %	12,8%
Durvalumab	0,00 %	0,0%
Cisplatin*	40,00 %	19,6%
Carboplatin*	60,00 %	31,1%
Gemcitabine*	100,00 %	41,2%
Docetaxel	0,00 %	3,4%
Paclitaxel	0,00 %	32,4%
Pemetrexed	0,00 %	1,4%
Vinflunine	0,00 %	25,0%

*Gemcitabine gis i kombinasjon med både carboplatin og cisplatin. Fordelingen er dermed at 60% av pasientene mottar kombinasjonen gemcitabine+carboplatin og 40 % mottar kombinasjonen gemcitabine+cisplatin.

Legemiddelverket antar at hvis avelumab besluttes tatt i bruk, vil man introdusere en ekstra linje med behandling hos en del pasienter, blant annet fordi man starter opp behandling tidligere enn ved dagens tilgjengelige behandling. Det er en kilde til usikkerhet i analysen at det ikke er kjent hvordan den faktiske bruken av vedlikeholdsbehandling med avelumab i forlengelse av førstelinje vil bli, samt hvordan en eventuell innføring av førstelinje vedlikeholdsbehandling vil påvirke valg av etterfølgende behandling. Imidlertid vil Legemiddelverket påpeke at bruken av immunsjekkpunkt-hemmere i behandling av UC er godt kjent i det respektive fagmiljøet. Når det gjelder fordeling av påfølgende behandling velger Legemiddelverket å anvende studiedata fra JAVELIN med hensyn til overførbarheten av effektdata, men viser resultatet basert på tilbakemeldinger fra norske klinikere Legemiddelverket har vært i kontakt med angående påfølgende behandling i scenarioanalyser (Kap. 4.2.3).

Oppsummert godtar Legemiddelverket majoriteten av Merck/Pfizers antagelse, men endrer:

- Det er anvendt en stoppregel på 36 måneder i hovedresultatet. Dette er også gjort med hensyn til at denne metodevurderingen er den første for vedlikeholdsbehandling med immunsjekkpunkt-hemmere, i tidligere metodevurderinger for UC er resultatene presentert med 36 måneders behandlingsstand og det er ikke referert til en slik stans i handlingsprogrammet, verken nasjonalt eller internasjonalt. Legemiddelverket vil presentere en analyse med hensyn til Merck/Pfizers antagelse på behandlingsstans etter 24 måneder (med mulighet for 5 % å fortsette). Dette stemmer overens med den antatte kliniske praksisen som vil finne sted i Norge. Legemiddelverket har utført ulike scenarioanalyser med behandling med ulik varighet for å belyse kostnadsbilde forbundet med dette.
- Legemiddelverket velger å anvende studiedata fra JAVELIN-studien med hensyn til påfølgende behandling, for å sikre samsvar med effektdata. Ifølge klinikere Legemiddelverket har vært i kontakt med vil pasienter som progredierer på vedlikeholdsbehandling med avelumab etter fullført førstelinjebehandling med platinabasert kjemoterapi, vil i hovedsak kunne motta en ny

runde med dette. Resultatet ved å anvende dette er vist i en scenarioanalyse (Kap. 4.2.3) Dette er i henhold til de oppdaterte behandlingsretningslinjene (1).

- For parametrisering av behandlingsvarigheten henvises det til Kap. 3.4.1.

3.3 KOMPARATOR

Norsk klinisk praksis

Ifølge kliniske eksperter mottar ikke pasienter vedlikeholdsbehandling etter førstelinjebehandling med platinabasert kjemoterapi per i dag, da man venter og ser om/når sykdommen progredierer. Dette består av jevnlig radiologiske undersøkelser og oppfølging hos onkolog for å overvåke utviklingen av progresjon etter førstelinje platinabasert kjemoterapi. Pasienter som progrediere vil kunne motta andrelinjebehandling med immunsjekkpunkt-hemmere, i all hovedsak atezolizumab som er rangert øverst i inneværende anbudsperiode (4). Klinikere Legemiddelverket har vært i kontakt med forteller at behandling med immunsjekkpunkt-hemmere i andrelinje er godt tolerert hos pasientene, men at det er få med langvarig respons (ca. 20 %). For utfyllende beskrivelse av behandlingsretningslinjer se Kap. 1.4.2.

Pasienter med god respons på førstelinjebehandling, og som ikke opplever progresjon kan i dag re-behandles med kjemoterapi også etter de progredierer. Ifølge norske klinikere er det få pasienter med langvarig respons etter platinabasert kjemoterapi. Dette kan først og fremst gjelde de med isolerte metastaser til lymfeknuter og lunger. Når det gjelder eventuelle ulikheter mellom gemcitabin+cisplatin og gemcitabin+karboplatin, har pasienter som behandles med cisplatin en noe lengre respons enn de som behandles med karboplatin.

Innsendt klinisk dokumentasjon (i forhold til klinisk praksis)

I JAVELIN-studien ble standard støttebehandling administrert etter lokal praksis, altså det som ble sett på som standardbehandling i landet hvor pasienten ble behandlet i studien. Typisk bestod dette av oppfølging, og antibiotika, ernæringsstoffer, væskebehandling og smertelindring. I henhold til studieprotokoll var ikke systemisk kreftbehandling tillatt, men pasienten kunne motta palliativ lokal radioterapi for isolerte lesjoner.

Behandlingslengde

I JAVELIN studien var median behandlingsvarighet i BSC-armen var 13,1 uker (0,1-155,6).

Påfølgende behandling

Av totalpopulasjonen i JAVELIN-studien, mottok 61,7 % i komparatorarmen påfølgende aktiv legemiddelbehandling mot sykdommen. For pasienter i komparatorarmen var andelen som mottok PD-L1/PD-1-hemmer i andrelinje omtrent 71 %. Dette var behandling pasientene mottok etter avsluttet studieperiode med BSC, og denne behandlingen var ikke en del av det kontrollerte studieregime.

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

Komparator i den helseøkonomiske modellen er BSC, definert som en «vent-og-se»-strategi. Denne består av jevnlig radiologiske undersøkelser og oppfølging hos onkolog for å overvåke utviklingen av progresjon etter førstelinje platinabasert kjemoterapi. Ifølge Merck/Pfizer er det ingen nasjonale retningslinjer for

førstelinjevedlikeholdsbehandling av UC⁸. Det var derfor antatt at BSC som beskrevet i JAVELIN-studien er overførbart til forventet norsk klinisk praksis. Det er kun kostnadsestimater forbundet med undersøkelser og legebesøk som inngår i førstelinjekostnader for komparatorarmen i den helseøkonomiske modellen. Denne ressursbruken vil bli adressert i Kap. 4.1.2.

Behandlingslengde

Da komparator i modellen er BSC (og ingen aktiv legemiddelbehandling), er det ingen modellert behandlingstid (TTD) for denne.

Påfølgende behandling

Merck/Pfizer antar at en større andel pasienter som progrediere under «vent-og-se»-periode, vil motta påfølgende behandling i norsk klinisk praksis, enn det som ble observert for BSC-armen i JAVELIN. Dette er samme antagelse som ligger til grunn for intervensjon, altså at det antas at en høyere andel pasienter i begge behandlingsarmer vil få en ny behandlingsrunde etter progresjon. Dette ble antatt på bakgrunn av innspill fra en norsk klinisk ekspert:

Tabell 10. Andelen pasienter som mottok påfølgende behandling i JAVELIN Bladder 100 vs. i den helseøkonomiske modellen innsendt av Merck/Pfizer

Andelen pasienter i BSC-armen som antas å motta påfølgende behandling i norsk klinisk praksis, benyttet i den helseøkonomiske modellen	86,06 %
Andelen pasienter i BSC-armen som mottok påfølgende behandling i JAVELIN Bladder 100 (siste datakutt)	61,7 %

En mer detaljert oversikt over påfølgende behandling av pasienter i JAVELIN-studien for BSC-armen (av andelen på ca. 62 %), samt Merck/Pfizers antagelser knyttet til forventet norsk klinisk praksis (av andelen på ca. 86 %) er presenter i Tabell 11.

⁸ Merck/Pfizer gav tilbakemelding om oppdatering av retningslinjene avslutningsvis i saken, noe Legemiddelverket var klar over. Dette gir derimot ikke utslag i valg av komparator i Legemiddelverkets analyse.

Tabell 11. Fordeling av påfølgende behandling i JAVELIN Bladder 100 for pasienter i komparator-armen, og Merck/Pfizers antatte fordeling i norsk klinisk praksis som benyttes i den helseøkonomiske modellen

Legemiddelbehandling	JAVELIN Bladder 100	Antatt norsk klinisk praksis (Merck/Pfizers antagelse)
Atezolizumab	22,7%	75,00 %
Nivolumab	8,3%	0,00 %
Pembrolizumab	32,9%	0,00 %
Durvalumab	7,4%	0,00 %
Cisplatin*	9,7%	0,00 %
Karboplatin*	16,7%	0,00 %
Gemcitabine*	24,1%	0,00 %
Docetaxsel	4,6%	0,00 %
Paclitaxsel	19,0%	0,00 %
Pemetrexed	0,5%	0,00 %
Vinflunin	7,9%	25,00 %

*Gemcitabine gis i kombinasjon med både carboplatin og cisplatin. Fordelingen er dermed at 60% av pasientene mottar kombinasjonen gemcitabine+carboplatin og 40 % mottar kombinasjonen gemcitabine+cisplatin.

Det er i Merck/Pfizers analyse antatt at pasientene som progredierer under eller rett etter førstelinjebehandling med kjemoterapi, og ikke mottar vedlikeholdsbehandling med avelumab, vil primært motta immunsjekkpunkt-hemmeren atezolizumab (75 %). Merck/Pfizer forklarer denne antagelsen med at atezolizumab er anbudsvinner for denne indikasjonen (2.linje UC) ved tidspunktet for innsendt dokumentasjon. De antar videre at de resterende pasientene (25 %) vil motta påfølgende behandling med vinflunin.

Legemiddelverkets vurdering

Komparator er BSC, definert som en «vent-og-se»-strategi. I JAVELIN-studien ble standard støttebehandling administrert etter lokal praksis, altså det som ble sett på som standardbehandling i landet hvor studiepasienten ble behandlet. BSC består videre av jevnlig radiologiske undersøkelser og oppfølging hos onkolog for å overvåke utviklingen av progresjon etter førstelinje platinabasert kjemoterapi. Dette stemmer overens med det som ansees som komparator med hensyn til tilbakemeldinger fra kliniske eksperter Legemiddelverket har konferert med angående førstelinjevedlikeholdsbehandling for den aktuelle pasientgruppen.

Påfølgende behandling

Etter tilbakemelding fra norske kliniske eksperter Legemiddelverket har vært i kontakt med, vurderes det at majoriteten av pasientene som progredierer under eller etter behandling med platinabasert kjemoterapi (og som ikke har mottatt vedlikeholdsbehandling i førstelinje) vil motta behandling med immunsjekkpunkt-hemmere i andrelinje. Merck/Pfizer har lagt til grunn at atezolizumab, som er anbudsvinner for denne indikasjonen (2.linje UC) ved tidspunktet for innsendt dokumentasjon, vil være den eneste immunsjekkpunkt-hemmeren som tilbys i andrelinje. Klinikere Legemiddelverket har vært i

kontakt med forteller at denne andel kan være noe høyere i norsk klinisk praksis. Vinflunin brukes kun i begrenset/moderat grad i norsk klinisk praksis, og Legemiddelverket vurderer at andelen pasienter som mottar behandling med vinflunin er overestimert i Merck/Pfizers analyse. Legemiddelverket har basert på overnevnte vurderinger lagt til grunn følgende fordeling av etterfølgende behandling i sine analyser:

Tabell 12. Legemiddelverket fordeling av påfølgende behandling etter progresjon for BSC-armen, som er benyttet i den helseøkonomiske modellen, samt antatt norsk klinisk praksis.

Legemiddelbehandling	Antatt norsk klinisk praksis	JAVELIN-studien (benyttet i modellen)
Atezolizumab	90,00 %	22,7%
Nivolumab	0,00 %	8,3%
Pembrolizumab	0,00 %	32,9%
Durvalumab	0,00 %	7,4%
Cisplatin*	0,00 %	9,7%
Carboplatin*	0,00 %	16,7%
Gemcitabine*	0,00 %	24,1%
Docetaxel	0,00 %	4,6%
Paclitaxel	0,00 %	19,0%
Pemetrexed	0,00 %	0,5%
Vinflunine	10,00 %	7,9%

*Gemcitabine gis i kombinasjon med både carboplatin og cisplatin. Fordelingen er dermed at 60% av pasientene mottar kombinasjonen gemcitabine+carboplatin og 40 % mottar kombinasjonen gemcitabine+cisplatin.

Oppsummert anser Legemiddelverket komparator («vent-og-se»-strategi) i JAVELIN studien som akseptabelt overførbart til norsk klinisk praksis, men det kan følgelig antas at det andelen pasienter i komparator-armen i JAVELIN-studien mottok noe mindre grad av immunsjekkpunkthemmere enn det som det forventes at vil finne sted i norsk klinisk praksis. I JAVELIN fikk omtrent 71 % av pasientene i komparator-armen i JAVELIN-studien påfølgende behandling med immunsjekkpunkthemmere, mens den forventede andelen i norsk klinisk praksis vil kunne ligge i området rundt 90 %, men dette er usikkert. Da Legemiddelverket benytter seg av fordelingen og tilhørende kostander som observert i JAVELIN-studien er det overensstemmelse med effektdata og tilhørende resultater i denne metodevurderingen. Men det kan følgelig antas at overlevelsen, da knyttet til behandling med immunsjekkpunkthemmere i andrelinje, vil kunne ligge noe høyere i norsk klinisk praksis enn observert i JAVELIN. Dette kan tilskrives behandlingslandskapet da JAVELIN-studien ble foretatt, men er av slik numerisk forskjell at Legemiddelverket vurderer dette til å være akseptabelt med hensyn til overførbareheten til norsk klinisk praksis. Videre er det som tidligere nevnt usikkert med hensyn til påfølgende behandlingslinjer, og det kan følgelig være at færre pasienter vil motta immunsjekkpunkthemmere i andrelinje enn det som er antatt i norsk klinisk praksis. Drøfting rundt overlevelse i komparatorarmen med hensyn til en høyere bruk av immunsjekkpunkthemmere i andrelinje er å finne i Kap. 3.4.1.

Legemiddelverket velger å endre følgende:

- Det anvendes fordelingen av påfølgende behandlinger i henhold til det som er observert i JAVELIN-studien, for å sikre overførbarheten av studiedata.
- Legemiddelverket har valgt å presentere scenarionalyser med hensyn til antatt fordeling av påfølgende behandlingslinjer i norsk klinisk praksis (Kap. 4.2.3)

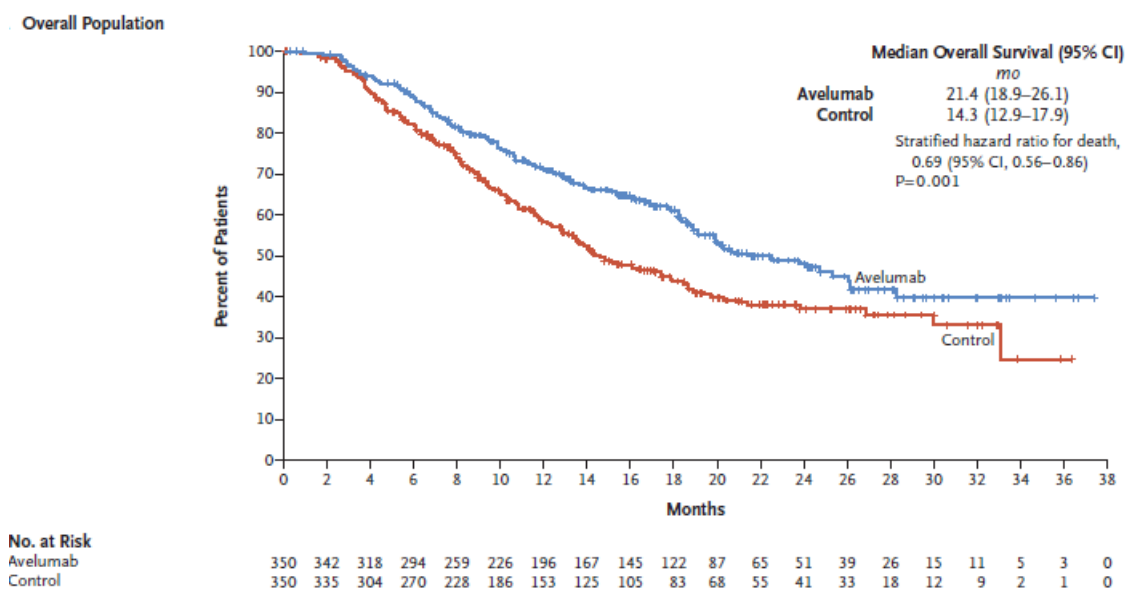
3.4 UTFALLSMÅL

3.4.1 Effekt

Innsendt klinisk dokumentasjon

Ved siste datakutt 21. oktober 2019 var median oppfølgingstid om lag 19 mnd, og på dette tidspunktet var både median PFS og median OS oppnådd i begge behandlingsarmene, noe som tilsier tilstrekkelig modenhet av de mest sentrale endepunktene for en helseøkonomisk vurdering. Ved tidspunkt for primæranalysen stod 24,3% av pasientene i avelumab-armen fremdeles på behandling, mens det tilsvarende tallet for kontroll-armen var 7,4 %.

Totaloverlevelse (OS):

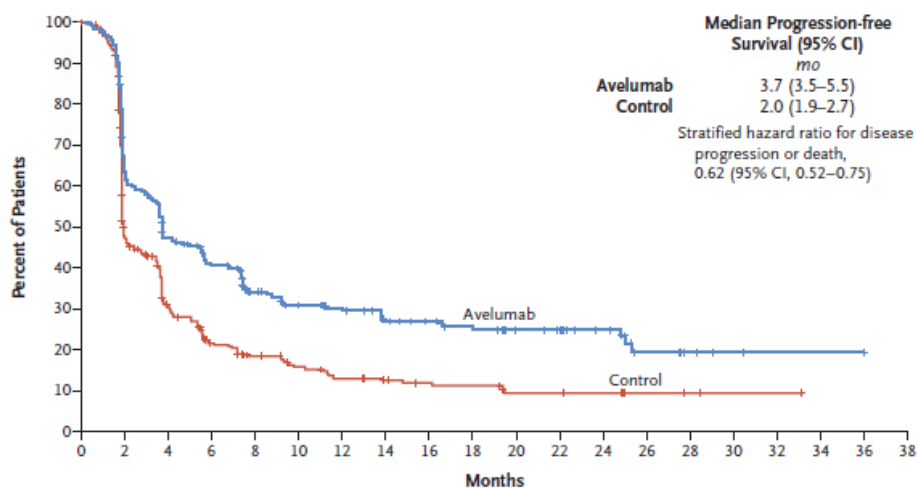


Figur 3. Totaloverlevelse (OS) fra JAVELIN Bladder 100, datakutt 21. oktober 2019.

I totalpopulasjonen var median OS signifikant lengre i avelumab-armen enn i kontroll-armen. Etter et år var 71,3% (95% KI: 66-76.0) i avelumab-armen i live, sammenliknet med 58,4% (95% KI: 52,7-63,7) i kontroll-armen. Median OS 21,4 måneder (95% KI: 18,9-26,1) og 14,3 måneder (95% KI: 12,9-17,9) i henholdsvis avelumab- og kontroll-armen. Hazard ratio for død var 0,69 (95% KI: 0,56-0,86).

Progresjonsfri overlevelse (PFS):

Overall Population



No. at Risk	0	2	4	6	8	10	12	14	16	18	20	22	24	26	28	30	32	34	36	38
Avelumab	350	198	145	118	90	72	59	49	45	34	27	25	17	9	4	2	1	1	0	
Control	350	144	87	52	39	31	24	20	17	16	10	10	7	3	2	1	1	0		

Figur 4. Progresjonsfri overlevelse (PFS) fra JAVELIN Bladder 100, datakutt 21. oktober 2019.

I totalpopulasjonen var median BICR-vurdert PFS 3,7 måneder (95% KI: 3,5-5,5) i avelumab-armen og 2 måneder (95% KI: 1,9-2,7) i kontroll-armen. Hazard ratio for sykdomsprogresjon eller død var 0,62 (95% KI: 0,52-0,75).

Innsendt helseøkonomisk modell.

PFS, OS og tid til behandlingsavbrudd (TTD) i den økonomiske modellen er hentet fra JAVELIN Bladder 100, datakutt 21. oktober 2019, som var en planlagt interimanalyse I. Effektdataene er basert på *full analysis set* (FAS), dvs. alle randomiserte pasienter uavhengig av PD-L1-uttrykk. PFS vurdert av *en uavhengig blindet komite* (BICR), samt at utprøver-vurdert PFS kunne velges i den helseøkonomiske modellen. Merck/Pfizer har benyttet førstnevnte PFS-vurdering i sin basecase.

Ettersom noen pasienter fremdeles ikke hadde opplevd en hendelse (progresjon, død eller seponering av behandling) ved interim analyse I, var det nødvendig å ekstrapolere overlevelsesdata over tidshorizonten i den helseøkonomiske modellen. Seks standard parametriske funksjoner var tilgjengelige for OS og TTD. For PFS var ytterligere 9 *restricted cubic spline* (RCS) funksjoner (normal-, hasard- og oddsmodeller, hver med 1, 2 eller 3 knuter) tilgjengelige. Basecase parametriske funksjoner ble valgt basert på visuell og matematisk tilpasning samt ekstern validitet. Proporsjonal hasard (PH) ble inspisert gjennom log-kumulativt hasardsplott, Schoenfeld residualer eller Schoenfeld global test. Anvendeligheten av *accelerated failure time* (AFT)-modellering ble inspisert via Quantile-Quantile-plott i henhold til Legemiddelverkets retningslinjer. De parametriske funksjonene valgt av Merck/Pfizer i deres basecase er presentert nedenfor (Tabell 13).

Tabell 13 Parametriske funksjoner valgt av Merck/Pfizer.

Model input parameter	Treatment			
	Avelumab		BSC	
	Method	Distribution	Method	Distribution
OS	Stratified, standard	Generalized gamma	Stratified, standard	Log-logistic
PFS	Stratified, spline-based	3-knot normal	Stratified, spline-based	3-knot normal
TTD	Stratified, Standard	Log-normal	NA	NA

Note: "stratified"- fitted individually to each arm

OS ekstrapolering

Diagnostiske plott og tester viste at PH og AFT antagelsen kan være oppfylt, og at en felles regresjon ved bruk av data fra begge armer kan være hensiktsmessig. Likevel valgte Merck/Pfizer å tilpasse parametriske funksjoner separat til hver arm for å unngå en sterk antagelse om en konstant behandlingseffekt.

OS i avelumab-armen ble parametrisert med en generalisert gamma distribusjon. Generalisert gamma hadde god visuell tilpasning til den observerte overlevelsen (Figur 5) og var blant de best passende fordelingen med tanke på statistisk *goodness-of-fit* (2. laveste AIC, 3. laveste BIC, Tabell 14). Det var den eneste distribusjonen som produserte en langsiktig ekstrapolering (Tabell 15) i tråd med forventningene fra et panel bestående av åtte britiske kliniske eksperter (20-30% 5-års overlevelse, og 10-15% 10-års overlevelse).

OS i BSC-armen ble parametrisert med en loglogistisk fordeling. Loglogistisk hadde den beste matematiske tilpasning (laveste BIC, nest laveste AIC), og den avtagende hasarden ved loglogistisk er på linje med den empiriske hasarden. Merck/Pfizer sammenlignet 10-års overlevelse på 3,58% med loglogistisk med de langsiktige anslagene med 2. linje vinflunin i Legemiddelverkets metodevurdering av pembrolizumab som andrelinjebehandling av UC etter progresjon på platinabasert kjemoterapi (8). I metodevurderingen av pembrolizumab konkluderte Legemiddelverket med at ingen av pasientene som fikk vinflunin ville være i live 10 år etter progresjon på platinabasert kjemoterapi. For 2. linje pembrolizumab konkluderte Legemiddelverket at 5-års total overlevelse var mellom 6-13% og 10-års total overlevelse var mellom 1-7%. Derfor, ifølge Merck/Pfizer, gir ekstrapolering av BSC med loglogistisk sannsynlige estimater.

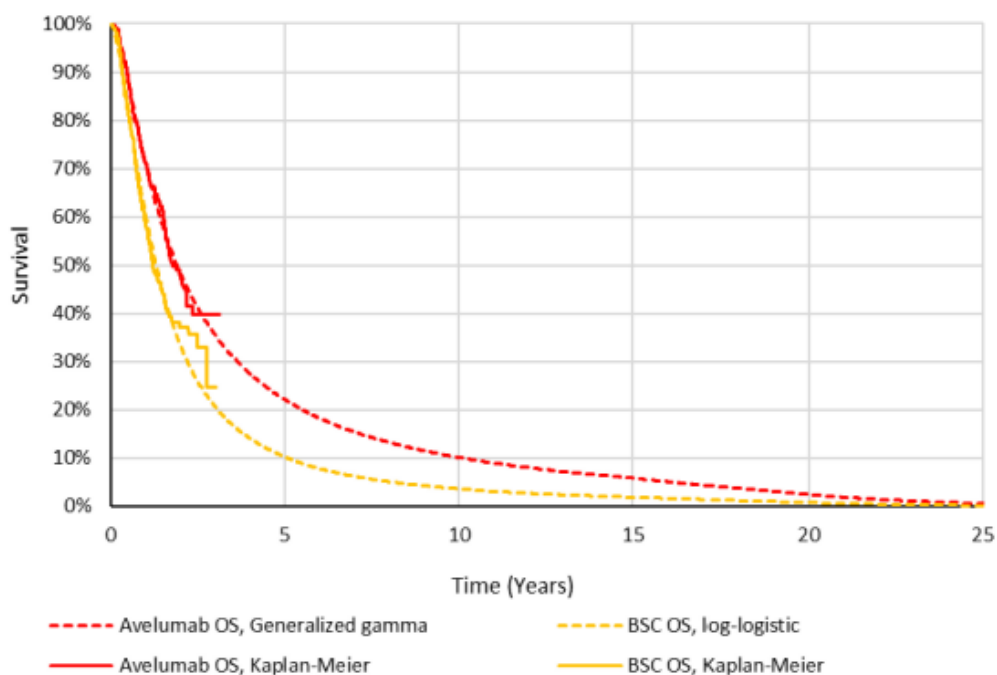
Tabell 14 Matematisk tilpasning av 6 standardparametriske funksjoner til OS KM-data.

	Avelumab + BSC		BSC	
	AIC	BIC	AIC	BIC
Exponential	690,99	694,84	784,62	788,48
Weibull	677,76	685,47	775,16	782,87
Gompertz	688,87	696,59	786,36	794,08
Log-normal	670,66*	678,38*	756,55*	764,26*
Log-logistic	664,87***	672,59***	750,09**	757,80***
Generalized γ	665,92**	677,49*	749,28***	760,85**

*** Lowest score ** Essentially equivalent goodness of fit (Difference ≤ 2), * Reasonable equivalent fit (2 < Difference < 10)

Tabell 15 Forutsagt OS med tre beste passende distribusjoner.

	Avelumab + BSC			BSC		
	1 year	5 years	10 years	1 year	5 years	10 years
Observed	71%	No data	No data	68%	No data	No data
Log-normal	72%	18,3%	6,15%	61%	11%	2,88%
Log-logistic	72%	16,6%	6,13%	60%	10%	3,58%
Generalized gamma	72%	22,1%	10,1%	60%	15%	6,4%

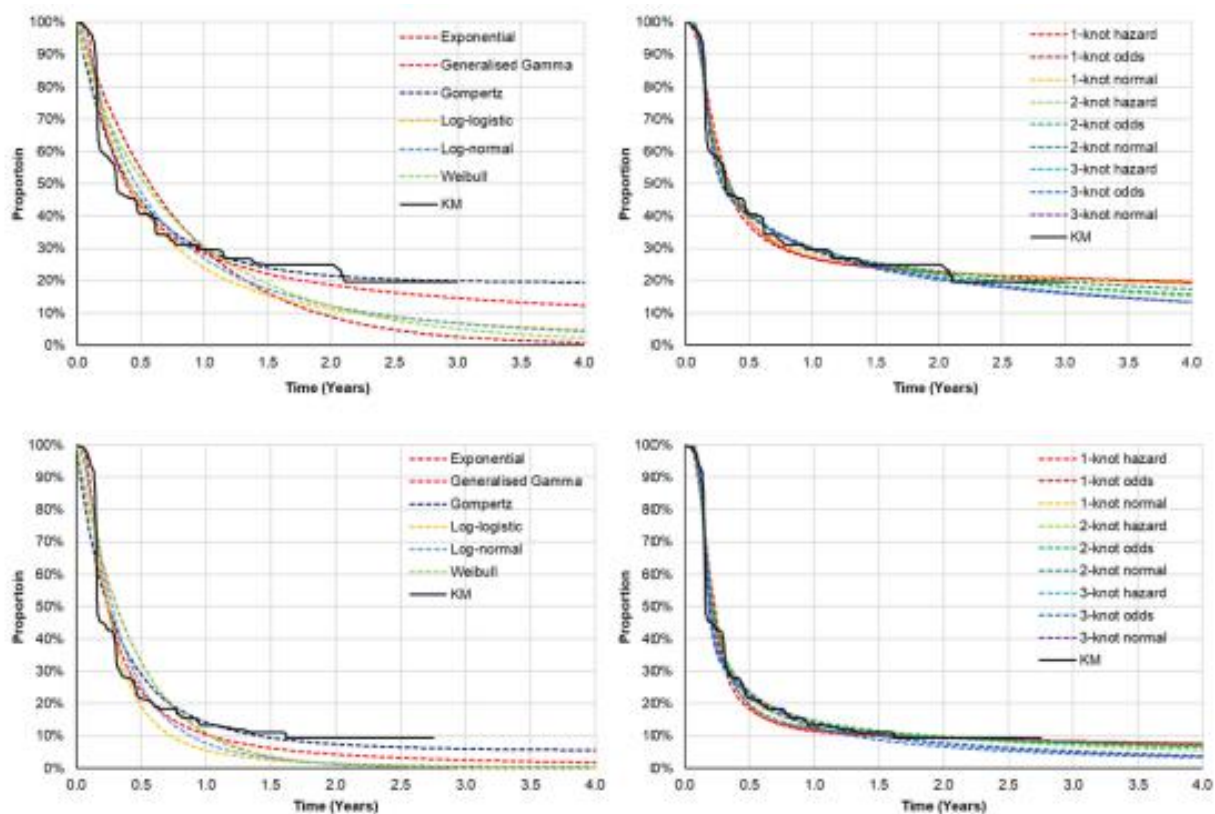


Figur 5 Parametriske funksjoner valgt av Merck/Pfizer for å ekstrapolere OS; loglogistisk for BSC og generalisert gamma for avelumab.

PFS ekstrapolering

Merck/Pfizer vurderte diagnostiske plott og tester for PH- og AFT-modellering og konkluderte med at antagelsen om en konstant behandlingseffekt ikke holder. Følgelig ble parametriske funksjoner tilpasset individuelt til hver arm. Standardfordelingene passet ikke godt til de observerte dataene (Figur 6,

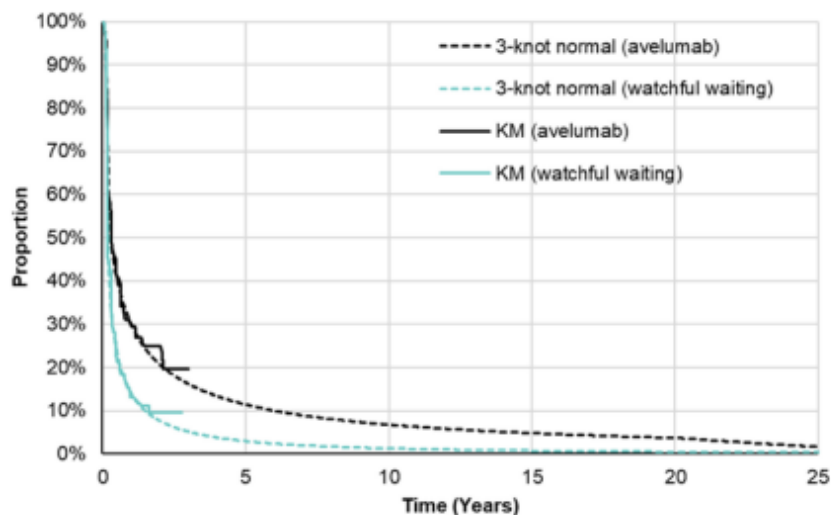
venstre), og det gjorde heller ikke en *piecewise* tilnærming som delte dataene åtte uker etter randomisering. Følgelig vurderte Merck/Pfizer å tilpasse Royston-Parmar *restricted cubic spline* (RCS)-funksjoner som er en mer fleksibel tilnærming (9). Figur 6 (høyre kolonner) viser at spline-modeller ga en bedre visuell tilpasning til KM-data.



Figur 6 Sammenligning av standard parametriseringer (venstre) og spline-baserte parametriseringer (høyre) til observert PFS for avelumab-armen (øvre panel) og BSC-armen (nedre panel).

Merck/Pfizer valgte å parametrisere PFS med en 3-knute *normal* spline-modell i begge behandlingsarmene. 3-knute *normal* spline-modellen hadde den beste matematiske tilpasningen til dataene for avelumab og den nest beste passformen (3 poengs forskjell fra best passende 3-knute *odds*) til data for BSC. En *normal* spline-funksjon er en utvidelse til en tradisjonell lognormal modell. De interne 3 knuter var jevnt plassert basert på persentiler av usensurerte overlevelsestider, og de eksterne knutene ble plassert ved de første og siste hendelsene som ble observert.

Bruk av en 3-knute *normal* spline-modell resulterte i en 10-års PFS på 7% i avelumab-armen og 0% i BSC-armen (Figur 7). Merck/Pfizer validerte disse estimatene med kliniske eksperter. For å sikre at den økonomiske modellen ikke ga ulogiske prediksjoner som PFS > OS på noe tidspunkt, ble PFS begrenset av OS.

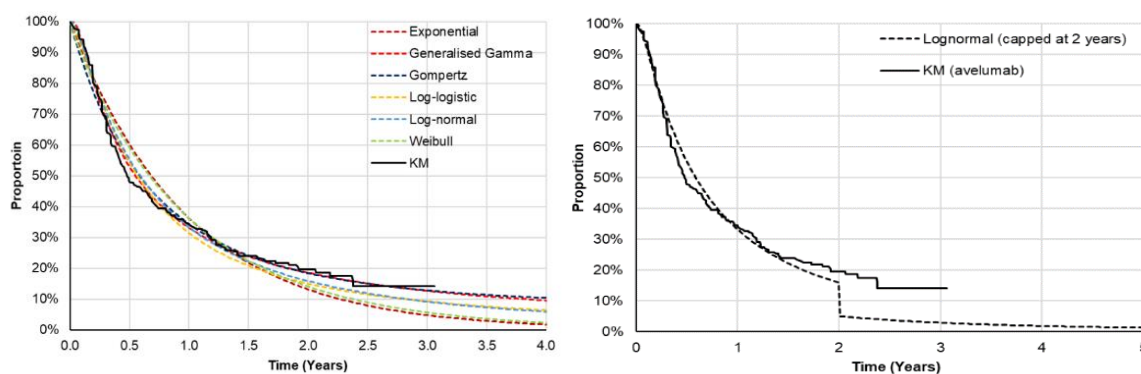


Figur 7 Parametriske funksjoner valgt av Merck/Pfizer for å ekstrapolere PFS; 3-knute normal spline for BSC og avelumab.

TTD ekstrapolering

Bare pasientene som får avelumab er modellert for å gjennomgå aktiv behandling og påløpe direkte legemiddelkostnader. Derfor ble TTD for BSC-pasientene ikke parametrisert (BSC-pasienter påløper kun kostnader for oppfølging og etterfølgende behandling etter progresjon).

Av de standard parametriske distribusjonene (Figur 8) hadde generalisert gamma den beste matematiske tilpasningen til TTD KM-data i avelumab-armen. Merck/Pfizer valgte imidlertid lognormal (10 poeng forskjell i AIC) på grunn av en rimelig visuell passform. I modellen fikk bare 5% av pasientene fortsette med avelumab utover 2 år. Alle gjenstående pasienter seponerte etter 5 år.



Figur 8 Tilpasning av standard parametriske funksjoner til observert TTD for avelumab (venstre) og Merck/Pfizer sin base case modellering av TTD (lognormal med stoppregel ved 2 år, 5% av pasienter fortsetter i inntil 5 år) (høyre).

Legemiddelverket vurdering

Som nevnt i Kap. 2.1 ble pasientene ikke stratifisert etter andre effektmodifiserende karaktertrekk (herunder også PD-L1-uttrykk), foruten de to tidligere nevnte (respons på kjemoterapi og viscerale metastaser). Derimot ble PD-L1-status testet retrospektivt og var av interesse som sekundærendepunkt, spesifikt for de PD-L1-positive pasientene (Figur 1). Selv om hovedmålet med JAVELIN-studien var å demonstrere økt overlevelse hos den totalpopulasjonen, vurderte EMA at det var hensiktsmessig å undersøke resultatene for de PD-L1-positive pasientene separat. EMA har vurdert at nytte/risikoforholdet er positivt for totalpopulasjonen, og indikasjonsordlyden skiller følgelig ikke på PD-L1-status.

Legemiddelverket har også vurdert prioriteringskriteriene for den fullstendige indikasjonen, i henhold til indikasjons- og bestillingsordlyd. Dette støttes også av klinikere Legemiddelverket har konferert med, som påpeker at resultatene er positive uavhengig av PD-L1-status, i henhold til indikasjon, samt at PD-L1-status er av mindre prediktiv faktor enn kanskje tidligere antatt for denne pasientgruppen.

Effektdata kommer fra JAVELIN Bladder 100 som inkluderte en ganske selektert pasientpopulasjon; de som forble progresjonsfrie på førstelinjens kjemoterapi, med en estimert forventet levetid på ≥ 3 måneder, ECOG 0-1 og tilstrekkelig nyre-, lever- og hematologisk funksjon. Slike inklusjonskriterier gjør det utfordrende å validere PFS og OS-ekstrapolering mot register- eller litteraturdata.

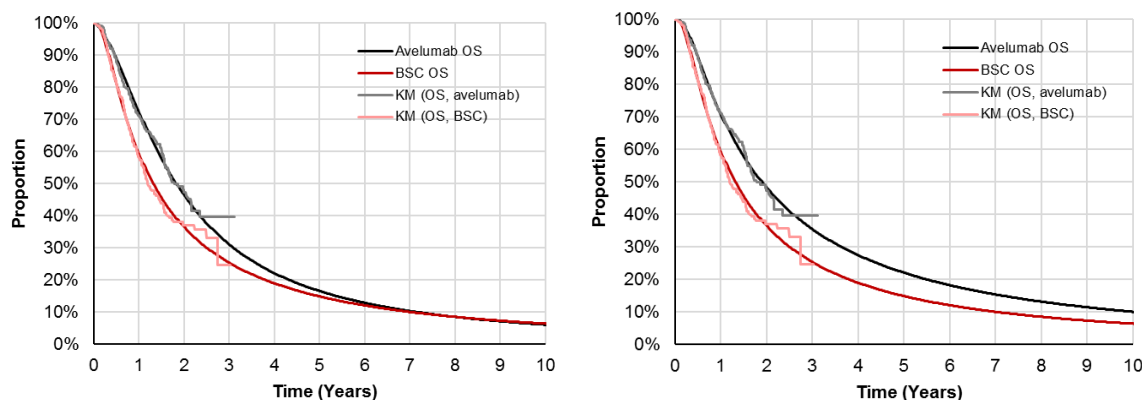
OS ekstrapolering

Merck/Pfizer vurderte proporsjonaliteten av effekt og konkluderte at antagelsen holder. Likevel valgte de å modellere to armer hver for seg og ga ikke mulighet for en felles regresjon i den økonomiske modellen. Legemiddelverket er enig i at å anta en konstant effekt over tidshorizonten er en sterk antagelse. Men fordi antagelsen om proporsjonaliteten av effekt kan være oppfylt, mener Legemiddelverket at det er en begrensning av modellen at felles regresjon ikke kunne utforskes.

Legemiddelverket har inspisert den empiriske hasarden og hasardformen til de seks standard parametriske funksjonene. Den avtagende hasarden for loglogistisk, lognormal og generalisert gamma var justert med formen på den empiriske hasarden i hver arm. Den loglogistiske og generalisert gamma-funksjonen hadde de beste matematiske passformene til KM-data for BSC. Ekstrapolering med loglogistisk resulterte i 5-års overlevelse på 10% og 10-års overlevelse på 3,58%. Ekstrapolering med generalisert gamma ga mer optimistiske estimater; henholdsvis 15% og 6,4%. Merck/Pfizer valgte en mindre optimistisk loglogistisk funksjon for å ekstrapolere OS for BSC, ettersom de mener at estimatene var i samsvar med pembrolizumab-estimatene fra metodevurderingen for andrelinjebehandling av UC (10). Legemiddelverket er uenig i valget av loglogistisk ettersom de 5-årige estimatene er lavere enn det som ble vist i litteraturen. For eksempel viser langsiktige overlevelsesresultater for gemcitabin+cisplatin ved avansert/metastatisk blærekreft 5-års overlevelse på 13% (von der Maase et al, 2005 (11)). Pasientene i denne studien var yngre enn i JAVELIN-studien, men hadde en lignende funksjonsstatus (PS – performance status) og fordeling av viscerale metastaser, noe som er en sterk prognostisk faktor. I denne studien måtte de også ha en forventet levetid på ≥ 3 måneder. Imidlertid, som nevnt ovenfor, ble pasienter i JAVELIN i tillegg valgt for deres respons på kjemoterapi. Det er derfor rimelig å anta at deres 5-års overlevelse kan være bedre enn 13%. Amerikanske (US) SEER-data viser også at betinget 5-års overlevelse fra UC med spredning er mellom 5% (ved diagnose) og 18% (hvis pasienter overlevde 1 år

etter diagnose) (12). Ettersom pasienter i JAVELIN-studien må ha holdt seg progresjonsfrie på kjemoterapibehandlingen som går over 4-6 måneder for å bli inkludert, kan et mellomliggende estimat være rimelig. Det er også verdt å nevne at pasienter i disse eksterne kildene sannsynligvis ikke mottok PD-L1/PD-1-hemmerne som andrelinjebehandling, i motsetning til i JAVELIN-studien, på grunn av at disse ikke var tatt i bruk ennå ved datainnsamling; før 2005 i von der Masse-publikasjonen og mellom 2000 og 2015 i US SEER-databasen. I motsetning til dette fikk 43,7% i BSC-armen til JAVELIN en PD-1/PD-L1-hemmer (13), og flertallet forventes å bli behandlet med atezolizumab (nåværende anbudsvinner) i andrelinje i norsk klinisk praksis. Derfor velger Legemiddelverket å anvende generalisert gamma for OS-ekstrapolering i BSC-armen. Legemiddelverket estimerte tidligere en 10-års overlevelse på mellom 1-7% hos pasienter som fikk pembrolizumab i 2. linje (10). Den estimerte 10-års overlevelsen med generalisert gamma på 6,4% med BSC er øverst i dette sjiktet, noe Legemiddelverket anser som sannsynlig.

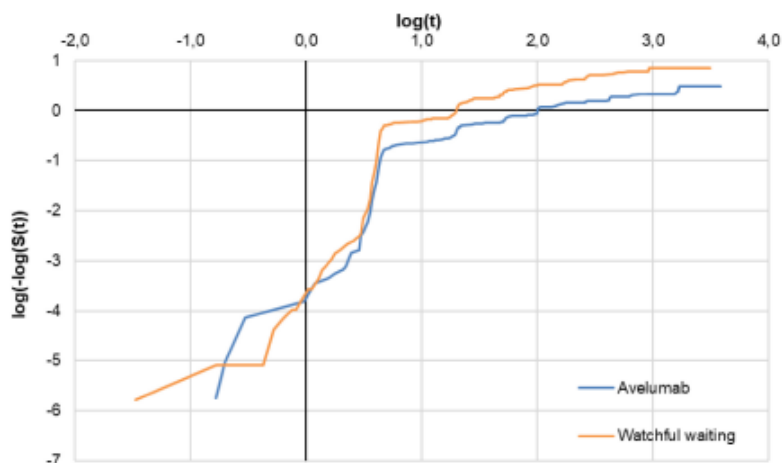
Loglogistisk hadde den beste matematiske tilpasningen til avelumab-armen, men produserte noe mindre optimistiske langsiktige estimater enn generalisert gamma (Figur 9). For å være i tråd med den langsiktige prognosen fra åtte britiske kliniske eksperter, valgte Merck/Pfizer generalisert gamma-funksjonen som basecase ved framskrivning av OS avelumab-armen. Legemiddelverket er enig i valget av generalisert gamma. Anvendelsen av generalisert gamma i begge armer gir en moderat langtidsbehandlingsfordel som er sannsynlig gitt akseptabiliteten av antakelsen om proporsjonal effekt. Hvis loglogistisk ble anvendt i avelumab-armen og generalisert gamma i BSC-armen, ville OS-kurvene møtes etter 6 år, og dette støttes ikke av noen tilgjengelig data.



Figur 9 Utforskning av OS-parametrisering i avelumab-armen; loglogistisk (venstre) vs generalisert gamma (høyre). Legemiddelverket velger individuelt montert generalisert gamma som base case for både avelumab-armen og BSC-armen.

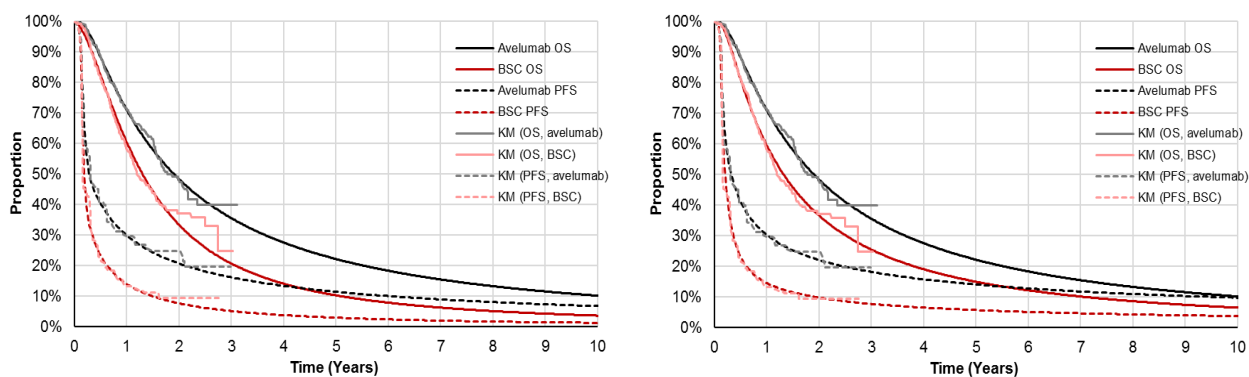
PFS ekstrapolering

Merck/Pfizer brukte BICR-vurderte PFS-data som basecase i modellen, noe som er hensiktsmessig gitt det åpne studiedesignet i JAVELIN-studien. På grunn av den klare endringen i hasarden (Figur 10) og dårlig visuell tilpasning av standard parametriske funksjoner, undersøkte Merck/Pfizer bruken av mer fleksible spline-funksjoner for PFS-ekstrapolering. En slik tilnærming støttes av Legemiddelverket.



Figur 10 Log-kumulativ hasardsplott, progresjonsfri overlevelse.

Merck/Pfizer valgte en spline-funksjon med 3 knuter i normal skala som basecase i begge armer. Bruken av denne funksjonen resulterte i en 5-års PFS på 3% i BSC-armen. Dette estimatet er vanskeligere å validere i forhold til litteraturen eller registerdataene enn OS-estimatet, ettersom betinget PFS ikke er rapportert. Legemiddelverket har gjennomgått publiserte PFS-resultater i avansert UC og bemerket at risikoen for progresjon ser ut til å avta, og PFS stabiliserer seg etter omtrent 18 måneder (11, 14). Med tanke på dette, virker det kontinuerlige fallet i PFS som modellert av en 3-knute *normal* spline-funksjon ikke sannsynlig. Et annet problem med den valgte 3-knute *normal* spline-funksjonen er at den fører til en høy overlevelse etter progresjon i BSC-armen (området mellom PFS og OS, Figur 11 til venstre), noe som ikke støttes av litteraturen. En artikkel fra Galsky et al. 2013 (15), som oppsummerte data fra fase II- og III-studier som evaluerte cisplatin-basert kjemoterapi for metastatisk UC, viste at pasienter som progrediert har mye dårligere overlevelse enn de som forble progresjonsfrie, betinget av 6-måneders overlevelse. Blant de gjenværende spline-funksjonene ga 1-knute og 2-knute-funksjoner mer optimistiske langsiktige framskrivninger. En 2-knute oddsmodell ga en god visuell passform i hver arm og er derfor valgt som Legemiddelverkets hovedanalyse (Figur 11, høyre). Modellresultatene er ikke spesielt følsomme for valg av PFS parametrisk funksjon.



Figur 11 Parametriske funksjoner i Merck/Pfizer base case; OS: loglogistisk for BSC, gen.gamma for avelumab; PFS: 3-knute normal i begge armer (venstre) vs Legemiddelverkets utvalg; OS: gen.gamma i begge armer; PFS: 2-knute odds i begge armer (høyre).

TTD ekstrapolering

Merck / Pfizer valgte lognormal for TTD-ekstrapolering av avelumab. Lognormal hadde den nest beste matematiske tilpasningen (AIC på 1004), men den visuelle tilpasningen var dårlig. Legemiddelverket valgte generalisert gamma som hadde den beste matematiske passformen (AIC på 998) og mye bedre visuell passform. Stopperegelen etter 2 år (med unntak av 5% av pasientene som fortsetter inntil 5 år) aksepteres (se Kap. 3.2). Når stopperegelen er implementert, har ikke valget av parametrisk funksjon stor innvirkning på ICER (dvs. 30 000 NOK). Når stopperegelen fjernes og pasientene fortsetter å få legemidlet inntil 5 år, øker ICER betraktelig (dvs. 370 000, se kapittel 4.2.3).

Oppsummering

- Legemiddelverket velger å ekstrapolere OS i BSC med en generalisert gammafunksjon i motsetning til loglogistisk valgt av Merck/Pfizer. Dette gjøres da pasientene blant annet måtte være progresjonsfrie i 4-6 måneder med kjemoterapibehandling, ha en forventet overlevelse på ≥ 3 måneder og i større grad vil kunne motta immunsjekkpunkt-hemmere i andrelinje, enn tilfellet var for tilgjengelig registerdata og komparator-framskrivninger i metodevurderinger i andrelinje UC.
- Generalisert gamma for OS i avelumab-armen aksepteres.
- For PFS-ekstrapolering foretrekker Legemiddelverket en 2-knute odds spline-modell fremfor 3-knute normal. Dette gjøres på grunn av mer stabile langsiktige framskrivninger.
- For TTD-ekstrapolering av avelumab velger Legemiddelverket generalisert gamma i motsetning til lognormal valgt av Merck/Pfizer, da denne hadde en vesentlig bedre visuell passform til dataene.

3.4.2 Bivirkninger

Innsendt klinisk dokumentasjon

Blant alle pasienter som mottok behandling i studien, var median varighet av studiebehandling 24,9 uker i avelumab-armen og 13,1 uker i kontrollgruppen. Bruk av avelumab som vedlikeholdsbehandling gir økt forekomst av bivirkninger sammenlignet med ingen aktiv legemiddelbehandling/ «vent-og-se»-strategi. Andelen pasienter som opplevde bivirkninger var 98 % i avelumab-armen og 77,7 % i kontrollgruppen, av disse var andelen bivirkningen av grad 3 eller høyere 47,7 % i avelumab-armen og 25,2 % i kontrollgruppen. En oppsummering av bivirkninger hos pasienter i JAVELIN-studien er presentert i Tabell 16.

Tabell 16. Bivirkninger observert i JAVELIN Bladder 100, fordelt på behandlingsarm og alvorlighet 3 eller høyere.

Table 3. Adverse Events (Safety Population).*				
Event	Avelumab Group (N=344)		Control Group (N=345)	
	Any Grade	Grade ≥3	Any Grade	Grade ≥3
	<i>number of patients (percent)</i>			
Any adverse event	337 (98.0)	163 (47.4)	268 (77.7)	87 (25.2)
Fatigue	61 (17.7)	6 (1.7)	24 (7.0)	2 (0.6)
Pruritus	59 (17.2)	1 (0.3)	6 (1.7)	0
Urinary tract infection	59 (17.2)	15 (4.4)	36 (10.4)	9 (2.6)
Diarrhea	57 (16.6)	2 (0.6)	17 (4.9)	1 (0.3)
Arthralgia	56 (16.3)	2 (0.6)	19 (5.5)	0
Asthenia	56 (16.3)	0	19 (5.5)	4 (1.2)
Constipation	56 (16.3)	2 (0.6)	31 (9.0)	0
Back pain	55 (16.0)	4 (1.2)	34 (9.9)	8 (2.3)
Nausea	54 (15.7)	1 (0.3)	22 (6.4)	2 (0.6)
Pyrexia	51 (14.8)	1 (0.3)	12 (3.5)	0
Decreased appetite	47 (13.7)	1 (0.3)	23 (6.7)	2 (0.6)
Cough	44 (12.8)	1 (0.3)	16 (4.6)	0
Vomiting	43 (12.5)	4 (1.2)	12 (3.5)	2 (0.6)
Hypothyroidism	40 (11.6)	1 (0.3)	2 (0.6)	0
Rash	40 (11.6)	1 (0.3)	4 (1.2)	0
Anemia	39 (11.3)	13 (3.8)	23 (6.7)	10 (2.9)
Hematuria	36 (10.5)	6 (1.7)	37 (10.7)	5 (1.4)
Infusion-related reaction	35 (10.2)	3 (0.9)	0	0

* The safety population included all the patients in the avelumab group who received at least one dose of avelumab and all the patients in the control group who completed the cycle 1, day 1, visit. Shown are the adverse events of any grade and from any cause that occurred in at least 10% of these patients and the adverse events of grade 3 or higher and from any cause that occurred in at least 5% of these patients.

De hyppigste observerte bivirkningene ($\geq 15\%$) hvor pasienter fikk avelumab som vedlikeholdsbehandling var fatigue, kløe, urinveisinfeksjon, diare, leddsmerter, asteni (trøtthet/kraftløshet), forstoppelse, ryggmerter og kvalme. Det ble ikke identifisert nye uforutsette alvorlige hendelser/bivirkninger sammenlignet med tidligere studier for avelumab. 11,9% av pasientene som ble behandlet med avelumab vedlikeholdsbehandling avsluttet behandlingen grunnet bivirkninger.

Innsendt helseøkonomisk modell

Bivirkninger inngår på to måter i den helseøkonomiske analysen, både som input til beregning av nyttetap for helserelatert livskvalitet og som kilde til beregning av kostnader forbundet med håndteringen av bivirkningene. I modellen er bivirkningene med følgende kriterier inkludert:

- Bivirkninger som kan tilskrives behandlingen i studien (TEAE) av grad ≥ 3 observert hos $\geq 1\%$ av pasientene i en av behandlingsarmene.
- Bivirkninger som kan tilskrives behandlingen i studien (TEAE) og som kunne tilskrives legemiddelbehandlingen direkte, av grad ≥ 3 observert hos $\geq 1\%$ av pasientene i en av

behandlingsarmene. Dette gjelder i realiteten kun avelumab-armen, da komparatorarmen ikke bestod av aktiv legemiddelbehandling.

- Immunrelaterte bivirkninger av grad ≥ 3 observert hos $\geq 1\%$ av pasientene i avelumab-armen.

Etter anvendelse av overnevnte kriterier ble bivirkningene i Tabell 17 inkludert i den helseøkonomiske modellen.

Tabell 17. Bivirkninger fra JAVELIN-studien som er inkludert i den helseøkonomiske modellen. Oppgitt i %-andel som opplever bivirkningen i intervensjons- og komparatorarmen.

Bivirkning	Avelumab + BSC, n (%)	BSC, n (%)
TEAEs		
Anemi	13 (3,8)	10 (2,9)
Asteni	0 (0,0)	4 (1,2)
Ryggsmerter	4 (1,2)	8 (2,3)
Fatigue	6 (1,7)	2 (0,6)
Hematuri	6 (1,7)	5 (1,4)
Urinveisinfeksjon	15 (4,4)	9 (2,6)
Oppkast	4 (1,2)	2 (0,6)
Behandlingsrelatert TEAE		
Økning i amysale	7 (2,0)	0 (0,0)
Økning i lipase	10 (2,9)	0 (0,0)
Bivirkninger av spesiell interesse (irAEs)		
Immun indisert hepatitt	5 (1,5)	0 (0,0)
Immun indisert utslett	5 (1,5)	0 (0,0)

Bivirkninger som kilde til nyttetap diskuteres i Kap. 3.4.3 og kostnader forbundet med håndtering av bivirkningene beskrives nærmere i Kap. 4.1.2.

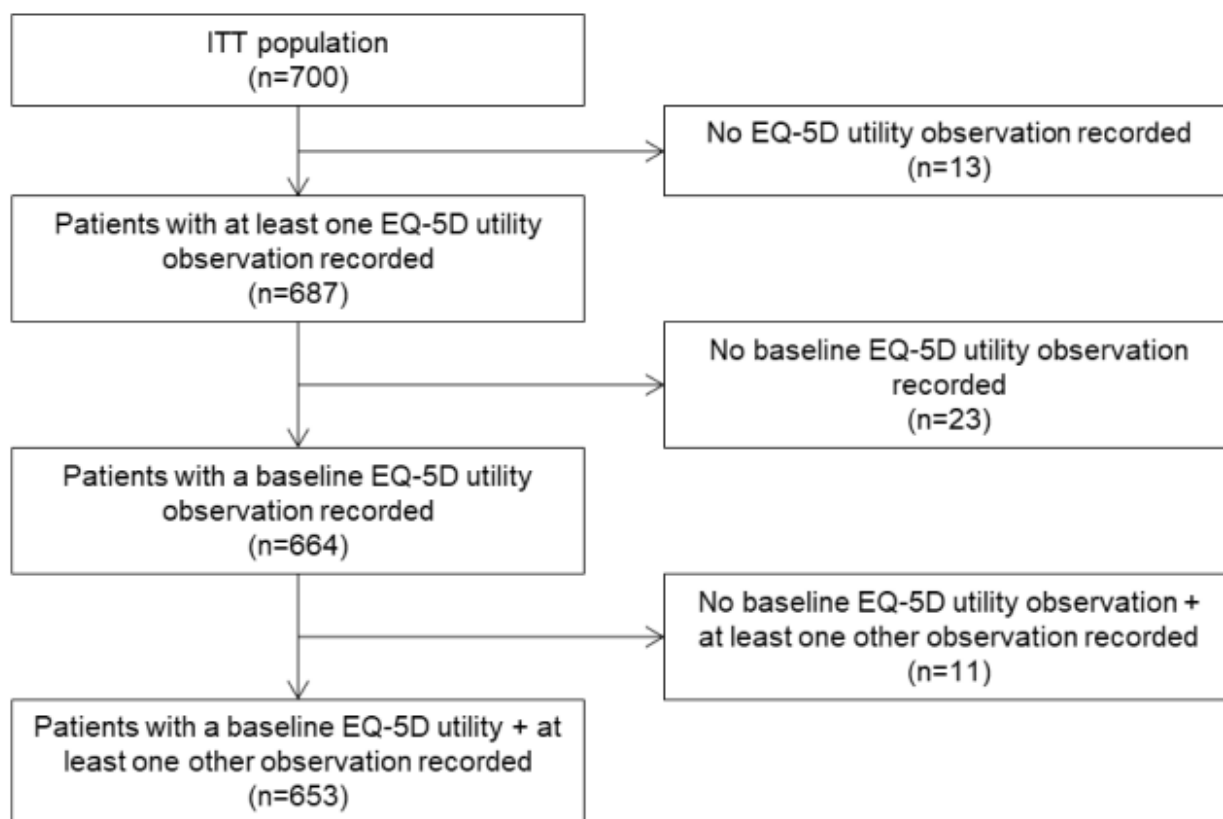
Legemiddelverkets vurdering

Bivirkningene observert i JAVELIN Bladder 100-studien er sammenlignbart med de andre kliniske studiene for avelumab i andre indikasjoner. Bivirkningene stemmer i stor grad overens med annen publisert klinisk dokumentasjon for kombinasjonen og er sammenlignbar med andre behandlinger som inneholder blant annet immunsjekkpunkt-hemmere. Det ansees at bivirkningene som inkluderes i den helseøkonomiske modellen innebærer de mest hensiktsmessige. Legemiddelverket mener følgelig at det er relevante bivirkninger som er dokumentert og inkludert i analysen, og godtar disse.

3.4.3 Helsenytt/helsetap

Innsendt dokumentasjon

Data for helserelatert livskvalitet ble innhentet direkte fra pasientene i JAVELIN-studien ved hjelp av det generiske instrumentet EQ-5D-5L. Spørreskjema for måling av EQ-5D ble administrert til pasienter ved baseline, deretter hver fjerde uke, ved endt studiebehandling og 30-, 60-, og 90-dagers oppfølgingsbesøk etter avsluttet studiebehandling. Det var totalt 653 pasienter som fikk administrert spørreskjema ved baseline og minst ett spørreskjema underveis i studiebehandling, og som dermed inngikk i analysesettet for beregning av helserelatert livskvalitet (Figur 12). Merck/Pfizer har mappet EQ-5D-5L over til EQ-5D-3L og har brukt britiske befolkningsbaserte tariffer, i henhold til Legemiddelverkets retningslinjer. For mapping fra 5L til 3L har van Hout crosswalk algoritmen blitt benyttet (16).



Figur 12. Flytskjema for inklusjon av pasientdata for beregning av helserelatert livskvalitet i JAVELIN Bladder 100. Kilde: Merck/Pfizer

Innsendt helseøkonomisk modell

Livskvalitetsdata som ble målt direkte i JAVELIN-studien er benyttet i den innsendte helseøkonomiske modellen. Verdiene for HRQoL-dataene er presentert i Tabell 18. Resultatene er presentert som en samlet

nyttevektsverdi for hver av helsetilstandene i modellen. Det er blitt benyttet en samlet nyttevekt (uavhengig av behandlingsarm) i den helseøkonomiske modellen.

Tabell 18. Verdier for helserelatert livskvalitet i helsetilstandene "progresjonsfri" og "progresdiert (post progresjon)" benyttet i den helseøkonomiske modellen

Helsestadium	Avelumab	BSC	Kilde	Instrument
Progresjonsfri	0,772	0,772	JAVELIN Bladder	EQ-5D-5L (konv. til
Progresdiert (post-progresjon)	0,697	0,697	100	3L)

Nedgang i livskvalitet som følge av bivirkninger modelleres som en negativ nytteverdi som legges til som en engangsverdi i første syklus av modellen. Verdien som benyttes i modellen beregnes ved bruk av de observerte andelene som opplevde de respektive bivirkningene fra JAVELIN Bladder 100, og nyttetap hentet fra ulike litterære kilder og andre internasjonale metodevurderinger for UC, ganget med estimert varighet av bivirkningene. Varigheten er knyttet til bivirkningen, og ikke til behandlingsarm.

Tabell 19. Nyttetap knyttet til bivirkninger i den helseøkonomiske modellen fra Merck/Pfizer

Bivirkning	Nyttetap	Varighet i dager	Reference disutility
Fatigue	-0,073	108,010	Nafees et al 2008
Vomiting	-0,048	19,460	Nafees et al 2008
Urinary tract infection	-0,009	14,000	Sullivan et al Urinary Tract Disor
Anaemia	-0,090	28,00	Beusterien et al 2010.
Lipase increased	-0,090	28,00	Assumed equal to anaemia as in TA581
Amylase increased	-0,090	28,00	Assumed equal to anaemia
Back pain	-0,046	17,00	Sullivan et al 'back disorder nee & nos'
Immune-mediated hepatitis	-0,057	32,90	Sullivan et al 'Oth liver disorders' utility
Immune-mediated rash	-0,032	84,00	Nafees et al 2008
Asthenia	-0,073	108,01	Assumed equal to fatigue
Haematuria	-0,009	14,00	Assumed equal to UTI

Det er i modellen inkludert en aldersjustering av nytteverdiene ettersom populasjonen blir eldre i løpet av den modellerte tidshorizonten. Aldersjusteringen er gjort basert på metoden fra Ara et al. (17).

Legemiddelverkets vurdering

Merck/Pfizer har mappet over fra EQ-5D-5L til EQ-5D-3L og brukt britiske tariffer, i henhold til Legemiddelverkets retningslinjer. Legemiddelverket mener det er en klar styrke at det er benyttet nyttevekter som er direkte innhentet fra den pivotale kliniske studien JAVELIN i den helseøkonomiske analysen. Videre har Merck/Pfizer valgt å aldersjustere nyttevektene i sin base case analyse. Legemiddelverket mener det er riktig av Merck/Pfizer å aldersjustere nyttevektene, samt at det er riktig å benytte samlede nyttevekter for begge behandlingsarmer i analysen. Dette er spesielt viktig da studien ikke var blindet, og det kan være en fare for bias ved at pasienter i intervensjonsarmen rapporterer høyere nytteverdier, ettersom det å stå på en ny behandling kan gi økte forventninger om effekt og dermed farge pasientenes respons. Da nyttevektene ble innsamlet direkte i studien, kan det forekomme

en mulig dobbelttelling av nyttetap, ved at pasienter kan ha rapportert en lav nytteverdi ved tidspunktet for innsamlingen fordi de på det samme tidspunktet opplevde en bivirkning. Som vi ser i Tabell 19 var varigheten av bivirkningen fatigue på 108 dager, noe som betyr at dersom pasientene rapporterte sin helse relaterte livskvalitet på tidspunktet de hadde fatigue, og dette kan følgelig ha blitt dobbelttelt. Til tross for dette er det alltid en klar styrke at livskvalitetsdata blir samlet direkte inn i studien som ligger til grunn for relativ effekt. Dette vil trolig heller ikke ha stor innvirkning på resultatet, spesielt med hensyn til størrelsen på utvalget og antall målinger. Legemiddelverket har videre validert nyttetap for bivirkninger opp mot tidligere metodevurderinger for samme sykdomsgruppe (UC) (18-20). Det ser ut til å være overensstemmelse for nyttetapet gjennom litteraturen.

4 ØKONOMISK ANALYSE

Merck/Pfizer har levert en kostnad-per-QALY-analyse hvor avelumab+BSC sammenlignes med BSC alene, som førstelinjevedlikeholdsbehandling av voksne pasienter med lokalavansert eller metastatisk urotelialt karsinom (UC) som ikke har progrediert etter platinabasert kjemoterapi.

4.1 MODELL, METODE OG FORUTSETNINGER

Modellbeskrivelse

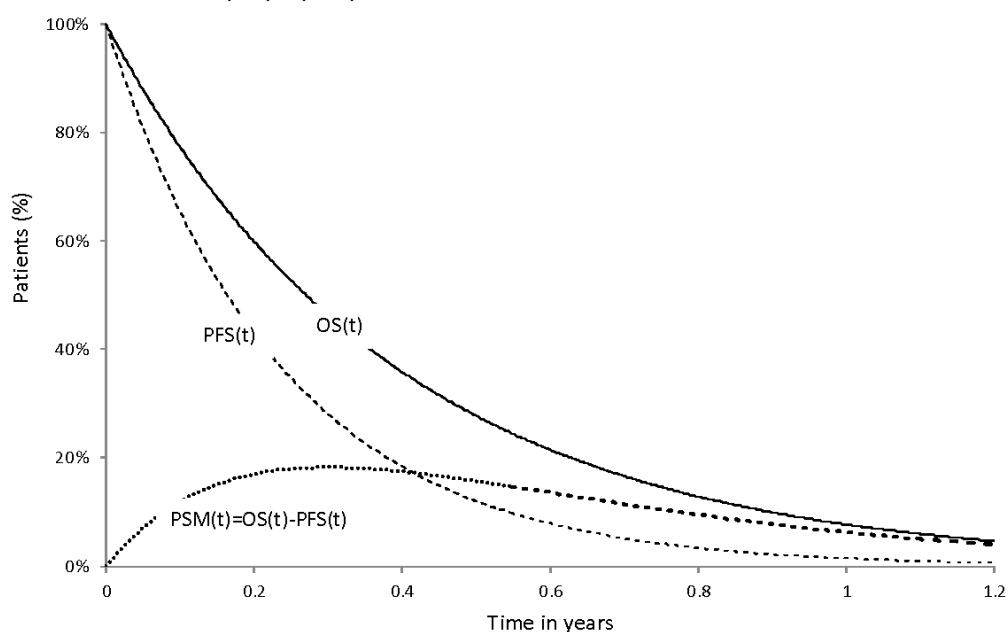
Merck/Pfizer har benyttet seg av en «partitioned survival»-tilnærming i sin helseøkonomiske modell til å estimere kostnad per kvalitetsjusterte leveår (QALY) og kostnad per oppnådd leveår (LY). De viktigste effekt- og sikkerhetsdata som brukes i modellen er hentet fra den pivotale kliniske studien JAVELIN Bladder 100 (datakutt 21. oktober 2019).

Modellen bruker kohortsimulering til å estimere forskjellene i kostnader og nytte mellom behandlingsarmene. Helsetilstandene baserer seg på inndeling av pasienter som fortsatt lever og er enten progresjonsfrie, progredierte eller døde på adskilte tidspunkter – se Figur 13. Det kumulative arealet under kurven definerer distribusjonen av pasientkohorten mellom de tre stadiene, per syklus, over hele tidshorisonten. Følgende formler (der OS er totaloverlevelse og PFS er progresjonsfri overlevelse) er benyttet for å beregne kumulativ sannsynlighet for overlevelse;

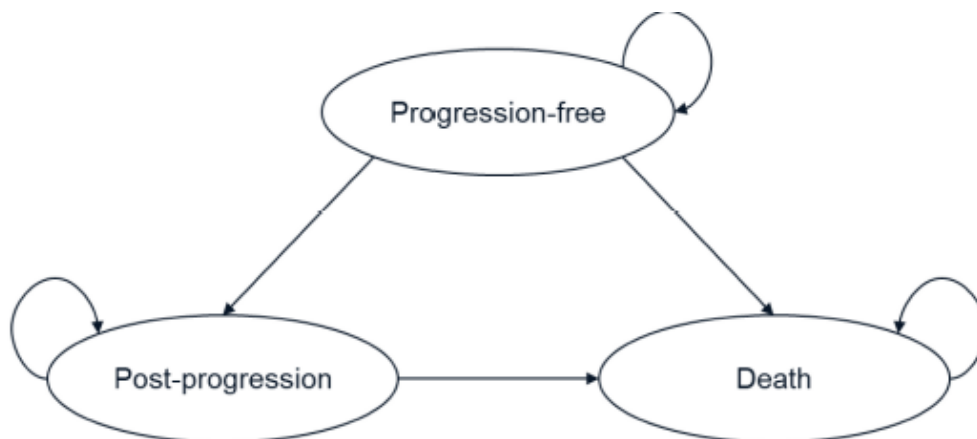
$$PF=P(\text{PFS})$$

$$Død=1-P(\text{OS})$$

$$PD=P(\text{OS})-P(\text{PFS})$$



Figur 13 Visuell fremstilling av konseptet bak partitioned survival modeller. Kurvene representerer ikke faktisk data fra JAVELIN-studien, kun konseptet bak modelleringstilnærmingen (kilde NICE DSU).



Figur 14: Modellstruktur og illustrasjon av mulig bevegemønster i den innleverte helseøkonomiske modellen (kilde: innsendt dokumentasjon fra Merck/Pfizer).

Data for totaloverlevelse er parametrisert fra behandlingsstart og fremskrevet utover observasjonstiden fra JAVELIN-studien. PFS-kurvene er parametrisert med den mer fleksible RCS-funksjonen.

Parametriseringen er oppsummert og vurdert i Kap. 3.4.1. For alle helsetilstandene er det tilknyttet stadiespesifikke nyttevekter, og kostnader forbundet med bruk av legemidler, ressurser og bivirkningskostnader. Helsenytten- og tapet er beskrevet i Kap. 3.4.3. Gjennomgang og vurderingen av kostnader er videre beskrevet i Kap. 4.

Modellen har en sykluslengde på 1 uke og baserer seg på tre gjensidig ekskluderende helsestadier (Figur 14):

- Progresjonsfri sykdom (Progression-free, PFS): Alle pasientene i kohorten starter i helsetilstanden PFS, hvor de mottar enten intervensjons- eller komparatorbehandling. Det er i denne helsetilstanden pasientene vil motta vedlikeholdsbehandling med avelumab etter gjennomført førstelinjebehandling med platinabasert kjemoterapi. Pasientene kan forbli i denne helsetilstanden i ubegrenset tid, til de progredierer eller til de dør.
- Progresjonsstadium (Post-progression, PD): Helsetilstanden som pasienter som progredierer fra PFS går over til. Pasientene kan forbli i progresjonsstadiet i ubegrenset tid, eller til de dør. I denne helsetilstanden vil pasientene motta eventuelle påfølgende behandlingslinjer for urotelialt karsinom.
- Død: En helsetilstand hvor alle pasientene i modellen vil ende opp hvis tidshorizonten i modellen er tilstrekkelig lang.

Legemiddelverkets vurdering

Modellstrukturen er godt beskrevet i innlevert dokumentasjon. Den valgte strukturen benyttes ofte for modellering av onkologiske legemidler, spesielt i senere behandlingslinjer. Strukturen og tilhørende metode er mye benyttet i tidligere metodevurderinger, er godt kjent fra litteraturen og Legemiddelverket har vurdert den som hensiktsmessig tidligere. Innsendt modell er fleksibel og transparent, og Legemiddelverket har muligheter til å utforske og validere majoriteten av inputdata som inngår i modellverket.

Legemiddelverket godtar den innsendte modellen.

4.1.1 Analyseperspektiv

Analysen til Merck/Pfizer er gjort i et utvidet helsetjenesteperspektiv hvor også utvalgte indirekte kostnader er inkludert. Nytteutfallet inkluderer pasientenes helserelaterede livskvalitet og leveår. Kostnadsutfallet inkluderer direkte helsekostnader forbundet med UC, samt indirekte kostnader forbundet med pasienters tidsbruk og transportkostnader forbundet med å motta helsetjenester for UC.

Tabell 20. Merck/Pfizer sitt oppgitte scope i forbindelse med analyseperspektiver for den helseøkonomiske analysen.

Setting	Antagelser i modellen
Perspektiv	Utvidet helsetjenesteperspektiv (direkte helsekostnader, inkludert kostnader forbundet med pasientens transport og tid).
Pasientpopulasjon	Pasienter med lokalavansert eller metastatisk urotelialt karsinom som ikke har opplevd sykdomsforverring etter fullført førstelinje platinabasert kjemoterapi.
Sammenligningsgrunnlag	Avelumab+BSC sammenlignet med BSC alene.
Tidshorisont	Pasientens livstid (25 år).
Diskonteringsrente	4,0%

Modellen benytter en sykluslengde på 7 dager (1 uke) og er valgt for å best tilpasse doseringen av både intervensjon- og komparatorbehandlingen. Grunnet den korte sykluslengden har Merck/Pfizer ikke utført halvsykluskorrigering. Den årlige diskonteringsraten er satt til 4 % for kostnader og QALY/LYG, i henhold til Legemiddelverkets retningslinjer. Tidshorisonten i modellen er satt til 25 år, med mulighet for å utforske kortere tidshorisonter.

Legemiddelverkets vurdering

Merck/Pfizer har levert en analyse med utvidet helseperspektiv. Kostnader knyttet til pasienters tidsbruk og transportkostnader knyttet til reise til og fra behandling, betalt av helsetjenesten eller pasienten/pårørende, er lagt til under ressursbruk for de ukene hvor avelumab administreres intravenøst i PFS og for generell oppfølging hver fjerde uke i PPD. Kostnaden er hentet fra Legemiddelverkets enhetskostnadsdatabase.

Legemiddelverket mener det kan være relevant å inkludere reisekostnader som følge av intravenøs administrasjon av legemidler ved sammenligning med behandlinger som kan administreres av pasienten selv i eget hjem, eller som i tilfellet her, ingen aktiv legemiddelbehandling. Legemiddelverket godtar Merck/Pfizer sin tilnærming til inklusjon av transportkostnader.

Legemiddelverket godtar Merck/Pfizers analyseperspektiv.

4.1.2 Kostnader

Merck/Pfizer har i sitt base case lagt inn kostnader for legemiddelbruk, sykdomsoppfølging, etterfølgende behandling ved progresjon, håndtering av bivirkninger, kostnader i forbindelse med livets slutt, samt kostnader forbundet med transport.

Direkte kostnader

Kostnadene for oppfølging av sykdommen og død tilknyttes helsetilstandene, mens kostnadene for legemiddelbruk og bivirkninger knyttes til de ulike behandlingsarmene i modellen. For etterfølgende behandling benyttes en kombinasjon, der noe knyttes til helsetilstand og noe til behandlingsarm. Merck/Pfizer har inflasjonsjustert kostnadene der det var nødvendig, og de har benyttet norske klinikere til validering og estimering av kostnader for tilpasning til norsk klinisk praksis.

Innsendt dokumentasjon

Legemiddelkostnader i førstelinjevedlikeholdsbehandling

Doseregimet for intervensjon til beregning av kostnader i den helseøkonomiske modellen er behandlingen med avelumab som 800 mg flat dose, administrert som intravenøs infusjon hver 2. uke, i henhold til godkjent preparatomtale. Legemiddelkostnadene er basert på maks AUP ekskludert merverdiavgift (mva.). De totale legemiddelkostnadene er svært avhengig av behandlingsvarighet og etterlevelse. For avelumab er behandlingsvarighet framskrevet etter observert TTD fra JAVELIN-studien, med tilhørende behandlingsstans (stoppregel) etter 24 mnd. Det er som nevnt i Kap. 3.4.1 lagt inn at 5 % av pasienten vil fortsette behandling med avelumab utover 24 mnd, maksimalt i 60 mnd.

Tabell 21. Legemiddelkostnader inkludert i førstelinjevedlikeholdsperioden. Kostnader i maks AUP ekskl. mva.

Kostnad per hetteglass (200 mg)	Kostnad per behandling (4*200 mg)
NOK 9 232,8	NOK 36 931,2

Da komparator i den helseøkonomiske modellen er BSC, definert som en «vent-og-se»-strategi, har ikke Merck/Pfizer inkludert legemiddelkostnader for førstelinjevedlikeholdsbehandling i denne armen. Kostnadene for komparator i denne behandlingslinjen består dermed av jevnlig radiologiske undersøkelser og besøk hos onkolog for å overvåke utviklingen av progresjon etter førstelinje platinabasert kjemoterapi, og vil bli vurdert i tilhørende kapittel nedenfor.

Legemiddelverkets vurdering av legemiddelkostnader i førstelinjevedlikeholdsbehandling

Intervensjonen i modellen er avelumab som administreres intravenøst. I innsendt modell er det tatt hensyn til, og benyttet, en flat dose avelumab (800mg) som tilsvarer det som er beskrevet i den gjeldende preparatomtalen. Dette er i motsetning til hva som ble gitt i den pivotale kliniske studien (vektbasert). Det er kun kostnadsestimater forbundet med undersøkelser og legebesøk som inngår i førstelinjekostnader for komparatorarmen. Legemiddelverket støtter innarbeidelsen av en flat dose for avelumab, i motsetning til en vektbasert dosering som ble studert i studien, da dette er tråd med gjeldende preparatomtale og følgelig antatt for norsk klinisk praksis. Det foreligger en LIS-AUP for avelumab. Denne er benyttet for resultater hvor dette er relevant.

Etterfølgende behandling ved progresjon

Etterfølgende behandling defineres i analysen som behandling gitt etter progresjon av sykdommen. Vedlikeholdsbehandling med avelumab i intervensjonsarmen er da avsluttet. I JAVELIN-studien var den mest vanlige etterfølgende behandlingen kjemoterapi (både med og uten platina) og behandling med immunsjekkpunkt-hemmere. Som nevnt i Kap. 3.2 og 3.3 har Merck/Pfizer benyttet innspill fra en norsk kliniker for fordeling av påfølgende behandling. Basert på dette er det anvendt følgende priser for legemiddelbehandling i andre linje:

Tabell 22. Legemiddelpriser for påfølgende behandlinger i Merck/Pfizers basecase. Kostnader i NOK, basert på maks AUP ekskl. mva.

Legemiddel	Dose	Kostnad per pakning (NOK)
Atezolizumab	1200mg	28 047
Vinflunine	320mg/m ²	10 325

For de overnevnte legemidlene er antatt dosering i henhold til gjeldende preparatomtale for den respektive.

Legemiddelverkets vurdering av etterfølgende behandling

Som nevnt under Legemiddelverkets vurderinger Kap. 3.2 og 3.3 har Legemiddelverket fordelt den påfølgende behandling i henhold til tilbakemeldinger fra norske kliniske eksperter (som Legemiddelverket har konferert med), samtidig som det er hensyntatt hva som ble gitt i den kliniske studien og som effektdata baserer seg på. Basert på dette er det anvendt følgende legemidler og tilhørende priser for legemiddelbehandling i andre linje:

Tabell 23. Legemiddelpriser for påfølgende behandlinger benyttet i Legemiddelverkets analyse. Kostnader i NOK, basert på maksimal AUP ekskl. mva.

Legemiddel	Dose	Kostnad per pakning (NOK)
Atezolizumab	1200mg	40 055
Vinflunine	320mg/m ²	10 325
Cisplatin	70mg/m ²	197
Karboplatin	470mg	2 978
Gemcitabin	1000mg/m ²	1 867
Pembrolizumab	200mg	30 375
Durvalumab	10mg/kg	6 616
Docetaxel	75 mg/m ²	4 223
Paclitacel	100 mg/m ²	2 628
Pemetrexed	500 mg/m ²	2 159

Merck/Pfizer hadde benyttet legemiddelprisen for atezolizumab tilsvarende pakningsprisen for 840mg (for/i stedet for 1200mg) i sin basecase. Som vist i Tabell 3 er det doseringen på 1200mg som er rangert øverst i gjeldene anbuds konkurranse. Det var kun prisen som var feil i Merck/Pfizers analyse, da doseringsfrekvensen i analysen var tilsvarende bruken av 1200mg (Tabell 22). Legemiddelverket har

følgelig oppdatert denne prisen. Det ble gitt tilbakemelding om dette til Merck/Pfizer underveis i saksbehandling, for å sørge for at det ikke var nødvendig med ytterligere oppdateringer knyttet til dette. For resultater basert på LIS-AUP er disse benyttet for legemidlene ovenfor, hvis det foreligger en slik pris.

Administrasjonskostnader i førstelinje-, vedlikeholdsfase (PFS-stadiet)

I tillegg til legemiddelkostnadene er kostnader forbundet med administrasjon inkludert i den helseøkonomiske modellen. Administrasjonskostnaden ved bruk av intravenøse legemidler er hentet fra Legemiddelverkets enhetskostnadsdatabase og er på NOK 3 039 per behandlingsrunde/infusjon. Da komparator i analysen er «vent-og-se», er det følgelig ingen administrasjonskostnader i PFS-helsestadiet for denne behandlingsarmen.

Legemiddelverkets vurdering av administrasjonskostnader

Administrasjonskostnadene forbundet med behandling med intravenøse legemidler er hentet fra Legemiddelverkets enhetskostnadsdatabase og er benyttet i tidligere metodevurdering (6). Legemiddelverket vurderer at kostnadene og inkorporeringen av disse er tilfredsstillende, og godtar Merck/Pfizers modellering av administrasjonskostnader i analysen.

Ressursbruk og kostnader for oppfølging/monitorering av sykdommen

Ressursbruk (i form av frekvens) for oppfølging og monitorering av sykdommen er antatt likt mellom behandlingsarmene i PFS-stadiet, da begge armene mottar BSC. Frekvensen av ressursbruken er oppgitt i Tabell 24 og er fordelt på helsestadium, samt hvilken påfølgende behandling som blir gitt etter progresjon til andrelinjebehandling.

Tabell 24. Ressursbruk forbundet med oppfølging og monitorering av sykdommen, fordelt på helsestadium, samt hvilken påfølgende behandling som blir gitt etter progresjon.

Ressursbruk	PFS		Progressive disease	
	Avelumab	BSC	Avelumab	BSC
	Frekvens (pr. måned)		Frekvens (pr. måned)	
Undersøkelse av onkolog (hver 2. uke)	2,00	2,00		
CT og MR (hver 8. uke)	0,50	0,50		
Radiologisk undersøkelse (hver 12. uke)	0,33	0,33		
Hvis vinflunine som andrelinjebehandling: Undersøkelse av onkolog (hver 3. uke)			0,75	0,75
Hvis vinflunine som andrelinjebehandling: Radiologisk undersøkelse (hver 12. uke)			0,33	0,33
Hvis atezolizumab som andrelinjebehandling: Undersøkelse av onkolog (hver 2. uke)			2,00	2,00
Hvis atezolizumab som andrelinjebehandling: CT og MR (hver 8. uke)			0,50	0,50
Hvis atezolizumab som andrelinjebehandling: Radiologisk undersøkelse (hver 12. uke)			0,33	0,33

Ressursbruken i Tabell 24 utløser følgelig kostnader ved gitte undersøkelser/besøk. Enhetsprisene benyttet for å estimere kostnadene forbundet med ressursbruken er oppgitt i Tabell 25.

Tabell 25. Kostnadene av de ulike ressursene

Ressurs	Frekvens	Kostnadskomponent	Kostnad (NOK)	Referanse
Undersøkelse av onkolog, under aktiv behandlingsfase	Hver 2. uke	Klinisk undersøkelse, blodprøve, pasientens reise- og tidskostnader	2 876,47	DRG911B (vekt = 0,036)
Undersøkelse av onkolog, under aktiv behandlingsfase	Hver 8.uke	CT og MR undersøkelse, pasientens reise- og tidskostnader	5 425,72	Laboratorieundersøkelser og CT, DRG911B (vekt = 0,036)
Undersøkelse av onkolog, under aktiv behandlingsfase	Hver 12. uke	Radiologisk undersøkelse, pasientens reise- og tidskostnader	3 995,72	Laboratorieundersøkelser og MR
Besøk/konsultasjoner hos fastlege (utover den aktive behandling)	Hver 52. uke	Blodprøve, urinprøve, pasientens reise- og tidskostnader	1 697,96	Labratorieundersøkelser

For ressursbruk og tilhørende frekvenser av disse har Merck/Pfizer benyttet seg av uttalelser innhentet fra en norsk kliniker, noe fra Legemiddelverkets enhetskostnadsdatabase og nasjonalt handlingsprogram for urotelialt karsinom. Kostnadsestimeringen etter presenterte frekvenser og enhetskostnader ovenfor resulterer i stadiespesifikke syklus kostnader gjengitt i Tabell 26.

Tabell 26. Kostnad per syklus (7-dager), fordelt på helsestadium og behandlingsarm. Inkluderer ressursbruk som undersøkelser og bildediagnostikk (herunder ikke administrasjonskostnader)

Kostnad	Avelumab	BSC
Progression-free	NOK 2 209	NOK 2 209
Progressed	NOK 635	NOK 2 343

Legemiddelverkets vurdering av kostnader for oppfølging/monitorering av sykdommen

Det hadde vært å foretrekke at anslag gjort rundt ressursbruken ved å følge opp pasientene som gjennomgår behandling, hadde vært direkte estimert gjennom det som er observert i JAVELIN-studien. Den benyttede tilnærmingen er imidlertid utbredt for å estimere kostnader og ressursbruk. De respektive kostnadene i Tabell 24 og Tabell 25 modelleres på bakgrunn av helsetilstand (PFS og PPD), og skiller på behandlingsarm. Dette er gjort spesielt med hensyn til at for pasienter som ikke mottar vedlikeholdsbehandling etter kjemoterapi vil motta immunsjekkpunkt-hemmer i andrelinje, og oppfølging og monitorering i progrediert helsestadium vil kunne være høyere for disse enn for pasienter som mottar kjemoterapi i progrediert stadium. Legemiddelverket vurderer at Merck/Pfizers inklusjon av relevante kostnadsposter og frekvenser er rimelige i mangel på bedre estimater i progresjonsfri fase. Da Legemiddelverket har endret den påfølgende behandlingen i begge behandlingsarmer, fører dette også til en justering av kostnadene for oppfølging/monitorering. Legemiddelverket mener følgelig at kostnadene for intervensjons-armen er underestimert i progrediert fase, da disse pasientene fremdeles må følges opp/overvåkes for videre sykdomsprogresjon. Som følge av endringen er kostnadene Legemiddelverket

har lagt til grunn vist i Tabell 27. Det ble videre oppdaget en formelfeil i Merck/Pfizers helseøkonomiske modell. Feilen bestod av at det i modellverket for ressursbruk i progrediert fase for avelumab-armen, lå feilaktig inne formelen for ressursbruk tilsvarende BSC-armen. Dette ble rettet, samtidig som Legemiddelverket oppretthold endringen av selve kostnadskomponenten (endret fra NOK 635 til NOK 1635).

Tabell 27. Kostnad per syklus (7-dager), fordelt på helsestadium og behandlingsarm. Inkluderer ressursbruk som undersøkelser og bildediagnostikk (herunder ikke administrasjonskostnader), i Legemiddelverket hovedanalyse.

Kostnad	Avelumab	BSC
Progression-free	NOK 2 209	NOK 2 209
Progressed	NOK 1 635	NOK 2 722

Bivirkningskostnader

Kostnader knyttet til bivirkninger er basert på forekomsten av bivirkninger i JAVELIN-studien etter gitte kriterier, og som er presentert i Tabell 17. Merck/Pfizer inkluderer kostnadene i første syklus for å forenkle implementeringen i modellen.

Tabell 28. Enhetskostnader per bivirkning

Bivirkning	Enhets-kostnad (2020 NOK)	DRG-kode	Bakgrunnsinformasjon/kilde
Fatigue	13 903,26	463, 981X	DRG 463 Symptomer og funn m/bk (11%), DRG 981X Innleggelse uten overnatting for andre tilstander, (89%).
Oppkast	383,75		Takster: ad (155+5) + 2dd (50+49). Percapitaltilskudd 499/4=124,75. Herav egenandel NOK 204. Ingen laboratorieprøver inkludert.
Urinveisinfeksjon	66 976,20	320	Infeksjoner i nyrer og urinveier >17 år m/bk .
Anemi	17 206,48	395, 981X	DRG 395 Sykdommer i røde blodlegemer >17 år (19% av pasientene), DRG 981X Innleggelse uten overnatting for andre tilstander, (81%).
Økning i lipase	1 845,37	911B	Poliklinisk konsultasjon vedrørende sykdom i skjoldbruskkjertelen
Økning i amylis	1 845,37	911B	DRG 911B Poliklinisk konsultasjon vedrørende sykdom i skjoldbruskkjertelen
Ryggsmerter	13 903,26	463, 981X	DRG 463 Symptomer og funn m/bk, (11%), DRG 981X Innleggelse uten overnatting for andre tilstander, (89%).
Immunrelatert hepatitt	106 054,69	205	Lever sykdom ekskl. ondartede/cirrhose/alkoholutløste m/bk
Immunrelatert utslett	106 054,69	205	Lever sykdom ekskl. ondartede/cirrhose/alkoholutløste m/bk
Asthenia	33 542,38	464	DRG 464 Symptomer og funn u/bk. Hoveddiagnosegruppe 23: Faktorer som påvirker helsetilstand – andre kontakter med helsetjenesten
Hematuri	68 007,44	318	Svulster i nyrer og urinveier m/bk.

Kostnadene er beregnet på bakgrunn av frekvensen fra Tabell 17 og tilhørende kostnadsvekting for de ulike DRG-vektene gitt i Tabell 28. De totale bivirkningskostnadene, fordelt på behandling, er presentert i Tabell 29.

Tabell 29. Totale kostnader for bivirkninger, fordelt på behandlingsarm som i Merck/Pfizer base case

Behandling	Totale bivirkningskostnader
Avelumab+BSC	NOK 8 437
BSC	NOK 4 000

Legemiddelverkets vurdering av bivirkningskostnader

Det er en overvekt av bivirkningsrelaterte kostnader i avelumab-armen, hvor det påløper en nesten dobbelt så høy kostnad knyttet til håndtering av bivirkninger sammenlignet med BSC. Dette er som forventet da det ikke inngår aktiv legemiddelbehandling i komparatorarmen i JAVELIN-studien. Det er i hovedsak de immunrelaterte bivirkningene som har de høyeste tilknyttede kostnaden forbundet med bivirkningene. Bivirkningene er i tråd med tidligere kjente reaksjoner på avelumab. Legemiddelverket vil derimot påpeke at majoriteten av pasientene vil motta immunsjekkpunkt-hemmer i andrelinje og følgelig mulige immunrelaterte bivirkninger. Men da påfølgende behandling ikke var en del det kontrollerte studieregimet i JAVELIN er ikke dette fanget opp, som kan føre til at totalkostnaden for bivirkninger i komparator-armen kan være underestimert. Legemiddelverket mener integreringen av kostnader knyttet til bivirkninger i modellverket fremstår rimelig og godtar Merck/Pfizers tilnærming, men at totalkostnaden for bivirkninger i komparatorarmen kan være noe underestimert.

Kostnader i forbindelse med livets slutt

Det er benyttet en engangskostnad forbundet med død i den helseøkonomiske modellen, som er hentet fra Legemiddelverkets enhetskostnadsdatabase på NOK 57 844. Denne er lagt inn som en flat kostnad i begge armer for andelen pasienter som opplevende en overgang til helsetilstanden død i modellen ved hver syklus.

Legemiddelverkets vurdering av kostnader knyttet til livets slutt

Legemiddelverket mener det er en rimelig, og vanlig, forenkling å legge kostnader ved livets slutt inn som en engangskostnad ved overgang til helsetilstanden død i modellen. Det er positivt at det er benyttet kostnaden fra Legemiddelverkets enhetskostnadsdatabase, og Legemiddelverket godtar implementeringen av denne inn i modellverket.

Indirekte kostnader

Innsendt dokumentasjon

På bakgrunn av ulik administrasjonsmåte for intervensjon og komparator, er det beregnet indirekte kostnader forbundet med tid og transportkostnader knyttet til å motta aktiv behandling. Det er beregnet en kostnad per behandlingsbesøk på 506 NOK, som er hentet fra Legemiddelverkets enhetskostnadsdatabase, inflasjonsjustert til 2019.

Legemiddelverkets vurdering

Merck/Pfizer har som nevnt levert en analyse med utvidet helseperspektiv. I henhold til Legemiddelverkets retningslinjer kan dette inkluderes dersom det er relevant. Disse kostnadene er lagt til under ressursbruk for de ukene hvor avelumab administreres intravenøst i PFS og for generell oppfølging hver fjerde uke i PPD i begge armer. Kostnadene er hentet fra Legemiddelverkets enhetskostnadsdatabase. Legemiddelverket mener det kan være relevant å inkludere reisekostnader som følge av intravenøs administrasjon av legemidler, til forskjell fra behandlinger som kan administreres av pasienten selv i eget hjem. Legemiddelverket godtar Merck/Pfizers tilnærming til inklusjon av pasienters tidsbruk og transportkostnader.

Legemiddelverket mener det kan være relevant å inkludere reisekostnader som følge av intravenøs administrasjon av legemidler, til forskjell fra behandlinger som kan administreres av pasienten selv i eget hjem. Legemiddelverket godtar Merck/Pfizers tilnærming til inklusjon av pasienters tidsbruk og transportkostnader.

Legemiddelverket godtar samtlige av Merck/Pfizers antagelser, men endrer følgende:

- Prisen på atezolizumab endret fra 840 mg til 1200 mg, i henhold til den øverste rangerte doseringen i anbudsgruppen.
- Endret kostnaden for ressursbruk i avelumab-armen i progredierte fase fra 556 NOK til 1635 NOK.
- Rettelse av en feil i formelen i modellverket til Merck/Pfizer for ressursbruk i progredierte fase for avelumab-armen, da det feilaktig lå inne ressursbruk tilsvarende BSC-armen.

4.2 RESULTATER

4.2.1 Firmaets base caseanalyse

Tabell 30: Merck/Pfizers basecase. Kostnad per vunne kvalitetsjusterte leveår (QALY) og vunne leveår. Basert på maks AUP uten mva.

	Avelumab	BSC	Differanse
Totale kostnader	1 416 227	503 884	912 343
Totale QALYs	2,342	1,487	0,855
Totale leveår	3,257	2,091	1,164
Merkostnad per vunnet QALY			1 067 601
Merkostnad per vunnet leveår			783 986

4.2.2 Legemiddelverkets hovedanalyse

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

- Legemiddelverket velger å ekstrapolere OS i BSC med en generalisert gammafunksjon i motsetning til loglogistisk valgt av Merck/Pfizer. Dette gjøres da pasientene blant annet måtte være progresjonsfrie i 4-6 måneder med kjemoterapibehandling, ha en forventet overlevelse på ≥ 3 måneder og i større grad vil kunne motta immunsjekkpunkt-hemmere i andrelinje, enn tilfellet var for tilgjengelig registerdata og komparator-framskrivninger i metodevurderinger i andrelinje UC.
- For PFS-ekstrapolering foretrekker Legemiddelverket en 2-knute odds spline-modell fremfor 3-knute normal. Dette gjøres på grunn av mer stabile langsiktige framskrivninger.
- For TTD-ekstrapolering av avelumab velger Legemiddelverket generalisert gamma i motsetning til lognormal valgt av Merck/Pfizer, da denne hadde en vesentlig bedre visuell passform til dataene.
- Pris på atezolizumab endret fra 840 mg-pakning til 1200 mg-pakning
- Påfølgende behandling endret for begge armer, i tråd med norsk klinisk praksis (se Tabell 9 og Tabell 12).
- Endret kostnaden for ressursbruk i avelumab-armen i progredierte fase fra 635 NOK til 1635 NOK.
- Rettelse av en feil i formelen i modellverket til Merck/Pfizer for ressursbruk i progredierte fase for avelumab-armen, da det feilaktig lå inne ressursbruk tilsvarende BSC-armen.




Tabell 31: Legemiddelverket hovedanalyse ved stoppreget på 24 måneder (og 5 % av pasientene fortsetter). Kostnad per vunne kvalitetsjusterte leveår (QALY) og vunne leveår. Basert maks AUP ekskl. mva. Per pasient. Diskonterte tall.

	Avelumab	BSC	Differanse
Totale kostnader	1 434 381	712 874	721 507
Totale QALYs	2,36	1,77	0,59
Totale leveår	3,26	2,49	0,77
Merkostnad per vunnet QALY			1 228 084
Merkostnad per vunnet leveår			940 423

Resultatene over viser en merkostnad på Ca. 1 228 000 NOK per vunnet kvalitetsjusterte leveår (QALY), ved bruk av maks AUP ekskl. mva. og [REDACTED] NOK per vunnet kvalitetsjusterte leveår (QALY), ved bruk av LIS-AUP ekskl. mva. Merkostnaden på vunnet leveår er på Ca. 940 000 NOK, ved bruk av maks AUP ekskl. mva., og [REDACTED] ved bruk av LIS-AUP ekskl. mva.


Tabell 32. Endring i IKER ved enkeltendringer av hver forutsetning fra Merck/Pfizer sin basecase til Legemiddelverkets hovedanalyse.

Forutsetning	Merck/Pfizer base case analyse	Legemiddelverkets hovedanalyse	Begrunnelse	Endring i IKER (maks AUP)	Endinger i IKER (LIS-AUP)
Pris på atezolizumab	Maks AUP ekskl. mva regnet fra 840 mg-pakning	Maks AUP ekskl. mva regnet fra 1200 mg-pakning (anbudsvinner)	Kap. 4.1	- ca. 70 000	[REDACTED]
Ekstrapolering av totaloverlevelse i BSC-armen	Loglogistisk	Generalisert gamma	Kap. 3.4	+ ca. 390 000	[REDACTED]
Ekstrapolering av PFS i begge armer	3-knute normal spline-modell	2-knute odds spline-modell	Kap. 3.4	+ ca. 2 300	[REDACTED]
Ekstrapolering av TTD	Log-normal	Generalisert Gamma	Kap. 3.4	+ ca. 19 000	[REDACTED]
Behandlingsvarighet	Maksimalt 24 måneder, men med mulighet for 5 % av pasientene å behandles i inntil 60 måneder	Total behandlingsvarighet på 36 måneder, i tråd med tidligere metodevurderinger for UC	Kap. 3.2	+ ca. 48 000	[REDACTED]
Ressurskostnader i progrediert stadium	Feil formel i Merck/Pfizers basecase, da det var lagt inn ressursbruk for BSC-armen	Rettet opp feil formel, til å benytte ressursbruk i henhold til avelumab-armen (med NOK 556 som i Merck/Pfizers basecase)	Kap. 4.1.2	- ca. 150 000	[REDACTED]

	istedenfor avelumab-armen				
	NOK 556	NOK 1 635	Kap. 4.1.2	- ca. 64 000 (justert ned fra -ca. 150 000)	
Påfølgende behandling	BSC-armen: 75 % atezolizumab 25 % vinflunin	BSC-armen: Fordeling i henhold til studiedata fra JAVELIN	Kap. 3.2	- ca. 142 000	
	Avelumab-armen: 7,5 % atezolizumab 92,5 % vinflunine	Avelumab-armen: Fordeling i henhold til studiedata fra JAVELIN	Kap. 3.3	- Ca. 7 300	

Legemiddelverket ønsker også å trekke opp scenarioanalysen for behandlingsvarigheten, og betydningen denne parameteren har for resultatet. Dette er gjort med hensyn til at denne metodevurderingen er den første for vedlikeholdsbehandling med immunsjekkpunkt-hemmere, og at dersom det velges å behandle i tråd med det etablerte prinsippet for immunsjekkpunkt-hemmere så vil resultatet følgelig avvike fra Legemiddelverkets hovedscenario. Når dette legges grunn blir merkostnaden for avelumab sammenliknet med «vent-og-se»:

Ca. 1 135 000 NOK per vunnet kvalitetsjusterte leveår (QALY), ved bruk av maks AUP ekskl. mva. ved anvendelse av behandlingsstans etter 24 måneder, med mulighet for at 5 % av pasientene fortsetter.

 NOK per vunnet kvalitetsjusterte leveår (QALY), ved bruk av LIS-AUP ekskl. mva. ved anvendelse av behandlingsstans etter 24 måneder, med mulighet for at 5 % av pasientene fortsetter.

4.2.3 Sensitivitets- og scenarioanalyser

Sensitivitetsanalyser

Merck/Pfizer har utført deterministiske sensitivitetsanalyser (DSA). Parameterne som har størst påvirkning på IKER i Merck/Pfizer sin basecase analyse er spesielt knyttet til type, varighet og andel av pasienter som mottar andrelinjebehandling. Nyttvekter og administrasjonskostnader trekkes også frem som betydningsfulle parametere i Merck/Pfizer sin sensitivitetsanalyse.







I enveis sensitivitetsanalyser basert på Legemiddelverkets hovedanalyse betyr følgende parametere mest for modellresultatene:

- Legemiddelkostnaden for avelumab
- Behandlingsvarigheten for avelumab
- Ekstrapolering av totaloverlevelse
- Livskvalitetsvekter både før og etter progresjon
- Fordeling av påfølgende behandling i begge behandlingsarmer

Scenarioanalyser

Legemiddelverket har også utforsket strukturell usikkerhet knyttet til Legemiddelverkets hovedanalyse ved å utføre scenarioanalyser. Disse er presentert i Tabell 33 under.

Tabell 33: Scenarioanalyser på Legemiddelverkets hovedanalyse

	Parameter	Legemiddelverkets hovedanalyse	Scenario analyse	IKER i scenarioanalysene (Maks. AUP) (+/- absolutt endring fra hovedanalysen)	IKER i scenarioanalysene (LIS pris) (+/- absolutt endring fra hovedanalysen)
		Se [4.2.2] for alle endringer	-	1 228 084	
1.	Behandlingsvarighet av avelumab	Ekstrapolering med generalisert gamma. Behandlingsstans ved 36 måneder.	Ekstrapolering med generalisert gamma. Alle stopper ved 5 år.	+ 279 505	
2	Behandlingsvarighet av avelumab	Ekstrapolering med generalisert gamma. Behandlingsstans ved 36 måneder.	Ekstrapolering med generalisert gamma. Stopperegul ved 3 år bortsett fra 5% av pasienter som fortsetter inntil 5 år	+ 110 939	
3	Behandlingsvarighet av avelumab	Ekstrapolering med generalisert gamma. Behandlingsstans ved 36 måneder.	Ekstrapolering med generalisert gamma. Stopperegul ved 1,5 år bortsett fra 5% av pasienter som fortsetter inntil 5 år	- 253 714	
4	Behandlingsvarighet av avelumab	Ekstrapolering med generalisert gamma. Behandlingsstans ved 36 måneder.	Ekstrapolering med generalisert gamma. Stopperegul ved 2 år for alle pasienter	- 232 256	
5	Påfølgende behandling	Basert på fordelingen i JAVELIN-studien (med mindre omfordelinger fra legemidler i studien som ble mottatt av færre en 5 personer)	I henhold til antatt norsk klinisk praksis, etter tilbakemeldinger fra klinikere	+ 29 240	

Legemiddelverket har som tidligere beskrevet påpekt at det er usikkerhet i analysen, spesielt knyttet til behandlingsvarighet og modellering av påfølgende behandling. Dette er antagelser som er av stor betydning for resultatet og som baserer seg i stor grad på antagelser og klinisk praksis som ikke fullt ut representerer data fra den kliniske studien, både fra Merck/Pfizer og Legemiddelverket sin side. For vurderinger knyttet til dette henvises det til de respektive delkapitlene i rapporten.

Det er spesielt scenario 1 vs.4, og scenario 5 som understreker de usikkerhetsmomentene Legemiddelverket har lagt størst vekt på med hensyn til overførbarhet til norsk klinisk praksis og tilhørende vurdering av kostnadseffektivitet. Legemiddelverket vil igjen påpeke at det er av stor betydning at norske klinikere følger behandlingsprinsippet som bygger på en maksimal behandlingsvarighet på 2 år med immunsjekkpunkt-hemmere, samt at slik behandling ikke foregår i sekvens. Dette er av stor betydning for IKER og beslutningen knyttet til kostnadseffektiviteten for avelumab.

4.2.4 Legemiddelverkets konklusjon om inkrementell kostnadseffektivitetsratio

I hovedanalysen er merkostnad for Bavencio, sammenlignet med «vent-og-se»:

Ca. 1 228 000 NOK per vunnet kvalitetsjusterte leveår (QALY), ved bruk av maks AUP ekskl. mva.

■■■■■ NOK per vunnet kvalitetsjusterte leveår (QALY), ved bruk av maks AUP ekskl. mva.

Ca. 940 000 NOK per vunnet leveår, ved bruk av maks AUP ekskl. mva.

■■■■■ NOK per vunnet leveår, ved bruk av maks AUP ekskl. mva.

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. For mer informasjon om forutsetningene som er lagt til grunn for budsjettberegningene, se Appendiks 2 – Budsjettberegninger.

Konklusjon budsjettkonsekvenser for spesialisthelsetjenestens legemiddelbudsjett:

Budsjettanalysene er basert på Legemiddelverkets hovedanalyse. Basert på data og antagelser over har det blitt estimert at å behandle aktuelle pasienter med Bavencio (avelumab) vil ha en total årlig budsjettkonsekvens på 64-128 millioner NOK inkl. mva. i det femte budsjettåret, når kun legemiddelkostnader for førstelinjevedlikeholdsbehandling legges til grunn. Budsjettkonsekvensene ved bruk av LIS-AUP inkl. mva. for samme beregning er på [redacted] millioner NOK.

Når en tar utgangspunkt i at behandlingen med PD-L1/PD-1-hemmer nå flyttes en linje fremover, vil det være betydelige innsparinger i andre linjes legemiddelkostnader ved å flytte denne behandlingen fremover. Dette fører følgelig til at andrelinjebehandling da består av mindre kostbare kjemoterapier for pasienter som mottar førstelinjevedlikeholdsbehandling med Bavencio (avelumab). Det er denne beregningen av budsjettkonsekvenser som i størst grad representerer denne forflytningen og viser det mest relevante budsjettbildet. Med beregninger hvor dette legges til grunn har det blitt estimert at å behandle aktuelle pasienter med Bavencio (avelumab) vil ha en total årlig budsjettkonsekvens på 45-90 millioner NOK inkl. mva. i det femte budsjettåret, når kun alle legemiddelkostnader i analysen er inkludert. Budsjettkonsekvensene ved bruk av LIS-AUP inkl. mva. er på [redacted] millioner NOK. Det er hovedsakelig en antatt lengre behandlingsvarighet med førstelinjevedlikeholdsbehandling med Bavencio (avelumab) vs. andrelinjebehandling med immunsjekkpunkt-hemmer, som fører til de økte budsjettkonsekvensene. Budsjettberegningene er usikre og forenklete.

Konklusjon budsjettkonsekvenser for spesialisthelsetjenestens totale budsjett:

Budsjettkonsekvensene totalt for spesialisthelsetjenesten inkluderer konsekvensene for spesialisthelsetjenestens legemiddelbudsjett, samt andre relaterte kostnader utover legemiddelkostnadene til spesialisthelsetjenesten, herunder oppfølgings- og monitoreringskostnader, samt administrasjonskostnader. Basert på data og antagelser over har det blitt estimert at å behandle aktuelle pasienter med Bavencio (avelumab) vil ha en total årlig budsjettkonsekvens på 54-107 millioner NOK inkl. mva. i det femte budsjettåret (med maks AUP). Budsjettberegningene er usikre og forenklete.

6 OPPSUMMERING OG DISKUSJON

Legemiddelverket har vurdert prioriteringskriteriene knyttet til nytte, ressursbruk og alvorlighet ved bruk av Bavencio (avelumab) i henhold til bestilling ID2020_083. Bestillingen er i tråd med godkjent preparatomtale for Bavencio for den aktuelle indikasjonen: Bavencio som monoterapi til førstelinjevedlikeholdsbehandling av voksne pasienter med lokalavansert eller metastatisk urotelialt karsinom (UC) som ikke har progrediert etter platinabasert kjemoterapi.

Primærbehandling for nydiagnostiserte pasienter i den aktuelle populasjonen i norsk klinisk praksis er platinabasert kjemoterapi. Pasientgruppen mottar i dag ingen tilleggsbehandling utover dette. Man følger opp/monitorerer pasientene med tanke på tilbakefall eller progresjon av sykdom i en såkalt «vent-og-se»-periode, hvor man ikke starter ny behandling med mindre pasienten har sykdomsutvikling. Det vil følgelig være «ingen tilleggsbehandling» som erstattes med avelumab for aktuelle pasienter. Ifølge norske klinikere er det få pasienter med langvarig respons etter platinabasert kjemoterapi. Pasienter som progrediere vil kunne motta andrelinjebehandling med immunsjekkpunkt-hemmere. Klinikere Legemiddelverket har vært i kontakt med forteller at behandling med immunsjekkpunkt-hemmere i andrelinje er godt tolerert hos pasientene, men at det er få med langvarig respons (ca. 20 %).

Det er tre legemidler med indikasjon for andrelinjebehandling av UC hos pasienter som tidligere er behandlet med platinabasert kjemoterapi, henholdsvis atezolizumab, pembrolizumab og nivolumab. Disse tre legemidlene konkurrerer i anbud, hvorav atezolizumab er anbudsvinner i den inneværende anbudsperioden. Hvis avelumab besluttes tatt i bruk som vedlikeholdsbehandling vil dette medføre en viss økning i antall pasienter med UC som behandles med immunsjekkpunkt-hemmere fra dagens behandlingspraksis hvor pasienter først får slik behandling hvis de progredierer og kvalifiserer for andrelinjebehandling med immunsjekkpunkt-hemmer.

Behandling med immunsjekkpunkt-hemmere vil også starte tidligere etter førstelinjebehandling for pasienter uten progressiv sykdom ved innføring av vedlikeholdsbehandling med avelumab, enn ved dagens behandlingspraksis hvor det behandles med en immunsjekkpunkt-hemmer først ved progresjon. Hvis avelumab tas i bruk, betyr det en forskyvning av andelen pasienter som hadde progrediert mellom 4 uker og 6 måneder etter avsluttet platinabasert kjemoterapi for så å behandles i andrelinje, til å heller å motta vedlikeholdsbehandling med avelumab etter fullført førstelinjebehandling.

Legemiddelverket antar på bakgrunn av dette at det vil være flere pasienter som vil bli behandlet med en immunsjekkpunkt-hemmer hvis avelumab besluttes tatt i bruk. Dette vil være pasienter som enten ikke ville progrediert etter behandling med platinabasert kjemoterapi eller pasienter som enten ville dødd eller vært for syke til å motta andrelinjes behandling ved dagens behandlingspraksis.

Legemiddelverket har vurdert nytte:

JAVELIN Bladder 100 er en randomisert, åpen, fase III-studie som undersøker effekten av avelumab som monoterapi til førstelinjevedlikeholdsbehandling av voksne pasienter med lokalavansert eller metastatisk urotelialt karsinom (UC) som ikke har progrediert etter behandling med platinabasert kjemoterapi. Komparator og populasjon i JAVELIN-studien vurderes som relevante for norske forhold, og det vurderes at overførbareheten av studieresultatene til norsk klinisk praksis er tilstrekkelig.

Effektdata fra JAVELIN-studien er benyttet direkte inn i den helseøkonomiske modellen, som har til formål å vurdere kostnadseffektivitet for vedlikeholdsbehandling med avelumab etter fullført platinabasert kjemoterapi i førstelinje. JAVELIN-studien viser en signifikant lengre progresjonsfri overlevelse (PFS) ved tillegg av vedlikeholdsbehandling etter platinabasert kjemoterapi i førstelinje. For totalpopulasjonen (alle pasientene som var inkludert i studien) var median PFS 3,7 måneder i avelumab-armen og 2,0 måneder i kontroll-armen. Hazard ratio (HR) for sykdomsprogresjon eller død var 0,62. Median OS (totaloverlevelse) var henholdsvis 21,4 måneder og 14,3 måneder. Etersom ikke alle pasientene hadde hatt en PFS eller OS hendelse ved siste datakutt, er effekten fremskrevet for den resterende tidshorizonten i modellen (livstidsperspektiv).

I JAVELIN-studien mottok 6,3 % av pasientene i avelumab-armen en PD-L1/PD-1-hemmer som påfølgende behandling (av de ca. 42 % som fikk påfølgende behandling). Gitt den lave andelen av pasienter som mottok behandling med PD-L1/PD-1-hemmer som påfølgende behandling etter avelumab, mener Legemiddelverket at effektdataene med hensyn til dette er overførbare til forventet norsk klinisk praksis. Da Legemiddelverket har valgt å legge til grunn fordelingen av de ulike påfølgende behandlingene tilsvarende slik det ble observert i JAVELIN, reflekterer resultatet i denne metodevurderingen det som ble gitt i JAVELIN. Det kan videre antas at andelen pasienter i komparator-armen i JAVELIN-studien mottok en noe mindre grad av immunsjekkpunkthemmere enn det som det forventes at vil finne sted i norsk klinisk praksis. I JAVELIN fikk 71,4 % av pasientene i komparator-armen i JAVELIN-studien påfølgende behandling med immunsjekkpunkthemmere (PD-L1/PD-1). Den forventede andelen i norsk klinisk praksis vil kunne ligge i området rundt 90 %, men dette er ennå usikkert. Da Legemiddelverket benytter seg av fordelingen og tilhørende kostnader som observert i JAVELIN-studien er det overensstemmelse med effektdata og tilhørende resultater i denne metodevurderingen. Men det kan følgelig antas at overlevelsen, da knyttet til behandling med immunsjekkpunkthemmere i andrelinje, vil kunne ligge noe høyere i norsk klinisk praksis enn observert i JAVELIN. Dette kan tilskrives behandlingslandskapet da JAVELIN-studien ble foretatt, men er av slik numerisk forskjell at Legemiddelverket vurderer dette til å være akseptabelt med hensyn til overførbareheten til norsk klinisk praksis. Legemiddelverket har videre benyttet seg av framskrivninger som ble anvendt for intervensjon-armen (behandling med immunsjekkpunkthemmer) i metodevurderingene av andrelinjebehandling for UC, til å validere overlevelseskurven for komparator-armen i denne metodevurderingen.

I JAVELIN-studien ble det målt helserelatert livskvalitet for tilstandene progresjonsfri sykdom (PFS) og ved progrediert sykdom (PD) basert på pasientrapporterte målinger, gjort med EuroQoL 5-dimensions (EQ-5D-5L) spørreskjema. Det ble ikke vist forskjeller av betydning i de rapporterte nytteverdiene for pasienter i intervensjonsarmen vs. kontrollarmen, men pasientene rapporterte en høyere livskvalitet i helsetilstanden PFS sammenlignet med PD. I den helseøkonomiske modellen er bivirkninger hensyntatt med nyttetap.

Legemiddelverket har vurdert ressursbruk:

Utgifter til legemiddelbehandling utgjør en betydelig del i den helseøkonomiske analysen. Legemiddelverket har tatt utgangspunkt i at man vil gi vedlikeholdsbehandling med avelumab monoterapi i hht. godkjent preparatomtale i norsk klinisk praksis og innspill fra norske klinikere. Videre vil en eventuell innføring av avelumab vedlikeholdsterapi føre til at betraktelig færre pasienter vil motta behandling med PD-L1/PD-1-hemmer i andrelinje. Følgelig kan man si at for de fleste pasienter som er aktuelle for vedlikeholdsbehandling, vil denne erstatte behandling med immunsjekkpunkt-hemmere i andrelinje.

En samlet vurdering av nytte og ressursbruk gir en IKER på ca. 1 228 000 NOK maksimal AUP eks. mva.

Legemiddelverket har vurdert alvorlighet:

UC som har utviklet seg til metastatisk sykdom er en alvorlig sykdom med høy dødelighet. Nytte- og kostnadskriteriene skal vurderes opp mot alvorligheten til den aktuelle tilstanden/sykdommen. Alvorlighetsgraden kan påvirke om kostnadene vurderes å stå i rimelig forhold til nytten av behandlingen. Legemiddelverket har beregnet et absolutt prognosetap (APT) på ca. 12 QALYs for pasienter med lokalavansert og metastatisk UC for denne populasjonen med utgangspunkt i dagens behandling hvor det ikke gis vedlikeholdsbehandling.

Legemiddelverket har vurdert usikkerhet:

Behandlingsvarigheten er av stor betydning for analysen. Legemiddelverket har hovedsakelig akseptert Merck/Pfizers antagelse om behandlingsstopp etter 24 måneder, med 5% av pasientene som fortsetter behandlingen i inntil 5 år, men benytter dette kun i budsjettanalysen. Dette er gjort på bakgrunn av norske klinikere mener at pasienter som blir behandlet med avelumab hovedsakelig vil behandles i inntil 24 måneder, men at en eventuell seponering kan forekomme tidligere etter en totalvurdering av pasientens allmentilstand, pasientpreferanser, og reisevei grunnet den hyppige behandlingsfrekvensen. På samme tid bemerker Legemiddelverket at stoppereregelen ikke var implementert i JAVELIN-studien, noe som betyr at kostnadene og effektene i den økonomiske modellen ikke blir justert mot hverandre. Som tidligere nevnt stod i underkant av 20 % av pasientene i avelumab-armen fremdeles på vedlikeholdsbehandling ved 24 måneder. Legemiddelverket velger derfor å legge til grunn en behandlingsvarighet på 36 måneder. Dette er gjort med hensyn til at dette tilsvarer tidligere antagelser for behandling av UC med immunsjekkpunkt-hemmere, samt at denne metodevurderingen er den første for vedlikeholdsbehandling med immunsjekkpunkt-hemmere. Dersom det velges å behandle pasienter med avelumab lengre eller kortere, så vil resultatet følgelig avvike fra Legemiddelverkets hovedscenario.

Det er videre usikkert hvordan introduksjon av førstelinjevedlikeholdsbehandling vil påvirke etterfølgende behandling, samt en eventuell rebehandling med avelumab. Som nevnt gir norske kliniske eksperter uttrykk for at det er svært lite sannsynlig at norske pasienter som progredierer på vedlikeholdsbehandling med avelumab vil motta en immunsjekkpunkt-hemmer i andrelinje. Det er derimot antydning at rebehandling med avelumab, hvis pasienter opplever progresjon i tiden etter behandlingsstans (måneder/år etter avsluttet vedlikeholdsbehandling) kan finne sted i enkelte tilfeller. Dette er da pasienter som har god effekt av vedlikeholdsbehandling med avelumab, og som derfor seponerer behandling med avelumab da det er antatt vedvarende effekt, for senere (uten å stå på aktiv behandling) opplever sykdomsprogresjon. Det representerer en kilde til usikkerhet av resultatet fra hovedanalysen. For å forsøke å hensynta dette har Legemiddelverket benyttet seg av den påfølgende behandling gitt i JAVELIN-studien, som en tilnærming for andelen pasienter som vil kunne rebehandles med avelumab etter progresjon, samt eventuell påfølgende behandling med immunsjekkpunkt-hemmere i andrelinje. Legemiddelverket vil imidlertid påpeke at rebehandling med avelumab etter progresjon vil være utenfor den gjeldende indikasjonordlyden for avelumab.

Anslaget på aktuelle pasienter for vedlikeholdsbehandling med avelumab er usikkert. Antallet pasienter estimert fra norske klinikere på ca. 70 pasienter og anslaget fra firma på ca. 140 pasienter er svært forskjellig. Legemiddelverket antar at det reelle pasientantallet følgelig vil ligge i området 70-140 pasienter årlig.

Legemiddelverket ønsker også å vise til tidligere metodevurderinger hvor pasientantall i andrelinjebehandling av pasienter med UC som har progrediert etter førstelinjebehandling overstiger estimatene for denne vurderingen (18-20). At antall pasienter aktuelle for andrelinjebehandling overskrider førstelinjevedlikeholdsbehandling er ulogisk, da det burde vært omvendt. Legemiddelverket mener det er usikkerhet rundt pasientantallet, men tar utgangspunkt i pasientestimatene gitt av klinikere Legemiddelverket har konferert med, samt Merck/Pfizers antagelse, da dette det oppgis som et intervall i budsjettberegningene.

Legemiddelverket har vurdert budsjettvirkninger:

Budsjettanalysene er basert på Legemiddelverkets hovedanalyse, men med den antatte norske fordelingen av påfølgende behandlingslinjer, samt med en maksimal behandlingsvarighet på 24 måneder, med mulighet for 5 % av pasientene til å kunne bli behandlet i inntil 60 måneder. Dette er for å gi det mest troverdige budsjettresultatet basert på antatt norsk klinisk praksis dersom avelumab blir tatt i bruk. Det er som tidligere nevnt beheftet usikkerhet knyttet til antall pasienter som vil kunne motta førstelinjevedlikeholdsbehandling med Bavencio (avelumab). Legemiddelverket har derfor valgt å presentere budsjettberegninger som et intervall mellom det laveste og det høyeste antatte estimatet for størrelsen på pasientpopulasjonen.

Basert på data og antagelser over har det blitt estimert at å behandle aktuelle pasienter med Bavencio (avelumab) vil ha en total årlig budsjettkonsekvens på 64-128 millioner NOK inkl. mva. i det femte budsjettåret, når kun legemiddelkostnader (maksimal AUP) for førstelinjevedlikeholdsbehandling legges til grunn. Budsjettkonsekvensene ved bruk av LIS-AUP inkl. mva. for samme beregning er på [REDACTED] millioner NOK.

Basert på innspill fra norske klinikere og i tråd med de oppdaterte behandlingsretningslinjene vil behandling med immunsjekkpunkt-hemmere (ved innføring av avelumab) flyttes en linje fremover. Det vil følgelig være innsparinger i andrelinjes legemiddelkostnader ved å flytte denne behandlingen fremover, gitt at andrelinje ved en innføring av Bavencio (avelumab) fører til at andrelinjebehandling da består av mindre kostbare kjemoterapier. En eventuell innføring av avelumab vil ikke være kostnadsbesparende, men vil heller flytte kostnadene tidligere fremover i behandlingsforløpet. Denne beregningen tar utgangspunkt i tilbakemeldinger Legemiddelverket har mottatt fra norske klinikere og er videre i tråd med de oppdaterte behandlingsretningslinjene for den aktuelle pasientgruppen. Det er videre lagt til grunn i budsjettberegningene at noen pasienter kan behandles lengre enn det som er antatt norsk klinisk praksis, og dette kan følgelig fungere som en proxy for en eventuell rebehandling. Imidlertid er dette antatt å gjelde en svært begrenset andel. Med beregninger hvor dette legges til grunn har det blitt estimert at å behandle aktuelle pasienter med Bavencio (avelumab) vil ha en total årlig budsjettkonsekvens på 45-90 millioner NOK med maksimal AUP inkl. mva. i det femte budsjettåret, når alle legemiddelkostnader i analysen er inkludert (både første- og andrelinjebehandling). Budsjettkonsekvensene ved bruk av LIS-AUP inkl. mva. er på [REDACTED] millioner NOK. Det er hovedsakelig en antatt lengre behandlingsvarighet med førstelinjebehandling med Bavencio (avelumab) vs. andrelinjebehandling med immunsjekkpunkt-hemmer, som fører til de økte budsjettkonsekvensene. Budsjettberegningene er usikre og forenklete.

Statens legemiddelverk, 12-07-2021

Elisabeth Bryn
enhetsleder

Ida Kommandantvold
Ingrid Johanne Bettum
Ania Urbaniak

REFERANSER

1. Helsedirektoratet. Nasjonalt handlingsprogram med retningslinjer for diagnostikk, behandling og oppfølging av blæreog urotelkreft - Nasjonal faglig retningslinje. 2021.
2. Norway CRO. Cancer in Norway 2019 - Cancer incidence, mortality, survival and prevalence in Norway. https://www.kreftregisteret.no/globalassets/cancer-in-norway/2019/cin_report.pdf: Cancer Registry of Norway; 2020.
3. European Medicines Agency L. Preparatomtale - Bavenico (avelumab). 2021.
4. (LIS) S-DI. LIS anbefalinger for onkologiske og kolonstimulerende legemidler. 2021.
5. Oncology ESfM. Bladder Cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines. e-update 16 July 32020 2020 [Available from: <https://www.esmo.org/guidelines/genitourinary-cancers/bladder-cancer/eupdate-bladder-cancer-treatment-recommendations4>].
6. Network NCC. Clinical Practice Guidelines in Oncology: Bladder cancer 2020 [Version 6:[Available from: <https://www.nccn.org/guidelines/guidelines-detail?category=1&id=1417>].
7. Agency EM. Assesment report - bavencio 2020 [Available from: https://www.ema.europa.eu/en/documents/variation-report/bavencio-h-c-004338-ii-0018-epar-assessment-report-variation_en.pdf].
8. Statens Legemiddelverk. 2018. Pembrolizumab (Keytruda). Indikasjon V: Behandling av lokalavansert eller metastatisk urotelialt karsinom hos voksne som tidligere er behandlet med platinabasert kjemoterapi.
9. Royston P, Parmar MKB. Flexible parametric proportional-hazards and proportional-odds models for censored survival data, with application to prognostic modelling and estimation of treatment effects. *Statistics in Medicine*. 2002;21(15):2175-97.
10. Stavem K, Augestad LA, Kristiansen IS, Rand K. General population norms for the EQ-5D-3 L in Norway: comparison of postal and web surveys. *Health Qual Life Outcomes*. 2018;16(1):204.
11. Maase Hvd, Sengelov L, Roberts JT, Ricci S, Dogliotti L, Oliver T, et al. Long-Term Survival Results of a Randomized Trial Comparing Gemcitabine Plus Cisplatin, With Methotrexate, Vinblastine, Doxorubicin, Plus Cisplatin in Patients With Bladder Cancer. *Journal of Clinical Oncology*. 2005;23(21):4602-8.
12. US SEER Urinary bladder cancer statistics 2000-2015.
13. Powles T, Park SH, Voog E, Caserta C, Valderrama BP, Gurney H, et al. Avelumab Maintenance Therapy for Advanced or Metastatic Urothelial Carcinoma. *New England Journal of Medicine*. 2020;383(13):1218-30.
14. Bamias A, Dafni U, Karadimou A, Timotheadou E, Aravantinos G, Psyrri A, et al. Prospective, open-label, randomized, phase III study of two dose-dense regimens MVAC versus gemcitabine/cisplatin in patients with inoperable, metastatic or relapsed urothelial cancer: a Hellenic Cooperative Oncology Group study (HE 16/03). *Annals of Oncology*. 2013;24(4):1011-7.
15. Galsky MD, Krege S, Lin CC, Hahn N, Ecke T, Moshier E, et al. Relationship between 6- and 9-month progression-free survival and overall survival in patients with metastatic urothelial cancer treated with first-line cisplatin-based chemotherapy. *Cancer*. 2013;119(16):3020-6.
16. van Hout B, Janssen MF, Feng Y-S, Kohlmann T, Busschbach J, Golicki D, et al. Interim Scoring for the EQ-5D-5L: Mapping the EQ-5D-5L to EQ-5D-3L Value Sets. *Value in Health*. 2012;15(5):708-15.
17. Ara R, Brazier JE. Populating an Economic Model with Health State Utility Values: Moving toward Better Practice. *Value in Health*. 2010;13(5):509-18.

18. Legemiddelverk S. Hurtig metodevurdering - Atezolizumab til behandling av pasienter med urotelialt karsinom som har mottatt kjemoterapi. 2018 [Available from: https://nyemetoder.no/Documents/Rapporter/Atezolizumab_bI%C3%A6re%20-%20hurtig%20metodevurdering.pdf].
19. Legemiddelverk S. Hurtig metodevurdering. Pembrolizumab (Keytruda). Indikasjon V: Behandling av lokalavansert eller metastatisk urotelialt karsinom hos voksne som tidligere er behandlet med platinabasert kjemoterapi. 2018 [Available from: https://nyemetoder.no/Documents/Rapporter/ID2017_060_Rapport.pdf].
20. Legemiddelverk S. Nivolumab (Opdivo). Indikasjon IX: Behandling av lokalavansert inoperabel eller metastatisk urotelialt karsinom hos voksne der tidligere platinabasert behandling har mislyktes. . 2018.

APPENDIKS 1 – ALVORLIGHETSBEREGNINGER

Legemiddelverket benytter en kvantitativ metode for å gradere alvorlighetsgrad beregnet ut i fra dagens behandling med «vent-og-se»-strategien.

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 typisk registerdata, studiedata og/eller informasjon fra kliniske eksperter. I aktuell metodevurdering er alder ved behandlingsstart estimert til 68 år.
- 2) Gjennomsnittlig antall forventede gjenværende QALYs (udiskonterte) beregnes for den generelle befolkningen med samme alder som pasientgruppens gjennomsnittsalder. Vi benevner dette $QALY_{SA}$. Vi har brukt dødelighetsdata for den norske befolkningen fra Statistisk sentralbyrå (2019) i beregning av forventet gjenværende levetid for ulike aldre⁹. Dette er kombinert med aldersspesifikke livskvalitetsdata for en gjennomsnittsbefolkning, for beregning av kvalitetsjustert gjenværende levetid for ulike aldre. Vi har brukt norske aldersspesifikke livskvalitetsdata for en gjennomsnittsbefolkning, med britiske befolkningsbaserte EQ-5D-verdsettingstariffer, basert på Stavem et al (2018)¹⁰. Tabell A1 viser forventede gjenværende kvalitetsjusterte leveår fordelt etter alder hos gjennomsnittsbefolkningen og er basert på kildene nevnt over.
- 3) Gjennomsnittlig prognose for den aktuelle norske pasientgruppen beregnes. Prognosen er forventet gjenværende QALYs (udiskonterte) for pasientgruppen med dagens standardbehandling. Vi benevner dette P_A . Prognosen er basert på simulering av behandling med komparator i den helseøkonomiske modellen i denne metodevurderingen.
- 4) Det absolutte prognosetapet (APT) er forskjellen mellom forventet antall gjenværende QALYs for den generelle befolkningen med samme alder (punkt 2) og forventet antall gjenværende QALYs for pasientgruppen med dagens standardbehandling (punkt 3).
- 5) $APT = QALY_{SA} - P_A$

⁹ SSB. Dødelighetstabeller, 2019 [Available from: <https://www.ssb.no/befolkning/statistikker/dode>].

¹⁰ Stavem K, Augestad LA, Kristiansen IS, Rand K. General population norms for the EQ-5D-3 L in Norway: comparison of postal and web surveys. Health and quality of life outcomes. 2018;16(1):204.

Tabell 34: Beregnet alvorlighetsgrad

Alder	A	68
Forventede gjenværende QALYs for gjennomsnittspopulasjon uten sykdommen (udiskontert)	$QALY_{SA}$	14,2
Forventet gjenværende QALYs med sykdom uten den nye behandlingen (udiskontert) (prognose)	P_A	2,09
Antall mistede QALYs som følge av sykdom (absolutt prognosetap)	APT	12,1

Beregning av alvorlighetsgrad ut i fra dagens behandling tilsier et absolutt prognosetap på ca. 12 QALY.

Forventede gjenværende QALYs i den generelle befolkningen.

Tabellen under

Tabell A 1 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 sentralbyrå¹¹ og de aldersspesifikke livskvalitetsvektene i høyre kolonne.

Legemiddelverket har oppdatert livskvalitetsvektene¹² for den generelle befolkningen med de nylig publiserte normtallene til Stavem et al¹³. Befolkningsutvalget er representativt for hele Norge, og data er av nyere dato enn de tidligere brukte normtallene fra Sverige¹⁴, men antallet respondenter er lavere. De nye livskvalitetsvektene er som tidligere verdsatt med befolkningsbaserte EQ-5D-tariffer (UK)¹⁵.

De norske normtallene dekker aldersgruppen fra 19 til 97. Livskvalitetsvektene (verdier i parentes) for aldersgruppene 19-50 år har vi hentet direkte fra Stavem et al (10), delt inn i aldersgruppene 19-30 (0,906), 31-40 (0,870), og 41-50 (0,846). Aldersgruppene 51-70¹⁶ (0,811) og 71-80 (0,808) er beregnet med vektet snitt¹⁷ av rådata fra Stavem et al¹⁸. For aldersgruppen over 80 år bruker vi rådata fra Stavem et al, som gir en vekt på 0,730. Et brattere fall i livskvalitet etter fylte 80 år sammenlignet med fall i livskvalitet mellom 50 og 80 år har støtte i funnene i Tromsøundersøkelsen (T7, upublisert) og i helserelaterte livskvalitetsstudier fra Europa¹⁹. Legemiddelverket antar som tidligere en noe høyere livskvalitet i aldersgruppen 0 til 19 år og bruker samme påslaget (0,02) for å beregne denne (0,926).

¹¹ SSB. Dødelighetstabeller [Available from: <https://www.ssb.no/befolkning/statistikker/dode>].

¹² Vi har fulgt samme strategi for beregninger og ekstrapoleringer av de norske normtallene som for de tidligere brukte svenske normtallene.

¹³ Stavem K, Augestad LA, Kristiansen IS, Rand K. General population norms for the EQ-5D-3 L in Norway: comparison of postal and web surveys. *Health and quality of life outcomes*. 2018;16(1):204.

¹⁴ Burstrom K, Johannesson M, Diderichsen F. Swedish population health-related quality of life results using the EQ-5D. *Quality of life research : an international journal of quality of life aspects of treatment, care and rehabilitation*. 2001;10(7):621-35.

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

¹⁵ Dolan P. Modeling valuations for EuroQol health states. *Medical care*. 1997;35(11):1095-108.

¹⁶ I Stavem et al er livskvalitetsvektene i aldersgruppa 51-60 lavere enn for gruppa 61-70. Tilsvarende svingninger er ikke sett i andre studier, og Legemiddelverket har jevnet ut livskvalitetsvektene ved å lage et vektet snitt for hele gruppa.

¹⁷ I rådata er livskvalitetsvektene beregnet i 5-årsintervall; snittet er vektet etter andelen respondenter i hver aldersgruppe.

¹⁸ Stavem- personlig kommunikasjon

¹⁹ Janssen MF, Szende A, Cabases J, Ramos-Goni JM, Vilagut G, Konig HH. Population norms for the EQ-5D-3L: a cross-country analysis of population surveys for 20 countries. *The European journal of health economics : HEPAC : health economics in prevention and care*. 2019;20(2):205-16.

Tabell A 1: Forventede gjenværende QALYs og livskvalitetsvekter i den generelle befolkning

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

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

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

APPENDIKS 2 – BUDSJETTBEREGNINGER

A.1 Budsjettkonsekvenser

Budsjettkonsekvensene deles i tre:

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

Legemiddelverket velger å kun beregne legemiddelkostnadene for spesialisthelsetjenesten og andre relaterte kostnader for spesialisthelsetjenesten i denne omgang. Dette er fordi at beregning av budsjettkonsekvensene av virkningen utover legemiddelkostnader og andre direkte behandlingskostnader ikke vil være av stor budsjettmessig betydning. I det øverste punktet listet over, tilfaller det kun de direkte legemiddelkostnadene for intervensjon og komparator i analysen. I punkt to listet over er også administrasjonskostnader og ressursutnyttelse inkludert. Legemiddelverket mener likevel at kostnadene knyttet til dette er små sammenlignet med legemiddelkostnadene som undersøkes. Legemiddelverket vil presenterer kort innvirkningen av andre direkte kostnader utover legemiddelkostnader har for budsjettvirkningene.

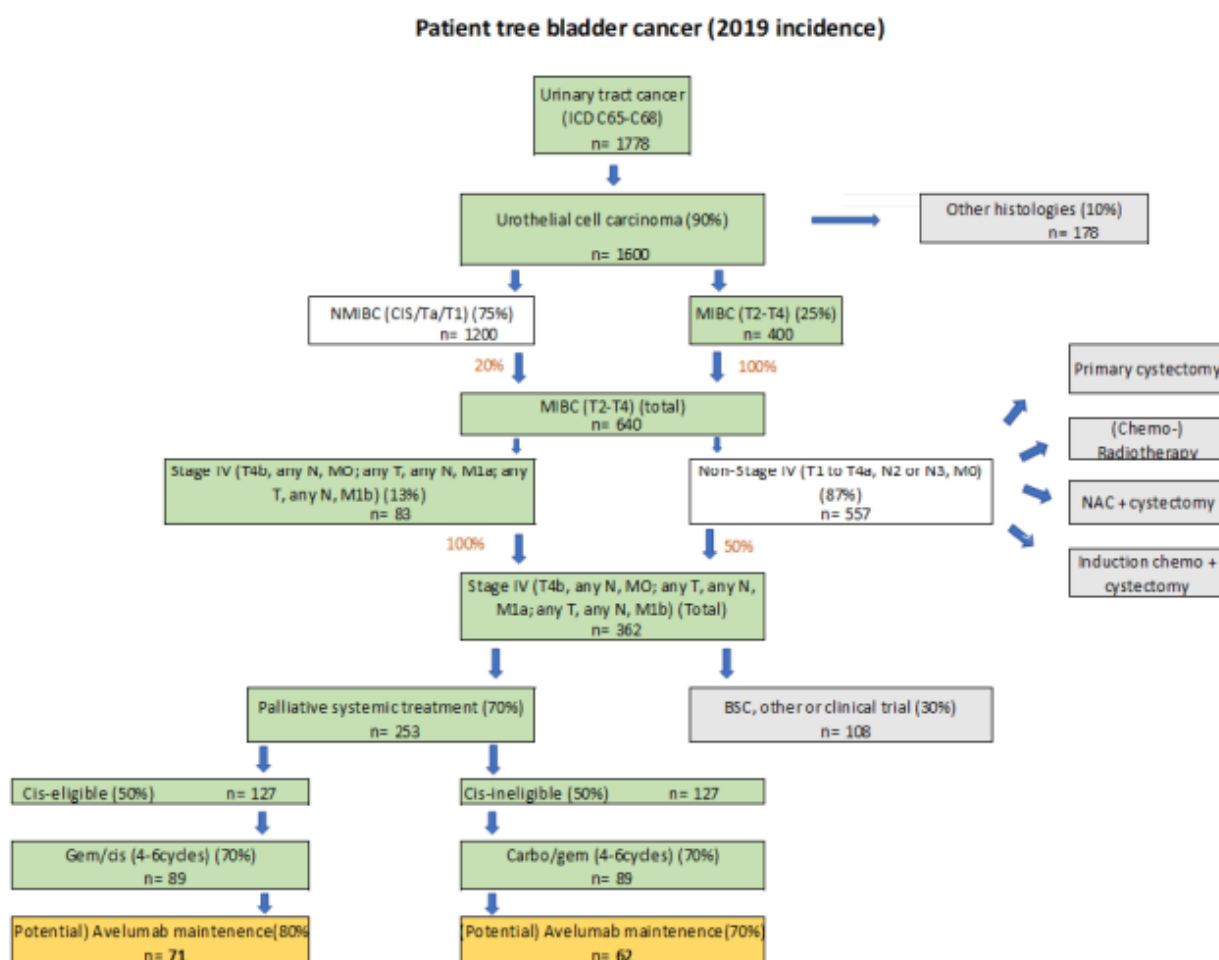
A.1.2 Estimat av antall pasienter som er aktuelle for behandling

I innlevert dokumentasjon anslås det i budsjettberegningene at det vil kunne være ca. 139 pasienter årlig som vil kunne behandles med vedlikeholdsbehandling for lokalavansert eller metastatisk urotelkreft, etter førstelinjebehandling med platinabasert kjemoterapi. Dette antallet er hentet fra Kreftregisteret, hvorav Merck/Pfizer har benyttet innspill fra en norsk kliniker for å estimere seg «nedover» for antallet pasienter som kan tenkes å motta førstelinjevedlikeholdsbehandling med Bavencio (avelumab) (Figur 15).

Legemiddelverket har bedt norske klinikere om å definere pasienter som i dag har blitt behandlet med førstelinjes platinabasert kjemoterapi for lokalavansert eller metastatisk UC uten tilbakefall. De anslår at 100-120 pasienter starter systemisk førstelinjebehandling med platinabasert kjemoterapi årlig, av disse er det 70-80% som fullfører behandling. 20 % progredierer under behandling og vil kvalifisere for andrelinjebehandling med immunterapi, ytterligere 20 % vil være for syke til å kunne behandles videre etter førstelinjebehandling. Dette gir en aktuell populasjon for avelumab vedlikeholdsbehandling på ca. 70 pasienter.

Majoriteten av pasientene som er aktuelle for avelumab vedlikeholdsbehandling ville blitt behandlet med immunsjekkpunkt-hemmer i andrelinjebehandling ved tilbakefall. Innføring av avelumab som vedlikeholdsbehandling vil medføre en viss økning i antall pasienter med UC som behandles med immunsjekkpunkt-hemmere fra dagens behandlingspraksis hvor pasienter først får slik behandling hvis de progredierer og kvalifiserer for andrelinjebehandling. Behandling med immunsjekkpunkt-hemmere vil også starte tidligere etter førstelinjebehandling for pasienter uten progressiv sykdom ved innføring av vedlikeholdsbehandling med avelumab, enn ved dagens behandlingspraksis hvor det behandles med en immunsjekkpunkt-hemmer først ved progresjon. Legemiddelverket bemerker at anslaget på aktuelle

pasienter for vedlikeholdsbehandling med avelumab fra norske klinikere på ca. 70 pasienter og anslaget fra firma på ca. 140 pasienter er svært forskjellig. Legemiddelverket antar at det reelle pasientantallet følgelig vil ligge i området 70-140 pasienter årlig, og vil presentere beregninger av budsjettkonsekvensene som et intervall mellom dette, samt en årlig økning i insidens på 3,09 % som er hentet fra Kreftregisterert.



Figur 15. Pasienttre presentert fra Merck/Pfizer, som grunnlag for antall pasienter som benyttes inn i budsjettberegninger.

Tabell 1: Antall pasienter som er forventet å bli behandlet med Bavencio og «vent-og-se»-regimet over den neste femårs-perioden – dersom Bavencio tas i bruk.

	År 1	År 2	År 3	År 4	År 5
Bavencio (avelumab)	70-139	72-143	74-148	77-152	79-157
Vent-og-se-regimet	0	0	0	0	0

Tabell 2: Antall pasienter som er forventet å bli behandlet med Bavencio og «vent-og-se»-regimet over den neste femårs-perioden – dersom Bavencio IKKE tas i bruk.

	År 1	År 2	År 3	År 4	År 5
Bavencio (avelumab)	0	0	0	0	0
Vent-og-se-regimet	70-139	72-143	74-148	77-152	79-157

A.1.3 Estimat av legemiddelkostnad per pasient

Legemiddelverket har hentet utgifter per pasient per år for de første fem årene fra den helseøkonomiske modellen, men med den antatte norske fordelingen av påfølgende behandlingslinjer, samt med en maksimal behandlingsvarighet på 24 måneder, med mulighet for 5 % av pasientene til å kunne bli behandlet i inntil 60 måneder. Dette er for å gi det mest troverdige budsjettresultatet basert på antatt norsk klinisk praksis dersom avelumab blir tatt i bruk.

Tabell 3: Legemiddelutgifter per pasient i førstelinjevedlikeholdsbehandling for Bavencio og «vent-og-se»-regimet. Maks AUP ekskl. mva.

	År 1	År 2	År 3	År 4	År 5
Bavencio (avelumab)	539 760	210 461	34 239	23 633	17 572
Vent-og-se-regimet	0	0	0	0	0

Tabell 4: Legemiddelutgifter per pasient for alle legemidler som inngår i den helseøkonomiske analysen, skilt på hvorvidt men mottar førstelinjevedlikeholdsbehandling med Bavencio. Maks AUP ekskl. mva.

	År 1	År 2	År 3	År 4	År 5
Bavencio (avelumab)	580 800	215 093	36 359	24 900	18 423
Vent-og-se-regimet	264 849	14 190	5 861	3 314	2 144

6.1.1 Budsjettkonsekvenser legemiddelkostnader for spesialisthelsetjenesten

Budsjettkonsekvensene er basert på udiskonterte kostnader og inklusjon av merverdiavgift. I denne analysen er kostnader per pasient hentet fra den innsendte helseøkonomiske modellen og er basert på Legemiddelverkets hovedanalyse, men med den antatte norske fordelingen av påfølgende behandlingslinjer, samt med en maksimal behandlingsvarighet på 24 måneder, med mulighet for 5 % av pasientene til å kunne bli behandlet i inntil 60 måneder. Som nevnt er det et spenn i størrelsen på antatt pasientpopulasjon. Legemiddelverket velger å presentere resultatene fra budsjettkonsekvensanalysen i Tabell 5, 6, 9 og 10 med gjennomsnittet (=105 pasienter med en årlig vekst på 3,9 %), mens det i Tabell 7, 9, 11 og 12 presenteres som et intervall mellom høyeste og laveste antatte pasientpopulasjonsstørrelse.

Tabell 5: Legemiddelutgifter (NOK) per år kun for førstelinjevedlikeholdsbehandling - dersom Bavencio blir tatt i bruk. Maks AUP inkl. mva.

	År 1	År 2	År 3	År 4	År 5
Bavencio (avelumab), legemiddelutgift for kohorten som starter behandlingen i år 1	56 674 763	22 098 369	3 595 094	2 481 445	1 845 019
Bavencio (avelumab), legemiddelutgift for kohorten som starter behandlingen i år 2		58 426 013	22 781 209	3 706 182	2 558 121
Bavencio (avelumab), legemiddelutgift for kohorten som starter behandlingen i år 3			60 231 377	23 485 148	3 820 704
Bavencio (avelumab), legemiddelutgift for kohorten som starter behandlingen i år 4				62 092 526	24 210 839
Bavencio (avelumab), legemiddelutgift for kohorten som starter behandlingen i år 5					64 011 185
Vent-og-se-regimet, legemiddelutgift for kohorten som starter behandlingen i år 1	0	0	0	0	0
Vent-og-se-regimet, legemiddelutgift for kohorten som starter behandlingen i år 2		0	0	0	0
Vent-og-se-regimet, legemiddelutgift for kohorten som starter behandlingen i år 3			0	0	0
Vent-og-se-regimet, legemiddelutgift for kohorten som starter behandlingen i år 4				0	0
Vent-og-se-regimet, legemiddelutgift for kohorten som starter behandlingen i år 5					0

Tabell 6: Legemiddelutgifter (NOK) per år kun for førstelinjevedlikeholdsbehandling - dersom Bavencio IKKE blir tatt i bruk. Maks AUP inkl. mva.

	År 1	År 2	År 3	År 4	År 5
Bavencio (avelumab), legemiddelutgift for kohorten som starter behandlingen i år 1	0	0	0	0	0
Bavencio (avelumab), legemiddelutgift for kohorten som starter behandlingen i år 2		0	0	0	0
Bavencio (avelumab), legemiddelutgift for kohorten som starter behandlingen i år 3			0	0	0
Bavencio (avelumab), legemiddelutgift for kohorten som starter behandlingen i år 4				0	0
Bavencio (avelumab), legemiddelutgift for kohorten som starter behandlingen i år 5					0
Vent-og-se-regimet, legemiddelutgift for kohorten som starter behandlingen i år 1	0	0	0	0	0
Vent-og-se-regimet, legemiddelutgift for kohorten som starter behandlingen i år 2		0	0	0	0
Vent-og-se-regimet, legemiddelutgift for kohorten som starter behandlingen i år 3			0	0	0
Vent-og-se-regimet, legemiddelutgift for kohorten som starter behandlingen i år 4				0	0
Vent-og-se-regimet, legemiddelutgift for kohorten som starter behandlingen i år 5					0

Tabell 7: Forventet budsjettvirkning på spesialisthelsetjenestens legemiddelbudsjett kun for førstelinjevedlikeholdsbehandling av Bavencio i NOK med AUP inkl. mva. Intervall på 70-139 pasienter i år 1 (med tilhørende årlig vekst på 3,09 %).

	År 1	År 2	År 3	År 4	År 5
Bavencio (avelumab) får refusjon	38-75	54-107	58-115	61-121	64-128
Bavencio (avelumab) ikke refundert	0	0	0	0	0
Budsjettvirkning av anbefaling	38-75	54-107	58-115	61-121	64-128

Tabell 8: Forventet budsjettvirkning på spesialisthelsetjenestens legemiddelbudsjett kun for førstelinjevedlikeholdsbehandling av Bavencio i NOK med LIS-AUP inkl. mva. Intervall på 70-139 pasienter i år 1 (med tilhørende årlig vekst på 3,09 %).

	År 1	År 2	År 3	År 4	År 5
Bavencio (avelumab) får refusjon	■	■	■	■	■
Bavencio (avelumab) ikke refundert	■	■	■	■	■
Budsjettvirkning av anbefaling	■	■	■	■	■

Basert på data og antagelser over har det blitt estimert at å behandle aktuelle pasienter med Bavencio (avelumab) vil ha en total årlig budsjettkonsekvens på 64-128 millioner NOK inkl. mva. i det femte budsjettåret, når kun legemiddelkostnader for førstelinjevedlikeholdsbehandling legges til grunn. Budsjettkonsekvensene ved bruk av LIS-AUP inkl. mva. for samme beregning er på [REDACTED] millioner NOK. Budsjettberegningene er usikre og forenklede.

Imidlertid opplyser ikke beregningene over hvordan det å eventuelt ta Bavencio (avelumab) i bruk i førstelinje vil påvirke legemiddelkostnadene i de påfølgende behandlingslinjene. Da den direkte komparatoren fra JAVELIN-studien og det som direkte blir fortrent er *ingen legemiddelbehandling*, blir dette misvisende med hensyn til forflytning av behandlingslinjer som forventes å finne sted i norsk klinisk praksis.

Når en tar utgangspunkt i at behandlingen med PD-L1/PD-1-hemmer nå flyttes en linje fremover, vil det være betydelige innsparinger i andrelinjes legemiddelkostnader ved å flytte denne behandlingen fremover, gitt at andrelinje ved en innføring av Bavencio (avelumab) fører til at andrelinjebehandling da består av mindre kostbare kjemoterapier. Ser en på et scenario der legemiddelkostnadene for de aktuelle pasientene det estimerer at vil bli behandlet innenfor godkjent bruk i andre linje trekkes fra i beregningene av legemiddelkostnadene i første linje, blir legemiddelkostnadene som beskrevet i tabellen under. Behandlingsvarighet av andrelinjebehandlingene kommer fra den helseøkonomiske modellen som ligger til grunn for denne metodevurderingen, og er følgelig estimert av Merck/Pfizer.

Tabell 9: Legemiddelutgifter (NOK) for alle legemidler som inngår i den helseøkonomiske analysen. Herunder skilt på hvorvidt men mottar førstelinjevedlikeholdsbehandling med Bavencio – dersom Bavencio blir tatt i bruk. Maks AUP inkl. mva.

	År 1	År 2	År 3	År 4	År 5
Bavencio (avelumab), legemiddelutgift for kohorten som starter behandlingen i år 1	60 984 036	22 584 776	3 817 686	2 614 540	1 934 383
Bavencio (avelumab), legemiddelutgift for kohorten som starter behandlingen i år 2		62 868 443	23 282 646	3 935 653	2 695 329
Bavencio (avelumab), legemiddelutgift for kohorten som starter behandlingen i år 3			64 811 078	24 002 080	4 057 264
Bavencio (avelumab), legemiddelutgift for kohorten som starter behandlingen i år 4				66 813 740	24 743 744
Bavencio (avelumab), legemiddelutgift for kohorten som starter behandlingen i år 5					68 878 284
Vent-og-se-regimet, legemiddelutgift for kohorten som starter behandlingen i år 1	0	0	0	0	0
Vent-og-se-regimet, legemiddelutgift for kohorten som starter behandlingen i år 2		0	0	0	0
Vent-og-se-regimet, legemiddelutgift for kohorten som starter behandlingen i år 3			0	0	0
Vent-og-se-regimet, legemiddelutgift for kohorten som starter behandlingen i år 4				0	0
Vent-og-se-regimet, legemiddelutgift for kohorten som starter behandlingen i år 5					0

Tabell 10: Legemiddelutgifter (NOK) for alle legemidler som inngår i den helseøkonomiske analysen. Herunder skilt på hvorvidt men mottar førstelinjevedlikeholdsbehandling med Bavencio – dersom Bavencio ikke blir tatt i bruk. Maks AUP inkl. mva.

	År 1	År 2	År 3	År 4	År 5
Bavencio (avelumab), legemiddelutgift for kohorten som starter behandlingen i år 1	0	0	0	0	0
Bavencio (avelumab), legemiddelutgift for kohorten som starter behandlingen i år 2		0	0	0	0
Bavencio (avelumab), legemiddelutgift for kohorten som starter behandlingen i år 3			0	0	0
Bavencio (avelumab), legemiddelutgift for kohorten som starter behandlingen i år 4				0	0
Bavencio (avelumab), legemiddelutgift for kohorten som starter behandlingen i år 5					0
Vent-og-se-regimet, legemiddelutgift for kohorten som starter behandlingen i år 1	27 809 139	1 489 949	615 363	347 956	225 098
Vent-og-se-regimet, legemiddelutgift for kohorten som starter behandlingen i år 2		28 668 442	1 535 988	634 378	358 708
Vent-og-se-regimet, legemiddelutgift for kohorten som starter behandlingen i år 3			29 554 297	1 583 450	653 980
Vent-og-se-regimet, legemiddelutgift for kohorten som starter behandlingen i år 4				30 467 524	1 632 379
Vent-og-se-regimet, legemiddelutgift for kohorten som starter behandlingen i år 5					31 408 971

Tabell 11: Forventet budsjettvirkning på spesialisthelsetjenestens legemiddelbudsjett for alle legemidler som inngår i den helseøkonomiske analysen, i NOK med AUP inkl. mva. Intervall på 80-139 pasienter i år 1 (med tilhørende årlig vekst).

	År 1	År 2	År 3	År 4	År 5
Bavencio (avelumab) får refusjon	40-80	56-113	61-122	65-129	68-135
Bavencio (avelumab) ikke refundert	19-36	20-39	21-42	22-44	23-45
Budsjettvirkning av anbefaling	22-44	37-73	40-80	43-85	45-90

Tabell 12: Forventet budsjettvirkning på spesialisthelsetjenestens legemiddelbudsjett for alle legemidler som inngår i den helseøkonomiske analysen, i NOK med LIS-AUP inkl. mva. Intervall på 80-139 pasienter i år 1 (med tilhørende årlig vekst).

	År 1	År 2	År 3	År 4	År 5
Bavencio (avelumab) får refusjon	■	■	■	■	■
Bavencio (avelumab) ikke refundert	■	■	■	■	■
Budsjettvirkning av anbefaling	■	■	■	■	■

Når en tar utgangspunkt i at behandlingen med PD-L1/PD-1-hemmer nå flyttes en linje fremover, vil det være betydelige innsparinger i andre linjes legemiddelkostnader ved å flytte denne behandlingen fremover, gitt at andrelinje ved en innføring av Bavencio (avelumab) fører til at andrelinjebehandling da består av mindre kostbare kjemoterapier. Med beregninger hvor dette legges til grunn har det blitt estimert at å behandle aktuelle pasienter med Bavencio (avelumab) vil ha en total årlig budsjettkonsekvens på 45-90 millioner NOK inkl. mva. i det femte budsjettåret, når kun alle legemiddelkostnader i analysen er inkludert. Budsjettkonsekvensene ved bruk av LIS-AUP inkl. mva. for samme beregning er på [redacted] millioner NOK. Budsjettberegningene er usikre og forenklete.

- Konklusjon budsjettkonsekvenser for spesialisthelsetjenestens legemiddelbudsjett i førstelinje-, vedlikeholdsbehandling for UC: 64-128 millioner NOK maks AUP inkl. mva. ([redacted] millioner NOK LIS-AUP inkl. mva.) i det femte budsjettåret.
- Konklusjon budsjettkonsekvenser for spesialisthelsetjenestens legemiddelbudsjett for alle legemidler i analysen for behandling av UC: 45-90 millioner NOK maks AUP inkl. mva. ([redacted] millioner NOK LIS-AUP inkl. mva.) i det femte budsjettåret.

6.1.2 Budsjettkonsekvenser totalt for spesialisthelsetjenesten

Budsjettkonsekvensene totalt for spesialisthelsetjenesten inkluderer konsekvensene for spesialisthelsetjenestens legemiddelbudsjett, som ble beregnet i foregående avsnitt. Under vises beregningen av budsjettkonsekvensene av virkningene på andre relaterte kostnader utover legemiddelkostnadene til spesialisthelsetjenesten, herunder oppfølgings- og monitoreringskostnader, samt administrasjonskostnader.

Tabell 13: Forventet budsjettvirkning på spesialisthelsetjenestens budsjett for alle relevante kostnader som inngår i den helseøkonomiske analysen. Intervall på 70-139 pasienter i år 1 (med tilhørende årlig vekst på 3,09 %). Maks AUP inkl. mva.

	År 1	År 2	År 3	År 4	År 5
Bavencio (avelumab) får refusjon	53-106	77-153	86-171	93-185	100-198
Bavencio (avelumab) ikke refundert	28-55	35-69	39-78	43-85	46-90
Budsjettvirkning av anbefaling	25-51	42-84	47-93	51-101	54-107

Basert på data og antagelser over har det blitt estimert at å behandle aktuelle pasienter med Bavencio (avelumab) vil ha en total årlig budsjettkonsekvens på 54-107 NOK inkl. mva. i det femte budsjettåret (med maks AUP).

Budsjettberegningene er usikre og forenklete.

VEDLEGG 1 KOMMENTARER FRA PRODUSENT (VEDLAGT SEPARAT)

Oslo, 21.05.21

Oppdatert 12.07.2021 etter endringer i SLVs hovedscenario

Kommentar fra Merck/Pfizer til hurtig metodevurdering for avelumab til førstelinje-vedlikeholdsbehandling for pasienter med avansert eller metastatisk uroteliakreft:

Avelumab er den første immunterapien til å vise klinisk signifikant overlevelsesgevinst for pasienter med avansert eller metastatisk uroteliakreft (UC) i en førstelinjesetting. I fase 3 studien JAVELIN Bladder 100 levde pasienter som ble behandlet med avelumab som vedlikeholdsbehandling i median 7.5 måneder lenger enn pasienter som fikk best supportive care (BSC). Både det norske handlingsprogrammet og internasjonale retningslinjer anbefaler vedlikeholdsbehandling med avelumab i første linje, og indikasjonutvidelsen ble godkjent av EMA i januar 2021.

Merck/Pfizer leverte dokumentasjon til metodevurdering i november 2020 to måneder før europeisk markedsføringstillatelse og mottok utkast til rapporten fra Legemiddelverket 12 mai. Legemiddelverket har skrevet en grundig rapport og Merck/Pfizer takker for en effektiv dialog og saksbehandling. Vi registrerer at legemiddelverket har gjort noen endringer i den helseøkonomiske analysen, og av disse endringene mener vi spesielt at endringen til ekstrapolering for BSC med generalisert gammafunksjon kan bidra til å undervurdere nyttegevesten av avelumab i den helseøkonomiske analysen.

Vi er enige med legemiddelverket at både log logistisk- og generalisert gammafunksjon har liknende statistisk tilpasning til data, men vi mener det ikke er grunn til å konkludere om at generalisert gammafunksjon gir mer plausibel langtidsoverlevelse enn log logistisk funksjon for BSC-armen. Legemiddelverket har i tidligere vurdering av PD-L1 hemmer på UC, anslått en 5- og 10 års overlevelse for pasienter som får PD-L1 hemmer i 2L til å ligge mellom henholdsvis 6-13% og 1-7%. Det tilsier at Merck/Pfizer sitt valg for fremskrivning av OS for BSC/ «vent og se» med loglogistisk funksjon ligger i øvre del av Legemiddelverket sine tidligere beregninger. Fremskrivning av OS for BSC ved generalisert gammafunksjon ligger over tidligere anslått OS ved 5 år og i øvre del av tidligere anslått OS ved 10 år. Endringen øker IKER med over 300 000 NOK og bidrar til et mer konservativt resultat for kostnadseffektivitet.

Vi ønsker også å kommentere at det er kommet en ny avlesning for totaloverlevelse den 19. januar 2020 (se Bavencio SmPC, seksjon 5.1 (tabell 8), datert 21.01.2021). Ved siste avlesning var median OS på henholdsvis 22,1 måneder (95% KI: 19,0-26,1) og 14,6 måneder (95% KI: 12,8-17,8), for behandlingsarmene avelumab og BSC. Hazard ratio for død var 0,70 (95% KI: 0,56-0,86). Her er oppfølgingstiden følgelig noe lengre enn ved forrige datakutt.

Oppdatert 12. juli 2021: I ettertid har SLV endret antagelsen om stopp av behandling fra 24 måneders stoppregel med 5% av pasientene fortsatt i behandling frem til maks 5 år, til 36 måneders behandling med avelumab. Vi forstår argumentene bak SLV's antagelse om behandlingsvarighet, selv om norske klinikerne mener de vil avslutte behandling senest ved 24 måneder. Vi ønsker å bemerke at dette medfører et mer konservativt resultat, og etter vår mening reflekterer et mindre realistisk kostnadsbilde for norsk klinisk praksis.