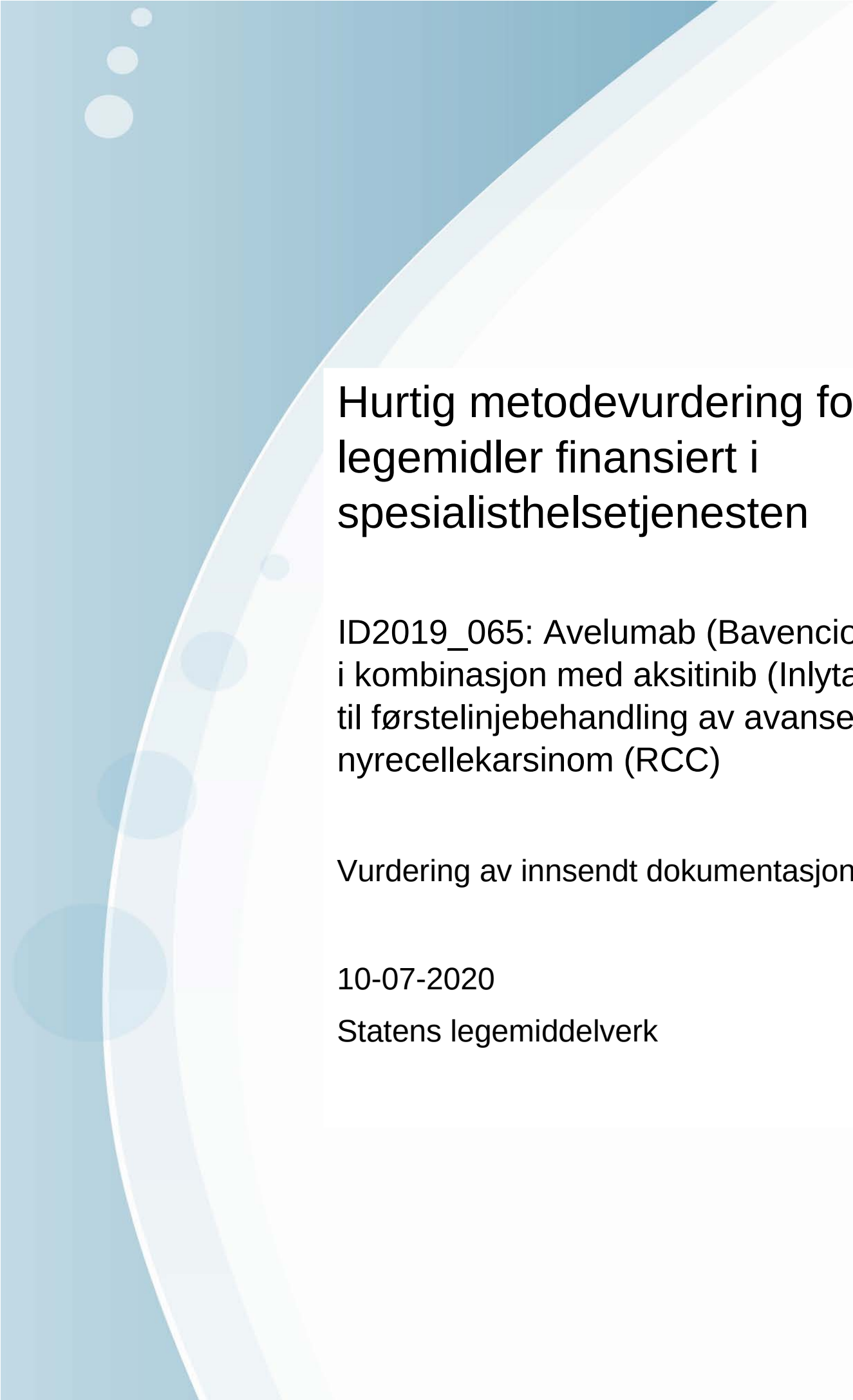




Hurtig metodevurdering for legemidler finansiert i spesialisthelsetjenesten

ID2019_065: Avelumab (Bavencio) i kombinasjon med aksitinib (Inlyta) til førstelinjebehandling av avansert nyrecellekarsinom (RCC)

Vurdering av innsendt dokumentasjon

10-07-2020

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, Folkehelseinstituttet, Statens legemiddelverk og Helsedirektoratet samarbeider om oppgavene i systemet «Nye Metoder». 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. I tillegg vurderes alvorlighetsgrad. 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 relativ effekt, kostnader, kostnadseffektivitet, alvorlighetsgrad og budsjettkonsekvenser.

Legemiddelverket vurderer hvert av de tre prioriteringskriteriene nytte, ressursbruk og alvorlighet. Herunder vurderes relativ effekt og merkostnad i forhold til relevant komparator. En kostnad-effektbrøk beregnes vanligvis. Legemiddelverket vurderer ikke den nytte-risiko-balanse som allerede er utredet under markedsføringstillatelsesprosedyren. 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. På basis av blant annet Legemiddelverkets rapport med utredning av de tre prioriteringskriteriene vurderer beslutningstaker (Beslutningsforum) kostnad-effektbrøken opp mot alvorligheten til den aktuelle tilstanden/sykdommen.

Alle våre vurderinger publiseres og rapportene er tilgjengelig for allmennheten (www.legemiddelverket.no).

OPPSUMMERING

Formål

Hurtig metodevurdering av legemidlene Bavencio (avelumab) og Inlyta (aksitinib) gitt i kombinasjon. Legemiddelverket har vurdert prioriteringskriteriene knyttet til nytte, ressursbruk og alvorlighet ved bruk av Bavencio/Inlyta i henhold til godkjent preparatomtale og bestilling ID2019_065: Avelumab (Bavencio) – Indikasjon II – Førstelinjebehandling av avansert nyrecellekarsinom (RCC). I kombinasjon med aksitinib. Vurderingen tar utgangspunkt i dokumentasjon innsendt av Merck AB og Pfizer Norge AS (Merck/Pfizer) i felleskap.

Bakgrunn

Terapiområdet er i rask endring og det er relativt nylig tatt i bruk kombinasjonsbehandling med Yervoy (ipilimumab)/Opdivo (nivolumab) til behandling av tidligere ubehandlede pasienter med avansert nyrecellekarsinom (aRCC). Denne kombinasjonsbehandlingen er, basert på gjeldende markedsførings-tillatelse (MT), begrenset til pasienter med intermediær og alvorlig prognosegruppe. Kombinasjonen Keytruda (pembrolizumab)/Inlyta (aksitinib) har MT for samtlige prognosegrupper (god, intermediær, dårlig), men ingen beslutning om bruk foreligger per dags dato. Den generelle kliniske effekten til Bavencio/Inlyta ved behandling av aRCC er dokumentert gjennom utstedelse av MT, og gjelder også for alle prognosegrupper.

På bakgrunn av ulikheter i pasientpopulasjon som MT gjelder for, blir Bavencio/Inlyta sammenliknet med Sutent (sunitinib), basert på gjeldende LIS-anbefalinger ved innsendelse av dokumentasjon. I tillegg sammenliknes Bavencio/Inlyta mot immunterapibehandling for intermediær og dårlig prognosegrupper i indirekte sammenlikninger. Dette ble avklart med LIS underveis i saksbehandlingen.

Om lag 290-350 pasienter er aktuelle for førstelinjebehandling av aRCC hvert år i Norge.

Effektdokumentasjon i henhold til norsk klinisk praksis

Effektdokumentasjonen er basert på JAVELIN Renal 101-studien, der Bavencio/Inlyta ble sammenliknet med Sutent. Studien viste at Bavencio/Inlyta forlenger progresjonsfri overlevelse sammenliknet med Sutent, mens effekten på totaloverlevelse var usikker på grunn av umodne data ved siste rapporterte interimanalyse.

I tillegg er kombinasjonsbehandlingen Bavencio/Inlyta sammenliknet med annen immunterapibehandling i en indirekte sammenlikning av kliniske studier (NMA). Resultatene i Merck/Pfizers analyse viser at Yervoy/Opdivo gir bedre totaloverlevelse enn Bavencio/Inlyta. Videre er de totale legemiddelkostnadene for Yervoy/Opdivo lavere enn for Bavencio/Inlyta. Legemiddelverket har derfor ikke gjort noen inngående kostnad-per-QALY-analyse basert på denne sammenlikningen. Kombinasjonen Keytruda/Inlyta var også inkludert i NMA, og også her går OS i favør av denne kombinasjonen sammenliknet med Bavencio/Inlyta, mens PFS var mer sammenliknbar.

Innspill fra kliniske eksperter vil være viktig for å vurdere om resultatene tyder på at de estimerte effektene, som går i favør av kombinasjonen Yervoy/Opdivo og kombinasjonen Keytruda/Inlyta, er av klinisk relevans ved bruk i norsk klinisk praksis, og om dette er noe som eventuelt må tas hensyn til ved anbefalinger for denne pasientgruppen.

Alvorlighet og helsetap

Alvorlighetsgraden kan påvirke om kostnadene vurderes å stå i rimelig forhold til nytten av behandlingen. Beregning av alvorlighetsgrad ut i fra dagens behandling av aRCC tilsier et absolutt prognosetap (APT) på 12-14 QALY.

Kostnadseffektivitet

I analysen Legemiddelverket mener er mest sannsynlig gitt foreliggende dokumentasjon, når legemiddelpriser er basert på apotekenes maksimale utsalgspris (AUP) ekskl. merverdiavgift (mva.), er merkostnad for kombinasjonen Bavencio/Inlyta sammenlignet med anbudsvinneren blant tyrosinkinasehemmerne (Votrient):

- Ca. 1 400 000 NOK per vunnet kvalitetsjusterte leveår (QALY)
- Ca. 970 000 NOK per vunnet leveår

Merck/Pfizer har tilbudt en prisrabatt/LIS-pris for Bavencio/Inlyta. I tillegg har flere av legemidlene som inngår i analysen også LIS-priser. Merkostnad for kombinasjonen Bavencio/Inlyta sammenliknet med den gjeldende anbudsvinneren blant tyrosinkinasehemmerne (Votrient) ved bruk av rabatterte priser (LIS-AUP ekskl. mva.) er:

- [REDACTED] NOK per vunnet kvalitetsjusterte leveår (QALY)
- [REDACTED] NOK per vunnet leveår

De forholdene som påvirker resultatene mest er:

- Legemiddelkostnadene
- Antakelser om effekt på totaloverlevelse for både Bavencio/Inlyta og Sutent
- Antakelse om behandlingsvarighet av Inlyta

Det er stor usikkerhet knyttet til langtidsoverlevelsen ved behandling med Bavencio/Inlyta. Denne er derfor framskrevet med to ulike funksjoner og beregnet som et vektet gjennomsnitt. Framskrivningen av Sutent er trolig noe konservativ med hensyn på langtidsoverlevelse da denne gir 2,9 % overlevelse ved 10 år. Klinisk ekspert gav innspill på 10-års overlevelse på 5 %.

Budsjettkonsekvenser

Legemiddelverket antar at budsjettvirkningen for sykehusene ved å ta i bruk Bavencio/Inlyta ved behandling av aRCC vil være mellom 171 og 237 millioner NOK (inkl. mva.) i år fem når legemiddelpriser er basert på maksimal AUP. Dersom legemiddelprisene baseres på konfidensielle prisavtaler (LIS-AUP inkl. mva.) blir budsjettkonsekvensene på mellom [REDACTED] NOK. Budsjettberegningene er usikre og forenklete og vil i stor grad være avhengige av eventuelle framtidige behandlingsalternativer.

3-SIDERS SAMMENDRAG

Metode

Hurtig metodevurdering av legemidlene Bavencio (avelumab) og Inlyta (aksitinib) gitt i kombinasjon. Legemiddelverket har vurdert prioriteringskriteriene knyttet til nytte, ressursbruk og alvorlighet ved bruk av Bavencio/Inlyta i henhold til godkjent preparatomtale og bestilling ID2019_065: Avelumab (Bavencio) – Indikasjon II – Førstelinjebehandling av avansert nyrecellekarsinom (RCC). I kombinasjon med aksitinib. Vurderingen tar utgangspunkt i dokumentasjon innsendt av Merck AB og Pfizer Norge AS (Merck/Pfizer) i felleskap.

Pasientgrunnlag i Norge

Aktuelle pasienter for denne metodevurderingen vil tilhøre gruppen med avansert og metastatisk nyrecellekarsinom (aRCC) som ikke tidligere har mottatt systemisk behandling (dvs. førstelinjebehandling). Det antas at dette utgjør om lag 290-350 pasienter årlig i Norge, basert på innspill fra kliniske eksperter.

Alvorlighet og prognosetap

Alvorlighetsgraden kan påvirke om kostnadene vurderes å stå i rimelig forhold til nytten av behandlingen. Beregning av alvorlighetsgrad ut i fra dagens behandling av aRCC tilsier et absolutt prognosetap (APT) på 12-14 QALY.

Behandling i norsk klinisk praksis

Terapiområdet er i rask endring og det er relativt nylig tatt i bruk kombinasjonsbehandling med ipilimumab (Yervoy)/nivolumab (Opdivo) til behandling av tidligere ubehandlede pasienter med avansert nyrecellekarsinom (aRCC). Denne kombinasjonsbehandlingen er, basert på gjeldende markedsførings-tillatelse (MT), begrenset til pasienter med intermediær og alvorlig prognosegruppe. Kombinasjonen pembrolizumab (Keytruda)/aksitinib (Inlyta) har MT for samtlige prognosegrupper (god, intermediær, dårlig), men ingen beslutning om bruk foreligger per dags dato. Den generelle kliniske effekten til Bavencio/Inlyta ved behandling av aRCC er dokumentert gjennom utstedelse av MT, og gjelder også for alle prognosegrupper.

Førstelinjebehandling av aRCC har fram til relativt nylig ikke vært avgrenset til prognosegrupper, og har vært tyrosinkinasehemmere: sunitinib (Sutent) eller pazopanib (Votrient). Sunitinib og pazopanib anses som likeverdige behandlingsalternativer i norsk klinisk praksis for førstelinjebehandling av nyrekreft-pasienter uavhengig av prognosegruppe. I gjeldende LIS-anbefalinger er pazopanib førstevalg. Kombinasjonsbehandlingen ipilimumab/nivolumab er også tatt inn i de sist oppdaterte LIS-anbefalingene. Både sunitinib og kombinasjonen ipilimumab/nivolumab vurderes som relevante komparatorer. Legemiddelverket har valgt sunitinib som hovedkomparator i metodevurderingen, gitt bestilling og avklaringer med LIS underveis i saksbehandlingen. Andre immunterapibehandlinger (kombinasjons-behandlinger) er vurdert gjennom indirekte sammenlikninger (NMA).

På bakgrunn av ulikheter i pasientpopulasjon som MT gjelder for, blir avelumab/aksitinib sammenliknet med sunitinib, basert på gjeldende LIS-anbefalinger ved innsendelse av dokumentasjon. I tillegg sammenliknes avelumab/aksitinib mot immunterapibehandling for intermediaer og dårlig prognose-grupper i indirekte sammenlikninger. Dette ble avklart med LIS underveis i saksbehandlingen.

Effektdokumentasjon i henhold til norsk klinisk praksis

Effektdokumentasjonen er basert på JAVELIN Renal 101-studien, der kombinasjonsbehandlingen avelumab/aksitinib ble sammenliknet med sunitinib. Studien viste at kombinasjonsbehandlingen avelumab/aksitinib hadde signifikant lengre median progresjonsfri overlevelse sammenliknet med sunitinib (13,3 måneder vs. 8,0 måneder) (interimsanalyse 2/IA2), mens effekten på totaloverlevelse var usikker på grunn av umodne data.

I tillegg er kombinasjonsbehandlingen avelumab/aksitinib sammenliknet med annen immunterapi-behandling, herunder kombinasjonen ipilimumab/nivolumab, hos pasienter med aRCC og intermediaer eller høyrisiko prognosegruppe. Her er den relative effekten belyst ved hjelp av indirekte sammenlikninger (ITC) i en nettverksmetaanalyse (NMA). Resultatene i Merck/Pfizers analyse viser at totaloverlevelse går i favør av kombinasjonen ipilimumab/nivolumab sammenliknet med kombinasjonen avelumab/aksitinib. For progresjonsfri overlevelse viser resultatene mer sammenliknbarhet. De totale legemiddelkostnadene for ipilimumab/nivolumab er lavere enn for avelumab/aksitinib. Legemiddelverket har derfor ikke gjort noen inngående kostnad-per-QALY-analyse basert på denne sammenlikningen. Kombinasjonen pembrolizumab/aksitinib var også inkludert i NMA og også her går OS i favør av denne kombinasjonen sammenliknet med avelumab/aksitinib, mens PFS var mer sammenliknbar.

Innspill fra kliniske eksperter vil være viktig for å vurdere om resultatene tyder på at de estimerte effektene, som går i favør av kombinasjonen ipilimumab/nivolumab og kombinasjonen pembrolizumab/aksitinib, er av klinisk relevans ved bruk i norsk klinisk praksis, og om dette er noe som eventuelt må tas hensyn til ved anbefalinger for denne pasientgruppen.

Sikkerhet

Sikkerheten av avelumab i kombinasjon med aksitinib er undersøkt i kliniske studier og de vanligste bivirkningene var diaré (62,8 %), hypertensjon (49,3 %), fatigue (42,9 %), kvalme (33,5 %), dysfoni (32,7 %), nedsatt appetitt (26,0 %), hypotyreose (25,2 %), hoste (23,7 %), hodepine (21,3 %), dyspné (20,9 %) og artralgi (20,9 %).

Kostnadseffektivitet

Effektdata fra JAVELIN Renal 101-studien ble analysert ved to ulike cut-off datoer, hhv. interimsanalyse 1 (IA1) og interimsanalyse 2 (IA2). Base case analysen til Merck/Pfizer er en kostnad-per-QALY-analyse hvor effektdataene fra IA2 for hele populasjonen i JAVELIN-studien er parametrisert og framskrevet. Basert på vurderinger av innsendt dokumentasjon, har Legemiddelverket gjort en egen hovedanalyse, også denne basert på effektdataene fra IA2. Hovedanalysen til Legemiddelverket er basert på et vektet gjennomsnitt

av to scenarier. De to scenariene skiller seg kun ved hvordan OS for intervensjonsarmen er framskrevet. Ellers er forutsetningene like for de to scenariene. Forutsetningene i Legemiddelverkets hovedanalyse, vektet mellom to scenarier, er som i Merck/Pfizers base case analyse, bortsett fra følgende:

- Startalder i modellen endret fra 60,8 år til 65 år
- Legemiddelprisen for komparator er basert på LIS-anbudsvinneren blant tyrosinkinasehemmerne i metastatisk/avansert nyrecellekarsinom – pazopanib
- Antatt legemiddelsvinn (wastage) for orale legemidler
- Endret bivirkningsfrekvens fra den helseøkonomiske modellen til det som ble rapportert i den skriftlige dokumentasjonspakken (dossieren)
- Endret behandlingsvarighet for aksitinib (forkastet stoppregel satt til 24 måneder)
- Endret behandlingsvarigheten av aksitinib, fra parametrisert ToT-data til å følge PFS-kurven
- Endret fra Weibull til log logistisk framskrivning av behandlingsvarighet (ToT) for avelumab
- Endret fra lognormal til log logistisk framskrivning for behandlingsvarighet av sunitinib
- Endret tidshorisonten fra 20 år til 25 år.
- Oppdatert nytteverdiene for den generelle befolkningens helserelatert livskvalitet i henhold til oppdaterte retningslinjer fra Legemiddelverket fra 20.05.2020.

Resultatene fra analysen Legemiddelverket mener er mest sannsynlig (heretter hovedanalysen), gitt foreliggende dokumentasjon, er følgende:

Tabell 1: Legemiddelverkets hovedanalyse basert på 'scenario averaging' (utregnet fra scenario A og senario B) med maks. AUP ekskl. mva. Kostnad per vunnet kvalitetsjusterte leveår (QALY) og vunne leveår. Per pasient. Diskonterte tall.

	Avelumab/aksitinib	Pazopanib	Differanse
Totale kostnader (NOK)	2 482 231	1 232 581	1 249 740
Totale QALYs	3,13	2,24	0,89
Totale leveår	4,44	3,15	1,29
Merkostnad per vunnet QALY (NOK)			1 401 827
Merkostnad per vunnet leveår (NOK)			969 722

Merck/Pfizer har tilbudt en prisrabatt/LIS-pris for avelumab/aksitinib. I tillegg har flere av legemidlene som inngår i analysen også LIS-priser. Merkostnad for kombinasjonen avelumab/aksitinib sammenliknet med anbudsvinneren blant tyrosinkinasehemmerne (Votrient) ved bruk av rabatterte priser (LIS-AUP ekskl. mva.) er:

- [REDAKERT] NOK per vunnet kvalitetsjusterte leveår (QALY)
- [REDAKERT] NOK per vunnet leveår

Merck/Pfizers base case analyse avviker fra den Legemiddelverket mener er mest sannsynlig. Resultatene fra denne analysen er gjengitt i tabellen under.

Tabell 2: Resultater fra Merck/Pfizers base case analyse, basert på maks AUP ekskl. mva., diskonterte tall

	Avelumab/aksitinib	Sunitinib	Differanse
Totale kostnader	2 064 725	1 213 688	851 057
Totale QALYs	3,50	2,23	1,28
Totale leveår	5,02	3,15	1,87
Merkostnad per vunnet QALY			667 375
Merkostnad per vunnet leveår			455 695

Merck/Pfizer har, i tillegg til sin hovedanalyse mot sunitinib for hele pasientpopulasjonen med aRCC (alle prognosegrupper), også levert en scenarioanalyse med en kostnad-per-QALY-analyse av avelumab/aksitinib sammenlignet mot ipilimumab/nivolumab for pasientgruppen med intermediær og dårlig prognose. Resultatene fra denne scenarioanalysen vises i Tabell 3 under:

Tabell 3: Kostnad-per-QALY-analyse av avelumab/aksitinib sammenlignet mot ipilimumab/nivolumab for pasientgruppen med intermediær og dårlig prognose (Merck/Pfizers scenarioanalyse)

	Avelumab/aksitinib	Nivolumab/ipilimumab	Differanse
Totale kostnader (NOK)	1 954 348	1 762 044	192 340
Totale QALYs	2,32	3,01	-0,69
Totale leveår	3,28	4,30	-1,02
Merkostnad (NOK) per vunnet QALY			«Dominated»
Merkostnad (NOK) per vunnet leveår			«Dominated»

Legemiddelverket har på bakgrunn av ovennevnte resultat fra Merck/Pfizers scenarioanalyse (høyere kostnader og dårligere effekt) ikke ettergått denne analysen eller gjennomført noen inngående kostnad-per-QALY-analyse for denne sammenlikningen.

Budsjettkonsekvenser

Konklusjon budsjettkonsekvenser for spesialisthelsetjenestens legemiddelbudsjett:

Legemiddelverket antar at budsjettvirkningen for sykehusene ved å ta i bruk avelumab/aksitinib ved behandling av aRCC vil være mellom 171 og 237 millioner NOK (inkl. mva.) i år fem når legemiddelpriser er basert på maksimal AUP. Dersom legemiddelprisene baseres på konfidensielle prisavtaler (LIS-AUP inkl.

mva.) blir budsjettkonsekvensene på mellom [REDAKTERT] NOK. Plassering i intervallet er avhengig av i hvilken grad behandling med avelumab/aksitinib vil erstatte bruken av behandling med ipilimumab/nivolumab. Budsjettberegningene er usikre og forenklete og vil i stor grad være avhengige av eventuelle framtidige behandlingsalternativer.

Konklusjon budsjettkonsekvenser for helse- og omsorgstjenesten samlet:

Budsjettkonsekvenser totalt for helse og- omsorgstjenesten, utover kostnader i spesialisthelsetjenesten, antas å være ubetydelige og er ikke vurdert.

Legemiddelverkets vurdering

Merkostnad for kombinasjonen avelumab/aksitinib sammenliknet med anbudsvinneren blant tyrosinkinasehemmerne (Votrient) ved bruk av maksimal AUP ekskl. mva. er:

- 1 400 000 NOK per vunnet kvalitetsjusterte leveår (QALY)
- 970 000 NOK per vunnet leveår

Merkostnad for kombinasjonen avelumab/aksitinib sammenliknet med anbudsvinneren blant tyrosinkinasehemmerne (Votrient) ved bruk av rabatterte priser (LIS-AUP ekskl. mva.) er:

- [REDAKTERT] NOK per vunnet kvalitetsjusterte leveår (QALY)
- [REDAKTERT] NOK per vunnet leveår

Beregninger er beheftet med usikkerhet. De forholdene som påvirker resultatene mest er:

- Legemiddelkostnadene
- Antakelser om effekt på totaloverlevelse for både avelumab/aksitinib og sunitinib
- Antakelse om behandlingsvarighet av aksitinib

Det er stor usikkerhet knyttet til langtidsoverlevelsen ved behandling med avelumab/aksitinib. Denne er derfor framskrevet med to ulike funksjoner og beregnet som et vektet gjennomsnitt. Framskrivningen av sunitinib er trolig noe konservativ med hensyn på langtidsoverlevelse da denne gir 2,9 % overlevelse ved 10 år. Klinisk ekspert gav innspill på 10-års overlevelse på 5 %.

Budsjettkonsekvenser vil påvirkes av framtidige behandlinger som vil tilbys disse pasientene.

INNHALDFORTEGNELSE

FORORD.....	2
OPPSUMMERING	3
3-SIDERS SAMMENDRAG	6
INNHALDFORTEGNELSE	11
LOGG	13
ORDLISTE	14
1 BAKGRUNN.....	16
1.1 PROBLEMSTILLING	16
1.2 NYRECELLEKARSINOM	16
1.3 ALVORLIGHETSGRAD OG PROGNOSETAP	17
1.4 FØRSTELINJEBEHANDLING AV AVANSERT NYRECELLEKARSINOM	18
1.4.1 <i>Kombinasjonsbehandling med avelumab/aksitinib.....</i>	<i>18</i>
1.4.2 <i>Behandlingsretningslinjer/anbefalinger/norsk klinisk praksis.....</i>	<i>19</i>
1.4.3 <i>Komparator.....</i>	<i>22</i>
1.4.4 <i>Kombinasjonsbehandling med ipilimumab/nivolumab</i>	<i>23</i>
1.4.5 <i>Behandling med sunitinib</i>	<i>24</i>
2 DOKUMENTASJON FOR Å VISE RELATIV EFFEKT	26
2.1 OVERSIKT OVER RELEVANTE, INNSENDTE STUDIER	27
2.2 NETTVERKSMETAANALYSE.....	29
3 PICO.....	31
3.1 PASIENTPOPULASJON	31
3.2 INTERVENSJON	33
3.3 KOMPARATOR	39
3.4 UTFALLSMÅL	41
3.4.1 <i>Effekt.....</i>	<i>41</i>
3.4.2 <i>Bivirkninger.....</i>	<i>54</i>
3.4.3 <i>Helsenytt/helsetap.....</i>	<i>57</i>

4	ØKONOMISK ANALYSE	61
4.1	MODELL, METODE OG FORUTSETNINGER	61
4.1.1	Analyseperspektiv	63
4.1.2	Kostnader (input data).....	63
4.2	RESULTATER.....	73
4.2.1	Firmaets base case analyse	73
4.2.2	Legemiddelverkets hovedanalyse	73
4.2.3	Sensitivitets- og scenarioanalyser.....	77
4.2.4	Legemiddelverkets konklusjon om inkrementell kostnadseffektivitetsratio	79
5	BUDSJETTKONSEKVENSER.....	80
6	OPPSUMMERING	81
	REFERANSER.....	83
	APPENDIKS 1: INDIREKTE SAMMENLIKNINGER (ITC)	86
	APPENDIKS 2: SCENARIOANALYSER	103
	APPENDIKS 3: ALVORLIGHETSBEREGNINGER	105
	APPENDIKS 4: BUDSJETTBEREGNINGER.....	109
	A.1 Budsjettkonsekvenser	109
	A.1.2 Estimat av antall pasienter som er aktuelle for behandling	109
	A.1.3 Estimat av legemiddelkostnad per pasient.....	110
	6.1.1 Budsjettkonsekvenser legemiddelkostnader for spesialisthelsetjenesten	111
	6.1.2 Budsjettkonsekvenser totalt for spesialisthelsetjenesten	116
	VEDLEGG 1 KOMMENTARER FRA PRODUSENT (VEDLAGT SEPARAT).....	117

LOGG

Bestilling:	ID2019_065: Avelumab (Bavencio) – Indikasjon II – Førstelinjebehandling av avansert nyrecellekarsinom (RCC). I kombinasjon med aksitinib.
Forslagstiller:	Statens legemiddelverk
Legemiddelfirma:	Merck AB, Pfizer Norge AS
Preparat:	Bavencio + Inlyta
Virkestoff:	Avelumab + aksitinib
Indikasjon:	Bavencio i kombinasjon med aksitinib er indisert til førstelinjebehandling av voksne pasienter med avansert nyrecellekarsinom (RCC)
ATC-nr:	L01XC31 og L01XE17
Prosess	
Dokumentasjon bestilt av Legemiddelverket	14-05-2019
Fullstendig dokumentasjon mottatt hos Legemiddelverket	29-11-2019
Klinikere kontaktet for første gang	22-04-2020
LIS kontaktet for første gang av Legemiddelverket.	09-12-2019
Legemiddelverket bedt om ytterligere dokumentasjon	09-12-2019 16-03-2020
Ytterligere dokumentasjon mottatt av Legemiddelverket	13-12-2019 01-04-2020, 09-04-2020, 20-04-2020 og 01-05-2020
Rapport ferdigstilt:	10-07-2020
Saksbehandlingstid:	224 dager hvorav 50 dager i påvente av ytterligere opplysninger fra legemiddelfirma. Dette innebærer en reell saksbehandlingstid hos legemiddelverket på 174 dager.
Saksutredere:	Elin Bjørnhaug Ida Kommandantvold Randi Krontveit
Kliniske eksperter:	Daniel Heinrich Kjell Magne Russnes Åse Haug
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.	

ORDLISTE

AE	Adverse events (uønskede medisinske hendelser)
APT	Absolutt prognosetap
aRCC	Advanced renal-cell carcinoma (avansert/metastaserende nyrecelle- karsinom)
AIC	Akaike information criterion
AUP	Apotekenes utsalgspris
BIC	Bayesian information criterion
CR	Komplett respons
CrI	Kredibilitetsintervall
CT	Computed tomography
ECOG-PS	Eastern Cooperative Oncology Group - Performance Status
HRQoL	Helserelatert livskvalitet
IA1	Interimsanalyse 1
IA2	Interimsanalyse 2
IKER	Inkrementell kostnadseffektivitetsratio
IMDC	The International Metastatic Renal Cell Carcinoma Database Consortium
KOL	Key opinion leaders (internasjonale kliniske eksperter)
KM	Kaplan-Meier
LIS	Sykehusinnkjøp HF, divisjon legemidler
MAIC	Matching-adjusted indirect comparison
mRCC	Metastaserende nyrecellekarsinom
MSKCC	Memorial Sloan Kettering Cancer Center
MT	Markedsføringstillatelse
MVA	Merverdiavgift
NICE	National Institute for Health and Care Excellence
ORR	Objektiv responsrate
OS	Totaloverlevelse
PD-L1	Programmert celledød ligand-1
PLD	Patient level data (individuelle pasientdata)
PFS	Progresjonsfri overlevelse
PPD	Post-progression disease

PPS	Post-progresjonsoverlevelse
PR	Partiell respons
PSM	Partitioned survival model
QALY	Kvalitetsjustert leveår
RCC	Nyrecellekarsinom (renal cell carcinoma)
RCT	Randomized clinical trial (randomisert klinisk studie)
RECIST	Response Evaluation Criteria in Solid Tumours
SAE	Serious adverse events (alvorlige uønskede medisinske hendelser)
TEAE	Treatment emergent adverse events (behandlingsrelaterte hendelser; bivirkninger)
TKI	Tyrosinkinasehemmer
ToT	Time on treatment (behandlingsvarighet)
VEGF	Vaskulær endotel vekstfaktor

1 BAKGRUNN

1.1 PROBLEMSTILLING

I metodevurderingen vurderes prioriteringskriteriene knyttet til alvorlighet, nytte og kostnadseffektivitet av kombinasjonsbehandlingen avelumab (Bavencio) og aksitinib (Inlyta). Kombinasjonsbehandlingen er indisert til førstelinjebehandling av voksne pasienter med avansert nyrecellekarsinom (aRCC), dvs. hos tidligere ubehandlede pasienter, og inkluderer alle prognosegrupper.

Merck AB og Pfizer Norge AS (omtales heretter som Merck/Pfizer), som er MT-innehavere av henholdsvis Bavencio og Inlyta, har som dokumentasjonsgrunnlag for denne metodevurderingen levert inn en kostnad-per-QALY-analyse (CUA) hvor kombinasjonen avelumab/aksitinib sammenliknes med sunitinib (Sutent). I denne analysen er pasienter med aRCC i alle prognosegrupper inkludert, dvs. pasienter med god, intermediær og dårlig prognose. I tillegg er det levert inn en indirekte sammenlikning (nettverksmetaanalyse) hvor kombinasjonsbehandlingen avelumab/ aksitinib sammenliknes med kombinasjonsbehandlingen ipilimumab (Yervoy) og nivolumab (Opdivo) hos pasienter med aRCC og intermediær eller høy risiko. Kombinasjonsbehandlingen ipilimumab/nivolumab har relativt nylig (27.01.2020) blitt besluttet innført i Norge til behandling av tidligere ubehandlede pasienter med avansert eller metastatisk nyrecellekarsinom med intermediær/høy risiko (1), og det har på denne bakgrunn vært relevant å se på denne sammenlikningen også.

Hovedanalysen til Legemiddelverket i denne metodevurderingen er imidlertid sammenlikningen av kombinasjonen avelumab/aksitinib versus sunitinib i en kostnad-per-QALY-analyse. Sammenlikningen av kombinasjonen avelumab/aksitinib versus kombinasjonen ipilimumab/nivolumab hos pasienter i intermediær og høy risikogruppe blir vurdert utfra en nettverksmetaanalyse, men denne benyttes kun til å vurdere relativ effekt og ikke kostnadseffektivitet. Imidlertid presenteres Merck/Pfizers egen analyse av kostnader og effekt av avelumab/aksitinib mot kombinasjonen ipilimumab/nivolumab (se appendiks 2). Legemiddelverkets hovedanalyse er gjort på bakgrunn av bestilling og avklaringer med LIS underveis i saksbehandlingen.

1.2 NYRECELLEKARSINOM

Nyrecellekarsinomer (RCC) utgjør ca. 80-90 % av alle maligne nyresvulster. Nyrecellekarsinomer er en histologisk heterogen gruppe svulster. Det er tre hovedtyper: klarcellet, papillære og kromofobe, hvorav majoriteten er «klassiske» klarcellete karsinomer og utgjør ca. 70 % av nyrecellekarsinomene, øvrige er av ikke-klarcellet histologi. Nyrecellekarsinom er en alvorlig sykdom. Svulstens grad og utbredelse er viktigste prognostiske faktorer. Ved nyrecellekreft er kirurgi eneste kurative behandling, og kirurgi er standard-behandlingen ved ikke-avansert sykdom. Om lag 20-30 % av nyrecellekarsinomene er allerede utviklet til avansert stadium ved diagnosetidspunktet. Lungene er det vanligste stedet for påvisning av fjern-metastaser, og er sammen med skjelettet den vanligste lokalisasjon for solitære metastaser. Pasienter med metastaserende sykdom har dårlige leveutsikter samlet sett, og 5 års overlevelse har tidligere blitt anslått å ligge mellom 0 og 20 % (2, 3). Kliniske eksperter som Legemiddelverket har vært i kontakt med i

forbindelse med denne metodevurderingen, mener at erfaring med nyere behandlingsalternativer indikerer at 5 års overlevelse kan ligge på om lag 40 %.

I overkant av 800 personer får diagnosen nyrecellekarsinom i Norge i året, omlag 2/3 av pasientene er menn og median alder ved diagnose er ca. 67 år (4). Sykdommen er sjelden før 40-års alder. I løpet av de siste to 10-årene har insidensen av nyrecellekarsinom økt med om lag 2 %, både i Europa og på verdensbasis. Dette kan bare delvis forklares med å være et resultat av den økte bruken av moderne bildeundersøkelser (ultralyd, CT), og tyder på at det har vært en reell økning i insidensen. I vestlige europeiske land synes imidlertid insidensen å ha stabilisert seg over det siste tiåret (2, 3).

Aktuelle pasienter for denne metodevurderingen vil tilhøre gruppen med avansert eller metastatisk nyrecellekarsinom som ikke tidligere har mottatt behandling (dvs. til førstelinjebehandling). Det estimeres av Merck/Pfizer at dette utgjør om lag 290 pasienter årlig (alle prognosegrupper). Et liknende estimat har også blitt benyttet i forbindelse med en tidligere metodevurdering, og ble den gang også støttet av norske klinikere som Legemiddelverket var i kontakt med. Klinikere som Legemiddelverket har vært i kontakt med i forbindelse med denne metodevurderingen mener imidlertid at dette estimatet ligger i intervallet 290-350 pasienter.

1.3 ALVORLIGHETSGRAD OG PROGNOSETAP

Nytte- og kostnadskriteriene skal vurderes opp mot alvorligheten til den aktuelle tilstanden/sykdommen. Alvorlighetsgraden kan påvirke om kostnadene vurderes å stå i rimelig forhold til nytten av behandlingen. Ved høy alvorlighet aksepteres høyere ressursbruk i forhold til nytten enn ved lavere alvorlighet.

Kombinasjonsbehandling med avelumab/aksitinib vil brukes til behandling av avansert eller metastatisk nyrecellekarsinom, som anses som alvorlig sykdom med konsekvenser for pasientens livskvalitet og tap av leveår. Legemiddelverket har brukt en kvantitativ metode for tentative beregninger av alvorlighetsgraden for pasienter med avansert nyrecellekarsinom. Nærmere omtale finnes i Appendiks 3: Alvorlighetsberegninger.

Beregning av alvorlighetsgrad ut i fra dagens behandling av aRCC tilsier et absolutt prognosetap (APT) på 12-14 QALY. Beregningene er basert på anslått gjennomsnittsalder på 65 år i relevant norsk pasientgruppe. Beregningene er sammenfallende med tilsvarende beregninger gjort i forbindelse med tidligere metodevurderinger (5, 6).

1.4 FØRSTELINJEBEHANDLING AV AVANSERT NYRECELLEKARSINOM

1.4.1 Kombinasjonsbehandling med avelumab/aksitinib

- Indikasjon

Avelumab i kombinasjon med aksitinib er indisert til førstelinjebehandling av voksne pasienter med avansert nyrecellekarsinom (aRCC).

I tillegg er aksitinib (som monoterapi) indisert til behandling av voksne pasienter med aRCC etter at tidligere behandling med sunitinib eller et cytokin har sviktet. Denne indikasjonen er imidlertid ikke relevant for denne metodevurderingen og omtales derfor ikke noe nærmere.

- Virkningsmekanisme

Avelumab:

Avelumab er et humant immunglobulin G1 (IgG1) monoklonalt antistoff rettet mot programmert celledød-ligand-1 (PD-L1). Avelumab binder PD-L1 og blokkerer interaksjonen mellom PD-L1 og reseptorene for programmert celledød-1 (PD-1) og B7-1. Dette fjerner de suppressive effektene av PD-L1 på cytotoksiske CD8+ T-celler og potenserer antitumor T-cellerespons. Avelumab er også påvist å inducere naturlige drepeceller (NK)-cellemediert direkte tumorcelledestruksjon via antistoffavhengig cellemidert cytotoxiskitet (ADCC; *antibody-dependent cell-mediated cytotoxicity*).

Aksitinib:

Aksitinib er en potent og selektiv tyrosinkinasehemmer av vaskulær endotelial vekstfaktor-reseptorene VEGFR-1, VEGFR-2 og VEGFR-3. Disse reseptorene er involvert i patologisk angiogenese, tumorvekst og metastaseprogresjon ved kreft. Det er vist at aksitinib er en potent hemmer av VEGF-midert endotelcelleproliferasjon og overlevelse. Aksitinib hemmet fosforyleringen av VEGFR-2 i xenograft tumorvaskulatur, som uttrykte målet *in vivo* og førte til forsinket tumorvekst, samt tilbakegang og hemming av metastaser i mange eksperimentelle kreftmodeller.

- Dosering

Anbefalt dose med avelumab er 800 mg administrert intravenøst over 60 minutter hver 2. uke, i kombinasjon med aksitinib 5 mg oralt to ganger daglig (hver 12. time), med eller uten mat. Kombinasjonsbehandlingen gis til sykdomsprogresjon eller uakseptabel toksisitet.

Pasienter må pre-medisineres med et antihistamin og paracetamol før de 4 første infusjonene med avelumab. Dersom den fjerde infusjonen fullføres uten infusjonsrelaterte reaksjoner, kan pre-medisineringen av etterfølgende doser administreres etter legens skjønn.

- Bivirkninger

Avelumab:

Avelumab er oftest assosiert med immunrelaterte bivirkninger.

Aksitinib:

De vanligste bivirkningene (≥ 20 %) som ble sett etter behandling med aksitinib var diaré, hypertensjon, fatigue (utmattelse), redusert appetitt, kvalme, vektreduksjon, dysfoni, palmar-plantar erytrodysestesi (hånd-fot-syndrom), blødning, hypotyreoidisme, brekninger, proteinuri, hoste og forstoppelse.

Avelumab/aksitinib

Sikkerheten av avelumab i kombinasjon med aksitinib er evaluert hos 489 pasienter med avansert RCC som fikk 10 mg/kg avelumab hver 2. uke og aksitinib 5 mg oralt to ganger daglig i to kliniske studier. I denne pasientpopulasjonen var de vanligste bivirkningene diaré (62,8 %), hypertensjon (49,3 %), fatigue (42,9 %), kvalme (33,5 %), dysfoni (32,7 %), nedsatt appetitt (26,0 %), hypotyreose (25,2 %), hoste (23,7 %), hodepine (21,3 %), dyspné (20,9 %) og artralgi (20,9 %).

For utfyllende informasjon om avelumab og aksitinib henvises det til preparatomtalen til henholdsvis Bavencio (7) og Inlyta (8).

1.4.2 Behandlingsretningslinjer/anbefalinger/norsk klinisk praksis

Det finnes et «Nasjonalt handlingsprogram med retningslinjer for diagnostikk, behandling og oppfølging av pasienter med nyrecellekreft (RCC)», utgitt av Helsedirektoratet (9). Siste oppdatering er publisert i september 2015 og de nasjonale retningslinjene oppgis å være under revidering.

Ved metastatisk nyrekreft er det kliniske faktorer som er avgjørende for prediksjon av overlevelse. De to mest brukte systemene er fra The International Metastatic Renal Cell Carcinoma Database Consortium (IMDC) og Memorial Sloan Kettering Cancer Center (MSKCC). IMDC er utviklet på en pasientgruppe som er representativ for dagens behandling, og denne klassifiseringen ble også brukt i studiene med kabozantinib (10, 11), ipilimumab/nivolumab (12) og avelumab/aksitinib (13).

IMDC-systemet er tredelt: i) god prognose (ingen risikofaktorer), ii) intermediær prognose (1-2 risikofaktorer) og iii) dårlig prognose (høy risiko) (≥ 3 risikofaktorer). Pasientene blir karakterisert i forhold til prognosegruppe før det foretas behandlingsvalg. Pasientene som er i prognosegruppen «god prognose» har en median forventet levetid på 3–4 år. Pasienter i prognosegruppen «dårlig prognose/høy risiko» har median overlevelse på mindre enn et år. Betydningen av IMDC-risikogruppering er validert for klarcellet RCC (14).

Seks legemidler har indikasjon for førstelinjebehandling ved aRCC: sunitinib, pazopanib, tivozanib, kabozantinib, bevacizumab (pluss interferon- α) og temsirolimus. Nylig har også immunterapi med kombinasjonene ipilimumab/nivolumab, avelumab/aksitinib, samt pembrolizumab/aksitinib fått indikasjon til bruk i førstelinje. I norsk klinisk praksis har standard systemisk medikamentell behandling av

behandlingsnaive pasienter med avansert nyrekreft fram til nå bestått av tyrosinkinasehemmere: sunitinib eller pazopanib. Sunitinib var mest brukt av norske sykehus i 2018 grunnet de da gjeldende LIS-anbefalingene. Pazopanib er anbefalt som førstevalg i dagens LIS-avtale for onkologiske og kolonistimulerende legemidler (for gruppen tyrosinkinasehemmere) (gjeldende avtaleperiode 01.04.2020-31.03.2021) (15). Det antas at de to legemidlene er likeverdige behandlingsalternativer i førstelinje (16, 17). Immunterapi med kombinasjonsbehandlingen ipilimumab/nivolumab ble relativt nylig (27.01.2020) besluttet innført i Norge av Beslutningsforum for nye metoder, til behandling av tidligere ubehandlede pasienter med avansert eller metastatisk nyrecellekarsinom med intermediær/høy risiko (18). Kombinasjonsbehandlingen ipilimumab/nivolumab er også tatt inn i de sist oppdaterte LIS-anbefalingene på terapiområdet (egen gruppe for pasienter med intermediær/høy risiko) (19). Når det gjelder kabozantinib (monoterapi) er denne besluttet *ikke* innført i Norge av Beslutningsforum for nye metoder, til førstelinjebehandling av voksne pasienter med avansert nyrecellekarsinom (20). For kombinasjonsbehandlingen pembrolizumab/aksitinib er det p.t. en pågående metodevurdering for den relevante indikasjonen (førstelinjebehandling av avansert nyrecellekarsinom hos voksne).

European Association of Urology (EAU) har publisert retningslinjer med anbefalinger for behandling av nyrecellekarsinom, som er oppdatert i 2019 (2). I disse retningslinjene differensieres anbefalingene avhengig av pasientens prognosestatus, basert på en vurdering av en rekke risikofaktorer (IMDC-kriterier). Norske klinikere som Legemiddelverket har vært i kontakt med refererer til de europeiske retningslinjene, i fravær av oppdaterte norske retningslinjer, men påvirkes samtidig i stor grad av de gjeldende LIS-anbefalingene.

Figur 1 under viser oppdaterte anbefalinger fra EAU, som omhandler førstelinjebehandling av avansert eller metastaserende nyrecellekarsinom med klarcellet histologi (2). Medikamentvalg gjøres etter vurdering av pasienten hos en onkolog med urologikompetanse.

Figur 1: Anbefalinger fra European Association of Urology 2019 (2)

	Standard of care	Alternative in patients who can not receive or tolerate immune checkpoint inhibitors
IMDC favourable risk	Pembrolizumab/ Axitinib [1b]	Sunitinib [1b] Pazopanib* [1b]
IMDC intermediate and poor risk	Pembrolizumab/ Axitinib [1b] Ipilimumab/ Nivolumab [1b]	Cabozantinib [2a] Sunitinib [1b] Pazopanib* [1b]

IMDC = The International Metastatic Renal Cell Carcinoma Database Consortium
 *pazopanib for intermediate-risk disease only.
 [1b] = based on one randomised controlled phase III trial.
 [2a] = based on one randomised controlled phase II trial.

I terapiområder der klinisk praksis er i rask endring, gjør Legemiddelverket en løpende vurdering av hva som er mest relevant sammenlikningsgrunnlag for den aktuelle metodevurderingen. I forbindelse med den relativt nylig gjennomførte metodevurderingen for kombinasjonsbehandlingen ipilimumab/nivolumab til førstelinjebehandling av pasienter med avansert eller metastatisk nyrecellekarsinom med intermediær/høy risiko, ble det vurdert at sunitinib og pazopanib var de mest aktuelle sammenlikningsalternativene (6). Dette ble bekreftet av kliniske eksperter som Legemiddelverket var i kontakt med den gang.

I EAU-retningslinjene listes immunterapi som førstevalg ved førstelinjebehandling av alle prognosegrupper; kombinasjonen pembrolizumab/aksitinib for pasientgruppen med god prognose, og kombinasjonene pembrolizumab/aksitinib og ipilimumab/nivolumab for pasienter med intermediær/høy risiko. Sunitinib og pazopanib blir beskrevet som alternativer til pasienter som ikke kan motta immunterapi. Disse anbefalingene er basert på effektdokumentasjon fra kliniske studier. Kliniske eksperter som Legemiddelverket har vært i kontakt med nå i 2020 framlegger at kombinasjonen ipilimumab/nivolumab nå er det klart foretrukne behandlingsalternativet for førstelinje, og at bruken av sunitinib, ev. pazopanib, vil komme til å bli forsvinnende liten framover.

Immunterapi med kombinasjonsbehandlingene pembrolizumab/aksitinib og ipilimumab/nivolumab er de foretrukne alternativene dersom begge er tilgjengelige, ifølge EAU-retningslinjene. Det vil si at i dagens situasjon hvor kombinasjonen pembrolizumab/aksitinib ikke er tatt i bruk i norsk kliniske praksis, er det pazopanib, ev. sunitinib som blir tilbudt utenom kombinasjonen ipilimumab/nivolumab.

1.4.3 Komparator

Endring i klinisk praksis har skjedd raskt etter innføring av kombinasjonsbehandlingen ipilimumab/nivolumab, og det var ikke slik klinisk praksis var på det tidspunktet den kliniske studien ble utført, eller når dokumentasjonspakken ble utarbeidet.

På det tidspunkt Merck/Pfizer utarbeidet dokumentasjonspakken for metodevurdering av kombinasjonen avelumab/aksitinib, var det praksis slik det så ut i 2019 som var gjeldende. I EAU-retningslinjene fra 2018 var det sunitinib eller pazopanib som ble anbefalt som førstelinjebehandling, dersom hverken kombinasjonen ipilimumab/nivolumab eller kabozantinib var innført.

I den pivotale kliniske studien JAVELIN Renal 101 (heretter omtalt som JAVELIN-studien) var sunitinib sammenlikningsalternativet (komparator). Legemiddelverket hadde et formøte med Merck/Pfizer forut for innsendelse av dokumentasjonspakken, hvor de ble bedt om også å ta høyde for en sammenlikning av kombinasjonene avelumab/aksitinib versus ipilimumab/nivolumab, som da ble vurdert å være et nært forstående behandlingsalternativ.

Legemiddelverket har tidligere, både innenfor samme terapiområde (nyrecellekarsinom), men også i andre terapiområder, valgt å bruke samme komparator i metodevurderingene når flere nye legemidler kommer innenfor relativt kort tid. Kombinasjonen avelumab/aksitinib har vist en bedre klinisk relevant effekt mot sunitinib i JAVELIN-studien, som ligger til grunn for markedsføringstillatelsen (MT), og har det høyeste evidensgrunnlaget for kombinasjonen avelumab/aksitinib på dette tidspunktet.

Dersom vi legger til grunn kombinasjonen ipilimumab/nivolumab som komparator, vil dette være basert på en indirekte sammenlikning (ITC) med sunitinib som felles forankring.

Legemiddelverket vurderer, etter innspill fra norske klinikere, at sammenlikningen mot ipilimumab/nivolumab er relevant for pasientgruppen med intermediaær og dårlig prognose. Etter innspill fra LIS, er det imidlertid også behov for å gjøre en sammenlikning mot den tidligere etablerte standard-behandlingen, sunitinib, for pasienter i god prognosegruppe.

Basert på avsnittene over, mener Legemiddelverket at relevant komparator for denne metodevurderingen vil være (I) kombinasjonsbehandlingen ipilimumab/nivolumab og ev. andre immunterapibehandlinger for pasientgruppen med intermediaær og dårlig prognose, og (II) sunitinib og/eller pazopanib for pasienter i god prognosegruppe, og begge alternativene vil derfor bli benyttet og redegjort for i denne metodevurderingen.

Når det gjelder komparator (II) er det i dagens LIS-anbefalinger pazopanib som er anbefalt som førstevalg (for gruppen tyrosinkinasehemmere) (19). Det er imidlertid sunitinib som er benyttet i den pivotale kliniske studien, som både ligger til grunn for markedsføringstillatelsen (MT) og som også danner dokumentasjonsgrunnlaget for denne metodevurderingen. Ettersom sunitinib og pazopanib anses som likeverdige behandlingsalternativer i norsk klinisk praksis, velger Legemiddelverket å benytte sunitinib som hovedkomparator i den videre analysen (relativ effekt), men legger til grunn legemiddelkostnader for pazopanib i den helseøkonomiske analysen, siden pazopanib er nåværende anbudsvinner.

De aktuelle behandlingene (preparatene) omtales kort i kapitlene under.

1.4.4 Kombinasjonsbehandling med ipilimumab/nivolumab

- Indikasjon

Ipilimumab i kombinasjon med nivolumab er indisert til førstelinjebehandling av voksne pasienter med avansert nyrecellekarsinom med intermediær/høy risiko.

I tillegg er nivolumab som monoterapi indisert til behandling av avansert nyrecellekarsinom etter tidligere behandling hos voksne (dvs. som andre eller senere linjebehandling). Denne indikasjonen er imidlertid ikke relevant for denne metodevurderingen og omtales derfor ikke noe nærmere.

Både ipilimumab og nivolumab er også indisert til behandling av andre krefttyper (både som monoterapi og som kombinasjonsbehandling), men heller ikke disse er relevante for denne metodevurderingen og omtales derfor ikke noe nærmere.

- Virkningsmekanisme

Ipilimumab:

Ipilimumab er et humant immunglobulin G1 (IgG1) monoklonalt antistoff som blokkerer signalet fra cytotoxisk T-lymfocyt-antigen-4 (CTLA-4), som er en hovedregulator av T-celleaktiviteten. Ipilimumab er en "immune checkpoint inhibitor" av CTLA-4, som blokkerer hemmingen av T-celler induert ved CTLA-4 signalveien. Ipilimumab vil dermed øke T-cellemediert immunrespons, som igjen resulterer i tumorcelledød.

Nivolumab:

Nivolumab er et humant immunglobulin G4 (IgG4) monoklonalt antistoff som bindes til programmert celledød-1 (PD-1)-reseptorer og blokkerer interaksjonen med ligandene PD-L1 og PD-L2. PD-1-reseptoren er en negativ regulator av T-celleaktivitet som har vist seg å være involvert i kontrollen av T-celle immunrespons. Bindingen av PD-1 til ligandene PD-L1 og PD-L2, som er uttrykt på antigenpresenterende celler, og kan være uttrykt på tumorceller eller andre celler i svulstens mikromiljø, gir hemming av T-celleproliferasjon og cytokin-sekresjon. Nivolumab potenserer T-celleresponsen, inkludert anti-tumorresponsen, ved å blokkere binding av PD-1 til PD-L1 og PD-L2-ligander. Blokkering av PD-1-aktivitet kan gi redusert tumorvekst.

- Dosering

Ved nyrecellekarsinom er anbefalt dose 3 mg/kg nivolumab i kombinasjon med 1 mg/kg ipilimumab administrert intravenøst (infusjon) hver 3. uke for de første 4 dosene.

Dette følges av en andre fase der nivolumab som monoterapi administreres intravenøst (infusjon) som enten 240 mg annenhver uke eller som 480 mg hver 4. uke med oppstart hhv. 3 eller 6 uker etter siste kombinasjonsbehandling.

Behandlingen bør fortsette så lenge det er observert en klinisk fordel eller til behandlingen ikke lenger tolereres av pasienten.

- **Bivirkninger**

- Ipilimumab/nivolumab

I datasettet for nivolumab 3 mg/kg i kombinasjon med ipilimumab 1 mg/kg ved RCC (n=547), med minimum oppfølging på 17,5 måneder, var de hyppigst rapporterte bivirkningene ($\geq 10\%$) fatigue (48 %), utslett (34 %), kløe (28 %), diaré (27 %), kvalme (20 %), hypotyreoidisme (16 %), muskel- og skjelettsmerter (15 %), artralgi (14 %), nedsatt appetitt (14 %), pyreksi (14 %), oppkast (11 %) hypertyreoidisme (11 %). Hovedandelen av bivirkningene var milde til moderate (grad 1 eller 2). Blant pasientene behandlet med nivolumab 3 mg/kg i kombinasjon med ipilimumab 1 mg/kg hadde 169/547 (31 %) første forekomst av grad 3 eller 4 bivirkninger i løpet av den innledende kombinasjonsfasen. Blant de 382 pasientene i denne gruppen som fortsatte behandling i monoterapifasen, opplevde 144 (38 %) minst én grad 3 eller 4 bivirkning i løpet av monoterapifasen.

For utfyllende informasjon om ipilimumab og nivolumab henvises det til preparatomtalen til henholdsvis Yervoy (21) og Opdivo (22).

1.4.5 Behandling med sunitinib

- **Indikasjon**

Sunitinib er indisert for behandling av avansert/metastatisk nyrecellekarsinom (aRCC) hos voksne.

Sunitinib er også indisert til behandling av andre krefttyper (i.e. gastrointestinal stromal tumor/GIST og pankreatisk neuroendokrin tumor/pNET), men disse er ikke relevante for denne metodevurderingen og omtales derfor ikke noe nærmere.

- **Virkningsmekanisme**

Sunitinib hemmer flere reseptor-tyrosinkinaser som er involvert i tumorvekst, neoangiogenese og metastatisk progresjon av kreft. Sunitinib har blitt identifisert som hemmer av reseptorer for platederivert vekstfaktor (PDGFR- α og - β), VEGF (VEGFR-1, VEGFR-2 og VEGFR-3), stamcellefaktor (KIT), Fms-liknende tyrosinkinase-3 (FLT-3), kolonistimulerende faktor (CSF-1R) og gliacellelinje-derivert nevrotrofisk faktor (RET). Den primære metabolitten er like potent som sunitinib i biokjemiske og cellulære tester.

- **Dosering**

For aRCC er anbefalt dose sunitinib 50 mg tatt oralt én gang daglig i 4 påfølgende uker, etterfulgt av en 2-ukers hvileperiode (4/2-kur). Dette utgjør en fullstendig syklus på 6 uker.

Dosen kan modifiseres trinnvis med 12,5 mg om gangen basert på individuell sikkerhet og tolerabilitet. Daglig dose skal ikke være under 25 mg eller overstige 75 mg.

Opphold i dosering kan være påkrevd basert på individuell sikkerhet og tolerabilitet.

Kliniske eksperter opplyser at følgende dosering benyttes i klinisk praksis:
50 mg tatt oralt én gang daglig i 2 påfølgende uker, etterfulgt av en 1-ukes hvileperiode (2/1-kur).

- *Bivirkninger*

De mest alvorlige bivirkningene forbundet med sunitinib, enkelte med dødelig utfall, er nyresvikt, hjertesvikt, lungeemboli, gastrointestinal perforasjon og blødninger (f.eks. blødning i luftveiene, gastrointestinal blødning, tumorblødninger, urinveisblødninger og hjerneblødninger). De vanligste bivirkningene uavhengig av alvorlighetsgrad (sett hos pasienter i ulike registreringsstudier) omfattet redusert appetitt, smaksforstyrrelser, hypertensjon, fatigue, gastrointestinale forstyrrelser (dvs. diaré, kvalme, stomatitt, dyspepsi og oppkast), misfarging av huden og palmar-plantar erytrodysestesi (hånd-fot) syndrom. Disse symptomene vil trolig avta mens behandlingen fortsetter. Hypotyreoidisme kan utvikles under behandling. Hematologiske lidelser (f.eks. nøytropeni, trombocytopeni og anemi) er blant de vanligste bivirkningene. Dødelige hendelser, og som antas å muligens ha sammenheng med sunitinib, inkluderer multiorgansvikt, disseminert intravaskulær koagulasjon (DIC), peritonealblødning, binyresvikt, pneumothorax, sjokk og plutselig død.

For utfyllende informasjon om sunitinib henvises det til preparatomtalen til Sutent (23).

2 DOKUMENTASJON FOR Å VISE RELATIV EFFEKT

Merck/Pfizer har gjennomført systematiske litteratursøk i relevante databaser (oppdaterte data per 08.03.2019). Søkestrategi, søkeresultat og seleksjon av studier er dokumentert i en separat rapport. Det er kun (engelskspråklige) randomiserte kliniske studier (RCT) og systematiske oversikter som er inkludert/benyttet.

Studiene som ligger til grunn for markedsføringstillatelsen (MT) til kombinasjonsbehandlingen avelumab/aksitinib i Norge og EU er (I) en åpen, dosefinnende fase Ib studie (JAVELIN Renal 100) og (II) en åpen, randomisert fase III-studie (JAVELIN Renal 101). EMA har vurdert at kombinasjonsbehandlingen avelumab/aksitinib gir en nytte som overstiger risikoen ved bruk til førstelinjebehandling av voksne pasienter med avansert nyrecellekarsinom (aRCC) (24).

Legemiddelverket mener at JAVELIN Renal 101-studien er mest relevant for denne metodevurderingen, ettersom kombinasjonsbehandlingen avelumab/aksitinib blir sammenliknet med annen relevant, aktiv behandling (sunitinib) i denne studien. Det er også effektdata fra denne studien som inngår i den helseøkonomiske analysen (hovedanalysen). Det er derfor JAVELIN Renal 101-studien som beskrives og vurderes videre, og studien er kort oppsummert i Tabell 4 under. For enkelhets skyld blir denne studien omtalt som JAVELIN-studien utover i denne rapporten.

Merck/Pfizer har i tillegg levert inn dokumentasjon for å belyse den relative effekten av kombinasjonsbehandlingen avelumab/aksitinib mot annen immunterapibehandling, herunder kombinasjonen ipilimumab/nivolumab hos pasienter med aRCC og i intermediær eller høyrisiko prognosegruppe. I mangel av direkte sammenliknende studier, er den relative effekten belyst ved hjelp av indirekte sammenlikninger (ITC) i en nettverksmetaanalyse (NMA). Dette er gjort for å vurdere om effekten av kombinasjonen avelumab/aksitinib er tilnærmet lik/sammenliknbar med ipilimumab/nivolumab. Dette representerer en scenarioanalyse til Merck/Pfizer.

Hovedanalysen til Legemiddelverket i denne metodevurderingen er sammenlikningen av kombinasjonen avelumab/aksitinib versus tyrosinkinasehemmer i en kostnad-per-QALY-analyse. Legemiddelverket har valgt å bruke effektdata for sunitinib direkte fra den innsendte studien som proxy for pazopanib, ettersom sunitinib og pazopanib anses som likeverdige behandlingsalternativer i norsk klinisk praksis, men legger til grunn legemiddelkostnader for pazopanib i den helseøkonomiske analysen, siden pazopanib er nåværende anbudsvinner. Dette er vanlig praksis i helseøkonomiske analyser når legemidlene anses som likeverdige behandlingsalternativer.

Studien som ligger til grunn for denne kostnad-per-QALY-analysen er beskrevet i kapittel 2.1 under.

Sammenlikningen av kombinasjonen avelumab/aksitinib versus kombinasjonen ipilimumab/nivolumab hos pasienter i intermediær og høy risikogruppe blir vurdert utfra en nettverksmetaanalyse (NMA).

Informasjon om denne er beskrevet i kapittel 2.2 under, samt at det foreligger en mer detaljert beskrivelse under Appendiks 1: Indirekte sammenlikninger (ITC).

2.1 OVERSIKT OVER RELEVANTE, INNSENDE STUDIER

Følgende studier ble identifisert, og er relevante for metodevurderingen: JAVELIN Renal 101-studien. Detaljer om denne studien er nærmere beskrevet i Tabell 4 under.

Tabell 4: Oversikt over JAVELIN Renal 101-studien (13)

Studie	JAVELIN Renal 101 (B9991003) (NCT02684006*)
Design	Multisenter, randomisert (1:1), åpen, fase III
Populasjon	Pasienter (n=886) med tidligere ubehandlet, avansert eller metastaserende RCC med en klarcellet komponent, og minst én målbar lesjon i henhold til RECIST v1.1 kriteriene som ikke hadde vært bestrålt tidligere. Alle prognostiske risikogrupper (IMDC-kriterier) Uavhengig av PD-L1-uttrykk hos pasienten ECOG-PS 0 eller 1 Alder ≥18 år
Intervensjon	Avelumab (10 mg/kg IV hver 2. uke)/aksitinib (5-10 mg oralt 2 ganger daglig) n=442
Komparator	Sunitinib (50 mg oralt 1 gang daglig, 4 uker på/2 uker av) n= 444
Primære endepunkter	PFS blant pasienter med PD-L1 positive svulster** (komitévurdert) OS blant pasienter med PD-L1 positive svulster
Sekundære endepunkter	OS i hele pasientpopulasjonen (uavhengig av PD-L1 uttrykk) PFS i hele pasientpopulasjonen (komité- og utprøver-vurdert) Sykdomskontroll (CR, PR, SD) ORR Tid til tumorrespons Varighet av respons Tid til behandlingsavbrudd (TTD) Tid til behandlingssvikt (TTF) HRQoL Sikkerhet, inkl. immunogenisitet (antistoffdannelse) PK

*ClinicalTrials.gov Identifier www.clinicaltrials.gov; **PD-L1 positive svulster: PD-L1-uttrykk ≥1 %

CR: komplett respons; ECOG-PS: Eastern Cooperative Oncology Group - Performance Status; HRQoL: helse relatert livskvalitet; ORR: objektiv responsrate; OS: totaloverlevelse; PD-L1: programmert celledød ligand-1; PFS: progresjonsfri overlevelse; PK: farmakokinetikk; PR: partiell respons; RCC: nyrecellekarsinom; SD: stabil sykdom

Pasientene ble randomisert (1:1) til behandling med enten kombinasjonen avelumab/aksitinib eller til sunitinib. Randomiseringen ble stratifisert i henhold til ECOG funksjonsstatus (ECOG-PS 0 vs. 1) og geografisk region (USA vs. Canada/Vest-Europa vs. resten av verden).

Behandling med avelumab/aksitinib fortsatte frem til RECIST v1.1-definert sykdomsprogresjon (komité-vurdert; «*blinded independent central review*») eller uakseptabel toksisitet. Administrering av avelumab/aksitinib var godkjent utover RECIST-definert sykdomsprogresjon basert på ansvarlig leges vurdering av pasientens nytte/risiko-forhold og kliniske tilstand, inkludert funksjonsstatus, kliniske symptomer, bivirkninger og laboratoriedata. Evaluering av tumorstatus ble gjort ved baseline, etter randomisering i uke 6, og deretter hver 6. uke inntil 18 måneder etter randomisering, og deretter hver 12. uke inntil dokumentert og bekreftet sykdomsprogresjon i henhold til komité-vurdering.

Effektdata fra JAVELIN-studien ble analysert ved to ulike cut-off datoer, hhv. interimanalyse 1 (IA1) og interimanalyse 2 (IA2), mens bivirkningsfrekvens er innhentet fra IA1. Utfyllende informasjon om resultater fra JAVELIN-studien er oppsummert under kapittel 3.

Studier som pågår

Den aktuelle JAVELIN-studien er så langt ikke meldt avsluttet og pågår fortsatt med tanke på innsamling av langtidsdata, men studien rekrutterer ikke nye pasienter.

Merck/Pfizer informerer om at det ikke er noen andre pågående studier med kombinasjonsbehandlingen avelumab/aksitinib. Det framkommer imidlertid fra nettstedet ClinicalTrials.gov at det pågår andre studier som undersøker denne kombinasjonsbehandlingen ved ulike indikasjoner/krefttilstander, i regi av andre aktører. For ytterligere informasjon om disse studiene henvises det til nettstedet ClinicalTrials.gov.

Legemiddelverkets vurdering av innsendt klinisk dokumentasjon

JAVELIN-studien er en randomisert, multisenterstudie med åpent design, det vil si at både pasient og behandlende lege kjenner til utfallet av randomiseringsprosedyren og dermed hvilken behandling som ble gitt. Det kan ikke utelukkes at et åpent studiedesign kan bidra til systematiske skjevheter i enkelte utfallsmål, som PFS og særlig for pasientrapporterte utfall som livskvalitet. I studien benyttes utprøver-baserte kriterier (RECIST) for å bestemme progresjonsfri overlevelse (PFS), og med åpent studiedesign kan det være risiko for bias i dette estimatet. I studien blir imidlertid tumorrespons og progresjon vurdert av en sentralisert, uavhengig undersøkelseskomite, blindet i forhold til behandlingsgruppe, noe som vil redusere dette problemet. Det andre ko-primære utfallsmålet totaloverlevelse (OS) vil ikke påvirkes av et åpent studiedesign, og således vil ikke designet være kritisk for dette utfallsmålet. Legemiddelverket mener randomiseringsprosedyren har vært tilfredsstillende og sikret noenlunde lik fordeling mellom behandlingsarmene.

Det er brukt relevante, internasjonalt anerkjente utfallsmål i studien. JAVELIN-studien lå til grunn for innvilgning av MT og er vurdert som tilstrekkelig til å dokumentere den kliniske nytten av avelumab/aksitinib til førstelinjebehandling av avansert nyrecellekarsinom sammenliknet med sunitinib. Resultatene

viser statistisk signifikant forlengelse av PFS for kombinasjonen avelumab/aksitinib sammenliknet med sunitinib. Dataene for OS var umodne på analysetidspunktet.

Legemiddelverket godtar data fra JAVELIN-studien som grunnlag for den helseøkonomiske analysen (hovedanalysen), som bygger på studiepopulasjonen fra denne studien.

For relevans av pasientpopulasjon, intervensjon, komparator og utfallsmål for den helseøkonomiske analysen vises det til kapittel 3.

2.2 NETTVERKSMETAANALYSE

Merck/Pfizer har belyst relativ effekt av kombinasjonsbehandlingen avelumab/aksitinib vs. andre behandlinger for pasienter i førstelinjebehandling av avansert nyrekarsinom (aRCC) via nettverksmetaanalyse (NMA). Primær effektstudie for kombinasjonen avelumab/aksitinib er JAVELIN Renal 101. NMA er utfyllende beskrevet i Appendiks 1.

Ikke alle komparatorer i NMA er relevante for norsk klinisk praksis i henhold til dagens LIS-anbefalinger. Legemiddelverket vurderer særskilt, etter innspill fra klinikere, den indirekte sammenlikningen mot kombinasjonen ipilimumab/nivolumab og kombinasjonen pembrolizumab/aksitinib for intermediær og høyrisiko pasienter, ettersom det er denne pasientpopulasjonen som er felles for de tre kombinasjonsbehandlingene. Det er gjort tre typer indirekte sammenligninger (ITC) - 1) standard ITC basert på antagelse om proporsjonal hasard (PH), 2) ITC basert på avvik fra PH og 3) matching-adjusted indirect comparison (MAIC).

I analyse 1 og 2 viser resultatene at man ikke kan konkludere med signifikant forskjell i OS og PFS mellom avelumab/aksitinib og ipilimumab/nivolumab for pasienter i intermediær/dårlig prognosegruppe. OS går i favør ipilimumab/nivolumab, mens PFS viser mer sammenliknbare resultater. Tilleggsanalysene belyser også sammenlikning mot pembrolizumab/aksitinib, og resultatene viser dårligere OS for avelumab/aksitinib, mens for PFS er effekten mer sammenliknbar. Resultatene er ikke statistisk signifikante. Kredibilitetsintervall (CrI) er svært vide, og det er heterogenitet mellom studiene.

Basert på analyse 3 (MAIC) viser analysen at punktestimatene er i favør av pembrolizumab/aksitinib og ipilimumab/nivolumab, mens det ikke er evidens for at PFS og OS er signifikant forskjellige fra avelumab/aksitinib.

Resultatene fra analysene viser at man ikke kan konkludere om signifikant forskjell i OS og PFS mellom avelumab/aksitinib, ipilimumab/nivolumab og pembrolizumab/aksitinib.

Legemiddelverkets vurdering og oppsummering av de indirekte sammenlikningene

Flere justerte indirekte sammenlikninger er gjort med tre ulike metoder. Resultatene viser overveiende det samme, dvs. at kombinasjonen ipilimumab/nivolumab og kombinasjonen pembrolizumab/aksitinib viser bedre OS enn kombinasjonen avelumab/aksitinib. For PFS viser resultatene mer sammenliknbarhet. Det er ulikheter i baseline pasientkarakteristika som gir usikkerheter i resultatene. Vide spredingsmål rundt punktestimatene bidrar til usikkerheten.

Legemiddelverket mener det ikke er evidens fra de indirekte sammenlikningene for at kombinasjonen avelumab/aksitinib har mereffekt på hverken OS eller PFS sammenliknet med de undersøkte komparatorene, for prognosegruppen intermediær og høyrisiko aRCC.

Innspill fra kliniske eksperter vil være viktig for å vurdere om resultatene tyder på at de estimerte effektene som går i favør av kombinasjonen ipilimumab/nivolumab og kombinasjonen pembrolizumab/aksitinib er av klinisk relevans ved bruk i norsk klinisk praksis, og om dette er noe som eventuelt må tas hensyn til ved anbefalinger for denne pasientgruppen.

3 PICO¹

3.1 PASIENTPOPULASJON

Norsk klinisk praksis

Denne metodevurderingen gjelder førstelinjebehandling av voksne pasienter med avansert nyrecellekarsinom (aRCC), dvs. hos tidligere ubehandlede pasienter. I overkant av 800 personer får diagnosen nyrecellekarsinom i Norge i året, om lag 2/3 av pasientene er menn og median alder ved diagnose er ca. 67 år. Om lag 20-30 % av nyrecellekarsinomene er allerede utviklet til avansert stadium ved diagnose-tidspunktet. Det estimeres av Merck/Pfizer at om lag 290 pasienter er aktuelle for førstelinjebehandling av aRCC hvert år i Norge (se også kapittel 4). Norske klinikere som Legemiddelverket har vært i kontakt med i forbindelse med denne metodevurderingen anslår at pasientantallet ligger i intervallet 290-350 pasienter. Norske klinikere har i forbindelse med tidligere metodevurderinger anslått at de relevante pasientene har en gjennomsnittsalder på 65 år (5, 6), og dette står fortsatt ved lag.

Innsendt klinisk dokumentasjon (i forhold til klinisk praksis)

Effektdokumentasjonen er hentet fra JAVELIN-studien (se kapittel 2). Baselinekarakteristika vurderes å være balansert mellom de to behandlingsarmene, både for pasienter som er PD-L1-positive og for totalpopulasjonen. Studiens populasjonskarakteristika var: median alder på 61 år (variasjon 27-88 år), 38 % av pasientene var 65 år eller eldre, 75 % var menn, 75 % var av kaukasisk opprinnelse, og ECOG-funksjonsstatus var 0 (63 %) eller 1 (37 %). Pasientfordeling i risikogrupper i henhold til IMDC-kriteriene var 21 % lav risiko, 62 % intermediær risiko og 16 % høy risiko. Av de totalt 886 pasientene som ble randomisert i studien hadde 560 pasienter (63,2 %) PD-L1-positive svulster (7, 13).

Tabell 5 under gir en oppsummering av pasientkarakteristika i begge behandlingsarmene i studien.

¹ Patients, Intervention, Comparator, Outcome.

Tabell 5: Pasientkarakteristika fra JAVELIN Renal 101-studien (13)

Table 1. Baseline Demographic and Clinical Characteristics of the Patients Who Underwent Randomization.*				
Characteristic	Patients with PD-L1–Positive Tumors		Overall Population	
	Avelumab plus Axitinib (N=270)	Sunitinib (N=290)	Avelumab plus Axitinib (N=442)	Sunitinib (N=444)
Median age (range) — yr	62.0 (29.0–83.0)	60.5 (27.0–88.0)	62.0 (29.0–83.0)	61.0 (27.0–88.0)
Sex — no. (%)				
Male	203 (75.2)	224 (77.2)	316 (71.5)	344 (77.5)
Female	67 (24.8)	66 (22.8)	126 (28.5)	100 (22.5)
MSKCC prognostic risk group — no. (%)†				
Favorable	52 (19.3)	60 (20.7)	96 (21.7)	100 (22.5)
Intermediate	180 (66.7)	201 (69.3)	283 (64.0)	293 (66.0)
Poor	33 (12.2)	24 (8.3)	51 (11.5)	45 (10.1)
Not reported	5 (1.9)	5 (1.7)	12 (2.7)	6 (1.4)
IMDC prognostic risk group — no. (%)‡				
Favorable	52 (19.3)	59 (20.3)	94 (21.3)	96 (21.6)
Intermediate	173 (64.1)	191 (65.9)	271 (61.3)	276 (62.2)
Poor	44 (16.3)	39 (13.4)	72 (16.3)	71 (16.0)
Not reported	1 (0.4)	1 (0.3)	5 (1.1)	1 (0.2)
Geographic region — no. (%)				
United States	75 (27.8)	82 (28.3)	128 (29.0)	130 (29.3)
Canada and Western Europe	80 (29.6)	81 (27.9)	128 (29.0)	128 (28.8)
Rest of the world	115 (42.6)	127 (43.8)	186 (42.1)	186 (41.9)
Previous nephrectomy — no. (%)				
Yes	233 (86.3)	252 (86.9)	352 (79.6)	355 (80.0)
No	37 (13.7)	38 (13.1)	90 (20.4)	89 (20.0)
RECIST-defined tumor sites at baseline, according to independent review — no. (%)				
0	8 (3.0)	11 (3.8)	11 (2.5)	16 (3.6)
1	120 (44.4)	118 (40.7)	181 (41.0)	174 (39.2)
2	85 (31.5)	101 (34.8)	148 (33.5)	151 (34.0)
3	40 (14.8)	50 (17.2)	67 (15.2)	79 (17.8)
≥4	17 (6.3)	10 (3.4)	35 (7.9)	24 (5.4)

* Percentages may not total 100 because of rounding. RECIST denotes Response Evaluation Criteria in Solid Tumors.

† Patients with favorable risk had a Memorial Sloan Kettering Cancer Center (MSKCC) score of 0, those with intermediate risk had a score of 1 or 2, and those with poor risk had a score of 3 or more. MSKCC risk scores are defined according to the number of the following risk factors present: a Karnofsky performance-status score of less than 80 (on a scale from 0 to 100, with lower scores indicating greater disability; patients with a performance-status score of <70 were excluded from the trial), less than 1 year from the time of initial diagnosis to the start of therapy, a hemoglobin level below the lower limit of the normal range, a lactate dehydrogenase level more than 1.5 times the upper limit of the normal range, and a corrected serum calcium concentration of more than 10 mg per deciliter (2.5 mmol per liter).

‡ Patients with favorable risk had an International Metastatic Renal Cell Carcinoma Database Consortium (IMDC) score of 0, those with intermediate risk had a score of 1 or 2, and those with poor risk had a score of 3 to 6. IMDC risk scores are defined according to the number of the following risk factors present: a Karnofsky performance-status score of less than 80, time from initial diagnosis to randomization of less than 1 year, hemoglobin level below the lower limit of the normal range, corrected serum calcium level above the upper limit of the normal range, absolute neutrophil count above the upper limit of the normal range, and platelet count above the upper limit of the normal range.

Innsendt helseøkonomisk modell (i henhold til klinisk dokumentasjon og klinisk praksis)

Pasientenes alder, vekt, kjønn, PD-L1-status og prognosegruppe fra JAVELIN-studien er inkludert i modellen, og er av betydning for analysen. Ved modellstart er pasientene 60,8 år, tilsvarende medianalderen i JAVELIN-studien.

Legemiddelverkets vurdering

Inklusjons- og eksklusjonskriteriene fra JAVELIN-studien gjorde at bare pasienter med avansert nyrecellekarsinom av typen klarcellet ble inkludert. Dette dekker i hovedsak flesteparten av pasientene med nyrecellekarsinom, men effekten av kombinasjonen avelumab/aksitinib til pasienter med ikke-klarcellet nyrecellekarsinom er ukjent.

Baseline pasientkarakteristika var balansert mellom behandlingsarmene i JAVELIN-studien, både for pasienter som er PD-L1-positive og for totalpopulasjonen. Median alder på 61 år i studien er noe lav i forhold til norsk klinisk praksis, men samtidig var 38 % av de inkluderte pasientene 65 år eller eldre. Klinikere som Legemiddelverket har vært i kontakt med i forbindelse med tidligere gjennomførte metodevurderinger (5, 6), har anslått at de relevante pasientene har en gjennomsnittsalder på 65 år. Median alder ved diagnosetidspunktet er, ifølge Kreftregisteret, ca. 67 år. Inkluderte pasienter i studien anses som representative for relevant populasjon i norsk klinisk praksis, og dette bekreftes også av kliniske eksperter som Legemiddelverket har vært i kontakt med. Kliniske eksperter har imidlertid samtidig gitt tilbakemelding på at det kan være en litt lavere andel pasienter i god prognosegruppe, og en litt høyere andel pasienter i intermedier prognosegruppe. Sannsynligvis er gjennomsnittlig studiepasient noe yngre enn gjennomsnittlig norsk pasient. Legemiddelverket velger på bakgrunn av dette å endre pasientenes alder til 65 år i analysen. Dette fører til en beskjedent økning i IKER (ca. 10 000 NOK).

Legemiddelverket endrer alderen i analysen til 65 år etter overnevnte vurderinger, men godtar de resterende pasientkarakteristika fra JAVELIN-studien i den helseøkonomiske analysen.

3.2 INTERVENSJON

Norsk klinisk praksis

Det antas at kombinasjonsbehandlingen avelumab/aksitinib vil bli gitt i henhold til anbefalingene i preparatomtalen i norsk klinisk praksis. Anbefalt dose med avelumab er 800 mg administrert intravenøst over 60 minutter hver 2. uke, i kombinasjon med aksitinib 5 mg oralt to ganger daglig (hver 12. time), med eller uten mat. Det kan være nødvendig å utsette eller seponere doseringen basert på individuell sikkerhet og toleranse. Kombinasjonsbehandlingen gis til sykdomsprogresjon eller uakseptabel toksisitet. Etter sykdomsprogresjon finnes det alternativ andre- og tredjelinjebehandling.

Innsendt klinisk dokumentasjon (i forhold til klinisk praksis)

I den pivotale JAVELIN-studien fikk pasientene som ble randomisert til intervensjonsarmen (kombinasjonsbehandlingen) følgende behandling:

- Avelumab 10 mg/kg intravenøs infusjon hver 2. uke, i kombinasjon med aksitinib 5 mg peroralt to ganger daglig. Pasienter som tolererte aksitinib 5 mg to ganger daglig uten aksitinib-relaterte

bivirkninger av grad 2 eller høyere i to sammenhengende uker, kunne øke til 7 mg og deretter til 10 mg to ganger daglig. Aksitinib kunne seponeres eller reduseres til 3 mg to ganger daglig og deretter til 2 mg to ganger daglig, for å håndtere toksisitet. Dosereduksjon av avelumab var ikke tillatt, men påfølgende doser kunne «hoppes over» hvis nødvendig pga. toksisitet.

Ved tidspunktet for interimsanalyse 1 (IA1) var det blant pasientene i kombinasjonsarmen 183 (42,2 %) av pasientene som hadde minst én dosereduksjon av aksitinib, og 47 (10,8 %) av pasientene som hadde minst én doseøkning av aksitinib under behandlingen. Median relativ doseintensitet var 91,5 % for avelumab og 89,4 % for aksitinib.

Pasientene kunne fortsette behandlingen i studien etter radiografisk progresjon, dersom ansvarlig lege mente at pasienten fortsatt hadde nytte av behandlingen. Ved IA1 fortsatte de fleste pasientene (n=160, 71,4 %) behandlingen med begge legemidlene etter progresjon. Median behandlingsslengde var 8,6 måneder (intervall 0,5-25,3) for avelumab og 9,0 måneder (intervall 0,02-24,9) for aksitinib (IA1).

I JAVELIN-studien var andelen pasienter som seponerte kombinasjonsbehandlingen som følge av bivirkninger 7,6 % (33 pasienter) i avelumab/aksitinib-armen (IA1).

Påfølgende behandling

Videre var det i JAVELIN-studien ved IA1 en noe mindre andel av pasientene i kombinasjonsarmen (92 pasienter/20,8 %) som mottok påfølgende behandling sammenliknet med komparatorarmen (174 pasienter/39,2 %). Den mest vanlige påfølgende behandlingen (hos ≥ 5 % av pasientene) var kabozantinib. Ved tidspunktet for interimsanalyse 2 (IA2) mottok 230/442 (52 %) av pasientene fremdeles behandling med avelumab, og 246/442 (55,7 %) av pasientene mottok fremdeles aksitinib. Av disse mottok 221/442 (50 %) av pasientene fremdeles begge legemidlene i kombinasjon. Fordelingen av påfølgende behandling er presentert i Tabell 6 under.

Tabell 6: Påfølgende behandling fra JAVELIN-studien, for behandlinger som ble mottatt av flere enn 10 pasienter. Pasienter kan dobbelttelles i tabellen hvis de mottok mer enn én påfølgende behandling.

Påfølgende behandling	Avelumab + aksitinib n (%)	Sunitinib n (%)
Mottok påfølgende behandling	138 (31.2)	227 (51.1)
Kabozantinib	65 (14.7)	46 (10.4)
Everolimus	29 (6.6)	27 (6.1)
Nivolumab	28 (6.3)	149 (33.6)
Sunitinib	24 (5.4)	28 (6.3)
Lenvatinib	23 (5.2)	21 (4.7)
Aksitinib	18 (4.1)	28 (6.3)
Pazopanib	10 (2.3)	14 (3.2)

Innsendt helseøkonomisk modell (i henhold til klinisk dokumentasjon og klinisk praksis)

Intervensjonen i modellen er avelumab som administreres intravenøst, kombinert med aksitinib som tas oralt av pasienten. I innsendt modell er det tatt hensyn til og benyttet en flat dose avelumab (800mg) som i den gjeldende preparatomtalen, i motsetning til hva som ble gitt i den pivotale kliniske studien (vektbasert). Ifølge Merck/Pfizer er behandlingens lengde basert på observert behandlingsvarighet (ToT) fra JAVELIN-studien, med tilhørende framskrivning utover den observerte tidsperioden. Det antas at alle pasientene som mottar kombinasjonen vil stoppe behandlingen med både avelumab og aksitinib etter 2 år, uavhengig om de har opplevd sykdomsprogresjon eller ikke. Dette er gjort på bakgrunn av den immunmodifiserende effekten til avelumab, og er en vanlig tilnærming for legemidler som inngår i kategorien *immunterapier*. Tilsvarende redegjørelse er ikke gjort for aksitinib, som ikke deler samme immunmodifiserende egenskaper som avelumab.

Behandlingsvarighet (ToT)

Merck/Pfizer beskriver at data for ToT kun er tilgjengelig for den direkte sammenlikningen mellom kombinasjonen avelumab/aksitinib og sunitinib. ToT ble parametrisert og framskrevet. AIC og BIC for ToT ble beregnet for avelumab, aksitinib og sunitinib fra JAVELIN-studien, og parametriske kurver testet for de tre legemidlene. Merck/Pfizer beskriver at i henhold til internasjonale kliniske oppfatninger, vil pasienter avslutte behandlingen med avelumab før en PFS-hendelse, mens de trolig vil motta aksitinib lenger enn avelumab. På dette grunnlaget valgte Merck/Pfizer Weibull for avelumab og loglogistisk for aksitinib. For sunitinib valgte Merck/Pfizer loglogistisk, da denne var godt tilpasset og i samsvar med PFS for sunitinib. Videre antar Merck/Pfizer at alle pasienter vil seponere behandling med begge legemidlene i kombinasjonen ved 2 år, dersom de ikke har opplevd sykdomsprogresjon (stoppregel på 24 måneder).

Påfølgende behandling

Ifølge innsendt helseøkonomisk modell hadde 229 pasienter i intervensjonsarmen opplevd en PFS-hendelse. Pasienter som mottok monoterapi-behandlinger som ikke har markedsføringstillatelse (MT), ble sammenstilt til den kombinasjonsbehandlingen som er godkjent. Pasienter som mottok en behandling som ble gitt til færre enn 10 pasienter, ble fordelt utover til de andre behandlingsalternativene. Fordelingen av påfølgende behandling slik det er lagt inn i modellen er presentert i Tabell 7.

Tabell 7 Fordeling av påfølgende behandlinger fra JAVELIN-studien, og etter redistribusjon, som blir benyttet i den helseøkonomiske modellen i Merck/Pfizers base case.

Påfølgende behandling	JAVELIN Renal 101 påfølgende behandling (antall pasienter)		JAVELIN Renal 101 påfølgende behandling (vektet for å fordele for behandlinger mottatt av <10 pasienter)		JAVELIN Renal 101 påfølgende behandling (% av pasienter)	
	Avelumab + Aksitinib	Sunitinib	Avelumab + Aksitinib	Sunitinib	Avelumab + Aksitinib	Sunitinib
Kabozantinib	65	46	73,0	53,4	31,86 %	20,70 %
Everolimus	6	6	6,7	7,0	2,94 %	2,70 %
Aksitinib	18	28	20,2	32,5	8,82 %	12,60 %
Sunitinib	24	28	26,9	32,5	11,76 %	12,60 %
Nivolumab	21	133	23,6	154,4	10,29 %	59,85 %
Lenvatinib + Everolimus	23	21	25,8	24,4	11,27 %	9,45 %
Pazopanib	10	14	11,2	16,3	4,90 %	6,30 %
Nivolumab + ipilimumab	7	16	7,9	18,6	3,43 %	7,20 %

Legemiddelverkets vurdering

Doseringsregimet for avelumab avviker mellom den innsendte kliniske dokumentasjonen (kroppsvekt-basert: 10 mg/kg som intravenøs infusjon hver 2. uke) og hva som er anbefalt i preparatomtalen og som dermed forventes i norsk klinisk praksis (fast dosering uavhengig av kroppsvekt: 800 mg administrert som intravenøs infusjon hver 2. uke). Tilsvarende er det også avvik for doseringen til aksitinib, der det i studien var mulig å justere dosen (øke og/eller redusere), mens det i preparatomtalen ikke anbefales hverken doseøkning eller –reduksjon når aksitinib gis i kombinasjon med avelumab. Derimot kan det være nødvendig å utsette eller seponere doseringen basert på individuell sikkerhet og toleranse. I modellen benyttes avelumab tilsvarende det som er anbefalt i preparatomtalen og hva som er forventet i norsk klinisk praksis. Det vurderes imidlertid slik at det aktuelle avviket ikke vil få noen avgjørende betydning for effekt og sikkerhet til avelumab. Dette er basert på populasjonsfarmakokinetiske (popPK)-modelleringer som er gjort og som viser tilsvarende eksponeringer for de to doseringsregimene vekstbasert og fast/flat dosering. Dokumentasjon for dette er innsendt i forbindelse med MT-søknaden, og er redegjort for i den foreliggende utredningsrapporten (EPAR) (24). Det samme gjelder for øvrig også for aksitinib, der doseringsanbefalingene nettopp er basert på erfaringene fra JAVELIN-studien, samt at bivirkninger som benyttes/inkluderes i den helseøkonomiske analysen er basert på data fra denne studien.

Når det gjelder seponering av behandling hos pasienter som fortsatt er progresjonsfrie etter 24 måneder (stoppregel ved 24 måneder), er tilbakemelding fra klinikerne at pasientene vil stanse behandlingen med avelumab etter to år med stabil sykdom, eller tidligere dersom de har plagsomme bivirkninger, men at behandlingen med aksitinib vil fortsette. Legemiddelverket godtar antagelsen om at pasienter vil avbryte behandlingen etter to år når det gjelder avelumab. Legemiddelverket godtar imidlertid ikke denne antakelsen om maksimum to års behandling for aksitinib. Dette på bakgrunn av tilbakemelding fra klinikere. Videre, og i samsvar med gjeldende preparatomtale, anbefales det at behandling med aksitinib bør fortsette så lenge det er observert klinisk nytte (eller til det oppstår uakseptabel toksisitet), noe som vil bety at behandling med aksitinib i praksis vil kunne fortsette utover 2 år etter avsluttet kombinasjonsbehandling.

Behandlingsvarighet (ToT)

For framskriving av avelumab ToT har Weibull den lavest rangerte AIC/BIC-tilpasningen til dataene fra studien og er ikke passende basert på vurdering av smoothed hasardsplott. Loglogistisk, lognormal og generalisert gamma har alle bedre tilpasning basert på AIC/BIC og passende hasardform.

Legemiddelverket mener loglogistisk-funksjon viser best tilpassing for avelumab ToT basert på hasardform, og overlapper PFS for avelumab/aksitinib. Endringen reduserer IKER med om lag 100 000 NOK.

For framskriving av aksitinib ToT viser AIC/BIC at Gompertz og loglogistisk er godt tilpasset, det samme ses ved vurdering av formen på smoothed hasardsplott. Legemiddelverket beholder Merck/Pfizers valg for aksitinib og bruker loglogistisk funksjon i framskrivningen. En ev. endring til Gompertz har minimal innvirkning på resultatet. Merck/Pfizer har lagt inn en stoppregel ved 24 måneder også for aksitinib og fjerning av denne har meget stor innvirkning på resultatet (IKER øker med ca. 500 000 NOK). Kliniske eksperter gav innspill på at behandling med aksitinib ikke avsluttes ved 24 måneder. Legemiddelverket endrer derfor til at behandling med aksitinib fortsetter utover dette tidspunktet i analysen.

Behandlingsvarigheten for aksitinib følger dermed ToT fra JAVELIN-studien direkte og tilhørende framskriving. Den parametriserte ToT-kurven følger tilsvarende form som for PFS for avelumab/aksitinib, men ligger noe høyere over tid. Dette kan forklares med at pasienter får påvist progresjon og dermed blir rapportert som progredierte, men det kan ta noe tid før oppstart av den påfølgende behandling finner sted. I slike tilfeller kan de fortsette med behandlingen frem til neste linje blir initiert. I modellen vil det derfor forekomme dobbelttelling av behandling med aksitinib og den påfølgende behandling, noe som ikke vil forekomme i klinisk praksis. Legemiddelverket velger derfor å legge ToT for aksitinib lik som PFS. Dette fører isolert til en moderat nedgang i IKER, men utslaget blir betydelig i lys av forkastelsen av stoppregelen på aksitinib. Legemiddelverket har også utforsket betydningen av å benytte seg av ToT-kurven fra JAVELIN-studien, men satt stoppregelen til å inntreffe ved både 10 års og 15 års behandlingsvarighet, da halen som observeres i framskriving av ToT og PFS kan føre til at modellen predikerer at pasienter vil stå på behandling med aksitinib i over 20 år (ikke klinisk sannsynlig). Til sammenlikning vil en ToT-kurve som ligger høyere enn PFS over hele tidshorisonten føre til dobbelttelling av den påfølgende

behandlingen over hele perioden. Spesielt med tanke på at avelumab/aksitinib er indisert som førstelinje-behandling for aRCC og antallet påfølgende behandlingslinjer er forespeilet å være betydelig (etter innspill fra klinikere), vil dette føre til vesentlig høyere kostnader for aksitinib i kombinasjon med påfølgende behandlingslinjer over tid. Betydningen av å benytte seg av ToT-kurven fra JAVELIN-studien og sette en stoppregel etter 10 års og 15 års behandlingsvarighet på aksitinib fører til tilsvarende resultater som i Legemiddelverkets metode som anvendes i hovedanalysen. Scenarioanalyser for dette er presentert i kapittel 4.2.3.

Legemiddelverket har hatt behov for klinikerinnspill for å vurdere overførbarheten av påfølgende behandling fra JAVELIN-studien til norsk klinisk praksis. Det ble påpekt at klinikere i norsk praksis i stor grad baserer seg på anbefalingene fra LIS spesialistgruppe og tilhørende vurderinger derfra. Etter tilbakemelding fra klinikere ble det vurdert at kabozantinib etterfulgt av kombinasjonen lenvatinib/everolimus vil kunne være aktuell i klinisk praksis, dersom man har progrediert på avelumab/aksitinib, men det bemerkes også at denne kombinasjonen ikke er i rutinemessig bruk i norsk klinisk praksis. Klinikere Legemiddelverket har vært i kontakt med uttrykte også at andelen som får etterfølgende behandling bør være nær opp til 100 % (i både intervensjon- og komparatorarm), da praktisk talt ingen pasienter vil være i såpass dårlig fysisk form under pågående førstelinjebehandling at klinikere ikke rekker å gi andrelinjebehandling. Det gis også tilbakemelding om at det vil kunne være aktuelt med flere behandlingslinjer for pasienter med avansert nyrecellekarsinom.

Som vist i Tabell 6 versus tilbakemeldingene fra det kliniske fagmiljøet, er ikke påfølgende behandling i JAVELIN-studien direkte overførbar til norsk klinisk praksis. Legemiddelverket har undersøkt betydningen av påfølgende behandling i henhold til kliniske tilbakemeldinger. Det var imidlertid ulike tilbakemeldinger fra kliniske eksperter på dette punktet, da klinisk praksis synes å variere noe fra sykehus til sykehus. Legemiddelverket velger derfor å ikke presentere denne analysen da den er heftet med en stor grad av usikkerhet og varierende antagelser.

Legemiddelverket godtar og/eller endrer følgende:

- Endrer framskrivning av ToT for avelumab fra Weibull til loglogistisk
- Beholder stoppregelen på 24 måneder for avelumab
- Beholder framskrivning av ToT for aksitinib med loglogistisk
- Forkaster stoppregelen satt til 24 måneder for aksitinib og setter behandlingsvarigheten lik PFS

Effekten disse endringene har på IKER er presentert i kapittel 4.2.2.

3.3 KOMPARATOR

Norsk klinisk praksis

I norsk klinisk praksis har standard systemisk medikamentell behandling av behandlingsnaive pasienter med avansert nyrekreft fram til nå bestått av tyrosinkinasehemmere: sunitinib eller pazopanib. Pazopanib er anbefalt som førstevalg i dagens LIS-anbud. Sunitinib og pazopanib anses som likeverdige behandlingsalternativer i norsk klinisk praksis for førstelinjebehandling av nyrekreftpasienter uavhengig av prognosegruppe. Basert på en utførlig diskusjon i kapitlene 1.4.2 og 1.4.3 er sunitinib valgt som hovedkomparator i den videre analysen.

Anbefalt dosering for sunitinib, i henhold til preparatomtalen, er 50 mg tatt oralt én gang daglig i fire påfølgende uker, etterfulgt av en to-ukers hvileperiode (4/2-kur). Dette utgjør en syklus på 6 uker.

Kliniske eksperter opplyser at følgende dosering benyttes i klinisk praksis:

50 mg tatt oralt én gang daglig i 2 påfølgende uker, etterfulgt av en 1-ukes hvileperiode (2/1-kur).

Det kan være aktuelt med modifisering og tilpasning av dosen basert på individuell sikkerhet og tolerabilitet. Daglig dose sunitinib skal ikke være under 25 mg eller overstige 75 mg. Etter sykdomsprogresjon finnes det alternativ andre- og tredjelinjebehandling.

Innsendt klinisk dokumentasjon (i forhold til klinisk praksis)

I den pivotale JAVELIN-studien fikk pasientene som ble randomisert til komparatorarmen følgende behandling:

- Sunitinib 50 mg peroralt én gang daglig i 4 uker, etterfulgt av 2 ukers pause (4/2-kur). Dette utgjør en syklus på 6 uker, som gjentas fram til radiografisk eller klinisk progresjon eller uakseptabel toksisitet.

Doseringen samsvarer med anbefalingene i preparatomtalen.

Ved tidspunktet for interimsanalyse 1 (IA1) var det blant pasientene som mottok sunitinib 187 (42,6 %) av pasientene som hadde minst én dosereduksjon under behandlingen. Median relativ doseintensitet var 83,9 % for sunitinib.

Pasientene kunne fortsette behandlingen i studien etter radiografisk progresjon, dersom ansvarlig lege mente at pasienten fortsatt hadde nytte av behandlingen.

Median behandlingsslengde var 7,3 måneder (intervall 0,2-23,0) blant pasientene som fikk sunitinib (IA1).

I klinisk praksis forventes det at behandlingen fortsetter så lenge det er observert en klinisk fordel (fram til sykdomsprogresjon), eller at behandlingen stoppes på grunn av bivirkninger. I JAVELIN-studien var andelen pasienter som seponerte sunitinib som følge av bivirkninger 13,4 % (59 pasienter) (IA1).

De mest vanlige påfølgende behandlingene (hos ≥ 5 % av pasientene) var nivolumab, kabozantinib og sunitinib (IA1).

Innsendt helseøkonomisk modell (i henhold til klinisk dokumentasjon og klinisk praksis)

I den innsendte analysen er komparator sunitinib, som også danner sammenligningsgrunnlaget i JAVELIN-studien. I modellen baseres behandlingslengden på observert behandlingslengde (ToT) i studien. For parametrisering og framskrivning av ToT for sunitinib valgte Merck/Pfizer loglogistisk, da denne var godt tilpasset og i samsvar med PFS for sunitinib. Om behandlingen med sunitinib avsluttes før, ved eller etter progresjon beskrives ikke.

Ifølge innsendt helseøkonomisk modell opplevde 258 pasienter i komparatorarmen en PFS-hendelse og kunne motta påfølgende behandling for sykdommen. Totalt 382 behandlinger ble gitt, fordelt på 258 pasienter. Av påfølgende behandlinger mottok den største andelen av pasientene nivolumab (60 %), etterfulgt av kabozantinib (21 %), sunitinib (13 %) og aksitinib (13 %). For fullstendig oversikt over de inkluderte påfølgende behandlingene for pasientene i sunitinib-armen, henvises det til avsnittet *Påfølgende behandling* under kapittel 3.2.

Legemiddelverkets vurdering

Det antas at det i all hovedsak er samsvar mellom norsk klinisk praksis, den pivotale JAVELIN-studien og den bruk av sunitinib som benyttes i den helseøkonomiske modellen. Legemiddelverket mener at innsendt dokumentasjon er tilstrekkelig for å kunne vurdere den relative effekten av kombinasjons-behandlingen avelumab/aksitinib mot sunitinib og/eller pazopanib.

Legemiddelverket godtar Merck/Pfizers modellering av komparator, men benytter legemiddelprisen til pazopanib som proxy for behandling med sunitinib, som er benyttet som komparator i modellen. Pazopanib er vurdert som et likeverdig behandlingsalternativ til sunitinib, og er i tillegg LIS-anbudsvinner, og dermed relevant komparator i denne analysen. Pazopanib doseres forskjellig fra sunitinib, og gis kontinuerlig som en flat dose på 800 mg én gang daglig, uavbrutt frem til progresjon. Merck/Pfizer har inkludert valg av pazopanib i modellen som komparator, men da uten effektdata. Legemiddelverket har dermed benyttet seg av effektdata, samt andre datainput (f. eks. doseintensitet) for sunitinib (fra JAVELIN-studien), men benyttet administrasjonskostnader og pris i samsvar med bruken av pazopanib.

Etter tilbakemelding fra kliniske eksperter ble det vurdert at kabozantinib etterfulgt av nivolumab vil være aktuelt i norsk klinisk praksis, dersom man har progrediert på sunitinib/pazopanib. Tilbakemeldinger angående aktuelle antall behandlingslinjer og andre betraktninger rundt pasientandel som mottar påfølgende behandling er tilsvarende som for avelumab/aksitinib (se kapittel 3.2). Vurderingen om å beholde den påfølgende behandlingen fra JAVELIN-studien er også gjeldene for komparator-armen.

For framskriving av sunitinib ToT viser både AIC/BIC og vurdering av formen på smoothed hazardsplott at generalisert gamma og loglogistisk kan være passende. Begge er godt i samsvar med KM-data fra studien og Legemiddelverket velger å beholde loglogistisk framskrivning av sunitinib ToT.

3.4 UTFALLSMÅL

3.4.1 Effekt

Innsendt klinisk dokumentasjon

Effektdata fra JAVELIN-studien ble analysert på to ulike cut-off datoer, hhv. interimsanalyse 1 (IA1) og interimsanalyse 2 (IA2) (studien pågår fortsatt). JAVELIN-studien møtte sitt primære endepunkt, som var blindet komitevurdert PFS i PD-L1-positive svulster, men i norsk klinisk praksis vil hele populasjonen (uavhengig av PD-L1-status) være aktuell. Derfor presenteres i all hovedsak resultater for hele populasjonen. Resultatene fra IA1 for komitevurdert PFS og ORR er vist i Tabell 8 nedenfor.

Tabell 8: PFS og ORR fra JAVELIN Renal 101, IA1

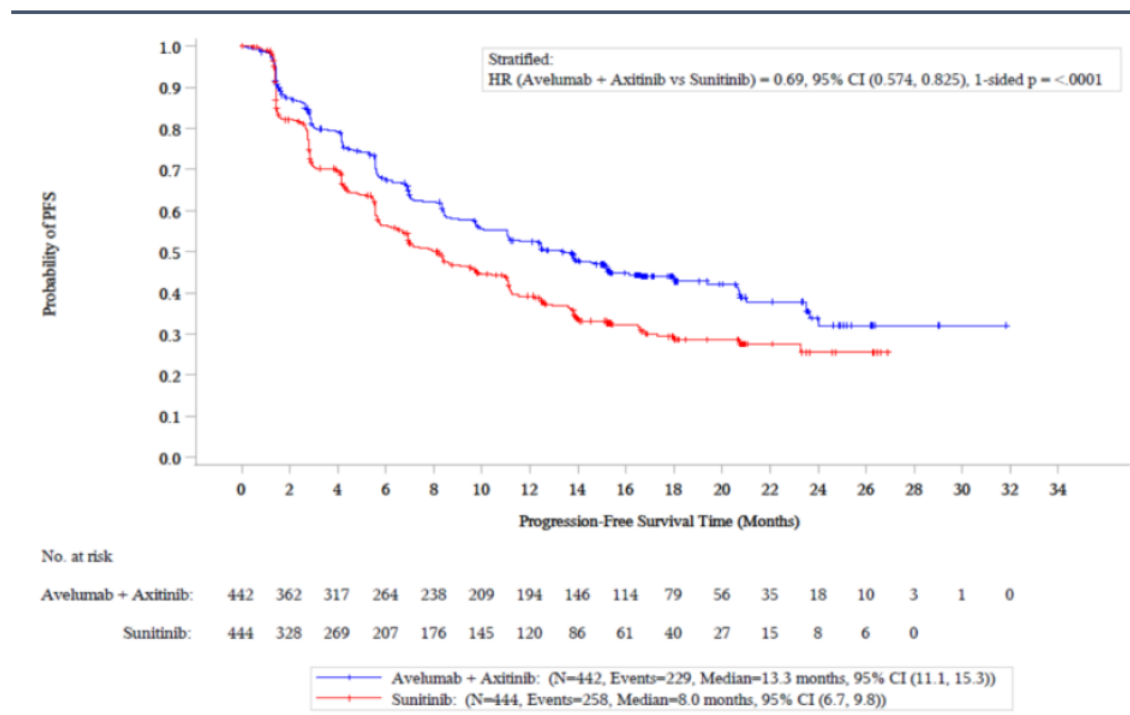
Variable	Avelumab + axitinib	Sunitinib		
Progression-free survival			Hazard ratio^a (95% CI)	p-value
Overall population	N=442	N=444		
Median PFS (95% CI), months	13.8 (11.1–NE)	8.4 (6.9–11.1)	0.69 (0.56–0.84)	<0.001
PD-L1-positive population	N=270	N=290		
Median PFS (95% CI), months	13.8 (11.1–NE)	7.2 (5.7–9.7)	0.61 (0.47–0.79)	<0.001
Objective response rate			Odds ratio (95% CI)	
Overall population	N=442	N=444		
Confirmed ORR (95% CI), %	51.4 (46.6–56.1)	25.7 (21.7–30.0)	3.10 (2.30–4.15)	–
PD-L1-positive population	N=270	N=290		
Confirmed ORR (95% CI), %	55.2 (49.0–61.2)	25.5 (20.6–30.9)	3.73 (2.53–5.37)	–

^aFor disease progression or death.

CI, confidence interval; N, number of subjects in the population; NE, not estimable; ORR, objective response rate; PD-L1, programmed death ligand-1; PFS, progression-free survival.

Resultatene fra IA2 viste statistisk signifikant lengre median PFS for kombinasjonen avelumab/aksitinib sammenliknet med sunitinib (13,3 måneder vs. 8,0 måneder; HR: 0,69; 95% KI: 0,574-0,825; p=0.0001). Kaplan-Meier (KM) kurver for PFS fra IA2 for hele studiepopulasjonen er vist i Figur 2 under.

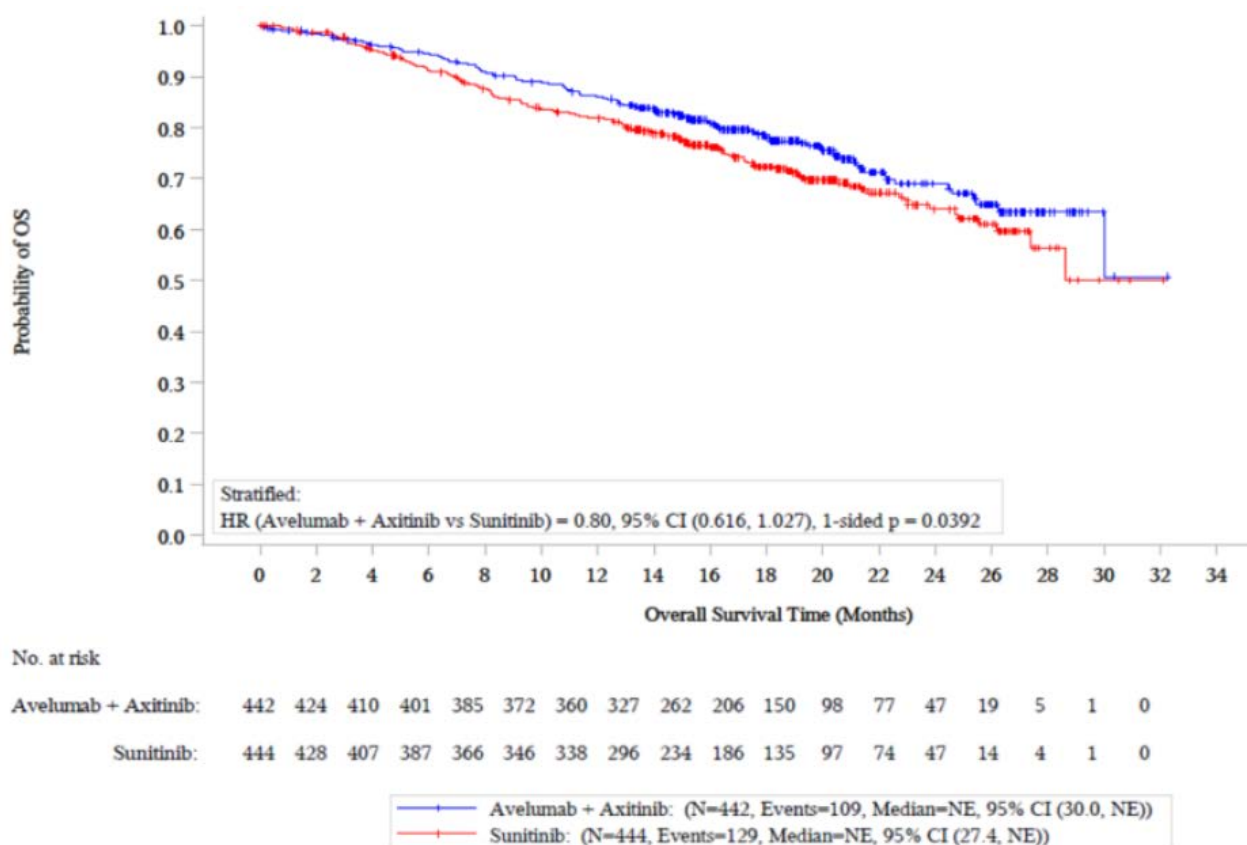
Figur 2: KM kurver for komitevurdert PFS fra IA2 i JAVELIN Renal 101-studien



Abbreviations: CI, confidence interval; HR, hazard ratio; PD-L1, programmed death-ligand 1; PFS, progression-free survival; RCC, renal cell carcinoma.

Source: (European Medicines Agency, 2019).

OS dataene var umodne ved begge interimsanalysene og observert HR ved IA2 var 0,80 (95% KI: 0,616-1,027) i favør av avelumab/aksitinib (median OS-oppfølgning 19 måneder). KM-kurvene er vist i Figur 3 under.



Figur 3: KM kurver for OS fra JAVELIN Renal 101-studien, IA2

Avelumab/aksitinib hadde også høyere ORR sammenliknet med sunitinib, henholdsvis 53 % vs. 27 %.

Innsendt helseøkonomisk modell

Hovedanalysen til Merck/Pfizer er en kostnad-per-QALY-analyse hvor effektdataene fra IA2 for hele populasjonen i JAVELIN-studien er parametrisert og framskrevet. Direkte sammenliknende data for PFS og OS fra studien er anvendt.

Parametriske funksjoner for forløpsdata ble tilpasset KM-dataene fra JAVELIN-studien. PFS-kurvene modellerer overgang fra helsestadiene PFS til post-progresjonsoverlevelse (PPS) eller død over tid. OS-kurvene modellerer overgang til død. Standard parametriske funksjoner ble testet; eksponentiell, generalisert gamma, Gompertz, loglogistisk, lognormal, Weibull og generalisert F. Merck/Pfizer anvendte statistisk tilpasning i form av AIC og BIC, visuell tilpasning til KM-dataene og klinisk vurdering fra internasjonale kliniske eksperter («key opinion leaders»; KOL).

Progresjonsfri overlevelse (PFS)

Tabell 9 under viser AIC og BIC for de testede parametriske kurvene for avelumab/aksitinib og sunitinib.

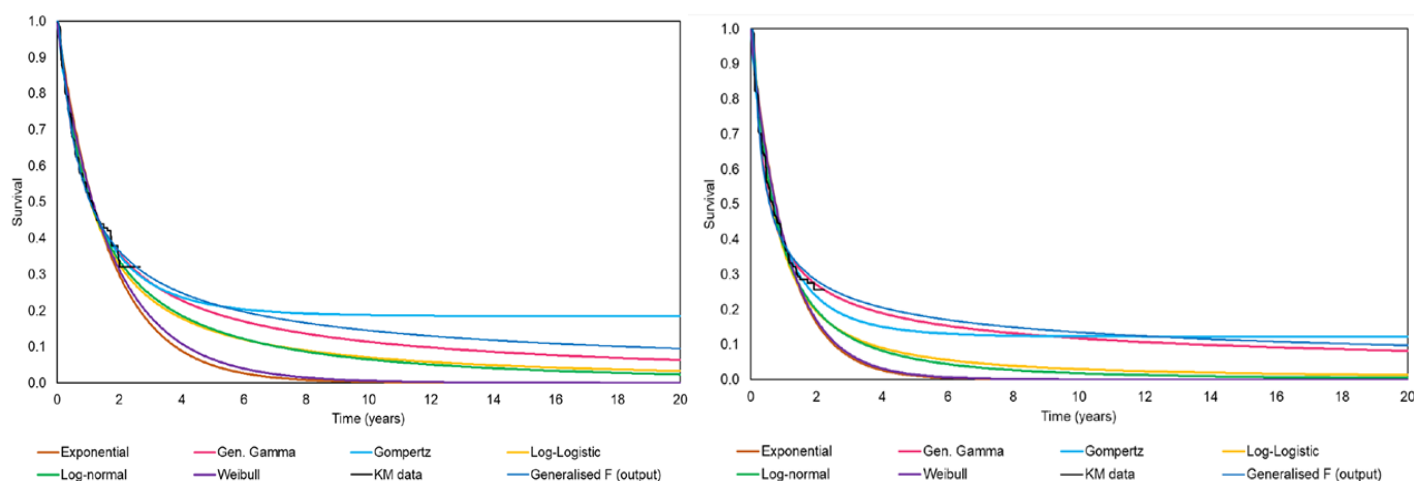
Tabell 9: AIC- og BIC-verdier for avelumab/aksitinib (øverst) og sunitinib (nederst) for PFS fra JAVELIN Renal 101-studien; IA2

Distribution	AIC	BIC
Exponential	3,391.36	3,395.46
Generalized gamma	3,364.14	3,376.41
Gompertz	3,381.86	3,390.04
Log-logistic	3,376.83	3,385.01
Log-normal	3,365.92	3,374.11
Weibull	3,391.69	3,399.87
Generalized F	3,365.44	3,381.81

Distribution	AIC	BIC
Exponential	3,612.88	3,616.97
Generalized gamma	3,536.00	3,548.29
Gompertz	3,600.04	3,608.23
Log-logistic	3,584.04	3,592.23
Log-normal	3,566.19	3,574.38
Weibull	3,614.44	3,622.64
Generalized F	3,538.23	3,554.62

Merck/Pfizer valgte lognormal for framskrivning av PFS i intervensjonsarmen, da de hevdet denne var best tilpasset. Andre kurver ble vurdert, men gav ikke plausible langtidsestimater ifølge Merck/Pfizer. Merck/Pfizer beskriver at generalisert gamma var best tilpasset for komparatorarmen, men gav for optimistiske langtidsestimater og ble dermed forkastet. Derfor ble lognormal valgt for begge behandlingsarmer.

Figur 4 under viser PFS-framskrivning ved bruk av de ulike parametriseringene.



Figur 4: Framskrivning av PFS for avelumab/aksitinib (venstre) og sunitinib (høyre) fra JAVELIN Renal 101-studien, IA2

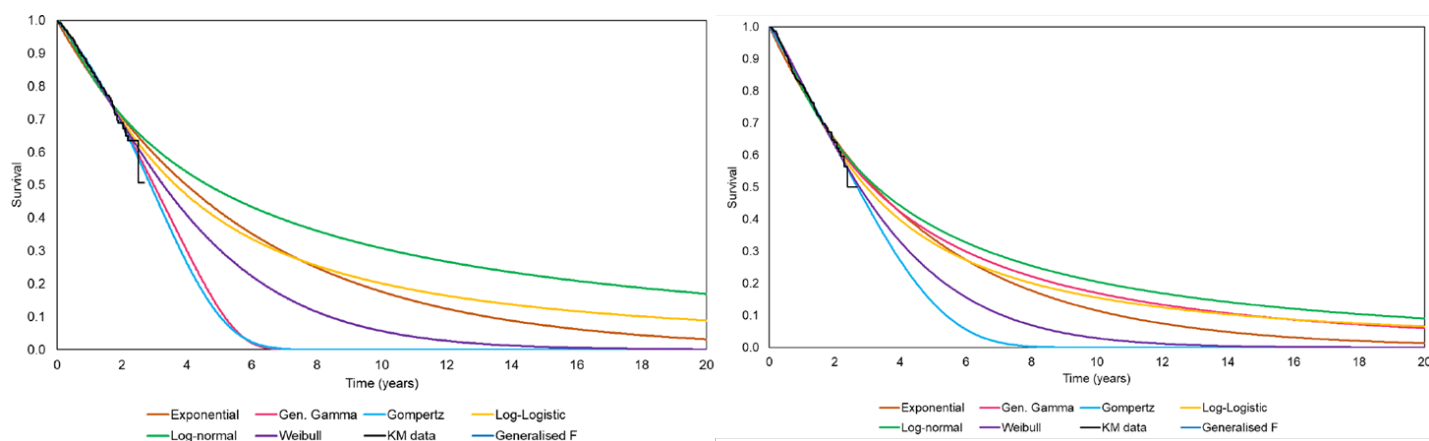
Totaloverlevelse (OS)

AIC- og BIC-verdier for de testede parametriske kurvene for OS er vist i Tabell 10 under.

Tabell 10: AIC- og BIC-verdier for avelumab/aksitinib (øverst) og sunitinib (nederst) for OS fra JAVELIN Renal 101-studien; IA2

Distribution	AIC	BIC
Exponential	1,887.78	1,891.87
Generalized gamma	1,884.00	1,896.27
Gompertz	1,882.04	1,890.22
Log-logistic	1,884.40	1,892.58
Log-normal	1,894.29	1,902.48
Weibull	1,882.88	1,891.07
Exponential	1,887.78	1,891.87
Distribution	AIC	BIC
Exponential	2,177.72	2,181.82
Generalized gamma	2,171.10	2,183.39
Gompertz	2,175.84	2,184.03
Log-logistic	2,170.94	2,179.13
Log-normal	2,169.31	2,177.50
Weibull	2,171.91	2,180.10
Exponential	2,177.72	2,181.82

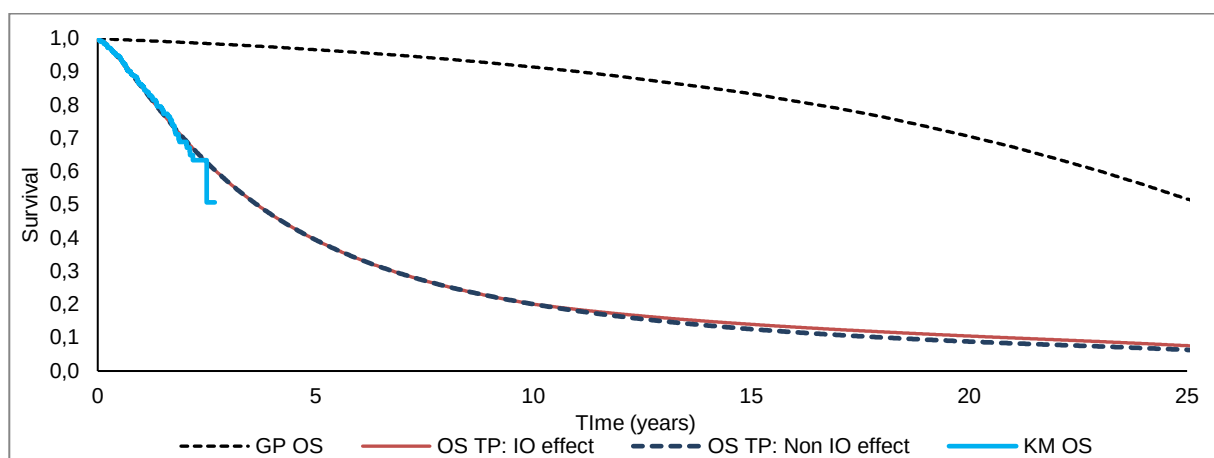
Merck/Pfizer hevder at den best tilpassede kurven (Gompertz) ikke gav rimelige langtidsestimer for overlevelse i intervensjonsarmen. Derfor valgte de log logistisk for avelumab/aksitinib basert på en kombinasjon av predikert langtidsoverlevelse og statistisk tilpasning. For sunitinib var log normal best tilpasset, men gav for optimistisk overlevelse over tid. Merck/Pfizer valgte derfor Weibull for framskrivning av sunitinib. Framskrivningene er vist i Figur 5 under.



Figur 5: Framskrivning av OS for avelumab/aksitinib (venstre) og sunitinib (høyre) fra JAVELIN Renal 101, IA2

Langtidsrespondere og overgang til generell mortalitetsrate

Det er inkludert en antagelse knyttet til overgang til generell mortalitetsrate etter 10 år i Merck/Pfizers base case, dersom pasientene fremdeles er i live etter oppstart av behandling med avelumab/aksitinib. Som etablert i kapittel 3.2, vil behandlingen med avelumab avsluttes etter 2 år, uavhengig av opplevd sykdomsprogresjon. Antagelsen er anvendt i OS-kurven etter 10 år, hvorav 20,1 % av pasientene i intervensjonsarmen fremdeles er i live i firmaets base case for framskrivning. Etter dette tidspunktet er det anvendt en standardisert mortalitetsratio på 1 mot den generelle befolkningen for øvrig. Dette gjelder imidlertid ikke alle pasientene, men for 25 % av de som lever etter 10 år antar Merck/Pfizer vil bli karakterisert som langtidsrespondere og ha en mortalitetsrate lik som den generelle befolkningen. De resterende 75 % følger framskrevet OS-data. Merck/Pfizer har i tillegg til å legge inn valgmulighet for å anvende denne antagelsen eller ikke, også lagt inn mulighet til å velge andre numeriske verdier for mortalitetsrate. Visuell fremstilling av overgang til generell mortalitetsrate etter 10 år er vist i Figur 6.



Figur 6: Anvendelse av antagelse om vedvarende behandlingseffekt etter 10 år, med Merck/Pfizers valg av framskrivning av OS i basecase. OS = overall survival, GP = generell befolkning, TP = transition probability, IO = immuno-oncology

Legemiddelverkets vurdering

Den innsendte beskrivelsen av parametriseringen er tilstrekkelig. Det er vist statistisk og visuell tilpasning per behandlingsarm. Legemiddelverket mener imidlertid at Merck/Pfizers begrunnelser med hensyn til plausible langtidsestimater for både PFS og OS ikke er klinisk begrunnet eller vist. Valg av kurver ser ut til å være basert på de rent statistiske kriteriene, og i første rekke for intervensjonsarmen, og uten henvisning til og validering mot relevante registerdata eller kliniske studier for komparatorarmen. Testing av antagelsen om proporsjonal hasard (PH) og «accelerated failure time» (AFT) var ikke beskrevet.

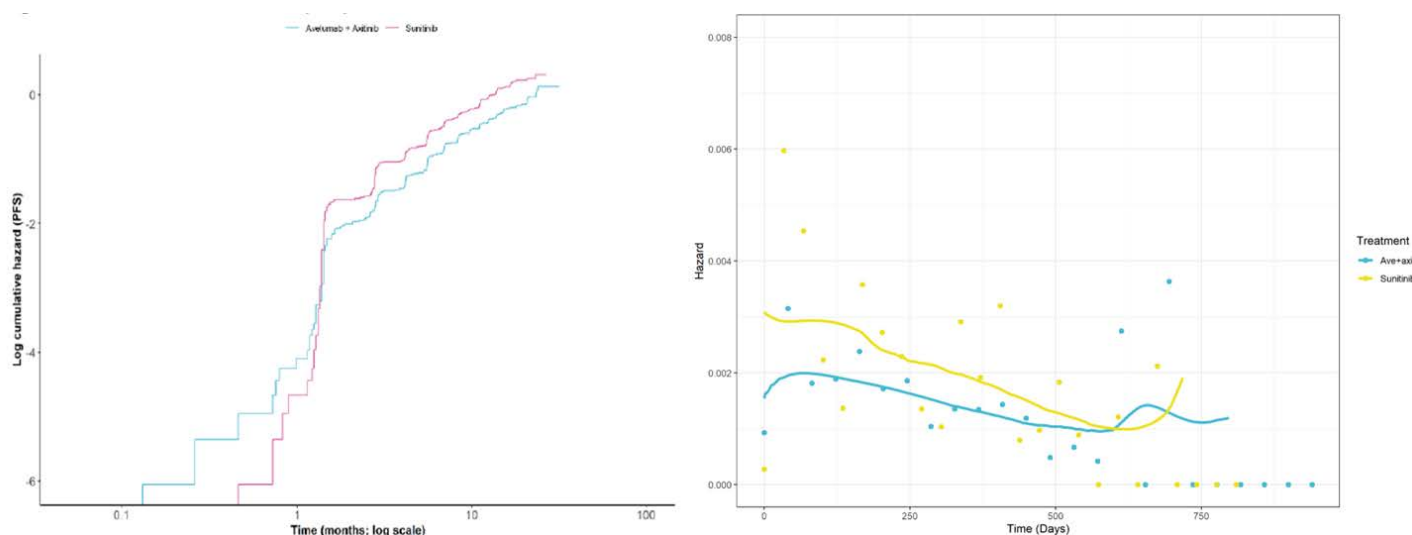
Legemiddelverket etterspurte følgende:

- Statistiske tester og grafisk presentasjon for testing av proporsjonal hasard (PH) og «accelerated failure time» (AFT)-modell for både OS, PFS og ToT:
 - logkumulativ hasardsplott og plot basert på Schoenfeld residualer for PH, og
 - QQ-plott for AFT
- Smoothed og unsmoothed hasardsplott av Kaplan-Meier-dataene fra den kliniske studien per behandlingsarm for både OS, PFS og ToT.
- Smoothed hasardsplott av Kaplan-Meier-dataene fra studien med plott av hasardfunksjonen for alle de parametriske funksjonene inkludert i samme figur, per behandlingsarm for både OS, PFS og ToT.
- Oversikt over predikerte overlevelsesestimater for de ulike funksjonene sammenliknet med Kaplan-Meier-data fra studien på følgende tidspunkt:
 - 6 måneder, 12 måneder, 24 måneder, og for de ekstrapolerte kurvene også ved 2 år, 5 år og 10 år. Dette bør også sammenstilles med relevante eksterne data for relevant pasientpopulasjon, eksempelvis fra Kreftregisteret.
- Validering av langtidsekstrapolering av sunitinib-armen med relevante eksterne data for vurdering av klinisk plausibilitet av ekstrapoleringene.

Vurderingene under er gjort på hele pasientpopulasjonen, dvs. alle risikogrupper.

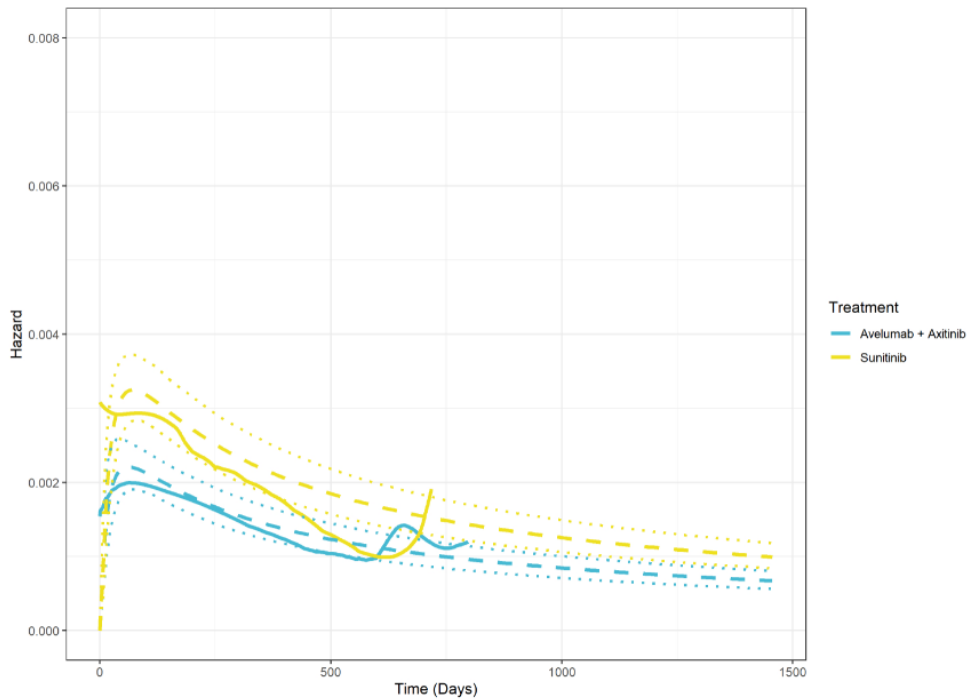
Progresjonsfri overlevelse (PFS)

Merck/Pfizer leverte logkumulativ hasardsplott for PFS. Legemiddelverket mener plottet indikerer at PH er brutt, se Figur 7 under. Innsendte smoothed og unsmoothed hasardsplott (vist under) viser jevnt avtagende hasard over tid for sunitinib fram til om lag 20 måneder (600 dager). Hasarden for kombinasjonen avelumab/aksitinib viser tilsvarende form etter en initial svak økning.



Figur 7: Logkumulativ hasardsplott (venstre) og smoothed hasardsplott (høyre) for PFS IA2 fra JAVELIN Renal 101

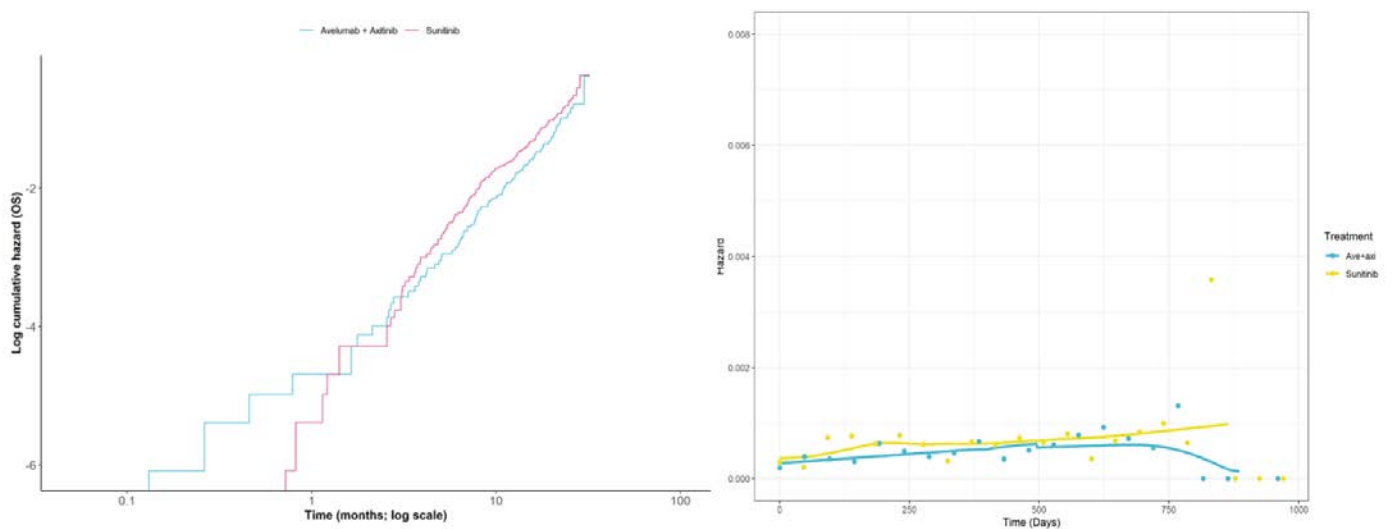
Merck/Pfizer leverte smoothed hasardsplott for de parametriske kurvene med hasarden fra studien i samme figur. Lognormal og generalisert gamma har ifølge AIC/BIC best tilpasning til avelumab/aksitinib-armen fra JAVELIN-studien. Smoothed hasardsplott for disse kurvene viser også passende form i forhold til formen på hasard fra studien. For lognormal er hasarden for studiedataene innenfor konfidensintervallet for den parametriske kurven, men den faller utenfor nedre grense ved om lag 4 måneders oppfølgingstid og viser et større avvik for generalisert gamma. Ekstrapolert del av generalisert gamma har markert høyere langtids-PFS enn lognormal. Usikkerheten i tilpasningen av kurver øker utover i studieoppfølgingstiden når datagrunnlaget blir tynnere, og Legemiddelverket mener derfor at lognormal kan være best tilpasset for avelumab/aksitinib. For sunitinib er generalisert gamma best tilpasset med hensyn på BIC, mens generalisert F har nesten tilsvarende tilpasning vurdert ut fra AIC. Vurdert ut fra tilpasning til KM-data ser disse to ut til å flate ut i ekstrapolert del av kurven, og smoothed hasardsplott viser avvikende form i første del av oppfølgingstiden. Vurdert ut fra kurveforløp og plott har lognormal også for sunitinib-armen en god tilpasning, men den underestimerer systematisk i forhold til KM-data fra 12 måneder, og ser ut å fortsette med det over tid. Samlet vurdert mener Legemiddelverket at lognormal også kan være et rimelig valg for framskrivning av PFS for sunitinib, selv om den underestimerer noe. Generalisert gamma for sunitinib vil gi kryssing med PFS-kurven for avelumab/aksitinib, noe som ikke er plausibelt. Legemiddelverket beholder lognormal kurve for PFS.



Figur 8: Smoothed hazardsplott for PFS fra JAVELIN Renal 101-studien (heltrukken linje) og lognormal parametrisk kurve (stiplet linje) med 95 % KI (prikket linje).

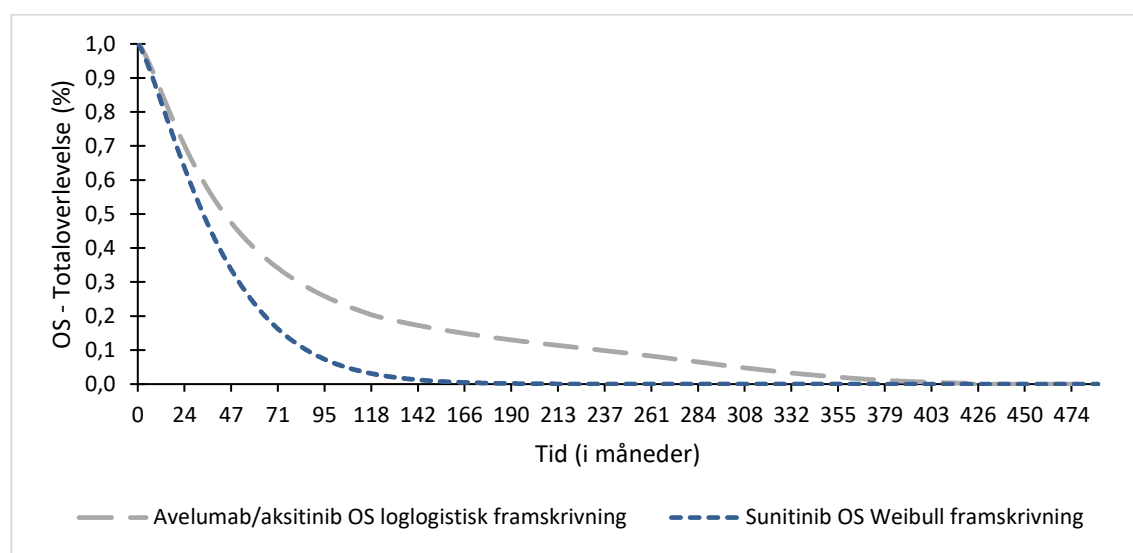
Totaloverlevelse (OS)

Merck/Pfizer leverte logkumulativ hazardsplott for OS, som vist i Figur 9 under. Vurdert sammen med plott av Schoenfeld residualer, mener Legemiddelverket antagelsen om PH er brutt. Smoothed hazardsplott viser jevnt stigende hasard for begge behandlingsarmene over tid.



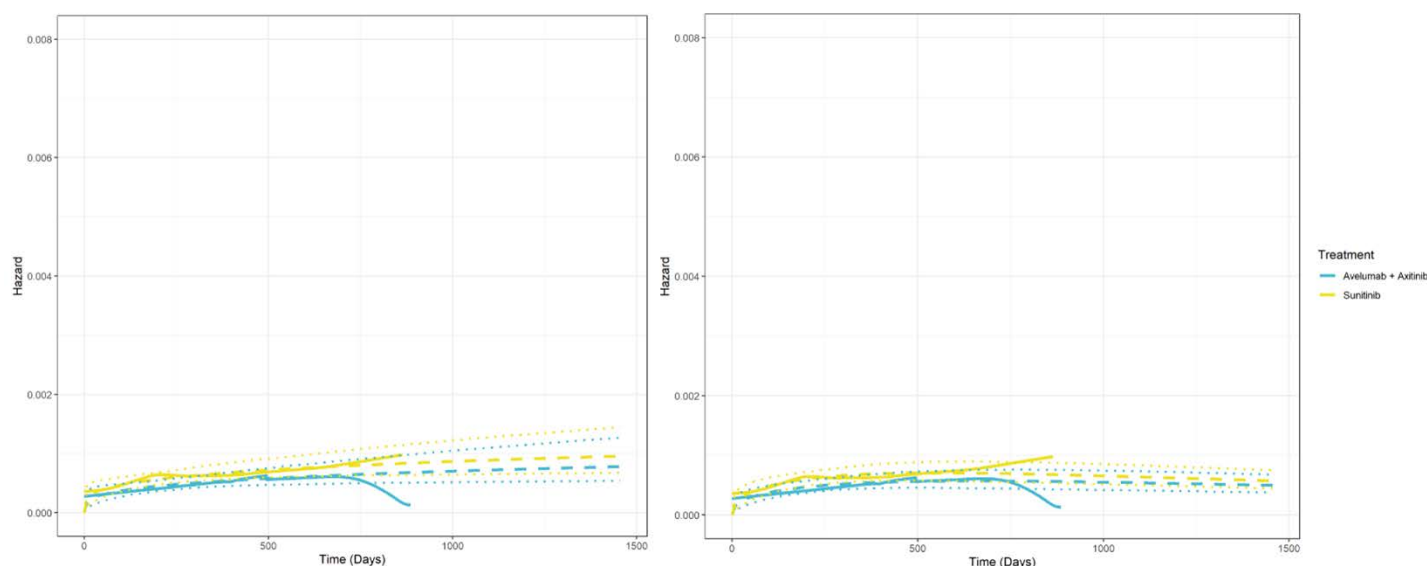
Figur 9: Logkumulativ hazardsplott (venstre) og smoothed hazardsplott (høyre) for OS IA2 fra JAVELIN Renal 101-studien

OS-dataene fra JAVELIN-studien er umodne, og det er svært mye sensurering fra 14 måneders oppfølgingstid og utover. KM-dataene for OS gir ikke holdepunkter for at forskjellen i overlevelse øker over tid mellom de to behandlingsarmene, tvert imot er KM-kurvene tilnærmet parallelle gjennom hele oppfølgingstiden, som vist i Figur 3 foran. Merck/Pfizers kurvevalg for parametrisk framskrivning gir en tydelig økning i inkrementell OS over tid, og mest uttalt fra omtrent 2,5 år og utover, som vist i Figur 10 under. Legemiddelverket mener dette kan være urealistisk på nåværende tidspunkt og uten støtte i KM-dataene fra JAVELIN-studien, selv om disse er umodne.



Figur 10: Merck/Pfizers kurvevalg for OS i base case, for intervensjon og komparator

Basert på AIC/BIC har lognormal, loglogistisk, generalisert gamma og Weibull omtrent like verdier. Smoothed hasardsplott viser at generalisert gamma gir kryssing av kurvene fra de to armene, noe det ikke er holdepunkter for fra studiedata. Hasardsplottene for Weibull og loglogistisk viser samsvarende form i forhold til studiedataene for sunitinib, som vist i Figur 11 under.



Figur 11: Smoothed hasardsplott for OS fra JAVELIN Renal 101 (heltrukken linje) med hasard for Weibull (venstre) og loglogistisk (høyre)

Framskrivning av sunitinib med Weibull-funksjon gir 5-års overlevelse på 23 % og 2,9 % ved 10 år, mens tilsvarende for loglogistisk er 32 % og 15 %. Logkumulativ hasardsplottet viser at sunitinib følger en rett linje som en Weibull. Ingen av de andre tilgjengelige parametriseringene gir overlevelsesestimater som er mer plausible, de gir enten svært mye høyere eller lavere estimater.

For avelumab/aksitinib mener Legemiddelverket at AIC/BIC er tilnærmet likeverdige for Gompertz, Weibull, generalisert gamma (AIC) eller eksponentiell (BIC) og loglogistisk. Studiedata tyder ikke på konstant hasard og eksponentiell vil trolig ikke være realistisk. Vurdering av smoothed hasardsplott indikerer at både generalisert gamma og Gompertz gir kryssing med sunitinib-armen etter om lag 20-30 måneder, noe det ikke er støtte for i kliniske data. Legemiddelverket mener dermed disse to funksjonene vil gi urealistiske framskrivninger selv om studiedataene er umodne. Logkumulativ hasardsplott for avelumab/aksitinib indikerer også her en rett linje og dermed er Weibull-distribusjon passende. Imidlertid vil denne gjøre at OS-kurven krysser den valgte PFS-framskrivningen og PFS settes lik OS fra det punktet. Framskrivning av avelumab/aksitinib med Weibull-funksjon gir 5-års overlevelse på 30 % og 5,6 % ved 10 år, mens tilsvarende for loglogistisk er 39 % og 20 %.

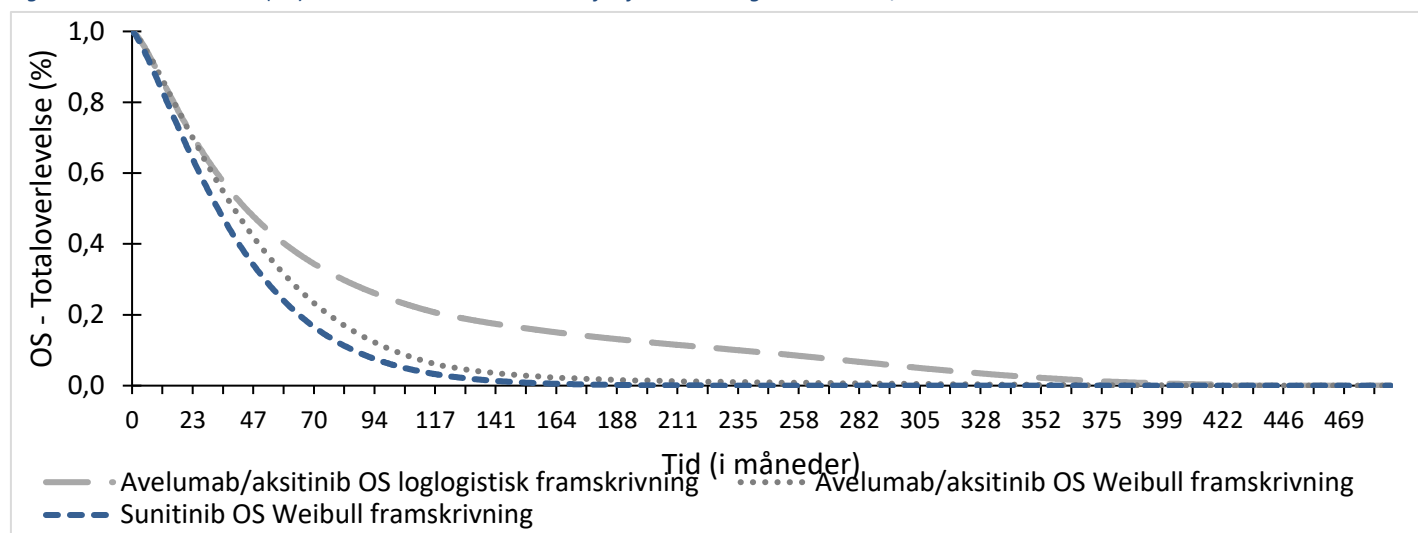
Eksterne data for overlevelse hos pasienter med mRCC indikerer 5 års overlevelse rundt 20 % ved TKI-behandling og omtrent det samme for klarcellet histologi (25). Studiepopulasjoner er ofte friskere enn pasientpopulasjonen i klinisk praksis. Derfor kan det være rimelig at framskrivning av sunitinib-armen fra JAVELIN-studien estimerer noe høyere overlevelse enn hva man kan forvente fra klinisk praksis.

Legemiddelverket har fått innspill fra kliniske eksperter på forventet overlevelse i komparatorarmen med standard TKI-behandling. Femårsoverlevelse på minst 25 % kan trolig forventes, og ved 10 år kan man

trolig forvente anslagsvis 5 %. Som KM-kurvene for OS viser, indikerer ikke de umodne dataene fra JAVELIN-studien foreløpig noen økning i inkrementell OS i favør av avelumab/aksitinib over tid. Ingen av de parametriske kurene i modellen til Merck/Pfizer gir estimerer helt i samsvar med anslagene fra kliniske eksperter. Av de to som viser best tilpasning, gir Weibull lavere overlevelse i sunitinib-armen sammenliknet med den overlevelsen som trolig kan forventes for pasientpopulasjonen som er inkludert i studien, mens loglogistisk overestimerer, spesielt ved 10 år. Weibull gir dermed et konservativt langtidsestimat og gir i modellen til Merck/Pfizer en økning i inkrementell OS over tid. Loglogistisk framskrivning gir ikke en slik økning i inkrementell OS over tid, men samtidig overestimerer denne funksjonen det man trolig kan forvente av langtidsoverlevelse ved standard TKI-behandling. Legemiddelverket velger å beholde framskrivning av sunitinib med Weibull, men påpeker at den trolig er for konservativ over tid, da den predikerer 2,9 % overlevelse ved 10 år. Klinisk ekspert gav innspill på 5 % overlevelse ved 10 år.

Det er usikkert hvordan langtidsoverlevelsen ved avelumab/aksitinib vil utvikle seg. De foreliggende KM-dataene fra JAVELIN-studien indikerer at en framskrivning med loglogistisk trolig er for optimistisk, mens Weibull framskrivning trolig er for konservativ. Legemiddelverket mener det kan være en rimelig antagelse på nåværende tidspunkt med foreliggende data at langtidsoverlevelsen for avelumab/aksitinib kan ligge et sted mellom det Weibull og loglogistisk predikerer i denne modellen. Legemiddelverket velger derfor å framskrive OS for avelumab/aksitinib med to scenarier, dvs. ett scenario med Weibull-funksjon og ett scenario med loglogistisk funksjon, og beholder Merck/Pfizers valg for framskrivning av sunitinib med Weibull. Legemiddelverket beregner videre et vektet scenario hvor de to framskrivningene av avelumab/aksitinib tillegges like stor vekt. Legemiddelverket mener det ikke finnes evidens for å anvende annen vekting. Figur 12 under viser framskrevne OS kurver med de to scenariene for avelumab/aksitinib og Weibull framskrivning av sunitinib.

Figur 12: Totaloverlevelse (OS) ved bruk av de to scenariene for framskrivning av avelumab/aksitinib



Kurvevalg har meget stor innvirkning på resultatet, og endring til Weibull framskrivning for avelumab/aksitinib gir en tredobling av IKER, ved samtidig å beholde alt annet likt som i Merck/Pfizers base case. I tillegg har endringen av stoppregel med aksitinib, som beskrevet i kapittel 3.2, også meget stor innvirkning på resultatet. Grunnet de vesentlige innvirkningene kurvevalg har på resultatene, har Legemiddelverket valgt å gjøre mer inngående scenarioanalyser for disse. Dette er presentert i kapittel 4.2.3.

Vurdering av langtidsrespondere og overgang til generell mortalitetsrate

Legemiddelverket har tidligere vurdert antagelsen om overgang til generell mortalitetsrate for flere legemidler med lignende virkningsmekanisme. Dette er en tilnærming som egner seg godt for å justere der framskrivninger for PFS og OS har ikke-plausible lange haler, og hvor det på et tidspunkt vil være pasienter som kan betegnes som kurerte eller langtidsrespondere. Et negativt aspekt kan derimot være at dersom det satte tidspunktet for å anta vedvarende behandlingseffekt inntreffer på et tidspunkt hvor det er stor forskjell i sannsynlighet for død mellom pasientpopulasjonen og den generelle befolkningen, vil det oppstå et større og plutselig «knekk» og muligens under- eller overestimering av dødeligheten for pasientgruppen i en periode. Som visualisert i Figur 6 er ikke dette tilfellet i gjeldende analyse. Legemiddelverket har vurdert anvendelsen av vedvarende behandlingseffekt etter 10 år som hensiktsmessig for å ta hensyn til eventuelle langtidsrespondere (25 % av pasientene), og en eventuell fjerning av denne antagelsen, samt andelen som kan karakteriseres som langtidsrespondere har liten innvirkning på resultatet.

Oppsummering av Legemiddelverkets vurderinger

- beholder Weibull-funksjon for framskrivning av OS for sunitinib
- endrer fra loglogistisk framskrivning av OS for avelumab/aksitinib til to scenarier for framskrivning av OS for avelumab/aksitinib – et scenario med loglogistisk og et scenario med Weibull, som vektas med like stor vekt i Legemiddelverkets hovedanalyse
- beholder lognormal for framskriving av PFS for både sunitinib og avelumab/aksitinib.

3.4.2 Bivirkninger

Innsendt klinisk dokumentasjon

Uønskede medisinske hendelser (AE) forekom hos en stor andel av pasientene i JAVELIN-studien; 99,5 % av pasientene som mottok kombinasjonen avelumab/aksitinib og 99,3 % av pasientene som mottok sunitinib. Disse hendelsene var av alvorlighetsgrad 3 eller høyere hos 71,2 % av pasientene i avelumab/aksitinib-armen og hos 71,5 % av pasientene i sunitinib-armen. Avslutning av behandling som følge av (alvorlige) AE var 7,6 % i avelumab/aksitinib-armen og 13,4 % i sunitinib-armen. Det var 3 dødsfall (0,7 %) som følge av toksisitet til kombinasjonsbehandlingen avelumab/aksitinib (plutselig død, myokarditt og nekrotiserende pankreatitt) og ett dødsfall (0,2 %) som følge av toksisitet til sunitinib (tarmperforasjon).

Av de 434 pasientene som mottok kombinasjonen avelumab/aksitinib var det 166 pasienter (38,2 %) som hadde AE som var kategorisert som immunrelaterte hendelser/AE, og av disse var det 39 pasienter (9,0 %) som hadde hendelser som var av grad 3 eller høyere.

Tallene over beskriver situasjonen ved tidspunktet for interimsanalyse IA1 (13).

Tabell 11 under viser en oversikt over de mest vanlig rapporterte bivirkningene (TEAE) som forekom hos ≥ 10 % av pasientene i studien uavhengig av alvorlighetsgrad, eller hos ≥ 5 % av pasientene i studien og med alvorlighetsgrad 3 eller høyere.

Tabell 11: Oversikt over de mest vanlig forekommende bivirkningene i JAVELIN-studien (Kilde: Merck/Pfizer)

Preferred term	Avelumab + axitinib (N=434)		Sunitinib (N=439)		Is the adverse reaction included in the model? Yes/No
	All grades, n (%)	Grade ≥3, n (%)	All grades, n (%)	Grade ≥3, n (%)	
Patients with events	432 (99.5)	309 (71.2)	436 (99.3)	314 (71.5)	
Diarrhea	270 (62.2)	29 (6.7)	209 (47.6)	12 (2.7)	Y
Hypertension	215 (49.5)	111 (25.6)	158 (36.0)	75 (17.1)	Y
Fatigue	180 (41.5)	15 (3.5)	176 (40.1)	16 (3.6)	Y
Nausea	148 (34.1)	6 (1.4)	172 (39.2)	7 (1.6)	N
PPE syndrome	145 (33.4)	25 (5.8)	148 (33.7)	19 (4.3)	Y
Dysphonia	133 (30.6)	2 (0.5)	14 (3.2)	0	N
Decreased appetite	114 (26.3)	9 (2.1)	126 (28.7)	4 (0.9)	Y
Hypothyroidism	108 (24.9)	1 (0.2)	61 (13.9)	1 (0.2)	Y
Stomatitis	102 (23.5)	8 (1.8)	103 (23.5)	4 (0.9)	Y
Cough	100 (23.0)	1 (0.2)	83 (18.9)	0	N
Headache	89 (20.5)	1 (0.2)	71 (16.2)	1 (0.2)	N
Dyspnea	86 (19.8)	13 (3.0)	57 (13.0)	7 (1.6)	N
Arthralgia	85 (19.6)	4 (0.9)	50 (11.4)	2 (0.5)	N
Weight decreased	85 (19.6)	12 (2.8)	30 (6.8)	4 (0.9)	N
Vomiting	80 (18.4)	4 (0.9)	87 (19.8)	7 (1.6)	N
Back pain	77 (17.7)	2 (0.5)	65 (14.8)	8 (1.8)	N
Constipation	77 (17.7)	0	64 (14.6)	0	N
ALT increased	74 (17.1)	26 (6.0)	50 (11.4)	11 (2.5)	N
Chills	69 (15.9)	1 (0.2)	33 (7.5)	0	N
Asthenia	64 (14.7)	11 (2.5)	72 (16.4)	13 (3.0)	N
AST increased	63 (14.5)	17 (3.9)	52 (11.8)	9 (2.1)	N
Rash	62 (14.3)	2 (0.5)	49 (11.2)	2 (0.5)	N
Mucosal inflammation	61 (14.1)	5 (1.2)	61 (13.9)	5 (1.1)	N
Pruritus	61 (14.1)	0	22 (5.0)	0	N
Abdominal pain	59 (13.6)	5 (1.2)	43 (9.8)	8 (1.8)	N
Dysgeusia	57 (13.1)	0	142 (32.3)	0	N
Pyrexia	56 (12.9)	0	62 (14.1)	1 (0.2)	N
Infusion-related reaction	53 (12.2)	7 (1.6)	0	0	N
Pain in extremity	52 (12.0)	1 (0.2)	46 (10.5)	3 (0.7)	N
Dizziness	51 (11.8)	2 (0.5)	47 (10.7)	3 (0.7)	N
Oropharyngeal pain	44 (10.1)	0	27 (6.2)	0	N
Dry skin	43 (9.9)	0	44 (10.0)	0	N
Edema peripheral	39 (9.0)	2 (0.5)	45 (10.3)	1 (0.2)	N
Epistaxis	37 (8.5)	0	49 (11.2)	0	N
Dyspepsia	35 (8.1)	0	83 (18.9)	0	N
Anemia	26 (6.0)	7 (1.6)	101 (23.0)	36 (8.2)	Y
Thrombocytopenia	15 (3.5)	1 (0.2)	85 (19.4)	27 (6.2)	Y
Platelet count decreased	8 (1.8)	0	63 (14.4)	22 (5.0)	Y
Neutropenia	6 (1.4)	1 (0.2)	83 (18.9)	35 (8.0)	Y
Neutrophil count decreased	1 (0.2)	0	45 (10.3)	25 (5.7)	Y
TEAEs leading to discontinuation of all study drugs, (n) %	33 (7.6)		59 (13.4)		
TEAEs leading to death, (n) %	17 (3.9)		17 (3.9)		

Abbreviations: AE, adverse event; ALT, alanine aminotransferase; AST, aspartate aminotransferase; CTCAE, Common Terminology Criteria for Adverse Events; PPE, palmar-plantar erythrodysesthesia; RCC, renal cell carcinoma; TEAE, treatment-emergent adverse event. SOURCE: (Pfizer Inc, Data on File submitted to the FDA and EMA; JAVELIN Renal 101 Interim Analysis Clinical Study Report) (Motzer, Penkov 2019).

Innsendt helseøkonomisk modell

Inklusjon av bivirkninger har to funksjoner i den helseøkonomiske modellen. De har tilknyttende kostnader som gjelder for behandlingen/håndteringen av bivirkningen, samt at det er tilknyttet et nyttetap ved det å oppleve den respektive bivirkningen. I den helseøkonomiske modellen blir alle uønskede medisinske hendelser/bivirkninger av grad 3 eller høyere, og med forekomst $\geq 5\%$ fra den første interimanalysen (IA1) i JAVELIN-studien inkludert. Andelen pasienter som opplever en bivirkning er hentet fra den første interimanalysen (IA1), selv om effektdata fra den andre interimanalysen (IA2) foreligger. Data fra hele studiepopulasjonen, uavhengig av prognosegruppe eller PD-L1-status er benyttet av Merck/Pfizer og presentert i Tabell 12.

Tabell 12: Bivirkninger inkludert i den helseøkonomiske modellen for ITT-populasjonen fra JAVELIN Renal 101-studien.

Adverse Event	JAVELIN Renal 101 Grade 3+ Occurrences (Treatment related). Antall pasienter.		JAVELIN Renal 101 Grade 3+ Occurrences (Treatment related). Andel pasienter.	
	Avelumab + aksitinib N=206	Sunitinib N=275	Avelumab + aksitinib	Sunitinib
Diarrhoea	22	11	5,07 %	2,51 %
Hypertension	106	67	24,42 %	15,26 %
Hand foot syndrome	25	19	5,76 %	4,33 %
Thrombocytopenia	1	24	0,23 %	5,47 %
Anaemia	1	22	0,23 %	5,01 %
Platelet count decrease	0	22	0,00 %	5,01 %
Neutropenia	1	34	0,23 %	7,74 %
Neutrophil count decrease	0	25	0,00 %	5,69 %
Fatigue	13	16	3,00 %	3,64 %
Hypophosphatemia	0	0	0,00 %	0,00 %
Lipase increase	0	0	0,00 %	0,00 %
Stomatitis	8	4	1,84 %	0,91 %
Decreased appetite	7	4	1,61 %	0,91 %

Legemiddelverkets vurdering

Legemiddelverket mener det er en svakhet at det ikke er innhentet bivirkningsfrekvens fra det nyeste datakuttet (IA2). Dette hevder Merck/Pfizer er gjort på bakgrunn av at datakutt fra IA2 ikke ble etterspurt, verken av EMA eller av firma selv, med hensyn til sikkerhetsprofilen. Et nyere datakutt er basert på flere observasjoner over en lengre periode enn første datakutt, og ville vært hensiktsmessig for å etablere større grad av troverdighet av sikkerhetsprofilen for kombinasjonsbehandlingen. Bivirkningene stemmer i stor grad overens med annen publisert klinisk dokumentasjon for kombinasjonen og er sammenlignbar med andre behandlinger som inneholder blant annet immunterapi. Noen av frekvensene for bivirkninger vist i Tabell 11 stemmer derimot ikke overens med det som er benyttet i den helseøkonomiske modellen. Legemiddelverket velger å endre frekvensen for enkelte av bivirkningene som er rapportert i Tabell 11 i modellen. Frekvensen Legemiddelverket har benyttet vises i Tabell 13, med endringer markert med fet skrift.

Siden det ikke er vist forskjeller av betydning mellom sunitinib og pazopanib når det gjelder sikkerhet, velger Legemiddelverket å bruke data for sunitinib direkte fra JAVELIN-studien i egen analyse. Legemiddelverket har utforsket innvirkningene det har å legge til grunn bivirkningene for pazopanib som er inkludert i Merck/Pfizers analyse i den helseøkonomiske analysen. Dette gav imidlertid et svært lite utslag (< NOK 1000).

Tabell 13: Legemiddelverkets inputverdier for bivirkninger i den helseøkonomiske modellen.

Adverse Event	JAVELIN Renal 101 Grade 3+ Occurrences (Treatment related). Antall pasienter.		JAVELIN Renal 101 Grade 3+ Occurrences (Treatment related). Andel pasienter.	
	Avelumab + aksitinib	Sunitinib	Avelumab + aksitinib	Sunitinib
<i>Diarrhoea</i>	29	12	6,7 %	2,7 %
<i>Hypertension</i>	111	75	25,6 %	17,1 %
<i>Hand foot syndrome</i>	25	19	5,76 %	4,33 %
<i>Thrombocytopenia</i>	1	27	0,23 %	6,2 %
<i>Anaemia</i>	7	36	1,6 %	8,2 %
<i>Platelet count decrease</i>	0	22	0,00 %	5,01 %
<i>Neutropenia</i>	1	35	0,23 %	8,2 %
<i>Neutrophil count decrease</i>	0	25	0,00 %	5,69 %
<i>Fatigue</i>	15	16	3,5 %	3,64 %
<i>Stomatitis</i>	8	4	1,84 %	0,91 %
<i>Decreased appetite</i>	9	4	2,1 %	0,91 %

3.4.3 Helsenytt/helsetap

Innsendt dokumentasjon

Data for helserelatert livskvalitet ble innhentet direkte fra pasientene i JAVELIN-studien ved hjelp av det generiske instrumentet EQ-5D-5L. Spørreskjema for måling av EQ-5D ble administrert til pasienter hver sjette uke gjennom studieperioden. Hvis radiologisk progresjon viste sykdomsprogresjon uten observerbar klinisk nedgang hos pasienten ble det gjort en revurdering. I revurderingsperioden fortsatte pasienten på behandling med det randomiserte legemidlet. Det var totalt 699 pasienter som fikk administrert minst ett spørreskjema og som inngikk i analysesettet for EQ-5D-dataene som legger grunnlaget for pre-progresjonsnyttevekten. For post-progresjonsnyttevekten var det tilsvarende tallet 426 pasienter. Disse pasientene fullførte respektive 4735 og 1916 spørreskjemaer. Merck/Pfizer har mappet over til EQ-5D-3L og brukt britiske befolkningsbaserte tariffer, i henhold til Legemiddelverkets retningslinjer. For mapping fra 5L til 3L har van Hout crosswalk algoritmen blitt benyttet (26).

Innsendt helseøkonomisk modell

Livskvalitetsdata som ble målt direkte i JAVELIN-studien er benyttet i den innsendte helseøkonomiske modellen. Verdiene for HRQoL-dataene er presentert i Tabell 14. Resultatene er presentert for hver av

behandlingsarmene separat og en samlet nyttevektsverdi for hver av helsetilstandene i modellen. Det er blitt benyttet en samlet nyttevekt (uavhengig av behandlingsarm) i den helseøkonomiske modellen.

Tabell 14: HRQoL-data fra JAVELIN-studien

<i>Health state</i>	<i>Treatment</i>	<i>Utility</i>
Progression-free survival	Avelumab + axitinib	0.729
	Sunitinib	0.743
	Pooled	0.736
Post-progression	Avelumab + axitinib	0.725
	Sunitinib	0.709
	Pooled	0.717
Post-progression off study treatment	Pooled	0.702

Som forventet er den største forskjellen i nyttevektsverdier observert mellom pre-progresjon og post-progresjon. Fordi det var svært få observasjoner (38 målinger hos 18 pasienter) for pre-progresjon i intervensjonsarmen, er den samlede nyttevekten (0,736) for pre-progresjon benyttet. Bruk av den samlede nyttevekten hevder Merck/Pfizer ble understøttet av internasjonale kliniske eksperter, som mener at det i klinisk praksis ikke vil være ulik nytte for pasientene ved å få behandling med avelumab/aksitinib versus sunitinib. De internasjonale kliniske ekspertene hevder også, ifølge Merck/Pfizer, at pasientene i svært liten grad vil ha ulik nyttevekt mellom pre- og post-progresjon.

Tabell 15: HRQoL benyttet i den helseøkonomiske modellen

Helsetilstand	Nyttevekter
Progression-free survival (PFS)	0,736
Post-progression survival (PPS)	0,702

Det er nyttevektsverdiene fra Tabell 15 som inngår i den helseøkonomiske modellen og som ligger til grunn for Merck/Pfizers beregning i base case.

Merck/Pfizer mener at på bakgrunn av analyser gjort på den generelle befolkningen, vil alder ha en betydning i modelleringen av forløpet av sykdommen. For å inkorporere aldersjustering i den helseøkonomiske modellen, ble en formel benyttet for å multiplisere inn et dekrement som legges til QALY-verdien for hver syklus i modellen (i henhold til NICE DSU retningslinjer). Formelen for aldersjustering er vist under.

Formel 1: Formel for aldersjustering av QALY i den helseøkonomiske modellen

Generelle befolkningen, $EQ - 5D = 0.9508566 + 0.212126 * kjønn(menn) - 0.0002587 * alder - 0.0000332 * alder^2$

Bivirkninger – Nyttetap

Nytteverdiene fra JAVELIN-studien ble beregnet samlet, uavhengig av om pasienter opplevde en bivirkning eller ikke. Det ble derfor antatt at de generelle nytteverdiene inkluderte et helsetap pasienten eventuelt opplevde. Det ble derfor vurdert at kun bivirkninger av grad 3 eller høyere og med en forekomst over 5% skulle inkluderes som et separat nyttetap ved bivirkninger. Bivirkninger som hadde en forekomst på over 5 % i en behandlingsarm, men under 5 % i en annen behandlingsarm ble ikke inkludert i den helseøkonomiske modellen. Som nevnt i kapittel 3.4.2 er andelen pasienter som opplever en bivirkning, samt frekvensen, hentet fra den første interimanalysen (IA1).

Verdien knyttet til nyttetapet forbundet med hver bivirkning ble derimot ikke beregnet på bakgrunn av nytteverdier innhentet fra JAVELIN-studien. Alle verdiene er hentet fra metodevurderingen til NICE (National Institute for Health and Care Excellence) av nivolumab i kombinasjon med ipilimumab til behandling av samme sykdomsgruppe (aRCC), men kun for pasienter i intermediær og dårlig prognosegruppe (27). Merck/Pfizer antar videre at nyttetapet forbundet med hver bivirkning for pasienter i intervensjonsarmen vil være tilsvarende nyttetapet for samme bivirkning for pasienter på behandling med kombinasjonen ipilimumab/nivolumab (dvs. samme bivirkning oppleves like ubehagelig uavhengig av type behandling som er gitt). Varigheten for bivirkningene i avelumab/aksitinib-armen er også antatt den samme som for pasienter på behandling med ipilimumab/nivolumab. Varigheten for bivirkningene i avelumab/aksitinib-armen er også antatt den samme som for pasienter på behandling med ipilimumab/nivolumab. Varigheten for bivirkningen i sunitinib-armen ble også hentet fra metodevurderingen til NICE, men da for sunitinib som var komparator i ipilimumab/nivolumab-studien.

Tabell 16: Bivirkningsvarighet målt i uker, samt tilhørende nyttetap som er inkludert i den helseøkonomiske modellen.

Grade 3-4 AE	Nyttetap	Median varighet (i uker)		Median varighet (i år)	
		Nivo+Ipi*	Sunitinib	Nivo+Ipi*	Sunitinib
Diarrhoea	-0,261	2,14	3,42	0,041	0,066
Hypertension	-0,153	4,86	3,14	0,093	0,060
Hand foot syndrome	-0,040	9,00	15,00	0,172	0,287
Thrombocytopenia	-0,081	4,86	3,14	0,093	0,060
Anaemia	-0,081	4,86	3,14	0,093	0,060
Platelet count decrease	-0,081	4,86	3,14	0,093	0,060
Neutropenia	-0,081	4,86	3,14	0,093	0,060
Neutrophil count decrease	-0,081	4,86	3,14	0,093	0,060
Fatigue	-0,204	15,43	15,43	0,296	0,296
Hypophosphatemia	-0,081	4,86	3,14	0,093	0,060
Lipase increase	-0,081	4,86	3,14	0,093	0,060
Stomatitis	-0,040	9,00	15,00	0,172	0,287
Decreased appetite	-0,038	2,14	3,42	0,041	0,066

*Benyttet av Merck/Pfizer som proxy for avelumab+aksitinib

Legemiddelverkets vurdering

Merck/Pfizer har mappet over fra EQ-5D-5L til EQ-5D-3L og brukt britiske tariffer, i henhold til Legemiddelverkets retningslinjer. Legemiddelverket mener det er en klar styrke at det er benyttet nyttevekter som er direkte innhentet fra den pivotale kliniske studien JAVELIN i den helseøkonomiske analysen. Videre har Merck/Pfizer valgt å aldersjustere nyttevektene i sin base case analyse. Legemiddelverket mener det er riktig av Merck/Pfizer å aldersjustere nyttevektene, samt at det er riktig å benytte samlede nyttevekter for begge behandlingsarmer i analysen. Dette er spesielt viktig da studien ikke var blindet, og det kan være en fare for bias ved at pasienter i intervensjonsarmen rapporterer høyere nytteverdier, ettersom det å stå på en ny behandling kan gi økte forventninger om effekt og dermed farge pasientenes respons. Ulikhetene mellom verdiene i Tabell 14 kan derfor være relatert til det åpne studiedesignet, samt at pasientene kan ha mottatt den randomiserte studiebehandlingen post-progresjon selv om denne skulle avsluttes ved progresjon. Dermed kan resultatene for bestemmelsen av progresjonsstatus i noen tilfeller ha kryssende tidslinjer med innsamlingen av nyttevektene. Legemiddelverket velger derfor å bruke de samlede nyttevektene pre-progresjon og post-progresjon, samt off-treatment nytteverdien for post-progresjon.

Legemiddelverket mener det er en svakhet at det ikke er beregnet nyttetap ved bivirkninger direkte fra de innhentede nyttevektene fra JAVELIN-studien, men heller antatt samme nyttetap og bivirkningsvarighet som ved andre behandlingsregimer. Varigheten av bivirkninger med kun avelumab som immunterapi vil trolig være kortere enn for kombinasjonen ipilimumab/nivolumab, som begge er immunterapier, da bivirkningsvarighet ved aksitinib ifølge klinikere er raskt reversibel. Legemiddelverket har validert nyttetap for bivirkninger opp mot tidligere metodevurderinger for samme sykdomsgruppe og Swinburn et. al 2010 (28). Swinburn-studien var ikke knyttet opp mot en spesifikk intervensjon, men har benyttet den britiske generelle populasjonen til å verdsette helsetilstander, blant annet nyrecellekarsinom. Det ser ut til å være overenstemmelse for nyttetapet gjennom litteraturen.

Legemiddelverket godtar og benytter de samlede nyttevektene pre- og post-progresjon, samt off-treatment nyttevekten for post-progresjon.

4 ØKONOMISK ANALYSE

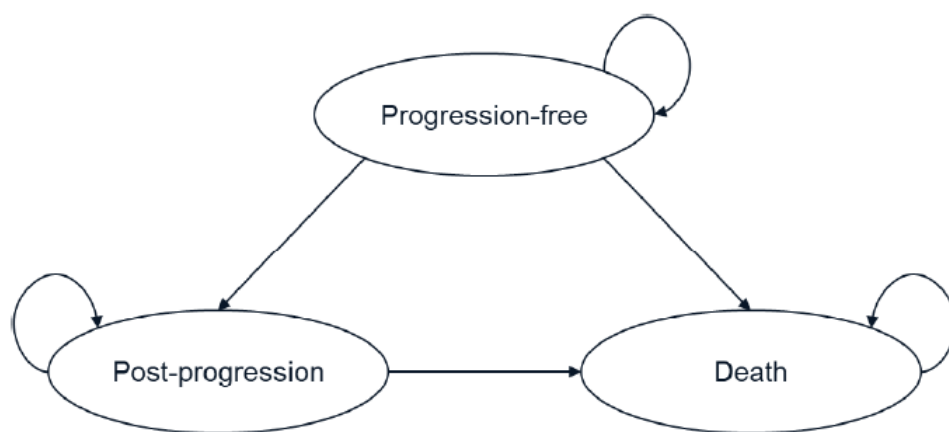
I den helseøkonomiske hovedanalysen sammenlignes kombinasjonsbehandlingen avelumab/aksitinib med sunitinib, som førstelinjebehandling av avansert nyrecellekarsinom (aRCC). For å belyse kostnads-effektiviteten til kombinasjonsbehandlingen avelumab/aksitinib har Merck/Pfizer levert en kostnad-per-QALY-analyse hvor sunitinib sammenlignes for hele prognosegruppen aRCC samlet (god/intermediær/dårlig). Som omtalt tidligere i rapporten, er legemidlene sunitinib og pazopanib vurdert som likeverdige i klinisk praksis. I Legemiddelverkets hovedanalyse benyttes derfor effektdata fra JAVELIN-studien for sunitinib og prisen på pazopanib (som er LIS anbudsvinner) som proxy for sunitinib.

Som nevnt innledningsvis og i kapittel 2.2, har Merck/Pfizer levert en indirekte sammenlikning (NMA) hvor avelumab/aksitinib ble sammenliknet med to andre kombinasjonsbehandlinger som har MT for behandling av aRCC. Resultatene fra denne viste at kombinasjonen ipilimumab/nivolumab og kombinasjonen pembrolizumab/aksitinib begge viser bedre OS enn kombinasjonen avelumab/aksitinib. I Merck/Pfizer sin egen analyse av sammenlikningen av effekt og kostnader mellom avelumab/aksitinib og ipilimumab/nivolumab (se Appendiks 2), presenteres det både høyere kostnader og dårligere effekt av kombinasjonsbehandlingen avelumab/aksitinib sammenlignet med nivolumab/ipilimumab. Legemiddelverket har på bakgrunn av det ovennevnte resultatet fra Merck/Pfizers egen analyse ikke ettergått denne analysen eller gjennomført noen inngående kostnad-per-QALY-analyse. Innspill fra kliniske eksperter vil være viktig for å vurdere om resultatene tyder på at de estimerte effektene som går i favør av kombinasjonen nivolumab/ipilimumab, samt kombinasjonen pembrolizumab/aksitinib er av klinisk relevans ved bruk i norsk klinisk praksis, og om dette er noe som eventuelt må tas hensyn til ved anbefalinger for bruk av avelumab/aksitinib for denne pasientgruppen.

4.1 MODELL, METODE OG FORUTSETNINGER

Modellbeskrivelse

Merck/Pfizer har levert en kostnadseffektivitetsmodell utviklet for studiedata fra JAVELIN-studien. Modellen er tilpasset norske forhold. Den innleverte helseøkonomiske analysen er gjennomført ved hjelp av en tilhørende kohort-modell av typen «partitioned survival»-modell (PSM). Resultatene presenteres i kostnader per QALY (kvalitetsjusterte leveår) og per LYG (Life years gained/vunnet leveår). Figur 13 under gir en skjematisk presentasjon av modellen.



Figur 13: Modellstruktur i den helseøkonomiske analysen. Kilde: Merck/Pfizer

Modellen har tre, gjensidig utelukkende helsetilstander:

- Progresjonsfri sykdom (Progression-free, PFS): Alle pasientene i kohorten starter i helsetilstanden PFS, hvor de mottar enten intervensjons- eller komparatorbehandling. Det er i denne helsetilstanden pasientene vil motta (førstelinje) behandling med enten kombinasjonen avelumab/aksitinib eller sunitinib. Pasientene kan forbli i denne helsetilstanden i ubegrenset tid, til de progredierer eller til de dør.
- Post-progresjon (Post-progression, PPD): Helsetilstanden som pasienter som progredierer fra PFS går over til. Pasientene kan forbli i progresjonsstadiet i ubegrenset tid, eller til de dør. I denne helsetilstanden vil pasientene motta eventuelle påfølgende behandlingslinjer for aRCC.
- Død: En helsetilstand hvor alle pasientene i modellen vil ende opp hvis tidshorisonten i modellen er tilstrekkelig lang.

Den innsendte helseøkonomiske modellen er en PSM. Denne typen modell estimerer antall pasienter som til enhver tid oppholder seg i en av de tre helsestadiene (PFS, PPD eller død). Det kumulative arealet under kurven definerer distribusjonen av pasientkohorten mellom de tre stadiene, per syklus, over hele tidshorisonten. Følgende formler (der OS er totaloverlevelse og PFS er progresjonsfri overlevelse) er benyttet for å beregne kumulativ sannsynlighet for overlevelse;

$$\begin{aligned}
 PF &= P(PFS) \\
 Død &= 1 - P(OS) \\
 PD &= P(OS) - P(PFS)
 \end{aligned}$$

De respektive overlevelseskurvene er parametrisert fra behandlingsstart og fremskrevet utover observasjonstiden fra JAVELIN-studien. Parametriseringen er oppsummert og vurdert i kapittel 3.4.1. For alle helsetilstandene er det tilknyttet stadiespesifikke nyttevekter, og kostnader forbundet med bruk av legemidler, ressurser og bivirkningskostnader. Helsenytten- og tapet er beskrevet i kapittel 3.4.3. Gjennomgang og vurderingen av kostnader er videre beskrevet i kapittel 4.

Legemiddelverkets vurdering

Modellstrukturen er godt beskrevet i innlevert dokumentasjon. Den valgte strukturen benyttes normalt for modellering av onkologiske produkter. Strukturen og tilhørende metode er mye benyttet i tidligere metodevurderinger, er godt kjent fra litteraturen og Legemiddelverket har vurdert den som hensiktsmessig tidligere. Innsendt modell er fleksibel og transparent, og Legemiddelverket har muligheter til å utforske og validere majoriteten av inputdata som inngår i modellverket.

Legemiddelverket godtar den innsendte modellen.

4.1.1 Analyseperspektiv

Analysen til Merck/Pfizer er gjort i et helsetjenesteperspektiv hvor også utvalgte indirekte kostnader er inkludert. Nytteutfallet inkluderer pasientenes helserelaterte livskvalitet og leveår. Kostnadsutfallet inkluderer direkte helsekostnader forbundet med aRCC, samt indirekte kostnader forbundet med pasienters tidsbruk og transportkostnader forbundet med å motta helsetjenester for sin sykdom.

Modellen benytter en sykluslengde på 7 dager (1 uke) og er valgt for å best tilpasse doseringen av både intervensjon- og komparatorbehandlingen. Grunnet den korte sykluslengden har Merck/Pfizer ikke utført halvsykluskorrigering. Den årlige diskonteringsraten er satt til 4 % for kostnader og QALY/LYG, i henhold til Legemiddelverkets retningslinjer. Tidshorisonten i modellen er satt til 20 år, med mulighet for å utforske både kortere og lengre tidshorisonter.

Legemiddelverkets vurdering

Merck/Pfizer har levert en analyse med utvidet helseperspektiv. Kostnader knyttet til pasienters tidsbruk og transportkostnader knyttet til reise til og fra behandling, betalt av helsetjenesten eller pasienten/pårørende, er lagt til under ressursbruk for de ukene hvor avelumab administreres intravenøst i PFS og for generell oppfølging hver fjerde uke i PPD. Kostnaden er hentet fra Legemiddelverkets enhetskostnadsdatabase. Legemiddelverket mener det kan være relevant å inkludere reisekostnader som følge av intravenøs administrasjon av legemidler ved sammenligning med behandlinger som kan administreres av pasienten selv i eget hjem. Legemiddelverket godtar Merck/Pfizer sin tilnærming til inklusjon av transportkostnader.

Langtidsoverlevelse for denne pasientgruppen er svært usikker, med en, i utgangspunktet, dårlig prognose. Ifølge Legemiddelverkets retningslinjer skal tidshorisonten være tilstrekkelig lang til å fange opp alle relevante nyttefordeler og kostnader. Legemiddelverket endrer derfor tidshorisont i modellen til 25 år. Dette er også i tråd med en tidligere metodevurdering av førstelinjebehandling for aRCC (6).

Legemiddelverket godtar Merck/Pfizers analyseperspektiv, men endrer tidshorisonten fra 20 år til 25 år.

4.1.2 Kostnader (input data)

Merck/Pfizer har i sitt base case lagt inn kostnader for legemiddelbruk, sykdomsoppfølging, etterfølgende behandling ved progresjon, håndtering av bivirkninger, kostnader i forbindelse med livets slutt, samt indirekte kostnader forbundet med transportkostnader.

Direkte kostnader

Kostnadene for oppfølging av sykdommen og død tilknyttes helsetilstandene, mens kostnadene for legemiddelbruk og bivirkninger knyttes til de ulike behandlingsarmene i modellen. For etterfølgende behandling benyttes en kombinasjon, der noe knyttes til helsetilstand og noe til behandlingsarm. Merck/Pfizer har inflasjonsjustert kostnadene der det var nødvendig, og de har benyttet norske klinikere til validering og estimering av kostnader for tilpasning til norsk klinisk praksis.

Legemiddelkostnader

Doseregimet for intervensjon og komparator benyttet for beregning av kostnader i den helseøkonomiske modellen:

- **Intervensjon:** kombinasjonsbehandlingen avelumab/aksitinib gis som 800 mg flat dose avelumab administrert som intravenøs infusjon hver 2. uke, og selvadministrert 5 mg aksitinib to ganger daglig (BID).
- **Komparator:** monoterapi med pazopanib 800 mg selvadministrert én gang daglig.

Legemiddelkostnadene for både intervensjon og komparator er hentet fra Legemiddelverkets nettsider og er basert på maks AUP ekskludert merverdiavgift (mva.). De totale legemiddelkostnadene for både intervensjon og komparator er svært avhengig av behandlingsvarighet og etterlevelse.

For komparator er behandlingsvarigheten modellert i henhold til godkjent preparatomtale, som er behandling inntil progresjon eller uakseptabel toksisitet/bivirkninger, og er i Merck/Pfizers base case basert på observert ToT-data fra JAVELIN-studien og framskrivningen av denne. I tillegg til behandlingsvarighet, er det tatt høyde for etterlevelsen for beregning av legemiddelkostnader, som rapportert fra JAVELIN-studien. Det er mulighet for Legemiddelverket å endre dette i innsendt modell. For intervensjon, som består av avelumab i kombinasjon med aksitinib, er behandlingsvarighet for begge legemidlene framskrevet etter observert ToT fra JAVELIN-studien. ToT for avelumab og aksitinib er framskrevet og modellert uavhengig av hverandre, og det er lagt inn en stoppregel etter 2 år for begge legemidlene i kombinasjonen. Se Tabell 17 for relevante parametere for legemiddelkostnadene som inngår i analysen.

Tabell 17: Relevante parametere for beregning av legemiddelkostnader for intervensjon og komparator (Legemiddelverkets endringer markert med kursiv). Maks. AUP ekskl. mva. NOK.

Behandling	Gjennomsnittlig dose pr uke	Dose	Stoppregel (månader)	Cost per mg	Cost per dose	RDI (%)	Referanse
Avelumab	1 (0,5)	800 mg	24	46,16	36 931,20	86,8%	JAVELIN Renal 101 CSR
Aksitinib	14	5 mg	24 <i>Inntil progresjon</i>	119,76	598,78	84,2%	JAVELIN Renal 101 CSR
Sunitinib	7	50 mg	Inntil progresjon	28,18	1 409,14	81,1%	JAVELIN Renal 101 CSR
Pazopanib	7	800 mg	<i>Inntil progresjon</i>	<i>1,17</i>	<i>932,96</i>	<i>81,1%</i>	<i>Antatt likt som sunitinib</i>

Merck/Pfizer har antatt full utnyttelse av hetteglass, altså ingen svinn, i sitt base case. Dette argumenteres på bakgrunn av høy utnyttelse i norske sykehus, ved at sykehusene avtaler dosering av intravenøse legemidler til flere pasienter på samme dag. Merck/Pfizer har i tillegg levert en scenario-analyse hvor det beregnes faktisk forbruk gjennom pasientdata fra JAVELIN-studien. Denne analysen gjenspeiler klinisk praksis og benytter seg av en kombinasjon av doseintensitet og ingen deling av hetteglass, altså inkludert svinn. Dette er kun aktuelt for legemidler som administreres intravenøst og kalkuleres på bakgrunn av pasientens vekt.

Legemiddelverkets vurdering av legemiddelkostnader i førstelinjebehandling

Det er benyttet maks AUP ekskl. mva. for samtlige legemidler i analysen. Merck/Pfizer har i modellen antatt en udokumentert rabatt for et av legemidlene som inngår i analysen. Legemiddelverket fjerner denne rabatten, da den verken er begrunnet eller hensiktsmessig å bruke i hovedanalysen som skal være basert på maks. AUP ekskl. mva. Legemiddelkostnadene utgjør en vesentlig del av de totale kostnadene, og endringer knyttet til legemiddelbruken har stor betydning for den helseøkonomiske analysen. Samtlige av legemidlene i analysen har også LIS-priser, og Legemiddelverket benytter disse i hovedanalysen med LIS-AUP. Legemiddelverket har altså to hovedanalyser – én med maks. AUP og én med LIS-AUP.

Legemiddelverket godtar Merck/Pfizers modellering av komparator (se for øvrig kapittel 3.4.1 for vurdering og framskrivning av behandlingens lengden for sunitinib), men benytter legemiddelprisen til pazopanib som proxy for behandling med sunitinib, som er benyttet som komparator i modellen. Pazopanib er vurdert som et likeverdig behandlingstilvalg til sunitinib, og er i tillegg LIS-anbudsvinner, og dermed relevant komparator i denne analysen. Pazopanib doseres forskjellig fra sunitinib, og gis kontinuerlig som en flat dose på 800 mg én gang daglig, uavbrutt frem til progresjon. Merck/Pfizer har inkludert valg av pazopanib i modellen som komparator, men da uten effektdata. Legemiddelverket har dermed benyttet seg av effektdata for sunitinib (fra JAVELIN-studien), men benyttet dosering og pris i samsvar med bruken av pazopanib.

For intervensjon, som består av avelumab i kombinasjon med aksitinib, er behandlingsvarighet for begge legemidlene framskrevet etter observert ToT fra JAVELIN-studien. ToT for avelumab og aksitinib er framskrevet og modellert uavhengig av hverandre, men det er lagt inn en stoppregel etter 2 år, for begge legemidlene i kombinasjonen. Etter vurderinger beskrevet i kapittel 3.4.1, har Legemiddelverket ikke godtatt denne antagelsen for aksitinib, samt valgt å sette ToT for aksitinib lik PFS i modellen. Dette er, som tidligere nevnt, for å hindre en eventuell dobbelttelling av behandling med aksitinib og den påfølgende behandling. Endringen fører kun til en nedgang i kostnaden for aksitinib, men med antatt lik effekt som fra JAVELIN-studien. Dette kan føre til en underestimering av kostnadene for aksitinib, men til gjengjeld vil modelleringen slik den er levert overestimere kostnadene for påfølgende behandling, som i modellverket inntreffer umiddelbart etter opplevd progresjon.

Av de tre legemidlene (avelumab, aksitinib og pazopanib) som inngår i førstelinjebehandling i denne analysen, er det kun avelumab som administreres intravenøst. Som nevnt i kapittel 3.2, er avelumab kun indisert i norsk klinisk praksis som en flat dose, uavhengig av kroppsvekt. Legemiddelverket mener etterlevelsen og relativ doseintensitet godt nok reflekterer antatt bruk i norsk klinisk praksis for de intravenøse legemidlene. Det legges til grunn at for legemidlene som administreres oralt, kan pasienter hente ut 1 måneds forbruk av gangen (ev. mer etter avtale med forskrivende lege). Dersom det oppleves progresjon mens pasienten fremdeles har tilgjengelige tabletter vil disse bli svinn. Det er vanskelig å beregne konkret hvor mye det blir i praksis, men Legemiddelverket har valgt å anvende muligheten for svinn som modellert av Merck/Pfizer. Dette fører til en mindre økning i IKER (+ NOK 2 500).

Administrasjonskostnader

I tillegg til legemiddelkostnadene er kostnader forbundet med administrasjon inkludert i den helseøkonomiske modellen. Administrasjonskostnadene er avhengig av hvorvidt legemiddelet er administrert oralt eller intravenøst. Kostnadene ved intravenøs behandling er i tillegg avhengig av kompleksiteten på gjennomføringen av IV-behandlingen. Administrasjonskostnadene er presentert i Tabell 18. Pazopanib og aksitinib er orale legemidler og det er antatt en engangskostnad for veiledning knyttet til dette. For avelumab, som intervensjon i kombinasjon med aksitinib, er det antatt en enkel IV-kostnad. I modellen er det angitt at for påfølgende behandlinger der begge legemidlene i kombinasjonen administreres intravenøst, er det antatt en såkalt kompleks IV-kostnad.

Tabell 18: Administrasjonskostnader inkludert i den helseøkonomiske modellen.

Administrationstype	Administrasjons- kostnad (NOK)	Referanse
Intravenøs (enkel)	1 495	NoMA unit cost database, adjusted for inflation to 2019 prices.
Intravenøs (kompleks)	2 471	Cost of intravenous therapy according to microcosting at Diakonhjemmet hospital in Norway (Norwegian Institute of Public Health, 2019).
Oral (første syklus)	2 227	DRG price list 2019; DRG911B (weight = 0.036).
Oralt (påfølgende sykluser)	80	Guidance at pharmacy (https://www.helfo.no/regelverk/veiledning-i-apotek#inhalasjonsveiledning)

Legemiddelverkets vurdering av administrasjonskostnader

Kostnaden som ligger til grunn for intravenøs behandling er avhengig av om den ansees som enkel eller kompleks, hvorav kompleks gjelder der begge legemidlene i en kombinasjonsbehandling gis intravenøst. Dette er ikke relevant for intervensjon og komparator i analysen for førstelinjebehandling, da det kun er avelumab som administreres intravenøst, mens både aksitinib og komparator pazopanib administreres oralt. Da pazopanib har en annen doseringsfrekvens enn sunitinib, og da Legemiddelverket benytter pazopanib-prisene for komparator i den helseøkonomiske analysen, vil dette gi et lite utslag i resultatene (noe høyere totale administrasjonskostnader for komparatorarm – nedgang i IKER). For påfølgende behandlinger der hvor kombinasjonsbehandlingen består av to intravenøse legemidler, er det beregnet en engangskostnad som påløper i første syklus i PD-stadiet. Administrasjonskostnadene forbundet med både intravenøs (enkel og kompleks) og veiledning for orale legemidler har vært benyttet i tidligere metodevurdering (6), og Legemiddelverket vurderer at kostnadene og inkorporeringen av disse er tilfredsstillende, og godtar Merck/Pfizers modellering i analysen.

Kostnader for oppfølging/monitorering av sykdommen

Kostnader knyttet til oppfølging og monitorering av sykdommen er separert på pasientenes helsetilstand og i hvilken helsetilstand de oppholder seg i den helseøkonomiske modellen. Frekvensen på ressursbruken er hentet fra metodevurderingen for ipilimumab/nivolumab fra NICE i England (27). Kostnader er hentet fra Legemiddelverkets kostnadsdatabase, norske fastlegetariffer og tilgjengelig litteratur.

Tabell 19: Kostnader knyttet til oppfølging og monitorering av aRCC som er inkludert i den helseøkonomiske modellen fra Merck/Pfizer.

Ressurs	Progresjonsfri (PFS)	Progrediert sykdom (PD)		Referanse
	Ukentlig bruk	Ukentlig bruk	Cost per use of resource (NOK)	
Fastlege	0,25	0,25	320	Normaltariffen. GP consultation (fee 2ad*2). Fee schedule valid from July 1st 2019.
CT	0,08	0	1 329	Lab fee CT2 (https://lovdata.no/dokument/SF/forskrift/2007-12-19-1761)
Blodprøve	0,25	0	125	NoMA unit cost database (Normaltariff for fastleger og legevakt 2017-2018; Legemiddelinnkjøpssamarbeidet anbus MS), adjusted for inflation to 2019 prices
Sykepleier (spesialist)	0	0,38	498	Nurse specialist, 1-hour, NoMA unit cost database (Gross income from Statistics Norway incl. 40% social costs), adjusted for inflation to 2019 prices
Legemidler for smerte	0	7	39	Treatment of severe pain with oksykodon 40 mg+nalokson, cost per day excl. VAT

Gjennom beregninger av ressursbruk er det antatt følgende kostnader (Tabell 20) per syklus.

Tabell 20: Oppfølgingskostnader per helsetilstand i den helseøkonomiske modellen.

Helsetilstand	Frekvens	Kostnad per syklus i modellen
Progresjonsfri (PFS)	Første syklus	NOK 217,57
	Alle påfølgende sykluser	NOK 217,57
Progrediert sykdom (PD)	Alle sykluser	NOK 542,24

Legemiddelverkets vurdering av kostnader for oppfølging/monitorering av sykdommen

Det hadde vært å foretrekke at anslag gjort rundt ressursbruken ved å følge opp pasientene som gjennomgår behandling, hadde vært direkte estimert gjennom det som er observert i JAVELIN-studien. Den benyttede tilnærmingen er imidlertid utbredt for å estimere kostnader og ressursbruk. De respektive kostnadene i Tabell 19 og Tabell 20 modelleres på bakgrunn av helsetilstand (PFS og PPD), og skiller ikke på behandlingsarm. Legemiddelverket vurderer at Merck/Pfizers inklusjon av relevante kostnadsposter og frekvenser er rimelige i mangel på bedre estimater, og er i tråd med tidligere metodevurdering for sykdomsgruppen (6).

Bivirkningskostnader

Kostnader knyttet til bivirkninger er dels basert på forekomsten av bivirkninger av grad 3 eller høyere i JAVELIN-studien (IA1) - alle bivirkninger med forekomst over $\geq 5\%$ er inkludert, og dels basert på andre litterære kilder for bivirkningsbehandlinger som ikke er undersøkt i JAVELIN-studien. Merck/Pfizer

inkluderer kostnadene i første syklus for å forenkle implementeringen i modellen. Kostnadene er beregnet på bakgrunn av frekvensen fra Tabell 12 og tilhørende kostnadsvektning for de ulike DRG-vektene. De totale bivirkningskostnadene, fordelt på behandling, er presentert i Tabell 21.

Tabell 21: Totale kostnader for bivirkninger, fordelt på behandlingen som i Merck/Pfizer base case

Behandling	Totale kostnader
Avelumab/aksitinib	6 839 NOK
Sunitinib	12 908 NOK

Legemiddelverkets vurdering av bivirkningskostnader

I Sunitinib-armen påløper en nesten dobbelt så høy kostnad knyttet til håndtering av bivirkninger sammenlignet med intervensjonsbehandlingen med avelumab/aksitinib. Det er i hovedsak de bivirkningene som oppleves hyppigere i sunitinib-armen som har den høyeste tilknyttede kostnaden. For å sikre konsistens med effektdata, velger Legemiddelverket å legge til grunn bivirkningene fra JAVELIN-studien. Som nevnt i kapittel 3.4.2, har Legemiddelverket endret frekvensen av bivirkninger, og følgende inputverdier ligger til grunn for Legemiddelverkets hovedanalyse:

Behandling	Totale kostnader
Avelumab/aksitinib	7 465 NOK
Sunitinib/pazopanib	13 943 NOK

Etterfølgende behandling ved progresjon

Legemiddelkostnader etter progresjon er hentet fra pasientdata fra JAVELIN-studien (interimsanalyse 2; IA2), hvis behandlingen ble gitt til mer enn 10 pasienter. Fordelingen av påfølgende behandlinger slik det er modellert i innsendt dokumentasjon er vist i Tabell 7.

Totalt opplevde 229 pasienter i intervensjonsarmen og 258 pasienter i komparatorarmen en PFS-hendelse, og andelen pasienter som mottok påfølgende behandlinger ble beregnet på bakgrunn av dette. Listepriiser for påfølgende behandlinger som er benyttet i den helseøkonomiske modellen er presentert i Tabell 22.

Tabell 22: Listepreiser for påfølgende behandlinger som er benyttet i den helseøkonomiske modellen som inngår i Merck/Pfizers base case

Påfølgende behandling	Tilgjengelige doser	Maks AUP Inkl. mva	Maks AUP ekskl. mva
Kabozantinib	20 mg	72 522,6	58 018,08
	40 mg	72 522,6	58 018,08
	60 mg	72 522,6	58 018,08
Nivolumab	40 mg	5 390,4	4 312,32
	100 mg	13 415,2	10 732,16
	240 mg	32 154,8	25 716,64
Ipilimumab	50 mg	44 656,6	35 701,28
	200 mg	178 397,8	142 718,24
	2,5 mg	14 744	11 795,2
Everolimus	5 mg	25 461,1	20 368,88
	10 mg	35 850,2	28 680,16
Lenvatinib	4 mg	20 699,4	16 559,52
	10 mg	20 699,4	16 559,52
Pazopanib	200 mg	26 248,7	20 998,96
	400 mg	34 986,1	27 988,88

Behandlingsalternativene og -varigheten ble hentet fra litteraturen, for å beregne en total kostnad for etterlevelsen av de påfølgende behandlingene. Administrasjonskostnadene for påfølgende behandlinger fulgte samme prinsipp som presentert i Tabell 18 og Tabell 20. Kostnader knyttet til påfølgende behandling ble tilført som en engangskostnad for alle pasienter som opplevde en PFS-hendelse, uavhengig av subgruppe.

Legemiddelverkets vurdering av etterfølgende behandling

Legemiddelverket har hatt behov for klinikerinnspill for å vurdere overførbarheten av påfølgende behandling fra JAVELIN-studien til norsk klinisk praksis. Det ble påpekt at klinikere i norsk praksis i stor grad baserer seg på anbefalingene fra LIS spesialistgruppe og tilhørende vurderinger derfra. Som diskutert i kapittel 3.2, er ikke påfølgende behandling i JAVELIN-studien direkte overførbar til norsk klinisk praksis. Men grunnet en eventuell skjevfordeling mellom effekt og kostnader, velger Legemiddelverket å benytte den påfølgende behandling som er gitt i JAVELIN-studien for modellering av de påfølgende behandlingskostnadene. Kostnadene med maks. AUP for legemidlene som inngår i Legemiddelverkets hovedanalyse (utover de som er aktuelle i førstelinje) er presentert i Tabell 23.

Tabell 23: Legemiddelpriser for påfølgende behandlinger som er benyttet i den helseøkonomiske modellen som inngår i Legemiddelverkets hovedanalyse

Legemiddel	Tilgjengelige doser	Maks AUP ekskl. mva.
Kabozantinib	20 mg	58 018,08
	40 mg	58 018,08
	60 mg	58 018,08
Nivolumab	40 mg	4 312,32
	100 mg	10 732,16
	240 mg	25 716,64
Everolimus	2,5 mg	11 795,2
	5 mg	20 368,88
	10 mg	28 680,16
Lenvatinib	4 mg	16 559,52
	10 mg	16 559,52

Kostnader i forbindelse med livets slutt

Det er benyttet en engangskostnad forbundet med død i den helseøkonomiske modellen, basert på en rapport fra Oslo Economics som omhandler kreftkostnader i Norge (29). Basert på antagelser om tre måneders ressursbruk i forbindelse med livets slutfase, er det beregnet en engangskostnad i den helseøkonomiske modellen på 153 426 NOK som er tilskrevet alle pasientene som dør. Merck/Pfizer har antatt sykehuskostnader knyttet til de siste tre månedene av pasientens liv, samt en ukes opphold på sykehjem den siste uken for halvparten av pasientene som dør.

Legemiddelverkets vurdering av kostnader knyttet til livets slutt

Kostnadene forbundet med død er noe høye sammenlignet med andre metodevurderinger innenfor samme sykdomsområde. Legemiddelverket har utført enkle scenarioanalyser med kostnader benyttet i lignende metodevurderinger for å vurdere påvirkningen dette har på resultatet. Legemiddelverket godtar Merck/Pfizers modellering og inputverdier forbundet med livets slutt.

Indirekte kostnader

Innsendt dokumentasjon for indirekte kostnader

På bakgrunn av ulik administrasjonsmåte for intervensjon og komparator, er det beregnet indirekte kostnader forbundet med tid og transportkostnader knyttet til å motta aktiv behandling. Det er beregnet en kostnad per behandlingsbesøk på 506 NOK, som er hentet fra Legemiddelverkets enhetskostnads-database, inflasjonsjustert til 2019.

Legemiddelverkets vurdering av indirekte kostnader

Merck/Pfizer har som nevnt levert en analyse med utvidet helseperspektiv. I henhold til Legemiddelverkets retningslinjer kan dette inkluderes dersom det er relevant. Disse kostnadene er lagt til under ressursbruk for de ukene hvor avelumab administreres intravenøst i PFS og for generell oppfølging hver fjerde uke i PPD. Kostnadene er hentet fra Legemiddelverkets enhetskostnadsdatabase.

Legemiddelverket mener det kan være relevant å inkludere reisekostnader som følge av intravenøs administrasjon av legemidler, til forskjell fra behandlinger som kan administreres av pasienten selv i eget hjem. Legemiddelverket godtar Merck/Pfizers tilnærming til inklusjon av pasienters tidsbruk og transportkostnader.

4.2 RESULTATER

4.2.1 Firmaets base case analyse

Tabell 24: Kostnad (per pasient) per vunne kvalitetsjusterte leveår (QALY) og vunne leveår. Basert på maks AUP ekskl. mva. Diskonterte tall.

	Avelumab/aksitinib	Sunitinib	Differanse
Totale kostnader	2 064 725	1 213 688	851 057
Totale QALYs	3,50	2,23	1,28
Totale leveår	5,02	3,15	1,87
Merkostnad per vunnet QALY			667 375
Merkostnad per vunnet leveår			455 695

4.2.2 Legemiddelverkets hovedanalyse

Basert på vurderingene i kapitlene over har Legemiddelverket gjort en egen hovedanalyse.

Hovedanalysen til Legemiddelverket er basert på et vektet gjennomsnitt av to scenarier– scenario A og B.

De to scenariene skiller seg kun ved hvordan OS for intervensjonsarmen er framskrevet. Ellers er forutsetningene like for de to scenariene. Forutsetningene i Legemiddelverkets hovedanalyse, med to scenarier, er som i produsentens analyse bortsett fra følgende:

- Startalder i modellen endret fra 60,8 år til 65 år
- Legemiddelprisen for komparator er basert på LIS-anbudsvinneren blant tyrosinkinasehemmerne i metastatisk/avansert nyrecellekarsinom – pazopanib
- Antatt legemiddelsvinn (wastage) for orale legemidler
- Endret bivirkningsfrekvens fra den helseøkonomiske modellen til det som ble rapportert i den skriftlige dokumentasjonspakken (dossieren)
- Endret behandlingsvarighet for aksitinib (forkastet stoppregel satt til 24 måneder)
- Endre behandlingsvarigheten av aksitinib, fra parametrisert ToT-data til å følge PFS-kurven
- Endret fra Weibull til loglogistisk framskrivning av behandlingsvarighet (ToT) for avelumab
- Endret fra lognormal til loglogistisk framskrivning for behandlingsvarighet av sunitinib
- Endret tidshorisonten fra 20 år til 25 år
- Oppdatert nytteverdiene for den generelle befolkningens helserelatert livskvalitet i henhold til oppdaterte retningslinjer fra Legemiddelverket fra 20.05.2020.

Tabell 25: Endringer i Legemiddelverkets hovedanalyse sammenlignet med base case analysen til Merck/Pfizer

Forutsetning	Merck/Pfizer base case analyse	Legemiddelverkets hovedanalyse	Begrunnelse	Endring i IKER (maks AUP)	Endinger i IKER (LIS-AUP)
Alder	60,8 år	65 år	Kap. 3.1	+ ca. 10 000	██████
Stoppregel for aksitinib	Samme som avelumab; 2 år maks behandlingsvarighet	Behandlingsvarighet satt likt som PFS	Kap. 3.2	+ ca. 465 000	██████
Behandlingsvarighet (ToT) for aksitinib*	Parametrisert ToT-data	Satt behandlingstid tilsvarende tid i progresjonsfri tilstand.	Kap. 3.2	- ca. 28 000	██████
Framskrivning av ToT for sunitinib	Lognormal	Loglogistisk	Kap. 3.4.1	- ca. 7000	██████
Framskrivning av ToT for avelumab	Weibull	Loglogistisk	Kap. 3.4.1	- ca. 11 000	██████
Komparator	Pris på sunitinib	Pris på pazopanib	Kap. 3.3	+ ca. 43 000	██████
Bivirkninger	Frekvens fra modell	Frekvens hentet direkte fra JAVELIN Renal-101	Kap. 3.4.2	- ca. 200	██████
Tidshorisont	20 år	25 år	Kap. 4.1.1	- ca. 50 000	██████
Nyttevekter for den generelle befolkningen	I henhold til tidligere gjeldene retningslinjer	I henhold til oppdaterte retningslinjer 20.05.20	Kap. 3.4.3	- ca. 2500	██████
Wastage	Ingen	For orale terapier	Kap. 4.1.1	+ ca. 300	██████

*Under forutsetning med anvendelse av stoppregel

Tabell 26: Legemiddelverkets hovedanalyser

Variabel	Legemiddelverkets hovedanalyse		Merck/Pfizer sin hovedanalyse
	Scenario A	Scenario B	
Parametrisering av total overlevelse (OS)	Avelumab/aksitinib: Weibull Sunitinib: Weibull	Avelumab/aksitinib: loglogistisk Sunitinib: Weibull	Avelumab/aksitinib: loglogistisk Sunitinib: Weibull

Resultater fra Legemiddelverkets hovedanalyser er angitt i tabellene under.

Tabell 27 Legemiddelverkets hovedanalyse, scenario A (Weibull framskrivning av OS i avelumab/aksitinib-armen og Weibull framskrivning av OS i sunitinib-armen) **basert på maks. AUP ekskl. mva. Kostnad per vunne kvalitetsjusterte leveår (QALY) og vunne leveår. Per pasient. Diskonterte tall.**

	Avelumab/aksitinib	Pazopanib	Differanse
Totale kostnader (NOK)	2 465 438	1 232 581	1 232 857
Legemiddelkostnader (1. linje)	1 876 746	405 344	1 471 401
Administrasjonskostnader	41 025	3 306	37 719
Resurser i PFS	48 127	24 417	23 710
Resurser i PPD	51 098	62 455	-11 356
Bivirkningskostnader	7 465	13 943	-6 478
Påfølgende behandling	307 209	585 656	-278 447
Terminale kostnader	133 768	137 460	-3 396
Totale QALYs	2,66	2,24	0,42
Totale leveår	3,72	3,15	0,57
Merkostnad per vunnet QALY (NOK)			2 957 663
Merkostnad per vunnet leveår (NOK)			2 170 322

Tabell 28: Legemiddelverkets hovedanalyse, scenario B (loglogistisk framskrivning av OS i avelumab/aksitinib –armen og Weibull framskrivning av OS i sunitinib –armen) **basert på maks. AUP ekskl. mva. Kostnad per vunne kvalitetsjusterte leveår (QALY) og vunne leveår. Per pasient. Diskonterte tall.**

	Avelumab/aksitinib	Pazopanib	Differanse
Totale kostnader (NOK)	2 499 204	1 232 581	1 266 623
Legemiddelkostnader (1. linje)	1 876 746	405 344	1 471 401
Administrasjonskostnader	41 025	3 306	37 719
Resurser i PFS	50 289	24 417	25 872
Resurser i PPD	97 193	62 455	34 739
Bivirkningskostnader	7 465	13 943	-6 478
Påfølgende behandling	304 226	585 656	-281 430
Terminale kostnader	122 260	137 460	-15 200
Totale QALYs	3,61	2,24	1,37
Totale leveår	5,16	3,15	2,01
Merkostnad per vunnet QALY (NOK)			927 127
Merkostnad per vunnet leveår (NOK)			630 326

Scenario A og B kombineres gjennom 'scenario averaging' (30, 31). Basert på en samlet vurdering er det ikke grunnlag for å legge mer vekt på Scenario A eller B, og derfor legges like mye vekt på begge scenarier.

Vi henviser til drøfting i kapittel 3.4.1. Dette resulterer i en merkostnad per vunnet QALY på ca. 1 400 000 NOK. Merkostnad per vunnet leveår er ca. 970 000 NOK. Begge basert på maks. AUP ekskl. mva. Beregning er basert på gjennomsnittet av merkostnader dividert på gjennomsnittet av QALY-gevinsten i de to scenarier. Resultater vises i Tabell 29 under.

Tabell 29: Legemiddelverkets hovedanalyse basert på 'scenario averaging' med maks. AUP ekskl. mva. Kostnad per vunnet kvalitetsjusterte leveår (QALY) og vunne leveår. Per pasient. Diskonterte tall.

	Avelumab/aksitinib	Pazopanib	Differanse
Totale kostnader (NOK)	2 482 231	1 232 581	1 249 740
Totale QALYs	3,13	2,24	0,89
Totale leveår	4,44	3,15	1,29
Merkostnad per vunnet QALY (NOK)			1 401 827
Merkostnad per vunnet leveår (NOK)			969 722

Merck/Pfizer har tilbudt en konfidensiell rabatt på avelumab og aksitinib, samt at flere av legemidlene i analysen har LIS-pris. Scenario A, scenario B og Legemiddelverkets hovedanalyse basert på LIS-AUP ekskl. mva. er vist i de tre tabellene under.

Tabell 30: Legemiddelverkets hovedanalyse, scenario A (Weibull framskrivning av OS i avelumab/aksitinib-armen og Weibull framskrivning av OS i sunitinib-armen) basert på LIS-AUP ekskl. mva. Kostnad per vunne kvalitetsjusterte leveår (QALY) og vunne leveår. Per pasient. Diskonterte tall.

	Avelumab/aksitinib	Pazopanib	Differanse
Totale kostnader (NOK)			
Totale QALYs	2,66	2,24	0,42
Totale leveår	3,72	3,15	0,57
Merkostnad (NOK) per vunnet QALY			
Merkostnad (NOK) per vunnet leveår			

Legemiddelverkets hovedanalyse, scenario B (loglogistisk framskrivning av OS i avelumab/aksitinib –armen og Weibull framskrivning av OS i sunitinib –armen) basert på LIS-AUP ekskl. mva. Kostnad per vunne kvalitetsjusterte leveår (QALY) og vunne leveår. Per pasient. Diskonterte tall.

	Avelumab/aksitinib	Pazopanib	Differanse
Totale kostnader (NOK)			
Totale QALYs	3,61	2,24	1,37
Totale leveår	5,16	3,15	2,01
Merkostnad (NOK) per vunnet QALY			
Merkostnad (NOK) per vunnet leveår			

Tabell 31: Legemiddelverkets hovedanalyse basert på 'scenario averaging' med LIS-AUP ekskl. mva. Kostnad per vunnet kvalitetsjusterte leveår (QALY) og vunne leveår. Per pasient. Diskonterte tall.

	Avelumab/aksitinib	Pazopanib	Differanse
Totale kostnader (NOK)			
Totale QALYs	3,13	2,24	0,89
Totale leveår	4,44	3,15	1,29
Merkostnad (NOK) per vunnet QALY			
Merkostnad (NOK) per vunnet leveår			

Med dagens tilbudte LIS-rabatt for avelumab og aksitinib er merkostnad per vunnet QALY NOK, og merkostnad per vunnet leveår NOK for den vektete hovedanalysen.

4.2.3 Sensitivitets- og scenarioanalyser

For å belyse betydningen og effekten ulike valg i modellen har på resultatene, har Legemiddelverket gjennomført utvalgte scenarioanalyser. Legemiddelverket har utført disse analysene på de parameterne og forutsetningene som har størst innvirkning på resultatet og som det er heftet størst usikkerhet til. Det er viktig å påpeke at det vil være andre parametere som vil kunne ha stor innvirkning på resultatene, blant annet legemiddelpriser.

Parametrisering og andre antagelser

Som gjennomgående forklart i rapporten, er effekten på totaloverlevelse for studiepopulasjonen svært usikker, med stor grad av sensurering tidlig i studieperioden. Dette gjelder både for komparator- og intervensjonsarmen. Framskrivning med både Weibull og loglogistisk er plausibelt for begge behandlingsarmene, da studiedata fra JAVELIN-studien ikke viser tendenser til en inkrementell økning i OS

over tid mellom behandlingsarmene. Dermed følger det ingen grunn til å anta proporsjonal hasard. I hovedanalysen til Legemiddelverket er det intervensjonsarmen (avelumab/aksitinib) som vektes mellom framskrivning med Weibull og loglogistisk. Legemiddelverket velger i tillegg å presentere en scenarioanalyse hvor det er komparatorarmen (sunitinib) som vektes på tilsvarende måte som i Legemiddelverkets hovedanalyse.

Tabell 32: Scenarioanalyse hvor komparator-armen vektes på tilsvarende måte som intervensjonsarmen i Legemiddelverkets hovedanalyse basert på 'scenario averaging' med maks. AUP ekskl. mva. Kostnad per vunnet kvalitetsjusterte leveår (QALY) og vunne leveår. Per pasient. Diskonterte tall.

	Avelumab/aksitinib	Pazopanib	Differanse
Totale kostnader (NOK)	2 499 204	1 261 116	1 238 088
Totale QALYs	3,61	2,66	0,96
Totale leveår	5,16	3,78	1,39
Merkostnad per vunnet QALY (NOK)			1 296 428
Merkostnad per vunnet leveår (NOK)			893 927

Tabell 33: Scenarioanalyse hvor komparator-armen vektes på tilsvarende måte som intervensjonsarmen i Legemiddelverkets hovedanalyse basert på 'scenario averaging' med LIS-AUP ekskl. mva. Kostnad per vunnet kvalitetsjusterte leveår (QALY) og vunne leveår. Per pasient. Diskonterte tall.

	Avelumab/aksitinib	Pazopanib	Differanse
Totale kostnader (NOK)			
Totale QALYs	3,61	2,66	0,96
Totale leveår	5,16	3,78	1,39
Merkostnad (NOK) per vunnet QALY			
Merkostnad (NOK) per vunnet leveår			

Som det kan observeres i tabellene ovenfor, er det betydningsfulle utslag ved endringer i scenario mellom å vekte intervensjon- og komparatorarm mellom de ulike kurvevalgene, og dette er overførbart til andre kurvevalg som inngår i modellen. Betrachtingene gjelder spesielt for framskrivningen av OS, hvor dataene er umodne og det er store svingninger i kostnadseffektiviteten mellom de ulike kurvevalgene for OS for både intervensjon og komparator. Det samme gjelder for øvrig for behandlingstid for aksitinib, da Legemiddelverket velger å ikke benytte seg av stoppregelen på 24 måneder for denne, i tråd med innspill fra kliniske eksperter, samt å sette behandlingstiden lik progresjonsfri overlevelse (PFS). Samtlige parametere er utforsket, hvorav det var det moderate utslag i IKER.

Tabell 34: Scenarioanalyse ved å beholde ToT som fra JAVELIN-studien for aksitinib, uten stoppregel, stoppregel ved 10 år og ved 15 år. Alle tall er ekskl. mva.

ToT – aksitinib	IKER (maks AUP)	IKER (LIS-AUP)	Absolutt endring i IKER (maks AUP)	Absolutt endring i IKER (LIS-AUP)
Ingen stoppregel	1 630 932		+229 105	
Stoppregel ved 10 år	1 433 083		+31 256	
Stoppregel ved 15 år	1 535 263		+133 436	

Påfølgende behandling

Prisene på de ulike legemidlene som inngår i analysen er alle tilknyttet LIS-anbudet for onkologiske produkter. Dette gjelder både intervensjonen, komparator og påfølgende legemiddelbehandling. Da rabattnivået er ulikt for ulike produkter, mener Legemiddelverket at det er mest hensiktsmessig å gjennomføre og presentere scenarioanalysene på både de åpne prisene, samt på LIS-AUP-priser.

Alle scenarioanalysene er gjennomført med utgangspunkt i Legemiddelverkets hovedanalyse og med maks AUP ekskl. mva., og LIS-AUP ekskl. mva. Legemiddelverket har vektet hovedanalysen med et gjennomsnitt mellom scenario A og B (vist i kapitlet ovenfor). Scenariene i tabellene under er derfor en vektet IKER mellom Legemiddelverkets hovedanalyse og det vektete gjennomsnittet mellom å holde alle andre parametere likt i scenario A og B, mens parameteren i overskriften på tabellen endres (eksempelutregning er presentert i Appendiks 2).

Legemiddelverket har undersøkt betydningen av påfølgende behandling i henhold til kliniske tilbakemeldinger. Det var imidlertid ulike tilbakemeldinger fra kliniske eksperter på dette punktet, da klinisk praksis synes å variere noe fra sykehus til sykehus. Legemiddelverket velger derfor å ikke presentere denne analysen da den er heftet med en stor grad av usikkerhet og varierende antagelser.

4.2.4 Legemiddelverkets konklusjon om inkrementell kostnadseffektivitetsratio

I hovedanalysen er merkostnad for avelumab/aksitinib sammenlignet med pazopanib:

- Ca. 1 400 000 NOK per vunnet QALY med legemiddelpriser basert på AUP ekskl. mva.
- [REDACTED] NOK per vunnet QALY med legemiddelpriser basert på konfidensielle prisavtaler (LIS-AUP ekskl. mva.).
- Ca. 970 000 NOK per vunne leveår med legemiddelpriser basert på AUP ekskl. mva.
- [REDACTED] NOK per vunnet leveår med legemiddelpriser basert på konfidensielle prisavtaler (LIS-AUP ekskl. mva.).

5 BUDSJETTKONSEKVENSER

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

Konklusjon budsjettkonsekvenser for spesialisthelsetjenestens legemiddelbudsjett:

Basert på data og antagelser fra Legemiddelverkets hovedanalyse, har det blitt estimert at å behandle aktuelle pasienter med Bavencio/Inlyta (avelumab/aksitinib) vil ha en total årlig budsjettkonsekvens på mellom 171 og 237 millioner NOK inkl. mva. i det femte budsjettåret, når legemiddelpriser er basert på maksimal AUP. Dersom legemiddelprisene baseres på konfidensielle prisavtaler (LIS-AUP inkl. mva.) blir budsjettkonsekvensene på mellom [REDACTED] NOK. Budsjettberegningene er usikre og forenklede og vil i stor grad være avhengige av eventuelle framtidige behandlingsalternativer.

Konklusjon budsjettkonsekvenser for helse- og omsorgstjenesten samlet:

Budsjettkonsekvenser totalt for helse og- omsorgstjenesten, utover kostnader i spesialisthelsetjenesten, antas å være ubetydelige og er ikke vurdert.

For utdypende redegjørelser vises det til Appendiks 4.

6 OPPSUMMERING

Legemiddelverket har vurdert nytte:

Effekten av kombinasjonen avelumab/aksitinib til førstelinjebehandling av voksne pasienter med avansert nyrecellekarsinom (aRCC) er dokumentert gjennom en direkte sammenliknende studie mot sunitinib. Resultatene viser at avelumab/aksitinib har bedre effekt på progresjonsfri overlevelse sammenliknet med sunitinib. Effekten på totaloverlevelse er imidlertid usikker på grunn av umodne data, men er i favør av avelumab/aksitinib.

Basert på det gjeldende LIS-anbudet, har Legemiddelverket brukt kostnader til pazopanib i vår hovedanalyse. Siden effekten mellom pazopanib og sunitinib er antatt å være likeverdig, har Legemiddelverket valgt å bruke effektdata for sunitinib direkte fra den innsendte studien.

I tillegg er kombinasjonsbehandlingen avelumab/aksitinib sammenliknet med annen immunterapi-behandling, herunder kombinasjonen ipilimumab/nivolumab, hos pasienter med aRCC og intermediær eller høyrisiko prognosegruppe. Her er den relative effekten belyst ved hjelp av indirekte sammenlikninger (ITC) i en nettverksmetaanalyse (NMA). Resultatene viser at kombinasjonen ipilimumab/nivolumab viser bedre totaloverlevelse enn kombinasjonen avelumab/aksitinib, mens resultatene er mer sammenliknbare når det gjelder progresjonsfri overlevelse.

Legemiddelverket har vurdert ressursbruk:

Legemiddelverket har lagt til grunn at alle pasienter som fortsatt er progresjonsfrie etter to år vil seponere behandlingen med avelumab. Videre er det lagt til grunn at ingen pasienter vil starte opp igjen behandling med avelumab dersom de senere får progresjon. Dette er basert på tilbakemeldinger fra klinikere, og samsvarer også med tidligere metodevurderinger innenfor samme terapiområde (dvs. førstelinjebehandling av aRCC). Legemiddelverket har også lagt til grunn, basert på tilbakemeldinger fra klinikere, at både pasienter på aksitinib og pazopanib vil fortsette behandlingen til progresjon, også utover to år. Siden disse legemidlene har ulik virkningsmekanisme i forhold til avelumab, mener Legemiddelverket at dette er realistisk.

Det finnes flere behandlingsalternativer ved nyrekreft, og mange av dem inngår i LIS-anbudet. Både valg av komparator og etterfølgende behandling i denne saken har vært påvirket av de gjeldende LIS-anbefalingene. Det samme gjelder mange av legemiddelprisene, og resultatet av nye LIS-anbud vil kunne påvirke resultatet i denne metodevurderingen.

Legemiddelverket har vurdert alvorlighet:

Legemiddelverket vurderer at avansert nyrecellekarsinom er en alvorlig sykdom og har estimert et absolutt prognosetap (APT) på 12-14 QALY.

Legemiddelverket har vurdert usikkerhet:

Den største usikkerheten er knyttet til framskrivingen av totaloverlevelse. Dette er imidlertid som forventet, gitt at forventet median overlevelse er nokså lang, og at man derfor hadde progresjonsfri overlevelse som primært endepunkt/effektmål i studien. Det er stor usikkerhet knyttet til langtidsoverlevelsen ved behandling med avelumab/aksitinib. Denne er derfor framskrevet med to ulike funksjoner og beregnet som et vektet gjennomsnitt. Framskrivningen av sunitinib er trolig noe konservativ med hensyn til langtidsoverlevelse da denne gir 2,9 % overlevelse ved 10 år. Klinisk ekspert gav innspill på 10 års overlevelse på 5 %. Videre er det noe usikkerhet knyttet til antakelsen om dagens og framtidens kliniske praksis, både når det gjelder behandlingsvarighet for aksitinib, men også valg av etterfølgende behandling. Legemiddelverket mener likevel at usikkerheten ikke er større enn det som er observert og akseptert i tilsvarende metodevurderinger for denne indikasjonen.

Legemiddelverket har vurdert budsjettvirkninger:

Legemiddelverket estimerer at å behandle aktuelle pasienter med Bavencio/Inlyta (avelumab/aksitinib) vil ha en total årlig budsjettkonsekvens på mellom 171 og 237 millioner NOK inkl. mva. i det femte budsjettåret, når legemiddelpriser er basert på maksimal AUP inkl. mva. Dersom legemiddelprisene baseres på konfidensielle prisavtaler (LIS-AUP inkl. mva.) blir budsjettkonsekvensene på mellom [REDACTED] NOK.

Budsjettberegningene er usikre og forenklete og vil i stor grad være avhengige av eventuelle framtidige behandlingsalternativer.

Statens legemiddelverk, 10-07-2020

Camilla Hjelm
Fung. enhetsleder

Elin H. J. Bjørnhaug
Ida Kommandantvold
Randi Krontveit

REFERANSER

1. Nye Metoder. Kabazitaksel (Jevtana) - Andrelinjehandling av prostatakreft 2017 [updated 21.08.2017. Available from: <https://nyemetoder.no/metoder/kabazitaksel-jevtana>.
2. European Association of Urology. EAU Guidelines: Renal Cell Carcinoma 2019 [Available from: <https://uroweb.org/guideline/renal-cell-carcinoma/>.
3. Helsedirektoratet. Nasjonalt handlingsprogram med retningslinjer for diagnostikk, behandling og oppfølging av pasienter med nyrecellekreft (RCC). 09/2015.
4. Kreftregisteret. Cancer in Norway 2018. Cancer incidence, mortality, survival and prevalence in Norway. .
5. Statens legemiddelverk. Hurtig metodevurdering for legemidler finansiert i spesialisthelsetjeneste: ID2017_096 Kabozantinib (Cabometyx) til førstelinjehandling av avansert nyrecellekarsinom. Vurdering av innsendt dokumentasjon. 2019.
6. Statens legemiddelverk. Hurtig metodevurdering for legemidler finansiert i spesialisthelsetjeneste: ID2018_006 Nivolumab i kombinasjon med ipilimumab til førstelinjehandling av pasienter med avansert eller metastatisk nyrecellekarsinom. Vurdering av innsendt dokumentasjon. 2019.
7. Statens legemiddelverk. Preparatomtale (SPC) - Bavencio (avelumab) [Available from: https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/bavencio-epar-product-information_no.pdf.
8. Statens legemiddelverk. Preparatomtale (SPC) - Inlyta (aksitinib) [Available from: https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/inlyta-epar-product-information_no.pdf.
9. Helsedirektoratet. Nasjonalt handlingsprogram med retningslinjer for diagnostikk, behandling og oppfølging av nyrecellekreft 2015 [Available from: <https://helsedirektoratet.no/Lists/Publikasjoner/Attachments/685/Nyrekreft-handlingsprogram-med-retningslinjer-IS-2364.pdf>.
10. Choueiri TK, Escudier B, Powles T, Tannir NM, Mainwaring PN, Rini BI, et al. Cabozantinib versus everolimus in advanced renal cell carcinoma (METEOR): final results from a randomised, open-label, phase 3 trial. *Lancet Oncol.* 2016;17(7):917-27.
11. Choueiri TK, Halabi S, Sanford BL, Hahn O, Michaelson MD, Walsh MK, et al. Cabozantinib Versus Sunitinib As Initial Targeted Therapy for Patients With Metastatic Renal Cell Carcinoma of Poor or Intermediate Risk: The Alliance A031203 CABOSUN Trial. *J Clin Oncol.* 2017;35(6):591-7.
12. Motzer RJ, Tannir NM, McDermott DF, Aren Frontera O, Melichar B, Choueiri TK, et al. Nivolumab plus Ipilimumab versus Sunitinib in Advanced Renal-Cell Carcinoma. *N Engl J Med.* 2018;378(14):1277-90.
13. Motzer R, Penkov K, Haanen J, Rini B, Albiges L, Campbell M, et al. Avelumab plus Axitinib versus Sunitinib for Advanced Renal-Cell Carcinoma. *N Engl J Med.* 2019;380(12):1103-15.

14. Onkonytt. Nyrecellekreft anno 2015 – en oppdatering på medikamentell behandling 2015 [updated 06.08.2015. Available from: <https://onkonytt.no/nyrecellekreft-anno-2015-en-oppdatering-pa-medikamentell-behandling/>.
15. Sykhusinnkjøp dl. LIS ANBEFALINGER FOR ONKOLOGISKE OG KOLONISTIMULERENDE LEGEMIDLER 2019 [Available from: [https://sykhusinnkjop.no/Documents/Legemidler/Avtaler%20og%20anbefalinger/2019/Anbefalinger%20for%20onkologi%20\(LIS%201907\)%20og%20kolonistimulerende%20\(LIS1910\)%20legemidler%202019.pdf](https://sykhusinnkjop.no/Documents/Legemidler/Avtaler%20og%20anbefalinger/2019/Anbefalinger%20for%20onkologi%20(LIS%201907)%20og%20kolonistimulerende%20(LIS1910)%20legemidler%202019.pdf).
16. Ruiz-Morales JM, Swierkowski M, Wells JC, Fraccon AP, Pasini F, Donskov F, et al. First-line sunitinib versus pazopanib in metastatic renal cell carcinoma: Results from the International Metastatic Renal Cell Carcinoma Database Consortium. European journal of cancer (Oxford, England : 1990). 2016;65:102-8.
17. Motzer RJ, Hutson TE, Cella D, Reeves J, Hawkins R, Guo J, et al. Pazopanib versus sunitinib in metastatic renal-cell carcinoma. New England Journal of Medicine. 2013;369(8):722-31.
18. Nye Metoder. Ipilimumab (Yervoy) i kombinasjon med nivolumab (Opdivo). Kombinasjonsbehandling av tidligere ubehandlede pasienter med avansert eller metastatisk nyrecellekarsinom. 2020 [updated 27.01.2020. Available from: <https://nyemetoder.no/metoder/ipilimumab-yervoy-i-kombinasjon-med-nivolumab-opdivo>.
19. Sykhusinnkjøp. LIS anbefalinger for onkologiske og kolonistimulerende legemidler (01.04.2020-31.03.2021) [Available from: [https://sykhusinnkjop.no/Documents/Legemidler/Avtaler%20og%20anbefalinger/2020/Anbefalinger%20for%20onkologi%20\(LIS%202007\),%20rituksimab%20\(LIS%202017\)%20og%20kolonistimulerende%20legemidler%20\(LIS%202010\).pdf](https://sykhusinnkjop.no/Documents/Legemidler/Avtaler%20og%20anbefalinger/2020/Anbefalinger%20for%20onkologi%20(LIS%202007),%20rituksimab%20(LIS%202017)%20og%20kolonistimulerende%20legemidler%20(LIS%202010).pdf).
20. Nye Metoder. Kabozantinib (Cabometyx) - Indikasjon II - Førstelinjebehandling av avansert nyrecellekarsinom 2019 [updated 17.06.2019. Available from: <https://nyemetoder.no/metoder/kabozantinib-cabometyx-indikasjon-ii>.
21. Statens legemiddelverk. Preparatomtale (SPC) - Yervoy (ipilimumab) [Available from: https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/yervoy-epar-product-information_no.pdf.
22. Statens legemiddelverk. Preparatomtale (SPC) - Opdivo (nivolumab) [Available from: https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/opdivo-epar-product-information_no.pdf.
23. Statens legemiddelverk. Preparatomtale (SPC) - Sutent (sunitinib) [Available from: https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/sutent-epar-product-information_no.pdf.
24. European Medicines Agency. Assessment report - Bavencio (avelumab). 19.09.2019.
25. Beisland C, Johannesen TB, Klepp O, Axcróna U, Torgersen KM, Kowalski J, et al. Overall survival in renal cell carcinoma after introduction of targeted therapies: a Norwegian population-based study. Onco Targets Ther. 2017;10:371-85.
26. Hout Bv. Interim Scoring for the EQ-5D-5L: Mapping the EQ-5D-5L to EQ-5D-3L Value Sets. Value Health 2012;15(5):708-15.

27. NICE. Nivolumab with ipilimumab for untreated advanced renal cell carcinoma 2019 [Available from: <https://www.nice.org.uk/guidance/ta581>.
28. Swinburn P, Lloyd A, Nathan P, Choueiri TK, Cella D, Neary MP. Elicitation of health state utilities in metastatic renal cell carcinoma. *Current medical research and opinion*. 2010;26(5):1091-6.
29. OsloEconomics. Kreft i Norge: Kostander for pasientene, helsetjenesten og samfunnet. 2016.
30. Bojke L, Claxton K, Sculpher M, Palmer S. Characterizing structural uncertainty in decision analytic models: a review and application of methods. *Value in Health*. 2009;12(5):739-49.
31. Jackson CH, Bojke L, Thompson SG, Claxton K, Sharples LD. A framework for addressing structural uncertainty in decision models. *Medical Decision Making*. 2011;31(4):662-74.
32. Phillippo DM, Ades AE, Dias S, Palmer S, Abrams KR, Welton NJ. NICE DSU Technical Support Document 18: Methods for population-adjusted indirect comparisons in submission to NICE. 2016.
33. Ouwens MJNM, Philips Z, Jansen JP. Network meta-analysis of parametric survival curves. 2010;1(3 - 4):258-71.
34. Stavem K, Augestad LA, Kristiansen IS, Rand K. General population norms for the EQ-5D-3 L in Norway: comparison of postal and web surveys. *Health and quality of life outcomes*. 2018;16(1):204.

APPENDIKS 1: INDIREKTE SAMMENLIKNINGER (ITC)

Beskrivelse og vurdering av innsendt NMA fra Merck/Pfizer

Målsetning

Etablere relativ effekt av kombinasjonsbehandlingen avelumab/aksitinib vs. alternative behandlinger i førstelinjebehandling av avansert nyrecellekarsinom (aRCC) via nettverksmetaanalyse (NMA).

Primær effektstudie for kombinasjonen avelumab/aksitinib er JAVELIN Renal 101-studien. PICO omtales summarisk under.

Analysepopulasjoner

- Primære analysepopulasjon er FAS fra JAVELIN-studien og ITT fra de andre inkluderte studiene
- Subgrupper analysert
 - PD-L1 positive (≥ 1 %) fra JAVELIN-studien
 - Intermediær og høyrisiko pasienter (basert på IMDC)

Intervensjon

Kombinasjonen avelumab/aksitinib.

Komparatorer

Tivozanib, pazopanib, sunitinib, kabozantinib, sorafenib, kombinasjonen ipilimumab/nivolumab, og kombinasjonen pembrolizumab/aksitinib.

Endepunkter

Totaloverlevelse (OS) og progresjonsfri overlevelse (PFS) analysert med metoder som antar proporsjonal hasard (PH) og metoder som tillater avvik fra PH hvor pseudo-pasientnivådata genereres ved digitalisering av publiserte Kaplan-Meier-data.

Legemiddelverkets vurdering

PICO er definert på forhånd. Ikke alle komparatorer er relevante for norsk klinisk praksis i henhold til dagens LIS-anbefalinger. Legemiddelverket vurderer særskilt, etter innspill fra klinikere, den indirekte sammenlikningen mot kombinasjonen ipilimumab/nivolumab og kombinasjonen pembrolizumab/aksitinib for intermediær og høyrisiko pasienter, ettersom det er denne pasientpopulasjonen som er felles for de tre kombinasjonsbehandlingene.

Evidensgrunnlag

56 studier ble initialt identifisert fra et systematisk litteratursøk, men ytterligere tre studier ble identifisert i et oppdatert søk, inkludert JAVELIN Renal 101-studien. Dette søket ble gjort fra 9. mai 2018 til 8. mars 2019 i flere litteraturkilder: MEDLINE In-Process, Embase, Cochrane bibliotekene CDSR, DARE og CENTRAL, HTA internettsidene til NICE, SMC, AWMSG og CADTH/CDR, samt konferanse «proceedings» fra ASCO, ESMO og ASCO-GU. Det angis at inklusjonskriteriene er som i det opprinnelige søket. To uavhengige reviewere vurderte referansene for inklusjon og en tredje ble konsultert ved usikkerhet rundt inklusjon Tabell 35 under viser inklusjons- og eksklusjonskriteriene.

Tabell 35: Inklusjons- og eksklusjonskriterier for det systematiske litteratursøket

Category	Inclusion criteria	Exclusion criteria
Population	- Adults with advanced and/or metastatic RCC - Treatment-naïve (previously untreated) patients with RCC	- Healthy volunteers - Paediatric population - Disease other than advanced and/or metastatic RCC - Pre-treated patients with RCC
Study design	- RCTs - Systematic reviews^a	- Case reports, case series, case study - Pharmacokinetic - Preclinical studies - Reviews, letters and comment articles - nRCTs - Cohort studies - Retrospective studies: case-control, registry, medical records review, etc. - Cross-sectional studies - Single-arm trials
Interventions Monotherapy or combination with others	- Atezolizumab - Avelumab - Axitinib - Bevacizumab - Cabozantinib - Cediranib - Interferon-α - Interleukin-2 - Ipilimumab plus nivolumab - Lenvatinib - Pazopanib - Pembrolizumab - Sorafenib - Sunitinib	- Non-pharmacological interventions - Interventions not included in the list
	- Temsirolimus - Tivozanib - Trebananib	
Comparators	- Placebo - BSC - Any other therapy from the above included list	- Sequential therapies - Dose ranging studies
Outcomes (endpoints)	- PFS or time to disease progression/OS - Response rate (ORR, CR, PR, SD, PD) and duration of response - Mortality - HRQL (FKSI, SF-36, EQ-5D, etc.) - Incidence of adverse events including all AEs and Grade 3-5 AEs - Study/treatment discontinuation and reason for discontinuation, including discontinuation due to treatment AE/toxicity - Clinical outcomes among the MSKCC or IMDC risk categories - Clinical outcomes among PDL1 biomarker status	Not reporting any of the outcomes included in the list
Time limit	Published from May 2018 onwards	Published before May 2018
Language	English language	Non-English language
Key: AE, adverse event; CR, complete response; EQ-5D, EuroQoL 5-Dimension; FKSI, Functional Assessment of Cancer Therapy-Kidney Symptom Index; HRQL, health-related quality of life; IMDC, International Metastatic renal cell carcinoma Database Consortium; MSKCC, Memorial Sloan Kettering Cancer Center; nRCT, non-randomised controlled trial; ORR, overall response rate; OS, overall survival; PD, progressive disease; PFS, progression-free survival; PR, partial response; RCC, renal cell carcinoma; RCT, randomised controlled trial; SD, stable disease; SF-36, 36-Item Short Form Survey. Notes: ^a, only relevant systematic reviews were included and flagged for bibliography searches.		

Basert på PICO beskrevet ovenfor, ble 9 studier inkludert i NMA, som angitt i Tabell 36 under.

Tabell 36 Inkluderte studier med oversikt over PICO i studiene

Study (Year)	Study ID	Treatment/comparator	Label	PFS definition	Full population		Favourable risk		Intermediate risk		Poor risk		Intermediate or poor risk		PD-L1+	
					OS data	PFS data	OS data	PFS data	OS data	PFS data	OS data	PFS data	OS data	PFS data	OS data	PFS data
					HR/KM	HR/KM	HR/KM	HR/KM	HR/KM	HR/KM	HR/KM	HR/KM	HR/KM	HR/KM	HR/KM	HR/KM
JAVELIN Renal 101		Avelumab + axitinib	Ave + Axi	BICR (IA available)	HR/KM	HR/KM	HR/KM	HR/KM	HR/KM	HR/KM	HR/KM	HR/KM	HR/KM	HR/KM	HR/KM	HR/KM
JAVELIN Renal 101		Sunitinib	Sun		HR/KM	HR/KM	HR/KM	HR/KM	HR/KM	HR/KM	HR/KM	HR/KM	HR/KM	HR/KM	HR/KM	HR/KM
Choueiri 2018 ⁵ (CABOSUN)	712	Cabozantinib 60 mg/d	Cabo	ICR & IA available					HR		HR		HR/KM	HR/KM		
Choueiri 2018 (CABOSUN)	712	Sunitinib 50 mg/d	Sun						HR		HR		HR/KM	HR/KM		
Eichberg 2015 ⁶	995	Sorafenib 400 mg bid – sunitinib 50 mg/d 4/2 schedule (So-Su)	Sor	Unclear	HR/KM	HR/KM				HR		HR				
Eichberg 2015	995	Sunitinib 50 mg/d 4/2 schedule – sorafenib 400 mg bid (Su-So)	Sun		HR/KM	HR/KM				HR		HR				
Motzer 2013 ⁷	2465	Pazopanib 800 mg/d	Paz	ICR (HR available for IA)	HR/KM	HR/KM	HR		HR		HR					
Motzer 2013	2465	Sunitinib 50 mg/d 4/2 schedule	Sun		HR/KM	HR/KM	HR		HR		HR					
Motzer 2013/TIVO-1 ⁸	2479	Tivozanib 1.5 mg od	Tiv	ICR (HR available for IA)	KM*	HR/KM										
Motzer 2013/TIVO-1	2479	Sorafenib 400 mg bid	Sor		KM*	HR/KM										
Motzer 2018 ⁹ (CheckMate 214)	2491	Nivolumab 3 mg/kg + ipilimumab 1 mg/kg Q3W	Nivo 3 + Ipi 1	Unclear	HR	HR		HR	HR		HR		HR/KM**	HR/KM**	HR/KM	HR
Motzer 2018 (CheckMate 214)	2491	Sunitinib 50 mg/d od	Sun		HR	HR		HR	HR		HR		HR/KM**	HR/KM**	HR/KM	HR
Retz 2017 (SWITCH II) ^{10, 11}	2984	Pazopanib 800 mg/d***	Paz	Time from randomization to confirmed progression or death during first-line therapy		KM										
Retz 2017 (SWITCH II)	2984	Sorafenib 400 mg bid***	Sor			KM										
Rini 2019 ¹²	17	Pembrolizumab 200 mg/ Q3W + Axitinib 5 mg bid	Pem + Axi	BICR	HR/KM	HR/KM	HR	HR	HR	HR	HR	HR			HR	HR
Rini 2019	17	Sunitinib 50 mg/d 4/2 schedule	Sun	BICR	HR/KM	HR/KM	HR	HR	HR	HR	HR	HR			HR	HR
Tomita 2017 ¹³	3540	Sunitinib 50 mg/d 4/2 schedule – sorafenib 400 mg bid	Sun	Unclear	HR	HR/KM										
Tomita 2017	3540	Sorafenib 400 mg bid – sunitinib 50 mg/d 4/2 schedule	Sor		HR	HR/KM										

Key: 1L, first-line; BICR, blinded Independent central review; bid, twice a day; HR, hazard ratio; IA, Investigator assessed; ICR, Independent central review; IFN, Interferon; KM, Kaplan–Meier; NICE, National Institute for Health and Care Excellence; od, once daily; OS, overall survival; PD-L1+, programmed death-ligand 1 mutation-positive; PFS, progression-free survival; Q3W, every 3 weeks.

Notes: Studies that include both an HR and a KM are labelled 'Y/KM'; those with a HR only are labelled 'HR'.

* KM availability for this study is based on the NICE submission and associated clarification questions.

** Updated HR information was available for the CheckMate 214 study based on a later data cut – no updated KM curves were available and as such

*** The Retz 2017 study assessed the sequential use of sorafenib–pazopanib versus pazopanib–sorafenib. Therefore, outcomes availability is based on subjects who received their 1L sequential treatment (the 1L treatment is stated here).

Data ble ekstrahert fra fulltekst-artikler på en måte som sikret at alle relevante utfall og studie/pasient-karakteristika ble registrert. Dette ble gjort av en reviewer, kvalitetsjekk av en annen og verifisert mot originalpublikasjonen av en tredje. De inkluderte studiene ble vurdert med hensyn på kvalitet basert på sjekklisten til NICE som angitt i Tabell 37 under.

Tabell 37 Kvalitetsvurdering av de inkluderte studiene, basert på NICE sjekkliste (2015)

Author and year of publication	Study 1	Study 2	Study 3
Was randomisation carried out appropriately?			
Was the concealment of treatment allocation adequate?			
Were the groups similar at the outset of the study in terms of prognostic factors?			
Were the care providers, participants and outcome assessors blind to treatment allocation?			
Were there any unexpected imbalances in drop-outs between groups?			
Is there any evidence to suggest that the authors measured more outcomes than they reported?			
Did the analysis include an intention-to-treat analysis? If so, was this appropriate and were appropriate methods used to account for missing data?			
Key: NICE, National Institute for Health and Care Excellence. Note: Responses will be Yes/No/Unclear, which should accompany a justification for the selected response.			

Legemiddelverkets vurdering

Det originale og det oppdaterte litteratursøket er beskrevet og følger anerkjente metoder.

Sammenlikning av studiedesign

Studiene ble vurdert med hensyn på homogenitet (estimerer samme effekt), likhet (klinisk og metodisk likhet) og konsistens (samsvar direkte og indirekte evidens). I vurderingen ble studiedesign og pasientkarakteristika sammenliknet.

Alle de inkluderte studiene var multisenterstudier og fase III, med ett unntak Choueiri 2018 (kabozantinib vs. sunitinib), som var fase II. Overkrysning, behandlingsbytte og etterfølgende behandling ble vurdert som viktige faktorer som kunne påvirke OS og validiteten til NMA dersom dette varierte mellom de inkluderte studiene. Behandlingsbytte var tillatt i flere av de inkluderte studiene.

Legemiddelverkets vurdering

Tabell 38 under viser Legemiddelverkets vurdering av studiedesign og eventuell innvirkning på NMA med hovedvekt på studiene JAVELIN Renal 101 og CheckMate 214. Studiekarakteristika for JAVELIN Renal 101 er oppgitt for hele studiepopulasjonen, men for sammenlikning mot CheckMate 214 er det intermediær- og høyrisikogruppen som er inkludert. Det er lite trolig at studiekarakteristika i denne gruppen avviker vesentlig fra hele studiepopulasjonen, og innvirkning på NMA er trolig liten.

Tabell 38: Legemiddelverkets vurdering av studiedesign og eventuell innvirkning på NMA

	Innvirkning på NMA
Virkningsmekanismer (MoA)	Ulike virkningsmekanismer (nib vs mab), men dette er reelle forskjeller som ikke er av betydning for sammenliknbarheten av studiene.
Studiedesign og år	Alle unntatt en er fase III. Samtlige er multisenter og relativt sett kort tidsintervall. Liten betydning
Stratifiseringsfaktorer	Ingen betydning for NMA dersom pasientkarakteristika er balansert
Studiefaser	Noen studier i full NMA tillot overkrysning (Eichelberg 2015 og Tomita 2017) og behandlingsbytte (Motzer 2013 og Motzer 2018). Etterfølgende behandling kan påvirke OS hvis det er ulike mellom studiearmene, men ikke nødvendigvis dersom det er ihht klinisk praksis. Ulikheter i behandlingsperiode og oppfølgingstid kan påvirker effektestimatene for OS og NMA resultatene. Behandlingsbytte var tillatt i flere studier og dette påvirker OS estimater og som oftest redusert OS effekt og vil påvirke sammenliknbarhet i NMA når ikke alle studiene tillot dette.
Randomiserte pasienter, Intention to treat (ITT) populasjon	Både JAVELIN Renal 101 og CheckMate 214 er store studier, men i NMA er bare en subgruppe pasienter fra JAVELIN inkludert Choueiri 2018 spesielt og muligens Motzer 2013 er små studier sammenliknet med de andre. Usikker betydning
Inklusjonskriterier	Liknende og trolig liten innvirkning
Eksklusjonskriterier	Liknende og trolig liten innvirkning

Sammenlikning av pasientkarakteristika

Følgende pasientkarakteristika ble sammenliknet og vurdert om de var tilstrekkelig like mellom de inkluderte studiene. Legemiddelverkets vurdering presenteres i høyre kolonne i Tabell 39 under.

Tabell 39: Sammenlikning av pasientkarakteristika mellom de inkluderte studiene i NMA

Baseline pasientkarakteristika	Rapportert i inkluderte studier	Legemiddelverkets vurdering
Median alder	Alle studier rapporterte	Sammenliknbart
Antall metastaser 1 vs. 2 eller flere metastaser	5 studier rapporterte	Sammenliknbart i de studiene som rapporterte dette, men ikke dersom fordelingen er annerledes i de studiene uten disse dataene. Kan være prognostisk
Metastasessted lunge, lever, benvev, binyrer, hjerne og bukspyttkjertel	8 hvor dette ble rapportert	Sammenliknbare andeler metastaser i de studiene som rapporterte dette, men ikke tall fra JAVELIN Renal 101
Histologi	Alle studier rapporterte	Sammenliknbart 2 studier hadde over 80 % klarcellet histologi, øvrige studier bare klarcellet
Andel med tidligere kirurgi	8	Sammenliknbart, i 8 av studiene hadde 75 % eller flere dette. I 4 studier var det en liten andel med tidligere strålebehandling
ECOG status	4 studier	4 studier rapporterte dette. I disse 4 var majoriteten 0 eller 1. Sammenliknbart i de 4 studiene som rapporterte dette, men ikke dersom fordelingen er annerledes i de studiene uten disse dataene. Dersom fordelingen i Karnofsky performace status som ble rapportert i de andre tilsvarer fordelingen av ECOG status er det sammenliknbart.
Risikogruppe	4 rapporterte IMDC 6 rapporterte MSKCC	To ulike kategoriseringer IDMC i 4 studier og MSKCC i 6 studier. Ikke fullstendig sammenliknbar fordeling på de ulike risikogruppene. 3 studier har ikke inkludert alle tre risikogruppene (god, intermediær og høy). Kan ha betydning for sammenliknbarheten. Kan være prognostisk faktor.
PD-L1 status	3 studier	ikke sammenliknbart og tydelig ubalanse i de 3 studiene som har rapportert PD-L1 status. I de resterende er ikke denne målt og dermed ukjent. Trolig prognostisk.

Legemiddelverkets vurdering

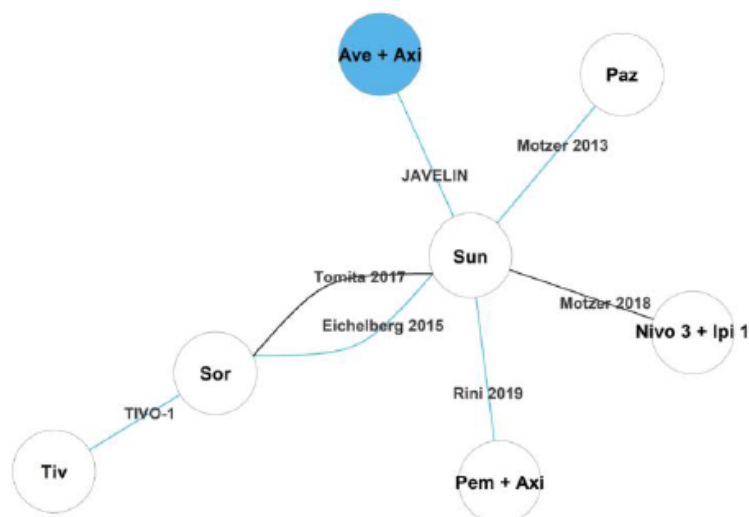
Ikke alle studiene rapporterte samme pasientkarakteristika. Antall metastaser og metastasessted ble ikke rapportert fra JAVELIN Renal 101. ECOG-status manglet fra over halvparten av studiene. Dette er vesentlige svakheter da metastase- og ECOG-status kan være viktig for prognose, og hvis det er skjevt fordelt mellom studiene, og enkelte studier ikke har inkludert en spesifikk kategori, vil ikke populasjonene være sammenliknbare. Dette kan gi ikke-valide NMA resultater.

Risikogruppe og PD-L1-status avvek mellom de inkluderte studiene. Begge er ujevnt fordelt og PD-L1-status er ikke kjent i majoriteten av studiene. Dette kan hindre en valid sammenlikning.

Legemiddelverket mener ulikheter i baseline pasientkarakteristika for sentrale prognostiske og mulig effektmodifiserende faktorer kan hindre en valid sammenlikning av ITT-populasjonene.

Endepunkter

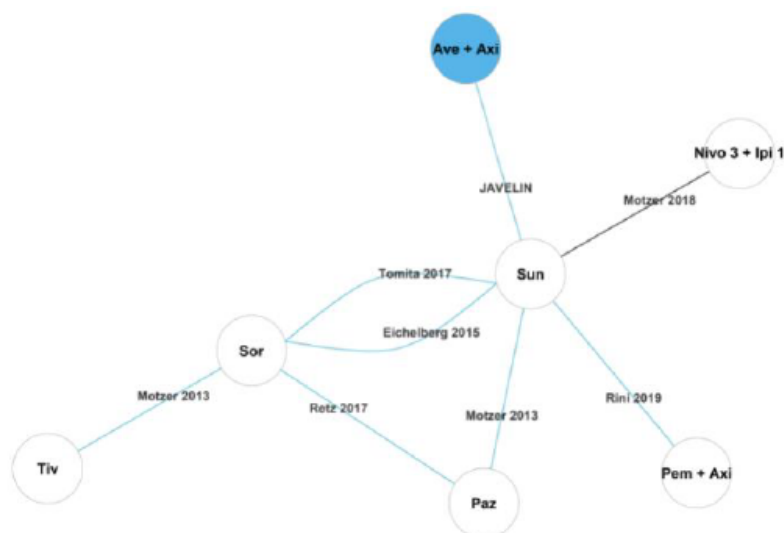
Basert på vurderingene av sammenliknbarhet ble følgende nettverk etablert for henholdsvis OS (6 studier) og PFS (7 studier).



Key: Ave, avelumab; Axi, axitinib; Ipi 1, ipilimumab 1 mg/kg; Nivo 3, nivolumab 3 mg/kg; Pem, pembrolizumab; Paz, pazopanib; Sor, sorafenib; Sun, sunitinib; Tiv, tivozanib.

Note: Black lines indicate that Kaplan–Meier curves are not available for these studies.

Figur 14: Nettverk for OS (sorte linjer indikerer at Kaplan–Meier-kurver ikke var tilgjengelig)



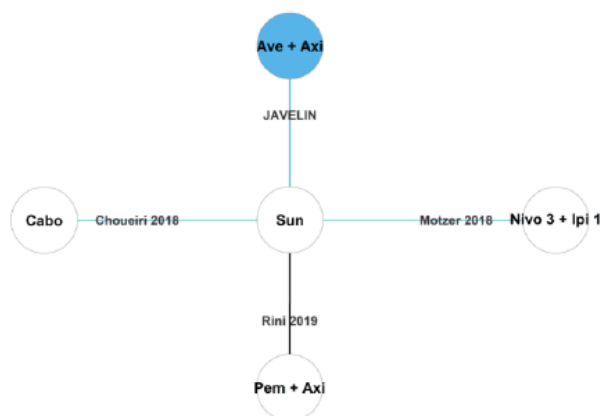
Key: Ave, avelumab; Axi, axitinib; Ipi 1, ipilimumab 1 mg/kg; Nivo 3, nivolumab 3 mg/kg; Paz, pazopanib; Pem, pembrolizumab; Sor, sorafenib; Sun, sunitinib; Tiv, tivozanib.

Note: Black lines indicate that Kaplan–Meier curves are not available for these studies.

Figur 15: Nettverk for PFS (sorte linjer indikerer at Kaplan-Meier-kurver ikke var tilgjengelig)

Analysene av OS og PFS ble gjort for antagelse om PH og antagelse om avvik fra PH. Digitaliserte KM-data var nødvendig for å kunne gjøre ikke-PH-analyser, mens PH-analyser kan gjøres basert på punkttestimater som hasard ratio og spredningsmål.

Scenarioanalyser på risikogruppe og PD-L1-status ble gjort med de studiene hvor dette var tilgjengelig. For IMDC-risikogruppene intermediær og høyrisiko var det bare mulig å inkludere fire studier, som vist under. KM-kurver for intermediær og høyrisikogruppe var ikke tilgjengelig fra «Rini 2019», og denne kunne ikke inkluderes i ikke-PH-analysene. IMDC var ikke stratifiseringsfaktor i JAVELIN Renal 101-studien, og i subgruppen intermediær og høyrisiko vil ikke balansen i pasientkarakteristika ivareta mellom behandlingsarmene.



Key: Ave, avelumab; Axi, axitinib; Cabo, cabozantinib; IMDC, International Metastatic Renal Cell Carcinoma Database Consortium; Ipi 1, ipilimumab 1 mg/kg; Nivo 3, nivolumab 3 mg/kg; Pem, pembrolizumab; Sun, sunitinib.

Note: Black lines indicate that Kaplan-Meier curves were not available for these studies.

Figur 16: Gruppenettverk for OS og PFS for IMDC-risikogrupperne intermediær og høy risiko

Ubalanse i PD-L1+ pasienter mellom JAVELIN Renal 101 og CheckMate 214, og tydelig forskjell i overlevelse mellom PD-L1+/- og ITT-pasienter i CheckMate 214, gjorde at følgende analyser ble gjort:

- Intermediær og høyrisiko PD-L1+ pasienter
- Matching av CheckMate 214 pseudo-pasientnivådata med JAVELIN Renal 101, slik at andelen PD-L1+ samsvarer

Legemiddelverkets vurdering

Gjeldende LIS-anbefalinger for behandling av metastatisk/avansert RCC i førstelinje skiller ikke på PD-L1 status, men på risikogruppe. Alle legemidlene i anbudet for RCC har godkjent indikasjon og finansiering uavhengig av PD-L1-status. I det følgende blir derfor analysene av intermediær og høyrisiko prognosegrupper vurdert nærmere for endepunktene OS og PFS. Resultater for PD-L1+ omtales summarisk.

Som beskrevet ovenfor, er det en betydelig usikkerhet i evidensgrunnlaget og sammenliknbarheten på grunn av ulikheter i baselinekarakteristika med hensyn på risikogruppe og PD-L1-status. Legemiddelverket mener matching på dette ikke nødvendigvis vil fjerne usikkerheten, fordi matchingen medfører redusert effektiv utvalgsstørrelse og usikre estimater. I tillegg anbefales det, når et sammenknyttet nettverk er mulig å lage, at det skal dokumenteres at andre eventuelle populasjonsjusterte metoder (matching-metoder) gir mindre bias enn standardmetoder (32).

Metoder

Bayesiansk NMA med initialt 50 000 iterasjoner i burn-in (en form for innkjøringsfase hvor enkelte iterasjoner forkastes), tre kjeder og Brooks-Gelman-Rubin test for konvergering ble utført under antagelsen om PH. Burn-in perioden ble utvidet hvis det var tegn til ikke-konvergering. Både fixed og random effektanalyser ble gjort. DIC og residual deviance ble vurdert i tillegg til klinisk plausibilitet for valg av metode. Autokorrelasjonsplott ble brukt for å vurdere om Markov-kjedene var høyt korrelert.

Inkonsistens ble vurdert ved hjelp av node-splitting, men kun for PFS ITT-nettverket, da analysen av risikogruppe intermediær og høy ikke inneholdt en lukket loop. Resultater ble generert fra posterior distribusjon som behandlingseffekt med 95 % kredibilitetsintervall (CrI), presentert i forestplott og tabeller.

Under antagelsen om avvik fra PH ble det gjort ITC med parametrisering av dataene fra hver studie basert på Ouwens et al 2010 (33). Behandlingseffekten kan dermed tillates å være varierende over tid (time-varying effect). ITC estimeres ved å bruke hver studie som kovariat i de parametriske modellene og denne er da en proxy for ulikheter i studiedesign og pasientkarakteristika og ivaretar randomiseringen innen hver studie. Sunitinib-armen fra JAVELIN Renal 101-studien ble brukt som referansebehandling og de andre behandlingseffektene refererer til denne. Weibull, Gompertz, loglogistisk, lognormal, generalisert gamma og generalisert F ble brukt. Merck/Pfizer beskriver at AIC/BIC, visuell vurdering og klinisk plausibilitet ble anvendt for å vurdere kurvetilpasning.

Legemiddelverkets vurdering

Metodene er beskrevet på en oversiktlig måte og følger anerkjente metoder. Gitt mulige avvikt fra PH er det rimelig å benytte metodikk som antar PH og metodikk som tillater avvik fra PH. Legemiddelverket etterspurte smoothed hasardsplott av Kaplan-Meier-dataene fra studien, med plott av hasardfunksjonen med konfidensintervall for alle de parametriske funksjonene inkludert i samme figur, og per behandlingsarm for både OS og PFS. Dette for å kunne vurdere hvilke parametriske kurver som viste best tilpasning basert på hasard.

Resultater OS intermediær og høyrisikogruppe

Resultater fra NMA og modellevaluering er vist i Tabell 40 under. CrI er svært vide, og det er heterogenitet mellom studiene. OS går i favør av ipilimumab/nivolumab og pembrolizumab/aksitinib. Resultatene fra analysen viser at man ikke kan konkludere om signifikant forskjell i OS mellom avelumab/aksitinib og ipilimumab/nivolumab, samt kabozantinib og pembrolizumab/aksitinib.

Tabell 40 Resultater fra NMA for OS for intermediær og høy risikopasienter

Treatment versus sunitinib			Avelumab + axitinib versus treatment		
	FE	RE		FE	RE
Treatment	HR (95% CrI)	HR (95% CrI)	Treatment	HR (95% CrI)	HR (95% CrI)
Avelumab + axitinib	0.78 (0.59, 1.01)	0.78 (0.00, 437.80)	Sunitinib	0.78 (0.59, 1.01)	0.78 (0.00, 437.80)
Nivolumab 3 + ipilimumab 1	0.66 (0.54, 0.80)	0.66 (0.00, 360.25)	Nivolumab 3 + ipilimumab 1	1.17 (0.84, 1.64)	1.17 (0.00, 8757.03)
Cabozantinib	0.80 (0.53, 1.21)	0.80 (0.00, 438.78)	Cabozantinib	0.97 (0.59, 1.59)	0.97 (0.00, 7173.02)
Pembrolizumab + axitinib	0.50 (0.35, 0.71)	0.50 (0.00, 255.21)	Pembrolizumab + axitinib	1.56 (1.00, 2.43)	1.56 (0.00, 11415.08)
Key: CrI, credible interval; FE, fixed effects; HR, hazard ratio; ITC, indirect treatment comparison; OS, overall survival; PH, proportional hazards; RE, random effects.					
Model fit statistic			Fixed-effects model		Random-effects model
Mean residual deviance; $\bar{D}_{res}$			4.01		4.00
Leverage; p_D			4.01		4.00
DIC			8.02		7.99
Between-trials heterogeneity; mean (SD)					2.50 (1.44)
Key: DIC, deviance information criteria; SD, standard deviation.					

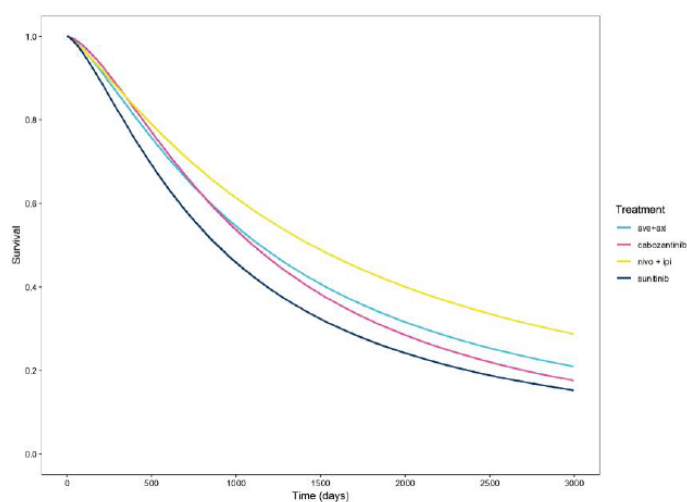
Merck/Pfizer viser resultatene fra ikke-PH-analyser hvor data er parametrisert med lognormal, loglogistisk og generalisert gamma, da disse var best tilpasset i henhold til AIC/BIC og visuell vurdering av KM-data fra JAVELIN Renal 101-studien. Ipilimumab/nivolumab gir høyest OS over tid uavhengig av kurve. Tabell 41 under viser OS-estimer ved ulike tidspunkt for de tre kurvene. Pembrolizumab/axitinib er ikke inkludert i denne analysen grunnet ikke tilgjengelige KM-data for denne subgruppen. Merck/Pfizer beskriver loglogistisk som den best tilpassede kurven, men beskriver at ubalanse i PD-L1-status mellom de inkluderte studiene og ingen tydelig avvik fra PH må tas hensyn til ved vurdering av resultatene. Kurvetilpasning med loglogistisk er vist i Figur 17 under.

Tabell 41 OS estimerer ved 1, 2 og 10 år fra ikke-PH NMA

Treatment	Time*	Estimated survival probability (95% CI)		
		Generalized gamma	Log-normal	Log-logistic
Sunitinib	1 year	0.77 (0.73, 0.81)	0.77 (0.73, 0.81)	0.78 (0.74, 0.81)
	2 years	0.58 (0.51, 0.63)	0.58 (0.52, 0.64)	0.57 (0.51, 0.62)
	10 years	0.11 (0.04, 0.20)	0.15 (0.09, 0.22)	0.12 (0.07, 0.18)
Cabozantinib	1 year	0.85 (0.73, 0.93)	0.85 (0.73, 0.94)	0.85 (0.73, 0.93)
	2 years	0.67 (0.50, 0.79)	0.67 (0.51, 0.80)	0.65 (0.49, 0.80)
	10 years	0.14 (0.02, 0.32)	0.18 (0.05, 0.34)	0.14 (0.04, 0.29)
Nivolumab + ipilimumab	1 year	0.84 (0.78, 0.89)	0.83 (0.78, 0.88)	0.85 (0.79, 0.90)
	2 years	0.70 (0.63, 0.76)	0.70 (0.62, 0.76)	0.70 (0.63, 0.77)
	10 years	0.26 (0.13, 0.39)	0.31 (0.19, 0.40)	0.24 (0.14, 0.35)
Avelumab + axitinib	1 year	0.82 (0.78, 0.85)	0.81 (0.77, 0.84)	0.83 (0.79, 0.86)
	2 years	0.66 (0.59, 0.71)	0.67 (0.61, 0.71)	0.65 (0.58, 0.70)
	10 years	0.20 (0.09, 0.32)	0.26 (0.17, 0.33)	0.17 (0.09, 0.24)

Key: CI, confidence interval.

Notes: * 1-year, 2-year and 10-year survival estimated as 364, 728 and 3,640 days, respectively.



Key: ave, avelumab; axi, axitinib; ipi, ipilimumab; nivo, nivolumab.

Figur 17: OS kurver framskrevet med loglogistisk funksjon

Legemiddelverkets vurdering

Ubalanse i PD-L1-status mellom inkluderte studier er en kilde til bias og gjør resultatene usikre fordi PD-L1-status kan være effektmodifiserende og prognostisk. Analyse per PD-L1-status, som Merck/Pfizer har gjort, viser at for PD-L1+ er kombinasjonen avelumab/aksitinib signifikant dårligere for OS sammenliknet med kombinasjonen ipilimumab/nivolumab i standard analyse under antagelse om PH. For ikke PH-modellene sees tilsvarende, men disse er mer avhengig av den aktuelle parametriske funksjonen.

Basert på tilsendte smoothed hazards plot, er Legemiddelverket enig i at loglogistisk kan være en godt tilpasset kurve for OS, men mener Weibull også kan ha passende hasardform, selv om denne har svakere tilpasning basert på AIC/BIC.

Legemiddelverket mener resultatene tyder på at kombinasjonen avelumab/aksitinib gir dårligere OS enn både kombinasjonen pembrolizumab/aksitinib og kombinasjonen ipilimumab/nivolumab, men ikke dårligere OS enn kabozantinib. Crl er svært vide og resultatene er usikre. Effekten på OS er mer uttalt for PD-L1+ sammenliknet med kombinasjonen ipilimumab/nivolumab.

Resultater PFS intermediær og høy risikogruppe

Resultater fra NMA og modellevaluering er vist i Tabell 42 under. Crl er svært vide, og det er heterogenitet mellom studiene. Resultatene fra analysen viser at kombinasjonen avelumab/aksitinib har sammenliknbar effekt på PFS som ipilimumab/nivolumab, pembrolizumab/aksitinib og kabozantinib. Resultatene er ikke statistisk signifikante.

Tabell 42 Resultater fra NMA for PFS for intermediær og høy risikopasienter

Treatment versus sunitinib			Avelumab + axitinib versus treatment		
	FE	RE		FE	RE
Treatment	HR (95% CrI)	HR (95% CrI)	Treatment	HR (95% CrI)	HR (95% CrI)
Avelumab + axitinib	0.71 (0.58, 0.86)	0.71 (0.00, 372.55)	Sunitinib	0.71 (0.58, 0.86)	0.71 (0.00, 372.55)
Nivolumab 3 + ipilimumab 1	0.77 (0.65, 0.91)	0.77 (0.00, 409.36)	Nivolumab 3 + ipilimumab 1	0.92 (0.71, 1.19)	0.92 (0.00, 5,982.32)
Cabozantinib	0.48 (0.31, 0.74)	0.48 (0.00, 247.98)	Cabozantinib	1.47 (0.92, 2.38)	1.47 (0.00, 9,908.85)
Pembrolizumab + axitinib	0.67 (0.53, 0.85)	0.67 (0.00, 363.57)	Pembrolizumab + axitinib	1.05 (0.78, 1.42)	1.05 (0.00, 7728.46)

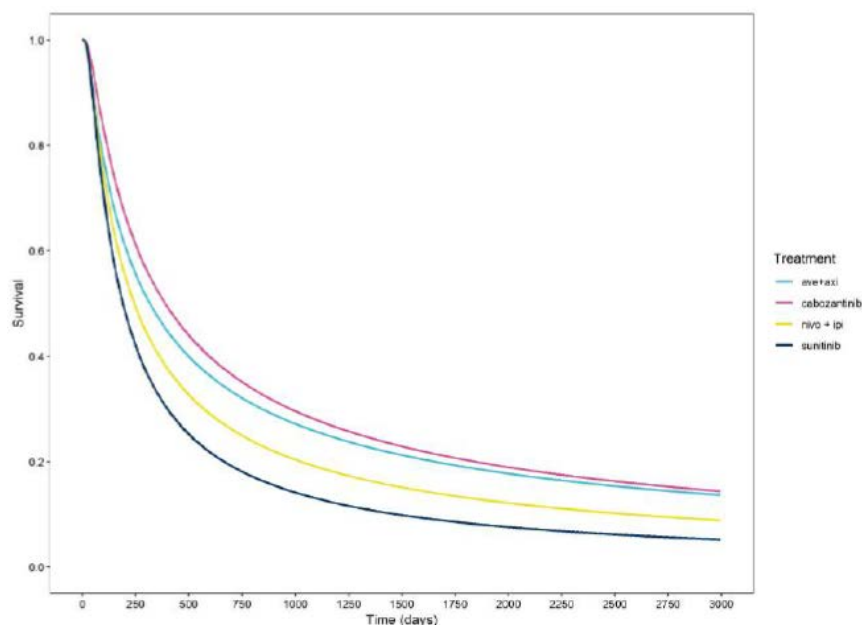
Model fit statistic	Fixed-effects model	Random-effects model
Mean residual deviance; $\bar{D}_{res}$	3.99	3.99
Leverage; p_D	3.99	3.99
DIC	7.99	7.97
Between-trials heterogeneity; mean (SD)		2.50 (1.44)

Key: DIC, deviance information criteria; SD, standard deviation.

Merck/Pfizer viser resultatene fra ikke-PH-analyser hvor data er parametrisert med generalisert F og generalisert gamma, da disse var best tilpasset i henhold til AIC/BIC og visuell vurdering av KM-data fra JAVELIN Renal 101-studien. Kombinasjonen ipilimumab/nivolumab gir høyest OS over tid uavhengig av kurve. Tabellen under viser PFS-estimer ved ulike tidspunkt for de to kurvene. Kombinasjonen pembrolizumab/aksitinib er ikke inkludert i denne analysen grunnet ikke tilgjengelige KM-data. Merck/Pfizer beskriver generalisert gamma som den best tilpassede kurven, og kurvetilpasning med denne er vist i Figur 18 under.

Tabell 43: OFS estimer ved 1, 2 og 10 år fra ikke-PH NMA

Treatment	Time*	Estimated survival probability (95% CI)	
		Generalized F	Generalized gamma
Sunitinib	1 year	0.32 (0.28, 0.37)	0.32 (0.27, 0.37)
	2 years	0.20 (0.16, 0.25)	0.19 (0.14, 0.23)
	10 years	0.07 (0.04, 0.10)	0.04 (0.03, 0.07)
Cabozantinib	1 year	0.51 (0.37, 0.60)	0.52 (0.39, 0.62)
	2 years	0.36 (0.23, 0.48)	0.36 (0.22, 0.47)
	10 years	0.15 (0.07, 0.27)	0.13 (0.05, 0.23)
Nivolumab + ipilimumab	1 year	0.39 (0.32, 0.46)	0.40 (0.32, 0.48)
	2 years	0.27 (0.20, 0.34)	0.25 (0.18, 0.33)
	10 years	0.11 (0.06, 0.17)	0.08 (0.04, 0.13)
Avelumab + axitinib	1 year	0.46 (0.41, 0.51)	0.47 (0.42, 0.52)
	2 years	0.33 (0.28, 0.38)	0.33 (0.27, 0.38)
	10 years	0.15 (0.10, 0.20)	0.12 (0.08, 0.17)
Key: CI, confidence interval. Notes: * 1-year, 2-year and 10-year survival estimated as 364, 728 and 3,640 days, respectively.			



Key: ave, avelumab; axi, axitinib; ipi, ipilimumab; nivo, nivolumab.

Figur 18: PFS kurver framskrevet med generalisert gamma funksjon

Legemiddelverkets vurdering

Analyse per PD-L1-status som Merck/Pfizer har gjort, viser at for PD-L1+ er kombinasjonen avelumab/aksitinib numerisk dårligere for PFS sammenliknet med kombinasjonen ipilimumab/nivolumab i standard analyse under antagelse om PH.

Basert på tilsendte smoothed hazards plot er Legemiddelverket enig i at generalisert gamma kan være en godt tilpasset kurve.

Legemiddelverket mener resultatene tyder på at kombinasjonen avelumab/aksitinib gir sammenliknbar PFS med kombinasjonen pembrolizumab/aksitinib, kombinasjonen ipilimumab/nivolumab og kabozantinib. Crl er svært vide og resultatene er usikre. For PD-L1+ er PFS-effekten mer i favør av kombinasjonen ipilimumab/nivolumab.

Indirekte sammenlikning basert på MAIC

Merck/Pfizer har levert en analyse hvor det også er gjort indirekte sammenlikninger basert på MAIC mot både kombinasjonen pembrolizumab/aksitinib og kombinasjonen ipilimumab/nivolumab. Analysene omtales kortfattet nedenfor. Det ble matchet på flere variabler i ulike analyser som vist under. Metodene er fylldig beskrevet i innsendt dokumentasjon.

I full MAIC for sammenlikningen mot kombinasjonen pembrolizumab/aksitinib, ble det matchet for seks variabler: IMDC-risikogruppe, geografisk region, ECOG/Karnofsky-status, sarcomatoide trekk, tidligere stråleterapi og kjønn. Resultatene vises i Tabell 44 under.

Tabell 44 Indirekte sammenlikning MAIC pembrolizumab/aksitinib vs. avelumab/aksitinib

Comparison	Sample Size	Progression-Free Survival HR (95% CI)	Overall survival HR (95% CI)
KEYNOTE trial (Pembro vs Sunitinib)	N=861	0.69 (0.57 to 0.84)	0.53 (0.38 to 0.74)
Unweighted JAVELIN dataset (Avelumab vs Sunitinib)	N=886	0.69 (0.56 to 0.84)	0.78 (0.55 to 1.08)
Unweighted Anchored ITC (Pembro vs Avelumab)	N=861 vs N=886	1.00 (0.76 to 1.32)	0.68 (0.43 to 1.10)
Full MAIC: Weighted JAVELIN dataset (Avelumab vs Sunitinib)	N=879 ESS=641	0.69 (0.55 to 0.87)	0.74 (0.50 to 1.10)
Full MAIC: Weighted Anchored ITC (Pembro vs Avelumab)	N=861 vs N=879	1.00 (0.74 to 1.35)	0.72 (0.43 to 1.21)
Parsimonious MAIC: Weighted JAVELIN dataset (Avelumab vs Sunitinib)	N=886 ESS=885	0.69 (0.57 to 0.84)	0.77 (0.55 to 1.07)
Parsimonious MAIC: Weighted Anchored ITC (Pembro vs Avelumab)	N=861 vs N=886	0.99 (0.76, 1.31)	0.69 (0.43, 1.10)

I full MAIC for sammenlikningen mot kombinasjonen ipilimumab/nivolumab, ble det matchet for to variabler: geografisk region og PD-L1-status. Resultatene vises i Tabell 45 under.

Tabell 45 Indirekte sammenlikning MAIC ipilimumab/nivolumab vs. avelumab/aksitinib

Comparison	Sample Size	Progression-Free Survival HR (95% CI)	Overall survival HR (95% CI)
CheckMate trial (Nivo vs Sunitinib)	847	0.82 (0.64 to 1.05)	0.63 (0.44 to 0.89)
Unweighted JAVELIN dataset (Avelumab vs Sunitinib)	690	0.71 (0.57 to 0.89)	0.75 (0.53 to 1.06)
Unweighted Anchored ITC (Nivo vs Avelumab)	-	1.15 (0.86 to 1.53)	0.84 (0.56 to 1.27)
MAIC: Weighted JAVELIN dataset (Avelumab vs Sunitinib)	635 / ESS=331.2	0.85 (0.62 to 1.15)	0.75 (0.46 to 1.22)
MAIC: Weighted Anchored ITC (Nivo vs Avelumab)	-	0.97 (0.68 to 1.39)	0.84 (0.49 to 1.43)

Analysene basert på MAIC viser at punktestimatene i analysene er i favør av pembrolizumab/aksitinib og ipilimumab/nivolumab, men det er ikke evidens for at PFS og OS er signifikant forskjellige fra avelumab/aksitinib.

Legemiddelverkets vurdering

MAIC-analysene er grundig beskrevet i den innsendte dokumentasjonen og transparente.

Populasjonsjusterte (matching-baserte) analyser gir ikke nødvendigvis sikrere estimerer enn standard metoder for indirekte sammenlikninger. Evidens for at matching-baserte metoder gir mindre bias enn en standard metodikk for indirekte sammenlikning bør dokumenteres når det er mulig å generere et sammenknyttet nettverk, som det gjør i dette tilfellet.

Oppsummering

Flere justerte indirekte sammenlikninger er gjort med tre ulike metoder. Resultatene viser overveidende det samme, at kombinasjonen ipilimumab/nivolumab og kombinasjonen pembrolizumab/aksitinib viser bedre OS enn kombinasjonen avelumab/aksitinib. For PFS viser resultatene mer sammenliknbarhet. Det er ulikheter i baseline pasientkarakteristika som gir usikkerheter i resultatene. Vide spredingsmål rundt punktestimatene bidrar til usikkerheten.

Legemiddelverket mener det ikke er evidens fra de indirekte sammenlikningene for at kombinasjonen avelumab/aksitinib har mereffekt på hverken OS eller PFS sammenliknet med de undersøkte komparatorene for prognosegruppen intermediær og høyrisiko.

Innspill fra kliniske eksperter vil være viktig for å vurdere om resultatene tyder på at de estimerte effektene, som går i favør av kombinasjonen ipilimumab/nivolumab og kombinasjonen pembrolizumab/aksitinib, er av klinisk relevans ved bruk i norsk klinisk praksis, og om dette er noe som eventuelt må tas hensyn til ved anbefalinger for denne pasientgruppen.

APPENDIKS 2: INNLEVERT SCENARIOANALYSE AV KOSTNADSEFFEKTIVITET MOT IPILIMUMAB/NIVOLUMAB, OG EKSEMPELUTREGNING AV ULIKE SCENARIER

Innlevert scenarioanalyse fra Merck/Pfizer knyttet til kostnadseffektivitet av avelumab/aksitinib mot ipilimumab/nivolumab

Merck/Pfizer har, i tillegg til sin hovedanalyse mot sunitinib for hele pasientpopulasjonen med aRCC (alle prognosegrupper), også levert en kostnad-per-QALY-analyse av avelumab/aksitinib sammenlignet mot ipilimumab/nivolumab for pasientgruppen med intermediaær og dårlig prognose. Da det ikke er gjennomført noen direkte sammenlignende klinisk studie mellom avelumab/aksitinib og ipilimumab/nivolumab, er effektsammenlikningen hentet fra den indirekte sammenlikningen (ITC), som er beskrevet i Appendiks 1. Denne analysen viser følgende resultater:

Tabell 46: Kostnad-per-QALY-analyse av avelumab/aksitinib sammenlignet mot ipilimumab/nivolumab for pasientgruppen med intermediaær og dårlig prognose (Merck/Pfizers scenarioanalyse)

	Avelumab/ aksitinib	Nivolumab/ ipilimumab	Differanse
Totale kostnader (NOK)	1 954 348	1 762 044	192 340
Totale QALYs	2,32	3,01	-0,69
Totale leveår	3,28	4,30	-1,02
Merkostnad (NOK) per vunnet QALY			«Dominated»
Merkostnad (NOK) per vunnet leveår			«Dominated»

I Merck/Pfizers analyse av sammenlikningen av effekt og kostnader mellom avelumab/aksitinib og ipilimumab/nivolumab, presenteres det både høyere kostnader og dårligere effekt av avelumab/aksitinib sammenliknet med ipilimumab/nivolumab.

Merck/Pfizer viser videre til usikkerhetsgrunnlaget når det gjelder den indirekte sammenlikningen og ulike pasientpopulasjoner med stor grad av heterogenitet mellom studiene. Evidens fra de indirekte sammenlikningene viser ikke at kombinasjonen avelumab/aksitinib har mereffekt på hverken OS eller PFS sammenliknet med de undersøkte komparatorene, for prognosegruppen intermediaær og høyrisiko aRCC. De gjennomførte kliniske studiene for alle kombinasjonsterapiene gjengitt i Appendiks 1 er basert på ulik pasientpopulasjon og er også indisert til ulike pasientpopulasjoner innenfor samlebetegnelsen aRCC, i henhold til sine respektive preparatomtaler.

Legemiddelverket har på bakgrunn av ovennevnte resultat fra Merck/Pfizers analyse ikke ettergått denne analysen eller gjennomført noen inngående kostnad-per-QALY-analyse for denne sammenlikningen.

Innspill fra kliniske eksperter vil være viktig for å vurdere om resultatene tyder på at de estimerte effektene som går i favør av kombinasjonen ipilimumab/nivolumab, samt kombinasjonen pembrolizumab/aksitinib, er av klinisk relevans ved bruk i norsk klinisk praksis, og om dette er noe som eventuelt må tas hensyn til ved anbefalinger for bruk av avelumab/aksitinib for denne pasientgruppen.

Eksempelutregning av Legemiddelverkets scenarioanalyser

Legemiddelverket har valgt å sette ToT for aksitinib likt som PFS-kurven, for å forhindre en eventuell dobbelttelling i modellverket mellom aksitinib og den påfølgende behandlingen. For å belyse et scenario hvor dette ToT benyttes, beregnes forskjellen mellom Legemiddelverkets hovedanalyse (som allerede er vektet mellom de to plausible kurvene for OS for sunitinib) mot opp mot et alternativt scenario X1 og X2. Eksempelet under er basert på maks AUP ekskl. mva.:

Scenario X1 (ToT benyttet for aksitinib - *loglogistisk framskrivning av OS for sunitinib (scenario A)*):

	Avelumab/Aksitinib	Sunitinib	Differanse
Kostnader	2 703 453	1 289 650	1 413 803
QALY	3,60632	3,066	0,54032
			2 616 603

Scenario X2 (ToT benyttet for aksitinib - *Weibull framskrivning av OS for sunitinib (scenario B)*):

	Avelumab/Aksitinib	Sunitinib	Differanse
Kostnader	2 703 453	1 232 581	1 470 872
QALY	3,60632	2,2401	1,36622
			1 076 599

Vektet IKER mellom scenario X1 og X2:

	Avelumab/Aksitinib	Sunitinib	Differanse
Kostnader	2 703 453	1 261 115	1 442 337
QALY	3,60632	2,65305	0,95327
			1 513 041

Forskjell i IKER mellom Legemiddelverkets vektete hovedanalyse og den «vektede» scenarioanalysen:

NOK 1 513 041 (vektet IKER mellom scenario X1 og X2) – NOK 1 289 675 (Legemiddelverkets hovedanalyse) = **en økning i IKER på NOK 223 633**

APPENDIKS 3: ALVORLIGHETSBEREGNINGER

Legemiddelverket benytter en kvantitativ metode for å gradere alvorlighetsgrad beregnet ut fra dagens behandling med sunitinib/pazopanib.

Legemiddelverkets beregninger tar utgangspunkt i absolutt prognosetap (APT). APT er det gjennomsnittlige helsetapet målt i udiskonterte kvalitetsjusterte leveår (QALYs) som følge av sykdommen/tilstanden uten den nye behandlingen.

Beregningen av absolutt prognosetap skjer i trinn:

- 1) Først defineres gjennomsnittsalder ved behandlingsstart i den aktuelle norske pasientgruppen som er under vurdering for det nye behandlingstilbudet. Vi benevner alderen $A = 65$ år. Kilder for alder er basert på informasjon fra norske klinikere og tidligere metodevurderinger for samme sykdomsgruppe (aRCC). Gjennomsnittsalder i JAVELIN Renal 101-studien er 61 år. Legemiddelverket velger å bruke 65 år tilsvarende norske tall og tidligere metodevurderinger.
- 2) Gjennomsnittlig antall forventede gjenværende QALYs (udiskonterte) beregnes for den generelle befolkningen med samme alder som pasientgruppens gjennomsnittsalder. Vi benevner dette $QALY_{SA}$. Vi har brukt dødelighetsdata for den norske befolkningen fra Statistisk sentralbyrå (2019) i beregning av forventet gjenværende levetid for ulike aldre². Dette er kombinert med aldersspesifikke livskvalitetsdata for en gjennomsnittsbefolkning, for beregning av kvalitetsjustert gjenværende levetid for ulike aldre. I påvente av gode norske data har vi brukt svenske aldersspesifikke livskvalitetsdata for en gjennomsnittsbefolkning, med britiske befolkningsbaserte EQ-5D-verdsettingstariffer, basert på Stavem et al (2018)³. Tabell A3 under viser forventede gjenværende kvalitetsjusterte leveår fordelt etter alder hos gjennomsnittsbefolkningen og er basert på kildene nevnt over. I dette tilfelle vil det ved 65 års alder være gjennomsnittlig forventet 16,3 kvalitetsjusterte gjenværende leveår.
- 3) Gjennomsnittlig prognose for den aktuelle norske pasientgruppen beregnes. Prognosen er forventet gjenværende QALYs (udiskonterte) for pasientgruppen med dagens standard-behandling. Vi benevner dette P_A . Prognosen er basert på simulering av behandling med komparator i den helseøkonomiske modellen i denne metodevurderingen. Da denne metodevurderingen har en vektet hovedanalyse oppgis prognosen som et intervall mellom de to scenariene (A og B i Kap. 4.2.2) som til sammen utgjør Legemiddelverkets hovedanalyse.
- 4) Det absolutte prognosetapet (APT) er forskjellen mellom forventet antall gjenværende QALYs for den generelle befolkningen med samme alder (punkt 2) og forventet antall gjenværende QALYs for pasientgruppen med dagens standardbehandling (punkt 3).
- 5) $APT = QALY_{SA} - P_A$

² SSB. Dødelighetstabeller, 2019 [Available from: <https://www.ssb.no/befolkning/statistikker/dode>.

³ Stavem K, Augestad LA, Kristiansen IS, Rand K. General population norms for the EQ-5D-3 L in Norway: comparison of postal and web surveys. Health and quality of life outcomes. 2018;16(1):204.

Tabell 47: Beregnet alvorlighetsgrad

Alder	A	65
Forventede gjenværende QALYs for gjennomsnittspopulasjon uten sykdommen (udiskontert)	QALY _{SA}	16,3
Forventet gjenværende QALYs med sykdom uten den nye behandlingen (udiskontert) (prognose)	P _A	2,44-3,72
Antall mistede QALYs som følge av sykdom (absolutt prognosetap)	APT	12,6-13,7

Legemiddelverket har beregnet alvorlighet i henhold til egne retningslinjer og punkt 1-5 ovenfor. Beregning av alvorlighetsgrad ut i fra dagens behandling av aRCC tilsier et absolutt prognosetap på 12-14 QALY.

Forventede gjenværende QALYs i den generelle befolkningen

Tabellen under viser hhv. forventede gjenværende QALYs og (helserelaterte) livskvalitetsvekter fordelt på alder for den generelle befolkningen. Forventede gjenværende QALYs er basert på dødelighetsdata for norsk befolkning fra Statistisk sentralbyrå⁴ og de aldersspesifikke livskvalitetsvektene i høyre kolonne.

Legemiddelverket har oppdatert livskvalitetsvektene⁵ for den generelle befolkningen med de nylig publiserte normtallene til Stavem et al⁶. Befolkningsutvalget er representativt for hele Norge, og data er av nyere dato enn de tidligere brukte normtallene fra Sverige⁷, men antallet respondenter er lavere. De nye livskvalitetsvektene er som tidligere verdsatt med befolkningsbaserte EQ-5D-tariffer (UK)⁸.

De norske normtallene dekker aldersgruppen fra 19 til 97. Livskvalitetsvektene (verdier i parentes) for aldersgruppene 19-50 år har vi hentet direkte fra Stavem et al (34), delt inn i aldersgruppene 19-30

⁴ SSB. Dødelighetstabeller [Available from: <https://www.ssb.no/befolkning/statistikker/dode>.

⁵ Vi har fulgt samme strategi for beregninger og ekstrapoleringer av de norske normtallene som for de tidligere brukte svenske normtallene.

⁶ Stavem K, Augestad LA, Kristiansen IS, Rand K. General population norms for the EQ-5D-3 L in Norway: comparison of postal and web surveys. Health and quality of life outcomes. 2018;16(1):204.

⁷ Burstrom K, Johannesson M, Diderichsen F. Swedish population health-related quality of life results using the EQ-5D. Quality of life research : an international journal of quality of life aspects of treatment, care and rehabilitation. 2001;10(7):621-35.

Sun S, Irestig R, Burstrom B, Beijer U, Burstrom K. Health-related quality of life (EQ-5D) among homeless persons compared to a general population sample in Stockholm County, 2006. Scand J Public Health. 2012;40(2):115-25.

⁸ Dolan P. Modeling valuations for EuroQol health states. Medical care. 1997;35(11):1095-108.

(0,906), 31-40 (0,870), og 41-50 (0,846). Aldersgruppene 51-70⁹ (0,811) og 71-80 (0,808) er beregnet med vektet snitt¹⁰ av rådata fra Stavem et al¹¹. For aldersgruppen over 80 år bruker vi rådata fra Stavem et al, som gir en vekt på 0,730. Et brattere fall i livskvalitet etter fylte 80 år sammenlignet med fall i livskvalitet mellom 50 og 80 år har støtte i funnene i Tromsøundersøkelsen (T7, upublisert) og i helserelaterte livskvalitetsstudier fra Europa¹². Legemiddelverket antar som tidligere en noe høyere livskvalitet i aldersgruppen 0 til 19 år og bruker samme påslaget (0,02) for å beregne denne (0,926).

⁹ I Stavem *et al* er livskvalitetsvektene i aldersgruppa 51-60 lavere enn for gruppa 61-70. Tilsvarende svingninger er ikke sett i andre studier, og Legemiddelverket har jevnet ut livskvalitetsvektene ved å lage et vektet snitt for hele gruppa.

¹⁰ I rådata er livskvalitetsvektene beregnet i 5-årsintervall; snittet er vektet etter andelen respondenter i hver aldersgruppe.

¹¹ Stavem- personlig kommunikasjon

¹² Janssen MF, Szende A, Cabases J, Ramos-Goni JM, Vilagut G, König HH. Population norms for the EQ-5D-3L: a cross-country analysis of population surveys for 20 countries. The European journal of health economics: HEPAC : health economics in prevention and care. 2019;20(2):205-16.

König HH, Heider D, Lehnert T, Riedel-Heller SG, Angermeyer MC, Matschinger H, et al. Health status of the advanced elderly in six European countries: results from a representative survey using EQ-5D and SF-12. Health and quality of life outcomes. 2010;8:143.

Mangen MJ, Bolkenbaas M, Huijts SM, van Werkhoven CH, Bonten MJ, de Wit GA. Quality of life in community-dwelling Dutch elderly measured by EQ-5D-3L. Health and quality of life outcomes. 2017;15(1):3.

Tabell A3: Forventede gjenværende QALYs og livskvalitetsvekter i den generelle befolkning

Alder	Forventede gjenværende QALYs	Livskvalitets- vekter	Alder	Forventede gjenværende QALYs	Livskvalitets- vekter	Alder	Forventede gjenværende QALYs	Livskvalitets- vekter
0	70,9	0,926	36	38,8	0,870	72	11,6	0,808
1	70,2	0,926	37	37,9	0,870	73	11,0	0,808
2	69,2	0,926	38	37,1	0,870	74	10,4	0,808
3	68,3	0,926	39	36,2	0,870	75	9,8	0,808
4	67,4	0,926	40	35,4	0,870	76	9,2	0,808
5	66,5	0,926	41	34,6	0,846	77	8,7	0,808
6	65,6	0,926	42	33,7	0,846	78	8,1	0,808
7	64,6	0,926	43	32,9	0,846	79	7,5	0,808
8	63,7	0,926	44	32,1	0,846	80	7,0	0,808
9	62,8	0,926	45	31,3	0,846	81	6,5	0,730
10	61,9	0,926	46	30,5	0,846	82	6,0	0,730
11	61,0	0,926	47	29,7	0,846	83	5,6	0,730
12	60,0	0,926	48	28,9	0,846	84	5,2	0,730
13	59,1	0,926	49	28,1	0,846	85	4,9	0,730
14	58,2	0,926	50	27,3	0,846	86	4,5	0,730
15	57,3	0,926	51	26,5	0,811	87	4,1	0,730
16	56,4	0,926	52	25,7	0,811	88	3,8	0,730
17	55,4	0,926	53	25,0	0,811	89	3,5	0,730
18	54,5	0,926	54	24,2	0,811	90	3,2	0,730
19	53,6	0,906	55	23,5	0,811	91	3,0	0,730
20	52,7	0,906	56	22,7	0,811	92	2,8	0,730
21	51,9	0,906	57	22,0	0,811	93	2,6	0,730
22	51,0	0,906	58	21,2	0,811	94	2,4	0,730
23	50,1	0,906	59	20,5	0,811	95	2,2	0,730
24	49,2	0,906	60	19,8	0,811	96	2,0	0,730
25	48,3	0,906	61	19,1	0,811	97	1,8	0,730
26	47,4	0,906	62	18,3	0,811	98	1,8	0,730
27	46,6	0,906	63	17,7	0,811	99	1,6	0,730
28	45,7	0,906	64	17,0	0,811	100	1,5	0,730
29	44,8	0,906	65	16,3	0,811	101	1,5	0,730
30	43,9	0,906	66	15,6	0,811	102	1,4	0,730
31	43,0	0,870	67	14,9	0,811	103	1,3	0,730
32	42,2	0,870	68	14,2	0,811	104	1,0	0,730
33	41,3	0,870	69	13,6	0,811	105	0,8	0,730
34	40,5	0,870	70	12,9	0,811			
35	39,6	0,870	71	12,3	0,808			

APPENDIKS 4: BUDSJETTBEREGNINGER

A.1 Budsjettkonsekvenser

Budsjettkonsekvensene deles i tre:

- Legemiddelkostnader for spesialisthelsetjenesten
- Andre relaterte kostnader for spesialisthelsetjenesten
- Andre relaterte kostnader i helse- og omsorgstjenesten

Legemiddelverket velger å kun beregne legemiddelkostnadene for spesialisthelsetjenesten i denne omgang. Dette er fordi vi mener at beregning av budsjettkonsekvensene av virkningen utover legemiddelkostnader ikke vil være av stor budsjettmessig betydning. I det øverste punktet listet over, tilfaller det kun de direkte legemiddelkostnadene for intervensjon og komparator i analysen. I punkt to listet over, er administrasjonskostnader og ressursutnyttelse av liten betydning. Det kan derimot noteres at administrasjonskostnadene forbundet med intervensjonen er høyere enn for komparatorarmen, men Legemiddelverket mener likevel at kostnadene er små sammenlignet med legemiddelkostnadene som undersøkes.

A.1.2 Estimat av antall pasienter som er aktuelle for behandling

I innlevert dokumentasjon anslås det i budsjettberegningene at det vil være ca. 290 pasienter årlig som vil få behandling for avansert eller metastatisk nyrecellekarsinom (aRCC). Dette antallet er hentet fra Kreftregisteret, samt en antagelse om at 30 % av det totale antallet på 897 er i avansert/metastatisk sykdomsfase. Det er antatt at 70 % av pasientene i denne gruppen er i intermediær/dårlig prognosegruppe, og de resterende 30 % er i god prognosegruppe. Den årlige økningen i insidens er antatt å være 2 %. Merck/Pfizer har levert budsjettanalysene i to scenarier, ett der intervensjonen blir besluttet innført, og ett der intervensjonen ikke blir besluttet innført. I begge scenariene er det antatt at det er en 50 % markedsandel for både intervensjonen og komparatorer, som tilsvarer 145 pasienter. Dette begrunnes med at det eksisterer flere tilgjengelige terapier på sykdomsområdet allerede.

Tallet på den estimerte aktuelle pasientpopulasjonen er hentet fra norske tilgjengelige data og er benyttet i metodevurderinger for tilsvarende sykdomsområde tidligere (6). En årlig økning i insidens på 2 % virker også fornuftig gitt tilgjengelige data. Legemiddelverket godtar til dels det overnevnte pasientantallet på 290, men vil påpeke at det er gitt tilbakemeldinger fra kliniske eksperter på et totalt pasientantall i gruppen på mellom 290 og 340 pasienter årlig. Det totale antall pasienter, samt fordelingen mellom prognosegruppene er vist i Tabell 1 under.

Tabell 1: Totalt antall pasienter med aRCC, fordelt på prognosegrupper.

	År 1	År 2	År 3	År 4	År 5
Totalt antall pasienter med aRCC	290	296	302	308	314
Antall god prognosegruppe	87	89	91	92	94
Antall intermediær/dårlig prognosegruppe	203	207	211	215	220

Etter at dokumentasjonen fra Merck/Pfizer ble innlevert, har en ny kombinasjonsbehandling (Yervoy/Opdivo) blitt tatt i bruk i norsk klinisk praksis (kun for intermediær/dårlig prognosegruppe). Det er

krevende å anslå markedsandeler for et terapiområdet i stadig endring. Tilbakemeldinger fra klinikere er at svært få (tilnærmet ingen) pasienter vil få behandling med tyrosinkinasehemmere i norsk klinisk praksis dersom Bavencio/Inlyta blir tatt i bruk. Dette gjelder spesielt for god prognosegruppe, som faller utenfor godkjent indikasjon for Yervoy/Opdivo.

I tillegg gis det tilbakemeldinger om at bruken av den relativt nylig innførte kombinasjonsbehandlingen Yervoy/Opdivo vil gå betraktelig ned dersom Bavencio/Inlyta blir besluttet innført. Yervoy/Opdivo har kun indikasjon for intermediær/dårlig prognosegruppe, som representerer ca. 70 % (ca. 200 pasienter) av den totale pasientpopulasjonen. I metodevurderingen av Yervoy/Opdivo ble det anslått at mellom 80-129 pasienter vil kunne være aktuelle for den behandlingen.

I henhold til EAU-retningslinjene vil pasienter som ikke tolererer eller av ulike grunner ikke kan motta immunterapibehandling, motta tyrosinkinasehemmere. Basert på dette settes markedsandelen for tyrosinkinasehemmere ned til 10 % dersom Bavencio/Inlyta blir tatt i bruk i norsk klinisk praksis.

A.1.3 Estimat av legemiddelkostnad per pasient

Legemiddelverket har hentet utgifter per pasient per år for de første fem årene fra den helseøkonomiske modellen som representerer Legemiddelverkets hovedanalyse. Legemiddelverket har også gjort en enkel sammenligning av kostnad per pasient for pasienter i intermediær/dårlig prognosegruppe som mottar Yervoy/Opdivo, på bakgrunn av tilbakemeldinger fra kliniske eksperter.

Tabell 2: Legemiddelutgifter per pasient per år for de fem første årene, skilt på tilgjengelige behandlingsalternativer. Kostnadene for Bavencio/Inlyta og Votrient er hentet fra den helseøkonomiske analysen og kostnadene for Yervoy/Opdivo er hentet fra den tidligere gjennomførte metodevurderingen for aRCC (6). Prisene er basert på maks AUP inkl. mva.

	År 1	År 2	År 3	År 4	År 5
Bavencio/Inlyta (avelumab/aksitinib)	931 649	513 467	103 879	71 156	66 739
Yervoy/Opdivo (ipilimumab/nivolumab)	1 032 669	617 257	0	0	0
Votrient (pazopanib)	197 240	67 020	44 249	29 736	21 904

Tabell 3: Legemiddelutgifter per pasient per år for de fem første årene, skilt på tilgjengelige behandlingsalternativer. Kostnadene for Bavencio/Inlyta og Votrient er hentet den helseøkonomiske analysen og kostnadene for Yervoy/Opdivo er hentet fra den tidligere gjennomførte metodevurderingen for aRCC (6). Prisene er basert på LIS-AUP inkl. mva.

	År 1	År 2	År 3	År 4	År 5
Bavencio/Inlyta (avelumab/aksitinib)	██████	██████	██████	██████	██████
Yervoy/Opdivo (ipilimumab/nivolumab)	██████	██████	█	█	█
Votrient (pazopanib)	██████	██████	██████	██████	██████

A.2 Budsjettkonsekvenser legemiddelkostnader for spesialisthelsetjenesten

Budsjettkonsekvensene er basert på udiskonterte kostnader og inklusjon av merverdiavgift. Videre i budsjettanalysen har Legemiddelverket valgt å presentere disse i to ulike deler, første del med pasientantallet kun fordelt på antatt markedsfordeling mellom Bavencio/Inlyta og Votrient for pasientgruppen med god prognose (Tabell 4, 5, 6 og 7). I denne analysen er kostnader per pasient hentet fra den innsendte helseøkonomiske modellen og er basert på Legemiddelverkets hovedanalyse der maks AUP inkl. mva. ligger til grunn for legemiddelprisene. I henhold til EAU-retningslinjene vil pasienter som ikke tolererer eller av ulike grunner ikke kan motta immunterapibehandling motta tyrosinkinasehemmere. Basert på dette settes markedsandelen for tyrosinkinasehemmere ned til 10 % dersom Bavencio/Inlyta blir tatt i bruk i norsk klinisk praksis. Antall pasienter er hentet fra Tabell 1 for god prognosegruppe. Det er deretter gjort en enkel sammenligning av budsjettkonsekvenser for pasienter i intermediær/dårlig prognosegruppe, på bakgrunn av tilbakemeldinger fra kliniske eksperter.

God prognosegruppe

Tabell 4: Legemiddelutgifter (NOK) per år – dersom Bavencio/Inlyta blir tatt i bruk – God prognosegruppe

	År 1	År 2	År 3	År 4	År 5
Bavencio/Inlyta (avelumab/aksitinib), legemiddelutgift for kohorten som starter behandlingen i år 1	72 948 105	40 204 457	8 133 741	5 571 487	5 225 644
Bavencio/Inlyta (avelumab/aksitinib), legemiddelutgift for kohorten som starter behandlingen i år 2		74 625 073	41 128 697	8 320 724	5 699 568
Bavencio/Inlyta (avelumab/aksitinib), legemiddelutgift for kohorten som starter behandlingen i år 3			76 302 041	42 052 938	8 507 706
Bavencio/Inlyta (avelumab/aksitinib), legemiddelutgift for kohorten som starter behandlingen i år 4				77 140 525	42 515 058
Bavencio/Inlyta (avelumab/aksitinib), legemiddelutgift for kohorten som starter behandlingen i år 5					78 817 492
Votrient (pazopanib), legemiddelutgift for kohorten som starter behandlingen i år 1	1 715 992	583 075	384 964	258 705	190 564

Votrient (pazopanib), legemiddelutgift for kohorten som starter behandlingen i år 2		1 755 440	596 479	393 813	264 653
Votrient (pazopanib), legemiddelutgift for kohorten som starter behandlingen i år 3			1 794 888	609 883	402 663
Votrient (pazopanib), legemiddelutgift for kohorten som starter behandlingen i år 4				1 814 613	616 585
Votrient (pazopanib), legemiddelutgift for kohorten som starter behandlingen i år 5					1 854 061

Tabell 5: Legemiddelutgifter (NOK) per år – dersom Bavencio/Inlyta IKKE blir tatt i bruk – God prognosegruppe

	År 1	År 2	År 3	År 4	År 5
Bavencio/Inlyta (avelumab/aksitinib), legemiddelutgift for kohorten som starter behandlingen i år 1	0	0	0	0	0
Bavencio/Inlyta (avelumab/aksitinib), legemiddelutgift for kohorten som starter behandlingen i år 2		0	0	0	0
Bavencio/Inlyta (avelumab/aksitinib), legemiddelutgift for kohorten som starter behandlingen i år 3			0	0	0
Bavencio/Inlyta (avelumab/aksitinib), legemiddelutgift for kohorten som starter behandlingen i år 4				0	0
Bavencio/Inlyta (avelumab/aksitinib), legemiddelutgift for kohorten som starter behandlingen i år 5					0
Votrient (pazopanib), legemiddelutgift for kohorten som starter behandlingen i år 1	17 159 923	5 830 747	3 849 635	2 587 053	1 905 635
Votrient (pazopanib), legemiddelutgift for kohorten som starter behandlingen i år 2		17 554 404	5 964 787	3 938 133	2 646 526
Votrient (pazopanib), legemiddelutgift for kohorten som starter behandlingen i år 3			17 948 885	6 098 827	4 026 630
Votrient (pazopanib), legemiddelutgift for kohorten som starter behandlingen i år 4				18 146 125	6 165 847
Votrient (pazopanib), legemiddelutgift for kohorten som starter behandlingen i år 5					18 540 606

De estimerte budsjettvirkningene ved innføring av metoden til god prognosegruppe er presentert i tabell 6 under.

Tabell 6: Forventet budsjettvirkning på spesialisthelsetjenestens legemiddelbudsjett av Bavencio/Inlyta ved aktuell indikasjon, kun for god prognosegruppe. Maks AUP inkl. mva.

	År 1	År 2	År 3	År 4	År 5
Bavencio/Inlyta (avelumab/aksitinib) får refusjon	74 664 097	117 168 045	128 340 810	136 162 687	144 093 993
Bavencio/Inlyta (avelumab/aksitinib) ikke refundert	17 159 923	23 385 151	27 763 307	30 770 138	33 285 244
Budsjettvirkning av anbefaling	57 504 174	93 782 894	100 577 503	105 392 549	110 808 749

Dersom konfidensielle prisavtaler ligger til grunn for legemiddelprisene (LIS-AUP inkl. mva.) blir de forventede budsjettvirkningene som i tabell 7.

Tabell 7: Forventet budsjettvirkning på spesialisthelsetjenestens legemiddelbudsjett av Bavencio/Inlyta ved aktuell indikasjon, kun for god prognosegruppe. LIS-AUP inkl. mva.

	År 1	År 2	År 3	År 4	År 5
Bavencio/Inlyta (avelumab/aksitinib) får refusjon					
Bavencio/Inlyta (avelumab/aksitinib) ikke refundert					
Budsjettvirkning av anbefaling					

Intermediær/dårlig prognosegruppe – enkel sammenligning mot Yervoy/Opdivo

Som nevnt har Legemiddelverket gjennomført en enkel sammenligning av budsjettkonsekvenser for pasienter i intermediær/dårlig prognosegruppe, på bakgrunn av tilbakemeldinger fra kliniske eksperter. Pasientantall og budsjettkonsekvensene er hentet fra den tidligere gjennomførte metodevurderingen av Yervoy/Opdivo (6). Legemiddelverkets utregning av differansen i budsjettkonsekvensene av å behandle det tilsvarende antall pasienter (dvs. 80, 91, 104, 116 og 129 pasienter fra år 1 til 5) vises i Tabell 8.

Tabell 8: Differanse i budsjett. Kostnadene for Bavencio/Inlyta er hentet fra Legemiddelverkets hovedanalyse og kostnadene for Yervoy/Opdivo er hentet fra den tidligere gjennomførte metodevurderingen (6). Prisene er basert på maks AUP inkl. mva.

	År 1	År 2	År 3	År 4	År 5
Yervoy/Opdivo	105 481 796	112 475 404	121 186 449	129 038 776	137 136 748
Bavencio/Inlyta	74 531 908	125 857 396	151 927 303	176 617 281	202 362 561
Differanse	-30 949 888	13 381 992	30 740 854	47 578 505	65 225 813

Metodevurderingen av Yervoy/Opdivo anslo at det i år 5 ville koste ca. 137 millioner NOK å behandle pasienter med Yervoy/Opdivo med maks AUP inkl. mva., og med LIS-AUP inkl. mva. var kostnaden ca. ■■■■■ NOK. Budsjettvirkningene (med fratrekk av Votrient) lå på henholdsvis ca. 71 millioner NOK med maks AUP inkl. mva. og ca. ■■■■■ NOK med LIS-AUP inkl. mva. Det kan observeres fra Tabell 8 at det å behandle det tilsvarende antall pasienter med Bavencio/Inlyta versus Yervoy/Opdivo vil ha en budsjettvirkning på ca. 65 millioner NOK i år 5 med maks AUP inkl. mva. Med LIS AUP inkl. mva. vil det være ca. ■■■■■ NOK.

Intermediær/dårlig prognosegruppe

I den tidligere gjennomførte metodevurderingen var det anslått at kun en andel av pasientene i intermediær/dårlig prognosegruppe ville få behandling med Yervoy/Opdivo (6). Legemiddelverket velger derfor å benytte seg av det gjestående pasientantallet (80-120 pasienter i år 1 til 5) i denne prognosegruppen for å beregne budsjettvirkningene av innføring av Bavencio/Inlyta versus Votrient.

Tabell 9: Legemiddelutgifter (NOK) per pasient per år – dersom Bavencio/Inlyta blir tatt i bruk – for intermediær/dårlig prognosegruppe mot Votrient

	År 1	År 2	År 3	År 4	År 5
Bavencio/Inlyta (avelumab/aksitinib), legemiddelutgift for kohorten som starter behandlingen i år 1	74 531 908	41 077 351	8 310 336	5 692 452	5 339 100
Bavencio/Inlyta (avelumab/aksitinib), legemiddelutgift for kohorten som starter behandlingen i år 2		85 525 364	47 136 260	9 536 111	6 532 089
Bavencio/Inlyta (avelumab/aksitinib), legemiddelutgift for kohorten som starter behandlingen i år 3			96 891 480	53 400 556	10 803 437
Bavencio/Inlyta (avelumab/aksitinib), legemiddelutgift for kohorten som starter behandlingen i år 4				108 630 256	59 870 239
Bavencio/Inlyta (avelumab/aksitinib), legemiddelutgift for kohorten som starter behandlingen i år 5					120 741 691
Votrient (pazopanib), legemiddelutgift for kohorten som starter behandlingen i år 1	0	0	0	0	0
Votrient (pazopanib), legemiddelutgift for kohorten som starter behandlingen i år 2		0	0	0	0
Votrient (pazopanib), legemiddelutgift for kohorten som starter behandlingen i år 3			0	0	0
Votrient (pazopanib), legemiddelutgift for kohorten som starter behandlingen i år 4				0	0
Votrient (pazopanib), legemiddelutgift for kohorten som starter behandlingen i år 5					0

Tabell 10: Legemiddelutgifter (NOK) per år – dersom Bavencio/Inlyta IKKE blir tatt i bruk – for intermediær/dårlig prognosegruppe mot Votrient.

	År 1	År 2	År 3	År 4	År 5
Bavencio/Inlyta (avelumab/aksitinib), legemiddelutgift for kohorten som starter behandlingen i år 1	0	0	0	0	0
Bavencio/Inlyta (avelumab/aksitinib), legemiddelutgift for kohorten som starter behandlingen i år 2		0	0	0	0
Bavencio/Inlyta (avelumab/aksitinib), legemiddelutgift for kohorten som starter behandlingen i år 3			0	0	0
Bavencio/Inlyta (avelumab/aksitinib), legemiddelutgift for kohorten som starter behandlingen i år 4				0	0
Bavencio/Inlyta (avelumab/aksitinib), legemiddelutgift for kohorten som starter behandlingen i år 5					0
Votrient (pazopanib), legemiddelutgift for kohorten som starter behandlingen i år 1	11 123 822	3 779 749	2 495 504	1 677 042	1 235 317
Votrient (pazopanib), legemiddelutgift for kohorten som starter behandlingen i år 2		12 764 586	4 337 261	2 863 591	1 924 406
Votrient (pazopanib), legemiddelutgift for kohorten som starter behandlingen i år 3			14 460 969	4 913 673	3 244 156
Votrient (pazopanib), legemiddelutgift for kohorten som starter behandlingen i år 4				16 212 971	5 508 983
Votrient (pazopanib), legemiddelutgift for kohorten som starter behandlingen i år 5					18 020 592

De estimerte budsjettvirkningene av Bavencio/Inlyta versus Votrient ved innføring av metoden til intermediær/dårlig prognosegruppe er presentert i tabell 11 under.

Tabell 11: Forventet budsjettvirkning på spesialisthelsetjenestens legemiddelbudsjett av Bavencio/Inlyta ved aktuell indikasjon, kun for intermediær/dårlig prognosegruppe mot Votrient. Maks AUP inkl. mva.

	År 1	År 2	År 3	År 4	År 5
Bavencio/Inlyta (avelumab/aksitinib) får refusjon	74 531 908	126 602 715	152 338 076	177 259 374	203 286 555
Bavencio/Inlyta (avelumab/aksitinib) ikke refundert	15 779 239	23 468 283	30 205 349	36 409 258	42 460 867
Budsjettvirkning av anbefaling	58 752 669	103 134 432	122 132 727	140 850 116	160 825 688

Dersom konfidensielle prisavtaler ligger til grunn for legemiddelprisene (LIS-AUP inkl. mva.) blir de forventede budsjettkonsekvensene som i tabell 12.

Tabell 12: Forventet budsjettvirkning på spesialisthelsetjenestens legemiddelbudsjett av Bavencio/Inlyta ved aktuell indikasjon, kun for intermediær/dårlig prognosegruppe mot Votrient. LIS-AUP inkl. mva.

	År 1	År 2	År 3	År 4	År 5
Bavencio/Inlyta (avelumab/aksitinib) får refusjon					
Bavencio/Inlyta (avelumab/aksitinib) ikke refundert					
Budsjettvirkning av anbefaling					

- **Konklusjon for spesialisthelsetjenestens legemiddelbudsjett**

Som forklart innledningsvis er det krevende å anslå markedsandeler for et terapiområdet i stadig endring. Tilbakemeldinger fra klinikere er at svært få (tilnærmet ingen) pasienter vil få behandling med tyrosinkinasehemmere i norsk klinisk praksis dersom Bavencio/Inlyta blir tatt i bruk. Dette gjelder spesielt for god prognosegruppe. Legemiddelverket har benyttet et estimat om at 10 % av pasientene innen god prognosegruppe ikke tolererer/ikke vil bli behandlet med behandlingskombinasjoner som inneholder immunterapier. Budsjettvirkningene for innføring av Bavencio/Inlyta for denne pasientgruppen er estimert til omtrent 110 millioner NOK i år 5 med maks AUP inkl. mva. Budsjettvirkningene ved å bruke LIS-AUP inkl. mva. er estimert til omtrent [REDACTED] NOK.

Kliniske eksperter estimerer at bruken av den relativt nylig innførte kombinasjonsbehandlingen Yervoy/Opdivo vil gå betraktelig ned dersom Bavencio/Inlyta blir tatt i bruk. Dersom Yervoy/Opdivo erstattes av Bavencio/Inlyta, basert på pasientantallet og antatt markedsandel fra den tidligere gjennomførte metodevurderingen av Yervoy/Opdivo, vil dette ha en budsjettvirkning på 65 millioner NOK i år 5 med maks AUP inkl. mva. Med LIS AUP inkl. mva. vil det være ca. [REDACTED] NOK. Det vil kunne variere i hvilken grad Bavencio/Inlyta vil komme til å erstatte Yervoy/Opdivo, avhengig av ev. framtidige LIS-anbud og klinisk praksis i forhold til disse.

Avslutningsvis anslår klinikere at praktisk talt ingen pasienter i intermediær/dårlig prognosegruppe vil få behandling med Votrient. Dermed har Legemiddelverket benyttet pasientantallet som ble antatt å bli behandlet med Votrient, basert på den tidligere gjennomførte metodevurderingen for Opdivo/Yervoy, til å bli behandlet med Bavencio/Inlyta. For denne pasientgruppen vil budsjettvirkningene være på omtrent 161 millioner NOK i år 5 med maks AUP inkl. mva. Budsjettvirkningene ved å bruke LIS-AUP inkl. mva. er estimert til omtrent [REDACTED] NOK.

De totale budsjettvirkningene vil derfor kunne bli estimert til å være mellom 171 og 237 millioner NOK med maks AUP inkl. mva., avhengig av i hvilken grad Bavencio/Inlyta vil erstatte Yervoy/Opdivo. Det tilsvarende estimatet vil være mellom [REDACTED] NOK ved å bruke LIS-AUP inkl. mva.

Budsjettberegningene er usikre og forenklete, og vil i stor grad være avhengig av eventuelt fremtidige behandlingsmuligheter.

A.3 Budsjettkonsekvenser totalt for spesialisthelsetjenesten

- **Konklusjon budsjettkonsekvenser for spesialisthelsetjenesten**

Budsjettkonsekvenser totalt for spesialisthelsetjenesten utover legemiddelkostnader, antas å være ubetydelige, og er ikke vurdert.

VEDLEGG 1 KOMMENTARER FRA PRODUSENT (VEDLAGT SEPARAT)

Legemiddelverkets kommentar til Vedlegg 1:

På bakgrunn av innsendt kommentar fra Merck/Pfizer, samt innspill fra kliniske eksperter som Legemiddelverket har vært i kontakt med, er det gjort endringer i rapporten. Endringene i rapporten er gjort knyttet til framskrivningen av forventet langtidsoverlevelse (OS), se kapittel 3.4.1. Dette medfører en mindre endring i Legemiddelverkets hovedanalyse.

Det gjøres oppmerksom på at disse endringene er gjort etter at Merck/Pfizer leverte sine kommentarer, (se Vedlegg 1).