

Til: Bestillerforum RHF/Beslutningsforum

ID_nr: ID2017_057 «avelumab (Bavencio) – til behandling av metastatisk merkelcellekarsinom.»

3-siders sammendrag

Metode

Hurtig metodevurdering av legemiddelet Bavencio (avelumab). Legemiddelverket har vurdert klinisk effekt, sikkerhet og kostnadseffektivitet ved bruk av avelumab i henhold til bestilling ID2017_057 avelumab til behandling av metastatisk merkelcellekarsinom og godkjent preparatomtale. Bavencio er indisert som monoterapi til behandling av voksne pasienter med metastatisk merkelcellekarsinom (MCC).

Vurderingen tar utgangspunkt i dokumentasjon innsendt av produsenten.

Pasientgrunnlag i Norge

På europeisk basis er insidensrate mellom 0,2-0,4 tilfeller per 100.000 innbyggere. Medianalder ved diagnosetidspunkt er rundt 75 år. Kun 5-12 % av pasientene presenterer metastatisk sykdom ved diagnosetidspunkt. 40% av pasientene vil utvikle mMCC i løpet av kort tid etter diagnose (1-3 år). Årlig antar Legemiddelverket at mellom 5-9 pasienter kan være aktuelle for behandling med avelumab.

Alvorlighet og prognosetap

Legemiddelverket vurderer at mMCC er alvorlig.

Alvorlighetsgraden kan påvirke om kostnadene vurderes å stå i rimelig forhold til nytten av behandlingen. Legemiddelverket har grovt beregnet at den aktuelle populasjonen med mMCC behandlet med kjemoterapi har et absolutt prognosetap (APT) på ca. 8 QALY.

Behandling i norsk klinisk praksis

Det finnes ikke nasjonale retningslinjer for behandling av MCC. Etter tilbakemelding fra klinikere er behandlingsforløpet for pasienter med mMCC som følger:

Tabell 1 Behandlingsalgoritme mMCC

Behandlingslinje	Behandling
1. linje, første valg	Cisplatin og etoposid (75 % av pasientene)
1. linje, andre valg	Karboplatin og etoposid (25 % av pasientene)
2. linje	Syklofosamid, epirubicin og vinkristin
3. linje	Topotecan

Effektdokumentasjon i henhold til norsk klinisk praksis

Innsendt dokumentasjon for å vise klinisk effekt er basert på en enarmet studie (JAVELIN Merkel 200, studie EMR100070-003 (1)) samt en observasjonsstudie (Studie 100070-Obs001 (2, 3)). Legemiddelverket etterspurte et systematisk litteratursøk og en analyse hvor statistiske metoder som MAIC eller STC var benyttet for å vise relativ effekt sammenlignet med relevant komparator. Dette ble etterspurt fordi den innsendte dokumentasjonen ikke dokumenterte den relevante relative effekten på en tilstrekkelig pålitelig måte.

Etter et arbeidsmøte mellom Merck og Legemiddelverket ble det imidlertid avklart at etterspurt dokumentasjon ikke kunne fremskaffes.

Med utgangspunkt i at ytterligere dokumentasjon ikke kunne skaffes, vurderte Legemiddelverket den tilgjengelige dokumentasjonen for den relative effekten, til tross for at denne var mangelfull. Innsendt dokumentasjon er basert på en enarmet fase II studie, og det er gjort en naiv sammenligning med data hentet fra en ikke-robust observasjonsstudie. I tillegg, er data (f.eks. helserelaterte livskvalitetsdata, QoL data) for pasientrapporterte utfallsmål fra open label, enarmede studier ansett som usikre. Legemiddelverket mener derfor at innsendt dokumentasjon ikke er tilstrekkelig robust nok til å på en pålitelig måte vise den relative effekten mellom avelumab og de relevante komparatorene.

I EMAs vurdering konkluderes det blant annet med at avelumab ser ut til å være like bra som, om ikke bedre enn, kjemoterapi i andrelinje behandling, men Legemiddelverket har ikke hatt den nødvendige dokumentasjonen til å vurdere størrelsen på effektforskjell mellom avelumab og kjemoterapi.

Sikkerhet

Avelumab er oftest assosiert med immunrelaterte bivirkninger. De fleste av disse, inkludert alvorlige reaksjoner, ble reversert etter at egnet medisinsk behandling ble initiert eller etter seponering av avelumab.

Sikkerheten av avelumab er evaluert hos 1738 pasienter med solide tumorer, inkludert metastatisk merkelcellekarsinom. I denne pasientpopulasjonen var de vanligste bivirkningene fatigue (32,4 %), kvalme (25,1 %), diaré (18,9 %), nedsatt appetitt (18,4 %), forstoppelse (18,4 %), infusjonsrelaterte reaksjoner (17,1 %), vekttap (16,6 %) og oppkast (16,2 %). De vanligste grad ≥ 3 bivirkningene var anemi (6,0 %), dyspné (3,9 %) og abdominalsmerter (3,0 %). Alvorlige bivirkninger var immunrelaterte bivirkninger og infusjonsrelaterte reaksjoner (4).

Legemiddelverket anser innsendt dokumentasjon som tilstrekkelig for å dokumentere sikkerhetsprofilen til avelumab men ikke god nok til å dokumentere den relative effekten av avelumab mot relevante komparatorer (cisplatin eller karboplatin i kombinasjon med etopsid)

Kostnadseffektivitet

Legemiddelverket har vurdert innsendt analyse, og forutsetninger for denne. Legemiddelverket mener at Merck ikke har levert pålitelig data til å estimere en relativ effekt av avelumab sammenlignet med kjemoterapi for PFS eller OS. Legemiddelverket mener derfor at analysen kan ikke brukes, og har ikke sett nærmere på den helseøkonomiske modellen.

Budsjettkonsekvenser

Legemiddelverket antar at budsjettvirkningen for sykehusene ved å ta i bruk avelumab ved behandling av mMCC vil være om lag 8 millioner NOK per år i år fem basert på maks AUP (inkl. mva.) og omlag 1 millionen dersom man tar hensyn til LIS priser på kjemoterapi.

Budsjettberegningene er usikre og forenklete.

Budsjettvirkninger for legemiddelbruk og ett års behandling per pasient vil være 1,2 millioner (maks AUP inkl. mva.)

Legemiddelverkets vurdering

Legemiddelverket har ikke mottatt dokumentasjon av tilstrekkelig god kvalitet som dokumenterer den relative effekten mellom avelumab og komparatorene. Legemiddelverket kan derfor ikke vise et pålitelig estimat av avelumabs kostnadseffektivitet sammenlignet med relevant komparator

MMCC er en alvorlig sykdom med få behandlingsoalternativer etter kjemoterapi.

En oppsummering av legemiddelkostnadene vises i tabellene under.

Legemiddelkostnadene (maks AUP eks mva) for ett års behandling for en pasient er som følger:

	Legemiddelkostnader ved behandling av en pasient i ett år
Bavencio (avelumab)	1 277 227
Kjemoterapi (75% cisplatin, 25% karboplatin)	86 248

Legemiddelkostnadene (LIS pris eks mva) for ett års behandling for en pasient er som følger:

	Legemiddelkostnader ved behandling av en pasient i ett år
Bavencio (avelumab)	1 277 227
Kjemoterapi (75% cisplatin, 25% karboplatin)	■

Budsjettvirkninger for avelumab i år fem er om lag 8 millioner NOK (basert på maks AUP inkl mva.) og ■ millioner NOK (basert på LIS pris inkl. mva.), med utgangspunkt i at det er aktuelt å behandle 5 -9 pasienter årlig.

Grunnet dårlig dokumentasjon for å vise den relative effekten har Legemiddelverket ikke mulighet til å beregne kostnadseffektivitet.

Ny LIS-pris for avelumab (Bavencio):

Sykehusinnkjøp HF, divisjon legemidler (LIS) har mottatt et pristilbud fra Merck/Pfizer 29.06.2018. Tilbudet består av følgende:

Produkt	Varenr.	LIS-AUP	LIS-AUP - mva
Bavencio	477913	██████████	██████████

Det nye LIS-tilbudet tilsvarer ca. ██████ rabatt på maks AIP-nivå. Den nye prisen påvirker kun kostnadssiden. I tabellen under (Tabell 1) vises det årlige legemiddelkostnader med oppdaterte LIS priser for en pasient basert på at en gjennomsnittlig pasient er behandlet i 52 uker, dvs. 26 infusjoner (annen hver uke i ett år) med Bavencio (avelumab) og 17 infusjoner (hver tredje uke i ett år) med kjemoterapi.

Tabell 1: Legemiddelkostnader (NOK) ved behandling av én pasient i ett år. LIS pris inkl. mva på legemiddelpriser og uten diskontering.

	Legemiddelkostnader ved behandling av en pasient i ett år
Bavencio (avelumab)	██████████
Kjemoterapi (75% cisplatin, 25% karboplatin)	██████████

Oppdaterte budsjettkonsekvenser

Oppdaterte budsjettkonsekvenser i mill. kr., LIS AUP inkl. mva. vises i tabellene under (kun legemiddelkostnader i tabell 2, legemiddelkostnader og infusjonskostnader i tabell 3). Budsjettberegningene er usikre og forenklete.

Tabell 2: Legemiddelkostnader (NOK) ved aktuell indikasjon. LIS priser inkl. mva på legemiddelpriser og uten diskontering.

	År 1	År 2	År 3	År 4	År 5
Bavencio (avelumab) anbefalt tatt i bruk					
Bavencio	████████	████████	████████	████████	████████
Kjemoterapi (75% cisplatin, 25% karboplatin)	████████	████████	████████	████████	████████
Budsjettvirkning av anbefaling Bavencio tas i bruk	████████	████████	████████	████████	████████
Bavencio (avelumab) ikke anbefalt tatt i bruk					
Bavencio	████████	████████	████████	████████	████████
Kjemoterapi (75% cisplatin, 25% karboplatin)	████████	████████	████████	████████	████████
Budsjettvirkning av anbefaling Bavencio ikke tas i bruk	████████	████████	████████	████████	████████
Totale legemiddel budsjettvirkninger dersom Bavencio tas i bruk	████████	████████	████████	████████	████████

Tabell 3: Legemiddelkostnader og infusjonskostnader (NOK) ved aktuell indikasjon. LIS priser inkl. mva på legemiddelpriser og uten diskontering.

	År 1	År 2	År 3	År 4	År 5
Bavencio (avelumab) anbefalt tatt i bruk					
Bavencio	████████	████████	████████	████████	████████
Kjemoterapi (75% cisplatin, 25% karboplatin)	████████	████████	████████	████████	████████
Budsjettvirkning av anbefaling Bavencio tas i bruk	████████	████████	████████	████████	████████
Bavencio (avelumab) ikke anbefalt tatt i bruk					
Bavencio	████████	████████	████████	████████	████████
Kjemoterapi (75% cisplatin, 25% karboplatin)	████████	████████	████████	████████	████████
Budsjettvirkning av anbefaling Bavencio ikke tas i bruk	████████	████████	████████	████████	████████
Totale behandlings budsjettvirkninger dersom Bavencio tas i bruk	████████	████████	████████	████████	████████

Statens legemiddelverk, 05.07.2018

Camilla Hjelm (e.f.)

Lagleder

Mathyn Vervaart
Pilar Martin Vivaldi

Saksutredere