

Hurtig metodevurdering for legemidler finansiert i spesialisthelsetjeneste

ID2019_002 Tecentriq
(atezolizumab) til behandling av
trippel-negativ brystkreft

Vurdering av innsendt dokumentasjon

20-01-2020

Statens legemiddelverk

FORORD

Nasjonalt system for innføring av nye metodar i spesialisthelsetenesta skal bidra til at effekt, sikkerheit og eventuelle konsekvensar for helsetenesta og samfunnet blir gjennomgått og vurdert systematisk før dei blir tekne i rutinebruk. Hovudlinjene i det nye systemet er skildra i Nasjonal helse- og omsorgsplan 2011-2015 og stortingsmelding nr. 10 (2012-2013) *God kvalitet – trygge tenester*. Dei regionale helseføretaka, Nasjonalt kunnskapssenter for helsetenesta, Statens legemiddelverk og Helsedirektoratet samarbeider om å etablere og implementere det nye systemet, som skal bidra til meir rasjonell bruk av ressursane i helsetenestene.

Statens legemiddelverk har fått ansvar for å utarbeide hurtige metodevurderingar av einskilde legemiddel. Ei hurtig metodevurdering inneheld i systematisk kunnskapsoppsummering av forskning på effekt og sikkerheit, og ei vurdering av konsekvensar, slik som budsjettkonsekvensar eller ressursallokering. I tillegg blir grad av alvor vurdert. Legemiddelfirmaet som er innehavar av marknadføringsløyvet (MT), pliktar å levere dokumentasjon på effekt, sikkerheit og kostnadseffektivitet for det aktuelle legemidlet. Legemiddelverket kan, ved behov, gje rettleiing til legemiddelfirmaa.

Legemiddelverket vurderer det innsendte datagrunnlaget for alle viktige kliniske utfallsmål, all ressursbruk, presenterte resultat, og alle føresetnader for analysar frå MT-innehavarar. Legemiddelverket utfører ingen eigne helseøkonomiske analysar. Legemiddelverket kan ved behov innhente tilleggsopplysingar frå MT-innehavar, eller på eiga hand søke etter oppdatert informasjon og gjerne eigne berekningar av relativ effekt, kostnader, kostnadseffektivitet, alvorsgrad og budsjettkonsekvensar.

Legemiddelverket vurderer kvart av dei tre prioriteringskriteria nytte, ressursbruk og grad av alvor, og dessutan relativ effekt og meirkostnader samanlikna med relevante komparatorar. Resultatet blir vanlegvis presentert med ein kostnad–effekt-brøk. Legemiddelverket vurderer ikkje nytte–risikobalansen som allereie er greidd ut om under marknadsføringsløyveprosedyren. Informasjon om dette finst hos [EMA](#).

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

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

OPPSUMMERING

Formål

Hurtig metodevurdering av legemiddelet Tecentriq (atezolizumab) i kombinasjon med albuminbunden (nab-)paklitaksel. Legemiddelverket har vurdert prioriteringskriteria knytt til nytte, ressursbruk og alvorgrad ved bruk av Tecentriq i samsvar med bestilling ID2019_002: «Atezolizumab (Tecentriq) til behandling av metastatisk trippelnegativ brystkreft» og godkjent preparatomtale. Vurderinga tar utgangspunkt i dokumentasjon innsendt av Roche.

Bakgrunn

Tecentriq er eit legemiddel til behandling av lokalavansert eller metastatisk trippel-negativ brystkreft med positivt PD-L1-uttrykk. Den generelle kliniske effekten ved behandling av trippel-negativ brystkreft er dokumentert gjennom utferding av marknadsføringsløyve. Om lag 40-45 pasientar er aktuelle for behandling med Tecentriq kvart år i Noreg.

Effektdokumentasjon i samsvar med norsk klinisk praksis

Effekt- og sikkerhetsdata kjem frå IMpassion130-studien som samanliknar effekten av atezolizumab i kombinasjon med nab-paklitaksel med placebo i kombinasjon med nab-paklitaksel. I norsk klinisk praksis er ulike variantar av kjemoterapi i bruk, hovudsakleg taksan (docetaksel og paklitaksel) og antracyklin. Nab-paklitaksel er lite brukt i norsk klinisk praksis, men er i denne metodevurderinga likestilt med taksan og antracyklin.

Legemiddelverket meiner at effekten er godt dokumentert.

Alvorgrad og helsetap

Legemiddelverket vurderer lokalavansert og metastatisk trippel-negativ brystkreft som alvorleg. Alvorgraden kan påverke om kostnadene blir vurdert å stå i rimeleg forhold til nytta av behandlinga. Legemiddelverket har berekna at PD-L1-positiv trippel-negativ brystkreft for denne populasjonen behandla med kjemoterapi i gjennomsnitt har eit absolutt prognosetap (APT) på ca. 21 QALY.

Kostnadseffektivitet

I analysen Legemiddelverket meiner er mest sannsynleg, med dagens legemiddelprisar (maks AUP utan mva) er meirkostnad for Tecentriq i kombinasjon med nab-paklitaksel samanlikna med standard kjemoterapi:

738 740 NOK per vunne kvalitetsjusterte leveår (QALY)

519 249 NOK per vunne leveår.

Sykehusinnkjøp HF har avtaleprisar for atezolizumab og kjemoterapi. Med LIS AUP (utan mva) er meirkostnaden:

■ NOK per vunne kvalitetsjusterte leveår (QALY)

■ NOK per vunne leveår

Legemiddelverket har lagt studiedata direkte til grunn i våre analyser, sjølv om studiekomparator ikkje er aktuell komparator i norsk klinisk praksis. Fagmiljøet meiner effekten av studiekomparator (nab-paklitaxel) kan sidestillast med dei kjemoterapiane som er i bruk i standardbehandling i Noreg (docetaxel, paklitaxel og antracyklin).

Budsjettkonsekvensar

Legemiddelverket ventar at budsjettverknaden for spesialisthelsetenestas legemiddelbudsjett ved å ta i bruk atezolizumab i kombinasjon med nab-paklitaxel ved behandling av PD-L1-positiv trippel-negativ brystkreft vil vere om lag 21 millionar NOK (maks AUP inkl. mva.) per år i år fem. Med LIS AUP (inkl. mva.) vil budsjettverknaden for spesialisthelsetenestas legemiddelbudsjett vere om lag [REDACTED] NOK per år i år fem. Tilsvarande for spesialisthelsetenesta totalt vil vere om lag 18 millionar NOK (maks AUP inkl. mva.) og [REDACTED] NOK (LIS-AUP inkl. mva.) per år i år fem. Budsjettberekningane er usikre og forenkla.

3-SIDERS SAMMENDRAG

Metode

Hurtig metodevurdering av legemiddelet Tecentriq (atezolizumab). Legemiddelverket har vurdert klinisk effekt, sikkerheit og kostnadseffektivitet ved bruk av atezolizumab i tråd med bestilling ID2019_002: «Atezolizumab (Tecentriq) til behandling av metastatisk trippelnegativ brystkreft» og godkjent preparatomtale. Legemiddelverket har vurdert prioriteringskriteria knytt til nytte, ressursbruk og alvorgrad ved bruk av atezolizumab i kombinasjon med nab-paklitaksel med utgangspunkt i dokumentasjon innsendt av produsenten.

Pasientgrunnlag i Noreg

Rundt 300 nye tilfelle av trippel-negativ brystkreft blir oppdaga kvart år i Noreg. Av desse presenterer om lag 15 pasientar med metastatisk brystkreft. Pasientgrunnlaget relevant for denne metodevurderinga inkluderer òg pasientar med lokalavansert kreft eller metastatisk kreft, og gitt at 40 % er PD-L1-positive, utgjør dette om lag 40-45 pasientar kvart år i Norge.

Alvorsgrad og prognosetap

Legemiddelverket vurderer at lokalavansert eller metastatisk trippel-negativ brystkreft er alvorleg.

Alvorsgraden kan påverke om kostnadene blir vurdert til å stå i rimeleg forhold til nytten av behandlinga. Legemiddelverket har berekna at lokalavansert eller metastatisk TNBK for denne populasjonen behandla med tradisjonell kjemoterapi har eit absolutt prognosetap (APT) på ca. 21 QALY på gruppenivå.

Behandling i norsk klinisk praksis

Målet med systemisk behandling av lokalavansert og/eller metastatisk brystkreft er å hindre sjukdomsprogresjon eller redusere spreiding av sjukdom, lindre symptom og forlenge overlevinga. Ved lokalavansert eller metastatisk trippel-negativ brystkreft, vil førstevallet vere tradisjonell kjemoterapi, i all hovudsak taksan (docetaksel eller paklitaksel) og antracyklin. Behandling er avhengig av kva pasienten ev. har fått i adjuvant eller neo-adjuvant setting dei siste 12-24 månadane. Atezolizumab er eit monoklonalt antistoff og representerer første immunterapi til behandling av trippel-negativ brystkreft.

Effektdokumentasjon i samsvar med norsk klinisk praksis

Effektdokumentasjonen kjem frå den randomiserte, placebo-kontrollerte, dobbelt-blinda, fase III multisenterstudien IMpassion130, som inkluderte 902 pasientar med lokalavansert eller metastatisk trippel-negativ brystkreft som ikkje hadde fått tidlegare systemisk behandling. Atezolizumab i kombinasjon med nab-paklitaksel vart samanlikna med placebo i kombinasjon med nab-paklitaksel, og fekk marknadsføringsløyve til pasientar med PD-L1-uttrykk over 1 %. Tilgjengelige resultat frå studien er ved median oppfølgingstid 13,1 månader for intervensjonsarmen og 11,8 månader for komparatorarmen

Nab-paklitaksel er ikkje brukt i særleg grad i norsk klinisk praksis, men er vurdert som minst like god som den kjemoterapien som er i bruk i dag. Legemiddelverket forkasta nettverksmetaanalysen som informerte relativ effekt av studiekombinasjonen mot relevante komparatorar (vanleg paklitaksel og docetaksel) fordi pasientpopulasjonane er ulike.

Sikkerheit

Biverknadsprofilen til atezolizumab er godt kjent og skildra i ei lang rekke kliniske studiar. I kombinasjon med nab-paklitaxsel (IMpassion130) er fatigue, perifer nevropati, nøytropeni og redusert nøytrofital dei vanlegaste alvorlege biverknadene (grad 3-4, >2 % førekomst), og desse er inkludert i analysen. Noko fleire pasientar i intervensjonsarmen opplevde grad 3/4 biverknader og fleire pasientar avslutta behandlinga grunna biverknader samanlikna med pasientar i komparatorarmen.

Effekt og sikkerheit er godt dokumentert.

Kostnadseffektivitet

Legemiddelverket har vurdert innsendt analyse, og føresetnadene for denne. Legemiddelverket har velt å lage eit eiga scenario som skal samsvare betre med norsk klinisk praksis. Føresetnadene Legemiddelverket har lagt til grunn er dei same som i basecase analysen til Roche, bortsett frå følgande:

- Helserelatert livskvalitet i PFS blir erstatta med gjennomsnittsvakta nyttevekter i stede for arm-spesifikke nyttevekter
- Tidsperspektiv blir endra frå 25 til 20 år
- Legemiddelverket vel studiedata direkte frå IMpassion130 for å modellere effekt av komparator, men legg inn kostnadene for paklitaxsel og docetaksel veka 50 % kvar
- Legemiddelverket vel Bayesian model averaging (BMA) basert på AIC
- OS blir modellert med KM-data og BMA parametrisk hale i begge armar, og halen blir sett på ved 20 % av pasientar igjen
- PFS blir modellert med KM-data med generalisert gamma-hale
- Deling av hetteglas er endra frå 100 til 0%
- Doseringskostnader er berekna basert på gjennomsnittlig kroppsoverflate = 1,75 m²

Resultata frå analysen Legemiddelverket meiner er mest sannsynleg (heretter kalla hovudanalysen) er følgande:

Tabell 1: Resultat frå Legemiddelverkets hovudanalyse. Basert på maks AUP utan mva. Per pasient. Diskonterte tal

	Atezolizumab + nab-paklitaxsel	Komparator	Differanse
Totale kostnader (NOK)	980 107	641 488	338 619
Totale QALYs	1,82	1,37	0,46
Totale leveår	2,68	2,02	0,65
Meirkostnad (NOK) per vunne QALY			738 740
Meirkostnad (NOK) per vunne leveår			519 249

Tabell 2: Resultat frå Legemiddelverkets hovudanalyse. Basert på LIS-AUP utan mva. Per pasient. Diskonterte tal.

	Atezolizumab + nab-paklitaksel	Komparator	Differanse
Totale kostnader (NOK)	████████	████████	████████
Totale QALYs	1,82	1,37	0,46
Totale leveår	2,68	2,02	0,65
Meirkostnad (NOK) per vunne QALY			████████
Meirkostnad (NOK) per vunne leveår			████████

Meirkostnaden for atezolizumab i kombinasjon med nab-paklitaksel samanlikna med kjemoterapi aleine ved å bruke legemiddelets maksimale AUP (utan mva) er:

738 740 NOK per vunne kvalitetsjusterte leveår (QALY).

519 249 NOK per vunne leveår.

Roche har tilbydd ein prisrabatt/LIS-pris for atezolizumab. Meirkostnad for atezolizumab i kombinasjon med nab-paklitaksel samanlikna med kjemoterapi aleine ved bruk av rabattert pris er:

████████ NOK per vunne kvalitetsjusterte leveår (QALY).

████████ NOK per vunne leveår.

Roche sin basecase analyse skil seg frå den Legemiddelverket meiner er mest sannsynleg. Resultata i denne analysen er presentert i tabellen under. Roche har lagt ei tredeling av dagens standardbehandling (docetaksel, paklitaksel og antracyklin) til grunn (SoC average).

Tabell 3: Resultatet frå firmaets analyse. Basert på LIS-AUP utan mva for atezolizumab og maks AUP utan mva. for nab-paklitaksel og SoC. Per pasient. Diskonterte tal.

	Atezolizumab + nab-paklitaksel	SoC average	Differanse
Totale kostnader (NOK)	████████	446 955	████████
Totale QALYs	1,83	1,21	0,62
Totale leveår	2,68	1,80	0,88
Meirkostnad (NOK) per vunne QALY			████████
Meirkostnad (NOK) per vunne leveår			████████

Sensitivitetsanalyser viser at følgande parameter betyr mest for modellresultata:

- Effektestimat for komparator
- Nyttevekter
- Effektgevinst utover behandlingsperioden
- Behandlingslengde og doseintensitet

Budsjettkonsekvensar

Konklusjon budsjettkonsekvensar for spesialisthelsetenestas legemiddelbudsjett:

Basert på data og føresetnadene i denne metodevurderinga har det blitt estimert at å behandle aktuelle pasientar med Tecentriq (atezolizumab) i kombinasjon med nab-paklitaksel vil ha ein årleg budsjettkonsekvens på 21 millionar NOK (maks AUP inkl. mva.) i det femte budsjettåret. Tilsvarende berekning basert på LIS AUP (inkl. mva.) gir ein budsjettkonsekvens på om lag [REDACTED] NOK i år fem. Budsjettberekningane er usikre og forenkla.

Konklusjon budsjettkonsekvensar for spesialisthelsetenestas totale budsjett:

Legemiddelverket estimerer at å behandle aktuelle pasientar med Tecentriq (atezolizumab) i kombinasjon med nab-paklitaksel vil ha ein total årleg budsjettkonsekvens på 18 millionar NOK (maks AUP inkl. mva) i det femte budsjettåret. Redusert budsjettkonsekvens for spesialisthelsetenesta totalt i forhold til legemiddelbudsjettet skuldast at administrasjonskostnader for atezolizumab i kombinasjon med nab-paklitaksel er lågare samanlikna med tradisjonell kjemoterapi. Tilsvarende berekning basert på LIS AUP (inkl. mva.) medfører ein budsjettkonsekvens på om lag [REDACTED] NOK i år fem. Budsjettberekningane er usikre og forenkla.

Konklusjon budsjettkonsekvensar for helse- og omsorgstenesta samla:

Legemiddelverket forventar ingen budsjettkonsekvensar utover spesialisttenesta sitt totale budsjett.

Legemiddelverkets totalvurdering

Det er alltid knytt uvisse til ulike delar av berekningane i slike metodevurderingar. Studiedataa frå IMpassion130 er modne både for PFS og OS, så val av framskriving betyr difor lite. Den største uvisse er knytt til kor lenge tilleggseffekten av immunterapi held seg utover behandlingsperioden, men det er gode indikasjonar frå liknande terapiar og terapiområder om vedvarande effekt. Legemiddelverket har berekna at IKER er [REDACTED] NOK (LIS AUP utan mva).

INNHALD

FORORD.....	2
OPPSUMMERING	3
3-SIDERS SAMMENDRAG	5
INNHALD	9
LOGG	11
ORDLISTE.....	12
1 BAKGRUNN.....	14
1.1 PROBLEMSTILLING.....	14
1.2 TRIPPEL-NEGATIV BRYSTKREFT	14
1.3 ALVORSGRAD OG PROGNOSETAP	14
1.4 BEHANDLING AV INOPERABEL LOKALAVANSERT ELLER METASTATISK TRIPPEL-NEGATIV BRYSTKREFT	15
1.4.1 <i>Behandling med atezolizumab i kombinasjon med nab-paklitaksel.....</i>	15
1.4.2 <i>Behandlingsretningslinjer</i>	15
1.4.3 <i>Komparator.....</i>	16
1.4.4 <i>Behandling med albuminbunden nanopartikkel (nab-)paklitaksel (18)</i>	16
2 DOKUMENTASJON FOR Å VISE RELATIV EFFEKT	18
2.1 OVERSIKT OVER INNSENDE STUDIAR.....	18
2.1.1 <i>Primærstudiar</i>	18
2.1.2 <i>Nettverksmetaanalyse</i>	19
2.1.3 <i>Legemiddelverkets vurdering av innsendt klinisk dokumentasjon.....</i>	19
3 PICO.....	20
3.1 PASIENTPOPULASJON	20
3.2 INTERVENSJON	21
3.3 KOMPARATOR	22
3.4 UTFALLSMÅL	23
3.4.1 <i>Effekt.....</i>	23
3.4.2 <i>Biverknader.....</i>	32
3.4.3 <i>Helsenytte/helsetap.....</i>	34

4	ØKONOMISK ANALYSE	37
4.1	MODELL, METODE OG FØRESETNADER.....	37
4.1.1	<i>Analyseperspektiv</i>	38
4.1.2	<i>Kostnader (input data)</i>	39
4.2	RESULTAT	44
4.2.1	<i>Firmaets basecase-analyse</i>	44
4.2.2	<i>Legemiddelverkets hovedanalyse</i>	45
4.2.3	<i>Sensitivitets- og scenarioanalyser</i>	47
4.2.4	<i>Legemiddelverkets konklusjon om inkrementell kostnadseffektivitetsratio</i>	48
5	BUDSJETTKONSEKVENSAER	49
6	OPPSUMMERING	50
	REFERANSAR	52
	APPENDIKS 1: OVERSIKT OVER STUDIAR INKLUDERT I NMA	56
	APPENDIKS 2: ALVORLIGHETSBEREGNINGER	57
	APPENDIKS 3: BUDSJETTBEREKNINGAR.....	60
	<i>A.1 Budsjettkonsekvensar</i>	60
	<i>A.3.1 Estimert tal på pasientar og kostnader</i>	60
	<i>A.3.1.1 Estimat av tal på pasientar som er aktuelle for behandling</i>	60
	<i>A.3.1.2 Estimat av legemiddelkostnad for heile kohorten</i>	61
	<i>A.3.2 Budsjettkonsekvensar legemiddelkostnader for spesialisthelsetenesta</i>	62
	<i>A.3.2.1 Budsjettkonsekvensar totalt for spesialisthelsetenesta</i>	62
	<i>A.3.2.2 Estimat av utgifter for kohorten</i>	62
	<i>A.3.3 Budsjettverknader totalt for spesialisthelsetenesta</i>	63
	APPENDIKS 4: KORT OM HELSEØKONOMI OG OMGREP I RAPPORTEN	65
	VEDLEGG 1 KOMMENTARER FRA PRODUSENT (VEDLAGT SEPARAT).....	69

LOGG

Bestilling:	<i>ID2019_002 Tecentriq (atezolizumab) til behandling av trippel-negativ brystkreft</i>	
Forslagstiller:		
Legemiddelfirma:	Roche	
Preparat:	Tecentriq	
Virkestoff:	Atezolizumab	
Indikasjon:	Trippel-negativ brystkreft	
ATC-nr:	L01XC32	
Prosess		
Dokumentasjon bestilt av Legemiddelverket	28-01-2019	
Fullstendig dokumentasjon mottatt hos Legemiddelverket	11-06-2019	
Klinikere kontaktet for første gang	23-09-2019	
LIS kontakta for første gang av Legemiddelverket.	09-07-2019	
Legemiddelverket bedt om ytterligere dokumentasjon	24-07-2019 – (Legemiddelverket har bede om ytterlegare dokumentasjon ved fleire høve og har hatt løpande dialog med firma)	
Ytterligere dokumentasjon mottatt av Legemiddelverket	26-07-2019	
Rapport ferdigstilt:	20-01-2020	
Saksbehandlingstid:	223 dagar hvorav 11 dagar i påvente av ytterlegare opplysingar frå legemiddelfirma. Dette inneber ei reel saksbehandlingstid hos legemiddelverket på 213 dagar. Legemiddelverket har dessutan venta 34 dagar på opplysingar frå fagmiljøet.	
Saksutredere:	Carlos Vidal Randi Krontveit Tove Ragna Reksten	
Kliniske ekspertar:	Randi Mathiesen	
<p>Kliniske ekspertar har bidratt med avklåringar av sentrale føresetnader i analysen (bl.a. samanliknande behandling, pasientgrunnlag og overføring av studiedata til norsk klinisk praksis). Legemiddelverket er ansvarlig for rapportens innhald. Kliniske ekspertar har ikkje vore involvert i nokon konsensusprosess eller hatt nokon «peer-review» funksjon ved utarbeiding av rapporten.</p>		

ORDLISTE

AESI	Uønskte hendinger av spesiell interesse
AIC	Akaike information criteria
ALT	Alaninaminotransferase
APT	Absolutt prognosetap
AST	Aspartataminotransferase
AUC	Arealet-under-kurven
AUP	Apotekas utsalgpris
BIC	Bayesian information criteria
BMA	Bayesian model averaging
BRCA	Brystkreftgen
CI	Konfidensintervall
CNS	Sentralnervesystemet
CR	Komplett respons
CUA	Kostnad-per-vunne-kvalitetsjusterte-levetår analyse
DOR	Responsvarighet
DRG	Diagnose-relaterte grupper
ECOG	Eastern Cooperative Oncology Group
EMA	Det europeiske legemiddelkontoret
EQ-5D-3L/5L	EuroQol five-dimension three-level/five-level
ER	Østrogenreseptor
FDA	U.S. Food and Drug Administration
HER2	Human epidermal vekstfaktor 2-reseptor
HF	Helseforetak
IC	Immuncelle
IKER	Inkrementell kostnadseffektivitetsratio
ITT	Intention-to-treat
KM	Kaplan-Meier
LIS	Sykehusinnkjøp HF, divisjon legemidler (LIS)
LY	Levetår
MT	Marknadsføringsløyve
MVA	Merverdiavgift
NBCG	Norsk brystkreft gruppe
NMA	Nettverksmetaanalyse
NOK	Norske kroner
NSCLC	Ikkje-småcella lungekreft
ORR	Objektiv responsrate
OS	Totaloverleving
OUS	Oslo Universitetssjukehus
PD-1	Programmert celledød 1-reseptor

PD-L1	Programert celledød ligand 1
PFS	Progresjonsfri overleving
PH	Proporsjonal hasard
PICO	Populasjon, intervensjon, komparator og utfallsmål
PR	Partiell respons/progesteronreseptor
QALY	Kvalitetsjustert leveår
RECIST	Response Evaluation Criteria in Solid Tumors
S(m)PC	Preparatomtale
SoC	Vekta standardbehandling
TIL	Tumorfiltrerende lymfocytter
TNBK	Trippel-negativ brystkreft
TTD	Tid til forverring
TTOT	Tid til behandlingsstopp

1 BAKGRUNN

1.1 PROBLEMSTILLING

I metodevurderinga vurderast prioriteringskriteria knytt til alvorlegheit, nytte og kostnadseffektivitet for bruk av Tecentriq (atezolizumab) i kombinasjon med nab-paklitaxel til behandling av PD-L1-positive trippel-negative brystkreftpasientar. Behandlinga blir vurdert opp mot dagens standardbehandling i Noreg, som er kjemoterapi (taksan og antracyklin). Legemiddelverket har vurdert innsendt dokumentasjon og kostnad-nytte-analyse frå Roche. Tecentriq som monoterapi og/eller kombinasjonsterapi er i bruk ved ei rekke kreftdiagnosar i Noreg, men har ikkje tidlegare vore vurdert ved trippel-negativ brystkreft.

1.2 TRIPPEL-NEGATIV BRYSTKREFT

Brystkreft er med 22 % av alle nye tilfelle den vanlegaste kreftforma hos kvinner, og i 2017 fekk 3689 kvinner diagnosen (1, 2). Sjølv om sjukdommen oftast råkar kvinner over 50 år, kan både menn og yngre kvinner råkast. Gjennomsnittsalderen ved første diagnose er 62 år for pasientar som presenterer med stadium III eller IV trippel-negativ brystkreft. Sjukdommen kan ha svært varierende forløp, frå raskt veksande tumorar med tidleg fjernmetastasering, til sakte veksande tumorar som held seg til brystkjertelen utan å metastasere. Mellom 25 og 30 % av tilfella er aggressive (3).

Trippel-negativ brystkreft (TNBK) er kjenneteikna av manglande uttrykk av dei vanlegaste brystkreftmarkørane østrogenreseptor (ER), progesteronreseptor (PR) og human epidermal vekstfaktor 2-reseptor (HER2). TNBK utgjør 10-15 % av alle brystkrefttilfelle og har ofte meir aggressiv biologi, med metastatisk sjukdom på eit tidlegare tidspunkt, viscerale metastatar, hurtig prodigerande sjukdom, kortare respons på terapi, og dårlegare overlevingsprognosar (4, 5). TNBK er ei heterogen gruppe krefttypar, og målretta behandlingar styrt av tumorbiologi er for tida ikkje tilgjengeleg. Roche meiner om lag 40 pasientar er aktuelle for behandling med atezolizumab i kombinasjon med nab-paklitaxel kvart år; legemiddelverket har ikkje fått dette stadesta av det kliniske fagmiljøet men meiner, gitt informasjon vi har fått frå Kreftregisteret, at dette kan vere eit realistisk estimat.

Modulering av immunrespons kan auke terapirespons i undergrupper av TNBK. TNBK har ein høgare mutasjonsbyrde enn andre typar brystkreft (6), og høg mutasjonsbyrde er knytt til betre effekt av immunterapi (7). Vidare er høg grad av tumorinfiltrerande lymfocytar (TIL) sett i brystkreft (8), og desse har ein viss prognostisk verdi i TNBK (9, 10). Ein sterk korrelasjon mellom PD-1/PD-L1-uttrykk og tumorinfiltrerande lymfocytar (11, 12) tilseier at desse sjekkpunktinhibitorane kan ha god effekt i TNBK.

1.3 ALVORSGRAD OG PROGNOSETAP

Nytte- og kostnadskriteriene skal vurderast opp mot kor alvorleg den aktuelle tilstanden/sjukdommen er. Alvorsgraden kan påverke om kostnadene blir vurdert å stå i rimeleg forhold til nytta av behandlinga. Legemiddelverket bruker ein kvantitativ metode for å berekne alvorsgraden for pasientar med TNBK. Nærmare omtale finst i Appendix 2.

Berekning av alvorsgrad ut i frå dagens behandling tilseier eit absolutt prognosetap på ca. 21 QALY om ein legg gjennomsnittsalderen på pasientar som faktisk blir behandla med kjemoterapi i dag til grunn (data frå Kreftregisteret). Absolutt prognosetap for heile populasjonen er ca 16 QALY.

1.4 BEHANDLING AV INOPERABEL LOKALAVANSERT ELLER METASTATISK TRIPPEL-NEGATIV BRYSTKREFT

1.4.1 Behandling med atezolizumab i kombinasjon med nab-paklitaksel

- Indikasjon
Atezolizumab er i kombinasjon med nab-paklitaksel er indisert til behandling av vaksne pasientar med inoperabel lokalavansert eller metastatisk trippel-negativ brystkreft med tumorar med PD-L1-uttrykk ≥ 1 %, og som ikkje tidlegare har fått kjemoterapi for metastatisk sjukdom. Andre godkjente indikasjonar er behandling av lokalavansert eller metastatisk ikkje-småcella lungekreft og lokalavansert eller metastatisk urotelialkarsinom.
- Verknadsmekanisme
Atezolizumab er eit monoklonalt antistoff som binder til programmert celledød ligand 1 (PD-L1). PD-L1 er eit protein som nedregulerer immunresponsen mot kreftceller. Ved å binde opp PD-L1 aukar atezolizumab immunforsvaret sin respons mot kreften.
- Dosering
840 mg atezolizumab administrerast intravenøst dag 1 og dag 15 i kvar 28-dagars syklus fram til sjukdomsprogresjon eller ikkje tolerert toksisitet.
100 mg/m² nab-paklitaksel administrerast intravenøst dag 1, dag 8 og dag 15 i kvar 28-dagars syklus fram til sjukdomsprogresjon eller ikkje tolerert toksisitet.
- Biverknader
Nøytropeni, perifer nevropati og fatigue er dei vanlegaste alvorlege biverknadene av kombinasjonsbehandlinga, i tillegg til typiske kjemoterapibiverknader som kvalme, diaré, hårtap og anemi.

1.4.2 Behandlingsretningslinjer

Cytostatisk behandling er i dag einaste behandlingalternativet i hormonreseptor negative brystkrefttilfeller i Noreg (1). Både antracyklin og taksan er effektive behandlingalternativ, med små skilnader i responsrate og tid til progresjon, men ingen skilnad i totaloverleving. I Norsk bryst cancer gruppe (NBCG) sine tilrådingar er antracyklinhaldig kjemoterapi føreslått i førstelinje og taksan i andrelinje (13). I Noreg vert i hovudsak paklitaksel brukt og ikkje nab-paklitaksel. For pasientar med påvist BRCA-mutasjon bør carboplatin brukast i førstelinje. Ved metastasar < 12 månader etter avslutta adjuvant behandling med antracyklin eller taksan er det ikkje tilrådd å behandle på nytt med same kjemoterapi. Det er forventa redusert effekt også i pasientar som får residiv mellom 12 og 24 månader etter avslutta behandling. Ved progresjon etter minst to kjemoterapikurar er capecitabine, eribulin, vinorelbin, carboplatin eller gemcitabine aktuelle behandlingalternativ.

Legemiddelverket har konsultert det kliniske fagmiljøet ved Oslo Universitetssykehus (OUS), som stadfestar at nab-paklitaksel er relativt lite brukt i Noreg, anna enn i tilfelle der toksisiteten av paklitaksel

er for høg. Dei kliniske ekspertane meiner det kan reknast med tilsvarande effektar av alle cytostatika føreslått i retningslinjene.

1.4.3 Komparator

Basert på avsnitta over meiner Legemiddelverket at relevant komparator for denne metodevurderinga er både taksan og antracyklin. Det er ingen studiar som viser at eit preparat er svært mykje betre enn dei andre, all den tid behandling ved metastatisk TNBK vil avhenge av kva kjemoterapi som har blitt gitt når i tidlegare linjer. Gjentatt bruk av cytostatika brukt adjuvant eller neo-adjuvant for mindre enn 24 månader sidan er ikkje tilrådd. Det kan vere skilnader i tid til progresjon, men det er ikkje sett skilnad i totaloverleving (13). Av taksan blir det i norsk klinisk praksis hovudsakleg brukt docetaxel (75-80 mg/m² kvar 3. veke), paklitaxel (80 mg/m² kvar veke), men albuminbunden (nab) paklitaxel (260 mg/m² kvar 3. veke eller 150 mg/m² kvar veke 3 av 4 veker) er inkludert i tilrådingane. Ulike kombinasjonar og doseringar av antracyklin blir brukt: EC60 ([epirubicin 60 mg/m² + cyklofosamid 600mg/m²] kvar 3. veke); epirubicin (40 mg eller 20-25 mg/m² kvar veke eller 80-100 mg/m² kvar 3. veke); liposomalt doxorubicin (pegylert: 40-50 mg/m² kvar 4. veke; non-pegylert: 60-75mg/m² kvar 3. veke); doxorubicin (20 mg eller 15-20 mg/m² kvar veke). Studiekomparator nab-paklitaxel, som i studien doserast lågare (14) enn i norske retningslinjer, er i praksis ikkje i bruk i Noreg. Legemiddelverket vel å legge effektdata frå studiekomparator men kostnadene for dagens mest brukte behandling til grunn i denne metodevurderinga. Val av studiekomparator som komparator i metodevurderinga kan underestimere faktisk relativ effekt samanlikna med dagens norske kliniske praksis, då studiar har vist at nab-paklitaxel er betre enn docetaxel (15) og kan vere betre enn paklitaxel i TNBK (16, 17).

1.4.4 Behandling med albuminbunden nanopartikkel (nab-)paklitaxel (18)

- Indikasjon
Nab-paklitaxel (Abraxane) er indisert som monoterapi til vaksne pasientar med metastaserande brystkreft der førstelinjehandling har vore mislukka og der standardbehandling med antracyklin ikkje er indisert. Nab-paklitaxel er, i kombinasjon med gemcitabin, indisert til behandling av metastaserande adenokarsinom i pankreas, og i kombinasjon med karboplatin indisert til behandling av ikkje-småcella lungekreft der potensielt kurativ kirurgi og/eller strålebehandling ikkje er aktuelt.
- Verknadsmekanisme
Paklitaxel er ein anti-mikrotubulær substans som hemmar interfase- og mitotiske funksjonar i cella, slik at deling av kreftceller og dermed tumorvekst blir bremsa. Albuminbindinga fremjar transport av paklitaxel over endoteliale celler slik at legemidlet betre når fram til tumor.
- Dosering
Tilrådd dose i SPC er 260 mg/m² administrert intravenøst i 30 minutt kvar 3. veke, men i dei nasjonale retningslinjene er også 150 mg/m² over 30 minutt dag 1, 8 og 15 (i 4 vekers syklus) tilrådd. I studien er det brukt 100 mg/m² over 30 minutt dag 1, 8 og 15. Dosereduksjon er vanleg.
- Biverknader
Dei vanlegaste klinisk signifikante biverknadene ved bruk av nab-paklitaxel er nøytropeni, nevropati, artralgi/myalgi og gastrointestinale sjukdommar. Toksisitet knytt til nab-paklitaxel-behandling er i dei fleste studiar høgare enn samanlikna med andre taksan og dosereduksjon er

vanleg. I IMpassion130-studien er startdosen redusert frå 150 til 100 mg/m² og biverknadsførekomsten er noko redusert jamført med tidlegare studiar.

2 DOKUMENTASJON FOR Å VISE RELATIV EFFEKT

Hovudstudien som ligg til grunn for metodevurderinga er IMpassion130, ein randomisert, dobbeltblinda, placebokontrollert fase III studie som samanliknar atezolizumab+nab-paklitaksel med placebo+nab-paklitaksel (19). Denne studien låg til grunn for marknadsføringsløyvet. Vidare har Roche gjennomført eit systematisk litteratursøk i relevante databasar for å identifisere studiar på farmakologisk behandling i metastatisk TNBK; søkestrategi, -resultat og val av studiar er dokumentert.

2.1 OVERSIKT OVER INNSENDE STUDIAR

2.1.1 Primærstudiar

Tabellane under gir ei oversikt over IMpassion130. Studien inkluderte alle pasientar uavhengig av PD-L1-uttrykk, og hadde ein førehandsdefinert subpopulasjon med PD-L1-uttrykk over eller lik 1 %. Det er denne subpopulasjonen som er relevant for denne metodevurderinga.

Tabell 4: Oversikt over relevante, innsendte studiar

Studie	<i>IMpassion130 (19)</i> NCT02425891
Design	Randomisert, multisenter, dobbelt-blind
Populasjon	Metastatisk eller lokalavansert trippel-negativ brystkreft Inga tidlegare behandling i metastatisk setting Alder \geq 18 år ECOG-status: 0 eller 1 Ingen CNS-sjukdom eller autoimmun sjukdom Inga tidlegare behandling med sjekkpunktshemmarar <i>Subpopulasjon:</i> PD-L1 \geq 1 %
Intervensjon	Atezolizumab i kombinasjon med nab-paklitaksel
Komparator	Placebo i kombinasjon med nab-paklitaksel
Primære utfallsmål	Progresjonsfri overleving ¹ (PFS) i ITT og PD-L1 ⁺ Totaloverleving (OS) i ITT, og om signifikant der i PD-L1 ⁺
Sekundære utfallsmål	Delvis eller fullstendig objektiv respons, responslengd, tid til forverring av helse og livskvalitet (TTD), biverknader, ADA
Biverknader	Alopecia, kvalme, nøyтроpeni, pyrexi, nevropati, hypotyreose, hoste

¹ Etter RECIST v1.1-kriteria (Response Evaluation Criteria in Solid Tumors)

Studiar som er i gang

Firma søkte vitskapleg rådgjeving frå EMA i samband med IMpassion130, og vart kritisert for val av nab-paklitaksel som følgjeterapi. Det vart difor starta opp ein tilsvarande studie, IMpassion131 (NCT03125902 (20)), med atezolizumab i kombinasjon med paklitaksel. Primærendepunktet er PFS i ITT og PD-L1⁺-populasjonane, og sekundærendepunkta inkluderer totaloverleving, overleving ved 12 og 18 månader, progresjonsfri ved 12 månader, TTD, responslengde og objektiv respons.

2.1.2 Nettverksmetaanalyse

Firma har tatt utgangspunkt i tilbakemeldingar frå det norske fagmiljøet om kva som er klinisk praksis ved behandling av metastatisk TNBK. Dei fann at taksan (docetaksel og paklitaksel) og antracyklin alle blir brukt. Gjennom eit litteratursøk identifisert dei 39 unike studiar som anten var reine TNBK-studiar eller studiar med blanda populasjonar. Roche vurderte 11 av desse som gode og relevante nok til å inkluderast i ei nettverksmetaanalyse for kvar av komparatorane paklitaksel og docetaksel. Oversikt over de inkluderte studiane er vist i appendiks 1.

Roche har trekt ut subgruppa med PD-L1-uttrykk over 1 % i analysane sine. Roche skildrar at PD-L1-status var ein prediktiv markør for respons på behandling med atezolizumab og dermed ein effektmodifiserande faktor i IMpassion130. Tidlegare studiar har vist at PD-L1-status er ein prognostisk faktor (21); i IMpassion130 var det teikn på at PD-L1-status er ein negativ prognostisk faktor og/eller ein effektmodifiserande faktor, men resultatane var ikkje signifikante. Ingen av dei inkluderte studiane i NMAen hadde målt PD-L1-uttrykk og den statusen var dermed ukjent hos pasientane. Det tilfører stor uvisse i effektestimata når førekomsten av ein effektmodifikator og potensielt -predikator er ukjent.

2.1.3 Legemiddelverkets vurdering av innsendt klinisk dokumentasjon

Registreringsstudien IMpassion130, er ein stor multisenter, randomisert, dobbelt-blinda studie med 900 inkluderte pasientar. I følge godkjent indikasjon er det pasientar med PD-L1 uttrykk > 1 % som er aktuelle for behandling med atezolizumab i kombinasjon med nab-paklitaksel. Det er denne gruppa frå IMpassion130 som blir brukt i NMAen til Roche. Sidan PD-L1-status ikkje er målt i dei andre studiane er det umogleg å vite kor stor del av pasientane som er PD-L1-positive. Indirekte samanlikningar kviler blant anna på føresetnaden om at populasjonane i dei inkluderte studiane er samanliknbare. Samanlikning av effektestimata frå ein PD-L1-positiv pasientpopulasjon med pasientpopulasjonar der denne statusen er ukjent, er ikkje valid når PD-L1-positivitet var assosiert med betre effekt enn observert i totalpopulasjonen og openbert er ein effektmodifiserande og prognostisk faktor. Det er usikkert om PD-L1-status også har innverknad på effekten av dei andre intervensjonane i nettverket. Denne uvisse er for høg til at dei relative effektestimata frå NMA kan brukast i ein kostnad-per-QALY analyse. Legemiddelverket bruker derfor ikkje relative effektestimata frå NMA i den helseøkonomiske modellen, og har heller ikkje grundig vurdert metodologien i Roche sin NMA.

Legemiddelverket vel å bruke direkte samanliknande studiedata frå IMpassion130 med nab-paklitaksel som komparator (sjå kapittel 1.4.3), og aksepterer innsendt klinisk dokumentasjon.

3 PICO²

3.1 PASIENTPOPULASJON

Norsk klinisk praksis

Metodevurderinga og indikasjonen gjeld pasientpopulasjonen med metastatisk eller lokalavansert trippelnegativ brystkreft med PD-L1-uttrykk over 1 %. Det er i dag ingen tradisjon for å sjekke PD-L1-status i TBNK-biopsiar, og dette må inn i patologisk vurdering. I følge data Legemiddelverket har fått frå Kreftregisteret er median og gjennomsnittsalder for stadium III TNBK 62 år, medan den i stadium IV er 65 og 63 år (perioden 2013-2017). Kreftregisterets tal er stadium ved første diagnose; pasientar som får tilbakefall blir ikkje oppdatert med stadium og tala femner difor ikkje om alle aktuelle pasientar. Det er heller ingen norske data spesifikt for den PD-L1⁺-populasjonen.

Innsendt klinisk dokumentasjon (i forhold til klinisk praksis)

I innsendt dokumentasjon er pasientpopulasjonen henta frå IMpassion30-studien. Baseline karakteristika er presentert i tabellen.

Tabell 5: Baselinekarakteristika i IMpassion130

Table 1. Characteristics of the Patients at Baseline.*				
Characteristic	Intention-to-Treat Population		PD-L1-Positive Subgroup	
	Atezolizumab + Nab-Paclitaxel (N = 451)	Placebo + Nab-Paclitaxel (N = 451)	Atezolizumab + Nab-Paclitaxel (N = 185)	Placebo + Nab-Paclitaxel (N = 184)
Age				
Median (range) — yr	55 (20–82)	56 (26–86)	53 (26–82)	53 (28–85)
Distribution — no. (%)				
18–40 yr	63 (14.0)	51 (11.3)	31 (16.8)	24 (13.0)
41–64 yr	284 (63.0)	285 (63.2)	111 (60.0)	117 (63.6)
≥65 yr	104 (23.1)	115 (25.5)	43 (23.2)	43 (23.4)
Female sex — no. (%)	448 (99.3)	450 (99.8)	184 (99.5)	184 (100)
Race or ethnic group — no. (%) [†]				
White	308 (68.3)	301 (66.7)	125 (67.6)	129 (70.1)
Asian	85 (18.8)	76 (16.9)	38 (20.5)	28 (15.2)
Black	26 (5.8)	33 (7.3)	9 (4.9)	14 (7.6)
Native American	17 (3.8)	23 (5.1)	8 (4.3)	9 (4.9)
Hawaiian or other Pacific Islander	1 (0.2)	0	0	0
Multiple	2 (0.4)	3 (0.7)	0	0
Unknown	12 (2.7)	15 (3.3)	5 (2.7)	4 (2.2)

² Patients, Intervention, Comparator, Outcome.

ECOG performance-status score — no./total no. (%)‡				
0	256/450 (56.9)	270/450 (60.0)	107/185 (57.8)	112/184 (60.9)
1	193/450 (42.9)	179/450 (39.8)	77/185 (41.6)	72/184 (39.1)
2	1/450 (0.2)	1/450 (0.2)	1/185 (0.5)	0
Metastatic disease — no./total no. (%)	404/450 (89.8)	408/450 (90.7)	162/185 (87.6)	159/183 (86.9)
No. of sites of metastatic disease — no./total no. (%)				
0–3	332/450 (73.8)	341/449 (75.9)	149/185 (80.5)	140/183 (76.5)
≥4	118/450 (26.2)	108/449 (24.1)	36/185 (19.5)	43/183 (23.5)
Site of metastatic disease				
Liver — no. (%)§	126 (27.9)	118 (26.2)	44 (23.8)	39 (21.2)
Bone — no. (%)	145 (32.2)	141 (31.3)	54 (29.2)	49 (26.6)
Brain — no. (%)	30 (6.7)	31 (6.9)	15 (8.1)	11 (6.0)
Lung — no. (%)	226 (50.1)	242 (53.7)	86 (46.5)	98 (53.3)
Lymph node only — no./total no. (%)	33/450 (7.3)	23/449 (5.1)	18/185 (9.7)	13/183 (7.1)
Previous therapy — no. (%)				
Neoadjuvant or adjuvant therapy	284 (63.0)	286 (63.4)	125 (67.6)	117 (63.6)
Taxane§	231 (51.2)	230 (51.0)	96 (51.9)	94 (51.1)
Anthracycline	243 (53.9)	242 (53.7)	109 (58.9)	101 (54.9)

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

Pasientpopulasjonen i den helseøkonomiske modellen er basert på pasientpopulasjonen i IMpassion130. Det er mogleg å velje mellom ITT-populasjonen, PD-L1-negativ og PD-L1-positiv populasjon.

Legemiddelverkets vurdering

Legemiddelverket legger den PD-L1-positive populasjonen til grunn. Median alder i IMpassion130 er 55 år, og 53 år i PD-L1⁺-subpopulasjonen. Dette er nesten 10 år yngre enn alderen Legemiddelverket har fått oppgitt av Kreftregisteret. Eldre pasientar har ofte komorbiditetar som ekskluderer dei for behandling med kjemo- og immunterapi, og i samråd med ekspertar i fagmiljøet og data for pasientar behandla med kjemoterapi frå Kreftregisteret, justerer Legemiddelverket alderen til 56 år i berekning av alvorsgrad. Alder betyr lite for resultatata i den helseøkonomiske analysen. Legemiddelverket meiner elles at studiepopulasjonen i IMpassion130 speglar norsk klinisk praksis.

3.2 INTERVENSJON

Norsk klinisk praksis

Det er forventa at atezolizumab vil bli brukt i samsvar med godkjent preparatomtale i kombinasjon med nab-paklitaxsel som førstelinjebehandling av metastatisk eller lokalavansert trippel-negativ brystkreft. Nab-paklitaxsel er i dag ikkje i bruk i norsk klinisk praksis, og godkjent dosering av denne samsvarer heller

ikkje med preparatomtalen for atezolizumab. Godkjent bruk er til sjukdomsprogresjon eller uhandterleg toksisitet.

Innsendt klinisk dokumentasjon (i forhold til klinisk praksis)

I IMpassion130 fekk pasientane i intervensjonsarmen 840 mg atezolizumab intravenøst dag 1 og dag 15, følgt av 100 mg/m² nab-paklitaksel intravenøst dag 1, dag 8 og dag 15 i kvar 28-dagars syklus fram til sjukdomsprogresjon eller ikkje tolerert toksisitet. I studien var det eit mål om minst 6 syklusar med nab-paklitaksel, men ingen maksimum så lenge pasienten ikkje progredierte eller fekk alvorlege biverknader.

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

Studiedata frå IMpassion130 er brukt i modellen.

Legemiddelverkets vurdering

Kombinasjonsterapi truleg meir effektivt enn monoterapi (monoterapi studiar er på gang), men optimal kjemoterapeutisk partner er det framleis knytt uvisse rundt. Nab-paklitaksel vart brukt i IMpassion130-studien fordi ein slepp samtidig steroidbehandling, og studiar har vist nab-paklitaksel forlenger tid til progresjon samanlikna med paklitaksel, utan at totaloverleving ser ut til å vere endra (22, 23). Paklitaksel bunde til albumin har fleire føremon når det kjem til målretta legemiddeltransport til kreftvev, men det er andre formuleringar og legemiddel som kan ha betre effekt på immunogenisiteten i brystkreft (24). Legemiddelverket har ikkje funne prekliniske data som viser kva effekt nab-paklitaksels aktivitet har direkte på immunsystemet, mens slike data er tilgjengeleg for paklitaksel, docetaksel og antracyklin (25-27). Legemiddelverket godtar innsendt dokumentasjon, og forventar at dosering inkludert dosereduksjonar og stopp-regel på 24 månader vil bli brukt som i IMpassion130 i norsk klinisk praksis.

3.3 KOMPARATOR

Norsk klinisk praksis

I følge handlingsprogrammet er det fleire aktuelle komparatorar (sjå kapittel 1.4.3). Behandling vil variere etter kva kjemoterapi som har vore gitt i tidlegare linjer, BRCA-mutasjonsstatus, og risiko for toksisitet.

Innsendt klinisk dokumentasjon (i forhold til klinisk praksis)

Innsendt klinisk dokumentasjon inkluderte docetaksel og paklitaksel henta frå NMA og effektdata for nab-paklitaksel som proxy for antracyklin. Legemiddelverket legg effektdata frå IMpassion130 (nab-paklitaksel) til grunn.

Innsendt helseøkonomisk modell (i tråd med klinisk dokumentasjon og klinisk praksis)

Modellen inkluderer moglegheiter for å nytte ulike kombinasjonar av komparatorar.

Legemiddelverkets vurdering

Legemiddelverket viser til kapittel 1.4.3 for val av komparatorar. Den innsendte modellen inkluderte moglegheita for å bruke studiekomparator frå IMpassion130 direkte, og det var ikkje naudsynt å be Roche om ny modell. Val av studiekomparator har vore kritisert av EMA, ettersom nab-paklitaksel er lite brukt i

Europa, og dosering på 100 mg/m² er lågare enn godkjent preparatomtale. Effektpunktene i komparatorarmen skil seg ikkje frå historiske data (28).

3.4 UTFALLSMÅL

3.4.1 Effekt

Innsendt klinisk dokumentasjon

I innsendt klinisk dokumentasjon er effekttestimat henta frå Impassion130, studien som ligg til grunn for marknadsføringsløyvet. Resultata frå PD-L1⁺-populasjonen i Impassion130 er presentert i Tabell 6 og viser signifikant forlengta tid til progresjon i pasientar som fekk atezolizumab saman med kjemoterapi.

Tabell 6: Effektdata frå Impassion130 for PD-L1⁺-populasjonen (frå SPC)

Key efficacy endpoints	Atezolizumab + nab-paklitaksel	Placebo + nab-paklitaksel
<i>Primary efficacy endpoints</i>	n=185	n=184
Investigator-assessed PFS (RECIST v1.1) – Primary analysis ³		
No. of events (%)	138 (74.6%)	157 (85.3%)
Median duration of PFS (months)	7.5	5.0
95% CI	(6.7, 9.2)	(3.8, 5.6)
Stratified hazard ratio‡ (95% CI)	0.62 (0.49, 0.78)	
p-value ¹	<0.0001	
12-month PFS (%)	29.1	16.4
Investigator-assessed PFS (RECIST v1.1) – Updated exploratory analysis ⁴		
No. of events (%)	149 (80.5%)	163 (88.6%)
Median duration of PFS (months)	7.5	5.3
95% CI	(6.7, 9.2)	(3.8, 5.6)
Stratified hazard ratio‡ (95% CI)	0.63 (0.50-0.80)	
p-value ¹	<0.0001	
12-month PFS (%)	30.3	17.3
OS ^{1,2,4}		
No. of deaths (%)	94 (50.8%)	110 (59.8%)
Median time to events (months)	25.0	18.0
95% CI	(19.55, 30.65)	(13.63, 20.07)
Stratified hazard ratio‡ (95% CI)	0.71 (0.54, 0.93)	
<i>Secondary and exploratory endpoints</i>		
Investigator-assessed ORR (RECIST 1.1) ³	n=185	n=183
No. of responders (%)	109 (58.9%)	78 (42.6%)
95% CI	(51.5, 66.1)	(35.4, 50.1)
No. of complete response (%)	19 (10.3%)	2 (1.1%)
No. of partial response (%)	90 (48.6%)	76 (41.5%)
No. of stable disease	38 (20.5%)	49 (26.8%)

Key efficacy endpoints	Atezolizumab + nab-paklitaxel	Placebo + nab-paklitaxel
Investigator-assessed DOR ³	n=109	n=78
Median in months	8.5	5.5
95% CI	(7.3, 9.7)	(3.7, 7.1)

¹ Basert på stratifisert log-rank test.

² OS-samanlikningar i subpopulasjonen med PD-L1-uttrykk $\geq 1\%$ vart ikkje formelt testa, ref studieprotokoll.

³ Endelge analyser for PFS, ORR, DOR og første interimanalyse for OS ved cutoff 17. april 2018

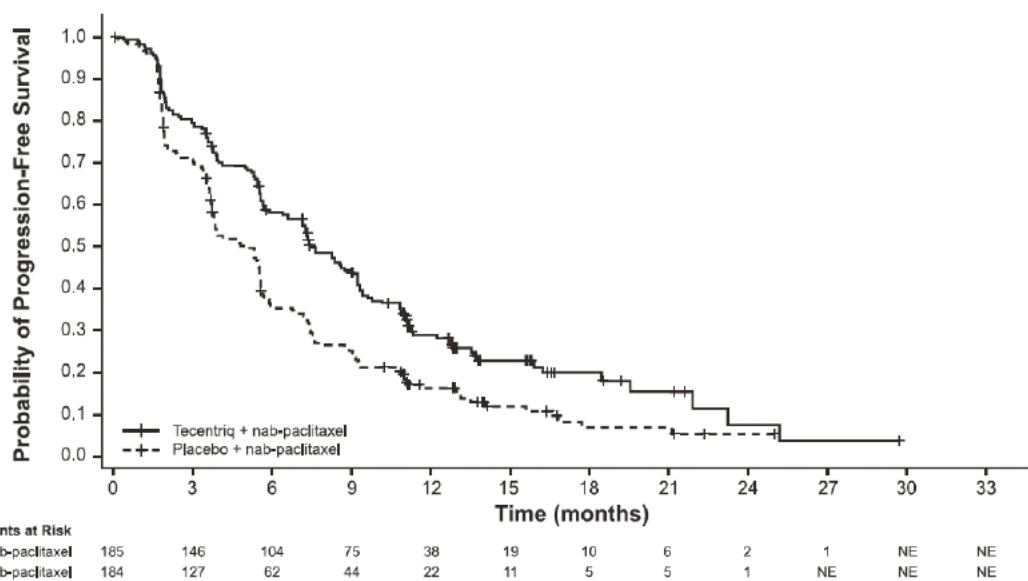
⁴ Frå andre interimanalyse for OS og utforskande PFS-analyse ved cutoff 2. januar 2019

[†] Stratifisert etter levermetastase, og tidlegare taksanbehandling.

PFS=progression-free survival; RECIST=Response Evaluation Criteria in Solid Tumours v1.1.; CI=confidence interval; ORR=objective response rate;

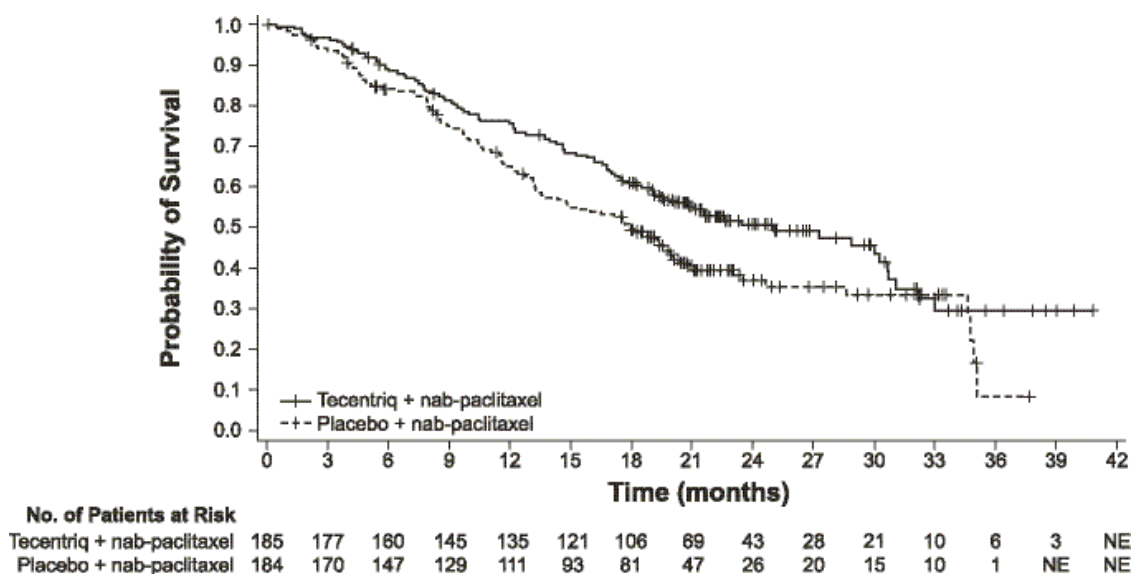
DOR=duration of response; OS=overall survival, NE=not estimable

Median progresjonsfri overleving (PFS) var 7,5 månader i intervensjonsarmen og 5 månader i komparatorarmen. Figur 1 viser at 30 % av pasientane som fekk atezolizumab i kombinasjon med nab-paklitaxel var progresjonsfrie etter 12 månader, mot 16 % i placeboarmen.



Figur 1: Kaplan-Meier-kurve for progresjonsfri overleving i pasientar med PD-L1-uttrykk $\geq 1\%$ (frå IMpassion130)

Median totaloverleving (OS) var, ved andre interimanalyse, 25 månader i intervensjonsarmen og 18 månader i komparatorarmen. Etter to år var 54 % av pasientane behandla med atezolizumab framleis i live, mot 37 % i placebopopulasjonen (Figur 2).



Figur 2: Kaplan-Meier-kurve for totaloverleving i pasientar med PD-L1-uttrykk ≥ 1 % (frå IMpassion130)

Det var ingen effektskilnader i pasientar over og under 65 år; det var ikkje nok pasientar over 75 år til å vurdere effekt i geriatrisk populasjon.

Legemiddelverkets vurdering av innsendt klinisk dokumentasjon

Legemiddelverket meiner den innsendte dokumentasjonen for IMpassion130 er god. I dei tilfella progresjon var vurdert av utprøvar, vart desse vurderingane etterprøvd av uavhengig kliniskar. Førtiein prosent av pasientane var PD-L1-positive, og dei fordelte seg slik:

- 27 % 1-5 % («Low») IC 1
- 10 % 5-10 % («high») IC 2
- 4% > 10 % («high») IC 3

Åtti prosent av pasientane hadde progredierte, og PFS-data kan difor reknast som modne. Median totaloverleving av nådd ved 2.interimanalyse (55 % hendingar). Skilnader i intervensjons- og komparatorarmene i den PD-L1-positive populasjonen skulle i følge studieprotokollen berre testast om det var signifikant skilnad i totalpopulasjonen. Det var det ikkje, og den klinisk relevante 7 månaders skilnaden i intervensjons- og komparatorarmen i PD-L1⁺-populasjonen kunne difor ikkje formelt testast. At studieportokollen er brutt blir ikkje vurdert som avgjerande for resultatane. Både klinisk respons (overall ORR: 58 % vs 43 %, partial PR:49 % og complete CR:10 %) og varigheit av respons (8.5 vs 5.5) er klinisk relevante.

Innsendt helseøkonomisk modell

I den helseøkonomiske modellen blir kliniske effektdata frå PD-L1⁺-pasientgruppa i IMpassion130 brukt. Data for PFS, OS og tid til behandlingsstopp (TTOT) frå andre interimanalyse er parametrisert med følgjande funksjonar: eksponentiell, Weibull, lognormal, loglogistisk, generalisert gamma og Gompertz.

Desse vart framskrive utover studieoppfølgingstida og kan anten brukast fullparametrisert gjennom heile tidshorisonen eller som hale på Kaplan-Meier (KM)-dataa. I modellen er det mogleg å velje frå kva tidspunkt (anten månad eller prosentdel pasientar igjen) parametrisk funksjon skal brukast til ekstrapolering. Statistisk tilpassing til KM-dataa var vurdert basert på AIC og BIC. Roche skriv at når skilnaden i AIC/BIC mellom ulike funksjonar er <5 kan funksjonane det gjeld seiast å vere like godt tilpassa. Roche skriv vidare at tilpassing av ekstrapolert del av kurvene også er vurdert utifrå visuell vurdering og klinisk plausibilitet fordi AIC/BIC ikkje seier noko om tilpassing i ekstrapolert del. Fordi Roche meiner at fleire parametriske funksjonar er like godt tilpassa KM-dataa frå IMPassion130 (dvs. AIC/BIC skilnad <5), har Roche brukt Bayesian Model Averaging (BMA) (29) i staden for å velje ein enkelt funksjon i framskrivinga. Denne metoden lagar eit vektta gjennomsnitt av fleire funksjonar der vektene er avhengig av i kor stor grad KM-dataa støttar den enkelte funksjonen. Roche legg BIC-verdiane til grunn for vektinga. Roche skildrar BMA-metoden som eit godt alternativ til å måtte velje éin enkelt funksjon, og at den kan betre nøyaktigheita i framskrivinga. Proporsjonal hasard (PH) vart vurdert basert på logkumulativ hasardplot, men Roche skildrar ikkje korleis PH vurderast og korleis eit eventuelt avvik blir handtert i modellen.

Totaloverleving (OS)

For OS var det små skilnader i AIC og BIC mellom dei ulike parametriske funksjonane for begge behandlingsarmene. Roche brukte BMA for framskriving av OS, og BIC-vektene for dei ulike parametriske funksjonane var:

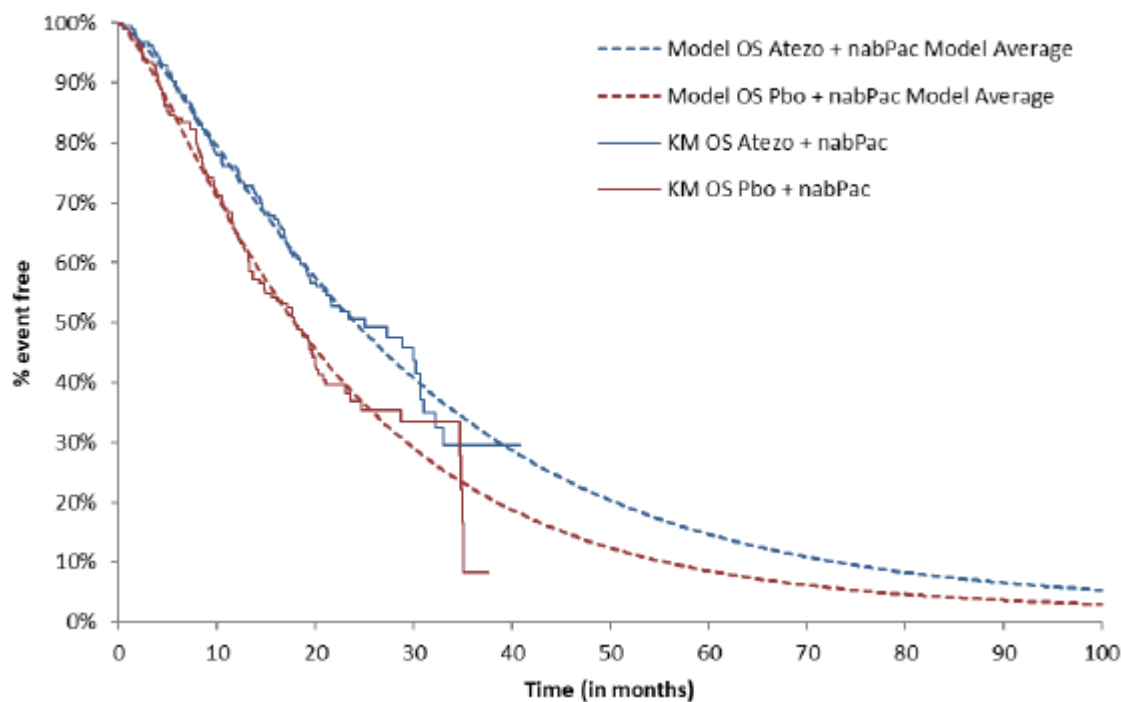
- loglogistisk: 36,5 %
- Weibull: 36,3 %
- Eksponentiell: 10,4 %
- Gompertz: 6,8 %
- Lognormal: 6,2 %
- generalisert gamma: 3,7 %.

Roche vurderer ekstrapoleringa opp mot data frå Impassion130, Kreftregisteret og registerdata frå USA (30), samanstillt for komparatorarmen i Tabell 7.

Tabell 7: Relativ overleving frå IMpassion130, Kreftregisteret og den helseøkonomiske modellen

Analysis	12 months	24 months	30 months	36 months	48 months	60 months	72 months	120 months	
IMpassion130 placebo+nab-pac (based upon primary OS analysis)	64.0%	36.6%							
IMpassion130 placebo+nab-pac (based upon second interim OS analysis)	64,6%	36,9%	33,4%		-	-	-	-	
Potential 5-year TNBC immunotherapy survival gains (projected)(69)	-	-				15.6%			
Observed 5-year survival with current SoC – 2015 (69)						7.4%			
Data from Cancer Registry in Norway – total TNBC stage IV survival (2013-2017)	38.6%	16.2%		12.6%	9.0%	7.2%	5.4%		
Model average (base case)	64,9 %	37,9 %	28,9 %	22,2 %	13,3 %	8,5 %	5,7 %	2,1 %	
Parametric.distributions	Exponential	62,7 %	39,5 %	31,4 %	24,9 %	15,7 %	9,9 %	6,2 %	1,0 %
	Weibull	66,2 %	37,4 %	27,2 %	19,4 %	9,5 %	4,4 %	1,9 %	0,1 %
	Log-normal	62,6 %	39,1 %	32,0 %	26,6 %	19,1 %	14,3 %	11,0 %	4,7 %
	Gamma	65,1 %	37,5 %	28,3 %	21,4 %	12,2 %	7,0 %	4,1 %	0,5 %
	Log logistic	64,3 %	37,9 %	30,1 %	24,5 %	17,1 %	12,7 %	9,8 %	4,7 %
	Gompertz	66,0 %	38,2 %	27,4 %	18,6 %	7,2 %	2,0 %	0,4 %	0,0 %

Overlevingsratene frå Kreftregisteret er lågare enn det som er observert i komparatorarmen frå IMpassion130. Roche meiner dette skuldast vesentleg lågare alder i studien samanlikna med i Kreftregisteret, og at komparatoren i studien har betre effekt enn standard kjemoterapi i bruk i Noreg. Roche meiner difor ekstrapoleringar for komparatorarmen som i modellen gir overleving lågare enn Kreftregisterets overleving ikkje er plausible. Roche meiner BMA-modelleringa gir dei beste estimata på langtidsoverleving og mest i samsvar med tal frå Kreftregisteret (Tabell 7).



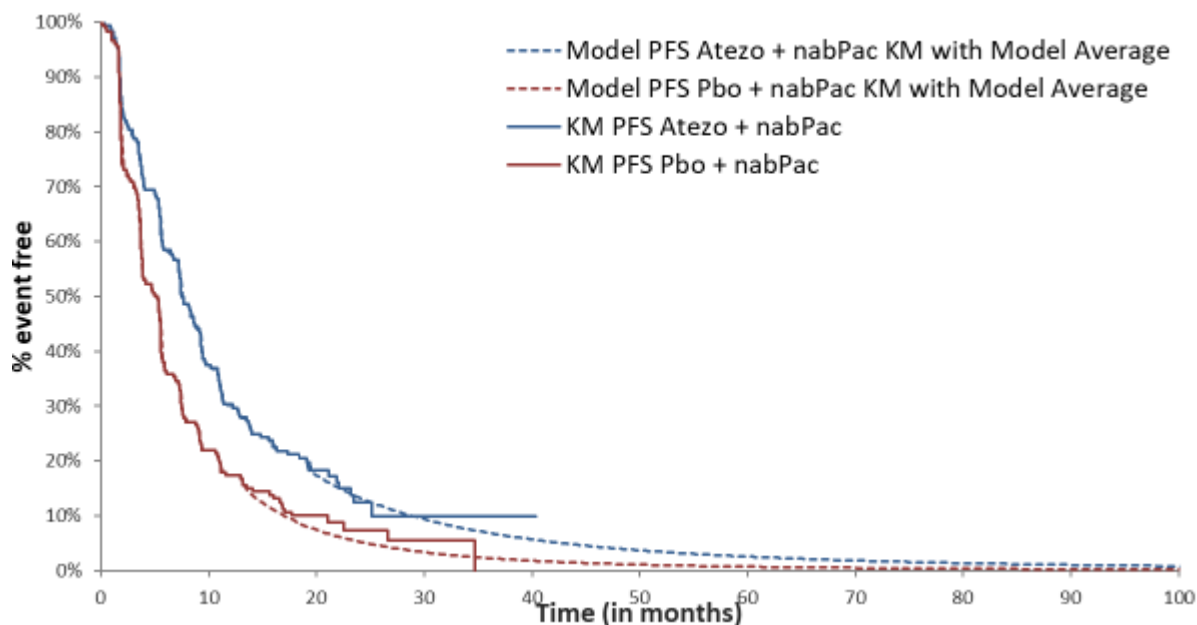
Figur 3 Roche basecase parametrisering og ekstrapolering av OS med Bayesian Model Averaging

Progresjonsfri overleving (PFS)

For PFS var det nokre funksjonar (Gompertz, Weibull og eksponentiell) Roche meinte viste relativt dårleg tilpassing til KM-data, mens lognormal, loglogistisk og generalisert gamma var omtrent likeverdige. Roche brukte BMA for framskriving også av PFS, og BIC vektene på de parametriske funksjonane var:

- lognormal: 60,7 %
- loglogistisk: 33,1 %
- generalisert gamma: 6,1 %
- Weibull: 0 %
- eksponentiell: 0 %
- Gompertz: 0 %.

PFS-dataa var modne, og Roche meiner difor det er føremålstenleg å bruke KM-data med ein parametrisk vektta hale. Roche vel å starte parametrisingen når 15 % av pasientane var igjen, og refererer til kriterier publisert av *Pocock et al* (under 20 %, men over 10 %) (31).



Figur 4: Roche basecase parametrisering og ekstrapolering av PFS med parametrisert hale estimert med Bayesian Model Averaging

Tid til behandlingsstopp (TTOT)

Tid til behandlingsstopp-dataa var nesten komplette i IMpassion130. Roche vurderer TTOT-kurvene separat for atezolizumab og nab-paklitaksel i intervensjonsarmen for å fange opp alle behandlingstidspunkt, men følger ellers same framgangsmåte som for OS og PFS. Best statistiske tilpassing var loglogistisk, Gompertz og eksponentiell-funksjon for atezolizumab, og loglogistisk og generalisert gamma for nab-paklitaksel. Sjølv om enkelte pasientar vil kunne bli behandla vidare etter progresjon, skal behandlinga, i samsvar med indikasjonen, halde fram til sjukdomsprogresjon eller uakseptabel toksisitet. TTOT-kurvane kan difor ikkje overstige/kryssar PFS. Pasientdata frå IMpassion130 viser at behandlingstidspunktet er mykje kortare enn PFS, og indikerer seponering på grunn av biverknader. Eit 2-års behandlingstak er forventet i klinisk praksis, i tråd med bruk i andre indikasjonar, og det er ingen grunn til å tru at TTOT vil vere lenger enn PFS. Fleire av dei parametriserte funksjonane møter og kryssar PFS-kurva for atezolizumab-armen (lognormal, generalisert gamma, loglogistisk og Gompertz) og for nab-paklitaksel (lognormal og loglogistisk), og dermed er ikkje desse funksjonane biologisk plausible val. Modne data gjorde at Roche valte tilsvarende som for PFS og OS: KM-data med parametrisert hale. For atezolizumab er TTOT parametrisert med eksponentiell, og for nab-paklitaksel med generalisert gamma.

Legemiddelverkets vurdering

OS-dataa frå IMpassion130 er modne, og PFS- og TTOT-dataa er nesten komplette. Såpass modne data reduserer uvissa ved ekstrapolering noko, og gjer at KM-data med parametrisert hale er eit alternativ. Roche har lagt inn denne moglegheita for alle endepunkta i modellen, i tillegg til fullparametriserte kurver og Bayesian Model Average (BMA)-kurver. Roche viser til Pococks et al for grunngeving for når ein parametrisert hale bør settast på KM-kurvane. Pocock et al (2002)(31) skildra i denne artikkelen kor langt ut i tid overlevingsplott (i form av KM-kurver) bør visast (visuell framstilling) ut frå kor mange pasientar som framleis er igjen i studien. Men metoden kan òg brukast for å talfeste når det er nok pasientar igjen for å estimere vidare parametrisert forløp. Roche meiner, i samsvar med Pocock sitt forslag, at det mest eigna

tidspunktet for å sette på den parametriske halen, er når det er mellom 10 og 20 % pasientar igjen i studien. Legemiddelverket meiner dette kan vere ein eigna strategi.

BMA skildrast som ein metode å bruke for å adressere uvissa i helseøkonomiske modellar der langtids ekstrapolering av kliniske data er involvert, fordi unøyaktigheiter i modellar tilpassa korttidsdata forsterkast ved langtids ekstrapolering. Legemiddelverket påpeiker at BMA-metoden berre til ein viss grad kan justere for statistisk uvisse: Metoden kan justere for uvissa som kan vurderast opp mot faktiske data, men kan ikkje justere for uvisse i ekstrapolering som strekker seg over mange år framover i tid. Legemiddelverket meiner difor at tilpassing av komparatorarmen må validerast med eigna eksterne data og av kliniske ekspertar. Ei rimeleg plausibel framskriving av intervensjonsarmen som harmoniserer med relativ effekt frå IMpassion130 og innspel frå kliniske ekspertar vil vere rettleiande ved val av kurveframskriving for intervensjonsarmen. Legemiddelverket vurderer BMA-tilnærminga på lik linje som dei andre alternative framskrivingane av dei kliniske dataa frå IMpassion130 i denne metodevurderinga.

Både AIC og BIC kan brukast til vekting i BMA. Roche valte BIC. Jackson et al (2008) skriv at når målet er å føreseie noko basert på ei samansett og kompleks røynd, slik som i ein helseøkonomisk kontekst, vil eit mål basert på prediksjon vere meir riktig å vekte utifrå (32, 33). AIC har disse eigenskapane, i motsetning til BIC. Legemiddelverket vil derfor bruke AIC som grunnlag for vekting for å vurdere BMA tilpassing til dataa i denne metodevurderinga. Roche blei bedne om, og sendte inn, ein oppdatert modell der dette er mogleg å gjere.

Vurderinga av proporsjonal hasard (PH) var basert på logkumulative hasardsplott, men det er litt uklart kva Roche meiner om PH for både OS og PFS for IMpassion130-dataa. Det kan sjå ut som at PH ikkje er oppfylt, og Legemiddelverket ba difor om analyser av skalerte Schoenfeld residual for å vurdere dette nærmare. Basert på Schoenfeld residual er det ingen tydelige avvik frå PH for ITT populasjonen, mens plotta for PD-L1+ populasjonen ikkje er heilt eintydige sjølv om den statistiske testen ikkje er signifikant. Noko avvik i Schoenfeld-plotta i denne gruppa kan også skuldast vesentleg færre observasjonar samanlikna med ITT. Legemiddelverket meiner difor at vi ikkje kan forkaste PH for korkje OS eller PFS.

I modellen er det mogleg å velje kor lenge behandlingseffekten varer. Alternativa er «effekten held seg over tid» og «effekten minkar over tid». I det siste alternativet må ein velje tidspunkt (i månader) for når effekten byrjar å minke og tidspunkt når behandlingseffekten er null. Vedvarande behandlingseffekt er berre mogleg å justere for intervensjonsarmen; når behandlingseffekten er sett til null gjeld dei same overgangssannsyna for intervensjonsarmen som for komparatorarmen. Data frå andre kreftformer viser at behandlingseffekten av sjekkpunktshemmarar varer lenge, og påverkar totaloverleving positivt sjølv etter progresjon eller tilbakefall (34, 35). Legemiddelverket meiner det er rimeleg å tru at dette vil gjelde i TNBK òg. Roche reknar ikkje med at behandling vil gå utover to år, sjølv om pasienten er progresjonsfri, og vi kan forvente at behandlingseffekten gradvis vil minke frå det tidspunktet. Legemiddelverket har ingen haldepunkt for når ein kan forvente reduksjon i behandlingseffekt, og vel, etter å ha vurdert kva ulike reduksjonshastigheiter betyr i modellen, å akseptere vedvarande behandlingseffekt.

Totaloverleving (OS)

OS-kurvane for intervensjon og komparator kan tilpassast individuelt og uavhengig av kvarandre.

Legemiddelverket legger median OS frå IMpassion130 frå andre interimanalyse, visuell vurdering av

kurvetilpassinga til KM-dataa og 5 års rapportert overleving frå Kreftregisteret for TNBK stadium IV til grunn for å velje funksjon for framskrivning av komparatorarmen (placebo + nab-paklitaxsel).

Basert på AIC er fleire av funksjonane like godt tilpassa KM-dataa, og modellerer median OS i godt samsvar med observerte IMpassion130-data. Dei ulike vala gir likevel svært store utslag på resultatata og har stor innverknad på IKER. Både lognormal og loglogistisk funksjon gir svært høg langtidsoverleving i komparatorarmen, og omtrent dobbelt av Kreftregisterets ved 3, 4 og 5 år. Samtidig gir Weibull og Gompertz mykje lågare overlevingsprognose ved 5 år, noko Legemiddelverket meiner er urimelig ettersom studiepopulasjonen er venta å ha litt betre prognose enn populasjonen Kreftregisterets tal representerer. Eksponentiell funksjon avvik frå PH og er ikkje plausibel. BMA basert på AIC gir eit estimat som ligg litt høgare enn registeret, og generalisert gamma litt lågare enn registeret. Legemiddelverket meiner det er rimelig at komparatorarmen ligg over Kreftregisteret. Fordi OS-data er relativt modne, meiner Legemiddelverket at KM-data med parametrisk hale kan vere plausibelt, og vel å modellere komparatorarmen med KM-data og AIC-basert BMA som parametrisk hale.

KM-dataa frå den siste OS-analysen viste teikn til avflating (platå) rundt 27-30 månader i intervensjonsarmen, men kurva faller brått etter dette. Konfidensintervalla for KM-data mellom dei to behandlingsarmene overlappar i tidsrommet 25-30 månader, noko som gir uvisse i effektestimata. Som for komparatorarmen, meiner Legemiddelverket at KM-data med parametrisk hale kan vere plausibelt, og vel 20 % av pasientane igjen som innslagspunkt for den parametriske halen på grunn av uvisse i siste del av KM kurvene (27-30 månader). Legemiddelverket vel å bruke KM data med BMA basert på AIC som parametrisk hale i intervensjonsarmen.

Progresjonsfri overleving (PFS)

PFS-dataa er nesten komplette, og med så modne data er bruk av KM-data med parametrisk hale eit rimeleg val. Det ser ut som alle kurvevala underpredikerer komparatorarmen (basert på visuell vurdering av kurvene). Legemiddelverket meiner at generalisert gamma er den halen som ved visuell vurdering underpredikerer komparatorarmen minst, og vel denne for PFS i komparatorarmen. Legemiddelverket vurderte BMA basert på AIC for framskrivning av PFS i intervensjonsarmen, men meiner denne framskrivinga ser ut til å underestimere intervensjonsarmen (visuell vurdering). Legemiddelverket meiner KM-data med generalisert gamma-hale er meir biologisk plausibel, fordi lang progresjonsfridom kan indikere betre prognose. Legemiddelverket vel difor denne framskrivinga for intervensjonsarmen. Halen starter ved 15 % igjen at risk. Konfidensintervalla for KM-dataa er ikkje overlappande på dette tidspunktet og Legemiddelverket er einig med Roche i at dette dermed er eit eigna innslagspunkt/tidspunkt for parametrisering.

Tid til behandlingsstopp (TTOT)

Ulike tilnærmingar for berekning av behandlingsslengd har stor innverknad på resultatet, i hovudsak fordi lengre tid til behandlingsstopp gir auka kostnader knytt til behandling. Data for tid til behandlingsstopp (TTOT) er nesten komplette og dei ulike kurvevala for framskrivning betyr lite. I samsvar med indikasjonen, skal behandlinga halde fram til sjukdomsprogresjon eller uakseptabel toksisitet. TTOT-kurvene kan difor ikkje overstige/krysse PFS-kurvene. Valet «behandling til progresjon» har stor innverknad på modellens resultat. Pasientdata frå IMpassion130 viser at behandlingsvarigheiten er mykje kortare enn PFS, truleg fordi behandling blir seponert grunna biverknader. Roche trur dette vil fortsette gjennom heile

tidshorisonen. Legemiddelverket vurderer dette som rimelig, og vi gjer ingen endringar i modelleringa av TTOT.

Legemiddelverket endrar

- OS frå BMA basert på BIC til KM data med BMA basert på AIC parametrisk hale i begge behandlingsarmane
- PFS frå KM data med BMA parametrisk hale til KM data med generalisert gamma hale

Legemiddelverket godtar KM data med parametrisk hale parametrisert med eksponentiell funksjon for atezolizumab og generalisert gamma for nab-paklitaksel for TTOT.

3.4.2 Biverknader

Innsendt klinisk dokumentasjon

Sikkerheitsdata er tilgjengeleg frå heile studiepopulasjonen uavhengig av PD-L1-status og frå for den PD-L1⁺-populasjonen. Så godt som alle pasientar i IMpassion130 opplevde ei eller fleire uønskete hendingar; rundt 95 % av pasientane opplevde minst ei behandlingsrelatert uønskt hending. Av pasientane i intervensjonsarmen opplevde 40 % behandlingsrelatert uønskt hending av grad 3 eller 4; tilsvarande tal for komparatorarmen er 30 %. Seksten prosent avslutta behandlinga i intervensjonsarmen grunna biverknader (20 % i PD-L1⁺), mot 8 % i komparatorarmen. Dosereduksjon eller pause i behandling vart gjort i 30 % av pasientane som fekk atezolizumab og kjemoterapi, mot 24 % av pasientane som berre fekk kjemoterapi. Dei vanlegaste biverknadene var knytt til kjemoterapibehandling, slik som hårtap, fatigue, kvalme, forstopping, anemi og nøythropeni, til ein viss grad forsterka av atezolizumabbehandling. Mellom anna er førekomsten av hypotyrese mykje høgare i atezolizumabbehandla pasientar. Klinisk relevante grad 3/4 hendingar inkluderer perifer neuropati (5,5 % i intervensjonsarm, 2,7 % i komparatorarm), pneumoni (2,2 %), fatigue (4,0%) og diaré (1,3 %). Tabell 8 listar immunrelaterte uønskete hendingar i IMpassion130, for heile studiepopulasjonen og for PD-L1⁺-populasjonen.

Tabell 8: Uønskete hendingar observert i IMpassion130

	Safety-Evaluable Population		PD-L1-Positive SE Population ^a	
	pl+nP (N=438)	atezo+nP (N=452)	pl+nP (N=181)	atezo+nP (N=185)
Total number of patients with at least one AESI (any grade)	183 (41.8)	259 (57.3)	66 (36.5)	105 (56.8)
Total number of patients with at least one Grade 3–4 AESI	19 (4.3)	34 (7.5)	7 (3.9)	10 (5.4)
Important AESIs by Medical Concept				
Immune-related hypothyroidism	19 (4.3)	78 (17.3)	6 (3.3)	38 (20.5)
Immune-related hepatitis (diagnosis and laboratory)	62 (14.2)	69 (15.3)	18 (9.9)	19 (10.3)
Immune-related hyperthyroidism	6 (1.4)	20 (4.4)	1 (0.6)	6 (3.2)
Immune-related pneumonitis	1 (0.2)	14 (3.1)	0	4 (2.2)
Infusion-related reactions	5 (1.1)	5 (1.1)	4 (2.2)	3 (1.6)
Immune-related colitis	3 (0.7)	5 (1.1)	1 (0.6)	2 (1.1)
Immune-related meningoencephalitis	2 (0.5)	5 (1.1)	1 (0.6)	5 (2.7)
Immune-related adrenal insufficiency	0	4 (0.9)	0	3 (1.6)
Immune-related pancreatitis	0	2 (0.4)	0	2 (1.1)
Immune-related diabetes mellitus	2 (0.5)	1 (0.2)	1 (0.6)	0
Immune-related nephritis	0	1 (0.2)	0	0
Other AESIs by Medical Concept				
Immune-related rash	114 (26.0)	154 (34.1)	46 (25.4)	69 (37.3)
Immune-related ocular inflammatory toxicity	2 (0.5)	3 (0.7)	1 (0.6)	1 (0.5)
Immune-related severe cutaneous reaction	3 (0.7)	2 (0.4)	1 (0.6)	0
Rhabdomyolysis	0	1 (0.2)	0	0
Systemic immune activation	0	1 (0.2)	0	1 (0.5)
Immune-related myositis	1 (0.2)	0	1 (0.6)	0
Immune-related vasculitis	1 (0.2)	0	1 (0.6)	0
Autoimmune hemolytic anemia	1 (0.2)	0	0	0

AESI: adverse event of special interest (uønskete hendingar som kan knytast til verknadsmekanismen for atezolizumab)

Innsendt helseøkonomisk modell

I modellen blir alle uønskete hendingar \geq grad 3, med førekomst $\geq 2\%$, frå IMpassion130 inkludert. Data frå heile studiepopulasjonen uavhengig av PD-L1-status blir brukt, sjå Tabell 9.

Tabell 9: Uønskta hendingar inkludert i den helseøkonomiske modellen

Patients with indicated event no. (%)	A + nabPx (n = 452)		P + nabPx (n = 438)	
	Any Grade	Grade 3-4	Any Grade	Grade 3-4
Fatigue	181 (40.0)	16 (3.5)	167 (38.1)	15 (3.4)
Peripheral neuropathy	98 (21.7)	25 (5.5)	94 (21.5)	12 (2.7)
Neutropenia	93 (20.6)	37 (8.2)	66 (15.1)	35 (8.0)
Neutrophil count decrease	57 (12.6)	21 (4.6)	47 (10.7)	15 (3.4)

Legemiddelverkets vurdering

Roche inkluderer rapporterte hendingar for heile ITT-populasjonen og meiner det er lik førekomst uavhengig av PD-L1-status. Ved å sjå på ITT-populasjonen blir fleire hendingar fanga opp. Ettersom dosering av både atezolizumab og nab-paklitaxel skil seg frå tidlegare studiar, både for monoterapi og kombinasjonsterapiar, meiner Legemiddelverket det er ei fornuftig tilnærming.

Nyleg publiserte metaanalyser av uønskta hendingar knytt til bruk av PD-1- og PD-L1-hemmarar i kliniske utprøvingar, viser at førekomst av behandlingsrelaterte hendingar er lik på tvers av krefttypar. Dei mest vanlege er, både uavhengig av grad og av grad ≥ 3 , diaré, auke i AST og ALT, pneumonitt og kolitt (36), og grad ≥ 3 hendingar førekjem i snitt i under 1 % av pasientane. Førekomst av immunrelaterte uønskta hendingar av grad ≥ 3 er om lag 4 %. Fatigue er vanleg i kreftpasientar uavhengig av behandling(37). Nab-paklitaxel har vore knytt til noko høgare førekomst av enkelte uønskta hendingar enn paklitaxel (17). Ein gjennomgang av biverknader rapportert til FDA for nab-paklitaxel og paklitaxel (38) viser at dei vanlegaste biverknadene er haematopoetise cypopeniar og perifere nevropatiar. Dei litt lågare førekomstane registrert i IMpassion130 kan truleg tilskrivast dosereduksjon (frå 150 mg/m² til 100 mg/m²) og til dels oppsplitting av dosar (til veke 1,2 og 3 heller enn ein dose á 260 mg/m² kvar 3. veke). EMA har konkludert med at inntil 12-15 månader behandling med nab-paklitaxel er tolerert av pasientar, noko som samsvarer bra med studiedata. I studien var behandlingsslengd av nab-paklitaxel og atezolizumab/placebo lik i begge armene (30 % behandla i over 12 månader, 70 % i over 6 månader), som tyder på at det atezolizumab ikkje har særleg stor negativ effekt på pasientane.

Legemiddelverket godtar innsendte biverknadsdata.

3.4.3 Helsenytt/helsetap

Innsendt dokumentasjon

Helserelatert livskvalitet vart henta direkte frå pasientpopulasjonen i IMpassion130 og målt med EQ-5D-5L. Målingane vart konvertert til EQ-5D-3L ved hjelp av metoden til van Hout et al. (39). Roche har dessutan gjennomført eit systematisk litteratursøk for å identifisere publiserte helserelaterte nyttevektar hos vaksne pasientar med avansert eller metastatisk trippel-negativ og ikkje-trippel-negativ brystkreft. Vidare vart nyttevektene brukt i Legemiddelverkets tidlegare metodevurderingar for behandling av metastatisk brystkreft (Perjeta (40) og Kisqali (41)) utforska.

Innsendt helseøkonomisk modell

Britiske befolkningsbaserte tariffar (Devlin et al. (42)) er brukt til verdsetting av dei konverterte nyttevektene frå IMpassion130, og desse blir brukt i modellen. I modellen er det dessutan mogleg å bruke nyttevektene frå metodevurderinga av Perjeta, trass i skilnader mellom pasientpopulasjonane. Nyttvektene funne i litteratursøket er ikkje inkludert i modellen, heller ikkje dei frå Kisqali-rapporten ettersom desse nyttevektene ikkje er offentleg tilgjengeleg.

Firmaet meiner at nyttevektene utelukkande er avhengig av kva helsetilstand ein til ei kvar tid er i. I firmaets basecase er armspesifikke nyttevektar brukt i helsestadiet «progresjonsfri overleving», mens samla nyttevektar er brukt i begge behandlingsarmane i helsestadiet «progresjon». Nyttvektene i dei ulike stadia i modellen er vist i Tabell 9:

Tabell 10: Nyttvektar frå IMpassion130 brukt i Roche sin basecase

Health state	Health state	Utility value	95% Confidence Intervals
Progression free	Both treatment arms	0.726	0.706286, 0.746372
	Atezolizumab with nab-paclitaxel	0.741	0.710922, 0.770214
	Placebo with nab-paclitaxel	0.710	0.68372, 0.736419
Progressive disease	Both treatment arms	0.653	0.63075, 0.675221

Roche har ikkje inkludert redusert livskvalitet knytt til biverknader i sin basecase, og grunngjer dette med at dette blir fanga opp i dei pasientrapporterte EQ-5D-5L-målingane. Med ein ytterlegare reduksjon i nyttevektar på grunn av biverknader er det fare for dobbeltelling av korleis biverknader påverkar helserelatert livskvalitet. I modellen er det likevel mogleg å endre dette og inkludere effekten av biverknader på pasientens helserelaterte livskvalitet.

Legemiddelverkets vurdering

Legemiddelverket meiner det er ein styrke at livskvalitetsdata i modellen er henta direkte frå den kliniske studien. Både måleinstrument og verdsetting av nyttevektar er i tråd med Legemiddelverkets retningslinjer (43). Legemiddelverket er derimot ueinig i at effekten av biverknader er fullstendig fanga opp i studiedata målt ved EQ-5D-5L, og at ein vidare reduksjon i livskvalitet som følge av biverknader vil føre til dobbeltelling av korleis biverknader påverkar helserelatert livskvalitet. Det er små skilnader i nyttevektene mellom behandlingsarmane, som reflektert ved dei overlappende konfidensintervalla. I tråd med tidlegare vurderingar, vel difor Legemiddelverket å ikkje bruke armspesifikke nyttevektar og endrar til gjennomsnittsvakta nyttevekt for stadiet «progresjonsfri overleving» (0,726). Redusert livskvalitet knytt til biverknader har minimal innverknad på resultatata frå den helseøkonomiske analysen og Legemiddelverket har difor ikkje inkludert reduksjon i livskvalitet som følge av biverknader.

Legemiddelverket godtar dei innsendte livskvalitetsvektene, men har valt å endre frå armspesifikke nyttevektear til gjennomsnittssvekt for begge armar i vår hovudanalyse.

4 ØKONOMISK ANALYSE

I den økonomiske analysen blir atezolizumab i kombinasjon med nab-paklitaxsel samanlikna med dagens standard førstelinjebehandling av vaksne pasientar med inoperabel lokalavansert eller metastatisk trippel-negativ brystkreft (TNBC) som har tumorar med PD-L1-ekspresjon $\geq 1\%$, og som ikkje tidligare er behandla med kjemoterapi for metastatisk sjukdom. Til dagens standardbehandling høyrer paklitaxsel, docetaxsel og antracyklin. Analysen er ein kostnad-per-vunne-kvalitetsjusterte-levår analyse (CUA) som bereknar meirkostnaden samanlikna med meirnytta av helsegevinsten ved å bruke atezolizumab i kombinasjon med nab-paklitaxsel i staden for standardbehandlinga i norsk klinisk praksis (sjå kapittel 2.1.2-2.1.3).

4.1 MODELL, METODE OG FØRESETNADER

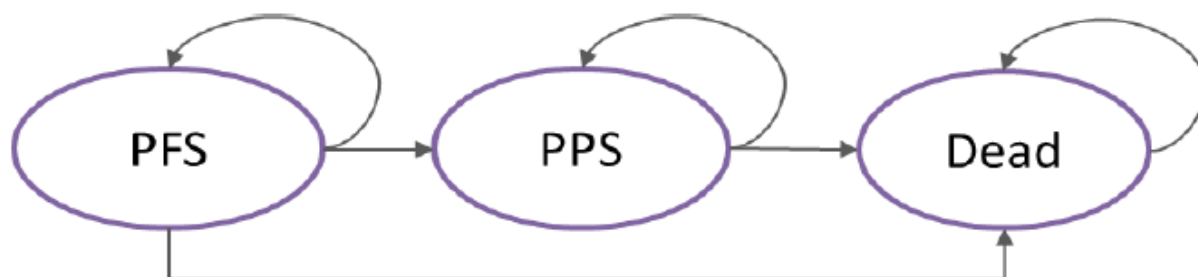
Modellschildring

Den helseøkonomiske modellen er ein standard arealet-under-kurven (AUC) modell som gir resultat i tal på leveår (LYs) og kvalitetsjusterte leveår (QALYs). Modellen består av tre gjensidig ekskluderande helsetilstandar som representerer sjukdomsstadia ved lokalavansert og metastatisk trippel-negativ brystkreft (TNBK):

- «Progresjonsfri overleving» (PFS)
- «Progresjon»
- «Død»

Alle pasientane går inn i modellen i «progresjonsfri» helsetilstand, og kan ved slutten av kvar syklus anten bli verande i helsestadiet eller flytte til eit av dei neste stadia («progresjon» eller «død»). Kvar syklus er ei veke (7 dagar), og pasientane kan ikkje flytte tilbake til betre helsetilstand. «Død» er modellert som eit absorberande stadium. Figur 5 viser modellstrukturen. Kor mange pasientar som til ei kvar tid er i kvart stadium er berekna frå parametriserte PFS- og OS-kurver (sjå kapittel 3.4.1). Behandlingsvarigheit (TTOT³) er modellert uavhengig av PFS for å ta omsyn til ulike tidspunkt for seponering av behandlinga.

³ TTOT = time to off treatment



Figur 5. Modellstruktur. PFS=progresjonsfri overleving, PPS= progredierte sjukdom, Dead: død.
Kjelde: Helseøkonomisk dokumentasjon frå Roche (mottatt av Statens legemiddelverk 07.06.2019)

Til kvar helsetilstand er det knytt spesifikke kostnader og helseeffektar (nyttevekter) for kvar pasient. Desse blir for kvar syklus summert separat for kvar behandlingsarm for valt tidshorisont. Hendingar som inntreffer er modellert til å skje halvvegs ut i kvar syklus.

Einvegs sensitivitetsanalyser indikerer at følgjande parameter betyr mest for modellresultata:

- Legemiddelkostnaden for atezolizumab
- Livskvalitetsvektar allokert til helsetilstanden «progresjon» for alle behandlingsarmar
- Diskontering av helseeffektar og kostnader
- Tidsperspektiv
- Oppfølgingskostnader allokert til helsetilstanden «progresjon» og «progresjonsfri» for alle behandlingsarmar
- Biverknadskostnader

Legemiddelverkets vurdering

AUC-modellar er mykje brukt som beslutningsgrunnlag for å vurdere kostnadseffektiviteten av behandlingar for metastatisk brystkreft (40, 41, 44). Modellen er godt skildra i den innsendte dokumentasjonen, og er transparent og oversiktlig. Det er godt tilrettelagt for å endre viktige føresetnader i modellen. Legemiddelverket meiner det er ein stor fordel at det er mogleg å utforske og endre sentrale føresetnader og viktige parameter i modellen. Vi har hatt god dialog med Roche og fått retta og oppdatert mindre feil undervegs i prosessen.

Legemiddelverket godtar den innsendte modellen.

4.1.1 Analyseperspektiv

Den helseøkonomiske analysen er gjort i helsetenesteperspektiv. Meirverdiavgift er ikkje inkludert i legemiddelkostnadene. Det er brukt ei årleg diskonteringsrate på 4 % for både kostnader og nyttevekter. Tidsperspektivet er 25 år i firmaets basecase.

Legemiddelverkets vurdering

Både perspektiv og diskonteringsrate er i tråd med Legemiddelverkets retningslinjer for helseøkonomiske

analysar. Legemiddelverket endrar tidshorizonten til 20 år som brukt i tidligare metodevurderingar for metastatisk brystkreft (40, 41).

4.1.2 Kostnader (input data)

Den helseøkonomiske analysen inkluderer direkte kostnader i form av legemiddelkostnader, kostnader ved administrasjon av legemidla, kostnader ved PD-L1-testing, kostnader relatert til helsestadium, kostnader ved behandling av biverknader, og kostnader i livets slutfase.

Legemiddelkostnader

Legemiddelprisane i firmaets basecase er henta frå Legemiddelverkets nettsider (45) og er basert på apotekas maksimale utsalspris (AUP) utan meirverdiavgift (Tabell 10). Kostnadene er halvsykluskorrigert⁴. Legemiddelkostnadene er i tillegg avhengig av behandlingsvarighet og dosejustering observert i IMpassion130, som skildra i kap. 4.1. Roche forventar 100 % deling av hetteglas (ingen svinn) i sitt basecase.

Tabell 11: Legemiddelprisar (AUP utan mva.) for intervensjon og komparatorar i modellen (frå innsendt dokumentasjon)

Drug	Vial concentration	Cost per vial
Atezolizumab	840 mg	33,408 (calculated as 47,725/1,200*840)
Nab-paclitaxel	100 mg	2,628
Paclitaxel	30 mg / 8 ml	1,046
	100 mg / 16.7 ml	3,427
	150 mg / 25 ml	5,116
	300 mg / 50 ml	10,202
Docetaxel	20 mg / 1 ml	1,177
	80 mg / 4 ml	4,223
	160 mg / 8 ml	8,331
Epirubicin	10 mg / 5 ml	159
	50 mg / 25 ml	679
	200 mg / 100 ml	2,627
Cyclophosphamide	200 mg	56
	500mg	96
	1000 mg	164

⁴ Kostnadene er berekna for det talet på pasientar som er i aktuelt stadium midt i syklusen heller enn ved syklusstart

Roche har undervegs i Legemiddelverkets arbeid med metodevurderinga fått godkjent ny styrke tilpassa indikasjonen (840 mg atezolizumab) og listepris for denne gyldig frå og med 23.10.2019.

Legemiddelprisen (AUP utan mva.) for denne pakningsstørrelsen er satt til 28 047,44 NOK. Roche har i tillegg presentert resultatata frå den helseøkonomiske analysen der prisen for atezolizumab er basert på LIS AUP utan mva.

Legemiddelkostnader etter progresjon

Legemiddelkostnader etter progresjon er basert på kva etterfølgande behandling som vart gitt i IMpassion130. Her fekk pasientane til saman 63 ulike behandlingar ved progresjon. Roche har forenkla behandlingane og gruppert dei i 6 hovudkategoriar som vist i tabell 12.

Tabell 12: Behandlingar etter progresjon (henta frå IMpassion130, frå innsendt dokumentasjon)

Subsequent therapy	atezo+nP		placebo + nab-paclitaxel (utilised for paclitaxel and docetaxel comparators)	
	N	Mean duration (days)	N	Mean duration (days)
Immunotherapy	9	31	13	133
Targeted treatments	24	92	21	115
Anthracycline	30	55	42	76
Taxanes	9	71	28	104
Other chemotherapies	201	108	254	95
Other	10	56	4	107

Legemiddelprisen (AUP utan mva.) for det mest brukte legemidlet i kvar kategori er brukt for å berekne totale legemiddelkostnader etter progresjon. Roche meiner legemiddelkostnadene ved bruk av «other» tilsvarar gjennomsnittskostnaden ved bruk av «taxanes» og «other chemotherapies».

Legemiddelkostnader for dei mest brukte legemidla i kvar hovudkategori, utanom «other», er vist i tabell 13.

Tabell 13: Legemiddelkostnader (basert på AUP utan mva.) for behandlingar etter progresjon (frå innsendt dokumentasjon)

Drug	Total dose required per administration	Cost per administration	Frequency of administration	Drug cost per week*
Pembrolizumab	200 mg fixed	NOK 60,751	Every 3 weeks	NOK 20,650
Bevacizumab	15mg/kg	NOK 28,403	Every 3 weeks	NOK 10,045
Epirubicin	60 mg/m ²	NOK 1,590	Every 3 weeks	NOK 1,107
Docetaxel	35mg/m ²	NOK 3,226	Weekly	NOK 4,958
Capecitabine	2,500 mg/m ²	NOK 127	Daily for 2 weeks, followed by 1 week break	NOK 1,173

Administrasjonskostnader

Administrasjonskostnadene inkluderer kostnader ved infusjon, apotek, førebuing og utstyr.

For intervensjonsarmen utgjør dette infusjon av atezolizumab dag 1 og 15 og infusjon av nab-paklitaxel dag 1, 8 og 15 i kvar 4-vekers syklus. Kostnadene for apotek, utstyr og førebuing er lik for begge legemidla, men den totale kostnaden er noko høgare dag 1 og 15 på grunn av lengre infusjonstid ved kombinasjonsbehandling (1 731 NOK og 1 200 NOK), sjå Tabell 13. Infusjonskostnadene er henta frå Legemiddelverkets einingskostnadsdatabase (46).

Tabell 14: Administrasjonskostnader for intervensjon (frå innsendt dokumentasjon)

Drug	Cost per working hour – health care	Preparation and material	Sum – cost per administration
Intervention			
atezo+nP (days 1 and 15)	531*2	669	1,731
Nab-paclitaxel monotherapy (day 8)	531	669	1,200
Atezolizumab only (if nab-paclitaxel discontinued)	531	669	1,200
Nab-paclitaxel only (if atezolizumab discontinued)	531	669	1,200

Administrasjonskostnadene for komparatorarmen er berekna på same måte, sjå tabell 14. Sidan dei ulike legemidla har ulike doseringstidspunkt og infusjonstider, er det noko variasjon i kostnadene. Paklitaxel

administrerast kvar veke over 3 timar, og krev i tillegg behandling med glukokortikoid, antihistamin og H₂-reseptorantagonist før infusjon. Docetaxel administrerast som 100 mg/m² kvar 3. veke eller 35 mg/m² kvar veke, og epirubicin administrerast i kombinasjon med syklofosamid kvar 3. veke.

Tabell 15: Administrasjonskostnader for komparatorar (frå innsendt dokumentasjon)

Drug	Cost per working hour – health care	Preparation and material	Sum – cost per administration
Comparator			
Placebo + Nab-paclitaxel (day 1, 8 and 15)	531	669	1,200
Paclitaxel	531*2	669	1,731
Docetaxel	531	669	1,200
Anthracyclines (epirubicin+ cyclophosphamide)	531*2	669	1,731

Testkostnader PD-L1-testing

PD-L1-testing er ein føresetnad for behandling med atezolizumab. I IMpassion130 var 41 % av pasientane PD-L1-positive, og Roche bruker dette i sine analyser når dei inkluderer testkostnader. Roche reknar ein eingongskostnad på [REDACTED] NOK per pasient for PD-L1-testing, som vist i Tabell 15. I modellen er kostnadene ved PD-L1 testing allokert intervensjonsarmen.

Tabell 16: Kostnader ved PD-L1 testing (frå innsendt dokumentasjon)

Cost of PD-L1 test	% of patients expected to be PD-L1-positive, based upon IMpassion130 enrolment	Cost per patient tested	Cost of test per advanced TNBC patient treated with the new technology, assuming 41% of patients would be PD-L1-positive
[REDACTED]	41%	Calculated as: [REDACTED] x 100/41	[REDACTED]

Kostnader knytt til helsestadia

Kostnader knytt til kontrollar og oppfølging i helsestadia «progresjonsfri overleving» og «progresjon», uavhengig av behandling, er inkludert i modellen. Desse kostnadene er henta frå ei tidlegare metodevurdering av atezolizumab for NSCLC (47), og utgjer 496 NOK per veke for «progresjonsfri overleving» og 1 172 NOK per veke for «progresjon». Roche inkluderer i tillegg ein eingongskostnad ved inngangen til kvart helsestadium. Denne består av ikkje-behandlande tiltak (Tabell 16). Biopsikostnaden er basert på DRG-kode 262O, mens medisinsk revurdering av onkolog ikkje er oppgitt med en spesifikk DRG-kode, men begge er henta frå regelverket for finansieringsordningen Innsatsstyrt finansiering (48).

Tabell 17: Kostnader ved ikkje-behandlande tiltak (frå innsendt dokumentasjon)

Procedure	Cost per unit
Oncologist medical specific re-assessment	2,869
Biopsi	14,780

Kostnader ved behandling av biverknader

Kostnader knytt til biverknader er berekna basert på førekomst av biverknader grad 3 eller 4 i IMpassion130; alle biverknader med førekomst $\geq 2\%$ er inkludert. Roche inkluderer kostnadene i første syklus for enklare implementering i modellen, men hevdar at kostnadene dermed overestimerast. Dei grunnleggjer dette med at kostnadene då ikkje blir diskontert. Roche meiner likevel at kostnader knytt til biverknader har liten innverknad på resultatata i denne analysen. DRG-kode 980U, henta frå regelverket for finansieringsordningen *Innsatsstyrt finansiering* (48), er brukt i utrekningane.

Kostnader i livets slutfase

Ein eingongskostnad på 125 817 NOK er lagt inn ved overgang til helsestadiet «død» (livets slutfase). Roche hentar denne kostnaden frå metodevurderinga av Perjeta for HER-2-positiv brystkreft (49), og viser til at denne eingongskostnaden betyr lite for resultatata.

Legemiddelverkets vurdering

Legemiddelverket har oppdatert hovudanalysen vår med den nye legemiddelprisen, men har ikkje tatt omsyn til at det kan komme eit rimelegare generisk alternativ av nab-paklitaksel då dette ikkje er tilgjengeleg på den norske marknaden per i dag. Som skildra i kapittel 2, blir relativ effekt henta direkte frå IMpassion130 (nab-paklitaksel som komparator). I norsk klinisk praksis er det paklitaksel og docetaksel som i hovudsak vil bli foretrekt ved eventuell innføring av behandling med atezolizumab i kombinasjon med nab-paklitaksel. Behandlingskostnader knytt til komparator blir difor i vår hovudanalyse berekna som gjennomsnittet av behandling med paklitaksel og docetaksel (1:1) (LIS AUP utan mva) og henta rett frå modellen.

Legemiddelverket bruker aldri å akseptere perfekt deling av hetteglas (null svinn), og endrar dette i modellen til ingen deling.

Per i dag er ikkje PD-L1-testing del av standard klinisk utgreiing av TNBK-pasientar, og Legemiddelverket meiner difor at det er riktig å inkludere utgiftene for testing av alle pasientane, slik Roche har gjort. I litteraturen er det skildra at inntil 65 % av TNBK-pasientar er PD-L1-positive (50), og vi har i scenarioanalyser (sjå Appendiks 3) undersøkt kva dette betyr for budsjettverknadene.

Roche har inkludert kostnader til etterfølgande behandlingar som ikkje er tilgjengelege i norsk klinisk praksis, inkludert immunterapi og målretta behandling. Det er marginal skilnad mellom dei to behandlingsarmane i kostnader, og Legemiddelverket meiner difor desse kostnadene har svært liten innverknad på analysen og vel å la dei stå.

Legemiddelverket har i tidlegare metodevurderingar for brystkreft lagt DRG-kode 449 til grunn ved berekning av biverknadskostnader. Roche har brukt DRG-kode 980U. Gitt type vanlege biverknader og korleis desse blir handtert i klinisk praksis, er kode 980U mest dekkande for alle utanom nøytropeni. Legemiddelverket vel å akseptere Roches val av DRG-kode, men testar effekten av kodeval i scenarioanalyse.

Legemiddelverket har gjort følgjande endringar i kostnader (input)

- oppdatert prisar til LIS AUP for intervensjon og komparatorar
- bruker snittkostnad for behandling med docetaksel og paklitaksel som kostnad for behandling med komparator
- inkludert svinn

4.2 RESULTAT

4.2.1 Firmaets basecase-analyse

Resultata frå Roches basecase er vist i tabell 18. Alle prisar er AUP utan mva.

Tabell 18: Kostnad per vunne kvalitetsjusterte leveår (QALY) og vunne leveår for atezolizumab + nab-paklitaksel vs. vekta standardbehandling (SoC Average). Basert på AUP utan mva.

	Atezolizumab + nab-paklitaksel	Vekta standard-behandling	Differanse
Totale kostnader	968 280	446 955	521 326
Totale QALYs	1,83	1,21	0,62
Totale leveår	2,68	1,80	0,88
Meirkostnad per vunne QALY			837 188*
Meirkostnad per vunne leveår			595 586*

*Resultat frå modellen, berekna utan desimalavrunding

Roches basecase, med LIS-AUP (utan mva.) er presentert i tabell 19.

Tabell 19: Kostnad per vunne kvalitetsjusterte leveår (QALY) og vunne leveår for atezolizumab + nab-paklitaksel vs. vekta standardbehandling (SoC Average). Basert på LIS AUP utan mva for atezolizumab og maks AUP utan mva for nab-paklitaksel og vekta standardbehandling. Alle tal er diskonterte.

	Atezolizumab + nab-paklitaksel	Vekta standardbehandling	Differanse
Totale kostnader		446 955	
Totale QALYs	1,83	1,21	0,62
Totale leveår	2,68	1,80	0,88
Meirkostnad per vunne QALY			
Meirkostnad per vunne leveår			

*Resultat frå modellen, berekna utan desimalavrunding

4.2.2 Legemiddelverkets hovudanalyse

Basert på Legemiddelverkets kritiske vurderingar i kapitla over, har vi gjort ei eiga hovudanalyse.

Føresetnadene er som i Roche sin analyse, bortsett frå følgande (sjå elles tabell 21):

- Endrar tidshorizonten frå 25 til 20 år
- Bruker studiedata direkte frå IMpassion130 for å modellere effekt og kostnader for paklitaksel og docetaksel vekta 50 % kvar
- Bruker gjennomsnittsnyttevekter for begge armar
- Endrar OS-parametrisering (frå BMA basert på BIC til KM data med BMA parametrisk hale basert på AIC i begge behandlingsarmene)
- Endrar PFS-parametrisering (frå KM data med BMA parametrisk hale basert på BIC til KM data med generalisert gamma hale basert på AIC i begge behandlingsarmene)
- Endrar innslagspunkt for parametrisering av OS (frå 15 % til 20 %)
- Deling av ampullar – endra frå 100 til 0 %
- Oppdaterer maksimalprisar og LIS-prisar
- Bruker gjennomsnittlig kroppsoverflate = 1,75 m² for å berekne doseringskostnader

Legemiddelverkets hovudanalyse er presentert i tabellane under. Vi gjer merksame på at alle tala er henta direkte frå modellen, og avrunding av QALYs og leveår gir små endringar i IKER.

Tabell 20: Legemiddelverkets hovudanalyse (maks. AUP utan mva.) Alle tal er diskonterte.

	Atezolizumab + nab-paklitaksel	Komparator	Differanse
Totale kostnader (NOK)	980 107	641 488	338 619
Totale QALYs	1,82	1,37	0,46
Totale leveår	2,68	2,02	0,65
Meirkostnad (NOK) per vunne QALY			738 740
Meirkostnad (NOK) per vunne leveår			519 249

Tabell 21: Legemiddelverkets hovudanalyse med LIS AUP (utan mva.) Alle tal er diskonterte.

	Atezolizumab + nab-paklitaxel	Komparator	Differanse
Totale kostnader (NOK)			
Totale QALYs	1,82	1,37	0,46
Totale leveår	2,68	2,02	0,65
Meirkostnad (NOK) per vunne QALY			
Meirkostnad (NOK) per vunne leveår			

Effekten av dei individuelle endringane Legemiddelverket har gjort i si hovudanalyse er presentert i Tabell 22.

Tabell 22: Effekt av Legemiddelverkets parameterendringar på Roches base case (atezo + nabPac vs. vekta standardbehandling). Alle tal er diskonterte.

	Legemiddelverkets endring	IKER maks AUP utan mva (%-vis endring)
Roches base case (atezo + nabPac vs. SoC)		837 188
Tidsperspektiv	Fra 25 år til 20 år	849 361 (1 %)
Proxy komparator	Bruker data frå IMpassion130 med nab-pac som proxy for paclitaxel og docetaxel (1:1)	983 061 (17 %)
BMA (Bayesian Model Averaging)	Fra BIC til AIC for OS og PFS	853 776 (2 %)
Parametrisering av PFS for intervensjon og komparator	Fra KM med BMA til KM med generalisert gamma	823 245 (-2 %)
Parametrisering av OS for intervensjon og komparator	Fra BMA til KM med BMA	746 989 (-11 %)
Innslagspunkt for parametrisering av OS for intervensjon og komparator	Fra 15 % til 20 % i risiko for KM med BMA	772 410 (-8 %)
Nyttevekter	Felles nyttevekt for begge armar (0,726)	863 028 (3 %)
Deling av hetteglas	Frå 100 % til 0 %	845 902 (1 %)
Doseringskostnader	Basert på kroppsoverflate = 1,75 m ² og 0 % deling av hetteglas	765 924 (-9 %)
	Alle endringane over	738 740 (-13 %)

Pris	LIS-AUP (utan mva.) for komparatorar, maks. AUP (utan mva.) for atezolizumab	
Pris	LIS-AUP (utan mva.) for atezolizumab, maks. AUP (utan mva.) for komparatorar	

4.2.3 Sensitivitets- og scenarionalyser

Legemiddelverket har utført eit utval scenarionalyser for å sjå på kva effekt alternative vurderingar har på kostnadseffektivitetsanalysane våre. Det er ei scenarionalyse for kvar endring. Dette gjer at samspelet mellom dei ulike parametra ikkje er utforska eller tatt omsyn til i desse analysane. Analysane viser at *forventa effektgevinst utover behandlingsperioden og forventa behandlingstid* gir størst utslag. Vidare har val av effektestimater (NMA vs. IMpassion130-data) utslag på kostnadseffektiviteten, men dette scenarionet er ikkje inkludert i Legemiddelverkets analysar (sjå grunnleggjande i kapittel 2).

Scenarionalyse er presentert i tabell 23.

Tabell 23: Scenarionalyse. Alle tal er diskonterte.

	Legemiddelverkets endring	IKER LIS (AUP) utan mva (%-vis endring)	IKER maks AUP utan mva (%-vis endring)
Hovudanalyse			738 740
Behandlingsstopp for atezolizumab	Frå 24 månader til 12 månader		445 534 (- 40 %)
Behandlingsstopp for atezolizumab	Frå 24 månader til 36 månader		835 437 (13 %)
Behandlingseffekt PFS	Effekt meinkar frå månad 0		778 382 (5 %)
Behandlingseffekt OS	Effekt meinkar frå månad 0		1 055 942 (43 %)
DRG-kode	449 for alle		741 482 (0 %)
DRG-kode	449 for nøytropeni		738 873 (0 %)
Nyttevekter	Armspesifikke		707 229 (-5 %)
PD-L1-uttrykk	20 % av pasientane		743 741 (1 %)
PD-L1-uttrykk	65 % av pasientane		736 967 (0 %)
Doseintensitet	SmPC-dosering		823 202 (11 %)

Roche har gitt rabatt på atezolizumab 840 mg.

4.2.4 Legemiddelverkets konklusjon om inkrementell kostnadseffektivitetsratio

I hovudanalysen er meirkostnad for atezolizumab i kombinasjon med nab-paklitaxel samanlikna med bruk av standard kjemoterapi:

738 740 NOK per vunne kvalitetsjusterte leveår (QALY) med dagens legemiddelprisar (maks AUP utan mva.).

██████ NOK per vunne kvalitetsjusterte leveår (QALY) med en prisrabatt for atezolizumab og LIS-prisar for komparatorar (utan mva)

519 249 NOK per vunne leveår med dagens legemiddelprisar (maks AUP utan mva.).

5 BUDSJETTKONSEKVENSA

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

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

Budsjettverknaden blir differansen mellom budsjettverknadene i dei to scenarioa. For meir informasjon om føresetnadene som er lagt til grunn for budsjettberekningane, sjå appendiks 3.

Konklusjon budsjettkonsekvensar for spesialisthelsetenestas legemiddelbudsjett:

Basert på data og føresetnadene over har det blitt estimert at å behandle aktuelle pasientar med Tecentriq (atezolizumab) i kombinasjon med nab-paklitaksel vil ha ein årleg budsjettkonsekvens på 21 millionar NOK (maks AUP inkl. mva.) i det femte budsjettåret. Tilsvarende berekning basert på LIS AUP inkl. mva. medfører ein budsjettkonsekvens på om lag [REDACTED] NOK det femte budsjettåret. Budsjettberekningane er usikre og forenkla.

Konklusjon budsjettkonsekvensar for spesialisthelsetenestas totale budsjett:

Basert på data og føresetnadene over har det blitt estimert at å behandle aktuelle pasientar med Tecentriq (atezolizumab) i kombinasjon med nab-paklitaksel vil ha ein total årleg budsjettkonsekvens på 18 millionar NOK (maks AUP inkl. mva.) i det femte budsjettåret. Redusert budsjettkonsekvens for spesialisthelsetenesta totalt i forhold til legemiddelbudsjettet skuldast at administrasjonskostnader for atezolizumab i kombinasjon med nab-paklitaksel er lågare samanlikna med tradisjonell kjemoterapi. Tilsvarende berekning basert på LIS AUP inkl. mva. medfører ein budsjettkonsekvens på om lag [REDACTED] NOK det femte budsjettåret. Budsjettberekningane er usikre og forenkla.

Konklusjon budsjettkonsekvensar for helse- og omsorgstenesta samla:

Legemiddelverket forventar ingen budsjettkonsekvensar utover spesialisttenesta sitt totale budsjett.

6 OPPSUMMERING

Lokalavansert eller metastatisk trippel-negativ brystkreft er ein alvorleg sjukdom. Alvorsgraden kan påverke om kostnadene vurderast å stå i rimeleg forhold til nytten av behandlinga. Legemiddelverket har berekna eit absolutt prognosetap for relevant pasientpopulasjon på ca. 21 QALY.

Effektdokumentasjon kjem frå IMpassion130-studien, ein randomisert, placebo-kontrollert, dobbelt-blinda, fase III multisenterstudie som inkluderte 902 pasientar totalt med lokalavansert eller metastatisk trippel-negativ brystkreft og 369 pasientar med positivt PD-L1-uttrykk. Ingen av pasientane hadde tidlegare fått systemisk behandling for metastatisk sjukdom. Median oppfølgingstid var 13,1 månader i intervensjonsarmen og 11,8 månader i komparatorarmen. Legemiddelverket meiner primærendepunkta og effektstørrelsane i studien er klinisk relevante.

Legemiddelverket meiner det er godt dokumentert at atezolizumab i kombinasjon med nab-paklitaxel gir lengre tid til progresjon og forlenga totaloverleving samanlikna med standard kjemoterapibehandling i pasientar med PD-L1-positiv trippel-negativ brystkreft (TNBK). Ingen andre immunterapiar er tilgjengeleg for denne pasientgruppa. Både PFS- og OS-data er modne og dermed knytt mindre uvisse til, men eventuelle langtidseffektar er usikre. Legemiddelverket har utforska ulike scenario, og meiner hovudanalysen vår i stor grad speglar dei erfaringane som er gjort med tilsvarande immunterapiar i andre kreftsjukdommar. Vi har berekna at inkrementell kostnadseffektivitetsratio (IKER) er [REDACTED] NOK (LIS AUP utan mva).

Legemiddelverket meiner resultatata frå nettverksmetaanalysen mot komparatorane som er i faktisk bruk i norsk klinisk praksis (docetaksel og paklitaxel) er for usikre til å inkludere i vurderingane våre, men påpeiker at vi dermed kan underestimere faktiske effektskilnader. Fleire studiar har vist at albuminbunden (nab-)paklitaxel har betre effekt enn tradisjonell paklitaxel, og dersom dette gjeld i kombinasjon med atezolizumab for TNBK-pasientar og i lågare konsentrasjon som i denne indikasjonen, kan faktisk kostnadseffektivitet vere lågare enn det Legemiddelverket har kome fram til i denne vurderinga.

Legemiddelverket har vurdert ressursbruk og meiner ressursbruk utover direkte legemiddelkostnader er avgrensa til administrasjonskostnader, kostnader ved støttebehandling, innføring av PD-L1-testing og behov for større kapasitet ved infusjonsklinikane når immunterapi skal administrerast i tillegg til kjemoterapi.

Budsjettverknadene er ein funksjon av kor mange pasientar som vil få tilbod om behandling. Legemiddelverket har ikkje fått stadfesta kor mange pasientar med lokalavansert eller metastatisk TNBK som blir behandla i norsk klinisk praksis i dag, og vi har gjort våre berekningar på estimata til Roche og innspel frå Kreftregisteret. Det er stor uvisse knytt til kor mange som har PD-L1-positiv TBNK. Med 40 % PD-L1-positive pasientar, blir budsjettverknaden for spesialisthelsetenesta totalt [REDACTED] NOK (LIS AUP inkl. mva.) i år fem; med 60 % PD-L1-positive pasientar, blir budsjettverknaden for spesialisthelsetenesta totalt [REDACTED] NOK (LIS AUP inkl. mva.) i år fem.

Statens legemiddelverk, 20-01-2020

Elisabeth Bryn
enhetsleder

Saksutgreiarar
Carlos Vidal
Randi Krontveit
Tove Ragna Reksten

REFERANSAR

1. Helsedirektoratet. Brystkreft - Nasjonalt handlingsprogram med retningslinjer for diagnostikk, behandling og oppfølging av pasienter med brystkreft 2017 [17.09.2019]. Available from: https://helsedirektoratet.no/Lists/Publikasjoner/Attachments/1398/IS-2669_nasjonalt_handlingsprog_brystkreft.pdf.
2. Kreftregisteret. Cancer in Norway 2017 2018 [Available from: <https://www.kreftregisteret.no/globalassets/cancer-in-norway/2017/cin-2017.pdf>].
3. ONCOLEX. Brystkreft 2015 [01.11.2017]. Available from: <http://oncolex.no/Bryst>.
4. Denkert C, Liedtke C, Tutt A, von Minckwitz G. Molecular alterations in triple-negative breast cancer-the road to new treatment strategies. *Lancet (London, England)*. 2017;389(10087):2430-42.
5. Dent R, Trudeau M, Pritchard KI, Hanna WM, Kahn HK, Sawka CA, et al. Triple-negative breast cancer: clinical features and patterns of recurrence. *Clinical cancer research : an official journal of the American Association for Cancer Research*. 2007;13(15 Pt 1):4429-34.
6. Alexandrov LB, Nik-Zainal S, Wedge DC, Aparicio SA, Behjati S, Biankin AV, et al. Signatures of mutational processes in human cancer. *Nature*. 2013;500(7463):415-21.
7. Samstein RM, Lee CH, Shoushtari AN, Hellmann MD, Shen R, Janjigian YY, et al. Tumor mutational load predicts survival after immunotherapy across multiple cancer types. *Nature genetics*. 2019;51(2):202-6.
8. Pruneri G, Vingiani A, Bagnardi V, Rotmensz N, De Rose A, Palazzo A, et al. Clinical validity of tumor-infiltrating lymphocytes analysis in patients with triple-negative breast cancer. *Annals of oncology : official journal of the European Society for Medical Oncology*. 2016;27(2):249-56.
9. Loi S, Michiels S, Salgado R, Sirtaine N, Jose V, Fumagalli D, et al. Tumor infiltrating lymphocytes are prognostic in triple negative breast cancer and predictive for trastuzumab benefit in early breast cancer: results from the FinHER trial. *Annals of oncology : official journal of the European Society for Medical Oncology*. 2014;25(8):1544-50.
10. Adams S, Gray RJ, Demaria S, Goldstein L, Perez EA, Shulman LN, et al. Prognostic value of tumor-infiltrating lymphocytes in triple-negative breast cancers from two phase III randomized adjuvant breast cancer trials: ECOG 2197 and ECOG 1199. *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology*. 2014;32(27):2959-66.
11. Denkert C, von Minckwitz G, Brase JC, Sinn BV, Gade S, Kronenwett R, et al. Tumor-infiltrating lymphocytes and response to neoadjuvant chemotherapy with or without carboplatin in human epidermal growth factor receptor 2-positive and triple-negative primary breast cancers. *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology*. 2015;33(9):983-91.
12. Stanton SE, Adams S, Disis ML. Variation in the Incidence and Magnitude of Tumor-Infiltrating Lymphocytes in Breast Cancer Subtypes: A Systematic Review. *JAMA oncology*. 2016;2(10):1354-60.
13. Norsk bryst cancer gruppe. NBCGs retningslinjer for cytostatisk behandling av metastatisk/avansert brystkreft. 2018.
14. Gennari A, Sun Z, Hasler-Strub U, Colleoni M, Kennedy MJ, Von Moos R, et al. A randomized phase II study evaluating different maintenance schedules of nab-paclitaxel in the first-line treatment of metastatic breast cancer: final results of the IBCSG 42-12/BIG 2-12 SNAP trial. *Annals of oncology : official journal of the European Society for Medical Oncology*. 2018;29(3):661-8.
15. Gradishar WJ, Krasnojon D, Cheporov S, Makhson AN, Manikhas GM, Clawson A, et al. Significantly longer progression-free survival with nab-paclitaxel compared with docetaxel as first-line

therapy for metastatic breast cancer. *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology*. 2009;27(22):3611-9.

16. Gradishar WJ, Tjulandin S, Davidson N, Shaw H, Desai N, Bhar P, et al. Phase III trial of nanoparticle albumin-bound paclitaxel compared with polyethylated castor oil-based paclitaxel in women with breast cancer. *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology*. 2005;23(31):7794-803.

17. Rugo HS, Barry WT, Moreno-Aspitia A, Lyss AP, Cirrincione C, Leung E, et al. Randomized Phase III Trial of Paclitaxel Once Per Week Compared With Nanoparticle Albumin-Bound Nab-Paclitaxel Once Per Week or Ixabepilone With Bevacizumab As First-Line Chemotherapy for Locally Recurrent or Metastatic Breast Cancer: CALGB 40502/NCCTG N063H (Alliance). *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology*. 2015;33(21):2361-9.

18. European Medicines Agency. Preparatomtale - Abraxane 2013 [Available from: https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/abraxane-epar-product-information_no.pdf].

19. Schmid P, Adams S, Rugo HS, Schneeweiss A, Barrios CH, Iwata H, et al. Atezolizumab and Nab-Paclitaxel in Advanced Triple-Negative Breast Cancer. *The New England journal of medicine*. 2018;379(22):2108-21.

20. ClinicalTrials.gov. NCT03125902: A Study of Atezolizumab and Paclitaxel Versus Placebo and Paclitaxel in Participants With Previously Untreated Locally Advanced or Metastatic Triple Negative Breast Cancer (TNBC) (IMpassion131) Bethesda (MD): National Library of Medicine (US)2017 [Available from: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03125902>].

21. Emens LA, Cruz C, Eder JP, Braiteh F, Chung C, Tolaney SM, et al. Long-term Clinical Outcomes and Biomarker Analyses of Atezolizumab Therapy for Patients With Metastatic Triple-Negative Breast Cancer: A Phase 1 Study. *JAMA oncology*. 2019;5(1):74-82.

22. Aigner J, Marme F, Smetanay K, Schuetz F, Jaeger D, Schneeweiss A. Nab-Paclitaxel monotherapy as a treatment of patients with metastatic breast cancer in routine clinical practice. *Anticancer research*. 2013;33(8):3407-13.

23. Mahtani RL, Parisi M, Glück S, Ni Q, Park S, Pelletier C, et al. Comparative effectiveness of early-line nab-paclitaxel vs. paclitaxel in patients with metastatic breast cancer: a US community-based real-world analysis. *Cancer management and research*. 2018;10:249-56.

24. Kroemer G, Senovilla L, Galluzzi L, Andre F, Zitvogel L. Natural and therapy-induced immunosurveillance in breast cancer. *Nature medicine*. 2015;21(10):1128-38.

25. Galluzzi L, Buque A, Kepp O, Zitvogel L, Kroemer G. Immunogenic cell death in cancer and infectious disease. *Nature reviews Immunology*. 2017;17(2):97-111.

26. Roselli M, Cereda V, di Bari MG, Formica V, Spila A, Jochems C, et al. Effects of conventional therapeutic interventions on the number and function of regulatory T cells. *Oncoimmunology*. 2013;2(10):e27025.

27. Kodumudi KN, Woan K, Gilvary DL, Sahakian E, Wei S, Djeu JY. A novel chemoimmunomodulating property of docetaxel: suppression of myeloid-derived suppressor cells in tumor bearers. *Clinical cancer research : an official journal of the American Association for Cancer Research*. 2010;16(18):4583-94.

28. Miles DW, Dieras V, Cortes J, Duenne AA, Yi J, O'Shaughnessy J. First-line bevacizumab in combination with chemotherapy for HER2-negative metastatic breast cancer: pooled and subgroup analyses of data from 2447 patients. *Annals of oncology : official journal of the European Society for Medical Oncology*. 2013;24(11):2773-80.

29. Jennifer A. Hoeting DM, Adrian E. Raftery and Chris T. Volinsky. Bayesian Model Averaging: A Tutorial. *Statistical Science*. 1999;14(4):382-417.
30. Bajaj P, Roth JA, Sullivan SD, Stein A, Mahtani R, Ramsey SD. Potential Survival Gains from First-Line (1L) Systemic Therapy Advances in Metastatic Triple-Negative Breast Cancer (mTNBC). *European Society for Medical Oncology (ESMO): Annals of Oncology*; 2018.
31. Pocock SJ, Clayton TC, Altman DG. Survival plots of time-to-event outcomes in clinical trials: good practice and pitfalls. *Lancet (London, England)*. 2002;359(9318):1686-9.
32. Jackson CH, Thompson SG, Sharples LD. Accounting for uncertainty in health economic decision models by using model averaging. *Journal of the Royal Statistical Society Series A, (Statistics in Society)*. 2009;172(2):383-404.
33. Jackson CH, Bojke L, Thompson SG, Claxton K, Sharples LD. A framework for addressing structural uncertainty in decision models. *Medical decision making : an international journal of the Society for Medical Decision Making*. 2011;31(4):662-74.
34. Larkin J, Chiarion-Sileni V, Gonzalez R, Grob JJ, Rutkowski P, Lao CD, et al. Five-Year Survival with Combined Nivolumab and Ipilimumab in Advanced Melanoma. *The New England journal of medicine*. 2019;381(16):1535-46.
35. Antonia SJ, Borghaei H, Ramalingam SS, Horn L, De Castro Carpeno J, Pluzanski A, et al. Four-year survival with nivolumab in patients with previously treated advanced non-small-cell lung cancer: a pooled analysis. *The Lancet Oncology*. 2019;20(10):1395-408.
36. Wang Y, Zhou S, Yang F, Qi X, Wang X, Guan X, et al. Treatment-Related Adverse Events of PD-1 and PD-L1 Inhibitors in Clinical Trials: A Systematic Review and Meta-analysis. *JAMA oncology*. 2019;5(7):1008-19.
37. Sun X, Roudi R, Dai T, Chen S, Fan B, Li H, et al. Immune-related adverse events associated with programmed cell death protein-1 and programmed cell death ligand 1 inhibitors for non-small cell lung cancer: a PRISMA systematic review and meta-analysis. *BMC Cancer*. 2019;19(1):558.
38. Naganuma M, Tahara K, Hasegawa S, Fukuda A, Sasaoka S, Hatahira H, et al. Adverse event profiles of solvent-based and nanoparticle albumin-bound paclitaxel formulations using the Food and Drug Administration Adverse Event Reporting System. *SAGE open medicine*. 2019;7:2050312119836011.
39. van Hout B, Janssen MF, Feng YS, Kohlmann T, Busschbach J, Golicki D, et al. 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.
40. Statens legemiddelverk. Pertuzumab (Perjeta) til behandling av tidligere ubehandlet HER2-positiv metastatisk brystkreft. 2014.
41. Statens legemiddelverk. Kisqali (ribociclib) til behandling av metastatisk brystkreft. 2017.
42. Devlin NJ, Shah KK, Feng Y, Mulhern B, van Hout B. Valuing health-related quality of life: An EQ-5D-5L value set for England. *Health Econ*. 2018;27(1):7-22.
43. Statens legemiddelverk. Retningslinjer for dokumentasjonsgrunnlag for hurtig metodevurdering av legemidler. 2018.
44. National Institute for Health and Care Excellence. Bevacizumab in combination with capecitabine for the first-line treatment of metastatic breast cancer. 2012.
45. Statens legemiddelverk. Legemiddelsøk [Available from: <https://www.legemiddelsok.no/>].
46. Statens legemiddelverk. Enhetskostnadsdatabase 2016 [Available from: https://legemiddelverket.no/Documents/Offentlig%20finansiering%20og%20pris/Dokumentasjon%20til%20metodevurdering/Enhetskostnadsdatabase_kostnader_0040618.pdf].
47. Statens legemiddelverk. Atezolizumab (Tecentriq) for lokalavansert eller metastatisk PD-L1 negativ, ikke-småcellet lungekreft - etter kjemoterapi. 2018.

48. Helsedirektoratet. Innsatsstyrt finansiering - regelverk 2019 Oslo; 2019. Contract No.: IS-2791.
49. Statens legemiddelverk. Pertuzumab (Perjeta) i kombinasjon med trastuzumab og kjemoterapi til adjuvant behandling av tidlig HER-2 positiv brystkreft. 2019.
50. Marra A, Viale G, Curigliano G. Recent advances in triple negative breast cancer: the immunotherapy era. BMC medicine. 2019;17(1):90.

APPENDIKS 1: OVERSIKT OVER STUDIAR INKLUDERT I NMA

Study	PFS		OS		Comment
	HR	IPD	HR	IPD	
AVADO (data cutoff April 30, 2009) [8, 9]	P	R	E	R	<ul style="list-style-type: none"> The PFS hazard ratio for triple-negative cases was obtained from the publication. Individual-level PFS and OS event times of triple-negative cases were extracted from the Roche data base. The OS hazard ratio for triple-negative cases was re-estimated using individual-level data from the Roche data base.
CALGB40502 [10, 11]	P	P	P	×	<ul style="list-style-type: none"> The PFS and OS hazard ratios for triple-negative cases were obtained from the publication. Individual-level PFS event times of triple-negative cases were obtained from digitized Kaplan-Meier curves. No Kaplan-Meier OS curves were published for triple-negative cases.
CARIN [12]	P	×	×	×	<ul style="list-style-type: none"> The PFS hazard ratio for triple-negative cases was obtained from the publication. Although individual-level data was transferred to Roche, the published PFS results could not be replicated, and the study was not used in any analyses using individual-level data. No OS hazard ratio for triple-negative cases was published.
E2100 (data cutoff December 30, 2005) [13, 14]	P	R	E	R	<ul style="list-style-type: none"> The PFS hazard ratio for triple-negative cases was obtained from the publication. Individual-level PFS and OS event times of triple-negative cases were extracted from the Roche data base. The OS hazard ratio for triple-negative cases was re-estimated using individual-level data from the Roche data base.
EGF30001 [15, 16]	P	×	×	×	<ul style="list-style-type: none"> The PFS hazard ratio for triple-negative cases was obtained from the publication. The Kaplan-Meier PFS curves for triple-negative cases did not include the numbers at risk which made the re-creation of individual-level event times from Kaplan-Meier data infeasible [17]. No OS hazard ratio or Kaplan-Meier curves for triple-negative cases were published.
IMpassion130 (data cutoff January 2, 2019) [3]	P	R	P	R	<ul style="list-style-type: none"> The PFS and OS hazard ratios for triple-negative cases were obtained from the publication. Individual-level PFS and OS event times of triple-negative cases were obtained from the Roche data base.
IMpassion131 (MO39196) [18]	×	×	×	×	<ul style="list-style-type: none"> The study has not read out yet.
JapicCTI-090921 [19]	P	×	P	×	<ul style="list-style-type: none"> The PFS hazard ratio for triple-negative cases was obtained from the publications. The OS hazard ratio for triple-negative cases was obtained from the publications. The confidence limits were not reported but were calculated using the reported p-values. No OS or PFS Kaplan-Meier curves for triple-negative cases were published.
MERIDIAN (data cutoff November 30, 2014) [20-22]	P	R	E	R	<ul style="list-style-type: none"> The PFS hazard ratio for triple-negative cases was obtained from the publication. Individual-level PFS and OS event times of triple-negative cases were obtained from the Roche data base. The OS hazard ratio for triple-negative cases was re-estimated using individual-level data from the Roche data base.
RIBBON-1 (data cutoff July 31, 2008) [23]	P	R	E	R	<ul style="list-style-type: none"> The PFS hazard ratio for triple-negative cases was obtained from the publication. Individual-level PFS and OS event times of triple-negative cases were obtained from the Roche data base. The OS hazard ratio for triple-negative cases was re-estimated using individual-level data from the Roche data base.
TNT [24-27]	E	P	E	P	<ul style="list-style-type: none"> No PFS or OS hazard ratios were published but only differences in restricted means. Individual-level PFS and OS event times of triple-negative cases were obtained from digitized Kaplan-Meier curves. The PFS and OS hazard ratios for triple-negative cases were re-estimated using re-created individual-level data. Overall survival is confounded by crossover after progression.
TURANDOT (data cutoff September 1, 2011) [28-31]	P	R	P	R	<ul style="list-style-type: none"> The PFS hazard ratio for triple-negative cases was obtained from the publication. Individual-level PFS and OS event times of triple-negative cases were obtained from the Roche data base. The OS hazard ratio for triple-negative cases was re-estimated using individual-level data from the Roche data base.

Legend: PFS: Progression-free survival; OS: Overall survival; HR: Hazard ratio; IPD: Individual patient data; P: Data was obtained from the publication; R: Data was obtained from the Roche data base; E: Data was re-estimated using individual-level event times.

APPENDIKS 2: ALVORLIGHETSBEREGNINGER

Legemiddelverket benytter en kvantitativ metode for å gradere alvorlighetsgrad beregnet ut i fra dagens behandling med paklitaxel og docetaxel.

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. Kilder for alder er Kreftregisteret hvor gjennomsnittsalder er 62 år for aktuell pasientpopulasjon. Legemiddelverket mener eldre pasienter med uttalte komorbiditeter oftest ikke vil behandles med kjemoterapi, og data fra Kreftregisteret viser en betydelig lavere gjennomsnittsalder, 56 år, for pasienter i stadium III og IV som faktisk blir behandlet med kjemoterapi. Legemiddelverket legger derfor denne alderen til grunn for våre alvorlighetsberegninger.
- 2) Gjennomsnittlig antall forventede gjenværende QALYs (udiskonterte) beregnes for den generelle befolkningen med samme alder som pasientgruppens gjennomsnittsalder. Vi benevner dette QALY_A. Vi har brukt dødelighetsdata for den norske befolkningen fra Statistisk sentralbyrå (2017) i beregning av forventet gjenværende levetid for ulike aldre⁵. 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)⁶ og Burström et al (2001)⁷. Tabell 25 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_A. Prognosen er basert på simulering av behandling med komparator i den helseøkonomiske modellen i denne metodevurderingen.

⁵ SSB. Dødelighetstabeller, 2017 [Available from: <https://www.ssb.no/befolkning/statistikker/dode>].

⁶ 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.

⁷ 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.

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).

$$5) \text{ APT} = \text{QALY}_{SA} - P_A$$

Tabell 24: Beregnet alvorlighetsgrad

Alder	A	56
Forventede gjenværende QALYs for gjennomsnittspopulasjon uten sykdommen (udiskontert)	QALY _{SA}	22,13
Forventet gjenværende QALYs med sykdom uten den nye behandlingen (udiskontert) (prognose)	P _A	1,47
Antall mistede QALYs som følge av sykdom (absolutt prognosetap)	APT	20,66

Beregning av alvorlighetsgrad ut i fra dagens behandling tilsier et absolutt prognosetap på ca. 21 QALY.

Forventede gjenværende QALYs i den generelle befolkningen.

Tabellen under (Tabell 25) viser hhv. forventede gjenværende QALYs og (helserelevante) livskvalitetsvekter fordelt på alder for den generelle befolkningen. Forventede gjenværende QALYs er basert på dødelighetsdata for norsk befolkning fra Statistisk sentralbyrå (2017) 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)⁸.

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).

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

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.

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

APPENDIKS 3: BUDSJETTBEREKNINGAR

A.1 Budsjettkonsekvensar

Budsjettkonsekvensane delast i tre:

- Legemiddelkostnader for spesialisthelsetenesta
- Andre relaterte kostnader for spesialisthelsetenesta
- Andre relaterte kostnader i helse- og omsorgstjenesta

A.3.1 Estimert tal på pasientar og kostnader

A.3.1.1 Estimert av tal på pasientar som er aktuelle for behandling

Kreftregisteret opplyser at det i 2017 var 316 ny-diagnostiserte TNBK-pasientar. Av desse var 15 i stadium IV (metastatisk TNBK). Til saman 2586 pasientar levde med TNBK, alle stadium, i 2017. Registeret har ingen informasjon om kor mange som får tilbakefall med lokalavansert eller metastatisk kreft, men vi finn i litteraturen at 1 av 3 vil oppleve tilbakefall av TNBK. Roche har grundige vurderingar, og har estimert at i underkant av 100 pasientar årleg får lokalavansert eller metastatisk TNBK, og at om lag 40 % av desse er PD-L1-positive. Legemiddelverket har ikkje fått svar frå fagmiljøet på om dette er eit fornuftig estimat, og vel å legge Roche sitt estimat til grunn for våre utrekningar.

Tal på pasientar som forventast å bli behandla med Tecentriq (atezolizumab) i kombinasjon med nab-paklitaxel og tal på pasientar som forventast å bli behandla med konkurrerende legemiddel i dei første fem åra, er presentert i tabell A1. Dette gjeld situasjonen der Tecentriq (atezolizumab) i kombinasjon med nab-paklitaxel blir vedtatt å ta i bruk. Dersom legemidlet til vurdering ikkje blir tatt i bruk, er talet på pasientar som i tabell A2.

Tabell A1: Tal på pasientar som er venta å bli behandla med Tecentriq og konkurrerende legemiddel over den neste femårs-perioden – dersom Tecentriq takast i bruk.

	År 1	År 2	År 3	År 4	År 5
Tecentriq (Atezolizumab) + nab-paklitaxel	28	41	42	43	44
Standard kjemoterapi	12	0	0	0	0

Tabell A2: Tal på pasientar som er venta å bli behandla med Tecentriq og konkurrerende legemiddel over den neste femårs-perioden – dersom Tecentriq IKKJE takast i bruk

	År 1	År 2	År 3	År 4	År 5
Standard kjemoterapi	40	41	42	43	44

A.3.1.2 Estimat av legemiddelkostnad for heile kohorten

Legemiddelkostnad per år for heile kohorten er berekna på bakgrunn av den innsendte helseøkonomiske modellen og presentert i tabell A3 under. Prisane er basert på LIS AUP inkl. mva. utan diskontering.

Legemiddelutgiftene per pasient per år er [REDACTED] NOK (LIS-pris inkl. mva.), og kvar pasient blir behandla i inntil 2 år.

Tabell A3: Legemiddelutgifter for kohorten per år – dersom Tecentriq blir tatt i bruk (LIS AUP inkl. mva.)

	År 1	År 2	År 3	År 4	År 5
Tecentriq (atezolizumab), legemiddelutgift for kohorten som startar behandlinga i år 1	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
Tecentriq (atezolizumab), legemiddelutgift for kohorten som startar behandlinga i år 2		[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
Tecentriq (atezolizumab), legemiddelutgift for kohorten som startar behandlinga i år 3			[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
Tecentriq (atezolizumab), legemiddelutgift for kohorten som startar behandlinga i år 4				[REDACTED]	[REDACTED]
Tecentriq (atezolizumab), legemiddelutgift for kohorten som startar behandlinga i år 5					[REDACTED]
Standard kjemoterapi, legemiddelutgift for kohorten som startar behandlinga i år 1	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
Standard kjemoterapi, legemiddelutgift for kohorten som startar behandlinga i år 2		[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
Standard kjemoterapi, legemiddelutgift for kohorten som startar behandlinga i år 3			[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
Standard kjemoterapi, legemiddelutgift for kohorten som startar behandlinga i år 4				[REDACTED]	[REDACTED]
Standard kjemoterapi, legemiddelutgift for kohorten som startar behandlinga i år 5					[REDACTED]

Tabell A4: Legemiddelutgifter for kohorten per år – dersom Tecentriq IKKJE blir tatt i bruk (LIS AUP inkl. mva.)

	År 1	År 2	År 3	År 4	År 5
Standard kjemoterapi, legemiddelutgift for kohorten som startar behandlinga i år 1	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
Standard kjemoterapi, legemiddelutgift for kohorten som startar behandlinga i år 2		[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
Standard kjemoterapi, legemiddelutgift for kohorten som startar behandlinga i år 3			[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
Standard kjemoterapi, legemiddelutgift for kohorten som startar behandlinga i år 4				[REDACTED]	[REDACTED]
Standard kjemoterapi, legemiddelutgift for kohorten som startar behandlinga i år 5					[REDACTED]

A.3.2 Budsjettkonsekvensar legemiddelkostnader for spesialisthelsetenesta

Dei estimerte budsjettkonsekvensane ved innføring av metoden er presentert i tabell A5.

Tabell A5: Forventa budsjettkonsekvens på spesialisthelsetenestens legemiddelbudsjett av produkt ved aktuell indikasjon (LIS AUP inkl. mva.)

	År 1	År 2	År 3	År 4	År 5
Tecentriq (atezolizumab) blir innført					
Tecentriq (atezolizumab) blir ikkje innført					
Budsjettkonsekvens av innføring					

Konklusjon budsjettkonsekvensar for spesialisthelsetenesta sitt legemiddelbudsjett:

Basert på data og føresetnader over har det blitt estimert at å behandle aktuelle pasientar med Tecentriq (atezolizumab) i kombinasjon med nab-paklitaksel vil ha ein årleg budsjettkonsekvens på [REDACTED] NOK inkl. mva. i det femte budsjetttåret. Dersom vi trur at om lag 60 % av pasientar med lokalavansert eller metastatisk TNBK er PD-L1-positive, vil innføringa av metoden ha ein årleg budsjettkonsekvens på [REDACTED] NOK inkl. mva. i det femte budsjetttåret. Budsjettberekningane er usikre og forenkla.

A.3.2.1 Budsjettkonsekvensar totalt for spesialisthelsetenesta

Budsjettkonsekvensane totalt for spesialisthelsetenesta inkluderer konsekvensane for spesialisthelsetenesta sitt legemiddelbudsjett, som ble berekna i avsnittet over. Under berekninga av budsjettkonsekvensane av verknadene på andre relaterte kostnader utover legemiddelkostnadene til spesialisthelsetenesta.

A.3.2.2 Estimert av utgifter for kohorten

Tabell A6: Utgifter per kohorte per år – dersom Tecentriq blir tatt i bruk (LIS AUP inkl. mva.)

	År 1	År 2	År 3	År 4	År 5
Tecentriq (atezolizumab), legemiddelutgift for kohorten som startar behandlinga i år 1					
Tecentriq (atezolizumab), legemiddelutgift for kohorten som startar behandlinga i år 2					
Tecentriq (atezolizumab), legemiddelutgift for kohorten som startar behandlinga i år 3					
Tecentriq (atezolizumab), legemiddelutgift for kohorten som startar behandlinga i år 4					
Tecentriq (atezolizumab), legemiddelutgift for kohorten som startar behandlinga i år 5					
Standard kjemoterapi, legemiddelutgift for kohorten som startar behandlinga i år 1					
Standard kjemoterapi, legemiddelutgift for kohorten som startar behandlinga i år 2					
Standard kjemoterapi, legemiddelutgift for kohorten som startar behandlinga i år 3					

Standard kjemoterapi, legemiddelutgift for kohorten som startar behandlinga i år 4					
Standard kjemoterapi, legemiddelutgift for kohorten som startar behandlinga i år 5					

Tabell 7: Utgifter per kohort per år etter kostnadskomponent – dersom Tecentriq IKKJE blir tatt i bruk (LIS AUP inkl. mva.)

	År 1	År 2	År 3	År 4	År 5
Standard kjemoterapi, legemiddelutgift for kohorten som startar behandlinga i år 1					
Standard kjemoterapi, legemiddelutgift for kohorten som startar behandlinga i år 2					
Standard kjemoterapi, legemiddelutgift for kohorten som startar behandlinga i år 3					
Standard kjemoterapi, legemiddelutgift for kohorten som startar behandlinga i år 4					
Standard kjemoterapi, legemiddelutgift for kohorten som startar behandlinga i år 5					

A.3.3 Budsjettverknader totalt for spesialisthelsetenesta

Tabell A8: Forventa budsjettverknad totalt for spesialisthelsetenesta dersom metoden blir innført (LIS AUP inkl. mva.)

	År 1	År 2	År 3	År 4	År 5
Legemidlet vi metodevurderer blir tatt i bruk:					
Av dette: Legemiddelkostnader for spesialisthelsetenesta					
Av dette: Andre relaterte kostnader for spesialisthelsetenesta					
Minus: Legemidlet vi vurderer blir ikkje tatt i bruk					
Av dette: Legemiddelkostnader for spesialisthelsetenesta					
Av dette: Andre relaterte kostnader for spesialisthelsetenesta					
= Budsjettverknader av tilråding					

Konklusjon budsjettkonsekvensar totalt for spesialisthelsetenesta:

Basert på data og føresetnadene over har det blitt estimert at å behandle aktuelle pasientar med Tecentriq (atezolizumab) i kombinasjon med nab-paklitaxel vil ha ein total årleg budsjettkonsekvens på [REDACTED] (LIS AUP inkl. mva.) i det femte budsjettåret. Dersom vi trur at om lag 60 % av pasientar med lokalavansert eller metastatisk TNBK er PD-L1-positive, vil budsjettkonsekvensen bli [REDACTED] NOK (LIS AUP inkl. mva.) i det femte budsjettåret. Budsjettberekningane er usikre og forenkla.

APPENDIKS 4: KORT OM HELSEØKONOMI OG OMGREP I RAPPORTEN

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

Følgande faglege kriterium blir vurdert:

- Om legemidlet skal brukast til behandling av alvorlege sjukdommar eller av risikofaktorar som med stort sannsyn vil medføre eller forverre alvorleg sjukdom
- Om sjukdommen eller risiko for sjukdom som nemnt i punktet over medfører behov eller risiko for gjentatt behandling over ein lengre periode
- Om legemidlet har vitenskapleg godt dokumentert og klinisk relevant verknad i ein definert, aktuell pasientpopulasjon
- Om kostnadene ved bruk av legemidlet står i eit rimeleg forhold til verdien av behandlinga og til kostnader knytt til alternativ behandling.

Produsenten av legemidlet utarbeider ein legemiddeløkonomisk analyse for å dokumentere at desse kriteria er oppfylt, og Legemiddelverket vurderer så den innsendte analysen med tilhøyrande dokumentasjon kritisk.

Legemiddelverket har frå 2013 fått i oppdrag frå Helse- og omsorgsdepartementet å vurdere kostnadseffektiviteten av legemiddel som vurderast innført i spesialisthelsetenesta. Vurderinga baserar seg i hovudsak på legemiddeløkonomiske analysar utarbeida av legemiddelprodusenten etter tilsvarande mal som for blåreseptsaker.

Vurdering av kostnadseffektivitet kan bidra til at samfunnet kan velje dei tiltaka som maksimerer nytte gitt omsyn til fordeling m.m.

For lettare å forstå innhaldet i rapporten er det under ei kort innføring i helseøkonomiske omgrep som kan førekomme i denne metodevurderinga.

Legemiddeløkonomisk evaluering – er ei helseøkonomisk evaluering der intervensjonane som blir evaluert er legemiddel

Intervensjon – er det behandlingalternativet/legemidlet som blir vurdert og som er utgangspunkt for analysen.

Komparator – er det behandlingalternativet/legemidlet som sannsynligvis blir foretrengt dersom intervensjonen blir tatt i bruk.

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

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

Dette tyder at IKER blir påverka av både kostnader og effektar. Usikkerheter rundt en eller begge av disse, kan ha stor betydning for IKER. I analysane inngår legemiddelkostnader, men også kostnader til sjukehusinnleggingar, primærhelsetenesta m.m. knytt til dei to behandlingane (intervensjon og komparator). IKER er difor eit mål på netto meirkostnad per vunne eining helseeffekt for den nye behandlinga samanlikna med komparator, til dømes meirkostnader per vunne kvalitetsjusterte leveår (QALYs).

Kostnadseffektivitet – ein intervensjon kan seiast å vere kostnadseffektiv (samanlikna med komparator) dersom IKER er lågare enn det vi er villig til å betale for helseeffekten som vi får. Betalingsviljen kan variere med grad av sjukdomsalvor, effektstørrelse m.m.

Modellar – For vurdering av kostnadseffektivitet bruker vi ofte helseøkonomiske berekningsmodellar. Dette fordi datagrunnlaget frå kliniske studiar ofte er for avgrensa til å vurdere alle relevante helseeffektar og kostnader over tilstrekkelig lang tidsperiode. I modellane kombinerer vi best mogleg informasjon frå ulike kjelder matematisk for å seie noko om forventa effektar på helse, livskvalitet og kostnader av ulike behandlingar.

QALY – er eit mål på størrelsen av helsegevinstar. QALY står for quality adjusted life year, og er eit mål for effekt både på levetid og helserelatert livskvalitet. Til utrekningane bruker vi QALY-vekter (også kalla nyttevekter) for ulike helsetilstandar, frå 0 ved død til 1 ved full helse. Eitt år med perfekt helse tilsvarar 1 QALY. Dersom eit tiltak auker levetida til ein pasient med 1 år, men kvaliteten på dette året blir vurdert som lågare enn perfekt helse, vil denne gevinsten få ein lågare verdi enn 1. Også effekten av tiltak som ikkje er livsforlengande kan målast i QALY, ettersom tiltaket kan betre helsetilstanden til pasienten i ein gitt periode.

LYG – er ei måleining som gir helseeffekten i vunne leveår (life years gained). Denne måleininga koplar vi ofte opp mot kostnaden for ein behandling og blir uttrykt som meirkostnad per vunne leveår. I motsetning til QALY tar LYG ikkje omsyn til livskvaliteten i dei vunne leveåra.

TTO – er ein måte å måle QALY på. TTO står for "time trade off", og går ut på at vi anten skildrar ein helsetilstand for ein person, eller spør ein pasient med tilstanden vi vil undersøke, om korleis han verdsetter tilstanden. Dette gjer vi ved at personen blir bedt om å angi kor mykje tid i perfekt helse, av ein framtidig periode på 10 år, personen er villig til å gje opp for å unngå 10 år i tilstanden vi vil verdsette.

SG – er ein måte å måle QALY på. SG står for "standard gamble", og går ut på at vi anten skildrar ein helsetilstand for ein person, eller spør ein pasient med tilstanden vi vil undersøke, om korleis han

verdsetter tilstanden. Dette gjer vi ved å presentere to alternativ for personen: alternativ 1 er å leve resten av livet med tilstanden vi vil verdsette, alternativ 2 er ein fiktiv intervensjon som anten vil gjere personen heilt frisk frå tilstanden for resten av personens levetid eller ta livet av personen. Personen blir så spurt om kor lite sannsyn for å overleve ved intervensjonen han vil vere villig til å akseptere, og fortsatt takke ja til intervensjonen. Er tilstanden veldig alvorleg og lite ønskeleg, vil pasienten vere villig til å risikere livet i større grad og akseptere eit lågare sannsyn for å overleve intervensjonen.

Analyseperspektiv – seier noko om kva analysen har. Her skil vi gjerne mellom helsetenesteperspektiv og samfunnsperspektiv. Der helsetenesteperspektivet berre tar omsyn til effektar og kostnader i helsetenesta, inkluderer vi med eit samfunnsperspektiv i tillegg også andre vinstar/kostnader utanom spesialisthelsetenesta, slik som endringar i produktivitetstap, spart tid osv.

Ekstrapolering – inneber framskriving av data utover tidsperioden med konkrete studiedata. Dette er ei form for modellering av sannsynet for framtidige hendingar basert på tilgjengelige data. Dette gjer vi til dømes i analysar der det berre finst studiedata for ein kortare periode. Sannsynet for å overleve blir då vurdert utover den tidsperioden som er dekkja av tilgjengelege studiedata, og vi lager ein prognose på bakgrunn av dette. Ei slik ekstrapolering kan vi bruke som grunnlag for eit tidsperspektiv som er lengre enn det finst studiedata for.

Diskontering – er ein metode vi bruker for å kunne samanlikne og summere helseeffektar og kostnader som oppstår i ulike år. Dei årlige helse- og kostnadsverknadene blir omrekna til ein noverdi, og både helseeffektar og kostnader blir diskontert med ein rate som i skrivande stund er 4 prosent per år. Dette gjeld dei fleste tiltaka i helsesektoren. Noverdien reknast ut etter følgjande formel der P er noverdi, F er kostnaden (eller helseeffekten), t er tida og r er diskonteringsraten:

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

Deterministisk sensitivetsanalyse (DSA) – er ei usikkerheitsmåling vi bruker for å undersøke kor robust analysen er. DSA tar utgangspunkt i ein deterministisk hovudanalyse. I den deterministiske hovudanalysen bruker vi ein fastsatt verdi for kvar parameter utan å ta omsyn til usikkerheiten rundt parameteren. I ein deterministisk *sensitivetsanalyse* endrer vi ein og ein, eller berre eit par, parameter om gangen. Slik kan vi sjå effekten ein bestemt variable har på utfallet.

Probabilistisk sensitivetsanalyse (PSA) – er ei usikkerheitsmåling vi bruker for å undersøke kor robust analysen er. Kvar parameter i den økonomiske berekningsmodellen blir tilordna ei sannsynsfordeling. I ein probabilistisk sensitivetsanalyse blir ei rekke (f.eks. 2000) simuleringar utført i modellen. I kvar simulering blir ein verdi for kvar parameter trekt ut ifrå sannsynsfordelingane. Modellen blir så simulert med desse parameterverdiane. Kvar simulering gir eit anslag på kostnader og effekt. I ein PSA endrer vi derfor ei rekke gitte variablar innafor eit førehandsbestemt intervall samtidig i kvar simulering.

Simuleringsresultata presenterer vi gjerne som ei «sky» i eit diagram med meirkostnader og meireffekt på kvar sin akse.

Cost effect acceptability curve (CEAC) – er ei kurve som viser samanhengen mellom kva ein er villig til å betale og sannsynet kostnadseffektivitet (dvs. at IKER er lågare enn ulike nivåa for kva ein er villig til å betale). Kurva er basert på probabilistiske simuleringa og blir brukt for å vurdere om eit tiltak er kostnadseffektivt eller ikkje avhengig av kvar tiltaket kan plasserast, over eller under CEAC.

VEDLEGG 1 KOMMENTARER FRA PRODUSENT (VEDLAGT SEPARAT)

Vi ønsker å takke Legemiddelverket for en god og effektiv metodevurderingsprosess med godt samarbeid. Vi har satt pris på muligheten til å gi innspill og forklaringer underveis i prosessen. Basert på Legemiddelverket sin hovedanalyse som viser en ICER under 800 000 kr per QALY og absolutt prognosetap på 21 QALYs (i øverste alvorlighetskategori) mener vi kombinasjonsbehandling med Tecentriq innen aktuell indikasjon burde bli vurdert som kostnadseffektiv. Vi håper dermed på en rask beslutning slik at norske pasienter med TNBC så snart som mulig kan få tilgang til best mulig behandling.

Vi mener likevel det er et behov for å belyse aspekter som medfører at Tecentriq er mer kostnadseffektiv enn hva som fremgår av Legemiddelverket sine analyser, og som vi ber fagdirektørene og Beslutningsforum ta med i sin vurdering:

- Som følge av innføring av generisk nab-paclitaxel eller bruk av **paclitaxel i stedet for nab-paclitaxel** forventes prisen på kombinasjonsbehandlingen i realiteten å bli lavere enn hva som kommer frem fra Legemiddelverket sine analyser, noe som vil medføre en reduksjon i ICER på ca 200 000 kr (se punkt 1 og 2 nedenfor)
- Basert på resultatene fra den indirekte sammenligning og nettverksmetaanalyse (NMA) ville man fått en reduksjon i ICER på 190 000 kr (se punkt 3 under)

Samlet mener vi dermed at det er trolig ICER ligger på et sted mellom 400 000 - 740 000 kr per QALY for kombinasjonsbehandling med Tecentriq for pasienter med TNBC, basert på listepris.

1. **Generisk konkurranse og prisreduksjoner på nab-paclitaxel (ICER redusert med 100 - 200,000 kr)**
I Legemiddelverket sine analyser er det ikke tatt hensyn til prisreduksjoner for nab-paclitaxel, som er en del av behandlingsregimet med Tecentriq for denne indikasjonen, og hvor det forventes generisk konkurranse i Norge innen kort tid. Ettersom det er Tecentriq+nab-paclitaxel kombinasjonsbehandling som har blitt vurdert i aktuell metodevurdering, vil eventuelle prisreduksjoner for nab-paclitaxel føre til betydelige ICER-reduksjoner. Tabel 1 under oppsummerer hvordan nab-paclitaxel prisreduksjoner ville påvirket ICER beregningene i Legemiddelverket sin hovedanalyse. Legg merke til at alle ICER verdier er basert på listeprisresultater. ICER varierer mellom 739 000 kr og 531 000 kr med henholdsvis 0 og 90 prosent rabatt på nab-paclitaxel.

Tabell 1. ICER ved forskjellige nab-paclitaxel rabattstørrelser ved Legemiddelverkets hovedanalyse (maks. AUP utan mva.)

Rabatt nab-paclitaxel	ICER	Rabatt nab-paclitaxel	ICER
0 %	738 741	50 %	623 525
10 %	715 697	60 %	600 482
20 %	692 654	70 %	577 439
30 %	669 611	80 %	554 395
40 %	646 568	90 %	531 352

2. Kombinasjonsbehandling med paclitaxel (ICER redusert med rundt 200,000 kr)

Studien IMpassion131 har en identisk design som IMpassion130, men unntak av at nab-paclitaxel er erstattet med paclitaxel. Vi venter data fra denne studien publisert på en internasjonal kongress i løpet av et halvt års tid. Basert på tilbakemeldinger fra det kliniske fagmiljøet vil det kunne være aktuelt å erstatte kombinasjonsbehandling av Tecentriq + nab-paclitaxel med Tecentriq + paclitaxel. Ettersom paclitaxel er av patent og lenge har hatt generisk konkurranse i Norge, ville beregninger på kostnadseffektivitet med Tecentriq + paclitaxel gitt store utslag på resultatene i Legemiddelverket sin hovedanalyse, med estimert ICER-reduksjon på rundt 200,000 (avhengig av nøyaktig rabattstørrelse for paclitaxel).

3. NMA-resultater med Legemiddelverkets hovedanalyse (ICER redusert med NOK 190,000)

I sin hovedanalyse har Legemiddelverket valgt å bruke docetaxel og paclitaxel som komparator for utregning av kostnadseffektivitet. I praksis blir dette gjennomført av Legemiddelverket ved å bruke effektdata fra komparatorarmen i IMpassion130 (nab-paclitaxel), og erstatte kostnadene med docetaxel og paclitaxel. Dette vil si at Legemiddelverket antar effektivitet mellom nab-paclitaxel, paclitaxel, og docetaxel i behandling av pasienter med TNBC.

Basert på flere studier har nab-paclitaxel vist å ha en bedre effekt enn paclitaxel og docetaxel - også innen behandling av TNBC pasienter. Bruken av effektdata fra studiekomparator kan dermed undervurdere den relative effekten av kombinasjonsbehandling med Tecentriq innen TNBC. Som Legemiddelverket skriver i metodevurderingsrapporten er også de enig i at denne antagelsen kan være konservativ^{9,10}. Roche har gjennomført indirekte sammenligning og nettverksmetaanalyse (NMA) mot norsk standardbehandling. Resultatet fra NMA-en er i tråd med det som er antydning gjennom litteraturen, nemlig at nab-paclitaxel har en bedre effekt enn docetaxel og paclitaxel. Dette var innsendt til Legemiddelverket og brukt i Roche sin basecase analyse. Legemiddelverket har derimot valgt å ikke bruke disse resultatene begrunnet i at PD-L1 status blant NMA-studiene var ukjent. Det er derimot uklart hvordan ukjent PD-L1 uttrykk skal kunne ha noen betydning eller føre til en overestimering i NMA-resultatene, og SLV sin begrunnelse virker noe tynn. Vi er derimot enige i at det vil være andre usikkerhetsmomenter ved NMA-en som kan føre til at NMA-resultatene ikke blir korrekte. Vi mener fremdeles at å se bort i fra både NMA-resultatene og litteraturen i helhet er en svært konservativ antakelse fra Legemiddelverket. Dersom NMA resultatene hadde blitt brukt i Legemiddelverket sin analyse ville dette gitt en ICER på NOK 548,000 med listepriiser. Kanskje kunne en bedre mulighet være å presentere resultatet i et intervall, med NMA-resultater inkludert, og ikke inkludert (ICER 548,000-739,000 kr).

⁹ "Val av studiekomparator som komparator i metodevurderinga kan underestimere faktisk relativ effekt samanlikna med dagens norske kliniske praksis, då studiar har vist at nab-paclitaxel er betre enn docetaxel (15) og kan vere betre enn paclitaxel i TNBC (16, 17)

¹⁰ Legemiddelverket meiner resultatane frå nettverksmetaanalysen mot komparatorane som er i faktisk bruk i norsk klinisk praksis (docetaxel og paclitaxel) er for usikre til å inkludere i vurderingane våre, men påpeiker at vi dermed kan underestimere faktiske effektskilnader. Fleire studiar har vist at albuminbunden (nab-)paclitaxel har betre effekt enn tradisjonell paclitaxel, og dersom dette gjeld i kombinasjon med atezolizumab for TNBC-pasientar, kan faktisk kostnadseffektivitet vere lågare enn det Legemiddelverket har kome fram til i denne vurderinga.