

# Forenklet metodevurdering for legemidler finansiert i spesialisthelsetjenesten

ID2021\_034

Tecentriq (atezolizumab) som monoterapi til behandling av voksne med lokalavansert eller metastatisk urotelialt karsinom som ikke anses som egnet for cisplatin og hvor tumor har et PD-L1-uttrykk  $\geq 5$  %

Vurdering av innsendt dokumentasjon

14.09.2022

Statens legemiddelverk

## Forord

De regionale helseforetakene har ansvar for det nasjonale systemet for innføring av nye metoder i spesialisthelsetjenesten, Nye metoder. Prinsippene for prioritering i helsetjenesten er angitt i stortingsmelding 34 (2015-2016), "Verdier i pasientens helsetjeneste — Melding om prioritering", vedtatt av Stortinget i 2016. Nye metoder skal bidra til at legemidler som er aktuelle å innføre i spesialisthelsetjenesten blir vurdert på en systematisk måte, og dermed bidra til forsvarlig bruk av ressursene i helsetjenestene. Systemet for Nye metoder har vært lovfestet siden 2019 og er nærmere beskrevet på Nye metoder sine hjemmesider, [nyemetoder.no](http://nyemetoder.no).

Legemiddelverkets rolle er å vurdere enkeltstående legemidler, såkalte hurtige metodevurderinger. En hurtig metodevurdering er en kunnskapsoppsummering basert på kliniske data for effekt og sikkerhet samt kostnader knyttet til det aktuelle legemiddelet. I tillegg vurderes alvorlighetsgraden av den aktuelle sykdommen. Formålet med hurtige metodevurderinger er å utarbeide et grunnlag for å vurdere de tre prioriteringskriteriene nytte, ressursbruk og alvorlighet. For å vurdere nytte og ressursbruk beregnes merkostnaden for hvert "gode leveår" det nye legemidlet gir sammenlignet med dagens behandling. Med et godt leveår mener vi et år med "perfekt" helse, dvs. helt uten sykdom/plager. På fagspråket defineres dette som et kvalitetsjustert leveår (1 QALY) og er en standardisert beregningsmetode som gjør det mulig å sammenligne nytten av ulike behandlinger som brukes mot ulike sykdommer. Legemiddelverket vurderer ikke forholdet mellom effekt og sikkerhet (nytte-risiko-balansen); dette utredes av det europeiske legemiddelbyrået, EMA, under markedsføringstillatelsesprosedyren.

Dokumentasjonsplikten ligger alltid hos legemiddelfirmaet som har markedsføringstillatelse for det aktuelle legemiddelet. Legemiddelverket kan gi veiledning til legemiddelfirmaet og innhente tilleggsopplysninger fra firmaet, det kliniske fagmiljøet og brukere. Legemiddelfirmaet utarbeider vanligvis en helseøkonomisk modell for å beregne forholdet mellom nytte og kostnad, altså kostnaden for et "godt leveår", for det aktuelle legemiddelet. I enkelte saker er det bestilt en forenklet metodevurdering, for eksempel begrenset til oppsummering av effekt og sikkerhet, eller en etablering av relativ effekt. Rapporten fra Legemiddelverket vil i slike tilfeller suppleres med et prisnotat fra Sykehusinnkjøp HF, divisjon LIS, der dette er nødvendig.

Beslutningsforum, som er satt sammen av direktørene for de regionale helseforetakene, tar den endelige avgjørelsen om innføring av nye legemidler i spesialisthelsetjenesten etter en samlet vurdering av de tre prioriteringskriteriene. Legemiddelverket har ikke beslutningsmyndighet i systemet for Nye metoder, men metodevurderingsrapportene inngår i beslutningsgrunnlaget. Sykehusinnkjøp HF forhandler pris på nye legemidler i Nye metoder. Hvor mye samfunnet er villig til å betale for et kvalitetsjustert leveår henger sammen med alvorlighetsgraden til sykdommen. I tillegg kan legemidler forbundet med stor usikkerhet/lav kvalitet på tilgjengelig dokumentasjon og/eller hvor det er store budsjettkonsekvenser, gis lavere prioritet.

Noe av informasjonen i Legemiddelverkets rapporter kan være taushetsbelagt. Legemiddelverket vurderer legemiddelfirmaets ønsker om unntak fra offentlighet og tar stilling til om opplysningene er taushetsbelagte (jf. forv.l. §13,1, se [her](#) for retningslinjer). Alle metodevurderingsrapportene publiseres, og er offentlig tilgjengelig på Legemiddelverkets hjemmesider ([www.legemiddelverket.no](http://www.legemiddelverket.no)).

## Oppsummering

### Formål

Forenklet metodevurdering av legemiddelet Tecentriq (atezolizumab). Legemiddelverket har oppsummert effekt og sikkerhet ved bruk av atezolizumab i henhold til bestilling: «ID2021\_034, Atezolizumab (Tecentriq) som monoterapi til behandling av voksne med lokalavansert eller metastatisk urotelialt karsinom som ikke anses som egnet for cisplatin og hvor tumor har et PD-L1-uttrykk  $\geq 5\%$ », og godkjent preparatomtale.

Vurderingen tar utgangspunkt i dokumentasjon innsendt av Roche. Roche har sendt inn en kostnad-per-QALY analyse (CUA) for å belyse kostnadseffektiviteten av atezolizumab sammenlignet med kjemoterapi (gemcitabin og karboplatin).

### Bakgrunn

Denne metodevurderingen omhandler Tecentriq til behandling av voksne med lokalavansert eller metastatisk urotelialt karsinom som ikke anses som egnet for cisplatin og hvor tumor har et PD-L1-uttrykk  $\geq 5\%$ . Den generelle kliniske effekten av Tecentriq ved behandling av lokalavansert eller metastatisk urotelialt karsinom er dokumentert gjennom utstedelse av markedsføringstillatelse. Om lag 10-15 pasienter er aktuelle for behandling med Tecentriq hvert år i Norge.

### Metastatisk urotelialt karsinom

Urotelialt karsinom i blære og urinveier (blærekreft) er den hyppigste urologiske kreftformen etter prostatakraft i Norge. I 2021 ble 1 871 personer rammet av kreft i urinblære, urinrør og urinleder i Norge, hvorav de aller fleste tilfellene var lokalisert til blæren. Om lag 10 % av pasientene har lokalavansert eller metastatisk sykdom på diagnosetidspunktet (1). Lokalavansert eller metastatisk urotelialt karsinom er en alvorlig tilstand med dårlig prognose. Hvis sykdommen oppdages i stadium IV er 5 års overlevelse 6,7 % for menn og 12,3 % for kvinner (2).

### Pasientgrunnlag

Pasientgruppen som er aktuell for denne metoden er svært liten. Det finnes ikke egne registerdata for urotelialt karsinom, men basert på klinikerinnspill har Legemiddelverket estimert at om lag 10-15 pasienter kan være aktuelle for behandling med atezolizumab hvert år i Norge. Dette er pasienter som ikke har andre behandlingsmuligheter tilgjengelig, som på grunn av en mildere bivirkningsprofil for immunterapi kan vurderes for atezolizumab selv om de er for syke til å kunne motta kjemoterapi.

### Behandling av lokalavansert eller metastatisk urotelialt karsinom i norsk klinisk praksis

Metastatisk blærekreft er en kjemosensitiv sykdom, og cisplatin er den mest effektive kjemoterapien ved behandling av urotelialt karsinom. Cisplatin i kombinasjon med gemcitabin (GC) er standard behandling ved avansert sykdom. Omtrent 50 % av pasientene er imidlertid ikke aktuelle for cisplatin-basert kjemoterapi i første linje grunnet nedsatt nyrefunksjon, nedsatt allmenntilstand eller annen organsykdom som f.eks. hjertesvikt. For disse pasientene er kombinasjonen karboplatin og gemcitabin best dokumentert. Kjemoterapi i kombinasjon med avelumab som vedlikeholdsbehandling anbefales til pasienter som ikke har progrediert på førstelinjes behandling etter 4-6 sykluser. For pasienter som ikke responderer på kjemoterapi gis immunterapi (atezolizumab, pembrolizumab eller nivolumab) i andre linje. Pasienter som er uegnet både for cisplatin og karboplatin har i dag få eller ingen behandlingsalternativer, dette er pasienter med nyresvikt, høy alder eller redusert allmenntilstand.

I norsk klinisk praksis vil det ifølge kliniske eksperter være pasienter som ikke kan få noen form for kjemoterapi (hverken cisplatin eller karboplatin) som vil være aktuelle for atezolizumab i første linje. Disse pasientene får i dag beste støttende behandling (BSC).

### **Alvorlighet og helsetap**

Legemiddelverket har utført en forenklet metodevurdering, og ikke utført tentative beregninger av alvorlighetsgrad. I tidligere metodevurderinger av legemidler til behandling av tilsvarende pasientpopulasjon som omtales i denne metodevurderingen, har Legemiddelverket beregnet et absolutt prognosetap (APT) på ca. 14 QALYs. Dette gjelder for hele populasjonen av pasienter med lokalavansert eller metastatisk urotelialt karsinom, der gjennomsnittlig alder ligger rundt 70 år. For pasientpopulasjonen som er aktuell for denne metodevurderingen, der gjennomsnittsalderen ligger rundt 80 år, vil APT være vesentlig lavere.

### **Effektdokumentasjon**

Dokumentasjon for sikkerhet og effekt av atezolizumab er basert på IMvigor130-studien. IMvigor130 er en fase III, multisenter, randomisert, delvis blindet, placebokontrollert studie med tre armer, og inkluderte 1 213 pasienter med lokalavansert eller metastatisk urotelialt karsinom. Indikasjonen ble i ettertid begrenset av EMA, til kun å gjelde pasienter som ikke anses som egnet for behandling med cisplatin og som også har PD-L1 uttrykk i tumor  $\geq 5\%$ . I de to armene som er aktuelle for denne metodevurderingen endte pasientantallet da på kun 50 pasienter i atezolizumab-armen og 43 pasienter i placebo pluss kjemoterapi-armen. Relevant pasientpopulasjon i studien er dermed svært liten og selektert og det er ujevnheter i fordelingen av pasienter med ulike pasientkarakteristika mellom de to armene, noe som gir stor usikkerhet i estimater for effekt basert på data fra denne studien.

For cisplatin uaktuell, PD-L1  $\geq 5\%$ -populasjonen var median progresjonsfri overlevelse 6,37 måneder (95% KI: 4,21, 12,45) i atezolizumab-armen og 6,03 måneder (95% KI: 4,17, 7,36) i kjemoterapi-armen med en hasardratio (HR) på 0,63 (95% KI: 0,39, 1,01). Median totaloverlevelse var 18,63 måneder (95% KI: 14,0, NE) i atezolizumab-armen og 9,95 måneder (95% KI: 7,36, 18,1) i kjemoterapi-armen med en HR på 0,60 (95% KI: 0,36, 1,01). For pasienter med metastaser som ikke kan få kjemoterapi ligger totaloverlevelsen mellom 3 og 6 måneder (3).

### **Legemiddelverkets vurdering**

Pasientgruppen som er aktuell for denne metoden er svært liten. Dette er eldre pasienter (med en gjennomsnittsalder nærmere 80 år) som ikke har andre behandlingsmuligheter tilgjengelig, og som på grunn av en mildere bivirkningsprofil for immunterapi kan vurderes for atezolizumab selv om de er for syke til å kunne motta kjemoterapi.

Selv om aktuell pasientpopulasjon i norsk klinisk praksis er innenfor godkjent indikasjon, har man ikke data på effekt for denne pasientpopulasjonen, da disse ikke var inkludert i studien. En klinisk ekspert Legemiddelverket har konferert med har vurdert at resultatene fra studien vil kunne være overførbare til den aktuelle pasientpopulasjonen i norsk klinisk praksis. Samtidig er komparator fra IMvigor130 studien (kjemoterapi) ikke relevant for pasienter i norsk klinisk praksis, da dette er pasienter som ikke kan få annen behandling og komparator blir da beste støttende behandling (BSC). Det er dermed ikke mulig å si noe om relativ effekt for den gruppen pasienter som er aktuell for metoden i norsk klinisk praksis.

Selv om pasientene som er aktuelle for behandling med atezolizumab i norsk klinisk praksis ikke er representert i IMvigor130-studien, har en klinisk ekspert vurdert resultatene fra studien som overførbare til den aktuelle pasientpopulasjonen. Legemiddelverket vurderer overlevelsesgevinsten i forhold til ingen behandling som betydelig for en pasientgruppe med dårlig prognose og få eller ingen behandlingsmuligheter.

# Innholdsfortegnelse

<b>FORORD</b> .....	<b>2</b>
<b>OPPSUMMERING</b> .....	<b>3</b>
<b>INNHOLDSFORTEGNELSE</b> .....	<b>6</b>
<b>LOGG</b> .....	<b>7</b>
<b>ORDLISTE</b> .....	<b>9</b>
<b>1 BAKGRUNN</b> .....	<b>11</b>
<b>1.1 Problemstilling</b> .....	<b>11</b>
<b>1.2 Urotelialt karsinom</b> .....	<b>11</b>
1.2.1 Pasientgrunnlag.....	12
<b>1.3 Alvorlighetsgrad og prognosetap</b> .....	<b>12</b>
<b>1.4 Behandling av lokalavansert eller metastatisk urotelialt karsinom hos pasienter som ikke anses som egnet for cisplatin og hvor tumor har et PD-L1 uttrykk <math>\geq</math> 5%</b> .....	<b>13</b>
1.4.1 Behandling med atezolizumab .....	13
1.4.2 Behandlingsretningslinjer/anbefalinger/norsk klinisk praksis.....	13
1.4.3 Plassering av atezolizumab i behandlingstilbudet.....	14
1.4.4 Komparator .....	14
<b>2 INNSENDT KLINISK DOKUMENTASJON</b> .....	<b>15</b>
<b>2.1 Oversikt over relevante, innsendte studier</b> .....	<b>15</b>
<b>2.2 Oppsummering av klinisk effekt og sikkerhet</b> .....	<b>16</b>
2.2.1 Legemiddelverkets vurdering av innsendt klinisk dokumentasjon .....	20
<b>3 OPPSUMMERING</b> .....	<b>22</b>
<b>REFERANSER</b> .....	<b>24</b>

## Logg

<b>Bestilling:</b>	ID2021_034: Atezolizumab (Tecentriq) - Indikasjon XVIII
<b>Bestillingsordlyd:</b>	<i>En forenklet metodevurdering med oppsummering av effekt og sikkerhet (løp D) gjennomføres ved Statens legemiddelverk for atezolizumab (Tecentriq) som monoterapi til behandling av voksne med lokalavansert eller metastatisk urotelialt karsinom som ikke anses som egnet for cisplatin og hvor tumor har et PD-L1-uttrykk <math>\geq 5\%</math>. Prisnotat utarbeides av Sykehusinnkjøp HF, LIS.</i>
<b>Forslagstiller:</b>	Roche Norge AS
<b>Legemiddelfirma:</b>	Roche Norge AS
<b>Preparat:</b>	Tecentriq
<b>Virkestoff:</b>	Atezolizumab
<b>Indikasjon:</b>	Som monoterapi til behandling av voksne med lokalavansert eller metastatisk UC etter som ikke anses som egnet for cisplatin og hvor tumor har et PD-L1-ekspresjon $\geq 5\%$ .
<b>ATC-nr:</b>	L01F F05
<b>Prosess</b>	
Tidspunkt for MT for legemiddelet	21-09-2017
Dokumentasjon bestilt av Legemiddelverket	30-04-2021
Fullstendig dokumentasjon mottatt hos Legemiddelverket	21-01-2022 (02-09-2021 ble dokumentasjon mottatt første gang, men den hadde noen mangler. Saksbehandlingen ble startet 10-12-2021)
Klinikere kontaktet for første gang	26-01-2022
LIS kontaktet for første gang av Legemiddelverket.	10-12-2021
Legemiddelverket bedt om ytterligere dokumentasjon	10-12-2021, 21-01-2022, 03-02-2022, 23-02-2022, 23-03-2022

Ytterligere dokumentasjon mottatt av Legemiddelverket	21-01-2022, 26-01-2022, 14-02-22, 02-03-2022, 31-05-2022
Rapport ferdigstilt:	14-09-2022
Saksbehandlingstid:	377 dager hvorav 134 dager i påvente av ytterligere opplysninger fra legemidelfirma. Dette innebærer en reel saksbehandlingstid hos legemiddelverket på 243 dager.
Saksutredere:	Ida Jonson Kristie van Lieshout
Kliniske eksperter:	Svein Inge Helle Gunnar Tafjord
<p>Kliniske eksperter har bidratt med avklaringer av sentrale forutsetninger i analysen (bl.a. sammenlignende behandling, pasientgrunnlag og overførbarhet av studiedata til norsk klinisk praksis). Legemiddelverket er ansvarlig for rapportens innhold. Kliniske eksperter har ikke vært involvert i noen konsensusprosess eller hatt noen «peer-review» funksjon ved utarbeidelse av rapporten.</p>	



## Ordliste

AE	Bivirkning («adverse event»)
APT	Absolutt prognosetap
AUC	«Area under curve» – doseberegningsmåte for cellegift
BSC	Beste støttende behandling («best supportive care»)
CR	Komplett respons
CUA	Kostnad-per-QALY analyse
DOR	Responsvarighet
ECOG	Eastern Cooperative Oncology Group
EMA	European Medicines Agency
GC	Gemcitabin + cisplatin
HR	Hasardratio
KI	Konfidensintervall
KM	Kaplan-Meier
MT	Markedsføringstillatelse
NE	Ikke estimerbart
OS	Totaloverlevelse
PD-1	Programmed cell death protein - 1
PD-L1	Programmed death-ligand 1
PFS	Progresjonsfri overlevelse
PR	Partiell respons

QALY	Kvalitetsjustert leveår
RHF	Regionale helseforetak

# 1 Bakgrunn

## 1.1 Problemstilling

Forenklet metodevurdering av legemiddelet Tecentriq (atezolizumab). Legemiddelverket har oppsummert effekt og sikkerhet ved bruk av atezolizumab (Tecentriq) som monoterapi til behandling av voksne med lokalavansert eller metastatisk urotelialt karsinom som ikke anses som egnet for cisplatin og hvor tumor har et PD-L1-uttrykk  $\geq 5\%$ , i henhold til bestilling ID2021\_034.

Atezolizumab er indisert som monoterapi til behandling av voksne med lokalavansert eller metastatisk urotelialt karsinom:

- etter tidligere platinaholdig kjemoterapi (del 1 av indikasjonen), eller
- hos pasienter som ikke anses som egnet for cisplatin og hvor tumor har et PD-L1-uttrykk  $\geq 5\%$  (del 2 av indikasjonen).

I 2016 ble det bestilt en metodevurdering for begge deler av indikasjonen. Statens legemiddelverk endte opp med å bare vurdere del 1 av indikasjonen på grunn av mangel på data. Del 1 av indikasjonen ble besluttet innført i 2018. Nye studiedata har blitt tilgjengelig siden da, og Bestillerforum RHF bestilte 26.04.2021 en hurtig metodevurdering ved Statens legemiddelverk for atezolizumab til behandling av lokalavansert eller metastatisk urotelialt karsinom hos pasienter som ikke anses som egnet for cisplatin og hvor tumor har et PD-L1-uttrykk  $\geq 5\%$  (ID2021\_034). Det er denne indikasjonen (del 2) metodevurderingen handler om.

Vurderingen tar utgangspunkt i dokumentasjon innsendt av Roche. Roche har sendt inn en kostnad-per-QALY analyse (CUA) for å belyse kostnadseffektiviteten av atezolizumab sammenlignet med kjemoterapi (gemcitabin og karboplatin). Underveis i metodevurderingsprosessen har Legemiddelverket, basert på innspill fra kliniske eksperter, foreslått til Bestillerforum RHF at bestillingen endres fra et C- til D-løp. Bestillerforum vurderte 20.06.2022 basert på innspill fra klinikere og tilbakemeldingen fra Statens legemiddelverk, at det vil være vanskelig å si noe om relativ effekt for den lille gruppen som er aktuell for metoden i norsk klinisk praksis.

## 1.2 Urotelialt karsinom

Urotelialt karsinom i blære og urinveier er den hyppigste urologiske kreftformen etter prostatakreft, samt den femte hyppigste kreftformen hos skandinaviske menn. Insidensen hos kvinner er lavere enn hos menn (insidens menn:kvinner er 3:1). I 2021 ble 1 871 personer rammet av kreft i urinblære, urinrør og urinleder i Norge, hvorav de aller fleste tilfellene var lokalisert til blæren (1). Sykdommen forekommer svært sjelden før 45-50 års alder, gjennomsnittsalder på diagnosetidspunkt er ifølge norske kliniske eksperter rundt 73 år. Majoriteten av pasientene har en svulsttype med gode muligheter for helbredelse, men disse pasientene er likevel utsatt for residivrisiko og må som regel kontrolleres på spesialistnivå livet ut (3). Om lag 10 % av pasientene har lokalavansert eller metastatisk sykdom på diagnosetidspunktet (1). Lokalavansert eller metastatisk urotelialt karsinom er en alvorlig tilstand med dårlig prognose. Hvis sykdommen oppdages i stadium IV (spredning til andre organer) er 5 års overlevelse 6,7 % for menn og 12,3 % for kvinner (2).

### **1.2.1 Pasientgrunnlag**

Pasientgruppen som er aktuell for denne metoden er svært liten. Det er vanskelig å gi gode estimater, da det ikke finnes egne registerdata for urotelialt karsinom, men basert på klinikerinnspill har Legemiddelverket estimert at om lag 10-15 pasienter kan være aktuelle for behandling med atezolizumab hvert år i Norge. Gjennomsnittsalderen for disse pasientene er også vesentlig høyere enn for hele pasientpopulasjonen med lokalavansert eller metastatisk urotelialt karsinom som ligger rundt 73 år. For den aktuelle pasientpopulasjonen estimerer kliniske eksperter gjennomsnittsalderen til å ligge nærmere 80 år. Dette er pasienter som ikke har andre behandlingsmuligheter tilgjengelig, som på grunn av en mildere bivirkningsprofil for immunterapi kan vurderes for atezolizumab selv om de er for syke til å kunne motta kjemoterapi.

Roche har fått mulighet til å innhente egne klinikerinnspill angående behovet for atezolizumab i førstelinje til behandling av pasientpopulasjonen som er beskrevet i indikasjonsordlyden. Roche har fått samme tilbakemelding fra sine kliniske eksperter som Legemiddelverket har fått av de kliniske ekspertene oppnevnt av RHFene. Dette med unntak av at deres kliniske eksperter mente at det ikke vil være aktuelt med atezolizumab for pasienter som er for syke for kjemoterapi, men at disse også ville være for syke for immunterapi. Deres kliniske ekspert kom frem til at det vil være 0-10 pasienter årlig som kan ha nytte av førstelinjebehandling med atezolizumab fremfor platinabasert kjemoterapi.

De kliniske ekspertene Legemiddelverket har kontaktet mente også at det teoretisk sett kunne være en liten gruppe med pasienter som er aktuelle for kjemoterapi, som allikevel kunne være kandidater for atezolizumab fremfor kjemoterapi i første linje. Dette gjelder pasienter i god allmenntilstand og uten aggressivt sykdomsforløp (f.eks. bare lymfeknutemetastaser), men denne gruppen ble anslått til å være svært liten til ikke-eksisterende, da metastatisk urotelialt karsinom er en svært aggressiv sykdom.

## **1.3 Alvorlighetsgrad og prognosetap**

Ettersom dette er en forenklet metodevurdering som har som formål å oppsummere relativ effekt, sikkerhet og kostnader av det aktuelle legemidlet, har Legemiddelverket ikke utført tentative beregninger av alvorlighetsgrad.

I tidligere metodevurderinger av legemidler til behandling av tilsvarende pasientpopulasjon som omtales i denne metodevurderingen, har Legemiddelverket beregnet et absolutt prognosetap (APT) på ca. 14 QALYs. Dette gjelder for hele populasjonen av pasienter med lokalavansert eller metastatisk urotelialt karsinom, der gjennomsnittlig alder ligger rundt 70 år. For pasientpopulasjonen som er aktuell for denne metodevurderingen, der gjennomsnittsalderen ligger rundt 80 år, vil APT være vesentlig lavere.

## 1.4 Behandling av lokalavansert eller metastatisk urotelialt karsinom hos pasienter som ikke anses som egnet for cisplatin og hvor tumor har et PD-L1 uttrykk $\geq 5\%$

### 1.4.1 Behandling med atezolizumab

- Indikasjon  
Atezolizumab har markedsførte indikasjoner for levercellekarsinom, trippel-negativ brystkreft, lungekreft og blærekreft etter kjemoterapi i tillegg til indikasjonen som er aktuell for denne metodevurderingen; som monoterapi til behandling av voksne med lokalavansert eller metastatisk urotelialt karsinom som ikke anses som egnet for cisplatin og hvor tumor har et PD-L1 uttrykk  $\geq 5\%$ .
- Virkningsmekanisme  
Atezolizumab er en type immunterapi som kalles sjekkpunkthemmere og er et humanisert, monoklonalt antistoff som er rettet mot overflateproteinet PD-L1. Atezolizumab binder seg til PD-L1 og blokkerer interaksjon med PD-1 på T-celler. Dermed stoppes hemmingen av T-cellene og antitumorrespons kan aktiveres.
- Dosering  
1200 mg hver tredje uke.  
Gis som intravenøs infusjon. Pasienten behandles inntil sykdomsprogresjon eller uakseptabel toksisitet.
- Bivirkninger  
Sikkerheten av atezolizumab som monoterapi er basert på samlede data fra 3 854 pasienter på tvers av flere tumortyper. De vanligste bivirkningene ( $> 10\%$ ) var fatigue (33,1 %), nedsatt appetitt (23,5 %), kvalme (21,8 %), pyreksi (19,7 %), utslett (19,7 %), hoste (19,3 %), diaré (19,3 %), dyspné (18,7 %), muskel- og skjelettsmerter (14,3 %), ryggsmertor (14,0 %), asteni (13,9 %), oppkast (13,6 %), kløe (13,5 %), artralgi (13,1 %), urinveisinfeksjon (12,4 %) og hodepine (10,9 %).

For utfyllende informasjon se fullstendig preparatomtale for Tecentriq (4).

### 1.4.2 Behandlingsretningslinjer/anbefalinger/norsk klinisk praksis

Det foreligger Nasjonalt handlingsprogram sist oppdatert i april 2021 med retningslinjer for diagnostikk, behandling og oppfølging av blære- og urotelkreft (3).

Metastatisk blærekreft er en kjemosensitiv sykdom, og cisplatin er den mest effektive kjemoterapien ved behandling av urotelialt karsinom. Cisplatin i kombinasjon med gemcitabin (GC) er standard behandling ved avansert sykdom hos pasienter som egner seg for cisplatin. Omtrent 50 % av pasientene er uaktuelle for cisplatin-basert kjemoterapi i førstelinje grunnet nedsatt nyrefunksjon, nedsatt allmenntilstand eller annen organsykdom som f.eks. hjertesvikt. Ved kontraindikasjoner mot cisplatin-basert kjemoterapi er kombinasjonen karboplatin / gemcitabin best dokumentert. Denne kombinasjonen har gitt en responsrate på 41 %. Kombinasjonsbehandling med avelumab som vedlikeholdsbehandling anbefales til

pasienter som ikke har progrediert på 1. linjebehandling etter 4-6 sykluser. For pasienter som ikke responderer på kjemoterapi gis immunterapi (atezolizumab, pembrolizumab eller nivolumab) i andre linje. Pasienter som er uegnet også for karboplatin har i dag få eller ingen behandlingsalternativer, dette er pasienter med nyresvikt, høy alder eller redusert allmenntilstand. Disse pasientene får i dag beste støttende behandling (BSC).

### **1.4.3 Plassering av atezolizumab i behandlingstilbudet**

I norsk klinisk praksis vil det ifølge kliniske eksperter kun være pasienter som ikke kan få noen form for kjemoterapi (hverken cisplatin eller karboplatin) som vil være aktuelle for atezolizumab i første linje. Pasientene som vil være aktuelle for atezolizumab i første linje vil dermed hovedsakelig være pasienter med alvorlig nyresvikt i kombinasjon med høy alder. Norske kliniske eksperter beskriver at lokalavansert eller metastatisk urotelialt karsinom er en aggressiv kreftform som krever rask sykdomskontroll, og at dette oppnås best med kjemoterapi. De ser det derfor hensiktsmessig å behandle med karboplatin i de tilfellene der pasienten er uegnet for cisplatin, med påfølgende vedlikeholdsbehandling med avelumab ved respons på kjemoterapi eller immunterapi i andre linje dersom pasienten ikke responderer på kjemoterapi.

Av pasientene som ikke er aktuelle for kjemoterapi anslår norske klinikere at om lag halvparten vil være i stand til å motta behandling med atezolizumab. Av disse igjen er det estimert at ca. 30 % har PD-L1 uttrykk i tumor  $\geq 5$  % og dermed er aktuelle for atezolizumab-behandling. Pasientene som vil være aktuelle for atezolizumab i første linje, er en pasientgruppe som i dag ikke har andre behandlinger tilgjengelig.

### **1.4.4 Komparator**

Basert på avsnittene over mener Legemiddelverket at relevant komparator for denne metodevurderingen er beste støttende behandling (BSC).

## 2 Innsendt klinisk dokumentasjon

Atezolizumab fikk markedsføringstillatelse (MT) i Europa 21. september 2017 som monoterapi til behandling av voksne pasienter med lokalavansert eller metastatisk urotelialt karsinom som ikke anses som egnet for cisplatin og i 2018 ble indikasjonen begrenset til pasienter med PD-L1-uttrykk  $\geq 5\%$  i tumor. Den enarmede fase II studien IMvigor210 (kohort 1, NCT02951767) lå til grunn for MT, med krav om data fra fase III studien IMvigor130 for å bekrefte effekt av atezolizumab monoterapi sammenlignet med karboplatin/gemcitabin. Resultatene fra IMvigor130-studien danner dokumentasjonsgrunnlaget for CUA-en til Roche.

### 2.1 Oversikt over relevante, innsendte studier

Følgende studier ble identifisert, og er relevante for metodevurderingen. IMvigor130-studien belyser effekt og sikkerhet av atezolizumab som monoterapi for pasienter med metastatisk urotelialt karsinom relativt til karboplatin/gemcitabin, se Tabell 1.

Tabell 1 Oversikt over relevante, innsendte studier.

Studie	IMvigor130 (NCT02807636)
Design	Fase III, multisenter, randomisert, delvis blindet, placebokontrollert
Populasjon	Voksne pasienter med lokalavansert eller metastatisk urotelialt karsinom, som ikke tidligere hadde mottatt systemisk behandling og som var aktuelle for platinabasert kjemoterapi, med en ECOG $\leq 2$ . (Totalt n=1213, aktuelle for denne metodevurderingen n=93)
Intervensjon (relevant for denne metodevurderingen)	Atezolizumab, 1200 mg (i.v.) på dag 1 i hver 3-ukers syklus («Group B» fra IMvigor130) (Totalt n=362, aktuelle for denne metodevurderingen n=50)
Sammenlikning/kontrollarmen	Placebo på dag 1 i hver 3-ukers syklus + karboplatin (AUC på 4,5 mg/ml i.v. på dag 1 i hver syklus) /gemcitabin (1000 mg/m <sup>2</sup> i.v. på dag 1 og 8 i hver syklus) («Group C» fra IMvigor130) (Totalt n=400, aktuelle for denne metodevurderingen n=43)
Primære utfallsmål	Progresjonsfri overlevelse (PFS) og totaloverlevelse (OS), samt andel pasienter med bivirkninger
Viktige sekundære utfallsmål	Responsrater, komplett respons (CR) og partiell respons (PR) Responsvarighet (DOR)

## 2.2 Oppsummering av klinisk effekt og sikkerhet

I innsendt klinisk dokumentasjon er effektdata hentet fra IMvigor130-studien. IMvigor130 inkluderte 1 213 pasienter fordelt på tre armer, hvorav to er aktuelle for denne metodevurderingen; atezolizumab monoterapi og placebo i kombinasjon med platinabasert kjemoterapi. Studien inkluderte også pasienter som var aktuelle for behandling med cisplatin og det var ikke krav om PD-L1 uttrykk i tumor ved inklusjon. Da indikasjonen i ettertid ble begrenset av EMA, til kun pasienter som er uaktuelle for behandling med cisplatin og som også har PD-L1 uttrykk i tumor  $\geq 5\%$ , endte antallet pasienter som er aktuelle for denne metodevurderingen på kun 50 pasienter i atezolizumab-armen og 43 pasienter i placebo pluss kjemoterapi-armen.

### Pasientpopulasjon fra IMvigor130

Subpopulasjonen som er relevant for denne metodevurderingen, pasienter som er uaktuelle for behandling med cisplatin og som også har PD-L1 uttrykk i tumor  $\geq 5\%$ , er liten med kun 50 pasienter i atezolizumab-armen og 43 pasienter i placebo pluss kjemoterapi-armen. Pasientkarakteristika er presentert i tabellen under.

Tabell 2 Baseline pasientkarakteristika i IMvigor130 for aktuell pasientpopulasjon (Roche innsendt dokumentasjon)

	Atezolizumab Monotherapy (N=50)	Placebo + Chemo (N=43)		Atezolizumab Monotherapy (N=50)	Placebo + Chemo (N=43)		Atezolizumab Monotherapy (N=50)	Placebo + Chemo (N=43)
Age (Years)			Prior adjuvant or neoadjuvant regimen			Hemoglobin		
Mean (SD)	69.2 (9.2)	68.5 (10.6)	Yes	4 (8.0%)	4 (9.3%)	< 100 g/L	8 (16.0%)	11 (25.6%)
Median	71	70	No	46 (92.0%)	39 (90.7%)	$\geq 100$ g/L	42 (84.0%)	32 (74.4%)
Age Group (Years)			Site of Primary Bladder Tumor			Baseline Alkaline Phosphatase		
<65	19 (38.0%)	10 (23.3%)	Bladder	33 (66.0%)	35 (81.4%)	< ULN	40 (80.0%)	28 (65.1%)
>=65 - <75	13 (26.0%)	21 (48.8%)	Renal Pelvis	10 (20.0%)	6 (14.0%)	$\geq$ ULN	10 (20.0%)	15 (34.9%)
>=75 - <85	17 (34.0%)	11 (25.6%)	Ureter	7 (14.0%)	2 (4.7%)	Baseline Albumin		
>=85	1 (2.0%)	1 (2.3%)	Histology			$\leq$ LLN	9 (18.0%)	11 (25.6%)
Age Group (Years)			TCC	47 (94.0%)	39 (90.7%)	> LLN	41 (82.0%)	32 (74.4%)
<65	19 (38.0%)	10 (23.3%)	Mixed histology	3 (6.0%)	4 (9.3%)	Disease status		
>=65	31 (62.0%)	33 (76.7%)	Primary Diagnosis			Locally Advanced	6 (12.0%)	7 (16.3%)
Sex			Staging			Metastatic	44 (88.0%)	36 (83.7%)
Male	39 (78.0%)	25 (58.1%)	TX	4 (8.0%)	2 (4.7%)	Site of metastasis		
Female	11 (22.0%)	18 (41.9%)	Tis	1 (2.0%)	2 (4.7%)	Lung	18 (36.0%)	11 (25.6%)
Race			T1	7 (14.0%)	4 (9.3%)	Mediastinum	1 (2.0%)	0
Asian	12 (24.0%)	4 (9.3%)	T2	6 (12.0%)	4 (9.3%)	Liver	12 (24.0%)	5 (11.6%)
Black or African American	0	1 (2.3%)	T2a	5 (10.0%)	7 (16.3%)	Bone	4 (8.0%)	4 (9.3%)
White	38 (76.0%)	38 (88.4%)	T2b	2 (4.0%)	4 (9.3%)	Visceral	26 (52.0%)	15 (34.9%)
Baseline Weight (kg)			T3	6 (12.0%)	8 (18.6%)	Non-Liver Visceral	21 (42.0%)	14 (32.6%)
Mean (SD)	68.41 (10.05)	69.38 (13.25)	T3a	6 (12.0%)	4 (9.3%)	Non-Bone Visceral	24 (48.0%)	13 (30.2%)
Median	67,9	65,6	T3b	3 (6.0%)	1 (2.3%)	Adrenal	1 (2.0%)	1 (2.3%)
Baseline ECOG Score			T4	3 (6.0%)	3 (7.0%)	Lymph Node Only Disease	10 (20.0%)	14 (32.6%)
0	18 (36.0%)	20 (46.5%)	T4a	6 (12.0%)	3 (7.0%)	Pelvis	7 (14.0%)	1 (2.3%)
1	24 (48.0%)	16 (37.2%)	T4b	1 (2.0%)	1 (2.3%)	Peritoneum	5 (10.0%)	1 (2.3%)
2	8 (16.0%)	7 (16.3%)	No. of Metastatic Sites at Enrollment			Soft Tissue	2 (4.0%)	4 (9.3%)
Investigator Choice of Chemotherapy			0	6 (12.0%)	7 (16.3%)	Spleen	0	1 (2.3%)
Carboplatin	39 (78.0%)	38 (88.4%)	1	17 (34.0%)	20 (46.5%)	Baseline Impaired Renal Function		
Cisplatin	11 (22.0%)	5 (11.6%)	2	17 (34.0%)	10 (23.3%)	Yes	13 (26.0%)	17 (39.5%)
Bajorin risk factor score/liver metastases			3	7 (14.0%)	5 (11.6%)	No	37 (74.0%)	26 (60.5%)
0	18 (36.0%)	23 (53.5%)	$\geq 4$	3 (6.0%)	1 (2.3%)	Prior Peripheral Neuropathy Grade $\geq 2$		
1	17 (34.0%)	14 (32.6%)	Tobacco Use History			Yes	1 (2.0%)	1 (2.3%)
2 or liver metastasis	15 (30.0%)	6 (14.0%)	Current	7 (14.0%)	9 (20.9%)	No	49 (98.0%)	42 (97.7%)
			Previous	30 (60.0%)	16 (37.2%)			
			Never	13 (26.0%)	18 (41.9%)			



Norske kliniske eksperter anser pasientkarakteristika for pasientene fra IMvigor130-studien som representative for pasienter i norsk klinisk praksis, med unntak av alder som var vesentlig lavere i studien enn hva som er forventet for den norske pasientpopulasjonen. I studien var gjennomsnittsalderen ca. 69 år, i norsk klinisk praksis er gjennomsnittlig alder ved diagnose 73 år, mens den for pasientpopulasjonen som er aktuell for førstelinjebehandling med atezolizumab vil ligge nærmere 80 år ifølge kliniske eksperter.

Ettersom indikasjonen for atezolizumab til behandling av lokalavansert eller metastatisk urotelialt karsinom ble begrenset av EMA først etter inklusjon i studien, er det noe skjevfordeling av ulike pasientkarakteristika mellom armene. De kliniske ekspertene som Legemiddelverket har konferert med beskriver at de viktigste prognostiske faktorene som er skjevfordelt mellom behandlingsarmene er visceral sykdom og levermetastaser, som begge gir dårligere prognose. Atezolizumab-armen har en høyere andel av pasienter med både visceral sykdom (52 % mot 35 % i kontrollarmen) og levermetastaser (24 % mot 12 % i kontrollarmen).

### **Effekt**

#### Progresjonsfri overlevelse (PFS):

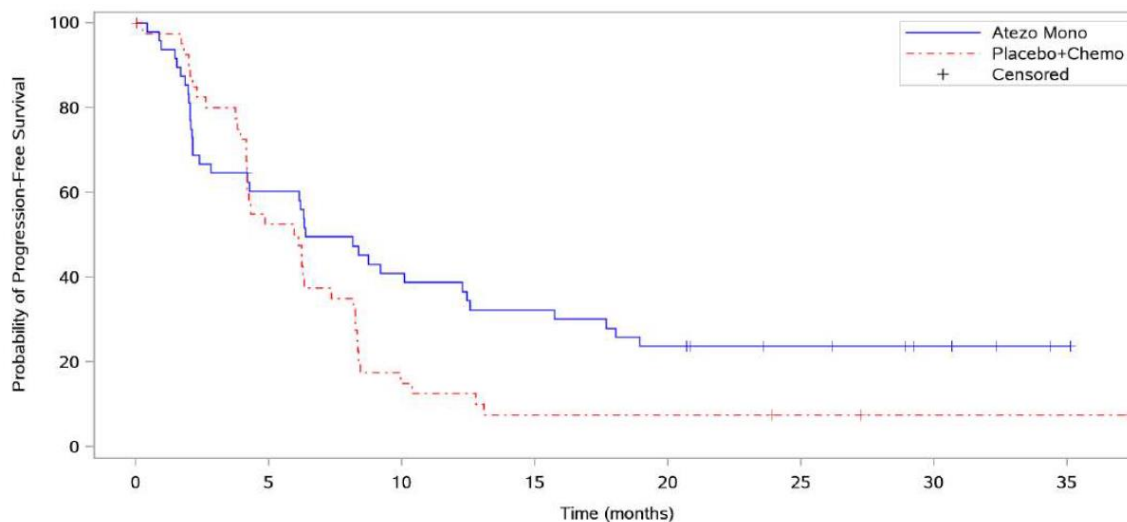
Ved datakutt 1, 31. mai 2019, hadde 70 % av pasientene i atezolizumab-armen og 86 % av pasientene i kjemoterapi-armen hatt en PFS-hendelse, etter en median oppfølgingstid på i overkant av 11 måneder. Median PFS var 6,37 måneder (95% KI: 4,21, 12,45) i atezolizumab-armen og 6,03 måneder (95% KI: 4,17, 7,36) i kjemoterapi-armen med en hasardratio (HR) på 0,63 (95% KI: 0,39, 1,01).

*Tabell 3 Progresjonsfri overlevelse, resultater fra IMvigor130 for cisplatin uaktuell, PD-L1 >=5% populasjonen (Roche, innsendt dokumentasjon)*

Datakutt mai 2019	<b>Kjemoterapi (n=43)</b>	<b>Atezolizumab (n=50)</b>
Hendelser, n (%)	37 (86)	35 (70)
Median PFS, mnd. (95% KI)	6.03 (4.17, 7.36)	6.37 (4.21, 12.45)
HR (stratifisert, 95% KI)	0.63 (0.39, 1.01)	

Kaplan-Meier (KM) kurver er vist i figuren under.

Figur 1 Kaplan-Meier kurver for PFS, resultater fra IMvigor130 for cisplatin uaktuell, PD-L1  $\geq$  5% populasjonen (Roche, innsendt dokumentasjon)



Patients at risk	0	5	10	15	20	25	30	35
Atezo Mono	50	28	19	15	11	7	4	1
Placebo+Chemo	43	21	6	3	3	2	1	1
Patients censored								
Atezo Mono	0	3	3	3	3	7	10	13
Placebo+Chemo	0	3	3	3	3	4	5	5

Clinical cut-off: 14JUN2020

### Totaloverlevelse (OS):

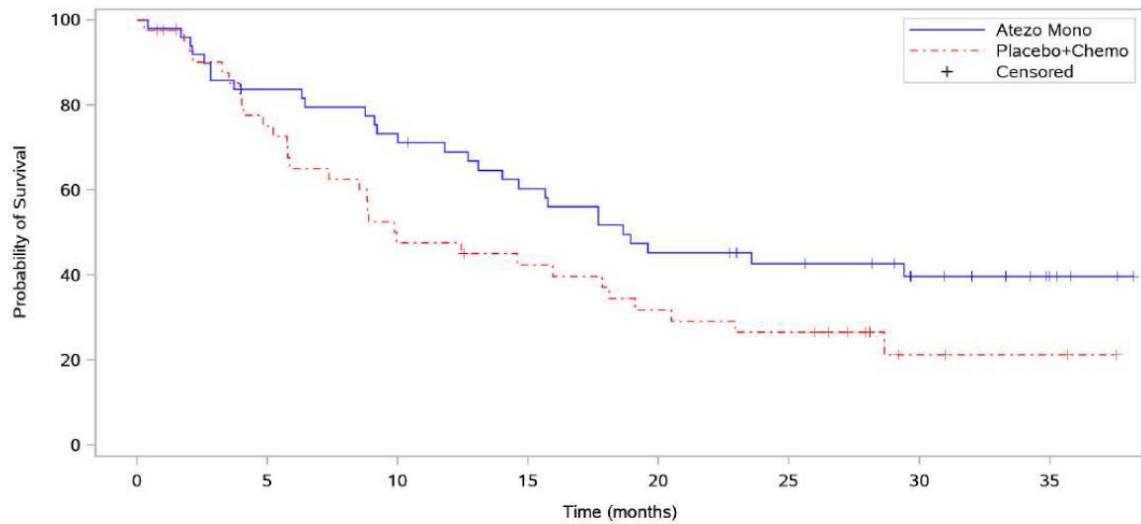
Ved datakutt 2, 14. juni 2020, var 56 % av hendelsene i atezolizumab-armen og 70 % av hendelsene i kjemoterapi-armen nådd, etter en median oppfølgingstid på om lag 13 måneder. Median overlevelse var 18,63 måneder (95% KI: 14,0, NE) i atezolizumab-armen og 9,95 måneder (95% KI: 7,36, 18,1) i kjemoterapi-armen med en hasardratio (HR) på 0,60 (95% KI: 0,36, 1,01).

Tabell 4 Totaloverlevelse, resultater fra IMvigor130 for cisplatin uaktuell, PD-L1  $\geq$  5% populasjonen (Roche, innsendt dokumentasjon)

Datakutt juni 2020	Kjemoterapi (n=43)	Atezolizumab (n=50)
Hendelser, n (%)	30 (69.8)	28 (56)
Median OS, mnd. (95% CI)	9.95 (7.36, 18.1)	18.63 (14.0, NE)
HR (stratifisert, 95% CI)	0.60 (0.36, 1.01)	

KM kurver er vist i figuren under.

Figur 2 Kaplan-Meier kurver for OS, resultater fra IMvigor130 for cisplatin uaktuell, PD-L1  $\geq$  5% populasjonen (Roche, innsendt dokumentasjon)



	0	5	10	15	20	25	30	35
Patients at risk								
Atezo Mono	50	40	34	28	21	17	11	4
Placebo+Chemo	43	30	19	16	12	10	3	2
Patients censored								
Atezo Mono	0	2	2	3	3	6	11	18
Placebo+Chemo	0	3	3	4	4	4	10	11

Clinical cut-off: 14JUN2020

### Sikkerhet/bivirkninger

I IMvigor130-studien ble bivirkninger rapportert hos i alt 96 % av pasientene i begge armene. Det var 4 % av pasientene som fikk atezolizumab og 22,4 % av pasientene som fikk karboplatin som avsluttet behandlingen som følge av bivirkninger. Andelen av pasienter som opplevde behandlingsrelaterte bivirkninger av grad 3 eller 4 var 20 % i atezolizumab-armen og 83,7 % i kjemoterapi-armen. Det er generelt få bivirkninger ved bruk av atezolizumab sammenlignet med cytotoxisk behandling, men det forventes å være vesentlig mindre bivirkninger forbundet med BSC.

Tabell 5 Behandlingsrelaterte bivirkninger av grad 3 og 4 med en insidens  $\geq 5\%$  i minst en av armene i IMvigor130 (Roche, innsendt dokumentasjon).

Grade 3-5 AEs	Treatment arm (%) n= 50	Comparator arm (%) n= 49
Anaemia	1 (2%)	19 (38.8%)
Asthenia	1 (2%)	3 (6.1%)
Fatigue	0 (0%)	4 (8.2%)
Leukopenia	0 (0%)	3 (6.1%)
Neutropenia	0 (0%)	16 (32.7%)
Neutrophil count decreased	0 (0%)	7 (14.3%)
Platelet count decreased	0 (0%)	12 (24.5%)
Thrombocytopenia	0 (0%)	10 (20.4%)
Urinary tract infection	0 (0%)	3 (6.1%)

### 2.2.1 Legemiddelverkets vurdering av innsendt klinisk dokumentasjon

#### Pasientpopulasjon

Kliniske eksperter har vurdert at det er pasienter som av ulike grunner ikke kan motta noen form for kjemoterapi, og ikke kun de som er uegnet for cisplatin, som vil kunne være aktuelle for atezolizumab i første linje. Dette er generelt en eldre og sykere pasientgruppe. Ett av kriteriene for inklusjon i IMvigor130-studien var at pasienten måtte anses som egnet til å motta platinabasert kjemoterapi (cisplatin eller karboplatin). Det vil si at selv om den aktuelle pasientpopulasjonen i norsk klinisk praksis er innenfor godkjent indikasjon, har man ikke data som kan si noe om effekten for disse pasientene, da disse pasientene ikke var inkludert i studien. En klinisk ekspert Legemiddelverket har konferert med har vurdert at resultatene fra studien likevel vil kunne være overførbare til den aktuelle pasientpopulasjonen. Pasientene som vil være aktuelle for atezolizumab i første linje vil kanskje ha mer alvorlig nyresvikt og en kombinasjon med høyere alder, men responsene vil trolig være i samme størrelsesorden.

#### Komparator

Fordi kliniske eksperter har vurdert at det hovedsakelig er pasienter som ikke kan motta kjemoterapi som er aktuelle for førstelinjebehandling med atezolizumab vil det være BSC og ikke karboplatin/gemcitabin som er relevant komparator for den aktuelle pasientpopulasjonen.

#### Effekt

Relevant pasientpopulasjon i studien er svært liten og selektert og det er ujevnheter i fordelingen av pasienter med ulike pasientkarakteristika mellom de to armene, hovedsakelig i disfavør av atezolizumab-armen, noe som gir stor usikkerhet i estimater for effekt basert på data fra denne studien.

Legemiddelverket har ikke vurdert relativ effekt av atezolizumab sammenlignet med BSC da det ikke foreligger data som muliggjør en slik sammenligning, men en klinisk ekspert Legemiddelverket har konferert med har vurdert at responsene sett i IMvigor130-studien trolig vil være i samme størrelsesorden for den aktuelle pasientpopulasjonen. Legemiddelverket vurderer overlevelsesgevinsten i forhold til ingen behandling som betydelig for en pasientgruppe med dårlig prognose og få eller ingen behandlingsmuligheter.

#### Sikkerhet

Legemiddelverket vurderer at behandling med atezolizumab vil ha mer bivirkninger enn BSC, men bivirkningene er ofte milde og det er generelt få bivirkninger ved bruk av atezolizumab sammenlignet med cytotoksisk behandling.

### 3 Oppsummering

Legemiddelverket har oppsummert effekt og sikkerhet ved bruk av atezolizumab i henhold til bestilling ID2021\_034 og godkjent preparatomtale.

Bestillerforum RHF vurderte 20.06.2022 basert på innspill fra klinikere og tilbakemeldingen fra Statens legemiddelverk, at det vil være vanskelig å si noe om relativ effekt for den lille gruppen som er aktuell for metoden i norsk klinisk praksis, og har endret oppdraget fra et C- til et D-løp.

Norske kliniske eksperter som Legemiddelverket har vært i kontakt med beskriver at lokalavansert eller metastatisk urotelialt karsinom er en aggressiv kreftform som krever rask sykdomskontroll, og at dette oppnås best med kjemoterapi. De ser det derfor hensiktsmessig å behandle med karboplatin i de tilfellene der pasienten er uegnet for cisplatin, med påfølgende vedlikeholdsbehandling med avelumab ved respons på kjemoterapi eller immunterapi i andre linje dersom pasienten ikke responderer på kjemoterapi. Det er dermed ikke aktuelt å gi atezolizumab i første linje for hovedandelen av pasientgruppen som er uegnet for cisplatin. Kliniske eksperter har vurdert at det kun er pasienter som av ulike grunner ikke kan motta noen form for kjemoterapi som vil kunne være aktuelle for atezolizumab i første linje. Dette er generelt en eldre og sykere pasientgruppe. Ett av kriteriene for inklusjon i IMvigor130-studien var at pasienten måtte anses som egnet til å motta platinabasert kjemoterapi (cisplatin eller karboplatin). Det vil si at selv om aktuell pasientpopulasjon i norsk klinisk praksis er innenfor godkjent indikasjon, har man ikke data som kan si noe om effekten for denne pasientpopulasjonen, da disse ikke var inkludert i studien. En klinisk ekspert Legemiddelverket har konferert med har imidlertid vurdert at resultatene fra studien vil kunne være overførbare til den aktuelle pasientpopulasjonen i norsk klinisk praksis. Samtidig vil komparator fra IMvigor130-studien (kjemoterapi) ikke være relevant for denne pasientgruppen, da dette er pasienter som ikke kan få annen behandling og komparator blir da beste støttende behandling (BSC). Det foreligger dermed ikke data som gjør det mulig å si noe om relativ effekt for den gruppen pasienter som er aktuell for metoden i norsk klinisk praksis.

Roche har fått mulighet til å innhente egne klinikerinnspill angående behovet for atezolizumab i førstelinje til behandling av pasientpopulasjonen som er beskrevet i indikasjonsordlyden. Roche har fått samme tilbakemelding fra sine kliniske eksperter som Legemiddelverket. Dette med unntak av at deres kliniske eksperter mente at det ikke vil være aktuelt med atezolizumab for pasienter som er for syke for kjemoterapi, men at disse også ville være for syke for immunterapi. Roche sine kliniske eksperter kom frem til at det ville være 0-10 pasienter årlig som kan ha nytte av førstelinjebehandling med atezolizumab for lokalavansert eller metastatisk urotelialt karsinom.

#### Legemiddelverket har oppsummert effekt

Dokumentasjon for sikkerhet og effekt av atezolizumab er fra studien IMvigor130. IMvigor130 er en fase III, multisenter, randomisert, delvis blindet, placebokontrollert studie med tre armer, og inkluderte 1 213 pasienter med lokalavansert eller metastatisk urotelialt karsinom. Indikasjonen ble i ettertid begrenset av EMA, til kun å gjelde pasienter som ikke anses som egnet for behandling med cisplatin og som også har PD-L1 uttrykk i tumor  $\geq 5\%$ . I de to armene som er aktuelle for denne metodevurderingen endte pasientantallet da på kun 50 pasienter i atezolizumab-armen og 43 pasienter i placebo pluss kjemoterapi-armen. Relevant pasientpopulasjon i studien er dermed svært liten og selektert og det er store ujevnheter i fordelingen av pasienter med ulike pasientkarakteristika mellom de to armene, noe som gir stor usikkerhet i estimater for effekt basert på data fra denne studien.

For cisplatin uaktuelle pasienter med PD-L1  $\geq 5\%$  var median progresjonsfri overlevelse 6,37 måneder i atezolizumab-armen og 6,03 måneder i kjemoterapi-armen. Median totaloverlevelse i IMvigor130-studien var 18,63 måneder i atezolizumab-armen og 9,95 måneder i kjemoterapi-armen, mens av handlingsprogrammet fremkommer det at for pasienter som ikke kan motta kjemoterapi ligger median overlevelse mellom 3 og 6 måneder (3). Selv om pasientene som er aktuelle for behandling med atezolizumab i norsk klinisk praksis ikke er representert i IMvigor130-studien, har en klinisk ekspert vurdert resultatene fra studien som overførbare til den aktuelle pasientpopulasjonen. Legemiddelverket vurderer overlevelsesgevinsten i forhold til ingen behandling som betydelig for en pasientgruppe med dårlig prognose og få eller ingen behandlingsmuligheter.

#### Legemiddelverket har oppsummert sikkerhet

Legemiddelverket vurderer at behandling med atezolizumab vil ha mer bivirkninger enn BSC, men bivirkningene er ofte milde og det er generelt få bivirkninger ved bruk av atezolizumab sammenlignet med cytotoksisk behandling.

#### Pasientgrunnlag

Pasientgruppen som er aktuell for denne metoden er svært liten (maksimalt 10-15 pasienter i året). Dette er eldre pasienter (med en gjennomsnittsalder nærmere 80 år) som ikke har andre behandlingsmuligheter tilgjengelig, og som på grunn av en mildere bivirkningsprofil for immunterapi kan vurderes for atezolizumab selv om de er for syke til å kunne motta kjemoterapi. Budsjettkonsekvensene ved innføring forventes å være lave.

Statens legemiddelverk, 14-09-2022

Elisabeth Bryn  
enhetsleder

Ida Jonson  
Kristie van Lieshout

## Referanser

1. Krefregisteret. Blærekreft [nettdokument]. Available from: <https://www.krefregisteret.no/Temasider/kreftformer/blarekreft/>.
2. Helsenorge. Blærekreft [nettdokument]. Available from: <https://www.helsenorge.no/sykdom/kreft/blarekreft>.
3. Helsedirektoratet. Nasjonalt handlingsprogram med retningslinjer for diagnostikk, behandling og oppfølging av blære- og urotelkreft. Oslo; 2018 (oppdatert 2021).
4. Statens Legemiddelverk. Preparatomtale - Tecentriq.