

Forenkla metodevurdering for legemiddel finansiert i spesialisthelsetenesta

**ID2019_010 Revurdering av
avelumab (Bavencio) til
andrelinjebehandling av metastatisk
Merkelcellecarcinom**

Vurdering av innsendt dokumentasjon

23-11-2020

Statens legemiddelverk

FORORD

Nasjonalt system for innføring av nye metodar i spesialisthelsetenesta skal bidra til at effekt, sikkerheit og eventuelle konsekvensar for helsetenesta og samfunnet blir gjennomgått og vurdert systematisk før dei blir tekne i rutinebruk. Dei regionale helseføretaka, Folkehelseinstituttet, Statens legemiddelverk og Helsedirektoratet samarbeider om oppgåvene knytt til systemet kalla «Nye Metodar». Samla skal system for innføring av nye metodar i spesialisthelsetenesta bidra til meir rasjonell bruk av ressursane i helsetenestene.

Statens legemiddelverk har fått ansvar for å utarbeide hurtige metodevurderinger av ein skilde legemiddel. Ei hurtig metodevurdering inneheld i systematisk kunnskapsoppsummering av forsking på effekt og sikkerheit, og ei vurdering av konsekvensar, slik som budsjettkonsekvensar eller ressursallokering. Legemiddelverket vurderer kvart av dei tre prioriteringskriteria nytte, ressursbruk og grad av alvor, og dessutan relativ effekt og meirkostnader samanlikna med relevante komparatorar. Resultatet blir vanlegvis presentert med ein kostnad–effekt–brøk.

I nokre saker er det bestilt ei forenkla metodevurdering, til dømes avgrensa til ei oppsummering av effekt, sikkerheit og kostnader. Rapporten frå Statens legemiddelverk vil i slike tilfelle supplerast med eit prisnotat frå Sykehusinnkjøp RHF, divisjon LIS, der dette er naudsynt.

Bevisbyrden knytt til dokumentasjon for effekt, sikkerheit og kostnadseffektivitet ligg alltid hos MT-innehavar for aktuelt legemiddel. Legemiddelverket kan, ved behov, innhente tilleggsopplysingar hos MT-innehavar og gje rettleiing til legemiddelfirmaa.

Legemiddelverket vurderer ikkje nytte–risiko–balansen som allereie er greidd ut om under marknadsføringsløyveprosedyren. Informasjon om dette finst hos [EMA](#).

Metodevurderingane av legemiddel skal støtte opp under kvalifiserte vedtak om eventuell innføring og bruk i spesialisthelsetenesta og dei prioriteringane som blir gjort på helseføretaksnivå. Legemiddelverket har ikkje mynde til å fatte avgjersler i Nasjonalt system for innføring av nye metodar i spesialisthelsetenesta. Legemiddelverkets rapport er del av grunnlaget til Beslutningsforum når dei vurderer dei tre prioriteringskriteria opp mot alvorsgraden til den aktuelle sjukdommen/tilstanden.

Alle vurderingane våre blir publiserte på nett, og rapportane er tilgjengelege for alle.
(www.legemiddelverket.no)

OPPSUMMERING

Formål

Forenkla metodevurdering av legemiddelet Bavencio (avelumab). Legemiddelverket har gjort ei revurdering av Bavencio til behandling av pasientar med metastatisk Merkelcellekarsinom som tidlegare er behandla med kjemoterapi i tråd med bestilling ID2019_010 og godkjent preparatomtale. Vi meiner det er vesentlege manglar og uvisse knytt til dokumentasjonsgrunnlaget for denne vurderinga, og har vurdert kostnadseffektiviteten av Bavencio i denne indikasjonen gjennom utforskande analysar.

Vurderinga tar utgangspunkt i dokumentasjon innsendt av Merck og Pfizer. Dokumentasjonen inkluderer oppdaterte studieanalyser, støtteinformasjon i justerte, uforankra, indirekte samanlikningar og ein helseøkonomisk modell.

Bakgrunn

Den generelle kliniske effekten av Bavencio ved behandling av metastatisk Merkelcellekarsinom er dokumentert gjennom utferding av marknadsføringsløyvet. I underkant av 10 pasientar med metastatisk Merkelcellekarsinom er aktuelle for behandling med Bavencio kvart år i Noreg.

Om sjukdommen

Merkelcellekarsinom er ein aggressiv form for hudkreft. Sjukdommen er sjeldan, men har aukande førekommst. Mortaliteten er høgare enn for melanom.

Behandling av metastatisk Merkelcellekarsinom i norsk klinisk praksis

Fordi sjukdommen er sjeldan og evidensgrunnlaget lite, er det først nyleg etablert internasjonale behandlingsretningslinjer. I Noreg blir pasientar behandla med ulike kjemoterapiregimer.

Alvorsgrad og helsetap

Legemiddelverket har gjort tentative berekningar av alvorsgrad. Avhengig av kva studieresultat og alder ved diagnostidspunkt som ligg til grunn, er absolutt prognosetap berekna til å ligg mellom 8 og 13 QALYs.

Effektdokumentasjon

Effektdokumentasjonen bygger på resultata frå den opne, einarma studien JAVELIN 200. Firma har levert inn oppdaterte analysar med inntil 44 månader oppfølging. Ein av fire pasientar var progresjonsfrie etter 36 månader; median OS var nesten 13 månader. For komparatorarmen (kjemoterapi) er det brukt data frå den europeiske armen av observasjonsstudien Obs001. Firma har levert inn uforankra justerte indirekte samanlikningar av avelumab mot Obs001 og mot observasjonsstudien til Lyer et al som støtteinformasjon for dei helseøkonomiske analysane.

Kostnadar

Behandlingskostnadane er knytt til legemiddelpriis, administrasjon og oppfølging.

Legemiddelverket har berekna at totalkostnadar per pasient per år i år 1 er [redacted] med dagens LIS-prisar inkl. mva for legemidlet).

Budsjettkonsekvensar

Legemiddelverket har berekna at budsjettverknaden for sjukehusa ved å ta i bruk avelumab ved behandling av metastatisk Merkelcellekarsinom vil vere om lag [redacted] per år i år fem. Budsjettberekingane er usikre og forenkla.

Legemiddelverkets vurdering

Metastatisk Merkelcellekarsinom er ein sjeldan sjukdom og Legemiddelverket aksepterer at det er vanskeleg å skaffe god effektdokumentasjon. Vi meiner data frå JAVELIN 200 viser monaleg effekt av avelumab i desse pasientane, men det er vanskeleg å etablere noko relativt effektestimat mot dagens kliniske praksis. Effekten av dagens behandling er truleg for låg i den innsende analysen. Vi meiner likevel det er ein uomtvisteleg meireffekt av behandling med avelumab, som til trass for potensielle skilnader ved baseline viser ein tydeleg OS-gevinst. Vi har difor utforska kostnadseffektiviteten gjennom ei rekke scenarioanalysar og viser til tabell 8 i rapporten for ein gjennomgang av desse.

INNHOLD

FORORD	2
OPPSUMMERING	3
INNHOLD	5
LOGG	7
ORDLISTE	8
1 BAKGRUNN	9
1.1 PROBLEMSTILLING	9
1.2 MERKELCELLEKARSINOM	9
1.2.1 <i>Pasientgrunnlag</i>	9
1.3 ALVORSGRAD OG PROGNOSETAP	9
1.4 BEHANDLING AV METASTATISK MERKELCELLEKARSINOM I 2.LINJE	10
1.4.1 <i>Behandling med avelumab</i>	10
1.4.2 <i>Behandlingsretningslinjer</i>	11
1.4.3 <i>Plassering av avelumab i behandlingstilboret</i>	11
1.4.4 <i>Komparator</i>	11
2 INNSENDT KLINISK DOKUMENTASJON	12
2.1 ENDRINGAR I INNSENDT DOKUMENTASJON OG MODELL	13
2.1.1 <i>Oppdaterte resultat frå JAVELIN Merkel 200 part A (2L) (15)</i>	13
2.1.2 <i>Erfaringar frå Europa</i>	14
2.1.3 <i>Komparator</i>	15
2.1.4 <i>Nyttevekter</i>	15
2.2 POPULASJONSJUSTERTE INDIREKTE SAMANLIKNINGAR	15
2.2.1 <i>Framskriving av forløpsdata</i>	17
3 ØKONOMISK ANALYSE	24
4 BUDSJETTKONSEKVENSAR	26
4.1 ESTIMAT AV TAL PÅ PASIENTAR SOM ER AKTUELLE FOR BEHANDLING	26
4.2 ESTIMAT AV KOSTNADSUTVIKLINGA	26
4.3 BUDSJETTVERKNAD	27

5 OPPSUMMERING OG DISKUSJON	28
REFERANSAR	29
APPENDIKS 1	31
SYSTEMATISK LITTERATURSØK.....	31
<i>Legemiddelverkets vurdering</i>	33
INDIREKTE SAMANLIKNINGAR.....	34
VEDLEGG 1 KOMMENTARER FRA PRODUSENT (VEDLAGT SEPARAT).....	44

LOGG

Bestilling:	ID2019_010: Avelumab (Bavencio) Andrelinjebehandling av metastatisk Merkelcellekarsinom
Bestillingsordlyd:	En hurtig metodevurdering med en kostnad-nyttevurdering gjennomføres ved Statens legemiddelverk for avelumab (Bavencio) til andrelinjebehandling av metastatisk Merkelcellekarsinom.
Forslagstiller:	Merck og Pfizer
Legemiddelfirma:	Merck og Pfizer
Preparat:	Bavencio
Virkestoff:	Avelumab
Indikasjon:	Bavencio er indisert som monoterapi til behandling av voksne pasienter med metastatisk merkelcellekarsinom (MCC).
ATC-nr:	

Prosess

Dokumentasjon bestilt av Legemiddelverket	16-12-2019
Fullstendig dokumentasjon mottatt hos Legemiddelverket	19-02-2020
Klinikere kontaktet for første gang	Ikkje kontakta i denne revurderinga
LIS kontaktet for første gang av Legemiddelverket.	03-05-2020
Legemiddelverket bedt om ytterligere dokumentasjon	08-05-2020, 11.09.2020, 23.09.2020
Ytterligere dokumentasjon mottatt av Legemiddelverket	12-05-2020, 15.09.2020, 25.09.2020
Rapport ferdigstilt:	23-11-2020
Saksbehandlingstid:	268 dager hvorav 10 dager i påvente av ytterligere opplysninger fra legemiddelfirma. Dette innebærer en reel saksbehandlingstid hos legemiddelverket på 258 dager.
Saksutredere:	Mathyn Vervaart Tove Ragna Reksten

ORDLISTE

APT	Absolutt prognosetap
AUP	Apotekas utsalspris
IKER	Inkrementell kostnadseffektivitetsratio
KM	Kaplan-Meier
MAIC	Matching adjusted indirect comparison
MCC	Merkelcellekarsinom
MVA	Meirverdiavgift
OS	Totaloverleving
PFS	Progresjonsfri overleving
PPS	Progrediert stadium
QALY	Kvalitetsjusterte leveår
RWD	Real world data
ToT	Behandlingslengd/Time on treatment
UV	Ultrafiolett

1 BAKGRUNN

1.1 PROBLEMSTILLING

Forenkla metodevurdering av legemiddelet Bavencio (avelumab) til andrelinjebehandling av metastatisk Merkelcellekarsinom (mMCC). Metoden vart vurdert av Legemiddelverket i 2018 (ID2017_057) (1) og fekk «nei» i Beslutningsforum 27.08.2018. Legemiddelverket vurderte den gong at prisen var for høg og dokumentasjonen for dårleg til å vurdere kostnadseffektiviteten. Bestillerforum gav 16.12.2019 Legemiddelverket i oppdrag å revurdere metoden (sak 217-19, ID 2019_010) som ei kostnad-nytte-vurdering.

Legemiddelverket har etter grundig gjennomgang av dokumentasjon, rådføring med aktørar i Nye Metoder-systemet og i dialog med firma, valt å gjere ei forenkla revurdering. Med oppdaterte studiedata, nytt pristilbod, og resultat frå nye analysar, vil Legemiddelverket i denne metodevurderinga summere opp effekt, sikkerheit og ressursbruk ved andrelinjebehandling med avelumab i mMCC. Vi vil utforske kostnadseffektivitetsgrenser i scenarioanalyser. Legemiddelverket viser til den førre metodevurderinga (ID2017_057) for detaljerte skildringar sjukdom og dokumentasjonsgrunnlaget. Vi har ikkje bede om ny bistand frå fagmiljøet i denne utgreiinga, ettersom den viktigaste kjelda til uvisse i analysane er sjølve datakvaliteten.

Vurderinga tar utgangspunkt i dokumentasjon innsendt av Merck og Pfizer. Dette inkluderer ein ny modell oppdatert med studiedata frå seinare datakutt og nye analysar. Modellen er skildra i detalj i den førre metodevurderinga; endringar i modellen blir skildra i denne rapporten. Generell vurdering av klinisk effekt er dokumentert gjennom utferding av marknadsføringsløyve (2).

1.2 MERKELCELLEKARSINOM

Merkelcellekarsinom (MCC) er ein sjeldan, aggressiv type hudkreft med neuroendokrine eigenskaper. Samanhengen mellom kreftførekommst og UV-stråling er tydeleg (3), men sjukdommen kan òg skuldast det onkogene Merkel Cell polyomaviruset (4). Fem års overleving er rundt 40 % (5), medan 10-15 % av pasientar med fjernmetastasar er i live etter fem år (6).

1.2.1 Pasientgrunnlag

I samband med førre metodevurdering, rekna Legemiddelverket seg fram til at den årlege insidensen i Noreg er mellom 11 og 21 pasientar. Om lag 40 % (4-8 pasientar) vil utvikle metastatisk MCC. I tillegg vil 1-2 pasientar bli diagnostisert med metastatisk MCC kvart år. Legemiddelverket diskuterte desse overslaga med det kliniske fagmiljøet, som påpeikte at overslaga er svært usikre gitt kor sjeldan diagnosen er og kor lite data som er tilgjengeleg.

1.3 ALVORSGRAD OG PROGNOSETAP

Alvorsgraden kan påverke om kostnadane blir vurdert til å stå i rimeleg forhold til nytten av behandlinga. I ID2017_057 berekna Legemiddelverket eit absolutt prognosetap på ca. 8 QALYs. Den gongen la vi ein

snittalder på 75 år til grunn og brukte data fra Iyer et al (7) i berekningane. Vi har i denne metodevurderinga gjort nye tentativa berekningar av alvorsgrad basert på den helseøkonomiske modellen og dermed data fra observasjonsstudien.

Tabell 1: Berekingar av alvorsgrad

Alder	69,3
Forventa QALYs _A utan sjukdom (udiskontert)	13,6
Forventa QALYs _A med sjukdom (udiskontert) (prognose)	0,31
Tal på mista QALYs ved tilstand (absolutt prognosetap)	13,29

Berekning av alvorsgrad ut i frå dagens behandling tilseier eit absolutt prognosetap på ca. 13 QALYs når alder i studien ligg til grunn. Med alder i norsk klinisk praksis (75 år), er det absolute prognosetapet 9,5 QALYs. Legemiddelverket meiner absolutt prognosetap ligg ein stad mellom 8 og 13 QALYs.

1.4 BEHANDLING AV METASTATISK MERKELCELLEKARSINOM I 2.LINJE

1.4.1 Behandling med avelumab

- Indikasjon
Avelumab er indisert som monoterapi til behandling av vaksne pasientar med metastatisk merkelcellekarsinom (MCC) og i kombinasjon med aksitinib til førstelinjebehandling av vaksne pasientar med nyrecellekarsinom.
- Verknadsmekanisme
Avelumab er eit humanisert immunoglobulin G1 (IgG1) monoklonalt antistoff som bind direkte til PD-L1 og blokkerer både PD-1- og B7.1-reseptorar uttrykt på aktive T-cellene og antigenpresenterande celler. Slik bremsast den PD-L1/PD-1-medierte hemminga av immunresponsen, inkludert reaktivering av antitumor immunrespons. Når PD-L1 bind til PD-1 og B7.1 blir T-celleresponsen mot kreftcellene inhibert gjennom undertrykt cytotoxiske T-celleaktivitet, T-celleproliferasjon og cytokinproduksjon.
- Administrasjon og dosering
Tilrådd dose med avelumab i monoterapi er 800 mg administrert som intravenøs infusjon over 60 minutt kvar 2. veke. Tilrådd behandlingsvarigheit er fram til sjukdomsprogresjon eller uakseptabel toksisitet, eller tap av klinisk nytte. Doseauke eller -reduksjon er ikkje tilrådd. Utsetting eller seponering av ein eller fleire dosar basert på individuell sikkerheit og toleranse kan vere naudsynt.
- Biverknader
Avelumab er oftast assosiert med immunrelaterte biverknader. Dei fleste av desse, inkludert alvorlege reaksjonar, tok slutt etter at eigna medisinsk behandling vart initiert eller etter seponering av avelumab. Dei vanlegaste biverknadene er fatigue, kvalme, diaré, redusert appetitt, forstopping, infusjonsrelaterte reaksjonar, vekttap og oppkast.

For ei meir utfyllande skildring av legemidlet viser vi til preparatomtalen for Bavencio (2).

1.4.2 Behandlingsretningslinjer

Dei nasjonale retningslinjer for behandling av MCC bygger på dei konsensusbaserte interdisiplinære retningslinjer for behandling utarbeidd av det europeiske dermatologiforumet (EDF) har saman med den europeiske dermatologi-onkologi-foreininga (EADO) og den europeiske organisasjonen for forsking og behandling av kreft (EORTC) publisert (8). Behandlingsalternativa ved metastatisk MCC i Noreg er skildra i Tabell 2.

Tabell 2: Behandlingsalgoritme mMCC

Behandlingslinje	Behandling
1. linje, førstevalg	Cisplatin og etoposid (75 % av pasientane)
1. linje, andrevalg	Karboplatin og etoposid (25 % av pasientane)
2. linje	Syklofosfamid, epirubicin og vinkristin
3. linje	Topotecan

1.4.3 Plassering av avelumab i behandlingstilbodet

Avelumab er den einaste immunterapien godkjent til behandling av mMCC. Denne metodevurderinga gjeld bruk av avelumab i andrelinje, altså til pasientar som har progrediert etter tidlegare kjemoterapibehandling for metastatisk sjukdom. Relevante komparatorar er kjemoterapi som ikkje vart brukt i førstelinje.

1.4.4 Komparator

Merck og Pfizer har vurdert at behandling med kjemoterapi (syklofosfamid, epirubicin og vinkristin) er mest relevant som komparator. Legemiddelverket meiner relevant komparator vil vere den kjemoterapikombinasjonen som ikkje er brukt i førstelinje, og aksepterer Merck og Pfizers val av komparator. Kostnadene knytt til kjemoterapibehandling er om lag like uavhengig av kva komparator vi vel, og effektdata er henta frå ein observasjonsstudie utan standardisert behandling.

2 INNSENDT KLINISK DOKUMENTASJON

Legemiddelverket viser til den førre metodevurderinga for grunding vurdering av hovudstudiane, JAVELIN Merkel 200 (part A) og observasjonsstudien Obs001. I dette kapitlet skildrar vi dei oppdateringane Merck og Pfizer har levert inn i form av nytt datakutt brukt i den nye modellen og nye indirekte samanlikningar. I kritikken vår av førre innsendte dokumentasjonspakke påpeikte vi at det var dårlig samsvar mellom studien for intervensjonen og studiane for komparator. Det er forsøkt å justere for nokre av desse skilnadane i ei indirekte samanlikning (MAIC, sjå kapittel 2.2 og Appendiks 1). Desse er levert som støtteinformasjon og er ikkje brukt i modellen. Vi påpeikte òg manglande oppfølgingsdata og langtidsdata. Dette er no levert ved nytt datakutt, kor pasientane no er følgt i minst 36 månader, samanlikna med minimum 18 månader i det førre datakuttet.

Merck og Pfizer har gjennomført eit litteratursøk for å vurdere effekt, sikkerheit, og helserelatert livskvalitet knytt til farmakologiske intervensjonar som behandling for mMCC i alle linjer, sist oppdatert i mars 2019. Dei identifiserte studiane er presentert i tabell 2. Alle utanom to studiar er avelumab-studiar. Dei to andre er uaktuelle i denne vurderinga: pembrolizumab er førstelinje (9) og cabozantinib-studien vart avslutta tidleg grunna mangel på effekt og toksisitetsutfordringar (10).

Tabell 3: Publikasjonar identifisert i Merck og Pfizers litteratursøk

Short reference	Title	Intervention	Study description
Bharmal 2018 (11)	Comparative effectiveness of avelumab versus chemotherapy in Merkel cell carcinoma: innovative use of patient insights	avelumab	Javelin Merkel 200, part A, 2L+ Phase 2
D'Angelo 2019 (12)	Early objective response to avelumab treatment is associated with improved overall survival in patients with metastatic Merkel cell carcinoma	avelumab	Javelin Merkel 200, part A, 2L+ Phase 2, 18 month follow-up data-cut (March 24, 2017), post-hoc analysis
Nghiem 2019 (9)	Durable Tumor Regression and Overall Survival in Patients With Advanced Merkel Cell Carcinoma Receiving Pembrolizumab as First-Line Therapy	pembrolizumab	Cancer Immunotherapy Trials Network-09/Keynote-017, 1L Phase 2, data-cut February 6, 2018
Rabowits 2018 (10)	cabozantinib in Patients with Advanced Merkel Cell Carcinoma	cabozantinib	NCT-02036476, 2L+ Phase 2, data cut-off June 8, 2016
Van Hagen 2018 (a)	Two-year efficacy and safety update from JAVELIN Merkel 200 part A: A registrational study of avelumab in metastatic merkel cell carcinoma (mMCC) progressed on chemotherapy	avelumab	Javelin Merkel 200, part A, 2L+ Phase 2, 2 year follow-up data-cut (September 26, 2017), post-hoc analysis
Van Hagen 2018 (b)(13)	Avelumab treatment of Australian patients with metastatic Merkel cell carcinoma (mMCC): Experience from an expanded access program(EAP)	avelumab	EAP NCT03089658, data-cut April 2, 2018
Walker 2018(14)	Second-line avelumab treatment of patients (pts) with metastatic Merkel cell carcinoma (mMCC): Experience from a global expanded access program (EAP)	avelumab	EAP NCT03089658, data-cut January, 2018

2.1 ENDRINGAR I INNSENDT DOKUMENTASJON OG MODELL

2.1.1 Oppdaterte resultat frå JAVELIN Merkle 200 part A (2L) (15)

Objektiv respons

Talet på pasientar med stadfesta objektiv respons (komplett respons og delvis respons) var uendra frå første datakutt. Sytten av desse tjueni pasientane hadde framleis respons ved siste datakutt, inkludert fem av dei ti med opphaveleg komplett respons. Fire pasientar hadde hatt målbar respons i over tre år; ein av pasientane har fått 88 dosar avelumab. Median responsvarigheit var 40,5 månader. Rundt 40 % av pasientane som responderte på avelumab-behandling progredierte.

Tabell 4: Objektiv respons på avelumab etter minst 36 månaders oppfølging (15)

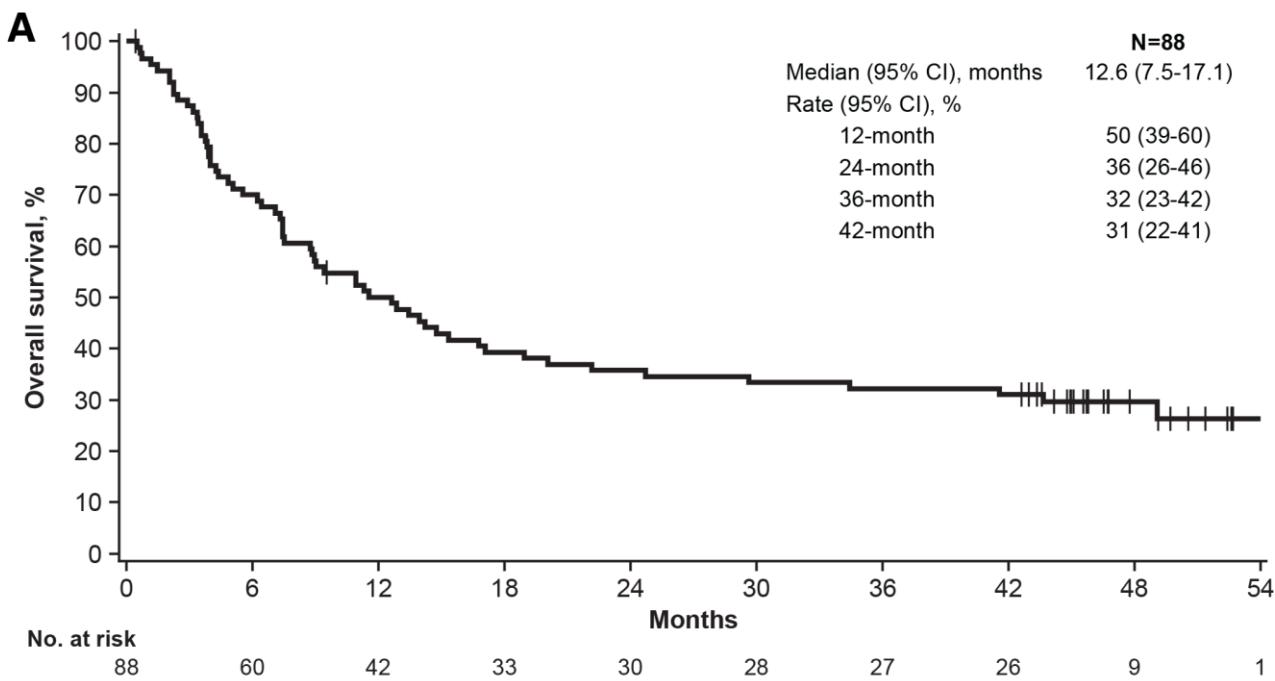
Response	N=88
Confirmed best overall response, n (%)	
Complete response	10 (11.4)
Partial response	19 (21.6)
Stable disease	9 (10.2)
Progressive disease	32 (36.4)
Not evaluable	18 (20.5)
Objective response rate (95% CI), %	33.0 (23.3 to 43.8)
Disease control rate, %	43.2
Response durability	n=29
Median duration of response (95% CI), months	40.5 (18.0 to not estimable)
Range	2.8–41.5
Proportion with duration of response (95% CI), %	
≥6 months	93 (75 to 98)
≥1 year	71 (51 to 85)
≥2 years	67 (47 to 82)
≥3 years	52 (26 to 73)

Progresjonsfri overleving (PFS)

PFS-ratene ved 24 og 36 månader var 31 % (95 % KI 12 % til 32 %) og 26 % (95 % KI 17 % til 36 %).

Totaloverleving (OS)

Median OS etter minst 44 månader oppfølging var 12,6 månader (95 % KI 7,5 til 17,5), sjå Figur 1.



Figur 1: Kaplan-Meier-kurve for totaloverleving etter 44 månader oppfølging i JAVELIN Merkel 200 (15)

Sikkerheit

Ved siste datakutt var det registrert behandlingsrelaterte uønskte hendingar (TRAE) i seks fleire pasientar; alle desse var \geq grad 3 TRAE, som no er sett i 11,4 % av pasientane behandla med avelumab. Åtte pasientar (9 %) avslutta behandling grunna uønskte hendingar.

2.1.2 Erfaringar frå Europa

Merck og Pfizer viser til resultat publisert på ESMO i 2018 og 2019, der bruk av avelumab i klinisk praksis var evaluert. Dei trekk fram resultat frå Nederland spesielt og det utvida tilgangsprogrammet generelt.

2.1.2.1 Avelumab i avansert Merkelcellekarsinom i Nederland (poster 2019)

Förtisju pasientar behandla med avelumab ved fire ulike senter i Nederland vart identifisert, uavhengig av tal på tidlegare linjer med kjemoterapi. Förtifire pasientar hadde fullstendige responsdata og kunne inkluderast i analysen. I denne kohorten var responsraten 59,5 %, median responsvarighet 9,4 månader, og median progresjonsfri overleving 8,3 månader. Median OS var ikkje nådd. Resultata viste vedvarande god respons uavhengig av tal på tidlegare behandlingslinjer.

2.1.2.2 Avelumab i europeiske pasientar med metastatisk Merkelcellekarsinom (poster 2018)

Mellan januar 2016 og juli 2018 (cut-off dato) hadde 297 pasientar i Europa, inkludert i Noreg, fått behandling med avelumab i eit utvida tilgangsprogram (16). Alle pasientane hadde stadium IV MCC og var kjemoresistente, og kunne, i motsetning til i JAVELIN Merkel 200-studien, vere immunsupprimerte, ha hjernemetastasar og ECOG-status 0-3. Objektiv responsrate, vurdert av behandelnde onkolog, var 54,8 %. Studien avdekkja ingen nye sikkerheitsutfordringar, men stadfesta at infusjonsrelaterte reaksjonar, fatigue og utsleitt var blant dei mest vanlege behandlingsassosierede uønskte hendingane.

2.1.3 Komparator

Det er dei same komparatorane som ligg til grunn i denne revurderinga, med data frå den retrospektive observasjonsstudien Obs001. Effektdata har ikkje endra seg, men nyttevektene er oppdatert med vektene frå et nyaste datakuttet i JAVELIN Merkel 200 part A.

2.1.4 Nyttevekter

Livskvalitetsdata vart samla inn i JAVELIN Merkel 200 med EQ-5D-5L-verktyet ved baseline og kvar 6. veke. Både stadiespesifikke nyttevekter og tid-til-død nyttevekter er inkludert i modellen. Legemiddelverket vel å bruke stadiespesifikke nyttevekter for intervension og komparator, og ser på effekten av å justere nyttevektene i dei eksplorative analysane.

2.2 POPULASJONSJUSTERTE INDIREKTE SAMANLIKNINGAR

Dei populasjonsjusterte indirekte samanlikningane skal tene som støtteinformasjon i ei vurdering av relativ effekt av avelumab mot kjemoterapi. Ei fullstendig vurdering av litteratursøk og indirekte samanlikningar finst i Appendiks 1. Under presenterer vi eit samandrag. Resultata frå observasjonsstudien kunne ikkje brukast som grunnlag for utferding av marknadsføringsløyvet (2), mellom anna fordi responsratene avvik frå litteraturen og fordi det ikkje finst noko standardterapi i bruk.

I det første innsendte datasettet var det gjort ei naiv samanlikning av intervensionen (JAVELIN Merkel 200, første datakutt (17)) med historiske data (real world data, RWD) der pasientane fekk kjemoterapi i 2L (Observasjonsstudie 100070-Obs001). Sidan den gongen har det blitt publisert data med minst eit års oppfølging (18) og heilt nyleg med minst 44 månaders oppfølging (15) av JAVELIN Merkel 200. RWD-datasettet er utvida til å inkludere data frå ein amerikansk retrospektiv studie med pasientar med mMCC. Denne studien (Iyer et al) manglar data for både ECOG-status og tidlegare respons på kjemoterapi (7). Grunnlinjekarakteristika er skildra i Tabell 5. Merck og Pfizer har brukt fem ulike strategiar for å justere for ubalansane mellom studiane der ulike variablar vart matcha i vektinga:

- 1) Justering for behandlingslinje (eksklusjon av alle pasientar i 3L+¹ i IPD-studie)
- 2) Justering for behandlingslinje, kjønn og alder (eksklusjon av 3L+ i EMR 100070-003)
- 3) Som i 2), men òg justering for metastatisk sjukdom (stadium IV) ved diagnosetidspunkt
- 4) Justering for alder og kjønn
- 5) Som i 4), men òg justering for metastatisk sjukdom (stadium IV) ved diagnosetidspunkt

Vidare vart det undersøkt om nokre av dei ubalanserte faktorane var potensielle prognostiske eller effekmodifiserande faktorar ved å sjå om og korleis faktorane påverka utfall (OS og PFS).

¹ Pasientar som hadde fått minst to tidlegare linjer med kjemoterapi

Tabell 5: Grunnlinjekarakteristika for studiane inkludert i analysane

Baseline characteristics	EMR100070-003 (N=88)	Iyer et al. (N=30)	Study 100070- Obs001 – Part A [US] (N=14)	Study 100070- Obs001 – Part B [EU] (N=29)
Demographics				
Age, median (min, max)	72.5 (33-88)	69.7 (49-96)	NA	67.0 (36-80)
Age, mean (SD)	69.7 (10.7)	NA	NA	64.4 (11.6)
Age ≥ 75, n (%)	31 (35.2)	-	7 (50.0)	5 (17.2)
Female sex, n (%)	23 (26.1)	6 (20.0)	3 (21.4)	11 (37.9)
Race				
Caucasian/White	81 (92.1)	NR	8 (100)	NR
Asian	3 (3.4)	NR	0 (0.0)	NR
Other	1 (1.1)	NR	0 (0.0)	NR
Not documented	0		6	
Disease characteristics				
Stage IV at initial diagnosis, n (%)				
Yes	16 (21.3)	9 (30.0)	1 (8.3)	7 (24.1)
No	59 (78.5)	21 (70.0)	11 (91.7)	22 (75.9)
Missing	13	0	2	0
Immune suppression, n (%)				
Yes	0 (0.0)	4 (13.3)	0 (0.0)	0 (0.0)
No	88 (100.0)	26 (86.7)	14 (100.0)	29 (100.0)
Objective response in previous line of therapy				
Yes	22 (25.0)	NR	4 (28.6)	13 (44.8)
No	66 (75.0)	NR	10 (71.4)	16 (55.2)
ECOG performance status				
0	49 (55.7)	NR	0 (0.0)	NR
1	39 (44.3)	NR	13 (100.0)	NR
Not documented	0		1	

Legemiddelverkets vurdering

Det systematiske litteratursøket identifiserte to relevante studiar med mMCC behandla i andrelinje eller seinare, og begge er inkludert i Merck og Pfizers analysar:

- Iyer et al (2016) er ein retrospektiv observasjonsstudie av til saman 62 pasientar i Seattle-området (USA); 30 av desse fekk til saman 13 ulike kjemoterapiregimer i andrelinje. Responsraten var 23 %, og median overleving 5,7 månader (range: 35 dagar til 2,4 år). Median oppfølgingstid var 634 dagar (range: 201-2056). Berre pasientar med tilstrekkeleg registrerte data knytt til kjemoterapibehandling (type, dose, tidspunkt) og tumorrespons (RECIST 1.1) vart inkludert. Studien skildrar ikkje ev. skilnader i pasientar som derfor vart ekskludert.
- 100070-Obs1 er ein retrospektiv observasjonsstudie i to delar, der del A inkluderte pasientar i USA og del B inkluderte europeiske (tyske, austerrikske og sveitsiske) pasientar behandla i

akademiske klinikkar (DACH-registeret). Responsraten var 29 % i del A og 10 % i del B og median overleving 4,3 og 5,3 månader. I del B var tumorrespons i all hovudsak vurdert etter «beste kliniske vurdering», og ingen ECOG var registrert.

Retrospektive observasjonsstudiar er generelt hefta med stor grad av bias, og det er dessutan vesentlege skilnader i korleis utfallsmåla ORR og PFS vart registrert samanlikna med i JAVELIN. I det europeiske registeret var dessutan responsraten mykje lågare enn i Iyer et al og den amerikanske delen av 100070-Obs1. Det er forsøkt å korrigere for ujamne basislinjekarakteristikkar med to ulike propensity score-metodar; matchinga var god, men det var få variablar å matche på. Regresjonsanalyser med stadium v/diagnosetidspunkt, alder, kjønn, immunsupresjonsstatus og ECOG-skår vart forsøkt for å identifisere effektmodifiserande og prognostiske faktorar naudsynt å justere for, men ingen slike faktorar vart funne. Det er svært få pasientar i kvar gruppe og difor stor uvisse knytt til desse analysene. Val av kovariat å inkludere vart i stor grad styrt av kva som var tilgjengeleg av informasjon.

Den innsendte MAICen er derfor mindre robust enn Legemiddelverket føretrekk for slike samanlikningar, og estimata for behandlingseffekt av avelumab samanlikna med kjemoterapi er ikkje truverdige. Tilgang på nyare data for langtidsoverleving, og støttedokumentasjon i expanded access program (14), gjer oss likevel sikrare i vurderingane våre denne gongen.

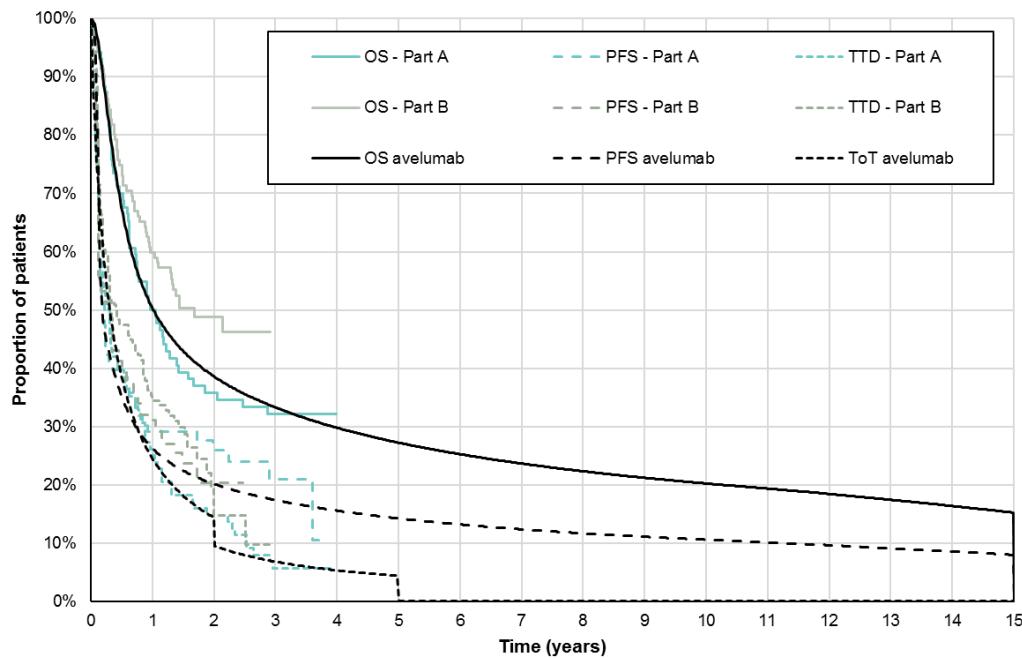
2.2.1 Framskriving av forløpsdata

Ingen pasientar i kjemoterapiarmane var i live etter 9 månader, medan over halvparten av pasientane i avelumab-studien var i live ved same tidspunkt. Etter to år var ein av tre pasientar framleis i live. Legemiddelverket meiner det uomtvisteleg er meireffekt av avelumabbehandling samanlikna med kjemoterapi, men den *relative effekten* som må leggast til grunn i helseøkonomiske analyser er svært vanskeleg å talfeste. Vi har difor utforska kostnadseffektiviteten gjennom ei rekke scenarioanalyser presentert i Tabell 8.

Det er ingen føresetnader om proporsjonal hasard og i modellen blir kvar arm modellert uavhengig av kvarandre (individuell tilpassing) som i ei naiv samanlikning.

2.2.1.1 Merck og Pfizers framskriving av forløpsdata

Merck og Pfizers basecase er presentert i Figur 2. Sjølv om data for overleving og progresjonsfridom er relativt modne, er det få pasientar i studien og stor grad av uvisse i framskriving. Statistisk tilpassing viste relativt like AIC- og BIC-verdiar for fleire av tilpassingane. Merck og Pfizer opplyser at *spline*-funksjonane er tilpassa i R-pakken *flexsurv* med alle pasientar vekta likt. Knutepunkta vart sett basert på jamt fordelte persentil av usensurerte overlevingstider. Det er ikkje gjort noko vurdering av kor mange knutepunkt som er realistisk gitt forma på hasardfunksjonen.



Figur 2: Firmaets basecase, med maks. behandlingslengder, log-log ToT, 1-knot odds OS, 3-knot odds PFS

2.2.1.2 Legemiddelverkets vurdering

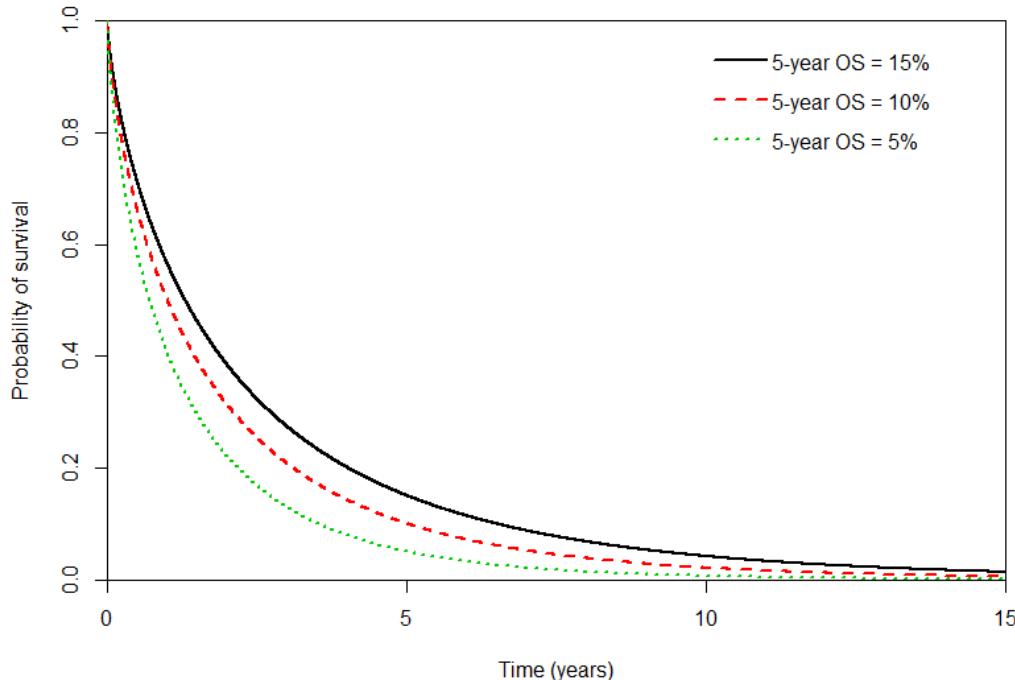
Maksimal behandlingslengde for PD-1/PD-L1-hemmarar i norsk klinisk praksis er inntil 2 år. I studien har pasientar fått avelumab i inntil 4 år, og Legemiddelverket meiner ressursbruk i form av kostnader ved behandling må spegle den effekten som studien viser. Fire pasientar med komplett respons i studien avslutta avelumab-behandling utan progresjon, og hadde likevel respons i mellom 10 og 28 månader etter behandlingsslutt. Vi meiner det vil vere feil å endre behandlingslengde utan å samtidig kunne korrigere for potensielle endringar i modellert effekt. Vi modellerer difor ToT basert på studiedata, og gjer elles følgande generelle endringar i modellen:

- bruker **stadiespesifikke nyttevekter** i staden for tid-til-død-nyttevekter
- forventar **ikkje** at ein viss del (2 av 3 i firmaets basecase) av pasientane vil avslutte behandling etter 2 år
- forventar **inga maksimal behandlingslengde** (set denne frå 5 til 15 år i modellen)

Komparator

Komparatordataa er fullstendige og Legemiddelverket meiner Merck og Pfizers val av parametrisering av OS (Gompertz) er fornuftig. Vi endrar parametrisering av PFS frå Merck og Pfizers Weibull til Gompertz. Uvissa i komparator er mest knytt til kva som er representativ pasientpopulasjon og om den er tilstrekkeleg lik intervensionsarmen. Legemiddelverket er ikkje overtydd om at skilnader mellom studiane i tilstrekkeleg grad er korrigert for i MAICen, men aksepterer at det ikkje er mogleg å gjere med dei dataa som er tilgjengelege. Legemiddelverket meiner vidare at den låge overlevingsraten ikkje stemmer med forventa overleving for stadium IV MCC (19). Om lag 14 % er venta å vere i live etter 5 år ved nydiagnosert stadium IV MCC. Sjølv om dette talet ikkje er heilt representativt for pasientpopulasjonen

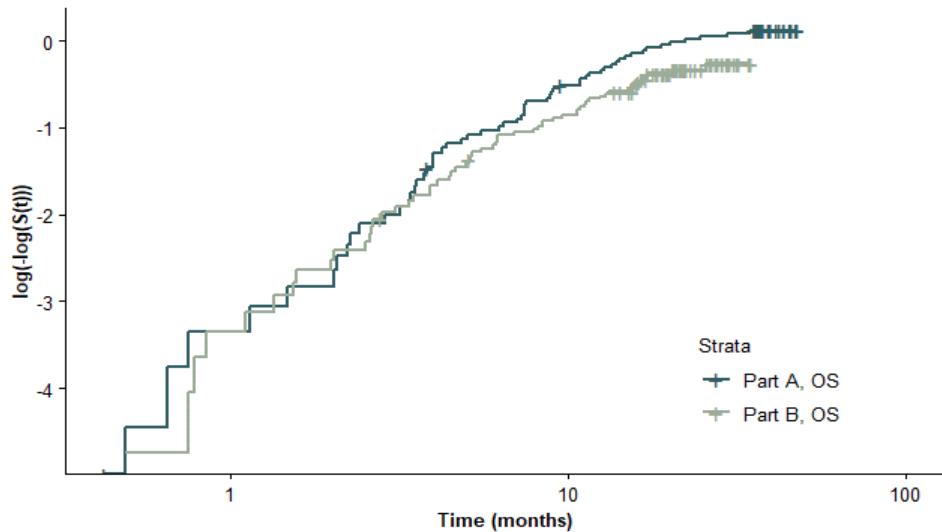
i denne metodevurderinga (mottatt minst ei linje kjemoterapi), verkar det usannsynleg at ingen pasientar er i live etter eit år. Dette er også påpeikt av EMA i samband med utferding av marknadsføringsløyvet. Vi har i scenarioanalyser (Tabell 8) sett på kva endring i forventa OS frå 5 til 15 % 5-års overleving i komparatorarmen (Figur 3) kan bety for IKER.



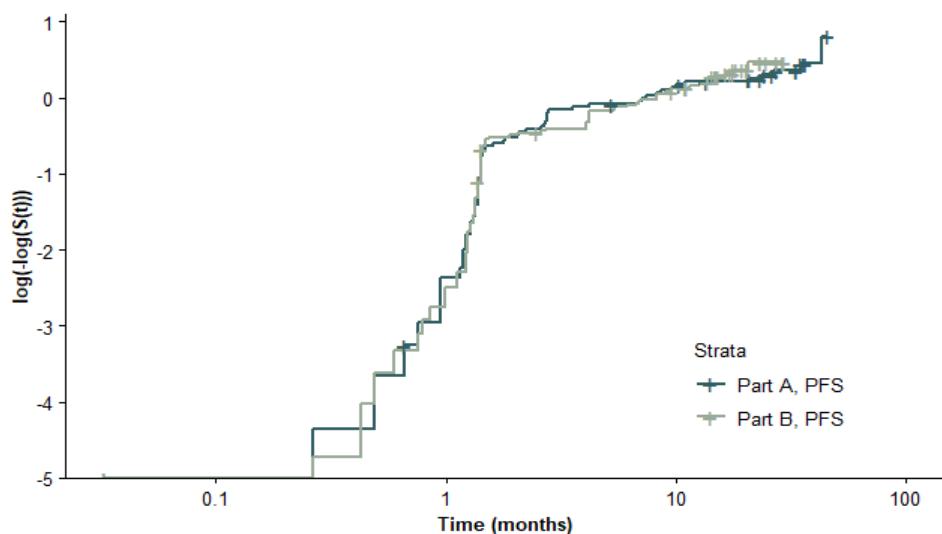
Figur 3: Komparator framskrive med Weibull, same shape-parameter som for avelumab, scale-parameter kalibrert til 5-års OS lik 5, 10 og 15 %.

Avelumab

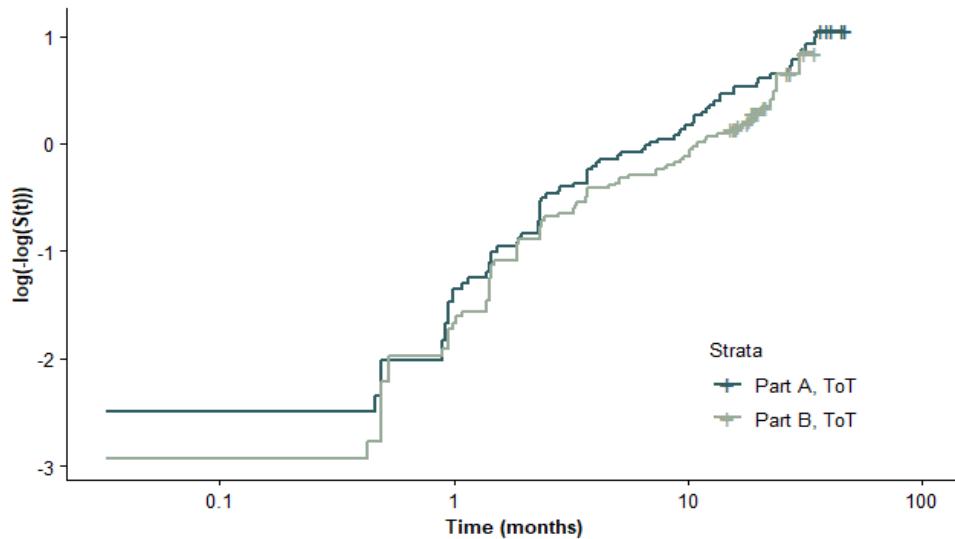
Log-kumulative hasardplott for avelumab (første og andre linje) for OS og PFS er vist i Figur 4 og Figur 5. Der OS ser ut til å ha ei jamt stigande kurve, er det ein tydeleg knekk i PFS-kurva. Log-kumulativt hasardplott for behandlingslengde (ToT) er vist i Figur 6, og har ei jamt stigande kurve.



Figur 4: Logkumulativ hazard plott for Avelumab OS i 1. (part B) og 2. linje (Part A)

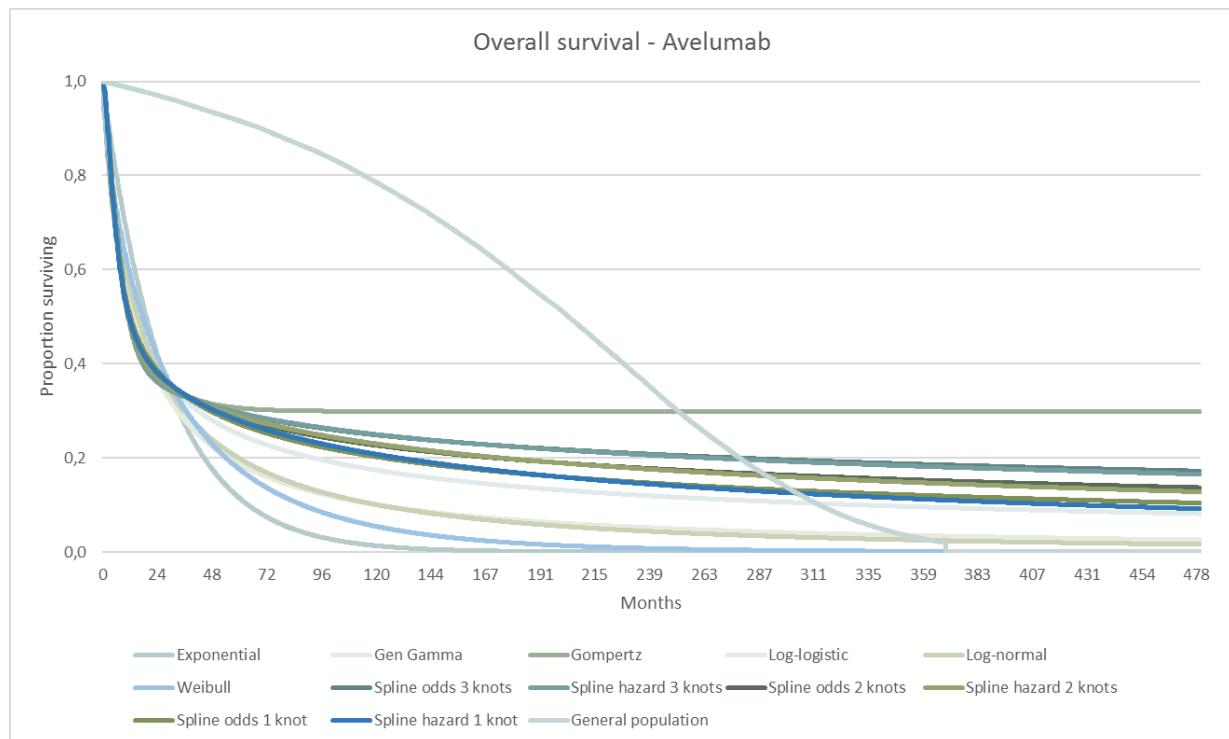


Figur 5: Logkumulativ hazard plott for Avelumab PFS i 1. (part B) og 2. linje (Part A)



Figur 6: Logkumulativ hazard plott for Avelumab ToT i 1. (part B) og 2. linje (Part A)

Legemiddelverket har plotta dei ulike framskrivingsfunksjonane for totaloverleving (OS) for avelumab-armen i Figur 7.



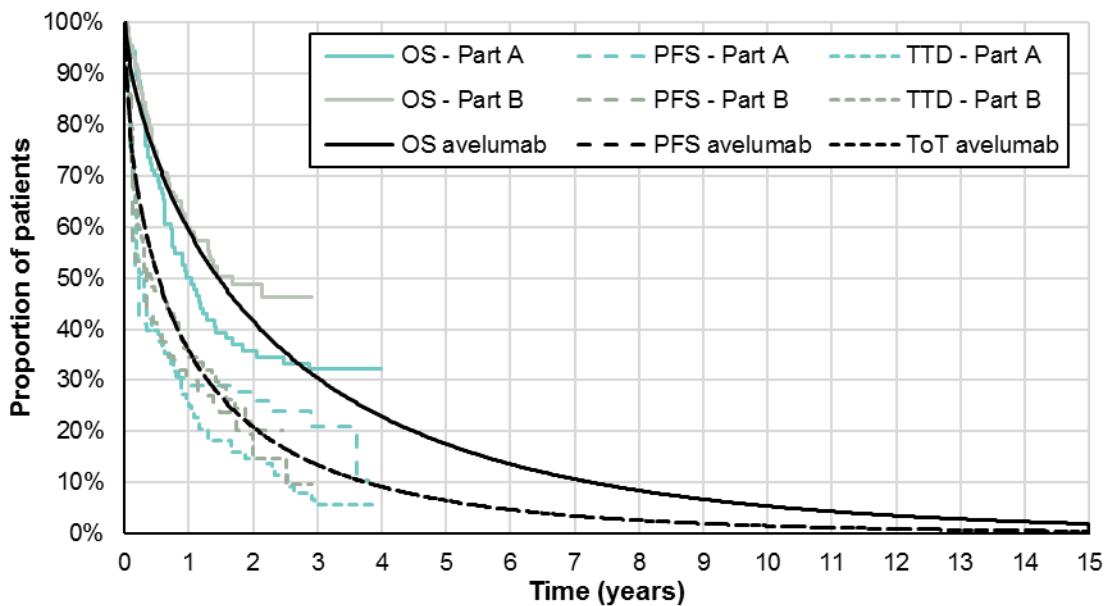
Figur 7: Alternative framskrivingsfunksjonar for OS i JAVELIN Merkel 200 (part A)

Framskrivingsalternativ

Legemiddelverket har vurdert ulike framskrivingsalternativ i dei eksplorative analysane (Figur 7). Effektdata for komparator (registerdata) er komplette (Figur 10), og det er ikkje mogleg å justere desse. Vi har difor sjølv undersøkt ulike 5-års overlevingsscenario ved å kopiere *shape*-parameteren frå Weibull-kurva til avelumab, og kalibrert *scale*-parameteren til å gje 5, 10 og 15 % overleving (Figur 3). Vi har i separate analysar sett på dei ulike framskrivingsalternativa for avelumab-studien for å finne eit plausibelt overlevingsscenario. Denne framgangsmåten korrigerer ikkje for dei skilnadene i studiedesign og – populasjonar skildra i Appendiks 1, og resultata frå dei eksplorative analysane er svært usikre.

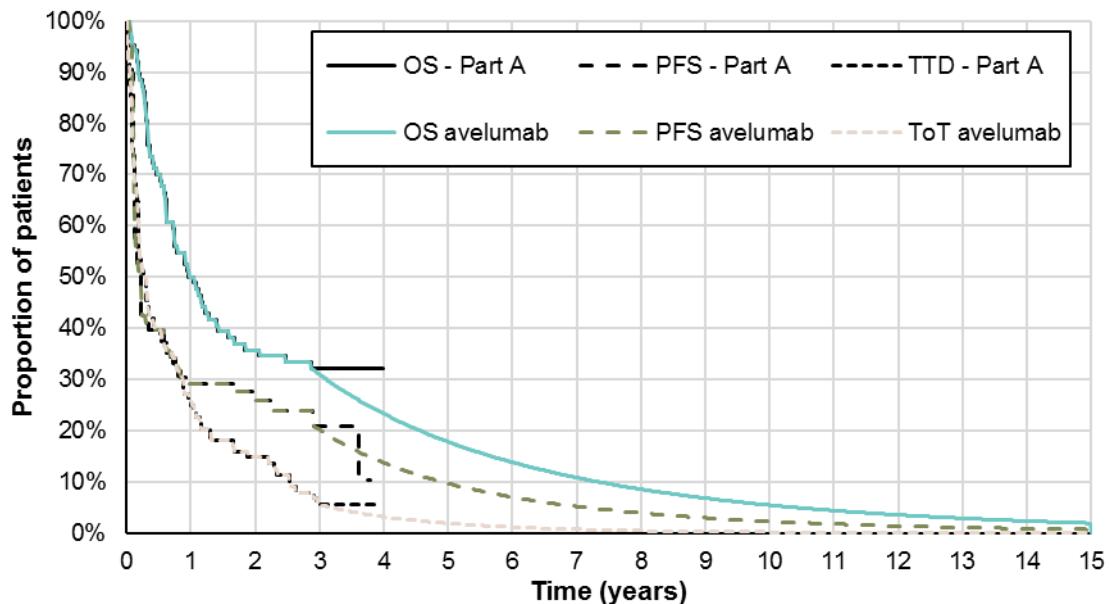
Legemiddelverket meiner dei fleksible funksjonane (spline-funksjonane) gir uplausibelt høge overlevingsestimat over tid og ein reduksjon i hasardraten som ikkje samsvarar med det som er sett for immunterapi generelt i langtkommen metastatisk sjukdom. Sjølv med korrektsjon for bakgrunnsmortalitet er det lite sannsynleg at behandlinga vil ha ein slik høg grad av kurativ effekt. Høg grad av progresjonsfridom, som i Merck og Pfizers basecaseval av parametrisering (10 %), er høgare enn det vi har vurdert som plausibelt på andre terapiområder.

Som utgangspunkt for dei eksplorative analysane, vel Legemiddelverket å ekstrapolere behandlingslengde (ToT), progresjonsfri overleving (PFS) og totaloverleving (OS) i avelumab-studien med Weibull-funksjon.

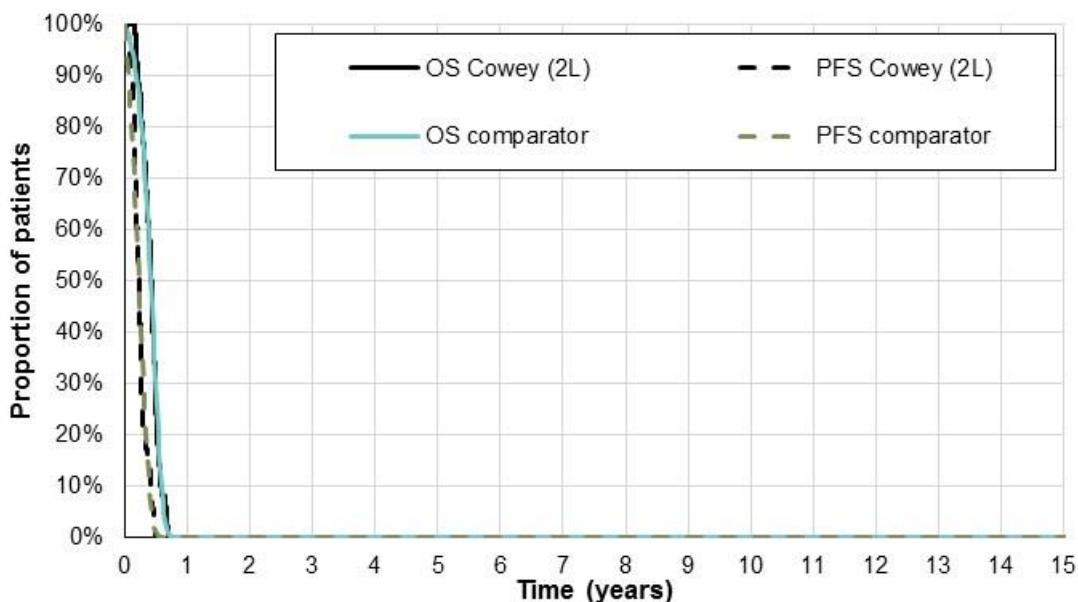


Figur 8: Weibull-framskriving av OS og PFS, ToT lik PFS

Statistisk tilpassing av Weibull er ikkje veldig god og overestimerer OS for store delar av kurva. Gitt den store uvissa knytt til få observasjonar i slutten av kurva, saman med plausibilitet i framskrivingane, meiner Legemiddelverket likevel at Weibull er det beste alternativet. For best mogleg utnytting av studiedataa vel vi å bruke KM-dataa direkte fram til 10-20 % av pasientane er igjen og derfrå kople på ekstrapolert hale (Figur 9).



Figur 9: KM data + Weibull-framskriving av OS, PFS og ToT for avelumab



Figur 10: Gompertz-framskriving av OS og PFS, ToT lik PFS for kjemoterapi

3 ØKONOMISK ANALYSE

Basert på Legemiddelverkets vurdering av den innsendte dokumentasjonen i Merck og Pfizer sitt base case, har Legemiddelverket endra nokre føresetnader og parameter i ei eksplorativ analyse (Tabell 6).

Tabell 6: Endringar i føresetnader i Legemiddelverkets eksplorative analyse

Føresetnad	Merck og Pfizer – Base case	SLV – eksplorativ analyse
OS-ekstrapolering	Spline 1k funksjon på odds scale (avelumab) og Gompertz funksjon (kjemoterapi)	Avelumab: KM data fram til den siste hendinga, ekstrapolering ved hjelp av Weibull funksjon (avelumab) Kjemoterapi: Gompertz funksjon
PFS-ekstrapolering	Spline 3k funksjon på odds scale (avelumab) og Weibull funksjon (kjemoterapi)	Avelumab: KM data fram til den siste hendinga, ekstrapolering ved hjelp av Weibull funksjon (avelumab) Kjemoterapi: Gompertz funksjon
Behandlingsvarighet-ekstrapolering	Log-logistisk funksjon, antagelse om 66% behandlingsseponering etter 2 år, og maksimal behandlingsvarighet på 5 år	Avelumab: KM data fram til den siste hendinga, ekstrapolering ved hjelp av Weibull funksjon (avelumab) Kjemoterapi: Gompertz funksjon
Nyttevekter	Basert på tid-til-død	Basert på helsetilstand: 0,735 (PFS) og 0,684 (PPS)
Administrasjonskostnader	1 495 NOK	3 039 NOK (Oppdaterte kostnader frå SLVs kostnadsdatabase)

Resultata frå Legemiddelverkets eksplorative analyse er presentert i Tabell 7. Legemiddelprisar er basert på maksimal AUP, utan mva.

Tabell 7: Kostnad per vunne kvalitetsjusterte leveår (QALY) og vunne leveår. Basert på maks AUP utan mva.

	Avelumab	Kjemoterapi	Differanse
Totale kostnader (NOK)	954 982	81 949	873 033
Total QALYs	1,69	0,31	1,38
Totalle leveår	2,35	0,41	1,94
Meirkostnad (NOK) per vunne QALY	632 519		
Meirkostnad (NOK) per vunne leveår	450 380		

Basert på dagens LIS-prisar er kostnad per vunne QALY [REDACTED] i Legemiddelverkets eksplorative analyse.

Legemiddelverket meiner det er stor uvisse knytt til fleire av parametra i analysen, og har med utgangspunkt i den eksplorative analysen gjort ei rekke scenarioanalysar. Vi ønsker med desse å illustrere noko av denne uvissa, og påpeiker at dei fleste scenarioa i Tabell 8 må sest som like sannsynlege som den

eksplorative analysen vår. Scenarioanalysane fangar ikkje opp bias knytt til bruk av observasjonsstudien og dermed heller ikkje uvissa knytt effektestimata.

Tabell 8: Scenarioanalysar med utgangspunkt i Legemiddelverkets eksplorative analyse. Basert på dagens LIS prisar utan mva.

	Parameter/ føresetnader	Legemiddelverkets eksplorative analyse	Scenarioanalyse	IKER i scenario- analysane
	Legemiddelverkets eksplorative analyse	Legemiddelverkets eksplorative analyse	-	[REDACTED]
1	OS ekstrapolering kjemoterapi	Gompertz	Weibull: shape parameter lik avelumab, scale parameter kalibrert slik at 5-års OS er 5 %	[REDACTED] +90 %
2*	OS ekstrapolering kjemoterapi	Gompertz	Weibull: shape parameter lik avelumab, scale parameter kalibrert slik at 5-års OS er 10 %	[REDACTED] +279 %
3*	OS ekstrapolering kjemoterapi	Gompertz	Weibull: shape parameter lik avelumab, scale parameter kalibrert slik at 5-års OS er 15 %	[REDACTED] +4506 %
4	OS ekstrapolering avelumab	KM + Weibull	KM + lognormal	[REDACTED] -15 %
5	OS ekstrapolering avelumab	KM + Weibull	KM + eksponentiell	[REDACTED] +20 %
6	OS ekstrapolering avelumab	KM + Weibull	KM + spline 1k på hazard scale	[REDACTED] -33 %
7	PFS ekstrapolering avelumab	KM + Weibull	KM + lognormal	[REDACTED] 0 %
8	PFS ekstrapolering avelumab	KM + Weibull	KM + eksponentiell	[REDACTED] 0 %
9	PFS ekstrapolering avelumab	KM + Weibull	KM + spline 3k på odds scale	[REDACTED] 0 %
10	Behandlingslengde avelumab	KM + Weibull	KM + lognormal	[REDACTED] 14 %
11	Behandlingslengde avelumab	KM + Weibull	KM + eksponentiell	[REDACTED] -6 %
12	Behandlingslengde avelumab	KM + Weibull	KM + spline 3k på hazard scale	[REDACTED] 0 %
13	Behandlingslengde avelumab	KM + Weibull	Maksimal behandlingslengde avelumab på 5 år	[REDACTED] -4 %
14	Behandlingslengde avelumab	KM + Weibull	66 % behandlingsseponering etter 2 år	[REDACTED] -13 %
15	Behandlingslengde avelumab	KM + Weibull	5 år maks. behandlingslengde avelumab og 66 % seponering etter 2 år	[REDACTED] -15 %
16	Nyttevekter (basert på helsetilstand)	0,735 (PFS) og 0,684 (PPS)	0,827 (PFS) og 0,742 (PPS) frå JAVELIN 200	[REDACTED] -10 %

* Scenario 2 og 3: Nydiagnosert metastatisk MCC har 10-15 % 5-års OS (6, 19). For pasientar aktuelle for avelumab i andrelinje er forventa OS ikkje så høg og desse scenarioa må sest som illustrasjon på uvissa knytt.

4 BUDSJETTKONSEVENSAR

Budsjettverknaden for år 1-5 etter innføring basert på føresetnaden om at metoden vil bli tilrådd for bruk av dei regionale helseføretaka og ev. implementert i retningslinjene til Helsedirektoratet er berekna. Vi ser derfor på to scenario:

- A) Metoden blir tilrådd for bruk av de regionale helseføretaka – for indikasjonen denne rapporten dreier seg om
- B) Metoden blir ikkje tilrådd for bruk.

Budsjettverknaden blir differansen mellom budsjettverknaden i dei to scenarioa.

4.1 ESTIMAT AV TAL PÅ PASIENTAR SOM ER AKTUELLE FOR BEHANDLING

Forventa tal på pasientar som vil bli behandla med Bavencio (avelumab) i dei første fem åra er presentert i tabell 9. Dersom Bavencio (avelumab) ikkje blir innført er talet på pasientar som i tabell 10.

Tabell 9: Tal på pasientar som er venta vil bli behandla med Bavencio (avelumab) over den neste femårs-perioden – dersom legemidlet blir tilrådd for bruk.

	År 1	År 2	År 3	År 4	År 5
Bavencio (avelumab)	10	10	10	10	10
Kjemoterapi	0	0	0	0	0
Total	10	10	10	10	10

Tabell 10: Tal på pasientar som er venta vil bli behandla med Bavencio (avelumab) over den neste femårs-perioden – dersom legemidlet IKKJE blir tilrådd for bruk.

	År 1	År 2	År 3	År 4	År 5
Bavencio (avelumab)	0	0	0	0	0
Kjemoterapi	10	10	10	10	10
Total	10	10	10	10	10

4.2 ESTIMAT AV KOSTNADSUTVIKLINGA

Legemiddelverket har rekna på budsjettverknader for 2 scenario:

- budsjettverknader som følge av legemiddelkostnad med maksimal behandlingslengde på 2 år
- budsjettverknader som følge av legemiddelkostnad med maksimal behandlingslengde på 2 år, oppfølging og monitorering, behandling av biverknader og terminalpleie.

Legemiddelverket har tatt omsyn til dosering, behandlingsvarigheit opp til 2 år, overleving og kostnadar i årene etter start av behandling som estimert i den helseøkonomiske modellen i Legemiddelverkets

eksplorative analyse. Legemiddelkostnadar per pasient per år (dagens LIS priser, inkl. mva og utan diskontering) etter start av behandling er presentert i Tabell 11.

Tabell 11: Legemiddelkostnader (NOK) per pasient per år etter start av behandling. Dagens LIS priser, inkl. mva på legemiddelpisar og utan diskontering.

	År 1	År 2	År 3	År 4	År 5
Bavencio (avelumab)	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
Kjemoterapi	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]

4.3 BUDSJETTVERKNAD

Dei estimerte budsjettverknadene ved innføring av metoden som følge av berre legemiddelkostnadar (dagens LIS-prisar, inkl. mva og utan diskontering) er vist i Tabell 12.

Tabell 12: Legemiddelkostnader (NOK) ved aktuell indikasjon. Dagens LIS-prisar inkl. mva for legemiddel og utan diskontering.

	År 1	År 2	År 3	År 4	År 5
Bavencio (avelumab) tilrådd tatt i bruk	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
Bavencio (avelumab) ikkje tilrådd tatt i bruk	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
Budsjettverknad av tilråding	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]

Dei estimerte samla budsjettverknadene ved innføring av metoden som følge av legemiddelkostnadar (dagens LIS-prisar, inkl. mva og utan diskontering) med maksimal behandlingslengde på 2 år, oppfølging og monitorering, behandling av biverknader og terminalpleie er presentert i tabell 13.

Tabell 13: Forventa samla budsjettverknad av Bavencio (avelumab) ved aktuell indikasjon. Dagens LIS-prisar inkl. mva for legemiddel og utan diskontering.

	År 1	År 2	År 3	År 4	År 5
Bavencio (avelumab) tilrådd tatt i bruk	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
Bavencio (avelumab) ikkje tilrådd tatt i bruk	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
Budsjettverknad av tilråding	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]

Basert på data og føresetnader over har det blitt estimert at å behandle aktuelle pasientar med Bavencio (avelumab) vil ha ein total årleg budsjettkonsekvens på [REDACTED] inkl. mva. i det femte budsjettåret ved bruk av dagens LIS-prisar. Budsjettberekingane er usikre og forenkla.

5 OPPSUMMERING OG DISKUSJON

Merkelcellekarsinom er ein sjeldan og alvorleg sjukdom med få gode behandlingsalternativ. At ein sjukdom er sjeldan er ikkje eit prioriteringskriterium i norsk helseteneste, men det påverkar kva effektdokumentasjon Legemiddelverket kan forvente at firmaet kan skaffe. Vi er usikre på det relative effektestimatet i denne metodevurderinga, men har, i tråd med prioriteringsmeldinga, akseptert svak effektdokumentasjon som grunnlag for eksplorative analysar. Prioriteringsmeldinga er vidare tydleg på at svak effektdokumentasjon kan redusere betalingsviljen ved innføring av nye metodar.

Legemiddelverket har vurdert nytte: JAVELIN-studien, sjølv om prospektiv og utan kontrollgruppe, har no snart fire års oppfølgingstid og kan vise til objektive responsrater på om lag 30 % med median varigheit på 40 månader i einskilde pasientar. OS-raten på ved 42 månader er over 30 % (15). Dokumentasjonen viser stabil langvarig effekt for ein del av pasientane. Legemiddelverket meiner at sjølv om relativ effekt mot kjemoterapi ikkje kan etablerast med dei studie- og registerdataa som er tilgjengelege, er effekten av avelumab godt nok dokumentert til å utforske ulike kostnadseffektivitetsscenario. Vi har vurdert ulike men like sannsynlege parametriseringsfunksjonar for OS og PFS for avelumab, der ti-års totaloverleving varierer mellom 3 % og 10 %. Nyten vist i komparatorarmen er rekna ut basert på tilbakeskodande registerstudiar, og Legemiddelverket meiner desse studiane truleg underestimerar den reelle overlevinga hos desse pasientane. Vi har difor valt å vise scenario kor effekten i komparatorarmen er betre enn i den innsende analysen.

Legemiddelverket har vurdert alvorsgrad: Berekingane våre gjort på studiedata frå Obs001 tilseier at absolutt prognosetap ligg mellom 10 og 13 QALYs. Tidlegare berekingar gjort på data frå Iyer et al tilseier APT på ca 8.

Legemiddelverket har vurdert uvisse: Det er naive samanlikningar av opne, ein-arma studiar som utgjer dokumentasjonsgrunnlaget i modellen. Ein av studiane er dessutan ein retrospektiv observasjonsstudie. Alle desse faktorane bidreg til stor grad av uvisse. Dei naive samanlikningane brukti i modellen er til ein viss grad støtta av justerte indirekte samanlikningar. Sjølv om desse samanlikningane kan justere for enkelte av ubalansane mellom studiane, vil Legemiddelverket igjen påpeike at det er svært stort uvisse knytt til desse samanlikningane. Scenarioanalysane illustrerer noko av uvissa ved å vise eit stort spenn i IKER avhengig av val gjort i modellen, men seier ingenting om uvissa i effektestimata frå den naive samanlikninga som ligg i botn av modellen.

Legemiddelverket har vurdert budsjettverknader: Budsjettverknaden ved å behandle 10 pasientar årleg med avelumab vil ha ein total årleg budsjettkonsekvens på [REDACTED] inkl. mva. i det femte budsjettåret (LIS AUP).

Statens legemiddelverk, 23-11-2020

Elisabeth Bryn
enhetsleder

Saksutgreiarar
Tove Ragna Reksten
Mathyn Vervaart

REFERANSAR

1. Statens legemiddelverk. Hurtig metodevurdering - Avelumab til behandling av metastatisk merkelcellekarsinom.2018. Available from: <https://nyemetoder.no/Documents/Rapporter/Avelumab%20-%20hurtig%20metodevurdering.pdf>.
2. European Medicines Agency. Preparatomtale - Bavencio2017. Available from: https://www.ema.europa.eu/en/documents/assessment-report/bavencio-epar-public-assessment-report_en.pdf.
3. Becker JC, Stang A, DeCaprio JA, Cerroni L, Lebbé C, Veness M, et al. Merkel cell carcinoma. Nature reviews Disease primers. 2017;3:17077.
4. Spurgeon ME, Lambert PF. Merkel cell polyomavirus: a newly discovered human virus with oncogenic potential. Virology. 2013;435(1):118-30.
5. Naseri S, Steiniche T, Ladekarl M, Bønnelykke-Behrndtz ML, Hölmich LR, Langer SW, et al. Management Recommendations for Merkel Cell Carcinoma-A Danish Perspective. Cancers (Basel). 2020;12(3):554.
6. Cornejo C, Miller CJ. Merkel Cell Carcinoma: Updates on Staging and Management. Dermatologic clinics. 2019;37(3):269-77.
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. Lebbe C, Becker JC, Grob JJ, Malvehy J, Del Marmol V, Pehamberger H, et al. Diagnosis and treatment of Merkel Cell Carcinoma. European consensus-based interdisciplinary guideline. European journal of cancer (Oxford, England : 1990). 2015;51(16):2396-403.
9. Nghiem P, Bhatia S, Lipson EJ, Sharfman WH, Kudchadkar RR, Brohl AS, et al. Durable Tumor Regression and Overall Survival in Patients With Advanced Merkel Cell Carcinoma Receiving Pembrolizumab as First-Line Therapy. Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology. 2019;37(9):693-702.
10. Rabinowitz G, Lezcano C, Catalano PJ, McHugh P, Becker H, Reilly MM, et al. Cabozantinib in Patients with Advanced Merkel Cell Carcinoma. The oncologist. 2018;23(7):814-21.
11. Bharmal M, Marrel A, Hennessy M, Fofana F, Lambert J, Arnould B. Comparative effectiveness of avelumab versus chemotherapy in Merkel cell carcinoma: innovative use of patient insights. Journal of comparative effectiveness research. 2018;7(9):881-90.
12. D'Angelo SP, Hunger M, Brohl AS, Nghiem P, Bhatia S, Hamid O, et al. Early objective response to avelumab treatment is associated with improved overall survival in patients with metastatic Merkel cell carcinoma. Cancer immunology, immunotherapy : CII. 2019;68(4):609-18.
13. Tom van Hagen SS, Vijay Kasturi, Christopher Steer, Chloe Khoo, Ina Nordman, Meliessa Hennessy, Steven Hildemann, Josh Reed, Subramanian Hariharan. Avelumab treatment of Australian patients with metastatic Merkel cell carcinoma (mMCC): Experience from an expanded access program (EAP). Asia-Pacific Journal of Clinical Oncology. 2018;14(S7):91-202.
14. Walker JW, Lebbé C, Grignani G, Nathan P, Dirix L, Fenig E, et al. Efficacy and safety of avelumab treatment in patients with metastatic Merkel cell carcinoma: experience from a global expanded access program. Journal for immunotherapy of cancer. 2020;8(1).
15. D'Angelo SP, Bhatia S, Brohl AS, Hamid O, Mehner JM, Terheyden P, et al. Avelumab in patients with previously treated metastatic Merkel cell carcinoma: long-term data and biomarker analyses from the single-arm phase 2 JAVELIN Merkel 200 trial. Journal for immunotherapy of cancer. 2020;8(1).

16. Expanded Access to Avelumab for Treatment of Metastatic Merkel Cell Carcinoma (mMCC) [Internet]. 2020. Available from: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03089658?term=NCT03089658&draw=2&rank=1>.
17. 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.
18. Kaufman HL, Russell JS, Hamid O, Bhatia S, Terheyden P, D'Angelo SP, et al. Updated efficacy of avelumab in patients with previously treated metastatic Merkel cell carcinoma after ≥1 year of follow-up: JAVELIN Merkel 200, a phase 2 clinical trial. *Journal for immunotherapy of cancer*. 2018;6(1):7.
19. Harms KL, Healy MA, Nghiem P, Sober AJ, Johnson TM, Bichakjian CK, et al. Analysis of Prognostic Factors from 9387 Merkel Cell Carcinoma Cases Forms the Basis for the New 8th Edition AJCC Staging System. *Annals of surgical oncology*. 2016;23(11):3564-71.
20. Nghiem P, Kaufman HL, Bharmal M, Mahnke L, Phatak H, Becker JC. Systematic literature review of efficacy, safety and tolerability outcomes of chemotherapy regimens in patients with metastatic Merkel cell carcinoma. 2017;13(14):1263-79.
21. Moshiri AS, Doumani R, Yelistratova L, Blom A, Lachance K, Shinohara MM, et al. Polyomavirus-Negative Merkel Cell Carcinoma: A More Aggressive Subtype Based on Analysis of 282 Cases Using Multimodal Tumor Virus Detection. *The Journal of investigative dermatology*. 2017;137(4):819-27.

APPENDIKS 1

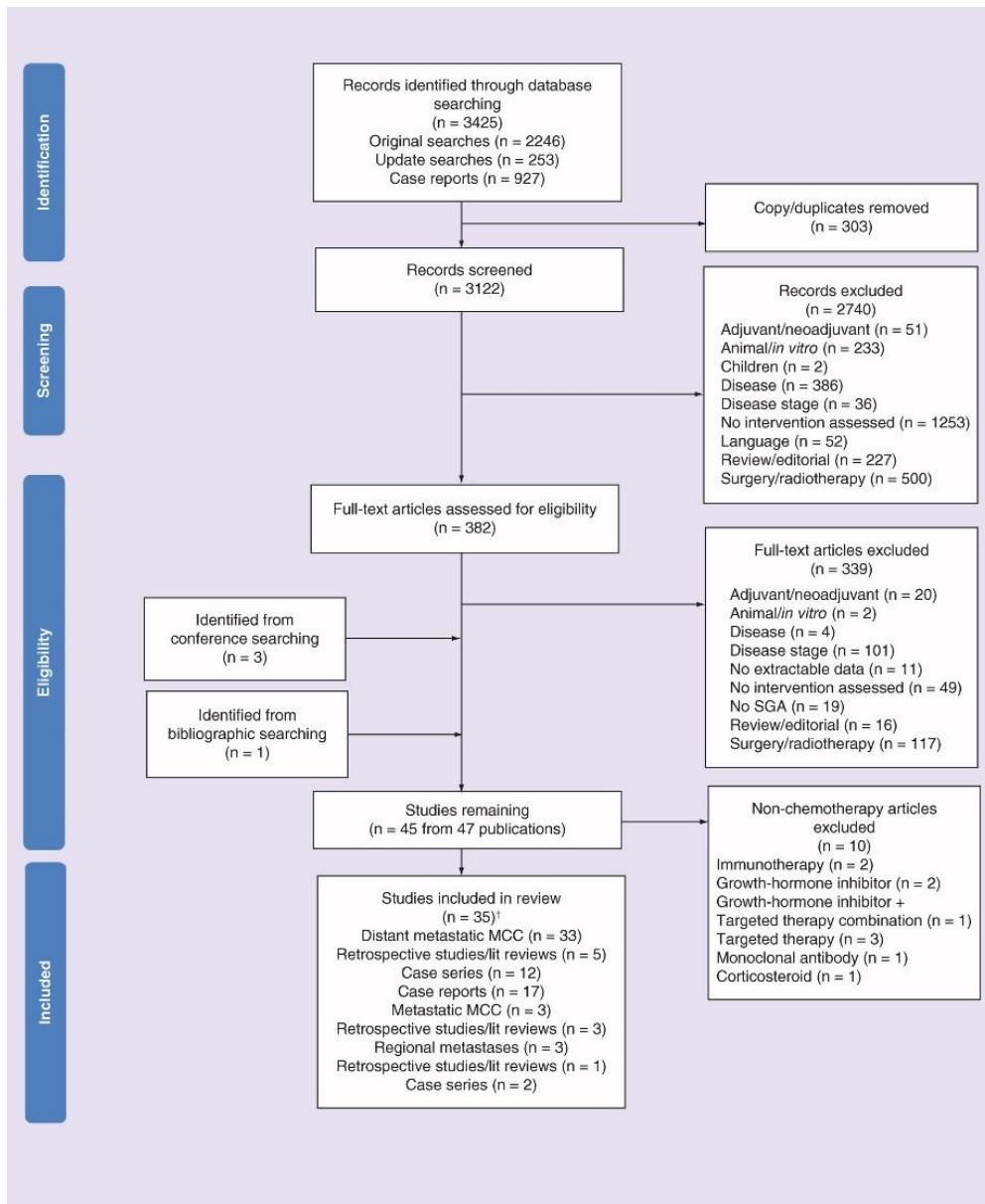
SYSTEMATISK LITTERATURSØK

Merck og Pfizer har gjennomført eit systematisk litteratursøk for å identifisere historiske komparatorkohortar. Målet var å finne studiar som rapporterte utfallsmål som helserelatert livskvalitet (HRQoL), sikkerheit, tolerabilitet knytt til behandling med farmakologiske intervensionar ved mMCC. Studien vart publisert av Ngheim *et al.* i *Future Oncology* i 2017 (20).

Søket vart gjennomført 27. januar 2016 i følgande databasar

- MEDLINE (inkludert MEDLINE In-Process)
- Embase
- Cochrane Central Trials Register
- Cochrane Database of Systematic Reviews
- Database of Abstracts of Reviews
- Orphanet-nettside
- GLOBOCAN-nettside

I tillegg til databasar, vart det søkt gjennom konferanseabstract frå 2011 til 2015 (sjå Ngheim *et al.* for fullstendig liste). Gjennomgang av studiar og uttrekk av data vart gjennomført av to personar uavhengig av kvarandre, og ved usemje vart ein tredje forskar inkludert i vurderinga. Flytskjema er presentert i Figur 11.



Figur 11: Flytskjema for litteratursøk og utval av studiar

Førtifem studiar vart identifisert, og 35 av desse var studiar av kjemoterapibruk i MCC. Berre studiar med minst 10 pasientar vart vurdert som relevante. Av 11 studiar, var relevante utfallsmål rapportert i fem. Fire av desse vart inkludert i vidare analysar; den femte studien var pembrolizumab i førstelinje. I samband med innsending av HTA-dokumentasjonspakke til NICE i 2017, vart det gjennomført eit oppdatert søk i same databasar og med same søkestreng som i Nghiem *et al.* Berre ein studie, Iyer *et al.*, rapporterte effektmål i pasientar med mMCC behandla i andrelinje. Oversikt over relevante studiar er presentert i Tabell 14.

Tabell 14: Studiedesign, inklusjons- og eksklusjonskriterier i identifiserte studiar

	Trial EMR 100070-003	Iyer et al Study	Study 100070-Obs001 – Part A (US)	Study 100070-Obs001 – Part B (EU)
Number of patients	88	30 (treated in second-line)	14 (immunocompetent)	29 (immunocompetent)
Inclusion criteria	<ul style="list-style-type: none"> Had histologically confirmed stage IV Merkel cell carcinoma refractory to chemotherapy, defined as disease progressed after at least one previous line of chemotherapy for metastatic disease. Aged at least 18 years Had an ECOG performance status of 0 or 1 Had an estimated life expectancy of more than 12 weeks Had at least one unidimensional measurable lesion by RECIST version 1.1 Had adequate haematological function, hepatic function, and renal function 	<ul style="list-style-type: none"> Diagnosed with distant mMCC Received cytotoxic chemotherapy as initial treatment for metastatic disease Had adequate clinical and follow-up information available to allow evaluation of antitumor efficacy outcomes from chemotherapy Had adequate information on the details of chemotherapy used including agent(s) used, dates of administration and tumor responses 	<ul style="list-style-type: none"> Male and female patients aged ≥ 18 years Diagnosed with distant mMCC Confirmed to have received at least 1L systemic chemotherapy for the treatment of distant mMCC. 	
Exclusion criteria	<ul style="list-style-type: none"> Had a previous therapy with any drug targeting T-cell co-regulatory proteins (ie, immune checkpoint inhibitors) or concurrent anticancer treatment or systemic treatment with corticosteroids or other immunosuppressive drugs Had received any vaccinations for prevention of infectious disease within 4 weeks of trial drug administration Patients with HIV, immuno-suppression, haematological malignancies, previous solid-organ transplants, or clinically significant comorbidities 	<ul style="list-style-type: none"> Patients whose tumors could not be evaluated for the efficacy of chemotherapy alone Patients who only had an isolated skin MCC lesion distant from the primary MCC 	<ul style="list-style-type: none"> During the observed prior medical history, patients with evidence of treatment with any antibody/drug targeting T-cell co-regulatory proteins (immune checkpoints) Patients enrolled in any clinical trial (data not available for Part B) Any time in the prior 3 years up to and including the index date, patients observed with any solid tumor, with the exception of basal or squamous cell carcinoma of the skin, bladder carcinoma in situ, or cervical carcinoma in situ 	
Follow-up time	Median: 29.2 months Range: 12.1-25.4 months	Median: 20.9 months (from start of 1L treatment) Range: 6.6-67.5	NA	NA
Line of treatment	2L: n=52 3L: n=26 4L+: n=10	2L: n=30	2L: n=13 3L: n=1	2L: n=24 3L: n=5
Disease stage at initial MCC diagnosis	Stage I: n=13 Stage II: n=11 Stage III: n=26 Stage IV: n=16 Missing/unknown: n=22	Stage I: n=2 Stage II: n=6 Stage III: n=13 Stage IV: n=9	Stage I: n=1 Stage II: n=6 Stage III: n=4 Stage IV: n=1 Missing/unknown: n=2	Stage I: n=3 Stage II: n=5 Stage III: n=14 Stage IV: n=7
Outcome measures	PFS (per RECIST 1.1) OS ORR (per RECIST 1.1) Duration of response (per RECIST 1.1)	PFS (per RECIST 1.1) OS ORR (per RECIST 1.1) Duration of response (per RECIST 1.1)	PFS (using RECIST 1.1 as a guide) OS ORR (using RECIST 1.1 as a guide) Duration of response (using RECIST 1.1 as a guide)	PFS (based on best clinical judgment) OS ORR (based on best clinical judgment) Duration of response (based on best clinical judgment)

Legemiddelverkets vurdering

Det oppdaterte litteratursøket vart gjennomført i samband med innsending av indirekte samanlikningar til NICE i 2017. Sjølv om dette er eit gammalt søk, aksepterte Legemiddelverket i samtalar med firma før innsending av dokumentasjon til revurdering å legge same datamateriale til grunn for våre analysar. I denne revurderinga er det berre behandling av metastatisk MCC, uavhengig av stadium ved diagnostidspunkt, i andrelinje eller seinare som er relevant. Legemiddelverket har undersøkt og ikkje funne nokon studiar av kjemoterapi i mMCC registrert med publiserte resultat på clinicaltrials.gov i september 2020. Eksklusjon av studiar med annan immunterapi er akseptert ettersom desse terapiane ikkje er godkjent for bruk i norsk klinisk praksis. Alle inkluderte studiar rapporterte effekt i form av

objektiv responsrate (ORR), totaloverleving (OS) og progresjonsfri overleving (PFS); to av fire studiar brukte RECIST 1.1-kriteria, ein studie brukte RECIST 1.1-kriteria som retningslinje, medan den siste studien baserte seg på beste kliniske vurdering. Ingen studiar rapporterte livskvalitet eller biverknadsførekommst.

INDIREKTE SAMANLIKNINGAR

Merck og Pfizer har sendt inn populasjonsjusterte indirekte samanlikningar basert på utfall frå studiane identifisert i litteratursøket (Tabell 14). Ei samanstilling av studiane og studiedesign er presentert i Tabell 15. Inklusjonskriteria og eksklusjonskriteria var overlappande, og sidan immunsuppresjon var eksklusjonskriterium i JAVELIN Merkel 200 (også kalla EMR 100070-003), vart desse pasientane ekskludert frå Obs001-US og Obs001-EU i analysane.

Tabell 15: Samanstilling av studiedesign

Studie	JAVELIN	Iyer et al	Obs001-US	Obs001-EU
Studiesenter	Fase II, multisenter	Retrospektiv, multisenter i ein region (USA)	Retrospektiv, multisenter	Retrospektiv, multisenter Tyskland, Austerrike og Sveits
Blinding	Open	Observasjon	Observasjon	Observasjon
Deltakarar	88	30 (26 immun-kompetente)	20 (14 immun-kompetente)	34 (29 immun-kompetente)
Intervensjon	Avelumab 10 mg/kg kvar 2. veke	Kjemoterapi (topotecan:23 %, paclitaxel: 17 %)	Kjemoterapi (uspesifisert)	Kjemoterapi (uspesifisert)
Komparator	Ingen	Ingen	Ingen	Ingen
Primærrendepunkt	ORR vurdert av uavhengig komité (RECIST v 1.1)	ORR vurdert av uavhengig komité (RECIST v 1.1)	ORR vurdert av uavhengig komité	ORR vurdert av uavhengig komité
Relevante sekundærrendepunkt	OS, PFS, responsvarighet	OS, PFS, responsvarighet	OS, PFS, responsvarighet	OS, PFS, responsvarighet
Randomiseringsmetode	Ingen	Ingen	Ingen	Ingen
Planlagt behandlingsstopp	Til progresjon, uakseptabel toksitet, eller frivillig avslutta behandling	Ingen, observasjon	Ingen, observasjon	Ingen, observasjon
Behandling utover progresjon	NA	NA	NA	NA

Legemiddelverkets vurdering

Det er vesentlege skilnader i studiedesign som gjer samanlikningane svært usikre til trass for forsøk på å

justere for skilnader i pasientpopulasjonen (sjå neste avsnitt). Retrospektive observasjonsstudiar er alltid knytt til stor grad av bias, både inklusjon av pasientar, i omfang av oppfølging, og til dels i vurdering av utfall (her: behandlingsrespons og progresjon, sjå førre avsnitt). Resultata frå slike samanlikningar må difor tolkast med stor varsemd. Studiane opne, og ein kan aldri utelukke at det vil påverke resultat som PFS og responsrate, men i desse analysane blir berre totaloverleving vurdert. Oppfølgingstida var 44 månader ved siste datakutt i JAVELIN, mykje lenger enn lengste observerte pasient i observasjonsstudiane der ingen var i live etter 12 månader.

Pasientkarakteristika

Pasientkarakteristika i dei fire relevante studiane er presentert i Tabell 16.

Tabell 16: Pasientdemografi ved studiegrunnlinja

Baseline characteristics	EMR100070-003 (N=88)	Iyer et al. (N=30)	Study 100070- Obs001 – Part A [US] (N=14)	Study 100070- Obs001 – Part B [EU] (N=29)
Demographics				
Age, median (min, max)	72.5 (33-88)	69.7 (49-96)	NA	67.0 (36-80)
Age, mean (SD)	69.7 (10.7)	NA	NA	64.4 (11.6)
Age ≥ 75, n (%)	31 (35.2)	-	7 (50.0)	5 (17.2)
Female sex, n (%)	23 (26.1)	6 (20.0)	3 (21.4)	11 (37.9)
Race				
Caucasian/White	81 (92.1)	NR	8 (100)	NR
Asian	3 (3.4)	NR	0 (0.0)	NR
Other	1 (1.1)	NR	0 (0.0)	NR
Not documented	0		6	
Disease characteristics				
Stage IV at initial diagnosis, n (%)				
Yes	16 (21.3)	9 (30.0)	1 (8.3)	7 (24.1)
No	59 (78.5)	21 (70.0)	11 (91.7)	22 (75.9)
Missing	13	0	2	0
Immune suppression, n (%)				
Yes	0 (0.0)	4 (13.3)	0 (0.0)	0 (0.0)
No	88 (100.0)	26 (86.7)	14 (100.0)	29 (100.0)
Objective response in previous line of therapy				
Yes	22 (25.0)	NR	4 (28.6)	13 (44.8)
No	66 (75.0)	NR	10 (71.4)	16 (55.2)
ECOG performance status				
0	49 (55.7)	NR	0 (0.0)	NR
1	39 (44.3)	NR	13 (100.0)	NR
Not documented	0		1	
Location of primary tumor				
	Axillary lymph node (n=1); Cheek mucosa (n=1); Eyelid (n=2); Lymph nodes of head, face and neck (n=4); Lymph nodes of inguinal region or leg (n=6); Pelvic lymph node (n=1); Rectosigmoid junction (n=1); Skin (n=4); Skin of lower limb and hip (n=17); Skin of other and unspecified parts of face (n=12); Skin of scalp and neck (n=7); Skin of the lip (n=1); Skin of the trunk (n=8); Skin of upper limb and shoulder (n=16); Missing (n=7)	NR	Face (n=3); Lower limb or trunk (n=7); Scalp/neck (n=6); Trunk (n=1); Upper limb (n=2); Unknown (n=1); Missing (n=4)	Arm (n=9); Leg (n=4); Skalp/neck (n=6); Trunk (n=5); Unknown (n=1); Missing (n=4)

Ei rekke kliniske funn var anten ikkje registrert i alle studiane (ECOG) eller mangla for fleirtalet av pasientane i ein eller fleire studiar (tumorinfiltrerande lymfocytar, tumorlokasjon). Type kjemoterapi var

registrert men vurdert å ha ingen innverknad på behandlingsresultata. Det var fem kovariatar som var tilgjengeleg for samtlege studiar og kunne brukast i justeringar av populasjonane:

- Tal på tidlegare linjer kjemoterapi
- Alder
- Kjønn
- Stadium ved diagnostidspunkt
- Beste respons i førre linje

Legemiddelverkets vurdering

At eit så viktig parameter som ECOG ikkje er registrert i to av studiane gjer det umogleg å seie om pasientpopulasjonane har lik prognose ved inklusjon i studien og lik forventa overleving. Ikkje berre er eventuell ubalanse ukjent og kan følgeleg ikkje justerast for i analysen, men vi kan heller ikkje seie noko om kor vidt populasjonane eigentleg er like nok til å samanlikne i ein analyse. Informasjon om kjente prognostiske faktorar, slik som tumorhistologi og infeksjon med Merkelcelle papylomavirus(21), var ikkje tilgjengeleg. Fire pasientar i Iyer-studien var immunkomprimerte, men utan tilgang på individuelle pasientdata er det ikkje mogleg å ekskludere desse frå analysen. Merck og Pfizer påpeiker at dette må takast omsyn til når ein vurderer resultata i MAICen.

Merck og Pfizer har undersøkt om nokre av dei ubalanserte faktorane var potensielle prognostiske eller effektmodifiserande faktorar ved å sjå om og korleis faktorane påverka utfall (OS og PFS). Skilnader mellom dei to armene i JAVELIN Merkel 200 (US og EU) vart først vurdert med Weibull-regresjon med studiestad som forklaringsvariabel. Sidan ingen statistisk signifikant skilnad i OS eller PFS vart sett, vart studiane slått saman. Vidare regresjonsanalyser (Cox) som testa kvar variabel i tur og orden fann ingen signifikante prediktorar for OS eller PFS.

Merck og Pfizer har derfor brukt fem ulike strategiar for å justere for ubalansane mellom studiane der ulike variablar vart matcha i vektinga (sjå *Metode* for skildring):

- 6) Justering for behandlingslinje (eksklusjon av alle pasientar i 3L+)²
- 7) Justering for behandlingslinje, kjønn og alder (eksklusjon av 3L+ i EMR 100070-003)
- 8) Som i 2), men òg justering for metastatisk sjukdom (stadium IV) ved diagnostidspunkt
- 9) Justering for alder og kjønn
- 10) Som i 4), men òg justering for metastatisk sjukdom (stadium IV) ved diagnostidspunkt

Legemiddelverket er einig i at desse justeringane er dei beste av det som er praktisk mogleg å gjere med tilgjengelege data.

Effektdata

Fire relevante endepunkt (ORR, PFS, OS og responsvarigheit) er inkludert i analysane i dei uavhengige

² Gjeld studiane med individuelle pasientnivådata: JAVELIN og Obs001

studiane, men berre OS kunne analyserast på tvers av studiar. Dei ujusterte OS-resultata frå publikasjonane er presentert i Tabell 17. Som diskutert over, var skilnader i definisjonane for store for samanlikning av ORR og PFS, men rådata henta frå studiane er presentert i Tabell 18. Samanlikningar av sikkerheit og biverknader var heller ikkje tilgjengelege.

Tabell 17: Ujusterte OS-resultat frå studiane i analysen

	EMR	Part A (USA)	Part B (EU)	Part A+B	Iyer et al
Median OS mnd (95 % KI)	12.6 (7.5-17.1)	4.3 (2.1- 6.2)	5.3 (4.3-6.0)	5.1 (4.1-5.5)	5.7
OS rate 6 mnd, % (95 % KI)	70.0 (59.1-78.5)	26.8 (7.3-51.5)	27.6 (13.1-44.3)	26.9 (14.7-40.8)	NR
OS-rate 12 mnd, % (95 % KI)	50.1 (39.1-60.1)	0	0	0	NR
OS-rate 18 mnd, % (95 % KI)	39.3 (29.0-49.5)	0	0	0	NR

Tabell 18: Responsrater og PFS frå studiane i analysen*

	JAVELIN EMR (17)	Part A (USA)	Part B (EU)	Iyer et al
ORR % (95 % KI)	31.8 (21.9–43.1)	28.6 (8.4 – 58.1)	10.3 (2.2 – 27.4)	23 (NR)
PFS median mnd (95 % KI)	2.7 (1.4–6.9)	2.2 (1.2 – 3.5)	3.0 (2.5 – 3.2)	2,1 (NR)

* ulikt vurdert og kan ikkje samanliknast direkte

Legemiddelverkets vurdering

Det einaste endepunktet tilgjengeleg for analyse i indirekte samanlikningar er totaloverleving (OS). Som hardt endepunkt, er det lite uvisse knytt til sjølvre vurderinga av endepunktet. Responsrater og progresjonsfri overleving kan ikkje samanliknast direkte, men det er likevel verdt å merke seg dei vide intervalla. ORR i den europeiske kohorten er knapt ein tredel av den amerikanske kohorten, medan median PFS er lengre enn i den amerikanske. Vi kan ikkje utelukke at skilnadene vi ser i effektdata i del A og del B skuldast delvis skilnader i behandlingstradisjon i USA, der det oftare blir brukt meir aggressiv kjemoterapi enn i Europa. Kva kohort som er mest representativ for norsk klinisk praksis er vanskeleg å seie, all den tid desse studiane etter kvart har blitt gamle og behandlingstradisjonen i Noreg kan vere påverka av resultat rapportert frå mellom anna USA. Legemiddelverket viser til den generelt store uvissa knytt til dei indirekte samanlikningane og vel å presentere data og resultat frå den justerte samanlikninga av JAVELIN med dei samla resultata frå del A (USA) og del B (EU) frå Obs001-studien ettersom modellen er bygd opp rund desse dataa.

Metode

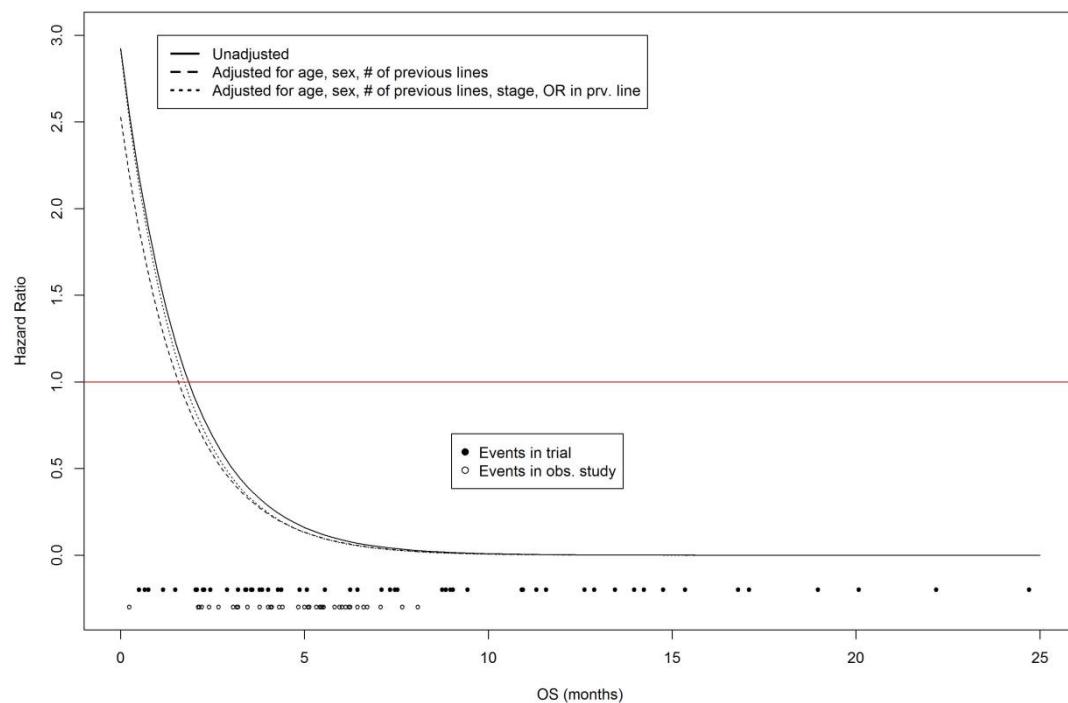
Merck og Pfizer har brukte populasjonsjusterte indirekte samanlikningar (ITC) av opne, einarma studiar med ei rekke ubalansar ved baseline. I samanlikning av intervensionen (JAVELIN) med data frå observasjonsstudien (100070-Obs001) var individuelle pasientnivådata (IPD) tilgjengeleg. To sett analyser er gjort med tilbøyelighetsskår (invers sannsynsvekting eller tilbøyelighetsmatching) og regresjonsjusteringar for å korrigere for potensielle konfunderande variablar. I samanlikning av

intervasjonen med historiske data frå Iyer et al, vart pasientar i JAVELIN reveka for å passe til pasientkarakteristika rapportert i Iyer et al, og analysert med matcha justert indirekte samanlikning (MAIC). Legemiddelverket presenterer i følgande avsnitt metoden brukt i ITC med data frå observasjonsstudien.

Regresjonsjustering

Ein semiparametrisk Cox regresjonsmodell vart tilpassa dei ujusterte overlevingsdataa. Samanlikning av dei ujusterte overlevingskurvene indikerte at ein føresetnad om proporsjonal hasard ikkje stemte. For å ta høgde for ein sannsynlegvis ikkje-konstant hasard, vart det inkludert ein tid x studievariabel-interaksjon i Cox-modellen som eit tidsavhengig kovariat. Slik kunne ein hasardratio over tid plottast (Figur 12). Inga formell utveljing av variablar vart gjort. Som skildra over var det berre mogleg å inkludere fem variablar, og dette vart gjort i to analyser

- 1) Alder, kjønn og tal på tidlegare behandlingslinjer
- 2) Som i 1) men også objektiv respons (ja/nei) i tidlegare linjer og stadium ved diagnose (IV vs I-III)



Figur 12: Hasardratio over tid for pasientar behandla med avelumab (justert og ujustert)

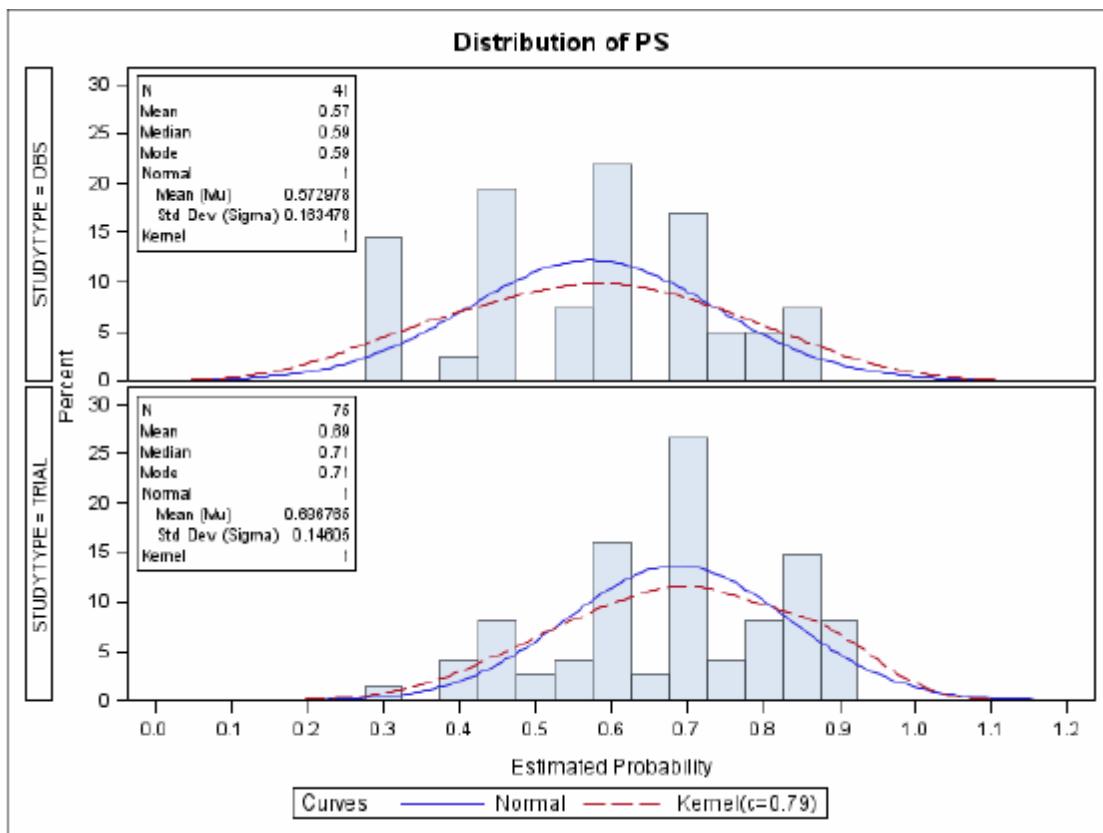
Tilbøyelighetsanalyser

Tilbøyelighetsskår (*propensity score*) er sannsynet for at ein pasient blir tildelt ei bestemt behandling gitt eit sett observerte kovariat. Metoden skal redusere risikoen for at observerte utfall er eit resultat av at gruppene ikkje vart randomiserte. To metodar er brukt:

- 1) Invers sannsynsvekt: Relativ behandlingseffekt mellom studiearmane vart vekta etter kvar studiedeltakars inverse sannsyn for å få behandlinga dei faktisk mottok. Dette gir ei høgare vektlegging av utfallet for studiedeltakarar med lågt sannsyn for å vere i respektiv behandlingsarm.
- 2) Tilbøyelighetspoeng-matching (Tabell 19 og Figur 13): Metoden fungerer best om det er mange kontrollar å matche mot og nok kovariat å berekne poeng av. Fordi 100070-studiane er små, og observasjonsarmane minst, vart matching gjort med *erstatning*, dvs. ein kontroll vart brukt som match fleire gonger. Kvart individ i intervensionsarmen vart matcha mot den kontrollen med nærmest mogleg poengskår; det var definert ein maksimalskilnad i skår for match. Dersom fleire kontrollar matcha, vart utfallet vekta for kvar matcha kontroll. Av 75 pasientar var det sju som ikkje kunne matchast med kontrollar; til saman vart desse pasientane matcha til 277 kontrollar, altså til rundt 4 kontrollar i snitt.

Tabell 19: Resultat av matching med tilbøyelighetspoeng

Variabel	Før matching			Etter matching		
	<i>Case</i>	Kontroll	Skilnad	<i>Case</i>	Kontroll	Skilnad
# tidlegare linjer: 1	65.3%	87.8%	-22.5%	72.1%	80.9%	-8.8%
Alder ≥ 75	37.3%	26.8%	10.5%	32.4%	35.3%	-2.9%
Kjønn: Mann	77.3%	65.9%	11.4%	77.9%	85.3%	-7.4%
Stadium IV: Ja	21.3%	19.5%	1.8%	20.6%	26.5%	-5.9%
OR i tidlegare linje: Ja	25.3%	41.5%	-16.2%	27.9%	17.6%	10.3%



Figur 13: Fordeling av tilbøyelighetspoeng i observasjonsstudien (ovst) og intervensjonsstudien (nedst)

Justerte analyser mot Iyer-studien

Utan tilgang på pasientnivådata, er det ikke mogleg å ekskludere immunkomprimerte pasientar frå Iyer-studien. Merck og Pfizer har brukt ein metode tilsvarende tilbøyelighetsvekting, men med momentmetoden, der pasientdata i JAVELIN blir revekta for å tilpassast baselinedata i Iyer et al. Resultat av vektinga, og tilhøyrande justerte OS-resultat, er presentert i

Tabell 20: Resultat før og etter vekting av JAVELIN mot Iyer et al

	Iyer et al. (N=30)	JAVELIN før matching (N=88)	Scenario 1 (N=57)	Scenario 2 (N=57)	Scenario 3 (N=49)	Scenario 4 (N=88)	Scenario 5 (N=75)
Baseline karakteristika							
2L, n (%)	30 (100)	57 (64.8)	57 (100)	57 (100)	49 (100)	57 (64.8)	57 (64.8)
Alder, median (min, maks)	69.7 (49-96)	72.5 (33-88)	70.3	69.6	69.6	69.5	69.7
Kjønn kvinne, n (%)	6 (20.0)	23 (26.1)	11 (19.3)	(20.0)	(20.0)	(20.0)	(20.0)
Sjukdoms- stadium IV, n (%)	9 (30.0)	16 (18.1)*	13 (22.8)	(27.2)	(30.0)	(20.6)	(30.0)

Effektivt utval (ESS) OS	30	88	57	53	47	83	69
Median OS (95% KI), mnd	5.7	12.6 (7.5; 17.1)	13.4 (8.8; NA)	12.9 (8.8; NA)	10.9 (6.4; 19.0)	11.6 (7.5; 16.8)	10.9 (7.1; 14.8)

Legemiddelverkets vurdering

Matching kan justere for kjente systematiske feilkjelder og konfunderande variablar. I desse analysane manglar det informasjon om konfunderande variablar, og det er ibuande systematiske feilkjelder knytt til studiedesign metodane ikkje kan korrigere for. Det er manglande overlapp i tilbøyelighetspoeng, og det er fleire viktige variablar det ikkje er mogleg å justere for. Resultata er derfor hefta med stor grad av uvisshe, sjølv om uvissa kan vere noko mindre enn ho ville ha vore i ei naiv samanlikning. Ingen metodar vil klare å justere for manglande informasjon, og Legemiddelverket trur ikkje andre metodar enn dei Merck og Pfizer har brukt ville redusert uvissa. Innsendte analyserapportar er grundige og transparente.

Legemiddelverket har her berre presentert resultata frå samanlikninga av JAVELIN og Obs001 (del A og B saman), men har vurdert og samanlikna med resultata frå dei andre samanlikningane (del A, del B og Iyer et al. vs JAVELIN).

Resultat

Resultata frå regresjonsanalysane er presentert i Tabell 21. Ujustert HR er 0,22, medan justering for dei tidlegare skildra tilgjengelege faktorane gir ein litt lågare HR (0,20). Hasardratioen over tid viser at pasientar som blir behandla med avelumab i byrjinga har høgare risiko for død enn pasientar som får kjemoterapi, men at denne etter kvart meinkar.

Tabell 21: Regresjonsjustering av OS, JAVELIN vs Obs001 (del A og B)

Variable	Without interaction time x study (proportional hazards)		With interaction time x study (non-proportional hazards)	
	Hazard ratio	p-value	Hazard ratio	p-value
Unadjusted (n=131)				
Treatment (Avelumab vs chemotherapy)	0.22 (0.14; 0.36)	<0.0001	2.92* (0.87; 9.86)	0.0837
Treatment * Time	NA	NA	0.56 (0.44; 0.72)	<0.0001
Adjusted for age, sex, # previous lines (n=131)				
Treatment (Avelumab vs chemotherapy)	0.19 (0.11; 0.32)	<0.0001	2.53* (0.74; 8.60)	0.1379
Treatment * Time	NA	NA	0.56 (0.43; 0.71)	<0.0001
# previous lines: >1	1.72 (1.07; 2.76)	0.0248	1.81 (1.11; 2.94)	0.0165
Age ≥ 75	0.91 (0.58; 1.42)	0.6740	0.91 (0.58; 1.41)	0.6608
Sex: Male	1.19 (0.76; 1.85)	0.4544	1.13 (0.72; 1.78)	0.5847
Adjusted for age, sex, # previous lines, stage, OR in previous line (n=116)				
Treatment (Avelumab vs chemotherapy)	0.20 (0.12; 0.35)	<0.0001	2.91* (0.81; 10.55)	0.1033
Treatment * Time	NA	NA	0.54 (0.41; 0.71)	<0.0001
# previous lines: >1	1.45 (0.88; 2.41)	0.1467	1.53 (0.91; 2.55)	0.1029
Age ≥ 75	0.89 (0.56; 1.42)	0.6341	0.88 (0.55; 1.41)	0.5968
Sex: Male	1.03 (0.63; 1.69)	0.9001	0.96 (0.58; 1.59)	0.8811
Stage IV: Yes	1.07 (0.64; 1.78)	0.8076	0.80 (0.46; 1.37)	0.4389
OR in previous line: Yes	0.82 (0.51; 1.31)	0.3988	0.76 (0.47; 1.23)	0.2642

Resultata frå invers sannsynsvekttingsanalysar er presentert i Tabell 22.

Tabell 22: Resultat frå analysar med invers sannsynsvekting

Variabel	Uvekta utfall		Vekta utfall	
Studie	JAVELIN	Obs001	JAVELIN	Obs001
OS (mnd), median (95% KI)	12.6 (7.5; 17.1)	5.1 (4.1; 5.5)	12.6 (9.0; 16.8)	4.8 (4.1; 5.1)
OS-rate ved 6 mnd, % (95% CI)	70.0 (59.1; 78.5)	26.9 (14.7; 40.8)	70.3 (60.9; 77.8)	21.1 (14.2; 29.0)
OS-rate ved 12 mnd, % (95% KI)	50.1 (39.1; 60.1)	0	50.3 (40.8; 59.2)	0
OS-rate ved 18 mnd, % (95% KI)	39.3 (29.0; 49.5)	0	39.2 (30.1; 48.1)	0

Resultata frå tilbøyelighetsanalysar er presentert i Tabell 23.

Tabell 23: Resultat frå analysar med tilbøyelighetspoeng

Variabel	Før matching		Etter matching	
Studie	JAVELIN	Obs001	JAVELIN	Obs001
OS (mnd), median (95% KI)	12.6 (7.5; 17.1)	5.1 (4.1; 5.5)	11.6 (7.5; 16.8)	4.8 (4.1; 5.1)
OS-rate ved 6 mnd, % (95% CI)	70.0 (59.1; 78.5)	26.9 (14.7; 40.8)	70.0 (57.4; 80.0)	20.3 (11.8; 30.6)

OS-rate ved 12 mnd, % (95% KI)	50.1 (39.1; 60.1)	0	48.5 (36.1; 60.0)	0
OS-rate ved 18 mnd, % (95% KI)	39.3 (29.0; 49.5)	0	36.0 (24.6; 47.5)	0

Merck og Pfizer konkluderer med at avelumab har ein positiv effekt på totaloverleving i pasientar med metastatisk Merkelcellekarsinom samanlikna med kjemoterapi i andrelinje. Dei viser til at kovariatjusterte analyser forsterkar denne observerte effekten, og meiner dette skuldast at enkelte av ubalansane ved baselinje gjekk i favør av kjemoterapi i observasjonsstudiane (hovudsakleg behandlingslinje og tidelgare respons på behandling).

Legemiddelverkets vurdering

Legemiddelverket meiner det er for stor grad av uvisse knytt til studiedesign og pasientpopulasjonar til at resultata kan seie noko om faktisk relativ effekt. Skilnaden mellom justerte og ujusterte analyser er liten, noko som kan ha samanheng med uvissa tilført av storleiken på populasjonane og ikkje minst med uvissa knytt til dei faktorane som ikkje kunne kontrollerast for. Vi meiner likevel det er ein uomtvistet meireffekt av behandling med avelumab, som til trass for potensielle skilnader ved baseline viser ein tydeleg OS-gevinst.

VEDLEGG 1 KOMMENTARER FRA PRODUSENT (VEDLAGT SEPARAT)