

# Hurtig metodevurdering

Atezolizumab (Tecentriq) for  
lokalavansert eller metastatisk  
PD-L1 negativ, ikke-småcellet  
lungekreft – etter kjemoterapi

Vurdering av innsendt  
dokumentasjon

27-03-2018

Statens legemiddelverk

## FORORD

---

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

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

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

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

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

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

## OPPSUMMERING

---

### Formål

Hurtig metodevurdering av legemiddelet Tecentriq (atezolizumab). Legemiddelverket har vurdert klinisk effekt, sikkerhet og kostnadseffektivitet ved bruk av atezolizumab henhold til ID 2016\_045B: Atezolizumab til behandling av pasienter med ikke-småcellet lungekreft uten positiv PD-L1 status som har progrediert etter behandling med kjemoterapi og i tråd med godkjent preparatomtale. Vurderingen tar utgangspunkt i dokumentasjon innsendt av Roche.

### Bakgrunn

Tecentriq er et legemiddel til behandling av blant annet ikke-småcellet lungekreft (NSCLC) som har progrediert etter behandling med kjemoterapi. Den generelle kliniske effekten ved behandling av NSCLC er dokumentert gjennom utstedelse av markedsføringstillatelse. Om lag 370 pasienter er aktuelle for behandling med Tecentriq innen pasientgruppen med ikke-småcellet lungekreft uten positiv PD-L1 status som har progrediert etter behandling med kjemoterapi hvert år i Norge.

### Effektdokumentasjon i henhold til norsk klinisk praksis

Den sentrale effektdokumentasjonen er den randomiserte, kontrollerte studien OAK (1) der behandling med atezolizumab sammenlignes med behandling med docetaxel hos pasienter med NSCLC som hadde hatt progresjon på tidligere platinumbasert kjemoterapi. Denne studien inkluderte pasienter uavhengig av PD-L1 status. Etter ønske fra Legemiddelverket har det blitt ettersendt analyser som er basert på effektdata kun for den delen av pasientpopulasjonen som ikke har positiv PD-L1 status i OAK studien, og som er fra en senere data cut off (januar 2017) enn firma først leverte inn (juli 2016) (1). Det er disse ettersendte analysene som er lagt til grunn i denne vurderingen.

I Norge er både docetaxel og pemetreksed aktuelle komparatorer for den aktuelle pasientpopulasjonen. Legemiddelverket godtar å bruke effektdata for docetaxel fra OAK som proxy for pemetreksed hos den aktuelle pasientpopulasjonen.

*Legemiddelverket mener at effekten og sikkerhet til Tecentriq er godt nok dokumentert.*

### Alvorlighet og helsetap

Legemiddelverket vurderer at ikke småcellet lungekreft som har progrediert etter behandling med kjemoterapi er en alvorlig sykdom.

Alvorlighetsgraden kan påvirke om kostnadene vurderes å stå i rimelig forhold til nytten av behandlingen. Legemiddelverket har beregnet at ikke-småcellet lungekreft som har progrediert etter behandling med kjemoterapi for denne populasjonen behandlet med docetaxel eller pemetreksed har et absolutt prognosetap (APT) på ca. 14,4 QALY.

**Kostnadseffektivitet**

Legemiddelverket har vurdert om kostnadene ved bruk av Tecentriq står i et rimelig forhold til den nytten behandlingen gir.

I analysen Legemiddelverket mener er mest sannsynlig, med dagens legemiddelpriser (maks AUP) er merkostnad for Tecentriq , sammenlignet med docetaxel/pemetreksed:

Om lag 1,7 millioner NOK per vunnet kvalitetsjusterte leveår (QALY)

Om lag 1,2 millioner NOK per vunnet leveår.

I analysen der dagens LIS pris (LIS onkologi anbud 2018) legges til grunn er resultatene som følger:

██████████ NOK per vunnet kvalitetsjusterte leveår (QALY)

██████████ NOK per vunnet leveår.

**Legemiddelverkets totalvurdering**

Merkostnaden per vunnet kvalitetsjusterte leveår ligger sannsynligvis høyere enn det som kan anses som kostnadseffektiv behandling, gitt alvorlighetsgraden for aktuell pasientgruppe og usikkerheten i analysene.

## 3-SIDERS SAMMENDRAG

---

### Metode

Hurtig metodevurdering av legemiddelet Tecentriq (atezolizumab). Legemiddelverket har vurdert klinisk effekt, sikkerhet og kostnadseffektivitet ved bruk av atezolizumab henhold til ID 2016\_045B: Atezolizumab til behandling av pasienter med ikke-småcellet lungekreft uten positiv PD-L1 status som har progrediert etter behandling med kjemoterapi og godkjent preparatomtale. Vurderingen tar utgangspunkt i dokumentasjon innsendt av Roche.

### Pasientgrunnlag i Norge

Om lag 370 pasienter er aktuelle for behandling med Tecentriq innen pasientgruppen med ikke-småcellet lungekreft uten positiv PD-L1 status som har progrediert etter behandling med kjemoterapi hvert år i Norge.

### Alvorlighet og prognosetap

Legemiddelverket vurderer at ikke-småcellet lungekreft som har progrediert etter behandling med kjemoterapi er en alvorlig sykdom.

Alvorlighetsgraden kan påvirke om kostnadene vurderes å stå i rimelig forhold til nytten av behandlingen. Legemiddelverket har beregnet at ikke-småcellet lungekreft som har progrediert etter behandling med kjemoterapi for denne populasjonen behandlet med docetaxel eller pemetreksed har et absolutt prognosetap (APT) på ca. 14,4 QALY.

### Behandling i norsk klinisk praksis

Ifølge de nasjonale retningslinjene og tidligere tilbakemelding fra kliniske eksperter anbefales følgende som andrelinjebehandling ved PD-L1 negativ NSCLC:

- docetaxel ved plateepitelkarsinom
- pemetreksed ved ikke-plateepitelkarsinom.

### Effektdokumentasjon i henhold til norsk klinisk praksis

Den sentrale effektdokumentasjonen er den randomiserte, kontrollerte studien OAK (1) der behandling med atezolizumab sammenlignes med behandling med docetaxel hos pasienter med NSCLC som hadde hatt progresjon på tidligere platinumbasert kjemoterapi. Denne studien inkluderte pasienter uavhengig av PD-L1 status. Etter ønske fra Legemiddelverket har det blitt ettersendt analyser som er basert på effektdata kun for den delen av pasientpopulasjonen som ikke har positiv PD-L1 status i OAK studien, og som er fra en senere datacut off (januar 2017) enn firma først leverte inn (juli 2016) (1). Det er disse ettersendte analysene som er lagt til grunn i denne vurderingen.

I Norge er pemetreksed den mest aktuelle komparatoren for den delen av den aktuelle pasientpopulasjonen som har NSCLC av histologien ikke-plateepitelkarsinom.

Legemiddelverket har imidlertid godtatt å bruke effektdata for docetaxel fra OAK som proxy for pemetreksed for den aktuelle pasientpopulasjonen.

*Legemiddelverket mener at effekten av Tecentriq er godt nok dokumentert.*

### **Sikkerhet**

Sammenlignet med kjemoterapi er det færre grad 3 og 4 bivirkninger forbundet med atezolizumab ved behandling av NSCLC (53,6% vs 37,3%). Det er sett få klinisk viktige immunrelaterte bivirkninger (IRR) ved bruk av atezolizumab, den hyppigste var pneumonitt med en insidens på 1,0%.

*Legemiddelverket mener at sikkerheten av Tecentriq er godt nok dokumentert.*

### **Kostnadseffektivitet**

Legemiddelverket har vurdert innsendt analyse, og forutsetningene for denne. Forutsetningene Legemiddelverket har lagt til grunn er de samme som i base case analysen til Roche, bortsett fra følgende:

- Fremskrivningen av OS er endret fra kur log logistisk funksjon med 5 %\* kurasjonsrate til standard log logistisk funksjon for begge armene i modellen (\* 5 % kurasjonsrate ble brukt for atezolizumab, 0 % kurasjonsrate ble brukt for docetaxel/pemetreksed)
- Modelleringen av nyttevekter (HRQoL) er endret fra «proximity to death og av/på behandling» til nyttevekter knyttet til stadiene PF og PD.
- Legemiddelpriser for både atezolizumab og komparatorer er oppdatert til gjeldende LIS-priser.
- Prisen i komparatorarm er også endret slik at den gjenspeiler at både docetaxel og pemetreksed er aktuelle legemidler (hhv. ca. 26% og 74% av pasientene)
- Kostnader til PD-L1 testing (kun inkludert i komparatorarm) er ikke inkludert i analysen.
- Administrasjonskostnadene knyttet til infusjonene er satt likt for atezolizumab og komparatorarm. Disse var i utgangspunktet satt noe lavere for atezolizumab enn for komparatorarm.

Legemiddelverket har vurdert om kostnadene ved bruk av atezolizumab står i et rimelig forhold til den nytten behandlingen gir. Resultatene fra analysen Legemiddelverket mener er mest sannsynlig (heretter hovedanalysen) er følgende:

Tabell 1: Legemiddelverkets hovedanalyse, kostnad per vunne kvalitetsjusterte leveår (QALY) og vunne leveår. Basert på gjeldende LIS AUP (eks. mva)

	Atezolizumab	Docetaxsel/ pemetreksed	Differanse
Totale kostnader	████████	████████	████████
Totale QALYs	1,26	0,96	0,30
Totale leveår	1,76	1,34	0,42
Merkostnad per vunnet QALY			████████
Merkostnad per vunnet leveår			████████

Tabell 2 Legemiddelverkets hovedanalyse, kostnad per vunne kvalitetsjusterte leveår (QALY) og vunne leveår. Basert på maksimal AUP for atezolizumab (eks. mva)

	Atezolizumab	Docetaxsel/ pemetreksed	Differanse
Totale kostnader	640 815	133 358	507 457
Totale QALYs	1,26	0,96	0,30
Totale leveår	1,76	1,34	0,42
Merkostnad per vunnet QALY			<b>1 696 185</b>
Merkostnad per vunnet leveår			1 206 108

Merkostnad for atezolizumab sammenliknet med docetaxsel/pemetreksed er basert på legemiddelets hovedanalyse og maksimal AUP (eks.mva) for atezolizumab er:

Om lag 1,7 millioner NOK per vunnet kvalitetsjusterte leveår (QALY).

Om lag 1,2 millioner NOK per vunnet leveår.

Roche har tilbudt en prisrabatt/LIS-pris for atezolizumab. Merkostnad for atezolizumab sammenliknet med docetaxsel/pemetreksed ved bruk av rabatterte pris er:

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

████████ NOK per vunnet leveår.

Roches base case analyse avviker fra den Legemiddelverket mener er mest sannsynlig. Resultatene i denne analysen er gjengitt i tabellen under (Legemiddelprisen for atezolizumab er maksimal AUP).

Tabell 3 : Roches basecase, kostnad per vunne kvalitetsjusterte leveår (QALY) og vunne leveår. Basert på maksimal AUP priser (eks.mva)

	Atezolizumab	docetaksel	Differanse
Totale kostnader	655 421	180 357	475 065
Totale QALYs	1,43	0,87	0,55
Totale leveår	2,05	1,34	0,71
Merkostnad per vunnet QALY			<b>858 674</b>
Merkostnad per vunnet leveår			664 769

De parametrene som påvirker ICER i størst grad er:

- Legemiddelkostnaden til atezolizumab
- Valg av av parametriseringskurve for OS, samt evt. bruk av kurativ rate/modellering av langtidsoverlevelse.

#### Budsjettkonsekvenser

Legemiddelverket har estimert at budsjettvirkningen for sykehusene ved å ta i bruk atezolizumab ved behandling av ikke-småcellet lungekreft uten positiv PD-L1 status som har progrediert etter behandling med kjemoterapi vil være om lag XXXXXXXXXX NOK per år i år fem basert på LIS AUP. Tilsvarende tall basert på maksimal AUP er 233 millioner NOK i år fem. Budsjettberegningene er usikre og forenklete.

#### Legemiddelverkets totalvurdering

Merkostnaden per vunnet kvalitetsjusterte leveår ligger sannsynligvis høyere enn det som kan anses som kostnadseffektiv behandling, gitt alvorlighetsgraden for aktuell pasientgruppe og usikkerheten i analysene.



## INNHALDFORTEGNELSE

---

FORORD.....	2
OPPSUMMERING .....	3
3-SIDERS SAMMENDRAG .....	5
INNHALDFORTEGNELSE .....	9
LOGG .....	11
ORDLISTE .....	13
<b>1 BAKGRUNN.....</b>	<b>14</b>
1.1 PROBLEMSTILLING.....	14
1.2 LUNGEKREFT .....	14
1.3 ALVORLIGHETSGRAD OG PROGNOSETAP.....	15
1.4 BEHANDLING AV LOKALAVANSERT ELLER METASTASTISK NSCLC ETTER TIDLIGERE KJEMOTERAPIBEHANDLING .....	16
1.4.1 <i>Behandling med atezolizumab</i> .....	16
1.4.2 <i>Behandlingsretningslinjer og norsk klinisk praksis</i> .....	17
1.4.3 <i>Behandling med pemetreksed og docetaxel</i> .....	19
<b>2 DOKUMENTASJON FOR Å VISE RELATIV EFFEKT .....</b>	<b>20</b>
2.1 OVERSIKT OVER RELEVANTE, INNSENDE STUDIER .....	20
<b>3 PICO.....</b>	<b>25</b>
3.1 PASIENTPOPULASJON .....	25
3.2 INTERVENSJON .....	28
3.3 KOMPARATOR.....	28
3.4 UTFALLSMÅL.....	29
3.4.1 <i>Effekt</i> .....	29
3.4.2 <i>Bivirkninger</i> .....	41
3.4.3 <i>Helsenytte/helsetap</i> .....	43
<b>4 ØKONOMISK ANALYSE .....</b>	<b>46</b>
4.1 MODELL, METODE OG FORUTSETNINGER .....	46
4.1.1 <i>Analyseperspektiv</i> .....	48
4.1.2 <i>Kostnader (input data)</i> .....	48

4.2	RESULTATER.....	50
4.2.1	<i>Firmaets hovedanalyse</i> .....	50
4.2.2	<i>Legemiddelverkets analyse</i> .....	51
4.2.3	<i>Sensitivitets- og scenarioanalyser</i> .....	54
4.3	LEGEMIDDELVERKETS KONKLUSJON AV KOSTNADSEFFEKTIVITETSKRITERIET .....	54
5	BUDSJETTKONSEKVENSER.....	56
5.1	ESTIMAT AV ANTALL PASIENTER SOM ER AKTUELLE FOR BEHANDLING .....	56
5.2	ESTIMAT AV KOSTNADSUTVIKLINGEN .....	57
5.3	BUDSJETTVERKNING .....	58
6	OPPSUMMERING OG KONKLUSJON.....	59
	REFERANSER.....	62
	APPENDIKS 1: ALVORLIGHETSBEREGNINGER .....	64
	APPENDIKS 2: KORT OM HELSEØKONOMI OG BEGREPER I RAPPORTEN .....	68
	APPENDIKS 3 SENSITIVITETS OG SCENARIOANALYSER .....	72
	APPENDIKS 4:KOMMENTARER FRA ROCHE .....	74

## LOGG

<b>Bestilling:</b>	ID 2016_045B: Atezolizumab til behandling av pasienter med ikke-småcellet lungekreft uten positiv PD-L1 status som har progrediert etter behandling med kjemoterapi.
<b>Forslagstiller:</b>	Roche Norge AS
<b>Legemiddelfirma:</b>	Roche Norge AS
<b>Preparat:</b>	Tecentriq
<b>Virkestoff:</b>	Atezolizumab
<b>Indikasjon:</b>	Tecentriq som monoterapi er indisert til behandling av voksne pasienter med lokalavansert eller metastatisk ikke-småcellet lungekreft (NSCLC) etter tidligere kjemoterapi. Pasienter med EGFR aktiverende mutasjoner eller ALK-positive tumormutasjoner bør også ha mottatt målrettet behandling før de mottar Tecentriq
<b>ATC-nr:</b>	L01XC32
<b>Prosess</b>	
Dokumentasjon bestilt av Legemiddelverket	13-06-2016
Fullstendig dokumentasjon mottatt hos Legemiddelverket	12-04-2017
Klinikere kontaktet for første gang	22-05-2017
LIS/HINAS kontaktet for første gang av Legemiddelverket.	November 2017
Legemiddelverket bedt om ytterligere dokumentasjon	SLV har bedt om utfyllende opplysninger flere ganger, første henvendelse 01-06-2017
Ytterligere dokumentasjon mottatt av Legemiddelverket	Det har blitt sendt inn utfyllende informasjon i flere omganger etter anmodning fra Legemiddelverket, siste innsendelse mottatt 19-02.2018.
Rapport ferdigstilt:	27-03-2018
Saksbehandlingstid:	321 dager hvorav 131 dager i påvente av ytterligere opplysninger fra legemiddelfirma (dvs 190 dager reel saksbehandlingstid)
Saksutredere:	Leung Ming Yu Ania Urbaniak Reidun Os Husteli Camilla Hjelm
Kliniske eksperter:	Håkon Leira, St.Olavs hospital Martin Petersen, Stavanger universitetssykehus Reino Heikkilä, Oslo Universitetssykehus Nina Helbekkmo, Universitetssykehuset Nord-Norge Rune Hørgård Tilseth, Helse-Berge

<p>Kliniske eksperter har bidratt med avklaringer av sentrale forutsetninger i analysen (bl.a. sammenlignende behandling, pasientgrunnlag og overførbarhet av studiedata til norsk klinisk praksis). Legemiddelverket er ansvarlig for rapportens innhold. Kliniske eksperter har ikke vært involvert i noen konsensusprosess eller hatt noen «peer-review» funksjon ved utarbeidelse av rapporten.</p>	

## ORDLISTE

---

AE	Adverse event (bivirkning)
AIC	Akaike's Information Criterion
ALK	Anaplastic lymphoma kinase
APT	Absolutt prognosetap
AUP	Apotekets utsalgspris
B7-1	Reseptor, også kalt CD80
BIC	Bayesian Information Criterion
BV	Bivirkning
CrIs	Kredibilitetsintervall
dco	Data cutoff
DoR	Varighet respons
DOOR	Varighet objektiv respons
ECOG	Eastern Cooperative Oncology Group
EGFR	Epidermal vekstfaktorreseptor
EQ-5D	EuroQol five dimensions questionnaire
FP	Fraksjonal polynom
IC	Tumorinfiltrerende immunceller
ICER	Inkrementell kostnad effektivitets ratio
ITT	Intention To Treat; hele studiepopulasjonen, uavhengig om de fikk behandling
KM	Kaplan-Meier
LIS	Sykehusinnkjøp HF, divisjon legemidler
NMA	Nettverksmetaanalyse
NSCLC	Ikke-småcellet lungekreft
ORR	Objektiv responsrate
OS	Overall survival (totaloverlevelse)
PD	Progrediert sykdom
PD-1	Programmed death-1 reseptor
PD-L1	Programmed death-ligand 1
PFS	Progresjonsfri overlevelse
PSA	Probabilistisk sensitivitetsanalyse
QALY	Quality adjusted life years
RECIST	Response Evaluation Criteria In Solid Tumors
RPT	Relativt prognosetap
SCLC	Small cell lung cancer (småcellet lungekreft)
SLR	Systematisk litteratursøk
TC	Tumorceller
TNM	Tumor, Node, Metastasis – system for å klassifisere sykdom
TOOR	Tid til objektiv respons
TRAE	Treatment Related Adverse Events

# 1 BAKGRUNN

---

## 1.1 PROBLEMSTILLING

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

Legemiddelverket har vurdert klinisk effekt, sikkerhet og kostnadseffektivitet ved bruk av atezolizumab i henhold til ID 2016\_045B: Atezolizumab til behandling av pasienter med ikke-småcellet lungekreft uten positiv PD-L1 status som har progrediert etter behandling med kjemoterapi. Denne rapporten tar for seg pasientgruppen som ikke har positiv PD-L1 status, der kjemoterapi, pemetreksed eller docetaxel, ansees om relevant komparator. Det er levert inn en CUA (kost nytte analyse) for å belyse kostnadseffektiviteten for den aktuelle pasientgruppen.

Legemiddelverket har anslått at om lag 370 pasienter med PD-L1 negativ, lokalavansert eller metastatisk NSCLC vil være aktuelle for behandling med kjemoterapi årlig i Norge.

## 1.2 LUNGEKREFT

Lungekreft er den nest hyppigste kreftformen både hos menn og kvinner i Norge, mens det er den vanligste kreftformen på verdensbasis. I 2014 ble det registrert 3019 nye tilfeller, og samme år døde 2158 pasienter av denne sykdommen (2). Lungekreft er den kreftformen som tar flest liv i Norge. I 2014 ble 1596 lungekrefttilfeller påvist hos menn og 1423 hos kvinner. Fra begynnelsen av 80-tallet har forekomsten av lungekreft hos menn begynt å flate ut, mens for kvinner har det vært en økning. Røyking er den dominerende risikofaktoren for lungekreft og i Norden regner en med at røyking forklarer 80–90 % av tilfellene. En studie ved Kreftregisteret har allikevel vist at ca. 20 % av alle lungekrefttilfellene i Norge kan tilskrives yrkesrelatert eksponering, selv etter korrigerings for røykevaner (2).

I dag deles lungekreft i typer basert på histologi. Det er to hovedtyper av lungekreft, ikke-småcellet lungekreft (non-small cell lung cancer, NSCLC) og småcellet lungekreft (small cell lung cancer, SCLC). NSCLC står for omtrent 85 % av alle tilfeller av lungekreft. (2).

Ikke-småcellet lungekreft kan også deles opp i undergruppene plateepitelkarsinom og ikke-plateepitelkarsinom (3). I OAK-studien var fordelingen mellom gruppene 74% ikke-plateepitel- og 26% plateepitelkarsinom.

Stadier ved lungekreft klassifiseres etter TNM systemet (4). Pasienter med sykdom i stadium IIIb og IV er aktuelle for livsforlengende medikamentell behandling. Behandling med kjemo- eller immunterapi etter progresjon av NSCLC (2. linje) forbeholdes pasienter med god allmenntilstand (ECOG 0-1) (2).

Legemiddelverket kan ikke utelukke at det vil kunne være pasienter med ECOG 2 som også mottar behandling etter tidligere kjemoterapi.

### 1.3 ALVORLIGHETSGRAD OG PROGNOSETAP

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

*Tabell 4 Fem års relativ overlevelse ved lungekreft for kvinner og menn etter stadium på diagnosetidspunktet, tall basert på 2015 data (3)*

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

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

Legemiddelverket mener at atezolizumab vil brukes til behandling av lokalavansert eller metastatisk NSCLC etter tidligere platinumholdig kjemoterapi. Dette anses som en alvorlig sykdom.

Alvorlighetsgraden kan påvirke om kostnadene vurderes å stå i rimelig forhold til nytten av behandlingen. Da kan det være nyttig å benytte en kvantitativ metode for å gradere alvorlighetsgraden for pasienter med lokalavansert eller metastatisk NSCLC etter tidligere platinumholdig kjemoterapi. Legemiddelverket har gjort beregninger av alvorlighetsgrad. Disse finnes i Appendiks 1: Alvorlighetsberegninger.

Beregning av alvorlighetsgrad ut i fra dagens behandling tilsier et absolutt prognosetap på ca. 14,4 QALY.

## 1.4 BEHANDLING AV LOKALAVANSERT ELLER METASTASTISK NSCLC ETTER TIDLIGERE KJEMOTERAPIBEHANDLING

### 1.4.1 Behandling med atezolizumab

- Indikasjon

Aktuell indikasjon for denne metodevurderingen er behandling som monoterapi av lokalavansert eller metastatisk ikke-småcellet lungekreft (NSCLC) etter tidligere kjemoterapi. Pasienter med EGFR aktiverende mutasjoner eller ALK-positive tumormutasjoner bør også ha mottatt målrettet behandling før de mottar atezolizumab. *Denne metodevurderingen omhandler kun den PD-L1 negative populasjonen.*

Atezolizumab har også indikasjonen behandling som monoterapi av lokalavansert eller metastatisk urotelialt karsinom (UC) etter tidligere platinaholdig kjemoterapi eller som ikke anses som egnet for cisplatin.

- Virkningsmekanisme

Atezolizumab er et Fc-modifisert, humanisert immunoglobulin G1 (IgG1) monoklonalt antistoff som binder seg direkte til PD-L1 og blokkerer både PD-1- og B7.1-reseptorer (PD1 og B7.1 er reseptorer som uttrykkes på aktiverte T-celler og antigenpresenterende celler). Dette stopper den PD-L1/PD-1-medierte hemmingen av immunresponsen, inkludert reaktivering av antitumor immunrespons, uten å indusere antistoffavhengig cellulær cytotoxicitet. Når PD-L1 binder til PD1 og B7.1 inhiberes T-cellenes respons mot kreftcellene, ved undertrykket cytotoxic T-celleaktivitet, T-celleproliferasjon og cytokinproduksjon.

- Dosering

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

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

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

- Bivirkninger

Sammenlignet med kjemoterapi er det færre grad 3 og 4 bivirkninger forbundet med atezolizumab ved behandling av NSCLC (53,6% vs 37,3%). Det er sett få klinisk viktige immunrelaterte bivirkninger (IRR) ved bruk av atezolizumab.

Utvalgte grad 3 og 4 bivirkninger ved behandling av metastatisk NSCLC og urotelialt karsinom er diabetes mellitus (1,1%), pneumonitt (1,0%), kolitt (0,5%), infusjonsrelatert reaksjon (0,5%), pankreatitt (0,3%) og hepatitt (0,3%)

Bivirkningsprofil står nærmere beskrevet i preparatomtalen for Tecentriq (6).



#### 1.4.2 Behandlingsretningslinjer og norsk klinisk praksis

Norske retningslinjer for behandling av NSCLC beskrives i Nasjonalt handlingsprogram med retningslinjer for diagnostikk, behandling og oppfølging av lungekreft, mesoteliom og thymom (2).

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

Pasienter uten påvist PD-L1 uttrykk i tumor og som progredierer etter førstelinjes kjemoterapi bør vurderes for andrelinjes kjemoterapi.

- Pemetreksed monoterapi (500 mg/m<sup>2</sup>) kan gis hver 3. uke til pasienter med ikke-plateepitel histologi (non-squamous) og
- Docetaxel (75 mg/m<sup>2</sup>) kan gis hver 3. uke til pasienter med plateepitel histologi (squamous).

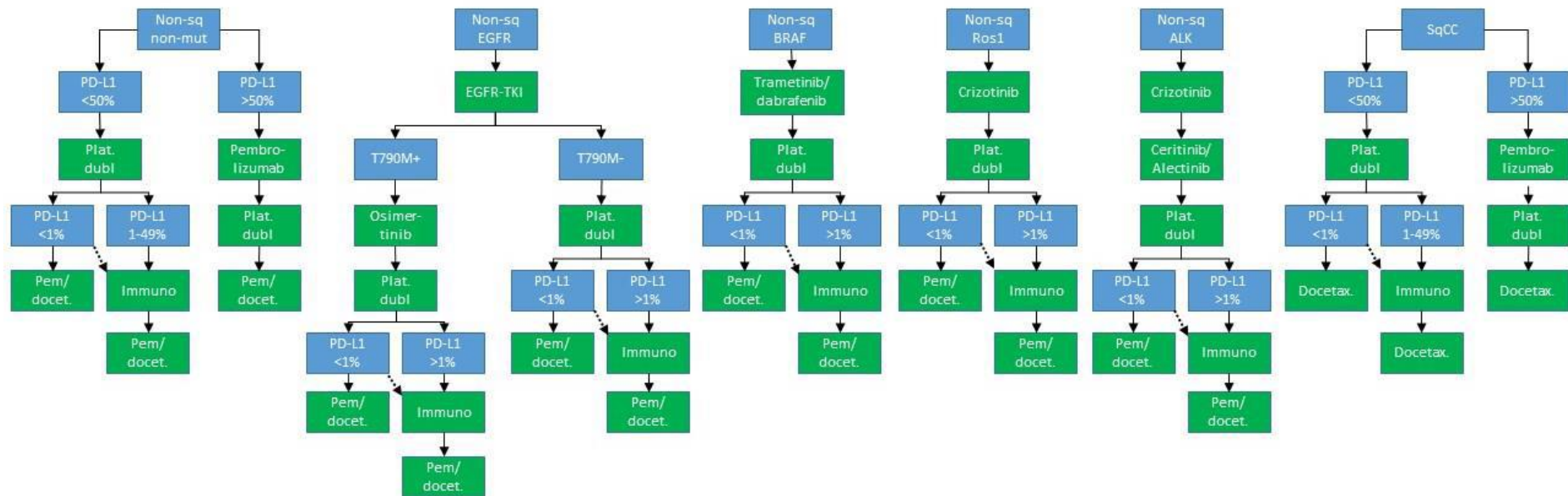
En mindre validert anbefaling er reinduksjon av tidligere gitt behandling hos pasienter som hadde respons i første linje og der residiv/progresjon er påvist > 3 måneder etter siste kur i første linje.

Basert på behandlingsretningslinjene mener Legemiddelverket at relevante komparatorer for denne metodevurderingen er behandling med pemetreksed (ikke-plateepitel karsinom) eller docetaxel (plateepitel karsinom) (2).

---

<sup>1</sup> ECOG (The Eastern Cooperative Oncology Group) performance status – en skala som måler funksjonsstatus mellom 0 (normal funksjon) og 5 (død). Nivå 2 vil si at pasienten kan ta vare på seg selv, men er ute av stand til å arbeide og er i aktivitet omtrent halvparten av tiden.

## Oppdatert behandlingsalgoritme, avansert NSCLC



Vurdèr alltid inklusjon i kliniske studier!

### 1.4.3 Behandling med pemetreksed og docetaxsel

#### Pemetreksed:

- Indikasjoner

Pemetreksed har flere indikasjoner for behandling av malignt pleuralt mesoteliom og ikke-småcellet lungekreft.

Pemetreksed er indisert som monoterapi til 2. linjes behandling av pasienter med lokalavansert eller metastatisk NSCLC med ikke-plateepitel histologi.

For en fullstendig beskrivelse av Alimtas indikasjoner jfr preparatomtalen (8).

- Virkningsmekanisme

Pemetreksed er et antifolatmiddel, og virker på mulitple mål ved å avbryte viktige folatavhengige metabolske prosesser som er vesentlige for cellereplikasjon.

- Dosering

Anbefalt dose pemetreksed ved NSCLC i andre linje 500 mg/m<sup>2</sup>, gitt som intravenøs infusjon i løpet av 10 minutter på dag 1 i hver 21-dagers kur.

- Bivirkninger

Den alvorligste dosebegrensende bivirkningen av pemetreksed er er beinmargsdepresjon med nøytropeni.

Svært vanlige og vanlige bivirkninger ved pemetreksed 500 mg/ml monoterapi ved NSCLC er: nøytropeni (10,9%), leukopeni (12,1%), anemi (19,2%), diarè (12,8%), kvalme (30,9%), økt ALAT (7,9%), økt ASAT (6,8%), hudutslett (14%), fatigue (34%) og feber (8,3%)

Se preparatomtalen for utfyllende beskrivelse (8).

#### Docetaxsel:

- Indikasjoner

Docetaxsel har flere markedsførte indikasjoner; blant annet for behandling av brystkreft, prostatakreft, adenokarsinom i ventrikkel og kreft i hode og hals.

Docetaxsel er indisert til 2. linjes behandling av pasienter med lokalavansert eller metastaserende NSCLC.

For en fullstendig beskrivelse av Docetaxels indikasjoner jfr preparatomtalen (9).

- Virkningsmekanisme

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

- Dosering

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

- Bivirkninger

Den alvorligste dosebegrensende bivirkningen av docetaxsel er beinmargsdepresjon med nøytropeni.

Svært vanlige og vanlige bivirkninger ved docetaxsel 75 mg/ml monoterapi ved NSCLC er: nøytropeni (54,2%), anemi (10,8%), trombocytopeni (1,7%), nevropati, kvalme (3,3%), stomatitt (1,7%), oppkast (0,8%), diare (1,7%), alopesi/hudreaksjon (0,8%), anoreksi, infeksjoner (5%), asteni (alvorlig 8,1%), væskeretensjon (alvorlig 1,2%) og smerte.

Se preparatomtalen for utfyllende beskrivelse (9).

## **2 DOKUMENTASJON FOR Å VISE RELATIV EFFEKT**

---

Dokumentasjonen som Roche legger til grunn for å vise relativ effekt hos relevant populasjon, er effektdata fra OAK studien. Roche har ikke gjennomført et systematisk litteratursøk for å søke etter andre relevante studier for å belyse relativ effekt av behandling av PD-L1 negative NSCLC pasienter i andre linje. Det er også sendt inn informasjon om POPLAR studien, men denne brukes ikke i analysen.

OAK og POPLAR studiene er vurdert tidligere av EMA med hensyn til metodisk kvalitet (intern validitet) for dokumentasjon av effekt og sikkerhet av atezolizumab i forhold til docetaxel i behandling av pasienter med NSCLC.

Legemiddelverket har tidligere godtatt docetaxel som proxy for effekt av pemetreksed ved metodevurdering av samme linjes behandling av NSCLC, og Roche har derfor ikke levert dokumentasjon vedrørende effektivitet mellom komparatorerne pemetreksed og docetaxel.

### **2.1 OVERSIKT OVER RELEVANTE, INNSENDE STUDIER**

Følgende studier ble identifisert, og er relevante for metodevurderingen.

Tabell 5: Oversikt over relevante, innsendte studier

Studie (akronym, id nr.)	Populasjon	Intervensjon	Sammenlikning/kontrollarmen	Primære utfallsmål	Sekundære utfallsmål
OAK ( <a href="#">NCT02008227</a> )  Åpen RCT, fase III	Pasienter med NSCLC som har hatt progresjon på tidligere platinumbasert kjemoterapi	Atezolizumab 1200 mg hver 3. uke N=613	Docetaxel 75 mg/m <sup>2</sup> hver 3. uke N=612	OS	ORR, PFS og DoR
POPLAR ( <a href="#">NCT01903993</a> )  Åpen RCT, fase II	Pasienter med NSCLC som har hatt progresjon på tidligere platinumbasert kjemoterapi	Atezolizumab 1200 mg hver 3. uke N=144	Docetaxel 75 mg/m <sup>2</sup> hver 3. uke N=143	OS	ORR, PFS og DoR

OS = Totaloverlevelse, PFS = Progresjonsfri overlevelse, ORR = Objektiv responsrate, DoR = Varighet respons,

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

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

### OAK studien

I det opprinnelige studiedesignet til OAK var det beregnet at 850 pasienter skulle inkluderes, men for å ha styrke til å analysere høyt PD-L1 uttrykk separat (man antok en prevalens på 20% for TC3/IC3), trengte man opp mot 1300 pasienter. Mellom 11. mars 2014 og 29. april 2015 ble 1225 pasienter inkludert i studien (av disse var om lag 43% PD-L1 negative). På grunn av dette finnes det effektdata for to ulike populasjoner fra OAK:

- 1) Den primære populasjonen ITT = 850. Siste tilgjengelige dco juli 2016
- 2) Den utvidede populasjonen ITT = 1225. Siste tilgjengelige dco januar 2017.

I den utvidede populasjonen var det lengre oppfølgingstid, og data fra denne populasjonen ble brukt til å informere om sikkerhet ved søknad om markedsføringstillatelse (MT), mens den primære populasjonen ble brukt til å informere om effekt.

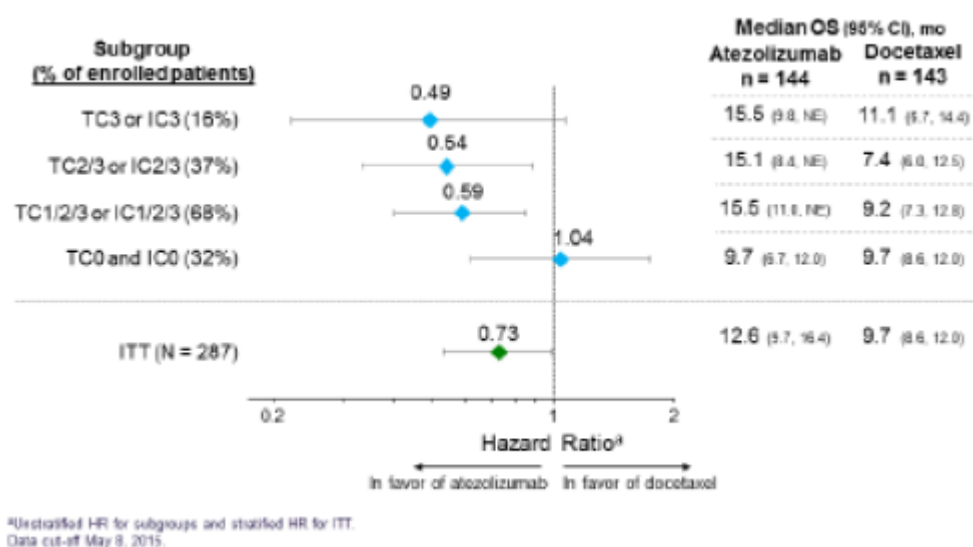
På tidspunktet for innsendelse av helseøkonomisk modell for PD-L1 negativ populasjon (09.10.2017) fantes det altså to datasett fra OAK studien. Roche leverte initialt inn en modell der effektdata fra den PD-L1 negative delen av den primære populasjonen (ITT = 850, dco juli 2016) var lagt til grunn. Etter anmodning fra Legemiddelverket ble det imidlertid ettersendt en ny modell basert på effektdata for den PD-L1 negative populasjonen (n= 531) i den utvidede populasjonen (ITT = 1225, dco januar 2017). Siden det i den utvidede populasjonen var statistisk styrke til å analysere en populasjon på 20 % av ITT (TC3/IC3), har Legemiddelverket vurdert at det er mest sannsynlig med minst like god statistisk styrke for en populasjon som utgjør 43 % av ITT (TC0/IC0).

Det er effektdata fra de PD-L1 negative pasientene i den utvidede populasjonen som Legemiddelverket har valgt å legge til grunn i denne vurderingen. **Dette datasettet vil videre i denne rapporten angis som effektdata fra den (PD-L1 negative) utvidede populasjonen fra OAK (n = 531, dco januar 2017).**

### POPLAR studien

POPLAR fulgte pasientene frem til 1. januar 2018 (10). Effektdata fra POPLAR er ikke brukt direkte i de innsendte helseøkonomiske analysene. Resultatene for det primære utfallsmålet OS (dco mai 2015) presenteres imidlertid kort her til orientering.

Under presenters resultater for OS fordelt på subgrupper med ulike PD-L1 nivå. I POPLAR var det ingen forskjell i median OS mellom atezolizumabarmen og docetaxelarmen ved dco mai 2015 for pasientene med negativ PD-L1 status.



Figur 1 Forest plot of OS by PD-L1 expression subgroup (primary analysis – ITT population) (dco mai 2015) – POPLAR(11)

Roches har opplyst at det er forskjell i totaloverlevelse mellom atezolizumab og docetaxel ved analyser av 2 og 3 års overlevelse i POPLAR studien. Analyser av subpopulasjoner basert på grad av PD-L1 uttrykk, derav PD-L1 negative, er basert på et lavt antall pasienter (12). Det er ikke helt klart for Legemiddelverket hvordan tallene Roche henviser til er beregnet (vi har fått tilsendt et abstrakt knyttet til en prestasjon/ «mini oral» på WCLC (World Conference on Lung Cancer) i 2017). Legemiddelverket har ikke lagt disse resultatene til grunn i de videre analysene.

### Pågående studier

OAK studien er fremdeles pågående, og pasientene vil følges frem til 31. desember 2018 (13).

De viktigste andre identifiserte pågående fase III studiene ved 2. og 3. linjes behandling av (PD-L1 negativ) lungekreft er vist i tabellen under:

Tabell 6 Relevante, pågående studier

Studie (akronym, id nr.)	Populasjon*	Intervensjon	Sammenlikning/kontrollarmen	Primære utfallsmål	Sekundære utfallsmål
CheckMate 017 ( <a href="#">NCT01642004</a> ) Åpen RCT, fase III	Pasienter med NSCLC, ikke-platekarsinom, som har hatt progresjon på tidligere platinumbasert kjemoterapi	Nivolumab 3 mg/kg hver 2. uke N=292	Docetaxsel 75 mg/m <sup>2</sup> hver 3. uke N=290	OS	ORR, PFS, PD-L1 uttrykk som biomarkør for klinisk nytte og andel som opplever sykdoms-relaterte symptomer på progresjon
CheckMate 057 ( <a href="#">NCT01673867</a> ) Åpen RCT, fase III	Pasienter med NSCLC, plateepitelkarsinom, som har hatt progresjon på tidligere platinumbasert kjemoterapi	Nivolumab 3 mg/kg hver 2. uke N=135	Docetaxsel 75 mg/m <sup>2</sup> hver 3. uke N=137	OS	ORR, PFS, PD-L1 uttrykk som biomarkør for klinisk nytte, DOOR, TOOR og andel som opplever sykdoms-relaterte symptomer på progresjon

OS = Totaloverlevelse, PFS = Progresjonsfri overlevelse, ORR = Objektiv responsrate, DoR = Varighet respons, DOOR = varighet av objektiv respons, TOOR = tid til objektiv respons, BV = bivirkning

CheckMate 017 og 057: ORR og PFS var utprøvert per RECIST v1.1

### Legemiddelverkets vurdering av innsendt klinisk dokumentasjon

Legemiddelverket vurderer effektdata fra OAK som relevant for å dokumentere relativ klinisk effekt for atezolizumab sammenlignet med docetaxsel for den aktuelle pasientpopulasjonen. Legemiddelverket vurderer det imidlertid riktig å bruke effektdata for den delen av studiepopulasjonen som har negativ PD-L1 status i tråd med populasjonen som er relevant for denne metodevurderingen. Legemiddelverket ønsker også å legge til grunn effektdata fra den siste dco (januar 2017) siden dette datasettet inkluderer flere pasienter og siden pasientene er fulgt opp lengre enn i det tidligere dco (juli 2016).

Basert på denne vurderingen legger legemiddelverket effektdata fra den PD-L1 negative, utvidede populasjonen fra OAK (n = 531, dco januar 2017) til grunn for denne vurderingen.

OAK studien hadde et åpent studiedesign, og endepunktet PFS var utprøvert. Ublindede forsøk har en økt risiko for bias, og bruken av en uavhengig komite (IRC) til å bestemme endepunktet PFS, ved radiografisk tolkning av sykdomsutvikling, kunne ha minimert risikoen for bias. IRC var ikke benyttet i OAK, og Roche forklarer dette med at det ble lagt liten vekt på PFS siden OS var det primære endepunktet, og at de vurderte at det ikke var hensiktsmessig å bruke et tilleggstrinn i analysen av progresjon eller respons.

### *PD-L1 status og testing*

PD-L1 er en prediktiv biomarkør, og prøver fra samme pasient kan vise heterogenitet (14). I Norge vurderes bare en prøve ved rekvisisjon, og ifølge patolog Legemiddelverket har vært i kontakt med er undersøkelsen kostbar. Dersom det ikke er mulig å bestemme PD-L1 status, vil pasientene med ukjent status ifølge kliniker behandles på samme måte som de PD-L1 negative pasientene.

Det er ulik sensitivitet mellom ulike antistoff som brukes i immunohistokjemiske (IHC) testkit ved måling av PD-L1 nivå. I Norge er standard antistoff klon 22c3 (Dako Link 48 plattform) (15), mens i OAK studien er antistoffklonen SP142 (Ventana plattform) benyttet til å teste PD-L1 nivå hos alle pasientene. En nylig publisert prospektiv studie viste at SP142 detekterer signifikant færre celler med PD-L1 uttrykk enn bla 22c3 antistoffklonen, noe Blueprint studien også pekte i retning av (16, 17).

I Norsk Lunge Cancer Gruppens beskrivelse av fremgangsmåte for IHC testing av PD-L1 uttrykk anbefales det at minimum 100 tumorceller vurderes (15), men dersom den reelle insidensen av PD-L1 uttrykt på tumorcellene er 1%, vil ikke nødvendigvis et lavt antall positive celler detekteres når kun 100 celler telles, slik at det sannsynligvis kan være falske negative prøver i ulike NSCLC biopsier uavhengig av hvilket testkit som benyttes.

I OAK studien ble pasientene vurdert PD-L1 negative ved fravær av uttrykk på både tumorceller (TC) og tumorinfiltrerende immunceller (IC). I Norge vurderes kun tumorceller mhp. PD-L1 uttrykk ifølge patolog Legemiddelverket har snakket med. Legemiddelverket har likevel tidligere akseptert at pasienter med PD-L1 uttrykk kun på tumorinfiltrerende immunceller ble vurdert som PD-L1 positive i OAK studien ved metodevurdering av den PD-L1 positive subpopulasjonen. Tumorinfiltrerende immunceller er en del av det adaptive immunsystemet og immuncellene vil kun uttrykke dette antigenet dersom det i første omgang har vært uttrykt på en tumorcelle. Imidlertid tyder det på at IHC ikke er en god måte for å identifisere PD-L1 uttrykk på immunceller (16, 18), og det er dermed usikkert hvor godt IC supplerer TC i å informere om PD-L1 uttrykk.

Basert på avsnittene over må en kunne anta at den PD-L1 negative populasjonen i OAK inkluderer noen flere falskt negative pasienter enn hva vi finner i norsk klinisk praksis. Testrutinene i Norge vil kunne medføre at en ukjent andel pasienter vurderes som falskt negative, og i tillegg vil pasienter med ukjent PD-L1 uttrykk behandles som PD-L1 negative pasienter. Legemiddelverket har ikke hatt mulighet til å vurdere hvor mange flere PD-L1 negative det er i OAK populasjonen sammenlignet med norsk klinisk praksis.

Legemiddelverket har tidligere vurdert at det er en sammenheng mellom effekt av PD-1 hemmere og PD-L1 uttrykk i tumor. Legemiddelverket antar derfor at andelen falske negative i en populasjon kan påvirke kostnadseffektiviteten som estimeres.



## 3 PICO<sup>2</sup>

### 3.1 PASIENTPOPULASJON

#### Norsk klinisk praksis

Norske pasienter med NSCLC er aktuelle for andrelinjes behandling dersom de har gode prognostiske faktorer (ECOG 0-1). Gjennomsnittsalder på diagnosetidspunktet for lungekreft (totalpopulasjon) i Norge var 70,5 år i 2016 (5), dette er sammenlignbart med en europeisk median debutalder på 70 år (19). Klinikere Legemiddelverket har vært i kontakt med angir en gjennomsnittlig alder på 65 år eller høyere ved oppstart at den aktuelle behandlingslinjen.

Ratio mellom menn og kvinner er 1.1 (20).

I dag deles lungekreft i typer basert på histologi. NSCLC står for omtrent 85 % av alle tilfeller av lungekreft. (2). Ikke-småcellet lungekreft kan også deles opp i undergruppene plateepitelkarsinom og ikke-plateepitelkarsinom (3).

#### Innsendt klinisk dokumentasjon (i forhold til klinisk praksis)

Tabell 7 Inklusjons- og eksklusjonskriterier i OAK studien (tabellen er ikke uttømmende)

OAK	Inklusjonskriterier	Eksklusjonskriterier
	Lokalavansert eller metastatisk NSCLC	Gravide og ammende
	ECOG 0-1	Historie med autoimmun sykdom
	Forventet levetid >12 uker	Tidligere anafylaktisk (eller annen hypersensitivitet) reaksjon på kimære eller humaniserte antistoffer
	Adekvate hematologiske og organ funksjoner	Metabolske dysfunksjoner pga annen sykdom
	Recovery fra tidligere akutte toksisiteter ved kjemoterapi, inkludert alopeci	Mistankt eller bekreftet annen sykdom eller behandling som er kontraindisert for studiemedisinene, eller kan lede til feiltolkning av studieresultatene.
	Sykdomsprogresjon under eller 6 mnd etter platinumdublett	CNS metastaser
	For inkluderte pasienter med EGFR mutasjon: sykdomsprogresjon under eller etter behandling med EGFR tyrosinkinase hemmer	Tidligere behandling med CD137 antagonist eller immune checkpoint inhibitorer som CTLA-4 hemmere, PD1-hemmere og PD-L1 hemmere
	For inkluderte pasienter med ALK drivende onkogen: sykdomsprogresjon under eller etter behandling med en ALK hemmer	
	Flere fargede tumorpreparater til PD-L1 testing	

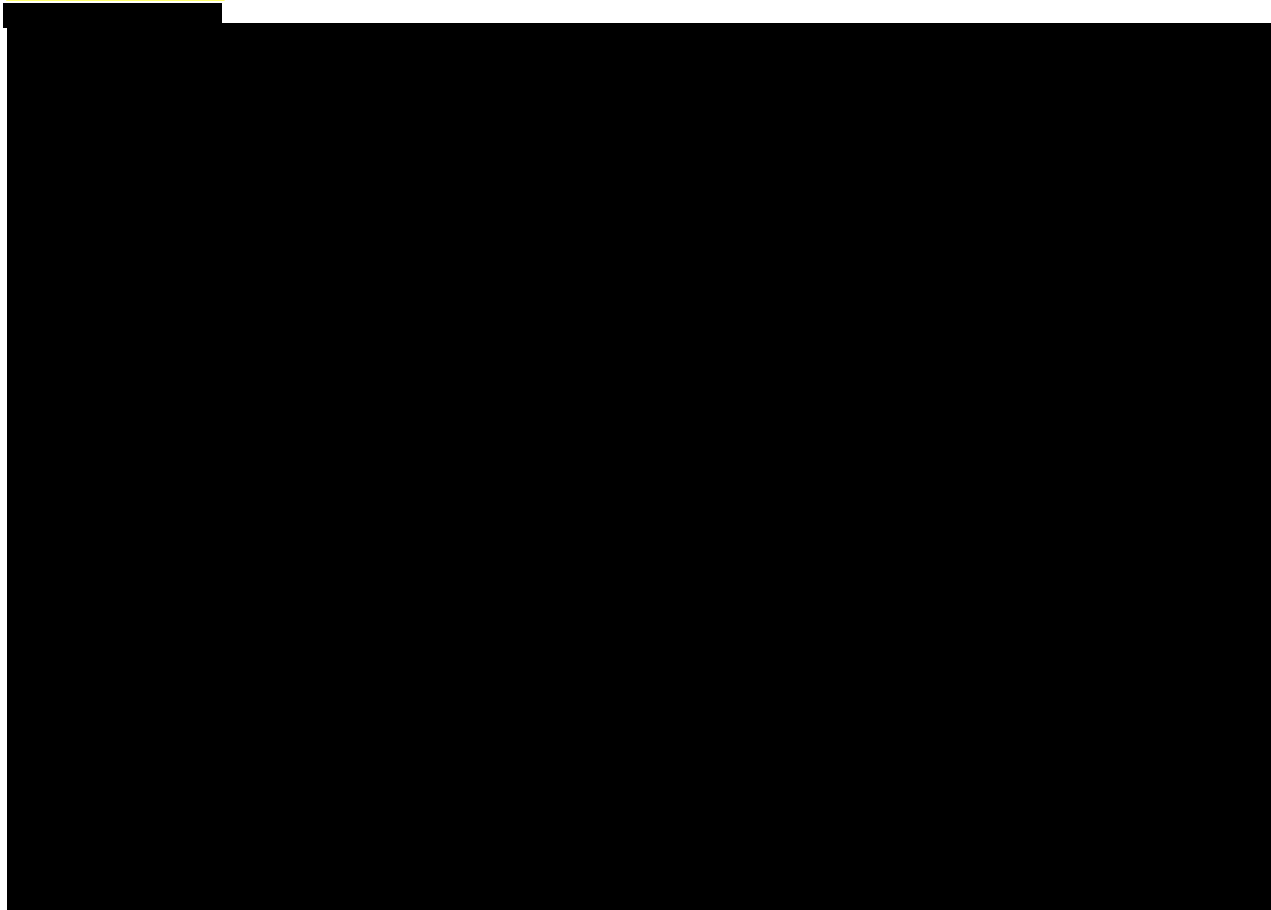
<sup>2</sup> Patients, Intervention, Comparator, Outcome.

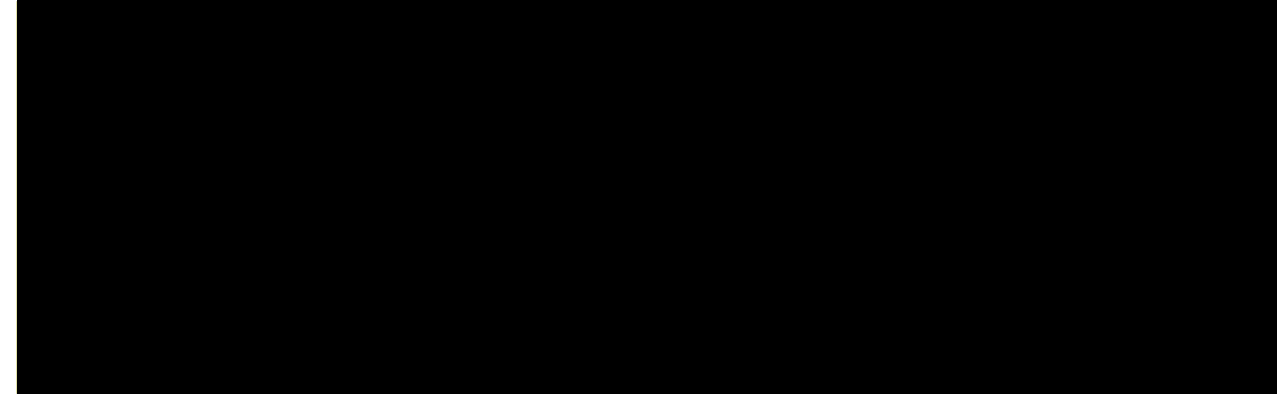
Legemiddelverket vurderer at inklusjons- og eksklusjonskriteriene i OAK studien, med unntak av alopeci og tumorpreparat tilgjengelig for PD-L1 testing, er i henhold til norsk klinisk praksis. I Norge vil også pasienter hvor det ikke er mulig å fastslå PD-L1 status motta medikamentell behandling. Disse pasientene behandles på samme måte som de PD-L1 negative pasientene i følge klinikere Legemiddelverket har vært i kontakt med.

For atezolizumab er det, som for andre immunterapier brukt i Norge, begrenset erfaring med behandling av pasienter med HIV, hepatitt B eller hepatitt C infeksjon, aktiv systemisk autoimmun sykdom, interstitiell lungesykdom, tidligere pneumonitt som har krevd systemisk steroidbehandling, tidligere alvorlig hypersensitivitetsreaksjon på et annet antistoff og pasienter som får immunosuppressiv behandling (inkludert steroidbehandling).

Denne metodevurderingen er basert på PD-L1 negative pasienter fra den utvidede OAK populasjonen (n = 531 dco januar 2017), baselinekarakteristika er gjengitt i Tabell 8. OAK studien hadde predefinerte subgrupper basert på PD-L1 nivå, og studien var også stratifisert i forhold PD-L1 uttrykk.

*Tabell 8 Pasientkarakteristika PD-L1 negative, utvidede populasjon fra OAK*





\*Roche mangler data for fordelingen mellom nåværende sykdomsstadium lokalavansert eller metastatisk sykdom hos den PD-L1 negative populasjonen.

Pasientene var ca åtte år yngre i OAK-studien (gjennomsnittsalder 62,4 år ved inklusjon) sammenlignet med den totale norske populasjonen med lungekreft hvor gjennomsnittlig alder på diagnostidspunktet var 70,5 år i 2016. Klinikerer Legemiddelverket har vært i kontakt med har anslått en gjennomsnittsalder i den aktuelle pasientpopulasjonen på 65 år eller noe høyere ved oppstart av den aktuelle behandlingslinjen. Man kan anta at pasientene i OAK studien kanskje har bedre helse enn hva som er tilfelle i den norske populasjonen pga denne aldersforskjellen, til tross for at pasienter som vil motta behandling i Norge i følge retningslinjene skal ha en ECOG status på mellom 0-1, noe som også de inkluderte pasientene i OAK-studien hadde. De yngre pasientene i OAK-studien har sannsynligvis en bedre prognose enn de eldre pasientene i den norske populasjonen.

Ratio menn/kvinner i OAK-studien er 1,6, og dette er høyere enn tilsvarende ratio på 1,1 i den norske populasjonen. Kvinner hadde i 2015 en bedre 5-års overlevelse enn menn både ved lokalavansert og metastaserende lungekreft, og kjønnsratioen i OAK kan påvirke resultatene negativt i forhold til norsk pasientpopulasjonen.

#### **Innsendt modell (i henhold til klinisk dokumentasjon og klinisk praksis)**

Den helseøkonomiske modellen legger til grunn pasientkarakteristika fra den PD-L1 negative utvidede pasientpopulasjonen fra OAK studien (n= 531, dco januar 2017).

#### **Legemiddelverkets vurdering**

Legemiddelverket godtar pasientkarakteristika fra den PD-L1 negative utvidede pasientpopulasjonen fra OAK studien (n= 531, dco januar 2017) som inputdata i den helseøkonomiske modellen, og anser denne som tiltrekkelig representativ for den aktuelle pasientpopulasjonen i norsk klinisk praksis.

Studiepopulasjonen har riktignok trolig noe lavere alder og lavere andel kvinner enn i norsk klinisk praksis, men populasjonen vurderes totalt sett som tilstrekkelig lik.

## 3.2 INTERVENSJON

### Norsk klinisk praksis

Det antas at atezolizumab vil bli brukt iht. godkjent preparatomtale, dvs etter tidligere kjemoterapibehandling. Det antas at atezolizumab vil brukes så lenge det er observert en klinisk nytte eller frem til behandlingen ikke lenger tolereres av pasienten. Pasientene kan ha klinisk nytte av medikamentet også etter progresjon, og de vil kunne motta legemiddelet i norsk klinisk praksis etter progresjon dersom de har klinisk nytte av det.

### Innsendt klinisk dokumentasjon (i forhold til klinisk praksis)

Dosering av atezolizumab i OAK-studien samsvarer med anbefalinger for godkjent dosering (dette gjelder studien i sin helhet, både primær og utvidet populasjon). I OAK-studien fikk pasientene fortsette på atezolizumab også etter sykdomsprogresjon definert ved RECIST v1.1 dersom de oppfylte gitte kriterier, bla ingen nedgang i ECOG status som kunne knyttes til progresjonen, fravær av progresjon ved kritiske anatomiske steder samt fortsatt klinisk nytte av behandling.

Pasientene i den utvidede populasjonen fra OAK (N =1225 dco januar 2017) ble behandlet med atezolizumab i median [redacted], [redacted] av pasientene ble behandlet etter progresjon og median behandlingstid for disse pasientene var [redacted] sykluser etter progresjon (1).

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

Dosering av atezolizumab er modellert iht. godkjent preparatomtale. Behandlingsvarighet er modellert basert på TTD, angitt som behandlingsvarighet av Roche. Disse effektdata vil bli presentert og drøftet under 3.4.1.

### Legemiddelverkets vurdering

Legemiddelverket godtar dosering av atezolizumab brukt i den innsendte analysen. Modelleringen av behandlingsvarighet vil bli presentert og drøftet under 3.4.1

## 3.3 KOMPARATOR

### Norsk klinisk praksis

Ifølge de nasjonale retningslinjene og tidligere tilbakemelding fra kliniske eksperter anbefales følgende som andrelinjebehandling ved PD-L1 negativ NSCLC:

- docetaxel 75 mg/m<sup>2</sup> hver 3. uke ved plateepitelkarsinom
- pemetreksed 500 mg/m<sup>2</sup> hver 3. uke ved ikke-plateepitelkarsinom.

Det finnes ingen data på varigheten av kjemoterapibehandlingen ved residiv hos norske pasienter. Nøye monitorering av effekt og toksisitet må gjøres før man gir behandling ut over 2 kurer. Kjemoterapi brukes frem til tap av klinisk nytte eller grunnet toksitet. Hos de fleste pasientene vil behandlingen bli seponert før sykdomsprogresjon.

**Innsendt klinisk dokumentasjon (i forhold til klinisk praksis)**

Pemetreksed ble ikke benyttet i OAK, samtlige pasienter fikk docetaksel i komparatorarmen (uavhengig av om de hadde plateepitel eller ikke-plateepitel histologi). Studiedata fra OAK viser at samtlige pasienter hadde stanset med docetaksel i løpet av perioden for datainnsamling. Pasientene i den utvidede OAK-populasjonen (PD-L1 negative og positive pasienter) ble i gjennomsnitt behandlet med docetaksel i [REDACTED] måneder [REDACTED] og det antas at dette kan overføres til norsk praksis for både pasienter med plateepitelkarsinom som behandles med docetaksel, og pasienter med ikke-plateepitelkarsinom som behandles med pemetreksed.

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

I den innsendte modellen er dosering av docetaksel modellert iht. godkjent preparatomtale. Alle pasienter mottar docetaksel, uavhengig av histologi. Behandlingsvarighet er modellert basert på TTD, angitt som behandlingsvarighet av Roche. Disse effektdata vil bli presentert og drøftet under 3.4.1.

**Legemiddelverkets vurdering**

Legemiddelverket godtar at docetaksel brukes som proxy for pemetreksed i denne saken. Legemiddelverket har tidligere godtatt antagelsen om lik effekt mellom pemetreksed og docetaksel i tidligere metodevurdering av NSCLC i samme behandlingslinje som i denne saken (21). Legemiddelverket vurderer det imidlertid riktig å justere legemiddelkostnadene slik at de gjenspeiler at de ulike histologiene behandles med ulikt legemiddel i klinisk praksis. Det er lagt til grunn en dosering i tråd med godkjent preparatomtale både for docetaksel og pemetreksed.

Behandlingsvarighet er modellert basert på TTD, angitt som behandlingsvarighet av Roche. Disse effektdata vil bli presentert og drøftet under 3.4.1.

Legemiddelverket godtar valg av komparator i innsendte analyse, men endrer som nevnt over legemiddelkostnadene slik at de gjenspeiler forventet forbruk fordelt mellom docetaksel og pemetreksed.

## 3.4 UTFALLSMÅL

### 3.4.1 Effekt

**Innsendt klinisk dokumentasjon**

OAK er en åpen fase III, randomisert kontrollert studie. Det primære endepunktet var totaloverlevelse (OS), og de sekundære endepunktene var progresjonsfri overlevelse (PFS, definert som tid fra randomisering til progresjon eller død uavhengig av årsak), total respons og responsvarighet (DoR). De sekundære endepunktene var utprøvert i OAK, kriterier definert ved RECIST v 1.1 ble brukt til å definere effekt og sykdomsutvikling.

Tumor og sykdomsutvikling ble vurdert ved baseline, hver 6. uke frem til uke 36, og deretter hver 9. uke. Disse undersøkelsene fortsatte frem til sykdomsprogresjon eller terapiavslutning (frem til det som kom sist). Pasientene ble fulgt opp for død hver 3. måned etter avsluttet behandling.

PD-L1 status ble stilt ved immunohistokjemisk analyse med antistoffklonen SP142, og pasientene ble definert PD-L1 negative dersom verken PD-L1 tumorceller (TC) eller PD-L1 tumorinfiltrerende immunceller (IC) ble funnet i prøver fra tumorvev.

I den første modellen med PD-L1 negative pasienter som Legemiddelverket mottok 09.10.2017, var effektdata fra den PD-L1 negative populasjonen (n=379) i primærpopulasjonen (ITT 850 dco juli 2016) fra OAK lagt til grunn. På forespørsel fikk Legemiddelverket senere tilsendt effektdata fra den PD-L1 negative, utvidede populasjonen (n = 531, dco jan 2017). Roche advarte mot å benytte det senere datasettet i analysen ettersom det hadde vært en protokollendring *etter* juni 2016, som tillot crossover fra docetaksel til immunterapi. Denne protokollendringen viste det seg senere at fant sted i desember 2016. På forespørsel fikk Legemiddelverket tilsendt data for follow-up behandling blant PD-L1 negativ populasjon ved dco juli 2016 og dco januar 2017, se Tabell 9.

Tabell 9 Påfølgende behandling for PD-L1 negative pasienter i hhv. den primære populasjonen (dco juli 2016) og den utvidede populasjonen (n = 531 dco januar 2017). Kilde Roche

Type påfølgende terapi	Primær populasjon (PD-L1 negative n = 379) Data cutoff juli 2016		Utvidet populasjon (PD-L1 negative n = 531) Data cutoff januar 2017	
	Docetaksel, PD-L1 negative pasienter (N=199)	Atezolizumab, PD-L1 negative pasienter (N=180)	Docetaksel, PD-L1 negative pasienter (N=271)	Atezolizumab, PD-L1 negative pasienter (N=260)
Totalt antall pasienter som mottok påfølgende behandling uavhengig av progresjon Antall pasienter (prosent)	94 (47,2%)	99 (55,0%)	██████████	██████████
Kjemoterapi	65 (32,7%)	81 (45%)	██████████	██████████
Docetaksel*	6 (3,0%)	56 (31,1%)	██████████	██████████
Immunterapi (inkl. nivolumab)	34 (17,1%)	8 (4,4%)	██████████	██████████
Nivolumab*	26 (13,1%)	8 (4,4%)	██████████	██████████

\*Tallene viser antall behandlinger med de ulike legemidlene, med antagelse om at ingen pasienter mottok samme påfølgende behandling mer enn en gang.

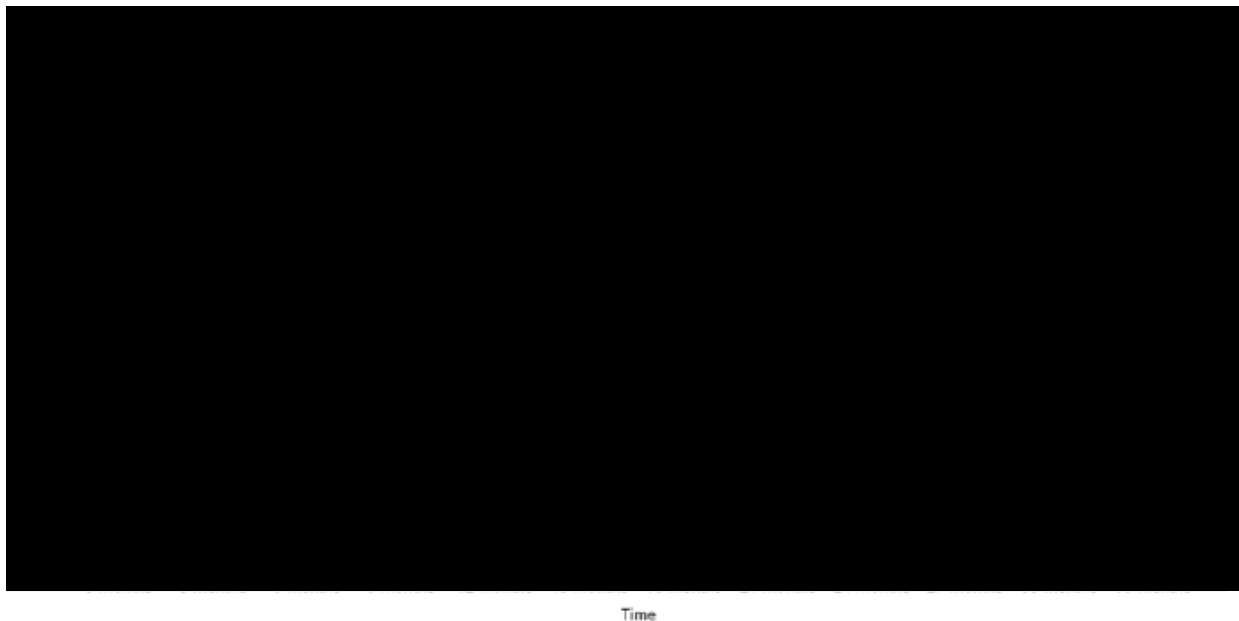
Legemiddelverket ønsker å benytte data fra den PD-L1 negative, utvidede populasjonen (n = 531 dco januar 2017) ettersom det er kort tid mellom protokollendringen i desember 2016 og dco i januar 2017, og siden det er sammenlignbare forskjeller i påfølgende behandling for hhv. den primære og den utvidede populasjonen. Basert på dette legger Legemiddelverket effektdata fra dco januar 2017 til grunn.

For ordens skyld presenteres Roches foreslåtte metode for å justere disse data for crossover, og Legemiddelverkets vurdering av denne.

Roche mener crossover-justerte OS-kurver gjenspeiler atezolizumab-fordelen mer nøyaktig enn ujusterte effektdata. Den foreslåtte metoden som brukes til å justere for crossover, er basert på en *rank-preserving structural failure time* (RPSTF) modell. Metoden er avhengig av en "felles behandlingseffekt" –antakelse, som innebærer at behandlingseffekten av atezolizumab vs docetaxel ved randomisering er den samme som behandlingseffekten av immunterapi (i hovedsak nivolumab) etter progresjon. Roche har ikke presentert dokumentasjon som underbygger denne antagelsen. Ifølge Latimer et al. (2014)(22) kan ITT-analysen også gi mindre bias enn komplekse justeringsmetoder når effekten er liten (HR på ca. 0,75-1,00) og størrelsen på crossover er lav.

#### *Overall survival/ OS*

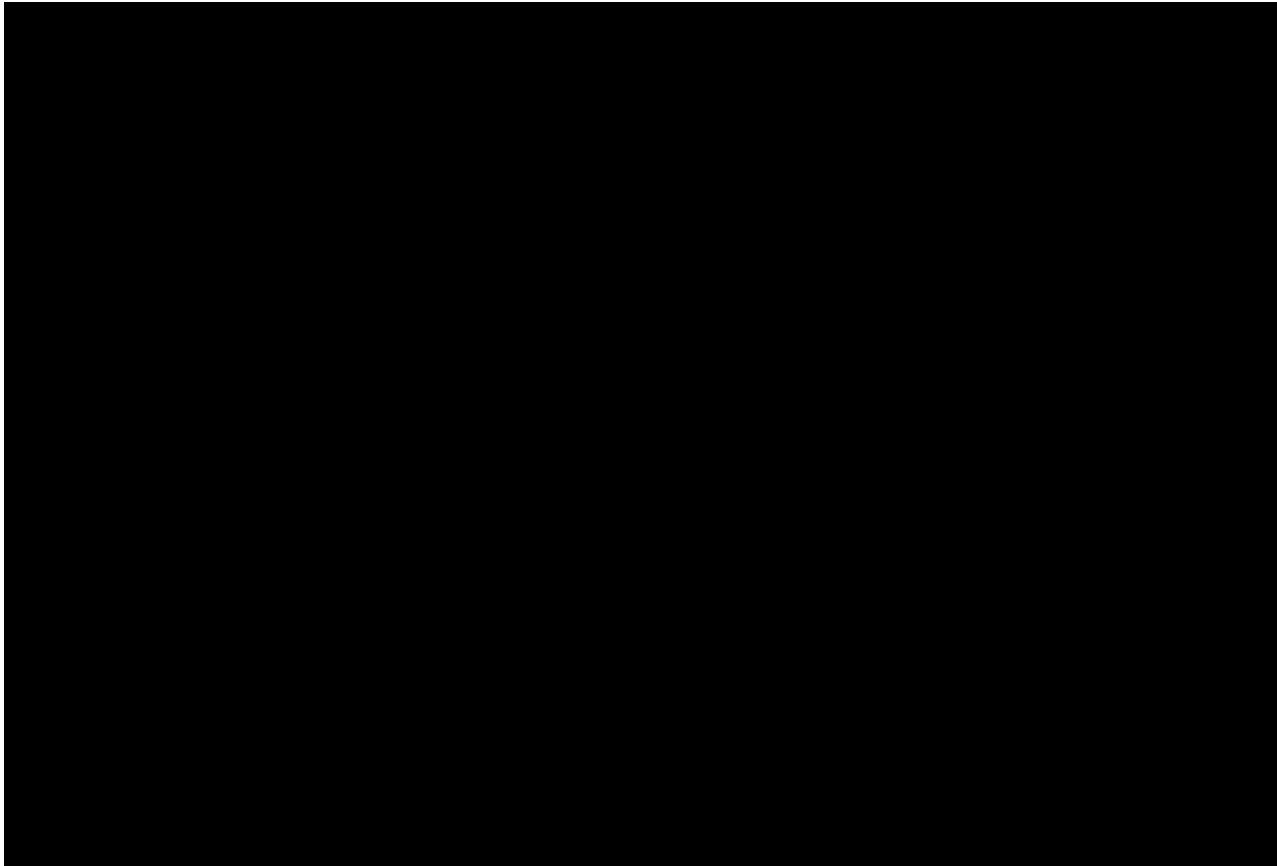
Det er numerisk høyere overlevelse i atezolizumabarmen vs docetaxelarmen hos de PD-L1 negative pasientene i den utvidede OAK-populasjonen (n = 531 dco januar 2017), med en median overlevelse på [redacted] men 95 % konfidensintervallene for hazard ratio krysser 1,0 og forskjellen er derfor ikke statistisk signifikant.



**Figur 2** KM data av OS for atezolizumab og docetaxel i den PD-L1 negative, utvidede populasjonen (n = 531, dco januar 2017) fra OAK. Kilde Roches dokumentasjonspakke

#### *Progresjonsfri sykdom/PFS*

Det er ikke vist noen bedre effekt på PFS i atezolizumabarmen sammenlignet med docetaxelarmen i den PD-L1 negative, utvidede populasjonen (n = 531, dco januar 2017) fra OAK. De fleste atezolizumabpasientene progredierte tidligere enn docetaxelpasientene, jfr Figur 3.



Treatment — 1: Atezo (N=260) — 2: Docetaxel (N=271)

Figur 3 KM data av PFS for atezolizumab- og docetaxelarmen i den PD-L1 negative utvidede populasjoenen (N = 531 dco januar 2017) fra OAK. Kilde Roches dokumentasjonspakke

Som vist i Figur 3 progredierte pasientene som ble behandlet med atezolizumab tidligere enn pasientene som ble behandlet med docetaxel, median PFS var [redacted] mnd sammenlignet med [redacted] mnd. [redacted] og etter dette tidspunktet skiller kurvene seg igjen med flere atezolizumab pasienter i PFS.

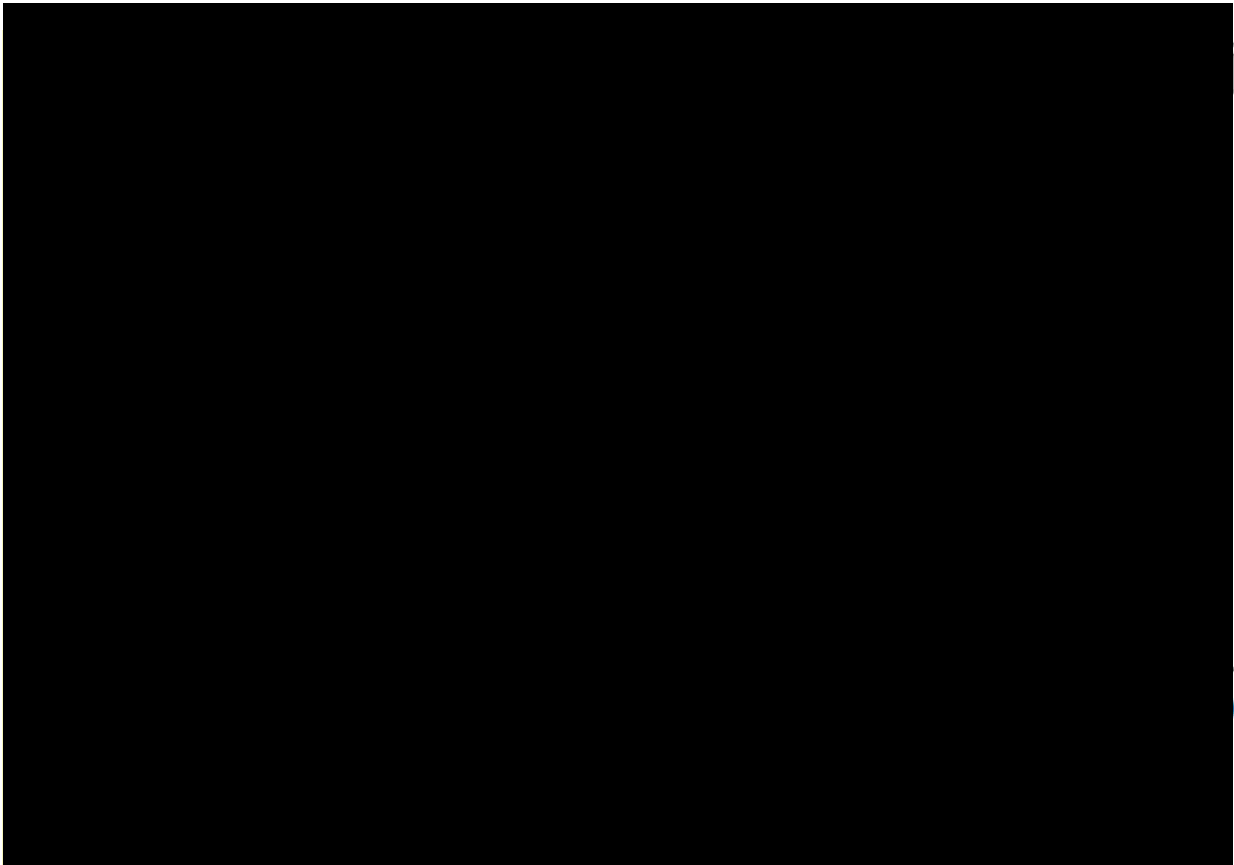
#### TTD/«time to treatment discontinuation»

Roche beskriver at det legges til grunn data for TTD/«time to treatment discontinuation» for å modellere behandlingstid i den innsendt analysen. Legemiddelverket finner ingen publisert informasjon om utfallsmålet «time to treatment discontinuation» fra OAK, og det angis heller ikke som et definert primært- eller sekundært utfallsmål i OAK studien.

Roche har beskrevet TTD/“time to discontinuation” slik i sin innsendte dokumentasjon: “TTD is calculated as the difference between the times where the patient is receiving the last dose and when the patient is receiving the first dose”.



Legemiddelverket godtar bruk av data for behandlingsvarighet fra OAK studien til å modellere behandlingsvarighet i den innsendte analysen.



**Figur 4** TTD for PD-L1 negative pasienter i den utvidede populasjonen ( n=531 dco januar 2017), kilde Roche

### **Innsendt modell**

I modellen Legemiddelverket legger til grunn for sin vurdering, er det inkludert effektdata for OS og PFS fra den PD-L1 negative, utvidede populasjonen (n = 531 dco januar 2017) fra OAK. Behandlingsvarigheten er basert på TTD, som er basert på data for behandlingsvarighet fra OAK studien.

For all fremskrivning av effektdata i modellen er valget av parametrisk funksjon basert på testing av antagelsen om proporsjonal hazard (PH), goodness-of-fit tester (Akaike Information Criterion, AIC og Bayesian Information Criterion, BIC) og en visuell inspeksjon av Kaplan Meier(KM) data. Ekstern validering opp mot registerdata eller andre kliniske forsøk med lengre oppfølgingstid ble utført.

Parametrisering av PFS, TTD og OS i PD-L1 negativ populasjonen er basert på individuelt tilpassede funksjoner. PH-antagelsen ble ikke vurdert som oppfylt på grunn av stor grad av overlappende eller kryssende kurver i log-kumulative hazard plotene.

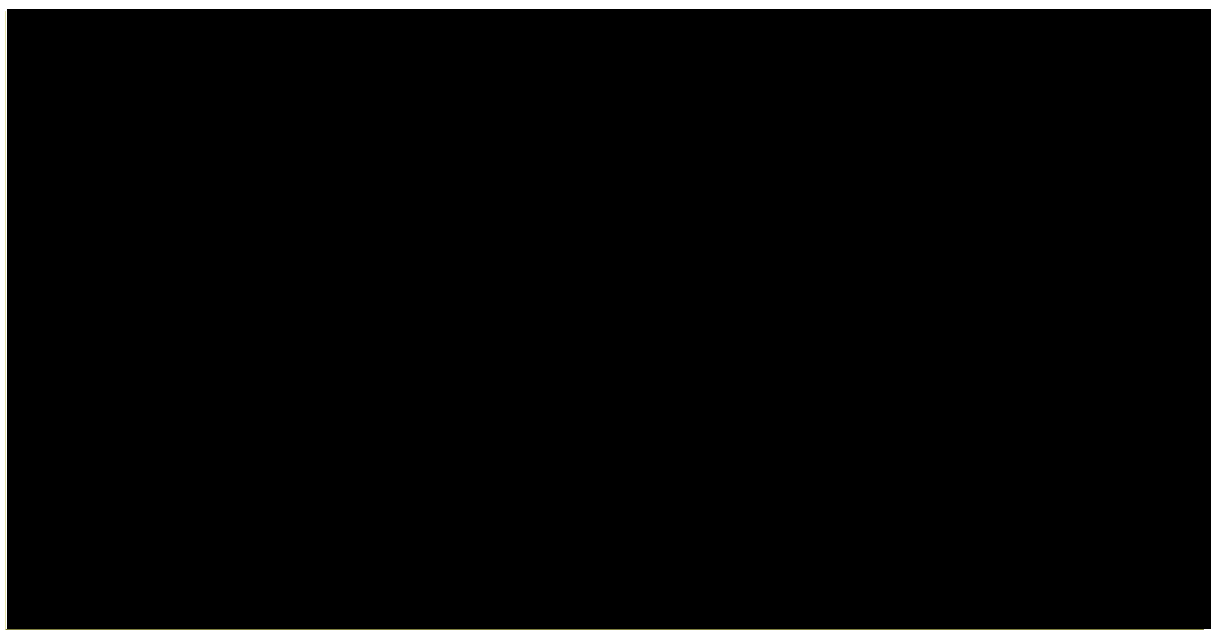
### *Fremskrivning av OS*

I modellen er det mulig å velge mellom et bredt utvalg av funksjoner, inkludert seks vanlige parametriske funksjoner i tillegg til KM med parametriske hale, piecewise eksponentiell eller en «kur» log-logistisk funksjon (23).

Kur log-logistisk funksjonen er en funksjon som inkluderer en kurativ («cure») fraksjon av pasienter som forventes å bli langtidsoverlevende. Disse funksjonene bruker også bakgrunns-overlevelse fra eksterne kilder, for eksempel dødelighetsdata fra den generelle befolkningen. I den innleverte analysen ble generelle, norske dødelighetsdata for 2015 fra SSB benyttet. I den kur log-logistiske funksjonen innebærer «kur» at sannsynligheten for å dø i den syke gruppen returnerer til det samme nivået som er forventet i den generelle befolkningen. Den totale dødeligheten er summen av de to komponentene; bakgrunns-mortaliteten i den generelle befolkningen og den overordnede dødeligheten forbundet med sykdommen som Figur 5. Det er per i dag begrensede langtidsdata for effekten av immunterapier for den aktuelle diagnosen. Nylig ble det publisert langtidsdata fra oppfølging av pasientene i den enarmede, fase I studien av nivolumab (CA209-003)(24). Analyse av data fra undergruppen av pasienter med tidligere behandlet avansert NSCLC i studien viste at 16% av pasientene (både PD-L1 positive og PD-L1 negative) var i live etter 5 år. Totalt var det 129 pasienter med tidligere behandlet avansert NSCLC i studien, og minimum oppfølgingstid i analysen var 58,25 måneder.

Roche vurderte passformen til 6 parametriske kur funksjoner, og konkluderte med at gamma kurven hadde den beste matematiske passformen til atezolizumab-dataene, men at forskjellen mellom 5% kur gamma (AIC av 507) og 5% kur log-logistisk (AIC av 510) var liten for atezolizumab. Log-logistisk hadde den beste matematiske passformen blant de ulike kur-modellene til docetaxel dataene. Roche foretrakk å bruke samme type funksjon for begge armer, derfor ble en kur log-logistisk funksjon valgt. Roche brukte 5% kurrate for atezolizumab i sin hovedanalyse (se Figur 5) , siden de mente at den var mer klinisk plausibel sett i lys av resultataene fra CA209-003-studien (fase I studie for nivolumab) (7).

For standardiserte parametriske funksjoner (dvs funksjoner uten kurativ rate eller bakgrunnsdødelighet) gav log-logistisk og generalisert gamma den beste matematiske passformen for atezolizumab og docetaxel. Tabell 11 viser resultater fra modellert overlevelse ved behandling med atezolizumab og docetaxel.



**Figur 5** Parametrisk ekstrapolering av OS for atezolizumab ved log-logistisk 5% kur og docetaxel ved log-logistisk 0% kur, brukt i Roches sin hovedanalyse

Tabell 10 Matematisk passform av standard parametriske funksjoner til OS resultater fra atezolizumab og docetaxel

Parametric Distribution	Atezolizumab		Docetaxel	
	AIC	BIC	AIC	BIC
Exponential	745.0	<b>748.6</b>	726.3	729.9
Weibull	746.7	753.8	722.9	730.1
Log-normal	748.0	755.1	721.1	728.3
Gamma	745.1	755.8	715.0	725.8
Log-logistic	<b>744.6</b>	751.7	<b>707.9</b>	<b>715.1</b>
Gompertz	747.0	754.1	728.2	735.4

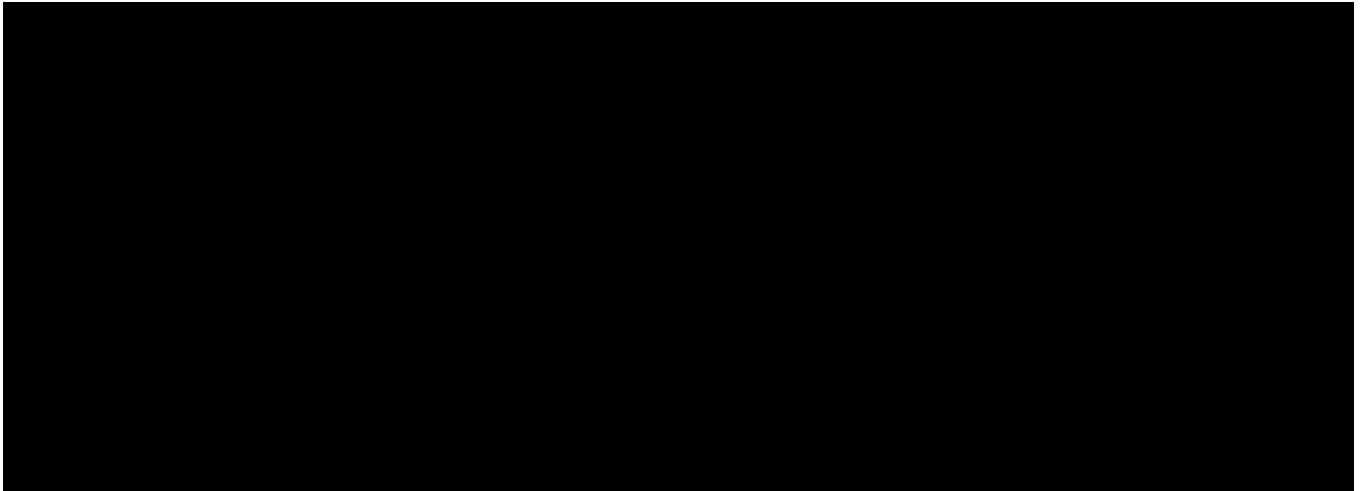
Tabell 11 Modellert overlevelse ved behandling med atezolizumab og docetaxel

	Docetaxel		Atezolizumab	
	5 years	15 years	5 years	15 years
Exponential	2 %	0 %	3 %	0 %
Weibull	1 %	0 %	3 %	0 %
Log-normal	5 %	0 %	9 %	2 %
Generalised gamma	2 %	0 %	6 %	0 %
Log-logistisk	5 %	1 %	9 %	2 %
Gompertz	1 %	0 %	3 %	0 %
5% kur log-logistisk	5 %	1 %	12 %	5 %
3% kur log-logistisk	5 %	1 %	11 %	4 %
1% kur log-logistisk	5 %	1 %	10 %	3 %

I docetaxelarmen ble det ikke forventet langtidsoverlevelse, og derfor ble 0% kur log-logistisk funksjonen valgt i Roche sin hovedanalyse. Funksjonen tar hensyn til den samme bakgrunnsdødeligheten som ble benyttet ved ekstrapolering i atezolizumabarmen. Ekstrapoleringen resulterte i at en andel på 5% var i live etter 5 år. Blant de standardiserte parametriske funksjonene hadde log-logistisk den beste matematiske passformen og resulterte i den samme andelen som fortsatt levde etter 5 år. Disse resultatene kan vurderes opp mot svenske og britiske registerdata. Svenske registerdata er basert på pasienter diagnostisert med stadium IV lungekreft, og viser en 5-års overlevelse på ca 1,6% (NLCR 2016). National Lung Cancer Audit (NLCA viser for NSCLC-pasienter med stadium IV en 5 års overlevelse på 3% (eller 5% med performanse status 0-1) (British Thoracic Society 2013). Disse dataene er kun demonstrative, og kan derfor ikke sammenlignes direkte med OAK studien. Registerene hadde en bredere pasientpopulasjon enn OAK, og OAK-studien omfatter også pasienter med sykdom i stadium IIIb.

#### Fremskrivning av PFS

Valg av parametriske funksjon ble basert på visuell evaluering og en vurdering av den matematiske passformen. Generalisert gamma funksjonen hadde den beste matematiske passformen til atezolizumab (AIC av 746), og det var en høy numerisk forskjell i AIC til den nest beste passende log-logistisk funksjonen (AIC av 775). Log-logistisk hadde den beste passformen til docetaxel (AIC av 693), men forskjellen i passformen til gamma funksjonen var ikke så høy (AIC av 702). Log-logistisk undervurderer PFS vesentlig for atezolizumab, mens gamma synes å passe begge armene godt visuelt. Roche valgte generalisert gamma for begge armene i modellen, se Figur 6.

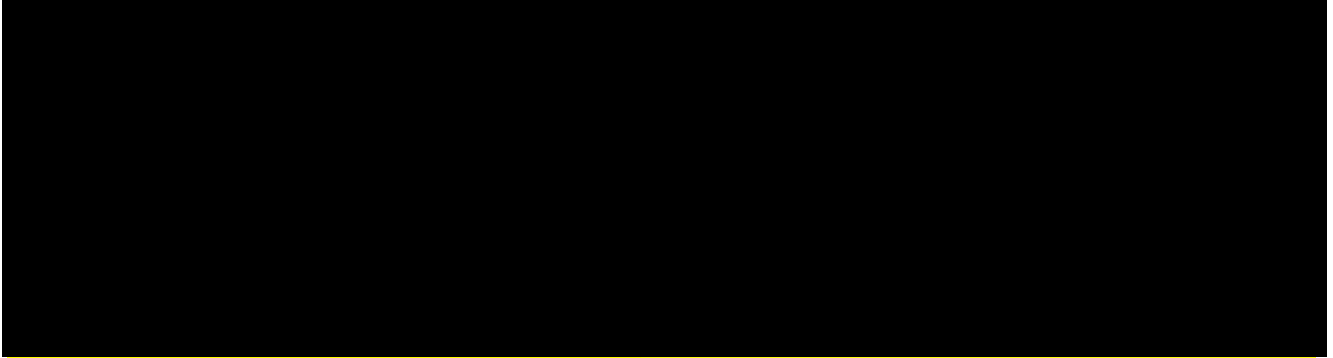


Figur 6 Parametrisk ekstrapolering av PFS ved individuelt tilpassede generalisert gamma funksjoner (Roche sin hovedanalyse) (venstre), eller ved log-logistisk funksjoner (høyre)

#### Fremskrivning av TTD

Behandlingstiden i modellen er basert på data for TTD fra OAK studien med dco januar 2017 for den PD-L1 negative delen av populasjonen (n = 531). I Roches hovedanalyse legges det til grunn bruk av KM data for TTD direkte + en parametrisert hale ved bruk av Weibull funksjon.

Goodness-of-fit testene antyder at Weibull funksjonen har den beste passformen til TTD dataene. Imidlertid, siden datasettet for TTD er relativt fullstendig og de parametriske kurvene har en relativt dårlig passform, ble KM-kurvene påført direkte i modellen inntil 10% av pasientene fortsatt var ved behandling [redacted] måneder for atezolizumab og [redacted] måneder for docetaxel), og deretter erstattet med en Weibull hale for den gjenværende behandlingsperioden. I henhold til Pocock-kriteriene bør terskelen som brukes for å implementere den parametriske halen av KM-data ikke være større enn 20% eller mindre enn 10% (25). Basert på en visuell inspeksjon av Figur 7 synes haler som bruker Weibull fordelingen rimelig når kurvene tydelig asymptoterer mot 0, hvilket indikerer at behandlingen til slutt vil ende. Den nest beste passende gamma funksjonen resulterer i lengre varighet av behandling med atezolizumab.



Figur 7 TTD ekstrapolering av KM data med individuelt tilpassede Weibull haler (Roche sin hovedanalyse) (venstre), eller ved gamma haler (høyre)

Når det gjelder fremskrivning av disse dataene er Legemiddelverket enig i Roches fremskrivning med KM data + en Weibull hale som er brukt i Roches hovedanalyse. SLV aksepterer Weibull funksjonen som basecase basert på den beste matematiske passformen og en rimelig konvergens av kurvene til null.

### Legemiddelverkets vurdering

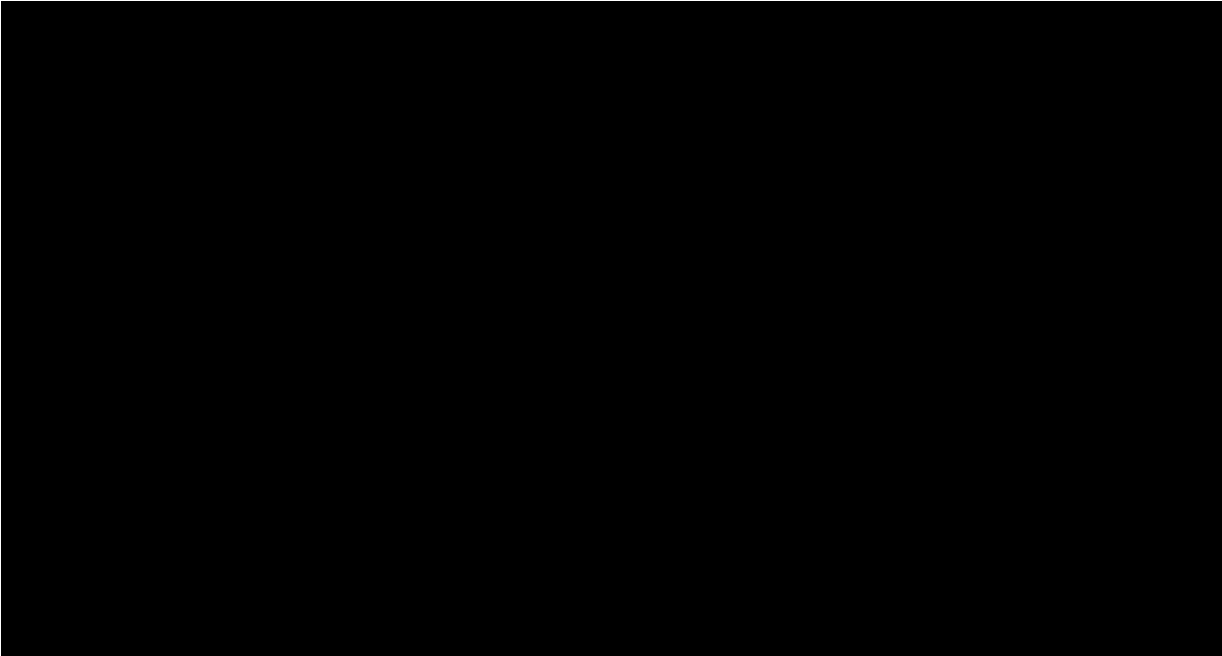
OS

Roche foreslo en kur log-logistisk funksjon for å ta hensyn til mulige langtidsoverlevende pasienter som kanskje ikke vil bli fanget opp ved standard ekstrapolering. At det kan være langtidsoverlevende NSCLC pasienter i atezolizumab armen i OAK populasjonen er en antagelse basert på nylig publiserte oppfølgingsdata fra CA209-003 studien, hvor NSCLC pasienter behandles med nivolumab (en annen type immunterapi) som har en lignende virkningsmekanisme. Legemiddelverket kan ikke godta kur log-logistisk funksjonen basert på følgende:

- Forutsetningene for kur funksjonen er basert på et svært lite antall pasienter fra en enarmet fase 1b studie av nivolumab (16 pasienter (både PD-L1 positive og PD-L1 negative pasienter) var i live etter 5 år, 12 pasienter hadde delvis respons, 2 hadde stabil sykdom og 2 hadde progressiv sykdom som beste respons på behandling (7)
- Siden CA209-003 er en ukontrollert er det vanskelig å vurdere om andre prognostiske faktorer har påvirket overlevelsen.
- Dosering av nivolumab er heller ikke i tråd med godkjent indikasjon for nivolumab i CAS209-003 ettersom pasientene får 1, 3 eller 10 mg/kg hver 3. uke (godkjent dosering er 3 mg/kg).
- Selv om nivolumabresultatene er lovende, klarte ikke studien å identifisere biomarkører som kunne identifisere hvilke pasienter som ville bli langtidsoverlevende.
- Populasjonen i CA209-003 er ikke sammenfallende med den aktuelle pasientpopulasjonen i denne vurderingen med tanke på PD-L1 status, ettersom studien også inkluderte pasienter med positiv PD-L1 status.

Legemiddelverket stiller også spørsmål ved de underliggende forutsetningene som gis for kurasjon i funksjonene. Spesielt synes det urimelig at pasientene ble delt inn i kurerte og ukurerte fraksjoner allerede ved tidspunktet null måneder. Som kommentert av Sposto (2002) (26) og poengtert i publikasjonen av Lambert et al (2007) (27), kan kurasjon oppstå når som helst ilt behandlingsperioden, men det er ikke sannsynlig at alle oppnår kurasjon fra start (null måneder). Avslutningsvis mener Legemiddelverket at det ikke er rimelig å anta at den "kurerte" gruppen av lokalt avanserte eller metastaserende NSCLC-pasienter, ikke vil oppleve økt dødelighet sammenlignet med den generelle befolkningen. For å oppsummere; selv om funksjoner som inkluderer kurasjon aksepteres og kan brukes ved andre krefttyper der en stor andel av pasienter opplever kurasjon, er det ikke tilstrekkelig med støttende evidenser for kurasjon i dette tilfellet.

Log-logistisk funksjon med 0% kurrate ble deretter sammenlignet med standard parametriske funksjoner som ikke inkluderer dødelighet fra den generelle befolkningen. Legemiddelverket mener at studiedataene i tilstrekkelig grad fanger dødelighet uansett årsak i studiepopulasjonen, og at å legge til aldersjustert dødelighet fra den generelle befolkningen vil tillegge ytterligere usikkerhet i estimeringen. Standard parametriske funksjoner ble derfor foretrukket. Log-logistisk ga den beste matematiske passformen i begge armene og resulterte i at 9% av pasientene fortsatt levde ved 5 år i atezolizumabarmen, sammenlignet med 5% i docetaxelarmen. Estimaten for docetaxel er i samsvar med de tidligere nevnte registerdataene på 1,6 - 3%. Selv om prospektive planlagte studier med strenge inkluderingskriterier ikke kan sammenlignes direkte med pasientregistre basert på observasjoner, vurderes det som rimelig at den modellerte overlevelsen ikke skiller seg betraktelig ut. På grunnlag av dette ble en standard log-logistisk funksjonen valgt i legemiddelverkets hovedanalyse for begge behandlingsarmer (se Figur 8).



**Figur 8** OS ekstrapolering med individuelt tilpassede log-logistisk funksjoner ( Legemiddelverkets hovedanalyse) Basert på KM data fra den PD-L1 negative, utvidede populasjonen ( n = 531 dco januar 2017) fra OAK.

#### PFS

Legemiddelverket er enig med valget av generalisert gamma funksjon for fremskrivning av PFS data. Den generaliserte gamma funksjonen har den beste matematiske passformen for atezolizumab og nest beste passformen for docetaxel, og funksjonen følger KM data best visuelt.

#### Konklusjon

For OS velger Legemiddelverket å bruke en standard parametrisk log-logistisk funksjon (uten kurrate) for begge armer.

For PFS ekstrapolering, velger Legemiddelverket å bruke generalisert gamma i begge behandlingsarmene som i Roches base case.

Når det gjelder fremskrivning av behandlingstid er Legemiddelverket enig i Roches fremskrivning med KM data + en Weibull hale som er brukt i Roches hovedanalyse. SLV aksepterer Weibull funksjonen som basecase basert på den beste matematiske passformen og en rimelig konvergens av kurvene til null.



### 3.4.2 Bivirkninger

#### Innsendt klinisk dokumentasjon

Roche har levert en tabell som viser bivirkninger for hele sikkerhetspopulasjonen i OAK.

Tabell 12 Behandlingsrelaterte bivirkninger (>10%) hos PD-L1 positive og –negative pasienter i OAK. Kilde Roche

Number of patients (%) with	OAK Primary Analysis (07 July 2016)	
	Tecentriq N = 609	Docetaxel N = 578
Fatigue	87 (14.3)	177 (30.6)
Nausea	53 (8.7)	112 (19.4)
Decreased appetite	52 (8.5)	116 (20.1)
Diarrhea	47 (7.7)	109 (18.9)
Asthenia	51 (8.4)	96 (16.6)
Vomiting	23 (3.8)	50 (8.7)
Anemia	24 (3.9)	114 (19.7)
Constipation	28 (4.6)	46 (8.0)
Myalgia	21 (3.4)	81 (14.0)
Stomatitis	13 (2.1)	59 (10.2)
Alopecia	3 (0.5)	198 (34.3)
Neutropenia	7 (1.1)	85 (14.7)
Neuropathy peripheral	6 (1.0)	58 (10.0)
Febrile neutropenia	0	61 (10.6)

EPAR (28) presenterer tilleggsopplysninger om at bivirkningene var jevnt fordelt mellom subpopulasjonene fordelt på PD-L1 uttrykk. De kliniske sikkerhetsdataene er samlet fra OAK og POPLAR studiene, og fra poolede analyser fra behandling av NSCLC pasienter i OAK, POPLAR og støttstudiene BIRCH, FIR og PCD4989g. Bivirkninger var gradert etter NCICT (National Cancer Institute Common Toxicity Criteria) kriterier for bivirkninger versjon 4.0.

Tabell 13 OAK sikkerhetspopulasjon (PD-L1 positive og negative pasienter) (N=1187) bivirkninger ved dco juli 2016 (21)

	<b>Docetaxel arm N=578</b>	<b>Atezolizumab arm N=609</b>
Total number of patients (%) with at least one AE	555 (96.0%)	573 (94.1%)
<b>Total number of patients (%) with: <sup>a</sup></b>		
Grade 3 or 4 AEs	310 (53.6%)	227 (37.3%)
Related Grade 3 or 4 AEs	247 (42.7%)	90 (14.8%)
Grade 5 AEs	14 (2.4%)	10 (1.6%)
Related Grade 5 AEs	1 (0.2%)	0
SAEs	181 (31.3%)	194 (31.9%)
Related SAEs <sup>b</sup>	102 (17.6%)	63 (10.3%)
AE leading to withdrawal from treatment	108 (18.7%)	46 (7.6%)
AEs leading to dose modification/interruption	210 (36.3%)	152 (25.0%)
AESIs Any Grade <sup>b</sup>	132 (22.8%)	184 (30.2%)
AESIs of Grade 3-4 <sup>b</sup>	14 (2.4%)	31 (5.1%)
AESIs of Grade 5 <sup>b</sup>	0	0

AE = bivirkning, SAE = alvorlig bivirkning, AESI = bivirkning av spesiell interesse

### Innsendt modell

Den innsendte modellen inkluderer kostnader til grad 3 og 4 bivirkninger basert på data fra OAK studien spesifikt for atezolizumab og docetaxel. Nyttetap knyttet til bivirkninger er knyttet til modellering av nytte i modellen, så lenge nyttevektene er knyttet til stadiene av behandling og på behandling.

Tabell 14 Modellert nyttefor tap for ulike bivirkninger (kilde: Roche)

<b>Adverse Events</b>	<b>Utility</b>	<b>Std. Err.</b>	<b>Source</b>
Neutropenia	-0.09	0.02	Nafees et al., 2008
Febrile Neutropenia	-0.09	0.02	
Fatigue	-0.07	0.02	
Nausea & vomiting	-0.05	0.02	
Diarrhoea	-0.05	0.02	
Hair loss	-0.04	0.01	
Rash	-0.03	0.01	
Anaemia	-0.07	0.02	Assumption
Leukopenia	-0.09	0.02	
Netropenic sepsis	-0.09	0.02	
Pneunomia	-0.01	0.00	Marti et al., 2013
White blood cell count decreased	-0.05	0.01	NICE Nintedinib appraisal TA347 2015

### Legemiddelverkets vurdering

Pemetreksed har en bedre bivirkningsprofil sammenlignet med docetaxel, særlig med tanke på neutropeni, og legemiddelverket har derfor tidligere valgt å endre bivirkningene for komparator slik at de reflekterer bivirkningsprofilen til pemetreksed.

I en randomisert studie som sammenlignet pemetreksedbehandling med docetaxel hos NSCLC pasienter, ble det funnet statistisk signifikante forskjeller mellom insidensen av grad 3 og 4 hematologiske bivirkningene neutropeni, febril nøytropeni og nøytropeni med infeksjon (29), se Tabell 15.

Tabell 15 Grad 3 og 4 hematologiske bivirkninger i artikkel publisert av Hanna et. al. (29)

	% of Pemetrexed Patients (n = 265)	% of Docetaxel Patients (n = 276)	P*
Neutropenia	5.3	40.2	< .001
Febrile Neutropenia	1.9	12.7	< .001
Neutropenia with infection	0.0	3.3	.004
Anemia	4.2	4.3	.99
Thrombocytopenia	1.9	0.4	.116

NOTE. Toxicities graded using the National Cancer Institute Common Toxicity Criteria version 2.  
\*Fisher's exact test.

Legemiddelverket godtar bivirkningene slik de er modellert (basert på grad 3 og 4 fra OAK) og endrer ikke til å inkludere også pemetreksed bivirkningsprofil. Dette er en konservativ tilnærming ettersom pemetreksed har en bedre bivirkningsprofil enn docetaxel. Bivirkningene er imidlertid ikke validert i denne metodevurdering ettersom de har liten betydning for resultatene i modellen. Disse estimatene kan derfor ikke uten videre benyttes i fremtidige metodevurderingen.

### 3.4.3 Helsenytt/helsetap

#### Innsendt dokumentasjon

De modellerte nyttevektene baserer seg på data samlet fra den PD-L1 negative, utvidede populasjonen (n= 531 dco januar 2017) i OAK. I studien ble det ifølge Roche samlet inn pasientrapporterte utfall ved det generiske spørreskjemaet EQ-5D-3L (oppgitt i UK tariff) samt de sykdomsspesifikke instrumentene QLQ-C30 med lungekreftmodulen LC13, for å evaluere helse relatert livskvalitet og helsetilstand.

Spørreskjemaene ble fylt ut på dag 1 av syklus 1, og deretter hver 3. uke, dvs ved hver behandlingssyklus +/- 3 dager. Ved seponering av behandling ble skjemaene fylt ut innen 30 dager etter forrige behandling. Etter progresjon ble kun EQ-5D-3L skjema benyttet, det ble besvart 6, 12 og 24 uker etter progresjon.

#### Innsendt modell

Det er flere valg i modellen ifh. til valg av nyttevekter. I Roches base case benyttes helse relaterte nyttevekter basert på data fra OAK, knyttet til tid til død («proximity to death») og knyttet til om pasientene er på/av behandling (atezolizumab eller docetaxel). (se tabell 15 og tabell 16)

Tabell 16 Nyttevekter i Roches base case. Basert på "proximity to death" tilnærming IC0/TC0 pasienter, dco januar 2017

Proximity to death	On treatment (Std.Err)	Off treatment (Std.Err)
≤ 5 weeks before death	0,50 (0,15)	0,43 (0,09)
> 5 & ≤ 15 weeks before death	0,67 (0,09)	0,48 (0,07)
> 15 & ≤ 30 weeks before death	0,68 (0,04)	0,58 (0,04)
> 30 weeks before death	0,80 (0,01)	0,72 (0,02)

Tabell 17 Nyttevekter knyttet til av/på behandling (kilde: Modell innsendt fra Roche)

«stadie» i modell	Nyttevekt
På behandling atezolizumab	0,7786
På behandling docetaxsel	0,7559
Av behandling	0,6274

Etter anmodning fra Legemiddelverket ble det også inkludert nyttevekter modellert knyttet til stadiene pre-progresjon og post-progresjon i modellen. Her ble flere alternativer gjort mulige, blant annet nyttevektene brukt i metodevurderingen av pembrolizumab for den samme behandlingslinjen med NSCLC som i denne vurderingen.

Tabell 18 Nyttevekter knyttet til stadiene PF og PD

stadie i modell	Nyttevekt
PF	0,770
PD	0,687

Roche argumenterer for bruk av nyttevekter basert på «proximity to death» basert på at det er stor forskjell mellom pasienter som nylig har progrediert og pasienter som er nærmere død. I tillegg argumenterer de for at det er vanskelig å definere progresjon under behandling med immunterapi.

Denne tilnærmingen (proximity to death) er i Roches base case kombinert med å skille mellom på/av behandling (atezolizumab eller docetaxsel).

Roche argumenterer for denne tilnærmingen (av/på behandling) med at pasienter på immunterapi oppstår reduksjonen i HRQoL gjerne ved behandlingsslutt fremfor ved sykdomsprogresjon.

### Legemiddelverkets vurdering

Modelleringen av livskvalitet knyttet til «proximity to death» har noen utfordringer. Tilnærmingen «proximity to death» medfører i praksis at det kun er livslengde som påvirker den modellerte livskvaliteten. Denne tilnærmingen innebærer også at populasjonen i de to armene i modellen ikke vil ha en lik helsetilstand ved modellens oppstart.

Roche har i tillegg kombinert modelleringen av HRQoL knyttet til «proximity to death» til om pasient er på/av behandling (atezolizumab eller docetaxsel). TTD er lenger enn PFS for atezolizumab, mens det

motsatte er tilfellet for docetaxsel. Denne forskjellen gjør det problematisk å modellere HRQoL knyttet til tid i TTD. At OAK var en åpen studie gjør også at pasientrapporterte utfallsmål kan være biased.

Under vises en sammenligning av resultatene med hensyn til QALYs i de to armene i modellen ved bruk av ulike modellering av HRQoL

*Tabell 19 Resultater i modellen for QALY ved bruk av ulike modellering av HRQoL. Resultatene er diskontert.*

Modellering av HRQoL	QALY atezolizumabarm	QALY docetaxselarm	Differanse mellom armene i modellen (QALY)
Proximity to death and on/off treatment*	1,21	0,88	0,34
On/off treatment	1,19	0,87	0,32
PFS/PD**	1,26	0,96	0,30

Disse resultatene viser at modellen ikke modellerer lavere HRQoL totalt sett for atezolizumabarmen når nyttevektene knyttet til PFS/PD\*\* benyttes enn i Roches base case\*, men at det genereres høyere nytte i docetaxselarmen. Gitt at tid i PFS er lengre enn behandlingstid for docetaxsel, virker det rimelig at den modellerte nytten i denne armen bør være høyere enn nytten som modelleres basert på behandlingstid. Denne modelleringen er også i tråd med hvordan helserelatert nytte er blitt modellert i tidligere metodevurderinger av NSCLC i den aktuelle behandlingslinjen.

Legemiddelverket endrer, basert på vurderingen over, modelleringen av HRQoL slik at den knyttet til stadiene PF og PD, og ikke tid til død/av-på behandling. Effekten av de to alternative modelleringene av HRQoL blir belyst gjennom scenarioanalyser.

## 4 ØKONOMISK ANALYSE

---

Roche sendte initialt inn en kost-nytte analyse (CUA) der populasjonen i analysen var pasienter med ikke-småcellet lungekreft (både PD-L1 positive og negative) som har progrediert etter behandling med kjemoterapi. Komparator i modellen var docetaksel. For den aktuelle pasientgruppen vil imidlertid behandlingstilbudet i denne behandlingslinjen være ulikt for de PD-L1 positive og de PD-L1 negative pasientene. Pasienter som har positiv PD-L1 status vil kunne få behandling med immunterapi (nivolumab ,pembrolizumab eller atezolizumab, rangeres pt. av LIS onkologianbud), mens docetaksel/pemetreksed vil være de mest aktuelle behandlingene for pasienter uten positiv PD-L1 status. Legemiddelverket ba på bakgrunn av dette om en oppdatert analyse der kun PD-L1 negative pasienter er inkludert i CUA. En slik analyse ble ettersendt, og det er denne modellen som presenteres og vurderes under. Legemiddelverket mottok denne siste modellen 19. februar 2018.

I den ettersendte modellen er det inkludert pasienter med lokalavansert eller metastatisk NSCLC (med negativ PD-L1 status) som tidligere har mottatt kjemoterapi. Komparator er docetaksel. Den helseøkonomiske analysen er en kost-nytte-analyse (CUA).

### 4.1 MODELL, METODE OG FORUTSETNINGER

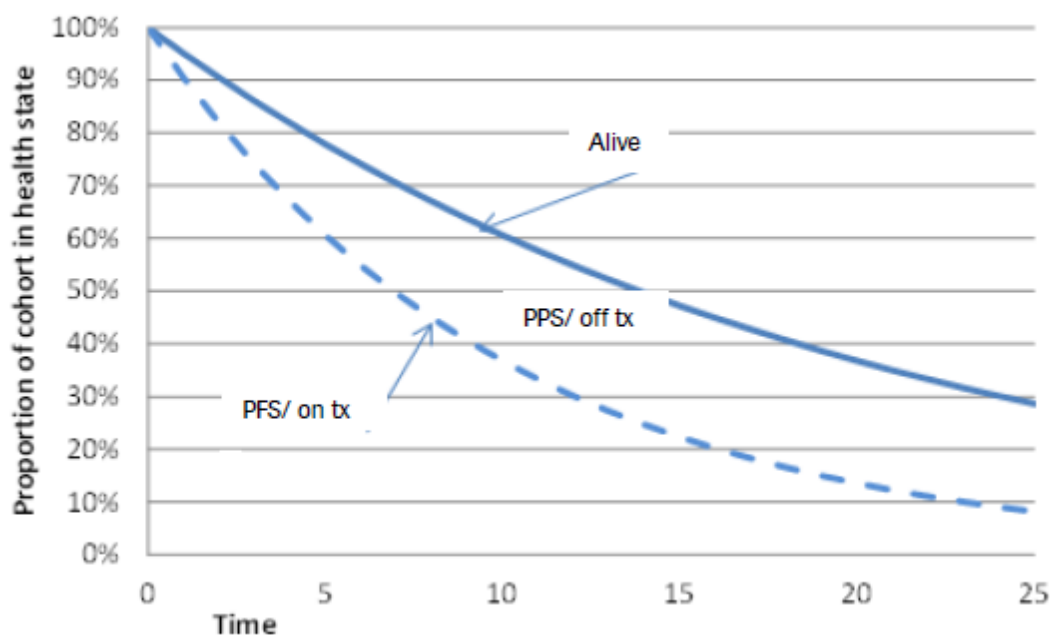
#### Modellbeskrivelse

Den innsendte modellen beskrives som en tre-stadie modell med stadiene:

- på behandling/ pre-progresjon
- . av behandling/ post-progresjon
- død

Modellen kjøres som en kohorte-simulasjon, der hele populasjonen starter i stadiet på behandling/pre-progresjon. Sykluslengden er 1 uke. Modellen er en såkalt «partitioned-survival model» der fordelingen av populasjonen i de tre stadiene over tid styres av data (med fremskrivning) fra kliniske studiedata (fra den PD-L1 negative, utvidede populasjonen (n = 531, dco januar 2017) fra OAK studien.

Totaloverlevelse og tid i pre-progresjon er basert på data fra hhv. det primære (OS) og et sekundært (PFS) utfallsmål fra OAK studien, mens behandlingsvarighet TTD er basert på data fra OAK. Behandlingstid var ikke et predefinert utfallsmål i OAK studien. Som angitt over beskrives to av stadiene i modellen som «på behandling/pre-progresjon» og som «av behandling/post-progresjon». Ifølge de innsendte dataene er imidlertid ikke TTD og PFS fra OAK studien overlappende verken for atezolizumab (tid i TTD er lengre enn tid i PFS) eller for docetaksel (tid i TTD er kortere enn tid i PFS). Kostnader og helsegevinter i modellen er derfor knyttet til *enten* stadiene på behandling/avbehandling *eller* pre-progresjon/post-progresjon, fremfor til de skisserte stadiene på behandling/pre-progresjon og av behandling/post-progresjon.



Figur 9 "Partitioned-survival model" struktur (Kilde: Roche)

### Legemiddelverkets vurdering

«Partitioned-survival»- modell er en modelltype som er ofte brukt til å modellere langtkommen kreftsykdom. Legemiddelverket har erfaring med at disse modellene tidligere stort sett har vært basert på stadiene PF (progresjonsfri), PD (progradiert sykdom) og død. I Roches innsendte dokumentasjonspakke beskrives den innsendte modellen som bestående av stadiene pre-progresjon/på behandling, post-progresjon/av behandling og død. Som vi har sett på tidligere i denne rapporten, er det ikke sammenfallende data for behandlingstid og tid i PFS verken for atezolizumab eller for docetaxel i effektdataene som brukes i modellen. Legemiddelverket vurderer derfor Roches beskrivelse av modellens stadier som upresis. I praksis er alle kostnader og helseeffekter i modellen knyttet til data for TTD i Roches innsendte base case (med unntak av stadietkostnaden til docetaxelarmen som er modellert knyttet til pre-progresjon og post-progresjon).

Etter anmodning fra Legemiddelverket er det imidlertid lagt til alternativ modellering av nyttevekter knyttet til stadiene pre-progresjon og post-progresjon (i stedet for av/på behandling). I et slik scenario vil helsenytte være modellert knyttet til stadiene pre-progresjon og post-progresjon. Kostnadene i atezolizumabarmen vil imidlertid fortsatt være knyttet til behandlingstid (dvs. «stadiene» av og på behandling).

Legemiddelverket godtar bruk av den innsendte modell i denne metodevurderingen, men ønsker å oppfordre til en mer presis beskrivelse av modellen i fremtidige innsendelser. I dialog med Roche har det kommet frem at det ikke var deres intensjon å legge til grunn at tid i pre-progresjon = tid på behandling, men dette kan lett misforstås når modellen gjennomgående presenteres som vist i Figur 9 i dokumentasjonspakken. Det vil i fremtidige innsendelser være ønskelig at modellen kan kjøres som en modell med stadiene PF, PD og død, og at både kostnader og helsenytte (for alle armer i modellen) kan modelleres knyttet til disse stadiene. Direkte legemiddelkostnader kan imidlertid knyttes til tid i TTD. Dersom en alternativ struktur (alternative stadier) velges som utgangspunkt for en AUC-modell bør dette komme klart frem i beskrivelsen og det bør redegjøres for hvorfor den valgte modellstrukturen er mer egnet.

#### **4.1.1 Analyseperspektiv**

Analysen er gjennomført med et helsetjenesteperspektiv med 15 års tidshorisont. Den årlige diskonteringsraten er 4 % både for kostnader og helsegevinster.

#### **Legemiddelverkets vurdering**

Både perspektiv og diskonteringsrate er i tråd med Legemiddelverkets retningslinjer for helseøkonomiske analyser. Tidshorisonten (15 år) er i tråd med tidligere relevante metodevurderinger innen terapiområdet.

Legemiddelverket godtar perspektiv, diskonteringsraten og tidshorisonten som er brukt i innsendte analyse.

#### **4.1.2 Kostnader (input data)**

##### **Direkte kostnader**

##### **Innsendt dokumentasjon**

##### *Direkte legemiddelkostnader*

Det er inkludert direkte legemiddelkostnader for atezolizumab basert på en fast dosering på 1200 mg per 3. uke. Kostnadene er halvsykluskorrigert (det vil si, kostnaden er beregnet på andelen pasienter som er i aktuelt stadium midt i syklusen, fremfor ved stadiestart). Legemiddelverket mener det hadde vært mer riktig å basere legemiddelkostnadene på størrelsen på populasjonen i starten av hver syklus siden atezolizumab gis hver 3 uke, noe som vil tilsvare første dag i hver 3. syklus.

Roche har brukt en tilbudt LIS AUP eks mva i sin innsendte hovedanalyse. Legemiddelverket har oppdatert til tilbudt anbudspris for 2018 (LIS onkologianbud 2018). Det vil også presenteres resultater basert på maksimal AUP i denne rapporten.

Legemiddelkostnadene til docetaxel er beregnet i tråd med anbefalt dosering i SPC. Legemiddelverket har oppdatert denne prisen til LIS-pris, og har også endret legemiddelkostnaden i komparatorarmen slik at denne representerer at både docetaxel og pemetreksed vil brukes avhengig av histologi (ikke-plateepitelkarsinom ca. 26 % dosetaxel og plateepitelkarsinom 74 %/pemetreksed).



Behandlingsvarigheten er basert på TTD data fra OAK studien (for den sekundære populasjonen) som fremskrives, se 3.4.1.

#### *Administrasjonskostnader*

Det er inkludert administrasjonskostnader knyttet til infusjon av atezolizumab og docetaxel (pemetreksed). Kostnadene til utstyr og forberedelser er satt likt for begge armene i modellen, men på grunn av kortere infusjonstid for atezolizumab enn for docetaxel, blir den totale kostnaden litt lavere for atezolizumab enn for docetaxel, hhv. 1024 NOK og 1200 NOK.

For rundt tre-fjerdedeler av pasientene vil imidlertid dagens behandling være pemetreksed som har kortere infusjonstid enn atezolizumab. Legemiddelverket vurderer det derfor som et bedre estimat å anta like administrasjonskostnader for begge armene i modellene per infusjon. Legemiddelverket setter denne kostnaden til 1200 NOK i tråd med Legemiddelverkets kostnadsenhetsdatabase.

#### *Testkostnader PD-L1 testing*

Det er lagt inn en engangskostnad på 25 310 NOK for PD-L1 testing i komparatorarmen i modellen, og antatt at behovet for PD-L1 testing for den aktuelle pasientgruppen bortfaller dersom pasienter uten positiv PD-L1 status skal tilbys immunterapi. Roche har hentet dette kostnadsestimatet fra en budsjettberegning gjort for helseforetaket Helse-Nord, og majoriteten av dette kostnadeestimatet er knyttet til opprettelse av nye helsepersonellstillinger (30). Det er ikke sannsynliggjort at innføring av metoden vil føre til opprettelse av nye stillinger til dette formålet. Legemiddelverket vurderer at det ikke er gjort en tilstrekkelig validering av dette kostnadsestimatet som er gjort for helseforetaket Helse-Nord opp mot hva som vil være et realistisk anslag for de fire RHFene totalt sett.

Videre er det med dagens anbudsituasjon ikke gitt at PD-L1 testing vil utgå ved andre linjes behandling etter kjemoterapi, dersom immunterapi tas i bruk også hos de PD-L1 negative pasientene. Det vil bero på hvilken immunterapi som er foretrukket alternativ i anbudet for den PD-L1 positive populasjonen. PD-1 hemmeren pembrolizumab har ikke indikasjon for PD-L1 negative pasienter, og for at dette legemiddelet skal kunne delta i anbudet for denne pasientgruppen, er det nødvendig at PD-L1 testing utføres. Kostnader knyttet til PD-L1 testing må derfor legges til i både komparator og atezolizumab armen, ev. fjernes fra begge.

Legemiddelverket har basert på dette valgt å utelate kostnader knyttet til PD-L1 testing i sin hovedanalyse, men vil gjøre scenariosanalyser der kostnadsestimatet til Roche legges til grunn. Størrelsen til kostnadsestimatet for PD-L1 testing lagt til grunn av Roche er ikke validert av Legemiddelverket og det kan derfor ikke legges til grunn i framtidige vurderinger.

#### *Kostnader knyttet til helsestadiene*

Roche beskriver i sin søknad at det er inkludert kostnader knyttet til «weekly supportive care» knyttet til stadiene pre-progresjon og post-progresjon. Disse er angitt til 496 NOK/uken og 1172 NOK/uken for hhv. stadiene pre-progresjon/PFS og post-progresjon/PD, basert på kostnadsestimatene benyttet til

hurtigmetode vurdering av Tagrisso for NSCLC (31). I metodevurderingen av Tagrisso er kostnadene knyttet til stadiene PF og PD. I denne saken er kostnadene i docetaxelarmen modell knyttet til pre-progresjon og post-progresjon, mens disse kostnadene er modellert til på-behandling og av-behandling for atezolizumab. Roche har begrunnet dette valget kort basert på *sykdommens underliggende dynamikk*. Legemiddelverket er usikker på denne differensieringen av modellering av kostnadene til støttende behandling mellom armene i modellen kan underbygges av sykdommens underliggende dynamikk, men siden disse kostnadene har liten innvirkning i modellen har ikke Legemiddelverket utredet dette nærmere. KM kurvene for TTD og PFS ligger såpass tett for atezolizumab, at det kan være grunn til å tro at kostnadsestimatet basert på TTD ikke vil avvike så mye fra et kostnadsestimat basert på pre- og post-progresjon.

#### *Kostnader knyttet til bivirkninger*

Det er inkludert kostnader til bivirkninger basert på forekomsten av grad 3 og grad 4 bivirkninger i OAK studien. Kostnaden som legges til grunn er 97 NOK/uken for atezolizumab og 637 NOK/uken for docetaxel. I de fleste modeller legemiddelverket har motatt innen dette terapiområdet, er kostnadene til bivirkninger modellert som en engangskostnad inkludert i modellens første sysklus. Disse kostnadene har imidlertid totalt sett liten betydning for resultatene i denne analysen, og disse estimatene er derfor ikke vurdert inngående av legemiddelverket. Trolig burde de vært justert med tanke på at en andel i komparatorarmen behandles med pemetreksed (som har en litt bedre bivirkningsprofil enn docetaxel). De estimerte kostnadene er ikke validert til bruk i fremtidige metodevurderinger.

#### **Legemiddelverkets vurdering**

Legemiddelverket godtar bruk av de innsendte kostnadestimaterne med de endringer/kommentarer som er angitt over. Flere av kostnadestimaterne har liten betydning for utfallet av analysen, og er derfor ikke vurdert inngående. Disse er derfor ikke validert for fremtidig bruk, dette gjelder bl.a. kostnadsestimatet for PD-L1 testing lagt til grunn i Roches base case.

#### **Indirekte kostnader**

Det er ikke inkludert indirekte kostnader.

## **4.2 RESULTATER**

### **4.2.1 Firmaets hovedanalyse**

Roche har sendt inn en base case basert på en tilbudt AUP som er lavere enn maksimal AUP. Legemiddelverket presenterer imidlertid analysen basert på maksimal AUP.

Tabell 20 : Kostnad per vunne kvalitetsjusterte leveår (QALY) og vunne leveår. Basert på maksimal AUP pris for atezolizumab (eks. mva)

	Atezolizumab	docetaxsel	Differanse
Totale kostnader	655 421	180 357	475 065
Totale QALYs	1,43	0,87	0,55
Totale leveår	2,05	1,34	0,71
Merkostnad per vunnet QALY			<b>858 674</b>
Merkostnad per vunnet leveår			664 769

Base case analysen til Roche basert på LIS AUP eks mva gir en merkostnaden per vunnet QALY rett i overkant av ████████ NOK mens merkostnaden per vunnet leveår blir om lag ████████ NOK.

#### 4.2.2 Legemiddelverkets analyse

Basert på Legemiddelverkets kritiske vurderinger i kapitlene over har Legemiddelverket gjort en egen hovedanalyse. Forutsetningene er som i Roches analyse bortsett fra følgende:

- Fremskrivningen av OS er endret fra kur log logistisk funksjon med 5 %\* kurasjonsrate til standard log logistisk funksjon for begge armene i modellen (\*5 % kurasjonsrate ble brukt for atezolizumab, 0 % kurasjonsrate ble brukt for docetaxsel/pemetreksed)
- Modelleringen av nyttevekter (HRQoL) er endret fra «proximity to death og av/på behandling» til nyttevekter knyttet til stadiene PF og PD.
- Legemiddelpriser for både atezolizumab og komparatorer er oppdatert til gjeldende LIS-priser.
- Prisen i komparatorarm er også endret slik at den gjenspeiler at både docetaxsel og pemetreksed er aktuelle legemidler (hhv. ca. 26% og 74 % av pasientene)
- Kostnader til PD-L1 testing (kun inkludert i komparatorarm i Roches base case) er ikke inkludert i analysen.
- Administrasjonskostnadene knyttet til infusjonene er satt likt for atezolizumab og komparatorarm. Disse var i utgangspunktet satt noe lavere for atezolizumab enn for komparatorarm.

Resultatene fra legemiddelverkets hovedanalyse vises i Tabell 21 og i Tabell 22:

Tabell 21: Kostnad per vunne kvalitetsjusterte leveår (QALY) og vunne leveår. Basert på gjeldende LIS AUP eks mva

	Atezolizumab	Docetaxsel/ pemetreksed	Differanse
Totale kostnader	████████	████████	████████
Totale QALYs	1,26	0,96	0,30
Totale leveår	1,76	1,34	0,42
Merkostnad per vunnet QALY			████████
Merkostnad per vunnet leveår			████████

Tabell 22 Kostnad per vunne kvalitetsjusterte leveår (QALY) og vunne leveår. Basert på maksimal AUP eks.mva for atezolizumab

	Atezolizumab	Docetaxsel/ pemetreksed	Differanse
Totale kostnader	640 815	133 358	507 457
Totale QALYs	1,26	0,96	0,30
Totale leveår	1,76	1,34	0,42
Merkostnad per vunnet QALY			<b>1 696 185</b>
Merkostnad per vunnet leveår			1 206 108

Presentasjon av effekten av de ulike endringene gjort av Legemiddelverket:

Tabell 23 Endringer i SLVs hovedanalysen sammenlignet med Roches innsendte base case

	Endret variabel	Endring	ICER (NOK)	Endring ICER (NOK)
	Roche base case basert på <u>maksimal AUP</u>		858 674	
1)	Parametrisering OS	Fra cure log logistisk funksjon med 5 % kur rate til log logistisk funksjon	1 351 050	Økning på om lag 500 000
2)	Modellering av HRQoL	Endret fra proximity to death/on/of treatment til knyttet til stadiene PF og PD	1 533 091	Økning på om lag 180 000
3)	Kostnader til PD-L1 testing	Fjernet kostnaden til PD-L1 testing som kun var inkludert for komparatorarm	1 613 724	Økning på om lag 80 000
4)	Administrasjonskostnader per infusjon	Disse en endret slik at de er like store i begge armene i modellen	1 619 173	Marginal økning
5)	Legemiddelkostnader	Oppdatert til LIS AUP for atezolizumab, docetaxel (og inkludert bruk av pemetreksed hos 74 % i komparatorarm)	██████	Reduksjon på rundt ██████
	<b>Legemiddelverkets base case</b>		██████	

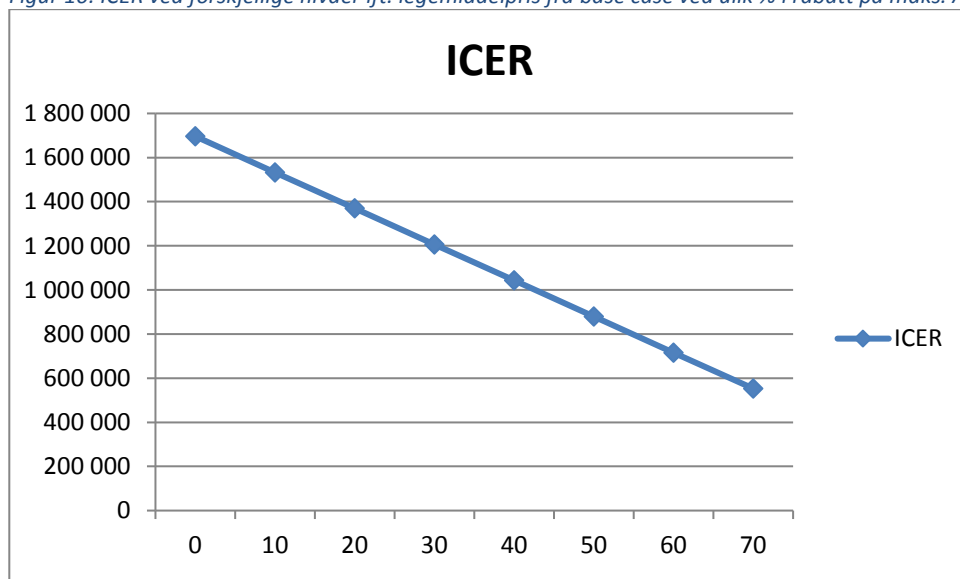
### 4.2.3 Sensitivitets- og scenarionalyser

Legemiddelverket har gjennomført ulike sensitivitets- og scenarionalyser. Disse presenteres i Tabell 34 (i Appendiks 3 Sensitivitets og scenarionalyser)

Enveis sensitivitetsanalyser indikerer at følgende parametere betyr mest for modellresultatene:

- Fremskrivningen av OS
- Fremskrivningen av behandlingstid
- Legemiddelkostnaden for atezolizumab
- Livskvalitetsvektene

Figur 10: ICER ved forskjellige nivåer ift. legemiddelpris fra base case ved ulike % i rabatt på maks. AUP for atezolizumab



### 4.3 LEGEMIDDELVERKETS KONKLUSJON AV KOSTNADSEFFEKTIVITETSKRITERIET

Legemiddelverket har vurdert om kostnadene ved bruk av atezolizumab står i et rimelig forhold til den nytten behandlingen gir.

I hovedanalysen er merkostnad for atezolizumab sammenlignet med docetaxel (pemetreksed):

■ NOK per vunnet kvalitetsjusterte leveår (QALY) med dagens legemiddelpriser (LIS AUP). '

■ NOK per vunnet leveår med dagens legemiddelpriser (LIS AUP)

1,7 millioner NOK per vunnet kvalitetsjusterte leveår (QALY) med maksimal AUP

1,2 millioner NOK per vunnet leveår med maksimal AUP

Merkostnaden per vunnet kvalitetsjusterte leveår ligger sannsynligvis høyere enn det som kan anses som kostnadseffektiv behandling, gitt alvorlighetsgraden for aktuell pasientgruppe og usikkerheten i analysene.

## 5 BUDSJETTKONSEKVENSER

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

En ser derfor på to scenarier:

- A) Metoden blir anbefalt for bruk av de regionale helseforetakene – for indikasjonen denne rapporten dreier seg om
- B) Metoden blir ikke anbefalt for bruk.

Budsjettvirkningen blir differansen mellom budsjettvirkningene i de to scenariene

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

Roche har estimert at om lag 350 pasienter i den aktuelle pasientpopulasjonen vil være aktuelle for behandling med atezolizumab årlig.

Legemiddelverket har valgt å gjøre egne beregning av antallet i den aktuelle pasientgruppen, som er i tråd med tidligere metodevurderinger innen terapiområdet. Dette vises i Tabell 24. Dette gir et anslag på om lag 370 pasienter i år 5 som er litt høyere enn Roches anslag som var på om lag 350 .

Tabell 24 Estimert antall pasienter med PD-L1 negativ lokalavanset eller metastatisk NSCLC som er aktuelle for behandling med immunterapi

Andel	År	1	2	3	4	5
	Lungekreft	3060	3121	3184	3247	3378
85%	Ikke-småcellet lungekreft	2601	2653	2706	2760	2872
70%	Ikke-operable	1821	1857	1894	1932	2010
90%	Egnet for legemiddelbehand.	1639	1671	1705	1739	1809
	NSCLC 1. linje	1639	1671	1705	1739	1809
60%	NSCLC 2.linje	983	1003	1023	1043	1086
34%	Ikke PD-L1 positive	334	341	348	355	369
	<b>Aktuelle for behandling med immunterapi</b>	334	341	348	355	369

Antall pasienter som er forventet å bli behandlet med Tecentriq (atezolizumab) i de første fem årene er presentert i Tabell 25 Dersom Tecentriq (atezolizumab) ikke innføres er antall pasienter som anslått i tabell 26.



Tabell 25: Antall pasienter som er forventet å bli behandlet med atezolizumab over den neste femårs-perioden – dersom legemidlet anbefales brukt.

	År 1	År 2	År 3	År 4	År 5
Tecentriq (atezolizumab)	334	341	348	355	369
Docetaxsel/pemetreksed	0	0	0	0	0




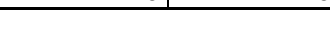

Tabell 26: Antall pasienter som er forventet å bli behandlet med atezolizumab den neste femårs-perioden – dersom legemidlet IKKE anbefales brukt.

	År 1	År 2	År 3	År 4	År 5
Tecentriq (atezolizumab)	0	0	0	0	0
Docetaxsel/pemetreksed	334	341	348	355	369

## 5.2 ESTIMAT AV KOSTNADSUTVIKLINGEN

I Tabell 27 presenteres estimert budsjett (basert på LIS AUP) for den aktuelle pasientpopulasjonen dersom atezolizumab innføres. I Tabell 28 presenteres tilsvarende budsjett basert på maksimal AUP. Alle tall er avrundet til nærmeste million.

Tabell 27 Budsjett dersom atezolizumab tas i bruk hos den aktuelle pasientpopulasjonen (NOK, basert på LIS AUP inkl. mva)

	År 1	År 2	År 3	År 4	År 5
Legemiddelkostnader atezolizumab					
Legemiddelkostnader docetaxsel/pemetreksed	0	0	0	0	0

Tabell 28 Budsjett dersom atezolizumab tas i bruk hos den aktuelle pasientpopulasjonen (NOK, basert på maksimal AUP inkl. mva)

	År 1	År 2	År 3	År 4	År 5
Legemiddelkostnad atezolizumab	212 000 000	216 000 000	221 000 000	225 000 000	234 000 000
Legemiddelkostnader docetaxsel/pemetreksed	0	0	0	0	0

Under presenteres estimert budsjett dersom atezolizumab ikke innføres. Kostnadene er basert på LIS AUP (avrundet til nærmeste million).

Tabell 29 Budsjett dersom atezolizumab ikke tas i bruk hos den aktuelle pasientpopulasjonen (NOK, basert på LIS inkl. mva)

	År 1	År 2	År 3	År 4	År 5
legemiddelkostnader atezolizumab	0	0	0	0	0
Legemiddelkostnader docetaksel/pemetreksed	1 000 000	1 000 000	1 000 000	1 000 000	1 000 000

### 5.3 BUDSJETTVERKNING

De estimerte budsjettvirkninger ved innføring av metoden er presentert i tabell 30 (LIS-AUP) og i Tabell 31 (maksimal AUP for atezolizumab). For komparator legges LIS AUP til grunn i begge estimatene, ettersom det er denne prisen som er gjeldende.

Tabell 30: Forventet budsjettvirkning av produkt ved aktuell indikasjon (basert på LIS priser inkl. mva).

	2014	2015	2016	2017	2018
Tecentriq (atezolizumab) anbefalt tatt i bruk					
Tecentriq (atezolizumab) ikke anbefalt tatt i bruk					
Budsjettvirkning av anbefaling					

Tabell 31 Forventet budsjettvirkning av produkt ved aktuell indikasjon (basert på maksimal AUP inkl.mva for atezolizumab). Det er brukt LIS pris for komparator (å bruke maksimal AUP vil gi misvisende resultater ettersom det er LIS prisene som gjelder)

	2014	2015	2016	2017	2018
Tecentriq (atezolizumab) anbefalt tatt i bruk	212 000 000	216 000 000	221 000 000	225 000 000	234 000 000
Tecentriq (atezolizumab) ikke anbefalt tatt i bruk	1 000 000	1 000 000	1 000 000	1 000 000	1 000 000
Budsjettvirkning av anbefaling	211 000 000	215 000 000	220 000 000	224 000 000	233 000 000

- Konklusjon budsjettkonsekvenser

Basert på data og antagelser over har det blitt estimert at å behandle aktuelle pasienter innen den aktuelle pasientpopulasjonen med Tecentriq (atezolizumab) vil ha en total årlig budsjettkonsekvens på om lag NOK inkl mva i det femte budsjettåret basert på LIS AUP. Basert på maksimal AUP blir budsjettkonsekvensen om lag 233 millioner. Budsjettberegningene er usikre og forenklete.

## 6 OPPSUMMERING OG KONKLUSJON

---

Legemiddelverket vurderer at ikke-småcellet lungekreft som har progrediert etter behandling med kjemoterapi er en alvorlig sykdom. I Norge er gjennomsnittsalder ved diagnosetidspunktet om lag 70 år, og klinikere Legemiddelverket har vært i kontakt med anslår at gjennomsnittlig alder for den aktuelle pasientgruppen er om lag 65 år, eller noe høyere. Basert på en gjennomsnittlig alder på 65 år, vil det estimerte prognosetapet for denne pasientgruppen være cirka 14,4 QALY.

Legemiddelverket vurderer effektdata fra OAK som relevant for å dokumentere relativ klinisk effekt for atezolizumab sammenlignet med docetaxel for den aktuelle pasientpopulasjonen, og godtar som i tidligere metodevurderinger av samme behandlingslinjen at docetaxel brukes som proxy for pemetreksed. Legemiddelverket vurderer det imidlertid riktig å bruke effektdata for den delen av studiepopulasjonen som har negativ PD-L1 status i tråd med populasjonen som er relevant for denne metodevurderingen. Legemiddelverket legger til grunn effektdata for den PD-L1 negative populasjonen (n=531) fra den siste dco (januar 2017) fra OAK . Dette datasettet inkluderer flere pasienter og har lengre oppfølgningstid enn i det tidligere datasettet med dco (juli 2016).

Roche har sendt inn en partitioned survival modell der behandling med atezolizumab sammenlignes med docetaxel. Det stilles spørsmål ved hvorfor det i Roches innsendte base case var lagt til grunn en modellstruktur som i stor grad var basert på et ikke definert endepunkt for behandlingstid (TTD), når det forelå et predefinert utfallsmål (PFS) fra OAK studien som det ville vært mulig å basere modellstrukturen på. Roche har imidlertid imøtegått Legemiddelverkets anmodning om å oppdatere modellen slik at det er mulig å modellere helsenytte knyttet til stadiene PF og PD og ikke kun knyttet til behandlingsvarighet og/eller tid til død.

Legemiddelverkets hovedanalyse er basert på Roches innsendte modell, men Legemiddelverket har vurdert det nødvendig å endre noen av forutsetningene i modellen. De mest sentrale endringene er knyttet til fremskrivningen av totaloverlevelse (OS) og hvordan helsenytte er modellert. Sensitivitetsanalyser av modelleringen av OS viser at resultatene i modellen er følsomme for endringer i fremskrivning av OS. Det er imidlertid kun modellering med bruk av en kur-log logistisk funksjon (som eksplisitt modellerer at en gitt prosent av pasientene i atezolizumabarmen blir langtidsoverlevende) som gir resultater med en lavere ICER enn i Legemiddelverkets hovedanalyse. Andre fullparametriserte funksjoner gir en høyere ICER enn i Legemiddelverkets hovedanalyse.

Det er også undersøkt effekten av å variere hvordan nyttevektene modelleres. Ingen av alternativene gir resultater der ICER er innenfor det området som normalt anses som kostnadseffektivt, heller ikke alternativet Roche har brukt i sin base case analyse.

Roches inkluderte også en relativt høy kostnad til PD-L1 testing utelukkende i komparatorarmen i sin base case analyse, der det ble antatt en kostnad på om lag 25.000 NOK per test per pasient. Dette kostnadsestimatet er ikke validert av Legemiddelverket, og Legemiddelverket vurderer det også som usikkert om behovet for testing i denne linjen vil bortfalle helt dersom atezolizumab innføres til de PD-L1 negative pasientene. Det ble imidlertid vurdert som relevant å undersøke effekten av å modellere

kostnader til PD-L1 testing som i Roches base case. I et slik scenario reduseres ICER noe, men resultatet er fortsatt et godt stykke unna det som normalt anses som kostnadseffektivt.

Totalt sett er Legemiddelverkets vurdering at merkostnaden per vunnet kvalitetsjusterte leveår sannsynligvis er høyere enn det som kan anses som kostnadseffektiv behandling, gitt alvorlighetsgraden for aktuell pasientgruppe og usikkerheten i analysene.

- Momenter som kan bidra til at kostnadseffektiviteten er bedre enn beregnet:
  - Lavere legemiddelpris på atezolizumab
  - Bedre langtidsoverlevelse ved behandling med atezolizumab enn modellert i SLV sin hovedanalyse
  - Dersom kostnadene til PD-L1 testing er meget høye og bortfaller ved innføring av atezolizumab til den aktuelle pasientpopulasjonen
  
- Momenter som kan bidra til at kostnadseffektiviteten er dårligere enn beregnet
  - Dårligere langtidsoverlevelse ved behandling med atezolizumab enn modellert i SLV sin hovedanalyse
  - Høyere legemiddelpris på atezolizumab

Statens legemiddelverk, 27-03-2018

Kristin Svanqvist (e.f.)  
enhetsleder

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

## REFERANSER

---

1. Rittmeyer A. et al. Atezolizumab versus docetaxel in patients with previously treated non-small-cell lung cancer (OAK): a phase 3, open-label, multicentre randomised controlled trial. *Lancet*. 2017;389:255-65.
2. Helsedirektoratet. Nasjonalt handlingsprogram med retningslinjer for diagnostikk, behandling og oppfølging av lungekreft, mesoteliom og thymom. 2017(IS-2654).
3. Krefregisteret. Årsrapport lungekreft for 2015 2016.
4. Tumor, Node, Metastasis (TNM) staging system for lung cancer [Internet]. 2017. Available from: <https://www.uptodate.com/contents/tumor-node-metastasis-tnm-staging-system-for-lung-cancer>.
5. Krefregisteret. Årsrapport lungekreft for 2016. 2017.
6. EMA. Preparatomtale for Tecentriq. 2017.
7. Five-Year Survival Quadrupled in Responders to Immunotherapy for Non-Small Cell Lung Cancer: The ASCO Post; 2017 [Available from: <http://www.ascopost.com/issues/may-10-2017/five-year-survival-quadrupled-in-responders-to-immunotherapy-for-non-small-cell-lung-cancer/>].
8. EMA. Preparatomtale for Alimta. 2017.
9. EMA. Preparatomtale for Docetaxel. 2017.
10. NIH U.S. National Library of Medicine. A Randomized Phase 2 Study of Atezolizumab (an Engineered Anti-PDL1 Antibody) Compared With Docetaxel in Participants With Locally Advanced or Metastatic Non-Small Cell Lung Cancer Who Have Failed Platinum Therapy - "POPLAR" 2017 [Available from: <https://www.clinicaltrials.gov/ct2/show/record/NCT01903993?term=NCT01903993&cond=Non+Small+Cell+Lung+Cancer&rank=1>].
11. Fehrenbacher L. et al. Atezolizumab versus docetaxel for patients with previously treated non-small-cell lung cancer (POPLAR): a multicentre, open-label, phase 2 randomised controlled trial. *Lancet*. 2016;387:1837-46.
12. Lewanski C. et al. MA 10.03 - 3-Year Survival and Duration of Response in Randomized Phase II Study of Atezolizumab vs Docetaxel in 2L/3L NSCLC (POPLAR). 2017.
13. NIH U.S. National Library of Medicine. A Study of Atezolizumab Compared With Docetaxel in Participants With Locally Advanced or Metastatic Non-Small Cell Lung Cancer Who Have Failed Platinum-Containing Therapy (OAK). 2017.
14. Nakamura S et al. Intratumoral heterogeneity of programmed cell death ligand-1 expression is common in lung cancer. *PLoS ONE*. 2017;12(10):1-13.
15. Norsk lunge cancer gruppe. Immunhistokjemisk testing av PD-L1 ved NSCLC. 2017.
16. Rimm D. L. A Prospective, Multi-institutional, Pathologist-Based Assessment of 4 Immunohistochemistry Assays for PD-L1 Expression in Non-Small Cell Lung Cancer. *JAMA Oncology*. 2017;3(8):1051-8.

17. Hirsch F. R et al. PD-L1 Immunohistochemistry Assays for Lung Cancer: Results from Phase 1 of the Blueprint PD-L1 IHC Assay Comparison Project. *J Thorac Oncol.* 2017;12(2):208-22.
18. Zhang M. et al. PD-L1 protein expression in non-small cell lung cancer based on different immunohistochemical antibodies. *J Thorac Dis.* 2017;9(5):E470-E3.
19. Novello. S et al. Metastatic non-small-cell lung cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up†. *Annals of Oncology.* 2016;27(supplement 5):v1-v27.
20. Krefregisteret. *Cancer in Norway 2015* 2015.
21. legemiddelverk S. Hurtig metodevurdering Pembrolizumab (Keytruda) for lokalavansert eller metastatisk PD-L1 positiv ikke-småcellet lungekreft - andrelinjebehandling. 2016.
22. Latimer N.R. NICE DSU Technical Support Document 16: Adjusting survival time estimates in the presence of treatment switching. 2014.
23. Lambert PC. Modeling of the cure fraction in survival studies. . *The Stata Journal.* 2007;7(3), 351-375.
24. Brahmer J. et al. Five-year Survival Rate For Nivolumab-treated Advanced Lung Cancer Patients Much Higher Than Historical Rate. *AACR2017.*
25. Pocock SJ, Clayton TC, Altman DG. Survival plots of time-to-event outcomes in clinical trials: good practice and pitfalls. *Lancet.* 2002;359(9318):1686-9.
26. Sposto R. Cure model analysis in cancer: an application to data from the Children's Cancer Group. *Stat Med.* 2002;21(2):293-312.
27. Lambert P. C. et al. Modeling of the cure fraction in survival studies. *The Stata Journal.* 2007;7(3):351-75.
28. EMA. Assessment report 505694. 2017.
29. Hanna N. et al. Randomized Phase III Trial of Pemetrexed Versus Docetaxel in Patients With Non-Small-Cell Lung Cancer Previously Treated With Chemotherapy. *Journal of Clinical Oncology.* 2004;22(9):1589-97.
30. Norum J, Antonsen MA, Tollåli T, Al-Shibli K, Andersen G, Svanqvist KH, et al. Pembrolizumab as second-line therapy in non-small cell lung cancer in northern Norway: budget impact and expected gain—a model-based analysis. *ESMO open.* 2017;2(3):e000222.
31. legemiddelverk S. Hurtig metodevurdering Tagrisso (Osimertinib) til andrelinjebehandling av voksne pasienter med lokalavansert eller metastatisk epidermal vekstfaktor-reseptor (EGFR) T790M-mutasjonspositiv ikke-småcellet lungekreft (NSCLC). 2016.

## APPENDIKS 1: ALVORLIGHETSBEREGNINGER

---

Legemiddelverket benytter en kvantitativ metode for å gradere alvorlighetsgrad beregnet ut i fra dagens behandling med docetaksel/pemetreksed.

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.
- 2) Gjennomsnittlig antall forventede gjenværende QALYs (udiskonterte) beregnes for den generelle befolkningen med samme alder som pasientgruppens gjennomsnittsalder. Vi benevner dette  $QALY_{SA}$ . Vi har brukt dødelighetsdata for den norske befolkningen fra Statistisk sentralbyrå (2016) i beregning av forventet gjenværende levetid for ulike aldre<sup>3</sup>. Dette er kombinert med aldersspesifikke livskvalitetsdata for en gjennomsnittsbefolkning, for beregning av kvalitetsjustert gjenværende levetid for ulike aldre. I påvente av gode norske data har vi brukt svenske aldersspesifikke livskvalitetsdata for en gjennomsnittsbefolkning, med britiske befolkningsbaserte EQ-5D-verdsettingstariffer, basert på Sun et al (2012)<sup>4</sup> og Burström et al (2001)<sup>5</sup>. Tabell 33 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.
- 4) Det absolutte prognosetapet (APT) er forskjellen mellom forventet antall gjenværende QALYs for den generelle befolkningen med samme alder (punkt 2) og forventet antall gjenværende QALYs for pasientgruppen med dagens standardbehandling (punkt 3).
- 5)  $APT = QALY_{SA} - P_A$
- 6) Det relative prognosetapet (RPT) er gitt ved  $RPT = APT / QALY_{SA}$

---

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

<sup>4</sup> Sun S, Irestig R, Burstrom B, Beijer U, Burstrom K. Health-related quality of life (EQ-5D) among homeless persons compared to a general population sample in Stockholm County, 2006. *Scand J Public Health*. 2012;40(2):115-25.

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



Tabell 32: Beregnet alvorlighetsgrad

Alder	A	65
Forventede gjenværende QALYs for gjennomsnittspopulasjon uten sykdommen (udiskontert)	QALY <sub>SA</sub>	15,4
Forventet gjenværende QALYs med sykdom uten den nye behandlingen (udiskontert) (prognose)	P <sub>A</sub>	1,0
Antall mistede QALYs som følge av sykdom (absolutt prognosetap)	APT	14,4

Beregning av alvorlighetsgrad ut i fra dagens behandling tilsier et absolutt prognosetap på ca. 14,4 QALY.

Legemiddelverket har i denne vurderingen lagt til grunn en gjennomsnittlig alder på 65 år. Dette er basert på at kliniske eksperter på direkte spørsmål har gitt tilbakemelding om at de anslår en gjennomsnittlig alder ved behandlingsstart av den aktuelle behandlingslinjen på 65 år eller eldre. Det vurderes som sannsynlig at gjennomsnittsalderen i det kliniske studien (OAK med gjennomsnittsalder 62,4 år i den utvidede populasjonen) kan være lavere enn gjennomsnittsalderen i norsk klinisk praksis, og Legemiddelverket velger å basere gjennomsnittsalderen på tilbakemeldingene fra de norske kliniske ekspertene.

### Forventede gjenværende QALYs i den generelle befolkningen.

Tabell 33 viser hhv. forventede gjenværende QALYs og (helserelaterte) livskvalitetsvekter fordelt på alder for den generelle befolkningen. Forventede gjenværende QALYs er basert på dødelighetsdata for norsk befolkning fra Statistisk sentralbyrå (2016) og de aldersspesifikke livskvalitetsvektene i høyre kolonne.

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

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

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

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

---

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

Tabell 33: Forventede gjenværende QALYs og livskvalitetsvekter i den generelle befolkning

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

## APPENDIKS 2: KORT OM HELSEØKONOMI OG BEGREPER I RAPPORTEN

---

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

Følgende faglige kriterier vurderes:

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

## APPENDIKS 3 SENSITIVITETS OG SCENARIOANALYSER

Tabell 34 Sensitivitets- og scenarioanalyser (basert på Legemiddelverkets hovedanalyse)

Endret variabel	Endring	ICER (NOK per QALY)	Endring i ICER (NOK)
<b>Nyttevekter</b>			
	<b>SLV hovedanalyse (PF: 0,77 PD: 0,69)</b>	████████	-
	Nyttevekter knyttet til «proximity to death med on/off treatment	████████	Redusert ██████████
	Nyttevekter knyttet til on/off treatment	████████	Redusert med om lag ██████████
	Nyttevekter knyttet til PF: 0,74, PD: 0,69 (henv nivo	████████	Minimal endring
	Nyttevekter knyttet til PF: 0,84 PD: 0,76 (data for nivolumab)	████████	Redusert med om lag ██████████
<b>Parametrisering av OS</b>			
	<b>SLV hovedanalyse log logistisk funksjon begge armer</b>	████████	
	Log normal begge armer	████████	Øning på om lag 70 000
	Exponentiell begge armer	████████	Økning på om lag 800 000
	Weibull begge armer	████████	Økning på om lag 650 000
	Generalisert gamma begge armer	████████	Økning på om lag 375 000
	Cure log log (0% kurativ rate begge armer)	████████	Marginal endring
	Cure log log (5% kurativ rate atezolizumab, 0 % kurativ rate komparatorarm)	████████	Reduksjon på i overkant ██████████
<b>Kostnader PD-L1 testing</b>			
	<b>Ikke inkludert i SLV hovedanalyse</b>	████████	



	Kostnad til PD-L1 inkludert (25 310 NOK per test)- kun inkludert for komparatorarm	████████	Redusert med om lag 80 000
<b>Modellering av behandlingstid</b>			
	<b>SLV hovedanalyse KM med Weibull hale</b>	████████	
	KM med eksponensiell hale	████████	Reduksjon på om lag 80 000
	KM med Gompertz hale	████████	Reduksjon på om lag 80 000
	KM med log logistisk hale	████████	Økning på om lag 250 000
	Behandling til progresjon (tid i pre-progresjon)	████████	Marginal endring
<b>Tidshorison</b>			
	<b>SLV hovedanalyse 15 år</b>	████████	
	10 år	████████	Økning på om lag 120 000
	20 år	████████	Reduksjon på om lag 50 000

## APPENDIKS 4: KOMMENTARER FRA ROCHE

---

Kostnadseffektivitet er vanskelig å estimere presis, om ikke umulig, speilet i situasjoner hvor data ikke er komplett. Vi mener at det estimatet på forventet kostnadseffektivitet som Legemiddelverket har kommet fram til er et meget pessimistisk anslag. Basert på maks AUP priser, er vårt forventede kostnadseffektivitetsestimert på om lag 850 000 kroner per QALY, som Legemiddelverket har justert opp til 1,7 millioner per QALY. Roche har gitt en betydelig rabatt på Tecentriq i PD-L1 anbudet for 2018, for blant annet å kunne gjøre at alle pasienter skulle kunne få tilgang til immunterapi, uavhengig av PD-L1 status. Vi synes det er beklagelig om denne pasientgruppen også etter progresjon på kjemoterapi ikke får tilgang til immunterapi som har vist en klinisk relevant effekt.

Vi ber dere vurdere rimeligheten i disse endringene, og vi har dermed valgt å kommentere noen av Legemiddelverkets endringer som vi er uenige i:

### **1. Fremskrivningen av OS er endret fra kur log logistisk funksjon med 5 % kurasjonsrate til standard log logistisk funksjon (ICER økte med 500 000)**

I vår analyse har vi antatt at en liten andel av pasienter som blir behandlet med immunterapi blir langtidsoverlevende. I en annen rapport mener Legemiddelverket at en «stadig større bevismengde tyder på at det er en subgruppe av pasienter behandlet med check point inhibitorer som oppnår overlevelse over lengre tid, men det er usikkerhet knyttet til hvor stor andelen av langtidsoverlevende vil være» [1]. Likevel har ikke Legemiddelverket vært villige til å ta hensyn til at noen pasienter blir langtidsoverlevende. Vi mener antagelsen vi har gjort om langtidsoverlevende er konservativt gitt de dataene som har fremkommet i POPLAR og for nivolumab [2,3].

POPLAR, en fase 2-studie på atezolizumab vs. docetaxel med 287 pasienter som hadde fått behandling med kjemoterapi i første linje, viste at 20,5% av pasientene var i live i atezolizumab-armen og 6,8% i docetaxel-armen ved 3 år blant de PD-L1 negative [2]. Denne differansen er langt større enn det Legemiddelverket har lagt til grunn i sin ekstrapolering, og også Roche sin ekstrapolering er konservativ sett i lys av dette.

I primæranalysen av OAK, som ligger til grunn for markedsføringstillatelsen, var det ingen forskjell i overlevelse mellom subgruppene PD-L1 negative og PD-L1 positive (HR: 0,75 KI: 0,59-0,96 vs. HR: 0,74 KI: 0,58-0,93) [4]. Studien var designet for å se på forskjell i overlevelse i hele pasientpopulasjonen (uavhengig av PD-L1 uttrykk) og de som er PD-L1 positive. Studien var ikke designet for å undersøke forskjell i overlevelse blant de PD-L1 negative. Vår opprinnelige innsendelse var dermed for hele populasjonen og uavhengig av PD-L1 uttrykk.

I sekundæranalysen, som ligger til grunn for Legemiddelverkets vurdering, er det observert noe forskjell i overlevelse blant de PD-L1 negative, men denne er mindre enn i primæranalysen [data foreløpig ikke publisert]. I sekundæranalysen ser vi imidlertid at median responsvarighet er lenger for de PD-L1 negative enn for de PD-L1 positive. Effekten ble observert til tross for at en stor andel pasienter (~20%)

i sammenligningsarmen fikk immunterapi etter avsluttet kjemoterapi, noe Legemiddelverket ikke har ønsket å justere for.

Basert på ovennevnte argumenter og data mener vi at Legemiddelverket har underestimert effekten av atezolizumab i PD-L1 negative pasienter. Det finnes dessverre ingen gode langtidsdata på langtidsoverlevelse med immunterapi, men med en antagelse om bare 2% langtidsoverlevelse ville ICER blitt redusert så mye at konklusjonen sannsynligvis ville sett annerledes ut, gitt samme diagnosealder som i tidligere rapporter for andrelinje lungekreft [5-7].

## **2. Endring i alder og reduksjon i prognosetap**

I beregningen av alvorlighet har Legemiddelverket lagt til grunn en gjennomsnittsalder på 65 år, mens de i tilsvarende metodevurderingene av pembrolizumab og nivolumab for andrelinje lungekreft har de benyttet en alder på 62 og 63 år [5-7]. Dersom Legemiddelverket hadde lagt til grunn samme alder som i de tidligere vurderingene ville det absolutte prognosetapet økt til rundt 16 gode leveår.

## **3. Modelleringen av nyttevekter (HRQoL) er endret fra «proximity to death og av/på behandling» til nyttevekter knyttet til stadiene PF og PD (ICER økte med 180 000)**

Legemiddelverket har i sin vurdering lagt mye vekt på tid-til-behandlingsslutt. Hvor lenge en pasient står på behandling er kalkulert som tid fra første dose til siste dose, og dette er en helt standard måte å definere denne tiden. Det er videre helt standard å benytte TTD i kostnadseffektivitetsanalyser, se for eksempel Legemiddelverkets nylige vurdering av pembrolizumab i blærekreft [1], og vi er ikke kjent med at det er vanlig å predefinere dette som et utfallsmål i studier.

Det nye i vår modell er at vi har knyttet nyttevekter til TTD, fordi i OAK ble det observert at fall i livskvalitet skjedde rundt stopp av behandling, mens et slikt fall ikke ble observert rundt progresjon. Vi mener derfor dette vil lede til en mer realistisk modellering av livskvalitet. Selv om Legemiddelverket har for vane å knytte livskvalitet til PFS, mener vi det er på tide å endre på dette når det fremkommer ny dokumentasjon som støtter dette.

## **4. Kostnader til PD-L1 testing (kun inkludert i komparatorarm) er ikke inkludert i analysen.**

Dersom atezolizumab hadde blitt godkjent i henhold til indikasjonen ville det ikke være nødvendig å teste for PD-L1 i andre linje fordi pasienter kunne få tilgang uavhengig av PD-L1 status. Som studien fra Helse-Nord viser er det en betydelig kostnad forbundet med testing for PD-L1, og dette mener vi det er legitimt at atezolizumab får fratrukket for.

## **Oppsummering**

Vi mener at det å ikke ta hensyn til at overlevelsen i sammenligningsarmen i studien er kunstig høy som følge av crossover, langtidsoverlevelse og det å ikke knytte livskvalitet opp mot før og etter behandlingsstopp medfører et sterkt pessimistisk anslag av kostnadseffektiviteten. Samtidig er det benyttet et annet grunnlag for beregning av alvorlighet enn tilsvarende evalueringer av andrelinjebehandling for

lungekreft. Med bakgrunn i dette og den betydelige rabatten som vi har gitt på Tecentriq i PD-L1 anbudet for 2018, bør Tecentriq anses som en kostnadseffektiv behandling uavhengig av PD-L1 status.

1. Statens legemiddelverk (2018) Hurtig metodevurdering. Pembrolizumab (Keytruda). Indikasjon V: Behandling av lokalavansert eller metastatisk urotelialt karsinom hos voksne som tidligere er behandlet med platinabasert kjemoterapi. URL: [https://nyemetoder.no/Documents/Rapporter/ID2017\\_060\\_Rapport.pdf](https://nyemetoder.no/Documents/Rapporter/ID2017_060_Rapport.pdf)
2. C. Lewanski, Shirish M Gadgeel, L. Fehrenbacher, Julien Mazieres, A. Rittmeyer, Ji-Youn Han, A. Artal-Cortes, F. Braiteh, M. Gandhi, W. Yu, C. Matheny, P. He, A. Sandler, M. Ballinger, Johan F. Vansteenkiste (2017). MA 10.03 - 3-Year Survival and Duration of Response in Randomized Phase II Study of Atezolizumab vs Docetaxel in 2L/3L NSCLC (POPLAR). URL: [https://library.iaslc.org/search?search\\_keyword=MA+10.03](https://library.iaslc.org/search?search_keyword=MA+10.03)
3. Brahmer J. et al. Five-year Survival Rate For Nivolumab-treated Advanced Lung Cancer Patients Much Higher Than Historical Rate. AACR2017.
4. Rittmeyer A, Barlesi F, Waterkamp D, Park K, et al. Atezolizumab versus docetaxel in patients with previously treated non-small-cell lung cancer (OAK): a phase 3, open-label, multicentre randomised controlled trial. Lancet. 2017 Jan 21;389(10066):255-265.
5. Statens legemiddelverk (2016) Hurtig metodevurdering. Nivolumab til andrelinjebehandling av avansert ikke-småcellet lungekreft av typen ikkeplateepitelkarsinom behandlet med platinabasert kjemoterapi. URL: <https://nyemetoder.no/Documents/Rapporter/Rapport%20Nivolumab%20-%20lungekreft.pdf>
6. Statens legemiddelverk (2016) Hurtig metodevurdering. Nivolumab til andrelinjebehandling av avansert ikke-småcellet lungekreft av typen plateepitelkarsinom. URL: <https://nyemetoder.no/Documents/Rapporter/Rapport.%20Nivolumab%20ved%20lungekreft%20av%20typen%20plateepitelkarsinom.pdf>
7. Statens legemiddelverk (2016) Hurtig metodevurdering. Pembrolizumab (Keytruda) for lokalavansert eller metastatisk PD-L1 positiv ikke-småcellet lungekreft –andrelinjebehandling URL: <https://nyemetoder.no/Documents/Rapporter/Rapport.%20Nivolumab%20ved%20lungekreft%20av%20typen%20plateepitelkarsinom.pdf>