

# Hurtig metodevurdering for legemidler finansiert i spesialisthelsetjeneste

Avelumab til behandling av  
metastatisk  
merkelcellekarsinom.

Vurdering av innsendt  
dokumentasjon

16-05-2018

Statens legemiddelverk

## FORORD

---

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

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

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

Legemiddelverket vurderer relativ effekt og merkostnad i forhold til relevant komparator. Legemiddelverket vurderer ikke den nytte risiko balanse som allerede er utredet under markedsføringstillatelse prosedyre. Informasjon om dette kan finnes hos EMA.

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

Alle våre vurderinger publiseres og rapportene er tilgjengelig for allmennheten ([www.legemiddelverket.no](http://www.legemiddelverket.no)).

## 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 komparatorer. 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  $\geq 3$  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 10 millioner 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 komparatorerne. Legemiddelverket kan derfor ikke vise et pålitelig estimat av avelumabs kostnadseffektivitet sammenlignet med relevant komparator

MMCC er en alvorlig sykdom med få behandlingalternativer 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.

## INNHALDSFORTEGNELSE

---

FORORD.....	2
3-SIDERS SAMMENDRAG .....	3
INNHALDSFORTEGNELSE .....	6
LOGG .....	7
ORDLISTE .....	8
<b>1 BAKGRUNN.....</b>	<b>9</b>
1.1 PROBLEMSTILLING.....	9
1.2 MERKELCELLEKARSINOM .....	9
1.3 ALVORLIGHETSGRAD OG PROGNOSETAP.....	10
1.4 BEHANDLING AV MMCC (METASTATISK MCC.).....	11
1.4.1 <i>Behandling med avelumab</i> .....	11
1.4.2 <i>Behandlingsretningslinjer/anbefalinger/norsk klinisk praksis</i> .....	12
1.4.3 <i>Komparator</i> .....	12
1.4.4 <i>Behandling med cisplatin/ karboplatin og etoposid</i> .....	12
<b>2 DOKUMENTASJON FOR Å VISE RELATIV EFFEKT .....</b>	<b>13</b>
2.1 OVERSIKT OVER RELEVANTE, INNSENDE STUDIER .....	13
<b>3 ØKONOMISK ANALYSE .....</b>	<b>21</b>
3.1 MODELL, METODE OG FORUTSETNINGER .....	21
<b>4 BUDSJETTKONSEKVENSER.....</b>	<b>22</b>
4.1 ESTIMAT AV ANTALL PASIENTER SOM ER AKTUELLE FOR BEHANDLING .....	22
4.2 ESTIMAT AV KOSTNADSUTVIKLINGEN .....	23
4.3 BUDSJETTVERKNING .....	24
<b>5 OPPSUMMERING OG KONKLUSJON.....</b>	<b>28</b>
REFERANSER.....	30
APPENDIKS 1: KORT OM HELSEØKONOMI OG BEGREPER I RAPPORTEN .....	31
VEDLEGG 1 KOMMENTARER FRA PRODUSENT (VEDLAGT SEPARAT).....	35

## LOGG

<b>Bestilling:</b>	<i>ID2017_057: Avelumab til behandling av metastatisk Merkelcellekarsinom.</i>	
<b>Forslagstiller:</b>	Legemiddelverket	
<b>Legemiddelfirma:</b>	Merck	
<b>Preparat:</b>	Bavencio	
<b>Virkestoff:</b>	Avelumab	
<b>Indikasjon:</b>	Bavencio er indisert som monoterapi til behandling av voksne pasienter med metastatisk merkelcellekarsinom (MCC).	
<b>ATC-nr:</b>	L01XC31	
<b>Prosess</b>		
Dokumentasjon bestilt av Legemiddelverket		21-04-2017
Fullstendig dokumentasjon mottatt hos Legemiddelverket		13-12-2017
Klinikere kontaktet for første gang		18-04-2018
LIS/HINAS kontaktet for første gang av Legemiddelverket.		03-05-2018
Legemiddelverket bedt om ytterligere dokumentasjon		11-01-2017
Ytterligere dokumentasjon mottatt av Legemiddelverket		21-03-2018 (Sender ikke ytterlig dokumentasjon)
Rapport ferdigstilt:		16-05-2018
Saksbehandlingstid:		154 dager hvorav 69 dager i påvente av ytterligere opplysninger fra legemiddelfirma.
Saksutredere:		Mathyn Vervaart Pilar Martin Vivaldi
Kliniske eksperter:		Åse Bratland
<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

---

APT	Absolutt prognosetap
AUP	Apotekets utsalgspris
BOR	Beste totalrespons
BSC	Best supportive care
CUA	Cost utility analysis
DOR	Responsvarighet
ECOG	Eastern Cooperative Oncology Group
EMA	European Medicines Agency
ICER	Incremental cost-effectiveness ratio
IERC	Independent Endpoint Review Committee
LIS	Sykehusinnkjøp HF, divisjon legemidler
MAIC	Match adjusted indirect comparison
MCC	Merkelcellekarsinom
mMCC	Metastatisk merkelcellekarsinom
mva	Merverdi avgift
OS	Total overlevelse / overall survival
PartSA	Partitioned survival analysis
PFS	Progresjonsfri overlevelse/ progression free survival
PFS	Progresjonsfriooverlevelse
QALY	Kvalitetsjusterte leveår
QoL	Quality of Life
RECIST	Response Evaluation Criteria in Solid Tumours
STC	Simulated treatment comparison
TTD	timetotreatmentdiscontinuation



# 1 BAKGRUNN

---

## 1.1 PROBLEMSTILLING

I metodevurderingen vurderes prioriteringskriteriene knyttet til alvorlighet, nytte og kostnadseffektivitet.

Avelumab er et nytt legemiddel til behandling av voksne pasienter med metastatisk merkelcellekarsinom (mMCC) som monoterapi.

Merck har levert en kostnadsnytte analyse (CUA (cost utility analysis)) der kjemoterapi er anvendt som komparator.

Innsendt dokumentasjon for å vise klinisk effekt er basert på en enarmet studie (JAVELIN Merkel 200, studie EMR100070-003 (1)) samt en observasjons studie (Studie 100070-Obs001 (2, 3)).

Legemiddelverket etterspurte et systematisk litteratursøk og en analyse hvor statistiske metoder som MAIC eller STC var anvendt for å vise relativ effekt for avelumab sammenlignet med relevant komparator. Dette ble etterspurt fordi den innsendte dokumentasjonen ikke var tilstrekkelig for å dokumentere den relative effekten på en pålitelig måte.

I dialog mellom Merck og Legemiddelverket ble det avklart at etterspurt dokumentasjon for relevant relativ effekt ikke kunne fremskaffes. På grunn av manglende dokumentasjon av tilstrekkelig kvalitet for den relative effekten som legges til grunn i den helseøkonomiske analysen, har Legemiddelverket ikke vurdert det som hensiktsmessig å vurdere den innsendte helseøkonomiske analysen inngående. Uten pålitelige input for relativ effekt i modellen, vil ikke modellen kunne gis pålitelige resultater med tanke på kostnadseffektiviteten.

Legemiddelverket vil i denne rapporten presentere den effektdokumentasjonen som Merck har lagt til grunn, samt prisforskjeller og budsjettkonsekvenser for avelumab.

## 1.2 MERKELCELLEKARSINOM

Merkelcellekarsinon (MCC) anses som en sjelden type hudkreft (tilhørende gruppen av neuroendokrine tumorer) som utvikler seg raskt og har høy mortalitet. På europeisk basis er insidensrate mellom 0,2-0,4 tilfeller per 100.000 innbyggere. Median alder ved diagnosetidspunktet er rundt 75 år. Kun 5-12 % av pasientene presenterer metastatisk sykdom ved diagnosetidspunktet.(3, 5)

Den totale 5 års overlevelse for pasienter med node-negative sykdom er 64%, 39% ved regional nodal sykdom ved diagnostidspunktet og 0-18% ved metastatisk sykdom.

Risikofaktorer for å utvikle MCC er UV eksponering, merkel celle polyomavirus og immunsuppresjon (6).

Dersom man tar i utgangspunkt disse insidensratene, vil den årlige insidensen av pasienter som får MCC i Norge være mellom 11-21 pasienter. Av disse vil cirka 40% (4-8 pasienter) utvikle mMCC (mMCC) per år, i tillegg til at cirka 1-2 personer har konstatert mMCC på diagnosetidspunktet. Disse anslagene er usikre

grunnet få pasienter og lite tilgjengelige data for denne sykdommen. Legemiddelverkets anslag har blitt bekreftet plausible av oppnevnt klinikker.

### 1.3 ALVORLIGHETSGRAD OG PROGNOSETAP

Legemiddelverket mener at avelumab vil brukes til behandling av metastatisk merkelcellekarsinom, som anses som alvorlig.

Alvorlighetsgraden kan påvirke om kostnadene vurderes å stå i rimelig forhold til nytten av behandlingen. Da kan det være nyttig å benytte en kvantitativ metode for å gradere alvorligheten for pasienter med MCC.

Avelumab er indisert for mMCC. Medianalder ved diagnose er 75 år ifølge studien av Schadendorf and others (5), som det vises til i EPAR. Klinikerne Legemiddelverket har vært i kontakt med bekrefter at alderen stemmer med norsk praksis. I samme studien av Schadendorf and others beskrives at progresjon til mMCC er vanlig og typisk observert innen de første 3 årene etter diagnosen. Pasientalderen ved mMCC er derfor antageligvis noe høyere enn 75 år. Legemiddelverket velger likevel å bruke 75 år som alder i alvorlighetsberegning, i mangel av mer presis informasjon.

Legemiddelverket har tilpasset eksponentielle kurver til median PFS (3 måneder) og OS (9,5 måneder) av pasienter med metastatisk merkelcellekarsinom som mottok kjemoterapi i førstelinje, som publisert i studien av Iyer and others (7). Gjennomsnitt PFS ble estimert på omtrent 4,6 måneder, og OS på 14,1 måneder.

Livskvalitetsvektene i tilstandene «pre-progresjon» og «post-progresjon» var henholdsvis 0,83 og 0,74 i JAVELIN 200 studien del A. Legemiddelverket bruker disse vektene til å estimere prognosen i pasienter på kjemoterapi. I beregningen av gjenværende QALYs derimot, er livskvalitetsvekten 0,76 for en gjennomsnittlig 75-åring (8). Dette er det justert for ved å gange prognoseanslaget med faktoren 0,76/0,83. Data og beregninger er usikre og forenklete. Legemiddelverket forventer imidlertid ikke store avvik fra estimatet, siden det er godt etablert at overlevelse for mMCC er kort og alderen ved diagnose av MCC er relativ høy.

Tabell 2 Beregninger av alvorlighetsgrad (grovt anslag basert på tilgjengelig litteratur)

Alder	75
Forventet QALYs <sub>A</sub> uten sykdom (udiskontert)	9,2
Forventet QALYs <sub>A</sub> med sykdom (udiskontert) (prognose), justert med 0,76/0,83	0,82
Antall mistede QALYs ved tilstand (absolutt prognosetap)	8,4

Beregning av alvorlighetsgrad ut i fra dagens behandling tilsier et absolutt prognosetap på ca. 8 QALYs.

## 1.4 BEHANDLING AV MMCC (METASTATISK MCC.)

### 1.4.1 Behandling med avelumab

- Indikasjon  
Avelumab er indisert som monoterapi til behandling av voksne pasienter med metastatisk merkelcellekarsinom (MCC). Denne metodevurderingen omfatter denne indikasjonen.
- Virkningsmekanisme  
Avelumab er et humanisert immunoglobulin G1 (IgG1) monoklonalt antistoff som binder seg direkte til PD-L1 og blokkerer både PD-1- og B7.1-reseptorer (PD1 og B7.1 er reseptorer som uttrykkes på aktiverte T-celler og antigenpresenterende celler). Dette stopper den PD-L1/PD-1-medierte hemmingen av immunresponsen, inkludert reaktivering av antitumor immunrespons, uten å indusere antistoffavhengig cellulær cytotoxicitet. Når PD-L1 binder til PD1 og B7.1 inhiberes T-cellenes respons mot kreftcellene, ved undertrykket cytotoxic T-celleaktivitet, T-celleproliferasjon og cytokinproduksjon.
- Administrasjon og dosering  
Anbefalt dose med Bavencio er 10 mg/kg kroppsvekt administrert som intravenøs infusjon over 60 minutter hver 2. uke. Anbefalt behandlingsvarighet er frem til sykdomsprogresjon eller uakseptabel toksisitet, eller tap av klinisk nytte. Doseøkning eller dosereduksjon er ikke anbefalt. Det kan være nødvendig å utsette eller seponere doseringen basert på individuell sikkerhet og toleranse.
- Bivirkninger  
Avelumab er oftest assosiert med immunrelaterte bivirkninger. De fleste av disse, inkludert alvorlige reaksjoner, opphørte etter at egnet medisinsk behandling ble initiert eller etter seponering av avelumab.  
Sikkerheten av avelumab 10 mg/kg hver 2. uke 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  $\geq 3$  bivirkningene var anemi (6,0 %), dyspné (3,9 %) og abdominalsmerter (3,0 %). Alvorlige bivirkninger var immunrelaterte bivirkninger og infusjonsrelaterte reaksjoner

For en mer utfyllende beskrivelse av dosering og administrasjonsmåte, henvises det til preparatomtale for Bavencio (4)

### 1.4.2 Behandlingsretningslinjer/anbefalinger/norsk klinisk praksis

Det finnes ikke nasjonale retningslinjer for behandling av MCC. Legemiddelverket har konferert med klinikere som bekrefter følgende behandlingsforløp for pasienter med mMCC:

Tabell 3 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

Merk anser behandling med kjemoterapi (cisplatin eller karboplatin i kombinasjon med etoposid) som relevant komparator.

### 1.4.3 Komparator

Basert på kapitlene over er Legemiddelverket enig med Merck i at relevant komparator for denne metodevurderingen er platinumbasert kombinasjonsbehandling (cisplatin eller karboplatin) i kombinasjon med etoposid. I avsnittet under velger Legemiddelverket å kort beskrive behandling med cisplatin/karboplatin og etoposid. Disse behandlingene er off-label og da vil det naturligvis en sammenligning mot BSC være også relevant men det finnes ikke data for dette og effektdata for del B i studien som er lagt til grunn (naive pasienter) er for umodne for å si noe om effekten.

### 1.4.4 Behandling med cisplatin/ karboplatin og etoposid

Hverken cisplatin karboplatin eller etoposid (peroral) har markedsførte indikasjoner for behandling av MCC, og all bruk er «off-label». Legemiddelverket har derfor valgt å kun presentere virkningsmekanisme og bivirkninger på generelt nivå. Se de respektive preparatenes preparatomtaler for mer informasjon. Det henvises til preparatomtalene for Cisplatin Accord (cisplatin), Carboplatin Accord (Karboplatin) og Vepesid (etoposid) for en nærmere beskrivelse av indikasjon virkemekanisme, dosering og bivirkningsprofil for disse virkestoffene (9-11).

## 2 DOKUMENTASJON FOR Å VISE RELATIV EFFEKT

Merck har lagt to studier til grunn for å vise den relative effekten mellom avelumab og relevante komparatorer, studie EMR100070-003 (1) som er en fase II, open-label, enkeltarm, multisenter studie med formål å undersøke klinisk effekt og sikkerhet av avelumab hos pasienter med MCC, samt en observasjons studie (Studie 100070-Obs001 (2, 3)).

Merck har ikke gjennomført et systematisk litteratur søk. Det er blitt gjennomført en naiv sammenligning mellom den kliniske studien og observasjonsstudien med formål å vise relativ effekt mellom avelumab og kjemoterapibehandling.

### 2.1 OVERSIKT OVER RELEVANTE, INNSENDTE STUDIER

Følgende studier ble identifisert som relevante for metodevurderingen:

Studie EMR100070-003 (1)

Studie 100070-Obs001 (2, 3)

Tabell 4: Oversikt over relevante, innsendte studier

Studie (akronym, id nr.)	Populasjon	Intervensjon	Sammenlikning/ kontrollarmen	Primære utfallsmål
<b>EMR100070-003 JAVELIN Merkel 200 (Phase II) (1)</b>	Del A: Voksne pasienter som har progrediert etter å ha mottatt minst en behandlingslinje av kjemoterapi for mMCC N= 88 Del B. Voksne, systemisk behandlingsnaive pasienter med mMCC Data basert på N=29	Avelumab 10 mg/kg hver 2. uke	Ingen kontrollarm	Del A: Primærendepunkt: ORR i henhold til RECIST 1.1 som bestemt av en IERC  Del B Primærendepunkt: DR (durable response)
<b>Observasjonsstudie 100070-Obs001 (2, 3)</b>	Retrospektiv observasjonsstudie hos pasienter med mMCC eller tilsvarende sykdom i dagens kliniske praksis (Real World Data, RWD) Del A N= 67 Del B N= 34	Del A* (1L kjemoterapi) Del A (2L + kjemoterapi) Del B (2L + kjemoterapi)	Ingen kontroll arm	BOR (best overall response)

\* For observasjonsstudien; del A ble utført i USA og del B ble utført i EU

- **Studie EMR 100070-003**

Effekt og sikkerhet av avelumab ble undersøkt i den åpne, enkelarmede, multisenterstudie studien EMR100070-003. Denne typen enarmet studie ble valgt basert på antatt mangel på pasienter ved rekruttering dersom man skulle ha en kontrollarm med kjemoterapi. Dette studiedesignet ble også valgt fordi det finnes tidlig evidens for at PD-1 hemmere generelt (f. eks. pembrolizumab) har effekt hos pasienter med mMCC (6).

Del A inkluderte pasienter med histologisk bekreftet mMCC, med sykdomsprogresjon på eller etter kjemoterapi administrert for fjernmetastaser, og med en forventet levetid på mer enn 3 måneder. Del B inkluderte pasienter med histologisk bekreftet mMCC som var behandlingsnaive overfor systemisk behandling i en metastasesetting.

Pasienter med aktiv eller tidligere metastase i sentralnervesystemet (CNS), aktiv eller tidligere autoimmun sykdom, annen malign kreftsykdom i løpet av de siste 5 årene, organtransplantasjon, tilstander som krever terapeutisk immunsuppresjon, eller aktiv infeksjon med HIV, hepatitt B eller C, ble ekskludert.

Pasienter fikk avelumab i en dose på 10 mg/kg hver 2. uke frem til sykdomsprogresjon eller uakseptabel toksisitet. Slik studie var designet kunne pasienter med radiologisk sykdomsprogresjon som ble vurdert til å ha fortsatt klinisk nytte av behandlingen fortsette behandling etter progresjon.

En vurdering av tumorrespons ble gjennomført hver 6. uke, i henhold til IERC (Independent Endpoint Review Committee) ved bruk av RECIST (Response Evaluation Criteria in Solid Tumours) versjon 1.1.

Effektanalysen i del A ble gjennomført hos alle de 88 pasientene etter en oppfølgingstid på minimum 18 måneder. Pasientene fikk median 7 doser med avelumab (variasjonsbredde: 1 dose til 61 doser), og median behandlingsvarighet var 17 uker (variasjonsbredde: 2 uker til 132 uker).

Tabell 5 oppsummerer effektendepunkter for pasienter som får den anbefalte dosen med avelumab for studie EMR100070-003, del A (Voksne pasienter som har progrediert etter å ha mottatt minst en behandlingslinje av kjemoterapi for mMCC).

Tabell 5 Respons på avelumab 10 mg/kg hver 2. uke hos pasienter med mMCC i studie EMR 10070-003 (del A)

Effektendepunkter (del A) (per RECIST v1.1, IERC)	Resultater (N=88)
<b>Objektiv responsrate (ORR)</b> Responsrate, CR+PR* n (%) (95 % KI)	29 (33,0 %) (23,3; 43,8)
<b>Bekreftet beste totalrespons (BOR)</b> Komplett respons (CR)* n (%) Partiell respons (PR)* n (%)	10 (11,4 %) 19 (21,6 %)
<b>Responsvarighet (DOR)<sup>a</sup></b> Median, måneder (95 % KI) Minimum, maksimum ≥ 6 måneder med KM (95 % KI) ≥ 12 måneder med KM (95 % KI)	IN (18, ikke estimerbart) 2,8; 24,9+ 93 % (75; 98) 71 % (51; 85)
<b>Progresjonsfri overlevelse (PFS)</b> Median PFS, måneder (95 % KI) 6 måneder PFS-rate med KM (95 % KI) 12 måneder PFS-rate med KM (95 % KI)	2,7 (1,4; 6,9) 40 % (29; 50) 29 % (19; 39)

KI: Konfidensintervall; RECIST: *Response Evaluation Criteria in Solid Tumours*; IERC: *Independent Endpoint Review Committee*; KM: Kaplan-Meier; IN: Ikke nådd; + angir en sensurert verdi

\*CR eller PR ble bekreftet ved en senere tumorvurdering

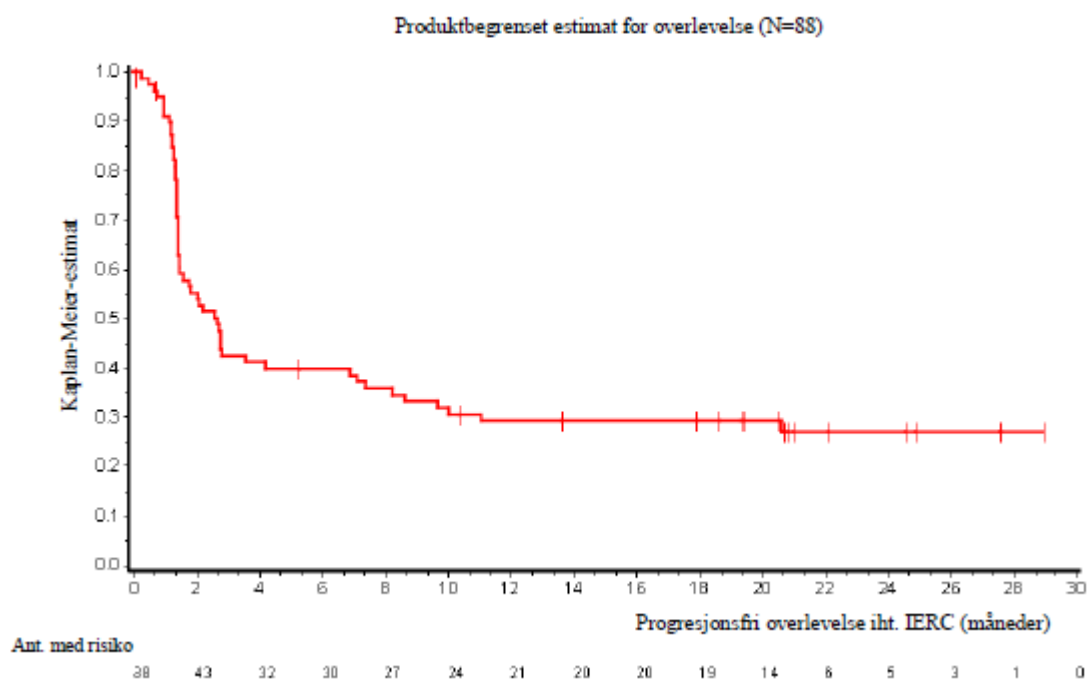
<sup>a</sup>Basert på antall pasienter med bekreftet respons (CR eller PR)

Median tid til respons på avelumab etter første dose var 6 uker (variasjonsbredde: 6 uker til 36 uker). Det ble rapportert at av 29 pasienter med respons, responderte 22 (76 %) innen 7 uker etter den første dosen med avelumab.

Kaplan-Meier-kurve for PFS hos de 88 pasientene (del A) med mMCC er angitt i Figur 1.

Figur 1 Kaplan-Meier- estimater for PFS i henhold til RECIST v1.1

**Figur 1: Kaplan-Meier-estimer for progresjonsfri overlevelse (PFS) i henhold til RECIST v1.1, IERC (del A)**



Klinisk anvendelighet for PD-L1 som prediktiv biomarkør i MCC er ikke fastslått.

I del B (Voksne, systemisk behandlingsnaive pasienter med mMCC) var det viktigste målet for effekt vedvarende respons, definert som objektiv respons (komplett respons (CR) eller partiell respons (PR)) med en varighet på minst 6 måneder. Sekundærendepunkt for effekt inkluderte BOR, DOR, PFS og OS.

Effektendepunkter for pasienter som får den anbefalte dosen med avelumab for studie EMR100070-003, del B vises i Tabell 6.



Tabell 6 Respons på avelumab 10 mg/kg annenhver uke hos pasienter med mMCC i studie EMR100070-003 (del B)

Effektendepunkter (del B) (per RECIST v1.1, IERC)	Resultater
<b>Objektiv responsrate (ORR)</b>	(N=29)
Responsrate, CR+PR* n (%)	18 (62,1 %)
(95 % KI)	(42,3; 79,3)
<b>Bekreftet beste totalrespons (BOR)</b>	(N=29)
Komplett respons (CR)* n (%)	4 (13,8 %)
Partiell respons (PR)* n (%)	14 (48,3 %)
<b>Responsvarighet (DOR)<sup>a</sup></b>	(N=29)
Median, måneder	IN
(95 % KI)	(4,0, ikke estimert)
Minimum, maksimum	1,2+, 8,3+
≥ 3 måneder med K-M (95 % KI)	93 % (61; 99)
<b>Progresjonsfri overlevelse (PFS)</b>	(N=39)
Median PFS, måneder	9,1
(95 % KI)	(1,9, ikke estimert)
3-måneders PFS-rate med K-M (95 % KI)	67 % (48; 80)

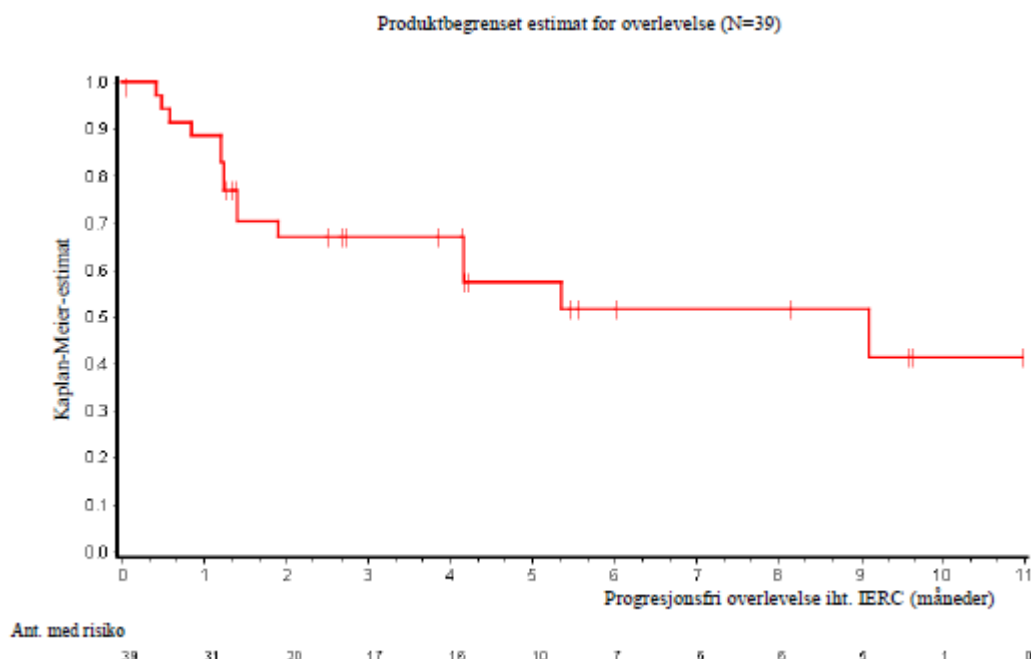
KI: konfidensintervall; RECIST: *Response Evaluation Criteria in Solid Tumours*; IERC: *Independent Endpoint Review Committee*; K-M: Kaplan-Meier; IN: ikke nådd; + angir en sensurert verdi

\*CR eller PR ble bekreftet ved en senere tumorvurdering

<sup>a</sup> Basert på antall pasienter med bekreftet respons (CR eller PR)

Kaplan-Meier-kurven for PFS for de 39 pasientene som deltok i del B og som fikk minst én dose med studielegemiddel før interimanalysen vises i Figur 2.

Figur 2 Kaplan-Meier. Estimer for PFS i henhold til RECIST v1.1



- **Studie 100070-Obs001 (6)**

Denne retrospektive observasjonsstudien hadde som målsetting å supplere mangel på klinisk informasjon fra historiske data og mangel på komparator i fase II studien EMR100070-003 (presentert over).

Studien hadde som hensikt å generere data fra observerte kliniske endepunkter hos pasienter med mMCC som hadde progrediert etter en kur med kjemoterapi i henhold til dagens kliniske praksis.

Pasientkohorten hadde lignende karakteristika som pasientpopulasjonen i studien EMR100070-003.

I EMA sin vurdering av denne studien kommer det fram at disse retrospektive observerte dataene bare kan anses som støttende, fordi det var betydelige forskjeller mellom responsratene fra den aktuelle registerstudien og andre data for respons og klinikererfaringer som er beskrevet i publiserte artikler. Avviket i responsrater fra litteraturen kombinert med at sykdommen er klassifisert med orphan status, der det ikke finnes standardisert terapi eller felles behandlingsretningslinjer, medførte at resultatene fra observasjonsstudien ikke kunne brukes som grunnlag for MT beslutning. Dataene viste markerte geografiske forskjeller blant regionene/landene, noe som reflekterer mangel på standardisert behandling.

Det henvises videre til EPAR for avelumab (6) for en nærmere beskrivelse av denne observasjonsstudien.

### Pågående studier

Listen med pågående studier supplert av Merck er som følger:

1) Tittel: Avelumab in Subjects With Merkel Cell Carcinoma (JAVELIN Merkel 200)

Rekruttering: Pågående

Studieresultater: ikke tilgjengelige

Tilstand: Carcinoma, Merkel Cell

Intervensjon: Avelumab

URL: <https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02155647>

2) Tittel: Localized Radiation Therapy or Recombinant Interferon Beta and Avelumab With or Without Cellular Adoptive Immunotherapy in Treating Patients With Metastatic Merkel Cell Carcinoma

Rekruttering: Pågående

Studieresultater: ikke tilgjengelige

Tilstand: Merkel Cell Polyomavirus Infection | Stage IV Merkel Cell Carcinoma AJCC v7

Intervensjon: legemiddel: Avelumab | Andre: Laboratory Biomarker Analysis | Biological: MCPyV TAg-

specific Polyclonal Autologous CD8-positive T Cells | Radiation: Radiation Therapy | Biological: Recombinant Interferon Beta

URL: <https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02584829>

3) Tittel: A Phase II, open-label, multicenter trial to investigate the clinical activity and safety of MSB0010718C in subjects with Merkel cell carcinoma

EudraCT Number: 2014-000445-79

Sponsor Protocol Nummer: EMR100070-003

Sponsor Navn: Merck KGaA

Start Dato: 2014-10-20

Tilstand: Merkel Cell Carcinoma

Sykdom: Version: 17.0, SOC Term: 100000004864, Classification Code: 10064025, Term: Merkel cell carcinoma, Level: LLT

Pasientpopulasjons alder: Adults, Elderly

Gender: Male, Female

Trial protocol: IT(Ongoing) DE(Ongoing) AT(Ongoing) ES(Completed)

Link: [https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract\\_number:2014-000445-79](https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2014-000445-79) Study List: Clinical Trials EU

### **Legemiddelverkets vurdering av innsendt klinisk dokumentasjon**

Innsendt dokumentasjon for å vise klinisk effekt er basert på den enkeltarmede studien JAVELIN Merkel 200, studie EMR100070-003 (1) samt observasjonsstudien 100070-Obs001 (2, 3).

Studien EMR100070-003 hadde ingen komparatorarm, og det var ikke mulig å finne størrelsen på den relative effekten for avelumab sammenlignet med annen behandling eller sammenlignet med placebo. Den relative størrelsen på effekt (ORR, DOR og PFS) mangler altså for både pasienter tidligere behandlet med kjemoterapi og for behandlingsnaive pasienter. Det primære endepunktet (ORR) ble nådd i studien, og det ble vist en klinisk relevant fordel av å nå ORR hos 33% av de

pasienter som ble behandlet med avelumab i etterkant av kjemoterapi. Preliminære data tilsier at kjemoterapinaive pasienter også kanskje vil respondere på behandlingen med avelumab, men dataene er for umodne til å foreløpig anta noe for disse pasientene.

Den retrospektive observasjonsstudien kan kun brukes som støttende dokumentasjon.

Observasjonsstudien inkluderte få pasienter og kun deskriptive analyser ved MT utredningen. EMA vurderte at data fra denne observasjonsstudien ikke var tilstrekkelig robuste, og legemiddelverket har derfor ikke vurdert studien og dens anvendelse mer inngående i metodevurderingen.

Sikkerhetsprofilen til avelumab er omtrentlig som for andre immunterapier.

I EMAs vurdering konkluderes det blant annet med at avelumab fremstår som et legemiddel som ser ut til å være like bra som, om ikke bedre enn kjemoterapi. Legemiddelverket etterspurte derfor supplerende dokumentasjon fra firma som kunne si noe om hvor stor effekten av avelumab er sammenlignet med relevant komparator; et systematisk litteratursøk og en analyse hvor statistiske metoder som MAIC eller STC var anvendt for å vise relativ effekt.

Etter arbeidsmøtet mellom Merck og Legemiddelverket ble det avklart at etterspurt dokumentasjon ikke kunne ikke fremskaffes. På bakgrunn av at det mangler data for relativ effekt, har ikke Legemiddelverket vurdert den innsendte helseøkonomiske analysen ytterligere.

Legemiddelverket henviser også til gjeldende retningslinjer hvor det spesifiseres at «real world data» (RWD) kan anvendes for å støtte dokumentasjonen for relativ effekt, men RWD kan ikke være (det eneste) grunnlaget som etablerer den relative effektstørrelsen.

*Legemiddelverket anser innsendt dokumentasjon som ikke tilstrekkelig for å på en pålitelig måte dokumentere den relative effekten mellom avelumab og relevante komparatorer. Med utgangspunkt i at ytterligere dokumentasjon ikke kunne skaffes, vurderte Legemiddelverket dermed den tilgjengelige dokumentasjonen 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 (feks 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 til å på en pålitelig måte dokumentere 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 annen linje behandling, men Legemiddelverket har ikke hatt den nødvendige dokumentasjonen til å vurdere størrelsen på effektforskjell mellom avelumab og kjemoterapi.*

## 3 ØKONOMISK ANALYSE

---

### 3.1 MODELL, METODE OG FORUTSETNINGER

#### Modellbeskrivelse

I den økonomiske analysen sammenlignes avelumab med platinumbasert kjemoterapi i kombinasjon med etoposid til behandling av voksne pasienter med mMCC. Modellen er en «partitioned survival analysis»-modell (PartSA-modell) med tre stadier: «pre-progresjon», «post-progresjon» og «død». På hvert tidspunkt i modellen er andelen pasienter som ligger under «progression-free survival» (PFS)-kurven, i helsetilstanden pre-progresjon. Andelen pasienter som ligger over «overall survival» (OS)-kurven, er i tilstanden «død». De resterende pasientene antas da å finnes i «post-progresjon» - stadiet.

Overlevelseskurvene som brukes i en PartSA-tilnærming er basert på uavhengige analyser av endepunktene OS og PFS. I modellen anslås også andelen pasienter som er på eller av behandling («on treatment / off treatment») med enten avelumab eller kjemoterapi. Andel pasienter som er under «time to treatment discontinuation» (TTD)-kurven er «på behandling». I post-progresjonsstadiet anslås også andeler på eller av påfølgende behandling.

Pasientene går inn i modellen i helsetilstanden «pre-progresjon – på behandling», og i slutten av hver uke (sykluslengden i modellen) kan pasientene enten forbli i dette stadiet eller forflytte seg til stadiene «post-progresjon» eller til «død». Kostnader og helseeffekter (nyttevekter) tilordnes separat for hver helsetilstand. Kostnader og nytte summeres per behandlingsarm for den angitte tidshorisonten av 30 år (dette fordi Merck bruker i sin modell median alder på 65 år fra JAVELIN Studien (1)).

#### Legemiddelverkets vurdering

*Som beskrevet i kapittel 2, mener Legemiddelverket at Merck ikke har levert pålitelig data til å estimere den relative effekten av avelumab sammenlignet med kjemoterapi for hverken PFS eller OS. I tillegg er det en del andre antakelser i modellen som også er usikker fordi de er hentet fra de innsendte studiene (for eksempel livskvalitetsdata fra JAVELIN studien). Det finnes heller ikke langtidsdata fra studiene som kan bekrefte eller støtte forutsetningene og resultatene fra modellen som har en tidshorisont på 30 år.*

*Legemiddelverket mener derfor at resultatene fra analysen er svært usikre og derfor vil ikke disse resultatene gi et pålitelig estimat av kostnadseffektiviteten. Legemiddelverket har derfor valgt å ikke se nærmere på den helseøkonomiske modellen og å ikke presentere noen ICER resultater, siden disse kan være veldig misvisende.*

## 4 BUDSJETTKONSEKVENSER

---

Budsjettvirkningen for år 1-5 etter innføring er basert på antagelsen om at metoden vil bli anbefalt for bruk av de regionale helseforetakene og ev. implementert i retningslinjene til Helsedirektoratet. 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

### 4.1 ESTIMAT AV ANTALL PASIENTER SOM ER AKTUELLE FOR BEHANDLING

Bavencio (avelumab) vil brukes til behandling av metastatisk merkelcellekarsinom hos voksne istedenfor kjemoterapi.

Merck tar en utgangspunkt i den norske populasjonen på omtrent 5,3 millioner og ganger dette med estimatet for insidensen av MCC på 0,3 per 100 000 per år, som tilsvarer en pasientpopulasjon på 15 nye pasienter per år. Merck antar at rundt 40% (6 pasienter) av disse personer vil utvikle mMCC per år. I tillegg er det mellom 5-12% som allerede har metastatisk sykdom på diagnosetidspunktet, noe som utgjør ca. 1,28 personer årlig. Mercks beregning gir en estimert norsk pasientpopulasjon på 7,56 (~8) personer med mMCC årlig. Legemiddelverket har justert andelen av pasienter som vil utvikle mMCC ved å ekskludere pasienter som har allerede metastatisk fase ved diagnostisering, slik at de ikke dobbelt telles. Dette resulterer i en norsk pasientpopulasjonen med mMCC på 7,11 (~7) personer. Bruk av rapporterte nedre og øvre verdier for insidensen og andelen metastatisk sykdom ved diagnostisering gir et intervall på 5 til 10 pasienter per år. Dette intervallet tar ikke hensyn til usikkerhet om andelen pasienter som utvikler metastatisk sykdom (40%).

Klinikerne Legemiddelverket har vært i kontakt med mener at insidensen og andelen av pasienter som utvikler metastatisk sykdom er konsistent med norsk praksis. Legemiddelverket velger å bruke Mercks pasientanslag (7 pasienter årlig).

Antall pasienter som er forventet å bli behandlet med Bavencio (avelumab) i de første fem årene er presentert i Tabell 7. Dersom Bavencio (avelumab) ikke innføres er antall pasienter som anslått i Tabell 8. Disse anslagene er basert på estimatene fra Merck og andel pasienter angitt i kapittel 1.2.

Tabell 7 Antall pasienter som er forventet å bli behandlet med Bavencio (avelumab) over den neste femårs-perioden – dersom legemidlet anbefales brukt.

	År 1	År 2	År 3	År 4	År 5
Bavencio (avelumab)	6	6	6	7	7
Kjemoterapi	1	1	1	0	0
Total	7	7	7	7	7

Tabell 8: Antall pasienter som er forventet å bli behandlet med Bavencio (avelumab) den neste femårs-perioden – dersom legemidlet IKKE anbefales brukt.

	År 1	År 2	År 3	År 4	År 5
Bavencio (avelumab)	0	0	0	0	0
Kjemoterapi	7	7	7	7	7
Total	7	7	7	7	7

## 4.2 ESTIMAT AV KOSTNADSUTVIKLINGEN

Merck har tatt i utgangspunktet studiedata for å estimere kostnadsutviklingen. I JAVELIN studien var median behandlingstid av andrelinjebehandling med Bavencio omtrent 4 måneder, men mer enn 25 % av pasientene ble behandlet i mer enn et år. Mercks ekstrapolering av behandlingstid i andrelinje resulterte i en gjennomsnitt behandlingstid på omtrent 9 måneder. Behandlingstiden i førstelinje er sannsynligvis lengre, men dataene er umodne.

I tabellen under (Tabell 9) vises det årlige legemiddelkostnader 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. Etoposid er ikke inkludert i disse beregningene siden denne refunderes av folketrygden (blåresept).

Tabell 9: Legemiddelkostnader (NOK) ved behandling av én pasient i ett år. Maks AUP inkl. mva på legemiddelpriser og uten diskontering.

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

### 4.3 BUDSJETTVIRKNING

I fravær av et bedre estimat av gjennomsnittlig behandlingstid slik det er beskrevet i kapittel 4.2, har Legemiddelverket kun regnet på budsjettvirkninger som følger av legemiddelkostnader (Tabell 10) og av samtlige legemiddel- og infusjonskostnader for Bavencio og kjemoterapi for ett års behandling (Tabell 12). Legemiddelkostnader inkluderer svinn som resulterer av hetteglass som er for store for nøyaktig vektbasert dosering. Kostnader knyttet til oppfølging og monitorering er ikke inkludert i analysen på grunn av de usikre data.

De estimerte budsjettvirkninger ved innføring av metoden som følger av kun legemiddelkostnader (maks AUP, inkl. mva og uten diskontering) vises i Tabell 10.

Tabell 10: Legemiddelkostnader (NOK) ved aktuell indikasjon. Maks AUP inkl. mva på legemiddelpriser og uten diskontering.

	År 1	År 2	År 3	År 4	År 5
<b>Bavencio (avelumab) anbefalt tatt i bruk</b>					
Bavencio	7 663 359	7 663 359	7 663 359	8 940 586	8 940 586
Kjemoterapi (75% cisplatin, 25% karboplatin)	86 248	86 248	86 248	0	0
Budsjettvirkning av anbefaling Bavencio tas i bruk	7 749 607	7 749 607	7 749 607	8 940 586	8 940 586
<b>Bavencio (avelumab) ikke anbefalt tatt i bruk</b>					
Bavencio	0	0	0	0	0
Kjemoterapi (75% cisplatin, 25% karboplatin)	603 734	603 734	603 734	603 734	603 734
Budsjettvirkning av anbefaling Bavencio ikke tas i bruk	603 734	603 734	603 734	603 734	603 734
<b>Totale legemiddel budsjettvirkninger dersom Bavencio tas i bruk</b>	<b>7 145 873</b>	<b>7 145 873</b>	<b>7 145 873</b>	<b>8 336 852</b>	<b>8 336 852</b>



Tabell 11: Legemiddelkostnader (NOK) ved aktuell indikasjon. LIS priser inkl. mva på legemiddelpriser og uten diskontering.

	År 1	År 2	År 3	År 4	År 5
<b>Bavencio (avelumab) anbefalt tatt i bruk</b>					
Bavencio	7 663 359	7 663 359	7 663 359	8 940 586	8 940 586
Kjemoterapi (75% cisplatin, 25% karboplatin)	■	■	■	■	■
Budsjettvirkning av anbefaling Bavencio tas i bruk	■	■	■	■	■
<b>Bavencio (avelumab) ikke anbefalt tatt i bruk</b>					
Bavencio	0	0	0	0	0
Kjemoterapi (75% cisplatin, 25% karboplatin)	■	■	■	■	■
Budsjettvirkning av anbefaling Bavencio ikke tas i bruk	■	■	■	■	■
<b>Totale legemiddel budsjettvirkninger dersom Bavencio tas i bruk</b>	■	■	■	■	■

De estimerte budsjettvirkninger ved innføring av metoden som følge av legemiddelkostnader og infusjonskostnader (maks AUP, inkl. mva og uten diskontering) vises i Tabell 12. Infusjonskostnader på 1300 kr (12) er ganget med 26 infusjoner i Bavencio-armen (annen hver uke i ett år), og 17 infusjoner (hver tredje uker i ett år) i kjemoterapi-armen

Tabell 12: Legemiddelkostnader og infusjonskostnader (NOK) ved aktuell indikasjon. Maks AUP inkl. mva på legemiddelpriser og uten diskontering.

	År 1	År 2	År 3	År 4	År 5
<b>Bavencio (avelumab) anbefalt tatt i bruk</b>					
Bavencio	7 866 159	7 866 159	7 866 159	9 177 186	9 177 186
Kjemoterapi (75% cisplatin, 25% karboplatin)	108 781	108 781	108 781	0	0
Budsjettvirkning av anbefaling Bavencio tas i bruk	7 974 940	7 974 940	7 974 940	9 177 186	9 177 186
<b>Bavencio (avelumab) ikke anbefalt tatt i bruk</b>					
Bavencio	0	0	0	0	0
Kjemoterapi (75% cisplatin, 25% karboplatin)	761 466	761 466	761 466	761 466	761 466
Budsjettvirkning av anbefaling Bavencio ikke tas i bruk	761 466	761 466	761 466	761 466	761 466
<b>Totale legemiddel budsjettvirkninger dersom Bavencio tas i bruk</b>	<b>7 213 474</b>	<b>7 213 474</b>	<b>7 213 474</b>	<b>8 415 720</b>	<b>8 415 720</b>

De estimerte budsjettvirkninger ved innføring av metoden som følger av legemiddelkostnader og infusjonskostnader ved LIS priser (inkl. mva og uten diskontering) vises i Tabell 13.

Tabell 13: 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
<b>Bavencio (avelumab) anbefalt tatt i bruk</b>					
Bavencio	7 866 159	7 866 159	7 866 159	9 177 186	9 177 186
Kjemoterapi (75% cisplatin, 25% karboplatin)	71 263	71 263	71 263	0	0
Budsjettvirkning av anbefaling Bavencio tas i bruk	7 937 422	7 937 422	7 937 422	9 177 186	9 177 186
<b>Bavencio (avelumab) ikke anbefalt tatt i bruk</b>					
Bavencio	■	■	■	■	■
Kjemoterapi (75% cisplatin, 25% karboplatin)	■	■	■	■	■
Budsjettvirkning av anbefaling Bavencio ikke tas i bruk	■	■	■	■	■
<b>Totale legemiddel budsjettvirkninger dersom Bavencio tas i bruk</b>	■	■	■	■	■

Basert på data og antagelser over vil budsjettvirkninger som følge av legemiddelkostnader og infusjonskostnader av Bavencio (avelumab) og kjemoterapi bli omtrent ■ millioner i det femte budsjettåret. Budsjettberegningene er usikre og forenklede.

## 5 OPPSUMMERING OG KONKLUSJON

---

Basert på forutsetningene beskrevet i kapitlene over anser Legemiddelverket at avelumab ikke oppfyller prioriteringskriteriene.

### Alvorlighet

mMCC er en sjelden aggressiv type hudkreft. Pasienter som progredierer etter kjemoterapi har ikke behandlingsalternativer.

Avelumab er indisert for mMCC. Medianalder ved diagnose er 75 år ifølge studien av Schadendorf et al. (2017) (5), som vises til i EPAR (6). Klinikerne Legemiddelverket har vært i kontakt med bekrefter at alderen stemmer med norsk praksis. I samme studien av Schadendorf et al. (2017) (5) beskrives at progresjon til mMCC er vanlig og typisk observert innen de første 3 årene etter diagnosen. Pasientalderen av mMCC er derfor antageligvis noe høyere enn 75 år. Legemiddelverket velger likevel å bruke 75 som alder i alvorlighetsberegning, i mangel av mer presise informasjon.

*Beregning av alvorlighetsgrad ut i fra dagens behandling tilsier et absolutt prognosetap på ca. 8 QALYs.*

### Klinisk effekt/helsenytte

Studie EMR100070-003 hadde ingen komparator arm for å finne den reell effektstørrelse observert for avelumab (ORR, DOR og PFS) for både kjemoterapi behandlet og naive pasienter. Det primære endepunktet (ORR) ble nådd og det ble vist en klinisk relevant fordel hos 33% av de pasienter som ble behandlet med avelumab etter kjemoterapi. Preliminær data tilsier at kanskje kjemoterapinaive pasienter også responderer til behandlingen med avelumab, men data er for umodne.

Etter tilbakemelding fra utnevnt kliniker, bør man ta hensyn til at på grunn av alder og komorbiditet finnes det pasienter som ikke kan motta cellegift (f.eks. nyretransplanterte). Disse pasientene har per i dag ikke et reelt systemisk behandlingstilbud, men kan kun få palliativ stråling og støttebehandling. Hvor mange pasienter dette dreier seg er Legemiddelverket usikker på. Effekt av avelumab hos disse pasientene er ikke vurdert. Effektdokumentasjon fra studie EMR100070-003 del B (kjemoterapinaive pasienter) er for umodne.

Sikkerhetsprofilen for avelumab er i lik linje som for andre immunterapier.

I EMAs vurderingen konkluderes blant annet at avelumab fremstår som et legemiddel som ser ut til å være like bra som, om ikke bedre enn kjemoterapi.

*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. helse relaterte 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 hverken for PFS eller OS.*

### Helseøkonomisk modell

Legemiddelverket vurderer at Merck ikke har levert pålitelig data til å estimere den relative effekten av avelumab sammenlignet med kjemoterapi verken for PFS eller OS. I tillegg er det en del andre forutsetninger modellen hentet fra innsendte studier som også er usikre (for eksempel livskvalitetsdata fra JAVELIN studien). Det finnes heller ikke noe langtidsdata fra studiene som kan bekrefte eller støtte antagelsen i modellen som har en tidshorisont på 30 år. Legemiddelverket mener derfor at resultatene fra analysen er svært usikre, og at disse resultatene ikke vil gi et pålitelig estimat av kostnadseffektiviteten.

### Kostnadseffektivitet

Legemiddelverket har, i tråd med vurderingen over valgt å ikke se nærmere på den helseøkonomiske modellen og å ikke presentere noe resultater med hensyn til kostnadseffektiviteten siden disse ikke er pålitelige. Grunnet dårlig dokumentasjon for å vise den relative effekten har Legemiddelverket ikke mulighet til å beregne kostnadseffektivitet. Legemiddelverket presenterer derfor en forenklet oppsummering av legemiddelkostnader og behandlingkostnader (kun infusjonskostnader i tillegg til legemiddelkostnadene)

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	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	████████

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 █████ millioner dersom man tar hensyn til LIS priser på kjemoterapi. Budsjettberegningene er usikre og forenklede.

Statens legemiddelverk, 23-05-2018

Elisabeth Bryn (e.f.)  
enhetsleder

Mathyn Vervaart  
Pilar Martin Vivaldi  
Saksutredere

## REFERANSER

---

1. Kaufman HL, Russell J, Hamid O, Bhatia S, Terheyden P, D'Angelo SP, et al. Avelumab in patients with chemotherapy-refractory metastatic Merkel cell carcinoma: a multicentre, single-group, open-label, phase 2 trial. *The Lancet Oncology*. 2016;17(10):1374-85.
2. Cowey CL, Mahnke L, Espirito J, Helwig C, Oksen D, Bharmal M. Real-world treatment outcomes in patients with metastatic Merkel cell carcinoma treated with chemotherapy in the USA. *Future Oncology*. 2017;13(19):1699-710.
3. Becker J, Lorenz E, Haas G, Helwig C, Oksen D, Mahnke L, et al. Evaluation of real world treatment outcomes in patients with metastatic Merkel cell carcinoma (MCC) following second line chemotherapy. *Annals of Oncology*. 2016;27(suppl\_6).
4. EMA. Preparatomtale Bavencio [Available from: [http://www.ema.europa.eu/docs/no\\_NO/document\\_library/EPAR\\_-\\_Product\\_Information/human/004338/WC500236647.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/no_NO/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/004338/WC500236647.pdf)].
5. Schadendorf D, Lebbé C, zur Hausen A, Avril M-F, Hariharan S, Bharmal M, et al. Merkel cell carcinoma: epidemiology, prognosis, therapy and unmet medical needs. *European Journal of Cancer*. 2017;71:53-69.
6. EMA. EPAR Bavencio [Available from: [http://www.ema.europa.eu/docs/en\\_GB/document\\_library/EPAR\\_-\\_Public\\_assessment\\_report/human/004338/WC500236649.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Public_assessment_report/human/004338/WC500236649.pdf)].
7. Iyer JG, Blom A, Doumani R, Lewis C, Tarabadkar ES, Anderson A, et al. Response rates and durability of chemotherapy among 62 patients with metastatic Merkel cell carcinoma. *Cancer medicine*. 2016;5(9):2294-301.
8. Burström K, Johannesson M, Diderichsen F. Swedish population health-related quality of life results using the EQ-5D. *Quality of life research*. 2001;10(7):621-35.
9. Legemiddelverket. SPC Cisplatin [Available from: [https://www.legemiddelsok.no/\\_layouts/15/Preparatomtaler/Spc/08-6418.pdf](https://www.legemiddelsok.no/_layouts/15/Preparatomtaler/Spc/08-6418.pdf)].
10. Legemiddelverket. SPC Karboplatin [Available from: [https://www.legemiddelsok.no/\\_layouts/15/Preparatomtaler/Spc/07-4965.pdf](https://www.legemiddelsok.no/_layouts/15/Preparatomtaler/Spc/07-4965.pdf)].
11. Legemiddelverket. SPC Vepesid [Available from: [https://www.legemiddelsok.no/\\_layouts/15/Preparatomtaler/Spc/0000-07245.pdf](https://www.legemiddelsok.no/_layouts/15/Preparatomtaler/Spc/0000-07245.pdf)].
12. Statens Legemiddelverket. Enhetskostnadsdatabase 2014 [Available from: <https://legemiddelverket.no/Documents/Refusjon%20og%20pris/Refusjonss%C3%B8knad/Enhetskostnadsdatabase%20170914.pdf>].

## APPENDIKS 1: KORT OM HELSEØKONOMI OG BEGREPER I RAPPORTEN

---

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

Følgende faglige kriterier vurderes:

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

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

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

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

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

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

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

**Komparator** – er det behandlingalternativet/legemidlet som sannsynligvis vil fortrennes dersom intervensjonen tas i bruk.

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

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

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

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

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

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

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

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

**SG** – er en måte å måle QALY på. SG står for "standard gamble", og går ut på at man enten beskriver en helsetilstand for et individ, eller spør en pasient med tilstanden man ønsker å undersøke, om hvordan han verdsetter tilstanden. Dette gjøres ved at individet blir presentert for to alternativer: Alternativ 1 er å leve



resten av livet med tilstanden man vil verdsette; alternativ 2 er en fiktiv intervensjon som enten vil gjøre individet frisk fra tilstanden for resten av individets levetid eller være dødelig. Individet blir så spurt om hvor liten sannsynlighet for overlevelse ved intervensjonen individet vil være villig til å akseptere, og fortsatt takke ja til intervensjonen. Er tilstanden veldig alvorlig og lite ønskelig, vil pasienten være villig til å risikere livet i større grad og akseptere en lavere sannsynlighet for å overleve intervensjonen.

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

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

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

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

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

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

intervall samtidig i hver simulering. Resultatene av simuleringene presenteres gjerne som en «sky» i et diagram med merkostnader og mereffekt på hver akse.

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

## **VEDLEGG 1 KOMMENTARER FRA PRODUSENT (VEDLAGT SEPARAT)**

---

Vedlagt som separat PDF dokument fra firma med dokumentnavn Appendix A