

Til: Helse Nord RHF Fagdirektør Geir Tollåli
Helse Vest RHF Fagdirektør Baard-Christian Schem
Helse Sør-Øst RHF Fagdirektør Jan Christian Frich
Helse Midt-Norge RHF Fagdirektør Henrik Sandbu
Kopi: Fagdirektørsekretariatet v/ Hanne Husom Haukland, Helse Nord RHF

Fra: Sykehusinnkjøp HF, divisjon legemidler (LIS)

Dato: 26. november 2020

Unntatt offentligheten, ihht. forvaltningsloven § 13, 1. ledd

ID2019_010 Revurdering av avelumab (Bavencio) til andrelinjebehandling av avansert merkelcellekarsinom

Bakgrunn

Avelumab til andrelinjebehandling av metastatisk merkelcellekarsinom ble metodevurdert av Legemiddelverket i sak ID2017_057. Legemiddelverket fant at innsendt dokumentasjon ikke var tilstrekkelig robust til å på en pålitelig måte vise den relative effekten mellom avelumab og de relevante komparatorene. Avelumab ble besluttet ikke innført i Beslutningsforum sitt møte 27.08.2018 (Sak 90-2018).

Merck foreslo en revurdering 16.01.2019. Bestillerforum besluttet 25.02.2019 ikke å bestille ny metodevurdering (sak 22-19) før det ble gitt en betydelig prisrabatt som ville gjøre det formålstjenlig å gjøre en ny metodevurdering.

Etter at Merck tilbød en større rabatt, ble ny metodevurdering bestilt (sak 217-19). Legemiddelverket har nå ferdigstilt en revurdering etter også å ha mottatt etterspurt tilleggsdokumentasjon. Vi viser til metodevurdering av 23.11.2020.

Metodevurdering og «eksplorativ IKER»

Effektdokumentasjonen er bygget på en åpen, enarmet studie med avelumab. For komparatorarmen (kjemoterapi) er det brukt data fra den europeiske armen av en observasjonsstudie (Obs001), samt støttedokumentasjon fra en annen observasjonsstudie (Iyer et al.). Den innsendte indirekte sammenligningen (MAIC) er mindre robust enn Legemiddelverket foretrekker for slike sammenligninger, og estimatene for behandlingseffekt av avelumab sammenlignet med kjemoterapi er ikke troverdige. Spesielt gjelder dette den lave overlevelseshraten i komparatorarmen i sammenligningen, som Legemiddelverket mener ikke stemmer med forventet overlevelse for stadium IV MCC. Det virker usannsynlig at ingen pasienter i kjemoterapiarmen er i live etter ett år.

Legemiddelverket mener likevel det utvilsomt er en betydelig mereffekt av avelumab sammenlignet med kjemoterapi. Selv om relativ effekt mot kjemoterapi ikke kan etableres med de studie- og registerdata som er tilgjengelige, er effekten av avelumab godt nok dokumentert til å utforske ulike kostnadseffektivitetsscenarioer.



Legemiddelverket har, i tråd med prioriteringsmeldingen, akseptert svak effektdokumentasjon i dette tilfellet som gjelder en liten pasientpopulasjon. Prioriteringsmeldingen er tydelig på at svak effektdokumentasjon kan redusere betalingsvilligheten ved innføring av nye metoder. Legemiddelverket har kun beregnet en «eksplorativ» kostnadseffektivitet, og belyst usikkerheten ytterligere ved hjelp av scenarioanalyser. Scenarioanalysene utforsker bla. hvilken effekt en 5%, 10% eller 15% femårsoverlevelse i kjemoterapiarmen vil ha å si for kostnadseffektiviteten.

Sykehusinnkjøp vurderer at det er betydelig større usikkerhet ved denne saken sammenliknet med andre saker, men at den eksplorative analysen er et virkemiddel for bedre kunne fatte beslutninger under stor usikkerhet.

Pristilbud

Merck og Pfizer har tilbudt følgende pris for avelumab 04.05.2020, bekreftet 10.11.2020:

Varenummer	Pakning	Maks-AUP	LIS-AUP inkl. mva.
477913	Bavencio inf kons 20 mg/ml – 10 ml	11 541,00	

Dette tilsvarer en månedskostnad per pasient på [redacted] og årskostnad per pasient på [redacted] med tilbudt LIS-AUP. Kostnaden er beregnet med dosering i henhold til SPC, dvs. avelumab 800 mg hver 2. uke. Årskostnaden som er beregnet av Legemiddelverket er lavere. Det skyldes at de legger til grunn «time on treatment» fra studiedata for beregning av behandlingsslengde.

Kostnadseffektivitet

Legemiddelverket har først gjort en eksplorativ analyse av innsendt dokumentasjon mht. kostnadseffektivitet og budsjettvirkninger for avelumab med maks AUP og med gjeldende tilbudspris. Legemiddelverket har beregnet at avansert merkelcellekarinom gir et absolutt prognosetap på mellom 8 og 13 QALYs, avhengig av hvilke studieresultater for komparator og hvilken alder ved diagnosetidspunktet som legges til grunn. God effekt av kjemoterapi og høy gjennomsnittsalder gir lav APT (lavt prognosetap). Dårlig effekt av kjemoterapi eller lavere gjennomsnittsalder gir høy APT (høyt prognosetap). I den eksplorative analysen, med dårlig effekt av komparator, vil APT ligge mellom 9,5 og 13 QALYs avhengig av gjennomsnittsalder ved behandlingsstart.

Pris	Merkostnad per vunnet kvalitetsjusterte leveår (QALY)
Maks AUP uten mva.	632 519
Basert på tilbud av 04.04.2020 og LIS-priser for komparator	

I Legemiddelverkets eksplorative analyse er merkostnaden [redacted] per vunnet kvalitetsjusterte leveår (QALY), basert på LIS-AUP. Til grunn for denne beregningen ligger en lite troverdig kjemoterapiarm der overlevelsen er dårligere enn det som forventes. Den beregnede eksplorative IKER er mao. lavere enn det man ville fått med en komparatorarm med forventet effekt.

I denne metodevurderingen mener Legemiddelverket det er relevant å legge vekt på scenarioanalysene, som illustrerer hvor store endringer i forutsetningene som skjønnsmessig kan legges til grunn før avelumab ikke lenger kan anses som kostnadseffektiv i forhold til kjemoterapi som andrelinje behandling av metastatisk MCC. Legemiddelverket anser scenarioanalysene som like sannsynlige som den eksplorative analysen. I Scenario 2 og 3 (hhv 10% og 15% femårs overlevelse i komparatorarmen) er avelumab [redacted]



Scenario 1 belyser hvordan IKER endres dersom komparatorarmen har 5% femårsoverlevelse. Dette scenarioet gir en IKER på [redacted] Dersom dette skulle være et kostnadseffektivt estimat, [redacted] I scenario 1 har imidlertid komparatorarmen bedre effekt/prognose enn i den eksplorative analysen, og APT vil trekkes mot et lavere nivå med tilhørende lavere betalingsvillighet.

Budsjettkonsekvenser

Legemiddelverket har beregnet at å behandle den aktuelle pasientpopulasjonen med avelumab vil ha en total årlig budsjettkonsekvens på [redacted] i det femte budsjettåret (LIS-AUP inkl. mva).

Betydning for fremtidig anskaffelse

Dersom avelumab blir besluttet tatt i bruk i Beslutningsforum 14.12.2020, vil legemidlet kunne være tilgjengelig for forskrivning som andrelinjebehandling hos voksne med merkelcellekarsinom 15. januar 2021. Avelumab omfattes av PD-1/PD-L1 anbudet med estimert oppstart 1.2.2021. Det er ikke konkurranse innenfor området merkelcellekarsinom.

Informasjon om refusjon av avelumab (Bavencio) i andre land

I Sverige anbefalte NT-rådet 23.08.2018 å ta i bruk Bavencio til behandling av voksne pasienter med merkelcellekarsinom. «Mot bakgrund av att tillståndets svårighetsgrad är mycket hög, behandlingens effekt bedöms som måttlig och det avtalade priset acceptabelt, bedömer NT-rådet behandlingen som kostnadseffektiv».

[https://janusinfo.se/download/18.1dfa69ad1630328ad7c38cee/1535626546178/Avelumab-\(Bavencio\)-180323-1.pdf](https://janusinfo.se/download/18.1dfa69ad1630328ad7c38cee/1535626546178/Avelumab-(Bavencio)-180323-1.pdf)

I Danmark har Medicinrådet 21.10.2020 anbefalt at avelumab *ikke* skal benyttes til pasienter med metastatisk merkelcellekarsinom. «Vi anbefaler ikke avelumab, fordi effekten af avelumab ikke kan kategoriseres. Det betyder, at det på baggrund af det foreliggende datagrundlag ikke kan konkluderes, om effekt og sikkerhed af avelumab er bedre end komparators. Der er dog ikke noget, som tyder på, at effekt og sikkerhed af avelumab er dårligere end komparators. Meromkostningerne ved avelumab er betydelige set i lyset af usikkerhederne forbundet med lægemidlets værdi for patienterne.» <https://medicinraadet.dk/anbefalinger-og-vejledninger/lægemedler-og-indikationsudvidelser/a-d/avelumab-bavencio-metastatisk-merkelcellekarcinom-mmcc>

I England ble avelumab tilgjengelig 11.04.2018 gjennom NHS som andrelinjebehandling (etter kjemoterapi). «Avelumab is recommended as a second-line treatment after chemotherapy because it is within the range NICE normally considers acceptable for end-of-life treatments».

<https://www.nice.org.uk/guidance/ta517/chapter/1-Recommendations>

Oppsummering

Metodevurderingen av avelumab ved andrelinjebehandling av metastatisk merkelcellekarsinom er beheftet med større usikkerhet enn vanlig, og Legemiddelverket har valgt å presentere en «eksplorativ IKER» til tross for metodiske svakheter i innlevert analyse som vanligvis ikke godtas. Usikkerheten knyttet til pasientkarakteristika i komparatorarm og effekt av dagens behandling i komparatorarm gjør at det er usikkerhet knyttet til både relativ effekt, IKER og alvorlighetsgrad.

Hvorvidt en regner at avelumab er kostnadseffektivt eller ikke ved andrelinjebehandling av metastatisk merkelcellekarsinom, blir en vurdering av hva som er betalingsvilligheten under stor usikkerhet. Det må forventes stor usikkerhet ved sjeldne sykdommer, og det kan neppe forventes bedre data for avelumab ved merkelcellekarsinom enn det som foreligger p.t. Legemiddelverket



påpeker at avelumab utvilsomt har god effekt, men den relative effekten vs. komparator er ikke kjent og estimatet er beheftet med usikkerhet. Dette er knyttet til lite effektdata for kjemoterapi (komparator). Denne usikkerheten kan neppe reduseres ved innsamling av ytterligere data for avelumab.

Legemiddelverket har i sin eksplorative analyse estimert merkostnaden per kvalitetsjusterte leveår til [redacted] med en ikke troverdig komparatoreffekt, og kostnadseffektiviteten er estimert til [redacted] i scenario 1 som er antatt like sannsynlig. Med «normal usikkerhet» samsvarer det siste estimatet med en betalingsvillighet man vanligvis har [redacted] i scenario 1 har imidlertid komparatorarmen bedre effekt/prognose, og APT blir i dette scenarioet lavere og med tilhørende lavere betalingsvillighet. I foreliggende analyser er usikkerheten dessuten betydelig rundt flere sentrale parametere. Med redusert betalingsvillighet som følge av svært stor usikkerhet i analysen, [redacted] En eventuell beslutning om å innføre avelumab (Bavencio) i spesialisthelsetjenesten vil kunne bli gjeldende fra 15.01.2021.

Asbjørn Mack
Fagsjef

Christina Kvalheim
Fagrådgiver

Prosess		
Mottatt underlag til forhandlingen fra Legemiddelverket	10.11.2020	
Henvendelse til leverandør om prisopplysninger	n.a.	
Fullstendige prisopplysninger fra leverandør mottatt	04.05.2020/10.11.2020	
Prisnotat ferdigstilt	26.11.2020	
Saksbehandlingstid	16 dager hvorav 0 dager i påvente av ytterligere prisopplysninger fra legemiddelfirma. Dette innebærer en reell saksbehandlingstid hos Sykehusinnkjøp på 16 dager.	