

# Hurtig metodevurdering

Atezolizumab (Tecentriq) for lokalavansert eller metastatisk PD-L1 positiv ikke-småcellet lungekreft – etter tidligere behandling med kjemoterapi

Vurdering av innsendt dokumentasjon

01.01.2018

Statens legemiddelverk

## FORORD

---

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

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

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

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

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

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

---

2017/05306

LØ/LR/ 01.01.2018 side 3/45

### 3 SIDERS SAMMENDRAG

---

Dette er en hurtig metodevurdering av legemiddelet Tecentriq (atezolizumab)<sup>1</sup>. Legemiddelverket har vurdert klinisk effekt og sikkerhet ved bruk av Tecentriq i henhold til bestilling ID2016\_045A: *Atezolizumab til behandling av pasienter med PD-L1 positiv ikke-småcellet lungekreft som har progrediert etter behandling med kjemoterapi og godkjent preparatomtale.* Vurderingen tar utgangspunkt i dokumentasjon innsendt av produsenten.

#### Metode

Det er i denne saken ikke vurdert en fullstendig helseøkonomisk analyse. Immunterapi som tilbys pasienter med lokalavansert eller metastatisk, PD-L1 positiv ikke-småcellet lungekreft (NSCLC) etter tidligere behandling med kjemoterapi, er for tiden en del av et LIS anbud. Ved å dokumentere tilsvarende effekt- og bivirkningsprofil som legemidlene som p.t. deltar i dette anbudet (dette er Opdivo (nivolumab) og Keytruda (pembrolizumab)), vil atezolizumab også kunne delta i dette anbudet.

I denne metodevurderingen er atezolizumab sammenlignet med nivolumab og pembrolizumab. Alle disse tre legemidlene er immunterapi. Det er sendt inn en nettverks-metaanalyse som ser på atezolizumabs effekt- og bivirkningsprofil sammenlignet med nivolumab og pembrolizumab.

#### Pasientgrunnlag i Norge

Legemiddelverket har anslått at om lag 700 pasienter med lokalavansert eller metastatisk, PD-L1 positiv ikke-småcellet lungekreft (NSCLC) som har mottatt tidligere kjemoterapi vil være aktuelle for behandling med immunterapi årlig i Norge. Antallet pasienter aktuelle for immunterapi i denne pasientgruppen vil høyst trolig ikke påvirkes av om atezolizumab inkluderes i anbudet eller ikke.

#### Alvorlighet

Legemiddelverket vurderer lokalavansert eller metastatisk ikke-småcellet lungekreft (NSCLC) til å være en alvorlig sykdom som for mange pasienter medfører redusert livskvalitet og forkortet levetid. I tidligere metodevurderinger av pembrolizumab og nivolumab er det beregnet alvorlighet for den aktuelle pasientgruppen med et absolutt prognosetap (APT) på om lag 15 år.

#### Behandling i norsk klinisk praksis

Den vanligste behandlingen for den aktuelle pasientgruppen er for tiden immunterapi (nivolumab eller pembrolizumab) i Norge. Det er LIS anbudet som styrer hvilket av disse legemidlene som er det foretrukne alternativet.

#### Budsjettkonsekvenser

---

<sup>1</sup> Her er informasjon om legemidlet oppgitt på følgende måte: Preparatnavn (virkestoff). Alle legemidlene er presentert på denne måte første gang de presenteres, siden er de som hovedregel angitt kun ved bruk av navn på virkestoffet.

Siden atezolizumab høyst trolig ikke vil endre antallet pasienter som får tilbud om immunterapi i den aktuelle behandlingslinjen, samtidig som anbudsprosessen sikrer at atezolizumab ikke vil tas i bruk dersom legemiddelkostnaden er høyere enn for nivolumab eller pembrolizumab, mener Legemiddelverket at å inkludere atezolizumab i anbudet høyst sannsynlig ikke vil øke budsjettvirkningen knyttet til immunterapi for den aktuelle pasientgruppen.

Dersom legemiddelkostnadene til atezolizumab er lavere enn for nivolumab og pembrolizumab, vil det å inkludere atezolizumab i i anbudet kunne ha potensiale til å redusere budsjettvirkningen knyttet til immunterapi for den aktuelle pasientgruppen.

### **Legemiddelverkets totalvurdering**

Legemiddelverket vurderer det tilstrekkelig dokumentert at atezolizumab har tilsvarende effekt- og bivirkningsprofil som pembrolizumab og nivolumab hos pasientpopulasjonen med lokalavansert eller metastatisk, PD-L1 positiv ikke-småcellet lungekreft (NSCLC) etter tidligere behandling med kjempoterapi. Basert på dette blir det vurdert som rimelig at atezolizumab kan inkluderes i det aktuelle LIS-anbudet.

## INNHALDFORTEGNELSE

---

FORORD.....	2
3 SIDERS SAMMENDRAG.....	4
INNHALDFORTEGNELSE .....	6
LOGG .....	8
ORDLISTE .....	9
<b>1 BAKGRUNN.....</b>	<b>10</b>
1.1 PROBLEMSTILLING .....	10
1.2 LUNGEKREFT .....	10
1.3 ALVORLIGHETSGRAD OG PROGNOSETAP .....	11
1.4 BEHANDLING AV LOKALAVANSERT ELLER METASTATISK NSCLC ETTER TIDLIGERE KJEMOTERAPIBEHANDLING .....	12
1.4.1 <i>Behandling med atezolizumab</i> .....	12
1.4.2 <i>Behandlingsretningslinjer/anbefalinger/norsk klinisk praksis</i> .....	13
1.4.3 <i>Komparator</i> .....	14
1.4.4 <i>Behandling med nivolumab</i> .....	14
1.4.5 <i>Behandling med pembrolizumab</i> .....	14
<b>2 DOKUMENTASJON FOR Å VISE RELATIV EFFEKT .....</b>	<b>17</b>
2.1 OVERSIKT OVER RELEVANTE, INNSENDE STUDIER .....	17
2.2 INNSENDE NETTVERKSMETAANALYSE (NMA) .....	20
2.3 RESULTATER NETTVERKSMETAANALYSE .....	21
<b>3 ØKONOMISK ANALYSE .....</b>	<b>28</b>
<b>4 BUDSJETTKONSEKVENSER.....</b>	<b>29</b>
4.1 ESTIMAT AV ANTALL PASIENTER SOM ER AKTUELLE FOR BEHANDLING .....	29
4.2 BUDSJETTVIRKNING .....	30
<b>5 OPPSUMMERING OG KONKLUSJON.....</b>	<b>31</b>
REFERANSER.....	33
APPENDIKS 2 NMA .....	35
APPENDIKS 3: ALVORLIGHETSBEREGNINGER .....	37
APPENDIKS 4: KORT OM HELSEØKONOMI OG BEGREPER I RAPPORTEN .....	41

VEDLEGG 1 KOMMENTARER FRA PRODUSENT (VEDLAGT SEPARAT).....45

## LOGG

<b>Bestilling:</b>	ID2016_045A: Atezolizumab til behandling av pasienter med PD-L1 positiv ikke-småcellet lungekreft som har progrediert etter behandling med kjemoterapi.
<b>Forslagstiller:</b>	Roche
<b>Legemiddelfirma:</b>	Roche
<b>Preparat:</b>	Tecentriq
<b>Virkestoff:</b>	Atezolizumab
<b>Indikasjon:</b>	Tecentriq som monoterapi er indisert til behandling av voksne pasienter med lokalavansert eller metastatisk ikke-småcellet lungekreft (NSCLC) etter tidligere platinumholdig kjemoterapi. Pasienter med EGFR aktiverende mutasjoner eller ALK-positiv tumormutasjoner bør også ha mottatt målrettet behandling før de mottar Tecentriq
<b>ATC-nr:</b>	L01XC32

### Prosess

Dokumentasjon bestilt av Legemiddelverket	13-06-2016
Fullstendig dokumentasjon mottatt hos Legemiddelverket	12-04-2017
Klinikere kontaktet for første gang	22-05-2017
LIS/HINAS kontaktet for første gang av Legemiddelverket.	November 2017
Legemiddelverket bedt om ytterligere dokumentasjon	SLV har bedt om utfyllende opplysninger flere ganger, første henvendelse 01-06-2017
Ytterligere dokumentasjon mottatt av Legemiddelverket	Det har blitt sendt inn utfyllende informasjon i flere omganger etter anmodning fra Legemiddelverket, siste innsendelse mottatt 16-11-17.
Rapport ferdigstilt:	01-01-2018
Saksbehandlingstid:	264 dager hvorav 98 dager i påvente av ytterligere opplysninger fra legemiddelfirma.
Saksutredere:	Leung-Ming Yu Ania Urbaniak Reidun Os Husteli Camilla Hjelm
Kliniske eksperter:	Håkon Leira, St.Olavs hospital Martin Petersen, Stavanger universitetssykehus Reino Heikkilä, Oslo Universitetssykehus Nina Helbekkmo, Universitetssykehuset Nord-Norge Rune Hørgård Tilseth, Helse-Berge
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 event (bivirkning)
AIC	Akaike's Information Criterion
ALK	Anaplastic lymphoma kinase
APT	Absolutt prognosetap
AUP	Apotekets utsalgpris
B7-1	Reseptor, også kalt CD80
BIC	Bayesian Information Criterion
BV	Bivirkning
CrIs	Kredibilitetsintervall
DoR	Varighet respons
DOOR	Varighet objektiv respons
ECOG	Eastern Cooperative Oncology Group
EGFR	Epidermal vekstfaktorreseptor
EQ-5D	EuroQol five dimensions questionnaire
FP	Fraksjonal polynom
IC	Tumorinfiltrerende immunceller
ICER	Inkrementell kostnad effektivitets ratio
ITT	Intention To Treat; hele studiepopulasjonen, uavhengig om de fikk behandling
KM	Kaplan-Meier
LIS	Sykehusinnkjøp HF, divisjon legemidler
NMA	Nettverksmetaanalyse
NSCLC	Ikke-småcellet lungekreft
ORR	Objektiv responsrate
OS	Overall survival (totaloverlevelse)
PD	Progrediert sykdom
PD-1	Programmed death-1 reseptor
PD-L1	Programmed death-ligand 1
PFS	Progresjonsfri overlevelse
PSA	Probabilistisk sensitivitetsanalyse
QALY	Quality adjusted life years
RECIST	Response Evaluation Criteria In Solid Tumors
RPT	Relativt prognosetap
SCLC	Small cell lung cancer (småcellet lungekreft)
SLR	Systematisk litteratursøk
TC	Tumorceller
TNM	Tumor, Node, Metastasis – system for å klassifisere sykdom
TOOR	Tid til objektiv respons
TRAE	Treatment Related Adverce Events

# 1 BAKGRUNN

---

## 1.1 PROBLEMSTILLING

Atezolizumab er en PD-L1 hemmer som har godkjent indikasjon blant annet for behandling av lokalavansert eller metastatisk NSCLC etter tidligere platinumholdig kjemoterapi, uavhengig av PD-L1 status. I klinisk praksis, er dagens behandling av denne pasientgruppen avhengig av pasientenes PD-L1 status. For pasienter med negativ PD-L1-status vil docetaxel eller pemetreksed være den vanligste behandlingen, mens de PD-L1 positive pasientene i all hovedsak behandles med immunterapi (p.t. PD-1 hemmer).

På grunn av ulik komparator for de PD-L1 negative og de PD-L1 positive pasientene, har Legemiddelverket bedt Roche om å levere inn analyser for de to subgruppene hver for seg. Denne rapporten tar for seg pasientgruppen som er PD-L1 positive, der immunterapi (PD-1 hemmer, pt. nivolumab og pembrolizumab) ansees om relevant komparator. Nivolumab og pembrolizumab er allerede tatt i bruk hos den aktuelle pasientgruppen, og dersom det kan dokumenteres at atezolizumab i tilstrekkelig grad har sammenlignbar effekt- og bivirkningsprofil som nivolumab og pembrolizumab hos den aktuelle pasientgruppen, vil en ren kostnadssammenligning være tilstrekkelig for å vurdere atezolizumabs kostnadseffektivitet for denne pasientgruppen. Det er derfor ikke levert inn en fullstendig helseøkonomisk analyse, men lagt opp til å dokumentere atezolizumabs effekt- og bivirkningsprofil sammenlignet med nivolumab og pembrolizumab. Sammenligningen av kostnader vil ivaretas av LIS-anbudet, og vil ikke gjøres rede for i denne rapporten.

Legemiddelverket har anslått at rett i overkant av 700 pasienter med PD-L1 positiv, lokalavansert eller metastatisk NSCLC vil være aktuelle for behandling med immunterapi i år 5.

## 1.2 LUNGEKREFT

Lungekreft er den nest hyppigste kreftformen for begge kjønn i Norge, mens det er den vanligste kreftformen på verdensbasis. I 2014 ble det registrert 3110 nye tilfeller (1), og samme år døde 2158 pasienter av denne sykdommen (2). Lungekreft er den kreftformen som tar flest liv i Norge. I 2014 ble 1596 lungekrefttilfeller påvist hos menn og 1423 hos kvinner. Fra begynnelsen av 80-tallet har forekomsten av lungekreft hos menn begynt å flate ut, mens det for kvinner har det vært en økning. Røyking er den dominerende risikofaktoren for lungekreft og man regner med at røyking forklarer 80–90 % av tilfellene i Norden. En studie ved Kreftregisteret har allikevel vist at ca. 20 % av alle

lungekrefttilfellene i Norge kan tilskrives yrkesrelatert eksponering, selv etter korrigering for røykevaner (2).

I dag deles lungekreft i ulike typer basert på histologi. Det er to hovedtyper av lungekreft, ikke-småcellet lungekreft (non-small cell lung cancer, NSCLC) og småcellet lungekreft (small cell lung cancer, SCLC), hvor NSCLC står for omtrent 85 % av tilfellene. Ikke-småcellet lungekreft deles opp i undergruppene plateepitelkarsinom (23%) og ikke-plateepitelkarsinom (77%) (1). Det er flere undergrupper av NSCLC, og i 2015 var prevalensen av disse følgende: adenokarsinom (1251), plateepitelkarsinom (601) og storcellet karsinom (180). I 2015 var eksakt histologisk klassifisering usikker for 33% av pasientene (1).

Stadier ved lungekreft klassifiseres etter TNM (Tumor, Node, Metastasis) systemet (3). Pasienter med sykdom i stadium IIIb og IV er aktuelle for livsforlengende og lindrende medikamentell behandling. Behandling med kjemo- eller immunterapi etter progresjon av NSCLC (2. linje) forbeholdes pasienter med god allmenntilstand (ECOG 0-1) (2). Legemiddelverket kan ikke utelukke at det vil kunne være pasienter med ECOG 2 som også mottar behandling etter tidligere kjemoterapi.

### 1.3 ALVORLIGHETSGRAD OG PROGNOSETAP

Lungekreft hadde en samlet 5-års overlevelse på 18,7% for menn og 25,8% for kvinner i 2016. Over halvparten av pasientene har sykdom i et avansert stadium (fjernmetastaser) når diagnosen stilles (4).

*Tabell 1 Fem års relativ overlevelse ved lungekreft for kvinner og menn etter stadium på diagnosetidspunktet, tall basert på 2015 data (1)*

	Stadium	
	Andel overlevende med regional Spredning (%)	Andel overlevende med fjernmetastaser (%)
Fem års overlevelse kvinner	25,0	3,4
Femårsoverlevelse menn	19,4	2,4

De fleste langtidsoverlevende er opererte. Den aktuelle pasientpopulasjonen i denne metodevurderingen er imidlertid ikke aktuelle for operasjon, samt at de har progrediert på førstelinjebehandling, noe som innebærer at deres prognose i stadium III og IV vil være dårligere enn hva registerdata for hele den norske lungekreftspopulasjonen viser (2).

Legemiddelverket vurderer lokalavansert eller metastatisk NSCLC til å være en alvorlig sykdom som for mange pasienter medfører redusert livskvalitet og avkortet levetid. Sykdommens alvorlighetsgrad kan påvirke om kostnadene vurderes å stå i rimelig forhold til nytten av behandlingen. I denne saken, har det imidlertid ikke vært relevant å beregne alvorlighetsgraden ettersom det ikke er sendt inn en fullstendig helseøkonomisk analyse. Som angitt tidligere tas det sikte på dokumentere atezolizumabs effekt- og bivirkningsprofil sammenlignet med nivolumab og pembrolizumab. Sammenligningen av kostnadene vil ivaretas av LIS-anbudet.

Til orientering er det beregnet alvorlighet for den aktuelle pasientgruppen i tidligere metodevurderinger av pembrolizumab og nivolumab, med et absolutt prognosetap (APT) på om lag 15 år.

## **1.4 BEHANDLING AV LOKALAVANSERT ELLER METASTATISK NSCLC ETTER TIDLIGERE KJEMOTERAPIBEHANDLING**

### **1.4.1 Behandling med atezolizumab**

- Indikasjon

Atezolizumab som monoterapi er indisert til behandling av voksne pasienter med:

- lokalavansert eller metastatisk urotelialt karsinom (UC) etter tidligere platinaholdig kjemoterapi eller som ikke anses som egnet for cisplatin.
- lokalavansert eller metastatisk ikke-småcellet lungekreft (NSCLC) etter tidligere kjemoterapi. Pasienter med EGFR aktiverende mutasjoner eller ALK-positive tumormutasjoner bør også ha mottatt målrettet behandling før de mottar atezolizumab

- Virkningsmekanisme

PD1 og B7.1 er reseptorer som uttrykkes på aktiverte T-celler og antigenpresenterende celler. PD-L1 er en programmert celledød ligand (immunt checkpointprotein) som uttrykkes på tumorceller og tumorinfiltrerende immunceller. Når PD-L1 binder til PD1 og B7.1 inhiberes T-cellenes respons mot kreftcellene, ved undertrykket cytotoksisk T-celleaktivitet, T-celleproliferasjon og cytokinproduksjon.

Atezolizumab er et Fc-modifisert, humanisert immunoglobulin G1 (IgG1) monoklonalt antistoff som binder seg direkte til PD-L1 og blokkerer både PD-1- og B7.1-reseptorer. Dette stopper den PD-L1/PD-1-medierte hemmingen av immunresponsen, inkludert reaktivering av antitumor immunrespons, uten å indusere antistoffavhengig cellulær cytotoxicitet. Atezolizumab hemmer ikke PD-L2/PD-1-interaksjonen, og lar PD-L2/PD-1-medierte inhibitoriske signaler vedvare.

- Dosering

Den anbefalte dosen av atezolizumab er 1200 mg administrert intravenøst hver tredje uke.

Det anbefales at pasienter behandles med atezolizumab inntil det ikke lenger har klinisk nytteverdi eller til uhåndterbar toksisitet.

Startdosen med atezolizumab skal administreres over en periode på 60 minutter. Dersom den første infusjonen tolereres godt kan alle påfølgende infusjoner administreres over en periode på 30 minutter.

- Bivirkninger

Sammenlignet med kjemoterapi er det færre grad 3 og 4 bivirkninger forbundet med atezolizumab. Det er sett få klinisk viktige immunrelaterte bivirkninger (IRR) ved bruk av atezolizumab, den totale insidensen inkluderer lungebetennelse og er 1%.

De vanligste bivirkningene var fatigue (35,4 %), nedsatt appetitt (25,5 %), kvalme (22,9 %), dyspné (21,8 %), diaré (18,6 %), utslett (18,6 %), pyreksi (18,3 %), oppkast (15,0 %), artralgi (14,2 %), asteni (13,8 %) og kløe (11,3 %).

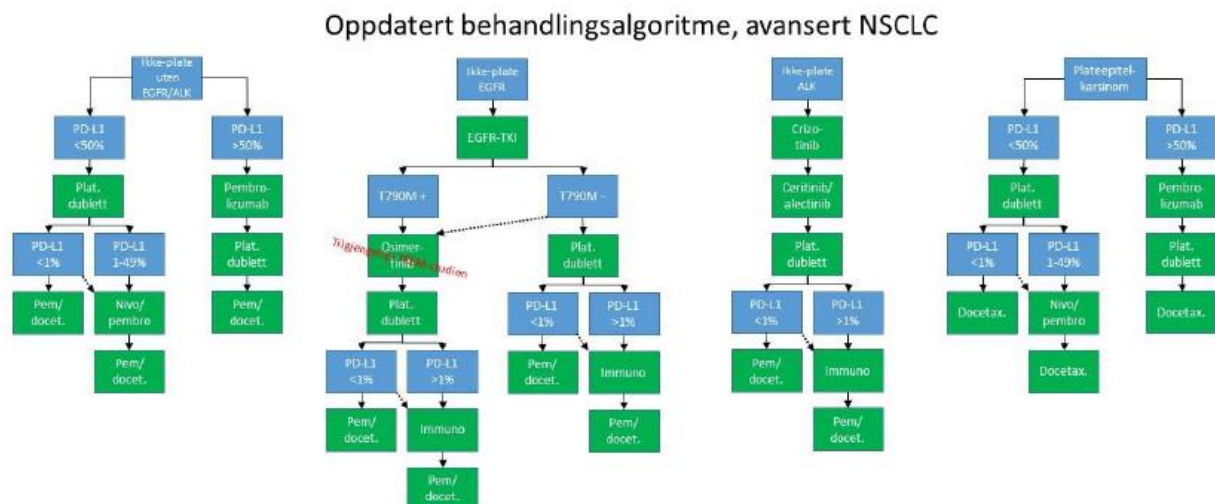
Bivirkningsprofil står nærmere beskrevet i preparatomtalen for Tecentriq (5).

#### 1.4.2 Behandlingsretningslinjer/anbefalinger/norsk klinisk praksis

Nasjonalt handlingsprogram med retningslinjer for diagnostikk, behandling og oppfølging av lungekreft, mesoteliom og thymom beskriver norske retningslinjer for behandling av NSCLC (6).

For pasienter hvor kurativ behandling ikke er mulig anbefales platina-dublett kjemoterapi i førstelinje ved ECOG-status<sup>2</sup> 0-2. Ved residiv anbefales andrelinje kjemo- eller immunterapi kun for pasienter med ECOG-status 0-1. Det anbefales kun støttende og lindrende behandling for pasienter med ECOG-status 2 eller høyere.

Pasienter med PD-L1 uttrykk i tumor og som progredierer etter førstelinjes kjemoterapi bør vurderes for immunterapi med pembrolizumab (2 mg/kg hver 3. uke) eller nivolumab (3 mg/kg hver 2. uke).



Figur 1 Behandlingsalgoritme for NSCLC (1)

<sup>2</sup> ECOG (The Eastern Cooperative Oncology Group) performance status – en skala som måler funksjonsstatus mellom 0 (normal funksjon) og 5 (død). Nivå 2 vil si at pasienten kan ta vare på seg selv, men er ute av stand til å arbeide og er i aktivitet omtrent halvparten av tiden.

### 1.4.3 Komparator

Basert på avsnittene over mener Legemiddelverket at relevante komparatorer i denne metodevurderingen er PD-1 hemmerne nivolumab og pembrolizumab.

#### 1.4.4 Behandling med nivolumab

- Indikasjon

Nivolumab er indisert til behandling av voksne pasienter med lokalavansert eller metastatisk NSCLC etter tidligere kjemoterapi.

Nivolumab har også flere andre indikasjoner, se preparatomtalen for fullstendig beskrivelse

- Virkningsmekanisme

Nivolumab er et humanisert monoklonalt IgG4 antistoff som er rettet mot overflatereseptoren PD-1 (programmert celledød-1 reseptor). Nivolumab binder seg til PD-1 reseptoren på T-cellene. Dermed blokkeres interaksjonen mellom ligandene PD-L1 og PD-L2 med PD-1, slik at T-celleresponsen (inkludert antitumorrespsen) forsterkes.

- Dosering NSCLC

Anbefalt dose av nivolumab er 3 mg/kg administrert som en intravenøs infusjon over 60 minutter hver 2. uke.

Behandlingsvarighet inntil sykdomsprogresjon eller til uakseptabel toksisitet. For klinisk stabile pasienter med initiale tegn på sykdomsprogresjon, anbefales det å fortsette med behandling inntil sykdomsprogresjonen er bekreftet.

- Bivirkninger

Nivolumab er oftest assosiert med immunrelaterte bivirkninge. Hyppigst rapporterte bivirkningene ( $\geq 10\%$ ) er fatigue (34 %), utslett (19 %), kløe (14 %), diaré (13 %), kvalme (13 %) og nedsatt appetitt (10 %). De fleste av bivirkningene var milde til moderate (grad 1 eller 2).

Håndtering av særskilte immunrelaterte bivirkninger som pneumonitt, kolitt, hepatitt, nefritt, endokrinopati og hudbivirkninger er beskrevet i preparatomtalen til Opdivo (7).

#### 1.4.5 Behandling med pembrolizumab

- Indikasjon

Pembrolizumab er indisert til førstelinjehandling av metastatisk NSCLC hos voksne med tumor som uttrykker PD-L1  $\geq 50\%$  uten EGFR- eller ALK-positive mutasjoner i tumor, eller som uttrykker PD-L1  $\geq 1\%$  og som tidligere er behandlet med minst et kjemoterapiregime. Pasienter med EGFR- eller ALK-positive mutasjoner i tumor skal også ha fått målrettet behandling før behandling med pembrolizumab starter.

Pembrolizumab har også flere andre indikasjoner, se preparatomtalen for fullstendig beskrivelse

- Virkningsmekanisme

Pembrolizumab er et humanisert monoklonalt IgG4 antistoff som er rettet mot overflatereseptoren PD-1 (programmert celledød-1 reseptor). Pembrolizumab binder seg til PD-1 reseptoren på T-cellene. Dermed blokkeres interaksjonen mellom ligandene PD-L1 og PD-L2 med PD-1, slik at T-celleresponsen (inkludert antitumorresponsen) forsterkes.

- Doserings NSCLC

Anbefalt dose av pembrolizumab for tidligere behandlet NSCLC er 2 mg/kg, administrert som en intravenøs infusjon over 30 minutter hver 3. uke.

Behandlingsvarighet inntil sykdomsprogresjon eller til uakseptabel toksisitet. For klinisk stabile pasienter med initiale tegn på sykdomsprogresjon, anbefales det å fortsette med behandling inntil sykdomsprogresjonen er bekreftet.

- Bivirkninger

Det er generelt få bivirkninger ved bruk av pembrolizumab sammenlignet med cytotoksisk behandling. De viktigste bivirkningene er immunrelaterte, immunrelaterte reaksjoner kan reverseres med medisinsk behandling eller seponering.

Svært vanlige bivirkninger ( $\geq 1/10$ ) er diarè, kvalme, utslett, kløe og fatigue.

Håndtering av særskilte immunrelaterte bivirkninger som pneumonitt, kolitt, hepatitt, nefritt, endokrinopati og hudbivirkninger er beskrevet i preparatomtalen til Keytruda (8).

- 

Felles komparator ved indirekte sammeligning av immunterapiene i NMAen var docetaxel:

- Indikasjoner

Docetaxel har flere markedsførte indikasjoner; blant annet for behandling av brystkreft, prostatakreft, adenokarsinom i ventrikkel og kreft i hode og hals. Docetaxel er indisert til 2. linjes behandling av pasienter med lokalavansert eller metastaserende NSCLC. For en fullstendig beskrivelse av docetaxels indikasjoner jfr preparatomtalen (9).

- Virkningsmekanisme

Docetaxel er et antineoplastisk middel som virker ved å indusere polymerisering av tubulin til stabile mikrotubuli og hemmer depolymeriseringen av mikrotubuli, noe som gir en markant reduksjon i mengden fritt tubulin. Bindingen av docetaxel til mikrotubuli påvirker ikke antall protofilamenter. Docetaxel har in vitro vist å forstyrre det mikrotubulære nettverk som er avgjørende for cellens funksjoner under så vel mitosen som i interfase.

- Doserings

Anbefalt dose docetaxel ved NSCLC i andre linje er 75 mg/m<sup>2</sup> gitt intravenøst som monoterapi hver 3. uke. Anbefalt infusjonstid er 1 time.

- Bivirkninger

Den alvorligste dosebegrensende bivirkningen av docetaxel er beinmargsdepresjon med nøytropeni. Svært vanlige og vanlige bivirkninger ved docetaxel 75 mg/m<sup>2</sup> monoterapi ved NSCLC er: nøytropeni

(54,2%), anemi (10,8%), trombocytopeni (1,7%), nevropati, kvalme (3,3%), stomatitt (1,7%), oppkast (0,8%), diare (1,7%), alopesi/hudreaksjon (0,8%), anoreksi, infeksjoner (5%), asteni (alvorlig 8,1%), væskeretensjon (alvorlig 1,2%) og smerte. Se preparatomtalen for utfyllende beskrivelse (9).



## 2 DOKUMENTASJON FOR Å VISE RELATIV EFFEKT

---

Klinisk effekt av atezolizumab til behandling av lokalavansert eller metastatisk NSCLC etter tidligere behandling med kjemoterapi er dokumentert i forbindelse med utstedelse av MT. For å dokumentere den relative effekten sammenlignet med nivolumab eller pembrolizumab er det sendt inn en indirekte sammenligning i form av en nettverk metaanalyse (NMA). Det foreligger ikke relevante, direkte sammenlignende studier mellom atezolizumab og nivolumab eller pembrolizumab.

Legemiddelverket har mottatt flere NMA fra Roche:

- Den første (NMA, og NMA med fraksjonal polynom (FP)) var basert på ITT-befolkningen (uavhengig av PD-L1-status) fra systematiske litteratur søk (SLR) utført i juni 2016.
- Den andre rapporten (NMA med FP) var basert på ITT-befolkningen med en subgruppeanalyse utført i PD-L1-positiv populasjon, og på SLR fra september 2017. PD-L1-positiv populasjonen ble definert som TC/IC 1/2/3 for atezolizumab og  $\geq 1\%$  for nivolumab og pembrolizumab.
- Den tredje rapporten (NMA med FP) var basert på PD-L1 positiv populasjon, og de inkluderte studiene var begrenset til OAK, POPLAR, Checkmate 017, Checkmate 057 og Keynote 010. Denne rapporten er fokus for SLV sin evaluering.

I denne rapporten er det den sist innsendte NMA med FP som er beskrevet og vurdert i forhold til effekt (OS og PFS). Legemiddelverket ba om utfyllende informasjon knyttet til denne NMA, og denne dokumentasjonen ble mottatt 15. november 2017. I forhold til sikkerhetsprofil, har Legemiddelverket lagt til grunn resultatene fra den første NMA datert 10. februar 2017 (basert på ITT populasjonen).

### 2.1 OVERSIKT OVER RELEVANTE, INNSENDE STUDIER

Roche har gjennomført et systematiske litteratursøk som i tilstrekkelig grad er gjort rede for. Det ble identifisert 5 studier som var aktuelle for den innsendte NMA. Se Tabell 2.

Tabell 2 Oversikt over studier inkludert i NMA (sist innsendte NMA fra Roche)

Studie (akronym, id nr.)	Populasjon	Intervensjon	Sammenlikning/kontrollarmen	Primære utfallsmål	Sekundære utfallsmål
<b>OAK</b> ( <a href="#">NCT02008227</a> ) Åpen RCT, fase III (Primærpopulasjon)	Pasienter med NSCLC som har hatt progresjon på tidligere platinumbasert kjemoterapi	Atezolizumab 1200 mg hver 3. uke N=425	Docetaxsel 75 mg/m <sup>2</sup> hver 3. uke N=425	OS	ORR, PFS, DoR og insidens bivirkninger
<b>POPLAR</b> ( <a href="#">NCT01903993</a> ) Åpen RCT, fase II	Pasienter med NSCLC som har hatt progresjon på tidligere platinumbasert kjemoterapi	Atezolizumab 1200 mg hver 3. uke N=144	Docetaxsel 75 mg/m <sup>2</sup> hver 3. uke N=143	OS	ORR, PFS og DoR
<b>KEYNOTE-010</b> ( <a href="#">NCT01905657</a> ) Åpen RCT, fase II/III	Pasienter med NSCLC som har hatt progresjon på tidligere platinumbasert kjemoterapi, og uttrykker PD-L1 på minst 1 % av tumorcellene	Pembrolizumab 2 mg/kg (eller 10 mg/kg*) hver 3. uke N=339	Docetaxsel 75 mg/m <sup>2</sup> hver 3. uke N=309	OS, PFS, andel som opplever bivirkninger og andel som stopper behandling pga bivirkninger	ORR og DoR
<b>CheckMate 057</b> ( <a href="#">NCT01673867</a> ) Åpen RCT, fase III	Pasienter med NSCLC, ikke-platekarsinom, som har hatt progresjon på tidligere platinumbasert kjemoterapi	Nivolumab 3 mg/kg hver 2. uke N=292	Docetaxsel 75 mg/m <sup>2</sup> hver 3. uke N=290	OS	ORR, PFS, PD-L1 uttrykk som biomarkør for klinisk nytte og andel som opplever sykdomsrelaterte symptomer på progresjon
<b>CheckMate 017</b> ( <a href="#">NCT01642004</a> ) Åpen RCT, fase III	Pasienter med NSCLC, plateepitelkarsinom, som har hatt progresjon på tidligere platinumbasert kjemoterapi	Nivolumab 3 mg/kg hver 2. uke N=135	Docetaxsel 75 mg/m <sup>2</sup> hver 3. uke N=137	OS	ORR, PFS, PD-L1 uttrykk som biomarkør for klinisk nytte, DOOR, TOOR og andel som opplever sykdomsrelaterte symptomer på progresjon

OS = Totaloverlevelse, PFS = Progresjonsfri overlevelse, ORR = Objektiv responsrate, DoR = Varighet respons, DOOR = varighet av objektiv repsons, TOOR = tid til objektiv respons, BV = bivirkning. \*Kun populasjonen som inngår i NMA presenteres i tabellen, for Pembrolizumab er det kun 2 mg/kg.

OAK: ORR, PFS, DoR var utprøvert per RECIST v1.1

POPLAR: ORR, PFS, DoR var utprøvert. Det ble for hver av dem gjort en vurdering ved både RECIST v1.1 og en modifisert utgave av RECIST

Keynote-010: ORR, PFS, DoR var vurdert av uavhengig komite per RECIST v1.1

CheckMate017 og 057: ORR, PFS var utprøvert per RECIST v1.1

Under presenteres resultatene for median OS og median PFS fra studiene som er inkludert i NMA. Disse resultatene er for den PD-L1 positive populasjonen i de ulike studiene.

Tabell 3 Resultater median OS og median PFS i studiene som er inkludert i innsendte NMA for PD-L1 positive NSCLC pasienter (kilde: Roche)

	OAK TC1/2/3 or IC1/2/3		POPLAR TC1/2/3 or IC1/2/3		Checkmate 017 PD-L1 ≥ 1%, squamous		Checkmate 057 PD-L1 ≥ 1%, non- squamous		Keynote 010 PD-L1 ≥ 1%	
	Atezo n=425	Doce n=425	Atezo n=144	Doce n=143	Nivo n=135	Doce n=137	Nivo n=292	Doce n=290	Pembro n=344	Doce n=343
<b>OS</b>										
Median (CI)	15,7 (12,6-18,0)	10,3 (8,8-12,0)	15,5 (11,0-NE)	9,2 (7,3-12,8)	9,3 (N/A)	7,2 (N/A)	N/A*	N/A*	10,4 (9,4-11,9)	8,5 (7,5-9,8)
HR (CI)	0,74 (0,58-0,93)		0,59 (0,40-0,85)		0,69 (0,45-1,05)		0,59 (0,43-0,82)		0,71 (0,58-0,88)	
<b>PFS</b>										
Median (CI)	2,8 (2,6-4,0)	4,1 (2,9-4,3)	2,8 (2,6-5,5)	3,0 (2,8-4,1)	3,3 (N/A)	2,8 (N/A)	4,2 (N/A)	4,5 (N/A)	3,9 (3,1-4,1)	4,0 (3,1-4,2)
HR (CI)	0,91 (0,74-1,12)		0,85 (0,63-1,16)		0,67 (0,44-1,01)		0,70 (0,53-0,94)		0,88 (0,74-1,05)	

References: Herbst 2015 (KEYNOTE 010), Brahmer 2015 (CheckMate 017, NCT01642004), Borghaei 2016 (CheckMate 057, NCT01673867), Rittmeyer 2016 (OAK, NCT02008227), Fehrenbacher 2016 (POPLAR, NCT01903993) \*Only extended follow-up found in supplementary appendix. Reported medians: 17,7 nivo and 9,0 for doce, HR 0,58 (0,43-0,79).

## Pasientkarakteristika

Roche har levert en tabell som viser pasientkarakteristika for de fem studiene som inngår i NMAen, denne er vedlagt i appendix 2. Pasientpopulasjonene vurderes nærmere i kapittel 2.3.

## PD-L1 testing

I studiene inkludert i NMA ble det benyttet ulike testkit med forskjellige PD-L1 spesifikke antistoffer for IHC analysen. Disse testkitene har ulik sensitivitet, og sannsynligvis har bla antistoffklonen benyttet i OAK og POPLAR en lavere deteksjonsgrad sammenlignet med andre antistoffkloner (10). PD-L1 er en prediktiv biomarkør og man kan måle ulike uttrykk hos samme pasient, bla kan tidspunkt og sted for biopsi påvirke resultatene (11).

I samtlige studier ble det testet for PD-L1 uttrykk på tumorceller (TC), men i OAK og POPLAR ble det også testet for PD-L1 på tumorinfiltrerende immunceller (IC). Dersom en prøve var negativ for PD-L1 på TC, men positiv på IC, ble prøven regnet som PD-L1 positiv.

Oppsummert skiller PD-L1 testingen i OAK og POPLAR seg fra de andre studiene ved at det ble testet for både TC og IC, og ved at det ble benyttet en antistoffklon som sannsynligvis er mindre sensitiv for PD-L1 uttrykk. Det er noe variasjon i resultatene for hvor mange pasienter som har testet positivt for PD-L1 i de fem studiene, og Legemiddelverket kan ikke utelukke at dette delvis kan skyldes ulik histologi i CheckMate studiene. En kan også anta at det kan være av betydning om man tester for IC i tillegg til TC. Andelen PD-L1 positive er ikke helt sammenfallende mellom OAK og POPLAR til tross for lignende populasjoner. Det er derfor vanskelig å anslå betydningen av histologi og IC, ettersom man ikke ser noe tydelig mønster i sprikene mellom andelen PD-L1 positive som ble funnet ved bruk av de ulike testkitene og mellom de ulike populasjonene.

Legemiddelverket har vurdert at forskjellene i PD-L1 uttrykk i de fem studiene ikke vektlegges i denne NMA hvor kun PD-L1 positive pasienter er inkludert, ettersom det antas at det vil være få falske positive pasienter i populasjonene.

## 2.2 INNSENDT NETTVERKSMETAANALYSE (NMA)

De innsendte NMAene har to ulike tilærminger: klassisk Bayesian NMA og NMA med fraksjonal polynom (FP) som beskrevet av Jeroen Jansen (2011) (12). Pairwise meta-analyse, indirekte sammenligninger og NMA for oppsummering av overlevelsedata (hvor pasientnivådata ikke er tilgjengelige) er ofte basert på rapporterte hazard ratioer med antagelse om proporsjonal hazard. Denne antagelsen holder ikke i situasjoner hvor hazard funksjonene krysser, og kan ha en stor innvirkning på beslutninger som sammenligner forventet overlevelse. Som et alternativ til NMA av overlevelsedata hvor behandlingseffekten gjengis ved konstant hazard ratio (som ved en klassisk Bayesiansk NMA) kan en tilnærming hvor tidsavhengig behandlingseffekt basert på flere parametre modelleres, som FP modellering. Med denne tilnærmingen kan en NMA bedre tilpasses observerte studiedata, enn hva tilfellet er i en modell basert på kun en parameter.

For dette formål ble fixed effect og random effects fraksjonale polynomiske modeller av første og andre grad opphøyd i varierende tall (power, p) vurdert. Både for OS og PFS hadde fixed effect modellen den beste passformen, se Tabell 4, og var mer hensiktsmessig på grunn av det lave antallet studier i nettverket. Basert på dette ble Weibull modell (der  $p_1 = 0$ ) valgt for OS og Gompertz modell (der  $p_1 = 1$ ) valgt for PFS. En tidshorisont på 5 år ble brukt for OS og 2,5 år ble brukt for PFS.

Tabell 4 Beste tilpasning; DIC (deviance Information Criteria) for OS og PFS for alle de testede modellene (kilde: Roche)

Model	p1	p2	Notes	DIC			
				Overall survival		Progression-free survival	
				Fixed effects	Random effects	Fixed effects	Random effects
1st order, fixed	0	NA	Weibull	903.2247	904.3456	1063.2246	1064.8662
1st order, fixed	1	NA	Gompertz	911.5229	912.3412	1043.0588	1045.0056
2nd order, fixed	0	0		901.6249	903.1390	936.1800	937.3674
2nd order, fixed	0	1		893.2427	894.4853	981.7368	983.9693
2nd order, fixed	1	1		884.7636	886.0443	1010.6545	1011.9983

For å vurdere behandlingenes sikkerhet i de fem studiene brukes en Bayesian NMA (uten FP), basert på SLR fra juni 2016. Roche presenterte to tilnærminger; en standard og en hierarkisk. Ved den hierarkiske tilnærmingen grupperes behandlingene i studiene i klasser. En rangering i og mellom klasser er likevel mulig. Den hierarkiske tilnærmingen anbefales av Roche, grunnet et høyt antall sammenlignede behandlingalternativer, samtidig som antallet studier er lavt (sparse network). I slike tilfeller vil en NMA være beheftet med stor usikkerhet ved vurdering av relative behandlingseffekter. En informativ prior (log-normal [-2,10, 1,582]) for mellom-studie-variansen ble brukt som base case for standard NMA. Dette baseres på arbeid av Turner et al (13, 14) som utviklet et sett informative priors for mellom-studie-variansen for binomiale utfall basert på en studie av nesten 15.000 meta-analyser. Disse priorene ble brukt til å redusere usikkerheten i random effects modellen. For den hierarkiske modellen ble det anvendt en random effects modell med studievariasjon som fulgte en uniform fordeling (0.2).

## Bivirkninger

Under presenteres resultater i forhold til sikkerhetsprofilen i studiene som er inkludert i NMA, se Tabell 5.

Tabell 5 Resultater sikkerhet (15-19)

	OAK	POPLAR	KEYNOTE-010	CheckMate 057	CheckMate 017
Andel pasienter som opplever behandlingsrelaterte bivirkninger	Andel BV alle grader A: 64% D: 86%	Andel BV alle grader A: 67%. D: 88%	Andel BV alle grader P: 63%. D: 81%	Andel BV alle grader N: 69%. D: 88%	Andel BV alle grader N: 58% D: 86%
	Andel grad 3-4 BV: A: 15%. D: 43%	Andel grad 3-4 BV: A: 11%. D: 39%	Andel grad 3-5 BV: P: 13%. D: 35%	Andel grad 3-4 BV: N: 10%. D: 54%	Andel grad 3-4 BV: N: 7% D: 55%
	Andel grad 5 BV: A: 0%. D: <1%	Andel grad 5 BV: A: 1%. D: 2%	Andel grad 5 BV: P: <1% D: 1%	Andel grad 5 BV: N: 0%. D: 0%	Andel grad 5 BV: N: 0% D: 2%

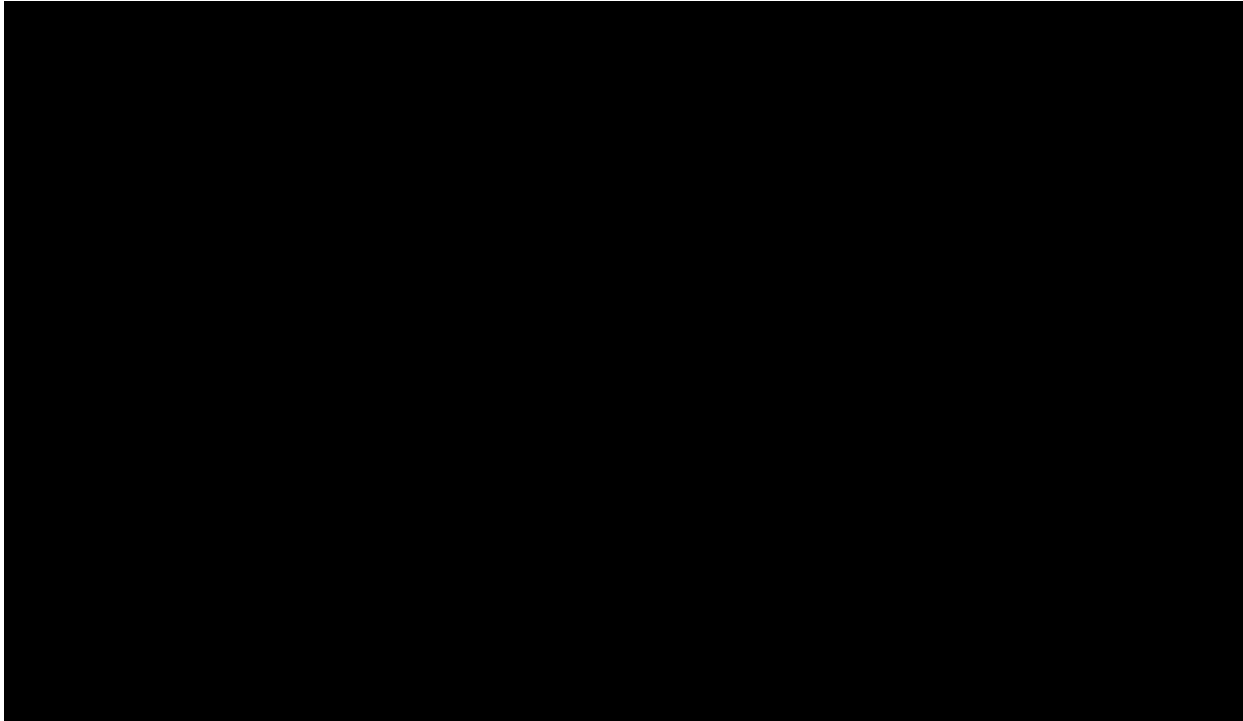
A=atezolizumab, D=docetaxsel, P=pembrolizumab, N=nivolumab

Sikkerhetsprofilen vurderes i kapittel 2.3.

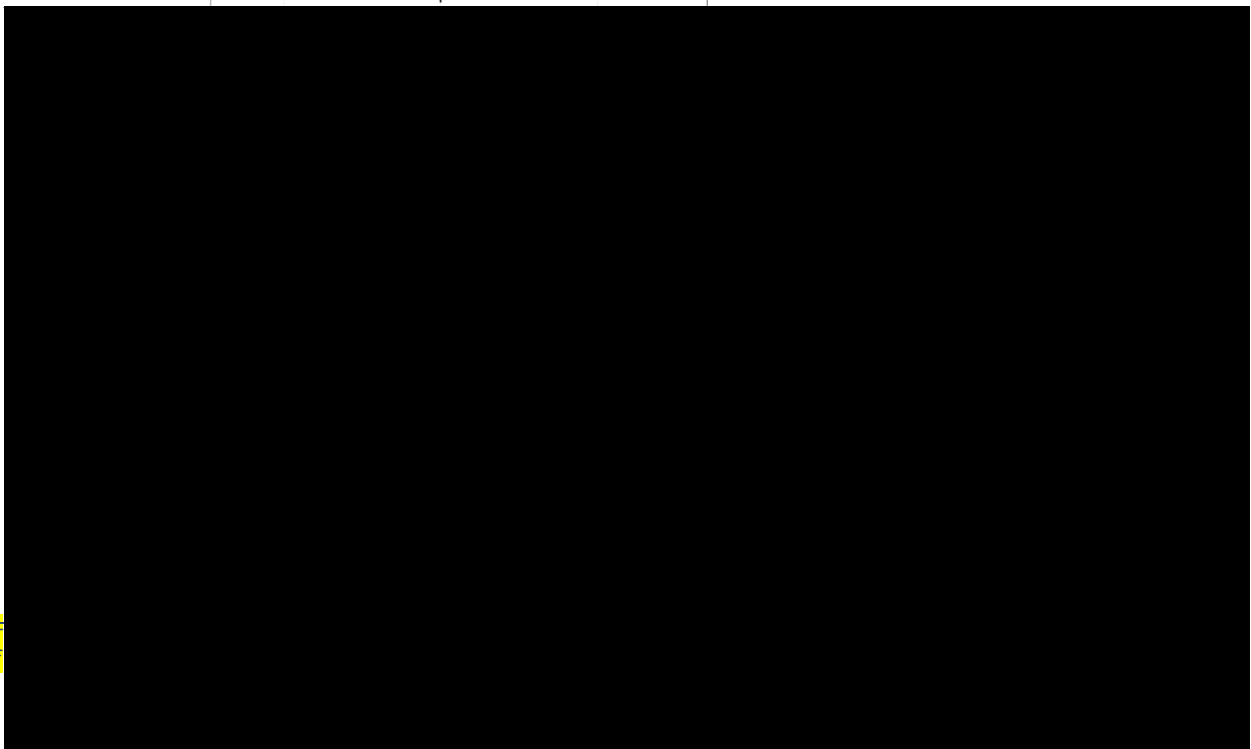
## 2.3 RESULTATER NETTVERKS METAANALYSE

### Resultater relativt effekt fra NMA

Resultatene i den innsendte NMA med FP viser at atezolizumab, nivolumab og pembrolizumab har sammenlignbar forventet OS (gjennomsnittlig). Nivolumab hadde den høyest forventede OS: [redacted] (CrI = kredibilitetsintervall), mens forventet OS for pembrolizumab var [redacted] og [redacted] for atezolizumab. Nivolumab hadde numerisk høyere forventet OS, men kredibilitetsintervallet krysser 0, se **Figur 2**.

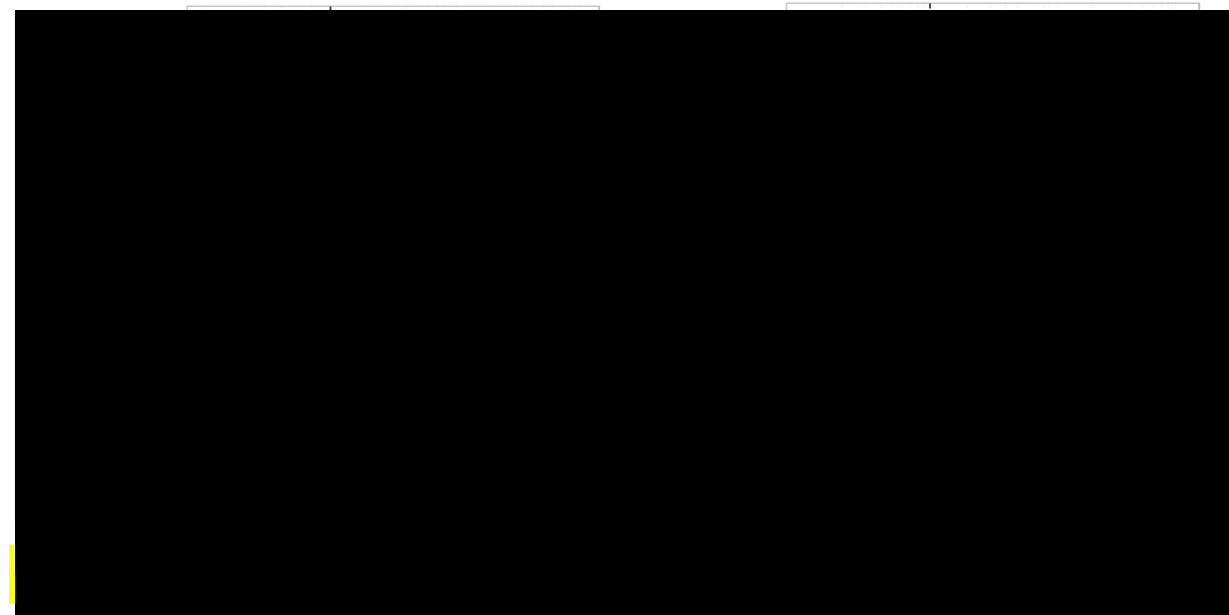


Forventet PFS var [redacted] for nivolumab, [redacted] [redacted] for atezolizumab og [redacted] for pembrolizumab. Nivolumab hadde [redacted] øyste sannsynlighet for beste rangering for både PFS og OS.



### Resultater sikkerhet fra NMA

Med hensyn til behandlingenes sikkerhetsprofil (dvs. TRAE, behandlingsrelaterte bivirkninger) fremstår atezolizumab statistisk signifikant bedre sammenlignet med docetaxel, numerisk bedre enn pembrolizumab og numerisk verre enn nivolumab (ikke statistisk signifikant) (Figur 4). I standard NMA viste nivolumab den høyeste sannsynligheten for 1. rangering med en sannsynlighet for å være best på [redacted] etterfulgt av atezolizumab med en tilsvarende sannsynlighet på [redacted]. Tilsvarende sannsynligheter for den hierarkiske modellen var [redacted] % og [redacted].



### Pågående studier

Presenteres i tabell på neste side. Oversikt levert inn av Roche.

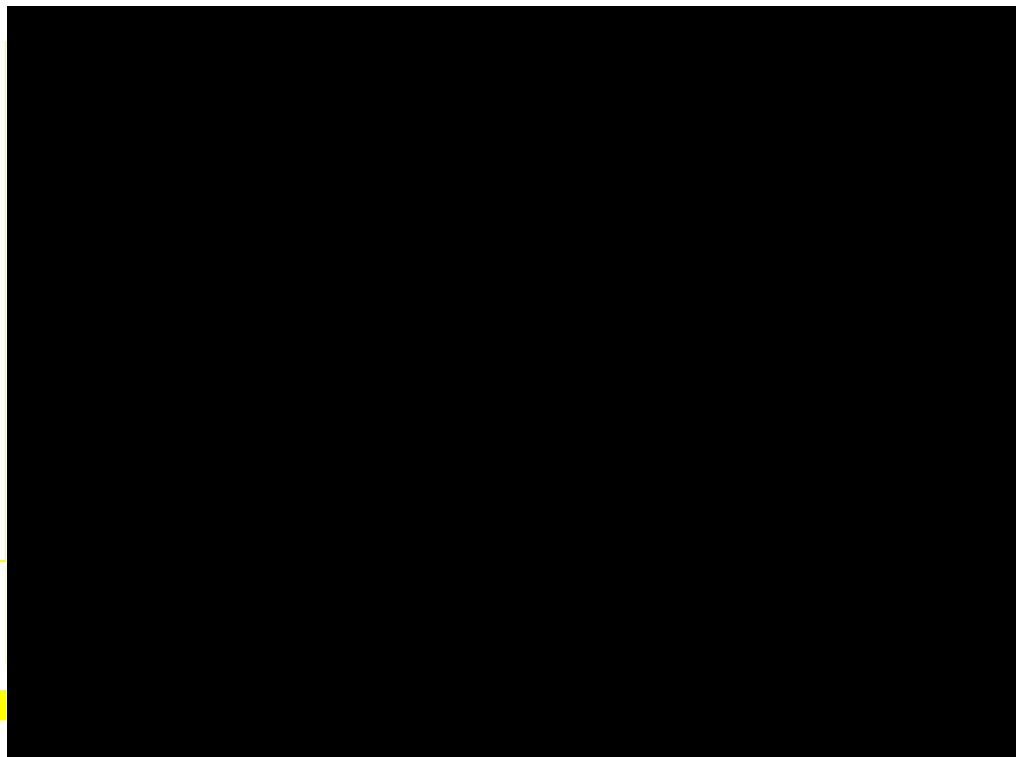
Studie (id nr.)	Populasjon	Intervensjon	Sammenlikning/ kontrollarmen	Primære utfallsmål	Sekundære utfallsmål
IMpower110 ( <a href="#">NCT02409342</a> )  Åpen RCT, fase III	Pasienter med tidligere ubehandlet NSCLC (stage IV) og PD-L1 uttrykk (n=555)	Atezolizumab 1200 mg hver 3. uke	Cisplatin eller Carboplatin i kombinasjon med Pemetrexed eller Gemcitabine	OS	ORR, PFS, DoR
IMpower 150 ( <a href="#">NCT02366143</a> )  Åpen RCT, fase III	Pasienter med ikke-skvamøs NSCLC (stage IV) som er kjemoterapi-naive (n=1202)	Atezolizumab 1200 mg hver 3. uke i kombinasjon med Bevacizumab + Paclitaxel + Carboplatin	Atezolizumab + Paclitaxel + Carboplatin <i>eller</i> Paclitaxel + Carboplatin + Bevacizumab	PFS og OS	ORR, DoR
IMpower 130 ( <a href="#">NCT02367781</a> )  Åpen RCT, fase III	Pasienter med ikke-skvamøs NSCLC (stage IV) som er kjemoterapi-naive (n=724)	Atezolizumab 1200 mg hver 3. uke i kombinasjon med Nab-Paclitaxel + Carboplatin	Nab-Paclitaxel + Carboplatin	PFS og OS	ORR, DoR
IMpower131 ( <a href="#">NCT02367794</a> )  Åpen RCT, fase III	Pasienter med skvamøs NSCLC (stage IV) som er kjemoterapi-naive (n=1021)	Atezolizumab 1200 mg hver 3. uke i kombinasjon med (Nab-) Paclitaxel + Carboplatin	Nab-Paclitaxel + Carboplatin	PFS og OS	ORR, DoR
IMpower132 ( <a href="#">NCT02657434</a> )  Åpen RCT, fase III	Pasienter med ikke-skvamøs NSCLC (stage IV) som er kjemoterapi-naive (n=568)	Atezolizumab 1200 mg hver 3. uke i kombinasjon med Carboplatin eller Cisplatin + Pemetrexed	Carboplatin eller Cisplatin + Pemetrexed	PFS og OS	ORR, DoR
IMpower010 ( <a href="#">NCT02486718</a> )  Åpen RCT, fase III	Pasienter med NSCLC (stage IB-III A) som er blitt operert og har fått adjuvant cisplatin-basert kjemoterapi (n=1127)	Atezolizumab 1200 mg hver 3. uke (max.16 infusjoner)	Best supportive care	DFS	OS



Atezolizumab - poor performance status (NCT03191786) Åpen RCT, fase III	Pasienter med NSCLC (stage IIB/IV) som er kjemoterapi-naive og ikke egnet for kjemoterapi med platinum-dublett (n=441)	Atezolizumab 1200 mg hver 3. uke	Vinorelbin <i>eller</i> gemcitabine	OS	ORR, PFS, DoR
---	---	--	--	----	---------------

### Legemiddelverkets vurdering av innsendt NMA

Legemiddelverket godtar bruk av en FP modell i den innsendte NMA, og vurderer at Roche i tilstrekkelig grad har redegjort for bruken av denne modellen. Tradisjonelle NMAer av overleveledata er ofte basert på modeller med én parameter for den relative effekten; en konstant hasard ratio (HR). Når antagelsen om proporsjonal hasard ikke holder, kan modeller med flere parametre basert på FP gi rom for bedre tilpasning til de tilgjengelige data. Som vist i **Figur 5** er ikke HR konstant over tid for atezolizumab sammenlignet med komparatorer.



Roche argumenterer videre for at det ikke er optimalt å bruke en random effects modell på et lite nettverk, ettersom den estimerte «mellom-studie-variansen» (between-study-variance) vil ha dårlig presisjon. Legemiddelverket mener at random effects modellen kunne vært aktuell, men at en slik tilnærming ville ha krevd et større antall studier. Roche argumenterer også imot å bruke mer komplekse polynomiske modeller av andre grad, selv om tester tyder på at disse har en bedre tilpasning ved DIC enn den modellen som Roche har valgt å bruke. Visuell inspeksjon av tilpassede OS kurver i mer komplekse, andregradspolynom modeller viser imidlertid at det for enkelte av intervensjonene oppstår et «platå», som innebærer at en viss andel av pasientene ikke dør i løpet av modellens tidshorison. Dette vil i noen av studiene medføre at den forventede levetiden og andelen langtidsoverlevende blir urealistisk høye for pasienter med lokalavansert eller metastatisk NSCLC.

Studiepopulasjonene som er inkludert i NMAen er tilstrekkelig sammenlignbare i forhold til alder, allmenntilstand, sykdomsstadie og antall (tidligere) røykere. Det er imidlertid noen forskjeller i kjønnsfordeling, etnisitet og tidligere behandlingslinjer. CheckMate 017 avvok fra resterende studiene med en populasjon med 100 % av histologien plateepitelkarsinom, mens de resterende studiene hadde overvekt av histologien ikke-plateepitelkarsinom. Forskjeller i histologi mellom CheckMate 017 (100 % plateepitelkarsinom) og CheckMate 057 (100 % ikke-plateepitelkarsinom), kan forklare avvik i median OS (hhv.HR 0.59 [95%CI: 0.44-0.79] og HR 0.73 [0.59-0.89]) og i median PFS (hhv.HR 0.62 [95%CI: 0.47-0.81] og HR 0.92 [95%CI: 0.77-1.11]) i ITT-analysen fra disse to studiene.

Totalt sett godtar Legemiddelverket argumentene som er lagt til grunn for valg av modell i den innsendte NMA. Denne NMA vurderer som tilstrekkelig dokumentasjon på atezolizumabs relative kliniske effekt sammenlignet med nivolumab og pembrolizumab.

Den forventede forskjellen i total overlevelse for atezolizumab mot nivolumab var [redacted] og mot pembrolizumab var [redacted] tross for en numerisk forskjell til fordel for nivolumab, overlappet kredibilitetsintervallene 0 noe som indikerer ingen statistisk forskjell.

Når det gjelder PFS, var atezolizumab tilsvarende pembrolizumab og dårligere enn nivolumab. Det er ingen biologisk begrunnelse for forskjellen mellom nivolumab og de to andre PD-(L)1-hemmerne. Nivolumab og pembrolizumab har samme virkemekanisme, men en forskjell i PFS på [redacted] måneder ble observert mellom dem. På den andre siden, har pembrolizumab og atezolizumab litt ulike virkningsmekanismer, men mellom disse ble det ikke observert noen forskjell i PFS av betydning. Legemiddelverket har etter en samlet vurdering valgt å ikke legge vekt på resultatene ifh. til PFS for nettverksmetaanalysen i denne metodevurderingen. Dette drøftes i kapittel 5. Bruk av PFS er en vurdering som må gjøres fra sak til sak, og avhenger av en totalvurdering hvor man bla vurderer terapiområde, og hvordan PFS kan informere om sykdomsprognose.

De undersøkte PD-(L)1-hemmerne ser også ut til å være like i tilstrekkelig grad i form av pasientsikkerhet. De to modelleringsmetodene (standard og nivå-3 hierarkisk Bayesian NMA) viste samme resultatmønster, men forskjeller i bredden på 95% CrIs. Ved å inkorporere klasseeffekten (via felles parameter for varians) ble 95% CrIs smalere. Imidlertid, selv med smalere CrIs for odds ratio, overlapper disse CrIs noe som indikerer ingen forskjell mellom PD-(L)1 hemmerne. Resultatene var også konsistente i de ulike modellene med random effects med informativ prior, random effects med ikke-informativ prior og i fixed effect modellen.

## Konklusjon

Legemiddelverket finner det i tilstrekkelig grad dokumentert at atezolizumab har sammenlignbar effekt- og bivirkningsprofil som PD-1 hemmerne nivolumab og pembrolizumab ved behandling av PD-L1 positiv, metastatisk eller lokalavansert NSCLC etter tidligere behandling med kjemoterapi.

Imidlertid er sikkerhetsdata for PD-(L)1-hemmerne sparsomme, så resultatene må tolkes varsomt.

### 3 ØKONOMISK ANALYSE

---

Det er i denne saken ikke vurdert en fullstendig helseøkonomisk analyse for den aktuelle populasjonen som er PD-L1 positive. Immunterapi for pasienter med lokalavansert eller metastatisk NSCLC etter tidligere behandling med kjempoterapi, er for tiden en del av LIS onkologi anbudet. Ved å dokumentere tilsvarende effekt og bivirkningsprofil som PD-1 hemmerene som p.t. deltar i dette anbudet, vil atezolizumab kunne delta i dette anbudet. Anbudsprosessen vil sikre at atezolizumab kun tas i bruk dersom kostnaden for behandling med atezolizumab er lik eller lavere enn behandling med PD-1 hemmerene i anbudet, og på denne måten sikre at atezolizumab har minst like god kostnadseffektivitet som annen immunterapi som er tatt i bruk for denne pasientgruppen.

## 4 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.

Budsjettvirkningen blir differansen mellom budsjettvirkningene i de to scenariene.

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

Legemiddelverket legger til grunn det samme pasientantall aktuelle for behandling med immunterapi, som er blitt lagt til grunn i tidligere metodevurderinger rettet mot behandling av PD-L1 positiv, lokalvansert eller metastatiske NSCLC etter tidligere behandling med kjemoterapi. Basert på dette anslår Legemiddelverket at den aktuelle populasjonen aktuell for immunterapi er på rett i overkant av 700 pasienter i år 5, se Tabell 6.

Tabell 6 Estimert antall pasienter med lokalvansert eller metastatisk NSCLC som er aktuelle for behandling med immunterapi

#### PASIENTPOPULASJON

Andel	År	1	2	3	4	5
0,85	Lungekreft	3060	3121	3184	3247	3378
	Ikke-småcellet lungekreft	2601	2653	2706	2760	2872
0,7	Ikke-operable	1821	1857	1894	1932	2010
0,9	Egnet for legemiddelbehand.	1639	1671	1705	1739	1809
	NSCLC 1. linje	1639	1671	1705	1739	1809
0,6	NSCLC 2.linje	983	1003	1023	1043	1086
0,66	PD-L1 positive	649	662	675	689	716
1	<b>Aktuelle for behandling med immunterapi</b>	649	662	675	689	716

I denne beregningen tas det ikke høyde for at pasienter med høygradig PD-L1 uttrykk (PD-L1  $\geq 50\%$ ) vil få tilbud om immunterapi som førstelinjebehandling. Dette har potensiale til å endre antallet PD-L1 positive pasienter som er aktuelle for behandling med immunterapi i senere behandlingslinjer. I denne saken har imidlertid Legemiddelverket valgt å ikke utrede dette nærmere, ettersom vi finner det rimelig å anta at størrelsen på den PD-L1 positive pasientpopulasjonen som vil være aktuelle for behandling med immunterapi i den aktuelle behandlingslinjen, ikke vil påvirkes av om atezolizumab innføres eller ikke.

Til orientering presenteres Roche`s anslåtte markedfordeling mellom ulike immunterapier og kjempoterapi i **Tabell 7**. Legemiddelverket vurderer det totale anslaget pasienter i denne linjen til å være for lavt. I tillegg er det på grunn av anbudsprosessen vanskelig å se for seg en deling av markedet mellom de tre immunterapiene slik som Roches skisserer.

## 4.2 BUDSJETTVERKNING

Siden atezolizumab høyst trolig ikke vil endre antallet pasienter som får tilbud om immunterapi i den aktuelle behandlingslinjen, samtidig som anbudsprosessen sikrer at atezolizumab ikke vil tas i bruk dersom legemiddelkostnaden er høyere enn for nivolumab eller pembrolizumab, mener Legemiddelverket at å inkludere atezolizumab i anbudet høyst sannsynlig ikke vil øke budsjettet knyttet til immunterapi for den aktuelle pasientgruppen.

Dersom legemiddelkostnadene til atezolizumab er lavere enn for nivolumab og pembrolizumab, vil det å inkludere atezolizumab i anbudet kunne ha potensiale til å redusere det aktuelle budsjettet.

## 5 OPPSUMMERING OG KONKLUSJON

---

Atezolizumab som monoterapi er indisert til behandling av voksne pasienter med lokalavansert eller metastatisk ikke-småcellet lungekreft (NSCLC) etter tidligere kjemoterapi. Legemiddelverket vurderer lokalavansert eller metastatisk NSCLC til å være en alvorlig sykdom som for mange pasienter medfører redusert livskvalitet og avkortet levetid.

I denne metodevurderingene er det sett på den PD-L1 positive delen av den aktuelle pasientgruppen med NSCLC. Denne subgruppen er vurdert separat fra pasienter som ikke har PD-L1 positiv status, siden disse to pasientgruppene har ulik behandling per d.d. Gruppen som er PD-L1 positive behandles i all hovedsak med immunterapi, mens de pasientene som ikke har positiv PD-L1 status får tilbud om kjemoterapi.

I denne metodevurderingen er det lagt til grunn to NMA for å dokumentere atezolizumabs kliniske effekt og sikkerhet sammenlignet med dagens behandling som p.t. er immunterapi (nivolumab eller pembrolizumab). Legemiddelverket mener at den innsendte dokumentasjonen er tilstrekkelig dokumentasjon på at atezolizumab har sammenlignbar effekt- og birkningsprofil som nivolumab og pembrolizumab. Som dokumentasjon på klinisk effekt har Legemiddelverket vektlagt OS som utfallsmål. Det er også inkludert utfallsmålet PFS i NMA, men siden dette utfallsmålet er innhentet til ulik tid i de ulike studiene, samt at det varierer mellom studiene hvorvidt dette utfallsmålet er vurdert av uavhengig komité eller ikke, har Legemiddelverket ikke lagt vekt på resultatene fra NMA mht. PFS.

Når det gjelder testing av PD-L1 status, har firmaene som har markedsføringstillatelse for de tre aktuelle immunterapiene, ulike testkit av forskjellige PD-L1 spesifikke antistoffer og undersøkelsene utføres på plattformer utviklet av Dako eller Ventana. De inkluderte pasientgruppene vil være noe forskjellige, ettersom PD-L1 er testet med kit av ulik sensitivitet.

Legemiddelverket finner det mest trolig at antallet pasienter aktuelle for immunterapi i den aktuelle pasientgruppen, ikke vil påvirkes av om atezolizumab inkluderes i anbudet eller ikke. Så lenge kostnaden til immunterapiene inkludert i anbudet holdes på samme nivå, eller reduseres, kan ikke Legemiddelverket se at det å innføre atezolizumab i dette anbudet vil medføre en økning i budsjettet for den aktuelle pasientgruppen etter tidligere behandling med kjemoterapi.

Legemiddelverket har i denne metodevurderingen ikke vurdert en fullstendig helseøkonomisk analyse. Dette ble ikke vurdert nødvendig, ettersom det er anbud (LIS onkologi anbud) mellom immunterapiene som tilbys til denne pasientgruppen.

### Konklusjon

Legemiddelverket vurderer det tilstrekkelig dokumentert at atezolizumab har tilsvarende effekt- og birkningsprofil som pembrolizumab og nivolumab hos den aktuelle pasientpopulasjonen med lokalavansert eller metastatisk, PD-L1 positiv ikke-småcellet lungekreft. Basert på dette blir det vurdert som rimelig at atezolizumab kan inkluderes i det aktuelle LIS-anbudet.

Statens legemiddelverk, 01-01-2018

Kristin Svanqvist (e.f.)  
enhetsleder

Saksutredere  
Leung-Ming Yu  
Ania Urbaniak  
Reidun Os Husteli  
Camilla Hjelm



## REFERANSER

---

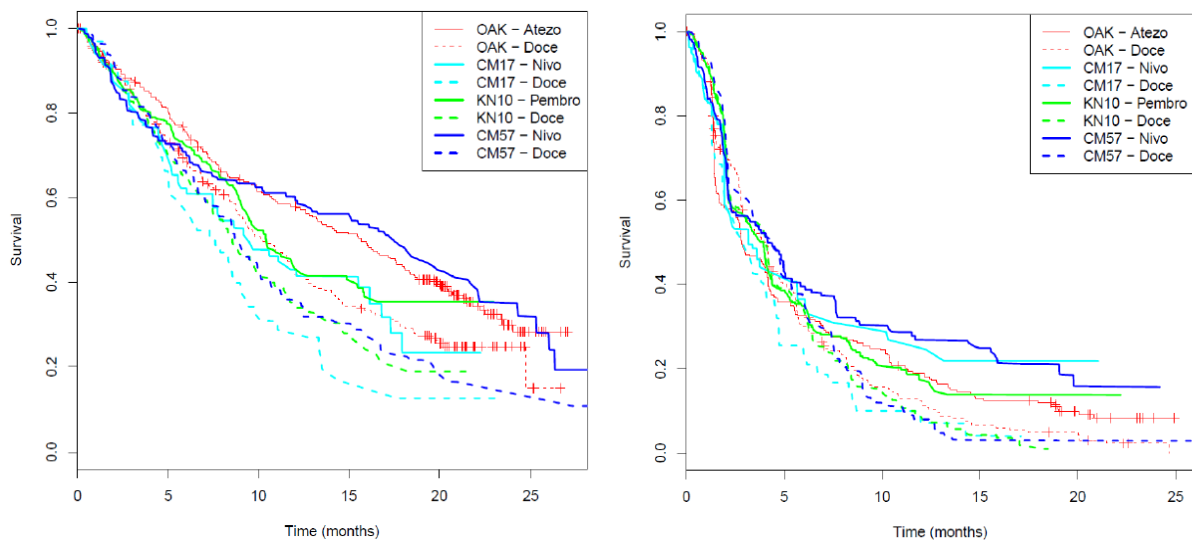
1. Krefregisteret. Årsrapport lungekreft for 2015 2016.
2. Helsedirektoratet. Nasjonalt handlingsprogram med retningslinjer for diagnostikk, behandling og oppfølging av lungekreft, mesoteliom og thymom. 2017(IS-2654).
3. Tumor, Node, Metastasis (TNM) staging system for lung cancer [Internet]. 2017. Available from: <https://www.uptodate.com/contents/tumor-node-metastasis-tnm-staging-system-for-lung-cancer>.
4. Krefregisteret. Årsrapport lungekreft for 2016. 2017.
5. EMA. Preparatomtale for Tecentriq; tilgjengelig fra [http://www.ema.europa.eu/docs/no\\_NO/document\\_library/EPAR\\_-\\_Product\\_Information/human/004143/WC500235778.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/no_NO/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/004143/WC500235778.pdf),. 2017.
6. Helsedirektoratet. Nasjonalt handlingsprogram med retningslinjer for diagnostikk, behandling og oppfølging av lungekreft, mesoteliom og thymom 2016 [Available from: <http://www.helsebiblioteket.no/retningslinjer/lungekreft/forord>].
7. EMA. Preparatomtale for Opdivo. 2017.
8. EMA. Preparatomtale for Keytruda. 2017.
9. EMA. Preparatomtale for Docetaxel. 2017.
10. Rimm D. L. A Prospective, Multi-institutional, Pathologist-Based Assessment of 4 Immunohistochemistry Assays for PD-L1 Expression in Non-Small Cell Lung Cancer. *JAMA Oncology*. 2017;3(8):1051-8.
11. Nakamura S et al. Intratumoral heterogeneity of programmed cell death ligand-1 expression is common in lung cancer. *PLoS ONE*. 2017;12(10):1-13.
12. Jansen J. P. Network meta-analysis of survival data with fractional polynomials. *BMC Medical Research Methodology* 2011;11(61).
13. Turner R. M. et al. Predicting the extent of heterogeneity in meta-analysis, using empirical data from the Cochrane Database of Systematic Reviews. *International journal of epidemiology*. 2012;41(3):818-27.
14. Turner R. M. et al. Predictive distributions for between-study heterogeneity and simple methods for their application in Bayesian meta-analysis. *Stat Med*. 2015;34(6):984-98.
15. Rittmeyer A. et al. Atezolizumab versus docetaxel in patients with previously treated non-small-cell lung cancer (OAK): a phase 3, open-label, multicentre randomised controlled trial. *Lancet*. 2017;389:255-65.
16. Fehrenbacher L. et al. Atezolizumab versus docetaxel for patients with previously treated non-small-cell lung cancer (POPLAR): a multicentre, open-label, phase 2 randomised controlled trial. *Lancet*. 2016;387:1837-46.
17. Herbst. R. S. et al. Pembrolizumab versus docetaxel for previously treated, PD-L1-positive, advanced non-small-cell lung cancer (KEYNOTE-010): a randomised controlled trial. *Lancet*. 2016;387(10027):1540-50.
18. Brahmer J. et al. Nivolumab versus Docetaxel in Advanced Squamous-Cell Non-Small-Cell Lung Cancer. *N Engl J Med*,. 2015;373(2):123-35.

19. Borghaei H. Nivolumab versus Docetaxel in Advanced Nonsquamous Non-Small-Cell Lung Cancer. *N Engl J Med.*, 2015;373(17):1627-39.

# APPENDIKS 2 NMA

Tabell 8 Baseline karakteristika i ITT populasjonen

	OAK All comers		POPLAR All comers		Checkmate 017 All comers, squamous		Checkmate 057 All comers, non-squamous		Keynote 010 PD-L1 ≥ 1%	
	Atezo n=425	Doce n=425	Atezo n=144	Doce n=143	Nivo n=135	Doce n=137	Nivo n=292	Doce n=290	Pembro n=344	Doce n=343
<b>Age</b>	63	64	62	62	62	64	61	64	63	62
<b>Male sex</b>	61%	61%	65%	53%	82%	71%	52%	58%	62%	61%
<b>ECOG</b>										
0	36%	38%	32%	32%	20%	27%	29%	33%	33%	34%
1	64%	62%	68%	68%	79%	73%	71%	67%	67%	65%
<b>Histology</b>										
Squamous	26%	26%	34%	34%	100%	100%	0%	0%	22%	19%
Non-squamous	74%	74%	66%	66%	0%	0%	100%	100%	70%	70%
Other or unknown	0%	0%	0%	0%	0%	0%	0%	0%	9%	11%
<b>Smoking status</b>										
Former or current	80%	83%	81%	80%	90%	94%	79%	78%	81%	78%
Never	20%	17%	19%	20%	7%	5%	20%	21%	18%	20%
Unknown	0%	0%	0%	0%	3%	1%	1%	1%	1%	2%
<b>Previous lines of treatment</b>										
1	75%	75%	65%	67%	99%	100%	88%	89%	71%	69%
2	25%	25%	35%	33%	1%	0%	12%	11%	19%	22%
3 or more	0%	0%	0%	0%	0%	0%	0%	0%	8%	8%
<b>Race</b>										
White	71%	70%	NR	NR	90%	95%	91%	92%	72%	73%
Asian	20%	22%	NR	NR	4%	1%	3%	3%	21%	21%
Black	1%	3%	NR	NR	3%	1%	2%	3%	4%	2%
Other/unknown	8%	5%	NR	NR	2%	2%	3%	2%	3%	4%



Figur 6 KM for OS (venstre) og PFS (høyre), PD-L1 positiv populasjon

Tabell 9 Resultater median OS og median PFS i studiene som er inkludert i innsendte NMA for NSCLC pasienter, ITT populasjon (kilde: Roche)

	OAK All comers		POPLAR All comers		Checkmate 017 All comers, squamous		Checkmate 057 All comers, non-squamous		Keynote 010 PD-L1 ≥ 1%	
	Atezo n=425	Doce n=425	Atezo n=144	Doce n=143	Nivo n=135	Doce n=137	Nivo n=292	Doce n=290	Pembro n=344	Doce n=343
<b>OS</b>										
Median (CI)	13,8 (11,8-15,7)	9,6 (8,6-11,2)	12,6 (9,7-16,4)	9,7 (8,6-12,0)	9,2 (7,3-13,3)	6,0 (5,1-7,3)	12,2 (9,7-15,0)	9,4 (8,1-10,7)	10,4 (9,4-11,9)	8,5 (7,5-9,8)
HR (CI)	0,73 (0,62-0,87)		0,73 (0,53-0,99)		0,59 (0,44-0,79)		0,73 (0,59-0,89)		0,71 (0,58-0,88)	
<b>PFS</b>										
Median (CI)	2,8 (2,6-3,0)	4,0 (3,3-4,2)	2,7 (2,0-4,1)	3,0 (2,8-4,1)	3,5 (2,1-4,9)	2,8 (2,1-3,5)	2,3 (2,2-3,3)	4,2 (3,5-4,9)	3,9 (3,1-4,1)	4,0 (3,1-4,2)
HR (CI)	0,95 (0,82-1,10)		0,94 (0,72-1,23)		0,62 (0,47-0,81)		0,92 (0,77-1,11)		0,88 (0,74-1,05)	

References: Herbst 2015 (KEYNOTE 010), Brahmer 2015 (CheckMate 017, NCT01642004), Borghaei 2016 (CheckMate 057, NCT01673867), Rittmeyer 2016 (OAK, NCT02008227), Fehrenbacher 2016 (POPLAR, NCT01903993)

## APPENDIKS 3: ALVORLIGHETSBEREGNINGER

---

Legemiddelverket benytter en kvantitativ metode for å gradere alvorlighetsgrad beregnet ut i fra dagens behandling. I denne utredningen har Legemiddelverket ikke beregnet alvorligheten til den aktuelle sykdommen.

Legemiddelverkets beregninger tar utgangspunkt i 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.
- 2) Gjennomsnittlig antall forventede gjenværende QALYs (udiskonterte) beregnes for den generelle befolkningen med samme alder som pasientgruppens gjennomsnittsalder. Vi benevner dette QALY<sub>A</sub>. Vi har brukt dødelighetsdata for den norske befolkningen fra Statistisk sentralbyrå (2016) i beregning av forventet gjenværende levetid for ulike aldre<sup>3</sup>. 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 Sun et al (2012)<sup>4</sup> og Burstrøm et al (2001)<sup>5</sup>. Tabell 10 viser forventede gjenværende kvalitetsjusterte leveår fordelt etter alder hos gjennomsnittsbefolkningen og er basert på kildene nevnt over.
- 3) Gjennomsnittlig prognose for den aktuelle norske pasientgruppen beregnes. Prognosen er forventet gjenværende QALYs (udiskonterte) for pasientgruppen med dagens standardbehandling. Vi benevner dette P<sub>A</sub>. Prognosen er basert på simulering av behandling med komparator i den helseøkonomiske modellen i aktuelle metodevurdering.
- 4) Det absolute 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)  $APT = QALY_{SA} - P_A$

---

<sup>3</sup> SSB. *Dødelighetstabeller, 2016*. Tilgjengelig fra: <https://www.ssb.no/befolkning/statistikker/dode/aar/2017-03-09?fane=tabell&sort=nummer&tabell=297661>

<sup>4</sup> 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.

<sup>5</sup> Burström K, Johannesson M, Diderichsen F. Swedish population health-related quality of life results using the EQ-5D. *Quality of life research*. 2001;10(7):621-35.

6) Det relative prognosetapet (RPT) er gitt ved  $RPT = APT / QALY_{SA}$

### Forventede gjenværende QALYs i den generelle befolkningen.

**Feil! Fant ikke referanseskilden.** 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 sentralbyrå (2016) og de aldersspesifikke livskvalitetsvektene i høyre kolonne.

I påvente av gode norske tall, er det brukt livskvalitetsvekter fra to svenske studier (Burstrøm et al (2001) og Sun et al (2012)). I studiene kombineres svenske aldersspesifikke livskvalitetsdata for en gjennomsnittsbefolkning med britiske befolkningsbaserte EQ-5D-verdsettingstariffer, Dolan et al (1997)<sup>6</sup>.

Livskvalitetsvektene for aldersgruppene 21-73 år er hentet fra Sun et al (2012), som er den nyeste av de to svenske studiene samtidig som den har flest respondenter. I denne publikasjonen er ikke livskvalitetsvekter for de andre aldersgruppene presentert. For aldersgruppen 0-20 år har vi antatt at livskvalitetsvektene er noe høyere enn for aldersgruppen 20-33 år, vi har satt den lik 0,89.

For å få noenlunde jevnstore aldersintervaller har vi etablert en aldersgruppe 74-88 år basert på data fra Burstrøm et al (2001). For denne gruppen har vi beregnet et forenklet veid snitt som gir en livskvalitet på 0,76 (avrundet). Snittberegningen er basert på følgende: For aldersgruppen 74-79 år antar vi en livskvalitet lik 0,79 basert på Burstrøm et al (2001). For aldersgruppen 80-88 år henter vi en livskvalitetsvekt lik 0,74 fra Burstrøm et al (2001).

Dette gir et fall fra 0,80 til 0,76 fra aldersgruppen 55-73 til 74-88 år. Vi antar et tilsvarende (relativt) fall fra aldersgruppen 74-88 år til siste aldergruppe 89-105 år, noe som gir en vekt på ca. 0,72 for denne aldersgruppen.

---

<sup>6</sup> Dolan P. Modeling valuations for EuroQol health states. Medical care. 1997;35(11):1095-108.

Tabell 10: Forventede gjenværende QALYs og livskvalitetsvekter i den generelle befolkning

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



## APPENDIKS 4: KORT OM HELSEØKONOMI OG BEGREPER I RAPPORTEN

---

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

Følgende faglige kriterier vurderes:

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

**SG** – er en måte å måle QALY på. SG står for "standard gamble", og går ut på at man enten beskriver en helsetilstand for et individ, eller spør en pasient med tilstanden man ønsker å undersøke, om hvordan han verdsetter tilstanden. Dette gjøres ved at individet blir presentert for to alternativer: Alternativ 1 er å leve resten av livet med tilstanden man vil verdsette; alternativ 2 er en fiktiv intervensjon som enten vil gjøre

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

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

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

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

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

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

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

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

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

---

Legemiddelverket har ikke motatt et slik dokument fra Roche i denne saken.