

Hurtig metodevurdering for legemidler finansiert i spesialisthelsetjeneste

ID2018_022

**Durvalumab (Imfinzi) til
behandling av ikke-småcellet
lungekreft**

Vurdering av innsendt
dokumentasjon

18-09-2019

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. I tillegg vurderes alvorlighetsgrad. Bevisbyrden knyttet til dokumentasjon for effekt, sikkerhet og kostnadseffektivitet ligger alltid hos MT-innehaver for aktuelt legemiddel. Legemiddelverket kan, ved behov, gi veiledning til legemiddelfirmaene.

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

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

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

OPPSUMMERING

Formål

Hurtig metodevurdering av legemiddelet durvalumab (Imfinzi). Legemiddelverket har vurdert prioriteringskriteriene knyttet til nytte, ressursbruk og alvorlighet ved bruk av Imfinzi i henhold til Bestillingsnr: ID2018_022 Durvalumab til behandling av lokalavansert, inoperabel ikke-småcellet lungekreft (NSCLC) hos voksne hvor tumor uttrykker PD-L1 \geq 1 % av tumorcellene og med sykdom som ikke har progrediert etter platinabasert kjemoradiasjon. Vurderingen tar utgangspunkt i dokumentasjon innsendt av AstraZeneca.

Bakgrunn

Imfinzi er et legemiddel til behandling av lokalavansert, inoperabel ikke-småcellet lungekreft (NSCLC). Den generelle kliniske effekten er dokumentert gjennom utstedelse av markedsføringstillatelse. Om lag 200 pasienter er aktuelle for behandling med Imfinzi (subpopulasjon PD-L1>1%) hvert år i Norge.

Effektdokumentasjon i henhold til norsk klinisk praksis

Effektmålene i den kliniske studien som ligger til grunn (PACIFIC) er progresjonsfri overlevelse (PFS) og totaloverlevelse (OS) kontrollert mot placebo. PFS og OS parametriseres og framskrives basert på Kaplan-Meier data fra PACIFIC-studien.

Legemiddelverket mener at effekten er tilstrekkelig dokumentert.

Alvorlighet og helsetap

Alvorlighetsgraden kan påvirke om kostnadene vurderes å stå i rimelig forhold til nytten av behandlingen. Legemiddelverket har beregnet at lokalavansert, inoperabel ikke-småcellet lungekreft for denne populasjonen behandlet med BSC har et absolutt prognosetap (APT) på ca. 9-11 QALY.

Kostnadseffektivitet

I analysen Legemiddelverket mener er mest sannsynlig, med dagens legemiddelpriser (LIS-AUP) er merkostnad for Imfinzi sammenlignet med BSC:

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

per vunnet leveår.

Legemiddelverket fremhever at koblingen mellom PFS og OS i modellen, og fravær av mulighet for modellering uten koblingen, representerer den største usikkerheten i modellresultatene.

Sensitivitetsanalyser indikerer videre at også legemiddelkostnad for Imfinzi, valg av tidshorisont, modellering av effektdata (OS) og modellering av avtagende effekter er usikkerhetsmomenter som påvirker resultatene.

Budsjettkonsekvenser

Legemiddelverket antar at budsjettvirkningen for sykehusene ved å ta i bruk Imfinzi ved behandling av lungekreft (NSCLC) vil være om lag ██████████ per år (LIS-AUP) i år fem. Budsjettberegningene er usikre og forenklete.

3-SIDERS SAMMENDRAG

Metode

Hurtig metodevurdering av legemiddelet durvalumab (Imfinzi). Legemiddelverket har vurdert prioriteringskriteriene knyttet til nytte, ressursbruk og alvorlighet ved bruk av Imfinzi i henhold til Bestillingsnr: ID2018_022 Durvalumab til behandling av lokalavansert, inoperabel ikke-småcellet lungekreft (NSCLC) hos voksne hvor tumor uttrykker PD-L1 \geq 1 % av tumorcellene og med sykdom som ikke har progrediert etter platinabasert kjemoradiasjon. Vurderingen tar utgangspunkt i dokumentasjon innsendt av produsenten.

Pasientgrunnlag i Norge

Populasjonen i norsk klinisk praksis er i utgangspunktet voksne pasienter med NSCLC i kreftstadium IIIA eller IIIB og med god allmenntilstand som kan gjennomføre kjemoradioterapi (KRT). Det er anslått at ca. 200 pasienter per år er aktuelle for behandling med durvalumab.

Alvorlighet og prognosetap

Alvorlighetsgraden kan påvirke om kostnadene vurderes å stå i rimelig forhold til nytten av behandlingen. Legemiddelverket har beregnet at lokalavansert, inoperabel ikke-småcellet lungekreft for denne populasjonen behandlet med BSC har et absolutt prognosetap (APT) på ca. 9-11 QALY.

Behandling i norsk klinisk praksis

Det finnes per i dag ingen norsk klinisk praksis for behandling med durvalumab. Behandlingen i PACIFIC studien ble gitt som 10 mg durvalumab per kilo kroppsvekt, gitt som en intravenøs infusjon over 60 minutter hver 2. uke inntil progresjon, uakseptabel toksisitet eller maksimal behandlingstid på 12 måneder. Dette er i henhold til preparatomtalen, og regnes som relevant for norsk klinisk praksis.

Effektdokumentasjon i henhold til norsk klinisk praksis

Effektmålene er PFS og OS. PFS og OS parametriseres og framskrives basert på Kaplan-Meier data fra PACIFIC studien.

Sikkerhet

Durvalumab var assosiert med en høyere insidens av immunmedierte bivirkninger. Selv om majoriteten av pasientene opplevde en eller flere bivirkninger, var de fleste av mild og forbigående art. Den samlede forekomsten av bivirkninger av grad 3-4 var 12,8 og 9,8 % i henholdsvis intervensjons- og komparatorarmen. Legemiddelverket bruker i sin analyse observerte bivirkningsrater direkte fra PACIFIC studien.

Legemiddelverket vurderer at effekt og sikkerhet er godt nok dokumentert.

Kostnadseffektivitet

Legemiddelverkets hovedanalyse presenteres i Tabell 1. Forutsetningene Legemiddelverket har lagt til grunn er de samme som i base case analysen til AstraZeneca, med følgende endringer:

- Endret alder fra 63 til 70 år.
- Legemiddelpriser er endret fra maksimalpriser u/mva til LIS-priser u/mva (resultatene presenteres også med maksimalpriser u/mva)
- Kostnader i livets slutfase: engangskostnaden ble endret fra NOK 200 440 til NOK 57 006
- Aldersjusterte nyttevekter: rettet en feil i modellen (nytte ble lagt til i stedet for å trekke fra ved økende alder)
- Bivirkningsrater er endret ihht kap.3.4.2
- Påfølgende behandling: bruker både immunterapiandeler og kjemoterapiandeler fra PACIFIC-studien

Tabellen under viser resultatene fra Legemiddelverkets hovedanalyse dersom man legger til grunn maksimal AUP eks mva.

Tabell 1: Kostnad per vunne kvalitetsjusterte leveår (QALY) og vunne leveår når pris for durvalumab er basert på maksimal AUP (eks mva). Per pasient. 30-års periode. Diskonterte tall.

	Durvalumab	BSC	Differanse
Totale kostnader	869 900 kr	101 121 kr	768 779 kr
Totale QALYs	4,61	3,13	1,48
Totale leveår	5,88	4,02	1,86
Merkostnad per vunnet QALY			519 843 kr
Merkostnad per vunnet leveår			414 316 kr

Merkostnad for durvalumab sammenliknet med BSC ved å bruke legemiddelets maksimale AUP er:

519 843 NOK per vunnet kvalitetsjusterte leveår (QALY).

414 316 NOK per vunnet leveår.

AstraZeneca har tilbudt en rabattert pris for durvalumab (LIS AUP). Merkostnad for durvalumab sammenliknet med BSC ved bruk av rabatterte priser eks mva for alle legemidler er:

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

Parameterne som påvirker resultatene mest er:

- Legemiddelkostnad for durvalumab
- Valg av tidshorisont

- Modellering av effektdata (OS)
- Modellering av avtagende effekter
- Forholdet mellom OS og PFS hazards i modellen (safeguard-funksjonen).

Resultatene fra AstraZenecas base case er gjengitt i tabellen under.

Tabell 2: Kostnad per vunne kvalitetsjusterte leveår (QALY) og vunne leveår når pris for durvalumab er basert på Maksimal- AUP (eks mva). Per pasient. 30-års periode. Diskonterte tall.

	Durvalumab	BSC	Differanse
Totale kostnader	1 072 638	332 720	739 917
Totale QALYs	4,99	3,32	1,67
Totale leveår	6,10	4,12	1,99
Merkostnad per vunnet QALY			442 737
Merkostnad per vunnet leveår			372 658

Budsjettkonsekvenser

Konklusjon budsjettkonsekvenser for spesialisthelsetjenestens legemiddelbudsjett:

Basert på data og antagelser over har det blitt estimert at å behandle aktuelle pasienter med Imfinzi (durvalumab) vil ha en total årlig budsjettkonsekvens på 189 millioner NOK inkl mva i det femte budsjettåret når legemiddelprisen for durvalumab er basert på maksimal AUP. Budsjettberegningene er usikre og forenklete. Budsjettkonsekvensene når legemiddelpriser basert på LIS-AUP (inkl mva) vil være

Konklusjon budsjettkonsekvenser for spesialisthelsetjenestens totale budsjett:

Basert på data og antagelser over har det blitt estimert at å behandle aktuelle pasienter med Imfinzi (durvalumab) vil ha en total årlig budsjettkonsekvens på 190 millioner NOK inkl mva i det femte budsjettåret når legemiddelprisen for durvalumab er basert på maksimal AUP. Budsjettberegningene er usikre og forenklete. Budsjettkonsekvensene når legemiddelpriser er basert på LIS-AUP (inkl mva) vil være

Legemiddelverket antar at budsjettvirkningen for sykehusene ved å ta i bruk durvalumab ved behandling av lungekreft (NSCLC) vil være om lag per år i år fem Budsjettberegningene er usikre og forenklete.

Legemiddelverkets vurdering

Merkostnad for durvalumab sammenliknet med BSC ved bruk av rabatterte priser for alle legemidler er: per vunnet kvalitetsjusterte leveår (QALY). Usikkerhet i effektdata med henhold til en friskere pasientpopulasjon i studien, samt tidshorisont og usikkerhet om avtagende effekter er usikkerhetsmomenter i analysen. Disse er allikevel av mindre betydning i den innsendte modellen. Koblingen mellom PFS og OS gir størst utslag på utfallene i den helseøkonomiske modellen.

Legemiddelverket fremhever at denne koblingen, og fravær av mulighet for modellering uten koblingen, er et betydelig usikkerhetsmoment.

INNHALDFORTEGNELSE

FORORD.....	2
OPPSUMMERING	3
3-SIDERS SAMMENDRAG	4
INNHALDFORTEGNELSE	8
LOGG	10
ORDLISTE	11
1 BAKGRUNN.....	12
1.1 PROBLEMSTILLING.....	12
1.2 IKKE-SMÅCELLET LUNGEKREFT.....	12
1.3 ALVORLIGHETSGRAD OG PROGNOSETAP.....	12
1.4 BEHANDLING AV LOKALAVANSERT, INOPERABEL NSCLC, MED SYKDOM SOM IKKE HAR PROGREDIERT ETTER TIDLIGERE BEHANDLING MED KRT	13
1.4.1 <i>Behandling med durvalumab.....</i>	<i>13</i>
1.4.2 <i>Behandlingsretningslinjer/anbefalinger/norsk klinisk praksis.....</i>	<i>13</i>
1.4.3 <i>Komparator.....</i>	<i>14</i>
2 DOKUMENTASJON FOR Å VISE RELATIV EFFEKT	15
2.1 OVERSIKT OVER RELEVANTE, INNSENDE STUDIER	15
3 PICO.....	18
3.1 PASIENTPOPULASJON	18
3.2 INTERVENSJON	20
3.3 KOMPARATOR	22
3.4 UTFALLSMÅL	23
3.4.1 <i>Effekt.....</i>	<i>23</i>
3.4.2 <i>Bivirkninger.....</i>	<i>28</i>
3.4.3 <i>Helsenytte/helsetap.....</i>	<i>31</i>
4 ØKONOMISK ANALYSE	33
4.1 MODELL, METODE OG FORUTSETNINGER	33
4.1.1 <i>Analyseperspektiv.....</i>	<i>36</i>

4.1.2	<i>Kostnader (input data)</i>	37
4.2	RESULTATER.....	39
4.2.1	<i>Firmaets base caseanalyse</i>	39
4.2.2	<i>Legemiddelverkets hovedanalyse</i>	39
4.2.3	<i>Sensitivitets- og scenarioanalyser</i>	40
4.2.4	<i>Legemiddelverkets konklusjon om inkrementell kostnadseffektivitetsratio</i>	42
5	BUDSJETTKONSEKVENSER.....	42
6	DISKUSJON OG OPPSUMMERING	43
	REFERANSER.....	46
	OVERSIKT OVER TABELLER	48
	APPENDIKS 1: ALVORLIGHETSBEREGNINGER	49
	APPENDIKS 2: KORT OM HELSEØKONOMI OG BEGREPER I RAPPORTEN	53
	APPENDIKS 3: PÅGÅENDE STUDIER	57
	APPENDIKS 4: BUDSJETTBEREGNINGER.....	60
	<i>A.1 Budsjettkonsekvenser</i>	60
	<i>A.1.1 Estimat av antall pasienter som er aktuelle for behandling</i>	60
	<i>A.1.2 Estimat av legemiddelkostnad per pasient</i>	61
	<i>A.1.3 Budsjettkonsekvenser legemiddelkostnader for spesialisthelsetjenesten</i>	62
	<i>A.2 Budsjettkonsekvenser totalt for spesialisthelsetjenesten</i>	63
	<i>A.2.1 Estimat av utgifter per pasient</i>	63
	<i>A.2.2 Budsjettvirkninger totalt for spesialisthelsetjenesten</i>	64
	<i>A.3 Budsjettkonsekvenser totalt for helse og- omsorgstjenesten</i>	65
	<i>A.4 Budsjettkonsekvenser – sensitivitetsanalyser</i>	66
	VEDLEGG 1 KOMMENTARER FRA PRODUSENT (VEDLAGT SEPARAT).....	67

LOGG

Bestilling:	ID2018_022 Behandling av lokalavansert, inoperabel ikke-småcellet lungekreft
Forslagstiller:	Statens legemiddelverk
Legemiddelfirma:	AstraZeneca
Preparat:	Imfinzi
Virkestoff:	Durvalumab
Indikasjon:	IMFINZI er indisert som monoterapi til behandling av lokalavansert, inoperabel, ikke-småcellet lungekreft (NSCLC) hos voksne hvor tumor uttrykker PD-L1 på ≥ 1 % av tumorcellene, og med sykdom som ikke har progrediert etter platinabasert kjemoradiasjon
ATC-nr:	L01XC28
Prosess	
Dokumentasjon bestilt av Legemiddelverket	23-04-2018
Fullstendig dokumentasjon mottatt hos Legemiddelverket	14-11-2018
Klinikere kontaktet for første gang	20-03-2019
LIS kontaktet for første gang av Legemiddelverket.	19-03-2019
Legemiddelverket bedt om ytterligere dokumentasjon	10-05-2019/20-06-2019
Ytterligere dokumentasjon mottatt av Legemiddelverket	16-05-2019/26-06-2019
Rapport ferdigstilt:	18-09-2019
Saksbehandlingstid:	307 dager hvorav 12 dager i påvente av ytterligere opplysninger fra legemiddelfirma. Dette innebærer en reel saksbehandlingstid hos legemiddelverket på 295 dager.
Saksutredere:	Anja Schiel Carolin Hagen Leung Ming Yu
Kliniske eksperter:	Kjersti Hornslien Odd Terje Brustugun Petersen, Martin Fløtten, Øystein
Kliniske eksperter har bidratt med avklaringer av sentrale forutsetninger i analysen (bl.a. sammenlignende behandling, pasientgrunnlag og overførbarehet av studiedata til norsk klinisk praksis). Legemiddelverket er ansvarlig for rapportens innhold. Kliniske eksperter har ikke vært involvert i noen konsensusprosess eller hatt noen «peer-review» funksjon ved utarbeidelse av rapporten.	

ORDLISTE

APT	Absolutt prognosetap
AUP	Apotekenes utsalgpris
BSC	Best supportive care
EAP	Patient access programme
IKER	Inkrementell kostnadseffektivitetsratio
KRT	Kjemoradioterapi
MVA	Merverdiavgift
NSCLC	Lokalavansert, inoperabel ikke-småcellet lungekreft
OS	Totaloverlevelse
PFS	Progresjonsfri overlevelse
QALY	Kvalitetsjustert leveår

1 BAKGRUNN

1.1 PROBLEMSTILLING

I denne metodevurderingen vurderes durvalumab til behandling av lokalavansert, inoperabel ikke-småcellet lungekreft (NSCLC) etter behandling med kjemoradioterapi (KRT) med hensyn på prioriteringskriteriene knyttet til alvorlighet, nytte og ressursbruk. Komparator i den helseøkonomiske analysen er oppfølging og symptomlindrende behandling (ingen aktiv behandling, BSC). Metodevurderingen tar utgangspunkt i en kostnad-per-QALY analyse innsendt av AstraZeneca Norge (heretter AstraZeneca).

1.2 IKKE-SMÅCELLET LUNGEKREFT

Lungekreft kan deles inn i to hovedgrupper: småcellet lungekreft (ca. 15 %) og ikke-småcellet lungekreft (NSCLC) (ca. 85 %). NSCLC klassifiseres normalt videre i tre undergrupper: adenokarsinom, plateepitelkarsinom og storcellet karsinom. Forekomsten av adenokarsinom er økende i Norge og andre vestlige land. Adenokarsinom og plateepitelkarsinom er de vanligste histologiske undertypene (1). For å beskrive hvor langtkommen kreftsykdommen er, brukes et klassifiseringssystemet kalt TNM (tumor, node, metastasis) (2). Hver parameter kan ha ulike score, og kombinasjonen av disse definerer hvilket kreftstadium pasienten er i (grovt inndelt fra stadium I – IV) (3). Denne metodevurderingen omfatter lokalavansert, inoperabel NSCLC, dvs. pasienter fra stadium IIIa/IIIb, som vil være aktuelle for videre behandling med durvalumab etter kjemoradioterapi (KRT). For denne pasientgruppen (stadium III, inoperabel), blir KRT gitt med kurativ intensjon (1). En eldre metaanalyse har vist en 3-års overlevelse på om lag 24 % og en 5-års overlevelse på om lag 15 % etter KRT (4). En nyere studie av Bradley et al. har vist en 5-årsoverlevelse på drøyt 30 % (5). Kliniske eksperter som Legemiddelverket har vært i kontakt med, anslår om lag 200 pasienter som kan være aktuelle for behandling med durvalumab årlig.

1.3 ALVORLIGHETSGRAD OG PROGNOSETAP

Nytte- og kostnadskriteriene skal vurderes opp mot alvorligheten til den aktuelle tilstanden/sykdommen. Alvorlighetsgraden kan påvirke om kostnadene vurderes å stå i rimelig forhold til nytten av behandlingen.

Legemiddelverket benytter en kvantitativ metode for å beregne alvorlighetsgraden for pasienter med lokalavansert, inoperabel NSCLC, med sykdom som ikke har progrediert etter tidligere behandling med KRT. Nærmere omtale finnes i Appendiks 1.

Beregning av alvorlighetsgrad ut i fra dagens behandling tilsier et absolutt prognosetap på ca. 9-11 QALY.

1.4 BEHANDLING AV LOKALAVANSERT, INOPERABEL NSCLC, MED SYKDOM SOM IKKE HAR PROGREDIERT ETTER TIDLIGERE BEHANDLING MED KRT

1.4.1 Behandling med durvalumab

- *Indikasjon*

Durvalumab er indisert som monoterapi til behandling av lokalavansert, inoperabel, ikke-småcellet lungekreft hos voksne hvor tumor uttrykker PD-L1 på $\geq 1\%$ av tumorcellene, og med sykdom som ikke har progrediert etter platinabasert kjemoradiasjon.

- *Virkningsmekanisme*

Ekspresjon av programmert celledød-ligand-1 (PD-L1)-protein er en adaptiv immunrespons som hjelper tumorer med å unngå å bli oppdaget og eliminert av immunsystemet. Durvalumab er et fullstendig humant, immunoglobulin G1 kappa monoklonalt antistoff som selektivt blokkerer interaksjonen mellom PD-L1 og PD-1 og CD80. Selektiv blokkering av PD-L1/PD-1- og PD-L1/CD80-interaksjonene forsterker immunsystemets antitumorrespons og øker T-celleaktivering.

- *Dosering*

Den anbefalte dosen av durvalumab er 10 mg/kg administrert som intravenøs infusjon i løpet av 60 minutter annenhver uke inntil sykdomsprogresjon eller uakseptabel toksisitet, eller i maksimalt 12 måneder. Det anbefales å fortsette behandlingen for klinisk stabile pasienter med innledende tegn på sykdomsprogresjon inntil sykdomsprogresjon er bekreftet.

- *Bivirkninger*

De hyppigste bivirkningene uavhengig av alvorlighetsgrad fra PACIFIC studien var hoste, øvre luftveisinfeksjoner og utslett. Den hyppigste bivirkningen av grad 3-4 var pneumoni. Den samlede forekomsten av bivirkninger av grad 3-4 var 12,8 og 9,8 % i henholdsvis intervensjons- og placeboarmen.

For mer utfyllende og detaljert informasjon om behandling med durvalumab, henvises det til preparatomtalen (6).

1.4.2 Behandlingsretningslinjer/anbefalinger/norsk klinisk praksis

Pasienter blir fulgt opp med kontroller (klinisk undersøkelse, CT med intravenøs kontrast) 1, 6, 12, 18 og 24 måneder etter avsluttet kurativ behandling. Deretter blir pasienten fulgt opp årlig t.o.m. år 5 (klinisk undersøkelse og CT uten intravenøs kontrast). For en mer detaljert beskrivelse, vises det til det nasjonale handlingsprogrammet (1). Durvalumab er tiltenkt en plass i behandlingsalgoritmen som konsoliderende behandling i opptil 12 måneder etter avsluttet KRT hos pasienter som har oppnådd stabil sykdom uten progresjon. I tillegg er det et krav at pasienten har et uttrykk av PD-L1 i $> 1\%$ av tumorcellene.

1.4.3 Komparator

Basert på avsnittene over mener Legemiddelverket at relevant komparator for denne metodevurderingen er tett oppfølging og monitorering (ingen aktiv behandling, BSC). Som beskrevet i avsnittet over, følges pasientene i utgangspunktet opp i fem år.

2 DOKUMENTASJON FOR Å VISE RELATIV EFFEKT

AstraZeneca har ikke gjennomført et systematisk litteratursøk for å dokumentere relativ effekt. Relativ effektdata er hentet fra den pivotale studien PACIFIC, som var en randomisert, placebo-kontrollert fase 3-studie.

2.1 OVERSIKT OVER RELEVANTE, INNSENDE STUDIER

Følgende studier ble identifisert, og er relevante for metodevurderingen.

Tabell 3: Oversikt over relevante, innsendte studier

Studie	Populasjon	Intervensjon	Placebo/ kontrollarmen	Primære utfallsmål	Sekundære utfallsmål
PACIFIC (7, 8)	N = 713. Pasienter > 18 år. Dokumentert stadium III, lokalavansert, inoperabel NSCLC. Tidligere behandlet med 2 eller flere sykluser med kjemoradioterapi. WHO performance score på 0-1. Forventet levetid >12 uker. Kan ikke tidligere ha mottatt PD-1 eller PD-L1-hemmere. Kan ikke ha hatt autoimmune sykdommer siste 2 år.	N = 476. Intravenøs durvalumab 10 mg/kg hver 2. uke i inntil 12 måneder.	N = 237. Intravenøs placebo 2. uke i inntil 12 måneder.	PFS og OS.	Andelen pasienter i live (uten progresjon) etter 12 og 18 mnd; ORR; DOR; tid til død eller fjernmetastase; OS etter 24 mnd; helserelatert livskvalitet; sikkerhet

NSCLC: ikke-småcellet lungekreft; PD-1: programmed death-1 (reseptor); PD-L1: programmed death ligand-1; PFS: progresjonsfri overlevelse; OS: total overlevelse; ORR: objektiv responsrate; DOR: duration of respons;

PACIFIC var den pivotale studien som lå til grunn for den kliniske effekten ved utstedelse av MT. PACIFIC var en randomisert, dobbeltblindet og placebokontrollert fase 3-studie. I denne studien ble stabile pasienter (ikke-progredierte) tidligere behandlet med kjemoradioterapi (KRT) delt inn i to grupper: intervensjonsarmen fikk konsoliderende behandling med durvalumab i opptil 12 måneder etter KRT, og komparatorarmen fikk placebo. De ko-primære endepunktene i studien var progresjonsfri overlevelse (PFS) og total overlevelse (OS). Median oppfølgingstid var 14,5 måneder for PFS og 25,2 måneder for OS. Som et sekundært endepunkt ble pasientrapportert helserelatert livskvalitet også samlet inn. I studien ble effektdata vurdert hver 8. uke i de første 12 månedene, deretter hver 12. uke. Median OS for intervensjonsarmen var ikke nådd ved datakutt.

Studier som pågår

AstraZeneca opplyser om tre pågående studier knyttet til indikasjonen. To av studiene, PACIFIC-2 og PACIFIC-5 er fase III studier, mens PACIFIC-6 er en fase II studie. Studiedesign for studiene er presentert i Appendix 3.

Legemiddelverkets vurdering av innsendt klinisk dokumentasjon

Det hadde vært ønskelig med et systematisk litteratursøk, men gitt at durvalumab er et nytt legemiddel, er det antakeligvis begrenset med relevant litteratur tilgjengelig. Imidlertid er det mange andre PD-1 og PD-L1 hemmere på markedet, og en vurdering av disse og eventuelle klasseeffekter kunne vært nyttig. Dette gjelder spesielt for langtidseffekter, der det per i dag er lite data på durvalumab.

Store deler av studiepopulasjon ($n = 713$) hadde ukjent eller PD-L1 status $< 1\%$ ($n = 410$). Det ble utført *post hoc* analyser av subpopulasjonen med PD-L1 $\geq 1\%$ ($n = 303$). Denne subpopulasjon var en sentral del av grunnlaget for MT, og det er denne populasjonen som ligger til grunn for den helseøkonomiske analysen. En stor svakhet med en slik *post hoc* analyse er at randomiseringen brytes og det er usikkert om risikofaktorer ved baseline fremdeles er tilfeldig distribuert mellom intervensjons- og placeboarmene.

Median alder (63 år) i studien var også mye lavere enn norsk klinisk populasjon (70 år), i tillegg til noen andre pasientkarakteristika som avviker fra norsk klinisk praksis (nærmere omtalt i kapittel 3.1). Dette medfører også noe usikkerhet i overførbareheten av effektdata fra PACIFIC til norsk klinisk praksis.

Etter en totalvurdering anses den innsendte kliniske dokumentasjonen som relevant.

3 PICO¹

3.1 PASIENTPOPULASJON

Norsk klinisk praksis

Populasjonen i norsk klinisk praksis er voksne pasienter med NSCLC i kreftstadium IIIA eller IIIB og med god allmenntilstand som har gjennomført KRT. Pasientene må også ha testet positivt for PD-L1. I følge norske kliniske eksperter vil KRT behandling være aktuelt for om lag halvparten av stadium III-pasientene. Stabile pasienter etter gjennomført KRT vil være aktuelle for konsoliderende behandling med durvalumab. Klinikere Legemiddelverket har vært i kontakt med oppgir at median alder er om lag 70 år. Dette bekreftes av data fra Kreftregisteret i den relevante behandlingslinjen. Videre oppgir klinikerne at kjønnsfordelingen er omtrent lik mellom menn og kvinner, og at pasientene har en gjennomsnittsvekt på om lag 70 kg.

Innsendt klinisk dokumentasjon (i forhold til klinisk praksis)

Pasientpopulasjonen i den innsendte kliniske dokumentasjonen gjenspeiler generelt norsk pasientpopulasjon med unntak av enkelte punkter:

- Median alder (63 år) var lavere i PACIFIC
- Lavere andel kvinner(30 %) i PACIFIC
- Bedre allmenntilstand i PACIFIC (WHO performance score 0 – 1)

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

I den helseøkonomiske modellen benyttes ikke ITT-populasjonen (n =713) fra PACIFIC, men en subpopulasjon (PD-L1 \geq 1 %, n =303) fra denne, se Tabell 4 under for nærmere detaljer.

¹ Patients, Intervention, Comparator, Outcome.

Tabell 4 Baseline pasientkarakteristika fra PACIFIC (7)

Characteristic	PD-L1 TC<1%		PD-L1 TC≥1%	
	Durvalumab (n=90)	Placebo (n=58)	Durvalumab (n=212)	Placebo (n=91)
Age, mean years	63.9	61.7	63.0	63.1
Age group, n (%)				
<50 years	3 (3.3)	5 (8.6)	12 (5.7)	6 (6.6)
≥50 to <65 years	44 (48.9)	32 (55.2)	104 (49.1)	45 (49.5)
≥65 to <75 years	35 (38.9)	17 (29.3)	81 (38.2)	34 (37.4)
≥75 years	8 (8.9)	4 (6.9)	15 (7.1)	6 (6.6)
Sex, n (%)				
Male	71 (78.9)	40 (69.0)	144 (67.9)	65 (71.4)
Female	19 (21.1)	18 (31.0)	68 (32.1)	26 (28.6)
WHO performance status score, n (%)				
0	49 (54.4)	29 (50.0)	105 (49.5)	45 (49.5)
1	41 (45.6)	29 (50.0)	106 (50.0)	46 (50.5)
Histology type, n (%)				
Squamous	53 (58.9)	28 (48.3)	109 (51.4)	41 (45.1)
Non-squamous	37 (41.1)	30 (51.7)	103 (48.6)	50 (54.9)
AJCC Staging, n (%)				
IIIA	44 (48.9)	30 (51.7)	118 (55.7)	48 (52.7)
IIIB	43 (47.8)	24 (41.4)	89 (42.0)	42 (46.2)

PD-L1 TC: programmed death ligand 1 tumor cell

Legemiddelverkets vurdering

Subpopulasjonen som brukes i modellen er i overensstemmelse med indikasjonordlyden til durvalumab (PD-L1 ≥ 1 %), og Legemiddelverket forventer at dette følges i norsk klinisk praksis. AstraZeneca har ikke vist effekt av durvalumab hos PD-L1 negative pasienter. Som nevnt tidligere er det en rekke pasientkarakteristika (alder, kjønn og WHO performance score) som tyder på at pasientpopulasjon i PACIFIC var mer selektert og friskere enn den man forventer i norsk klinisk praksis. Subgruppeanalyser av effektdata viste at spesielt alder hadde en positiv innvirkning (under 65 år) på OS og PFS (3, 7-9). Dette kan ha betydning for behandlingseffekten av durvalumab som observert i studien versus norsk klinisk praksis.

Legemiddelverket endrer modellalderen fra 63 til 70 år for å bedre speile norsk klinisk praksis (bekreftet av både norske klinkere og Kreftregisteret). Effektdata vil fremdeles være basert på en yngre populasjon, men prognosen i modellen vil kortes noe ned og antakeligvis være mer i tråd med norsk praksis.

AstraZeneca har i forbindelse med ekstern gjennomlesning av rapporten lagt fram ny dokumentasjon mhp. pasientalder fra Early Access Programme (EAP) i Norge. Tallene viser en gjennomsnittsalder på 66 år (Oslo) og 68 år (Tromsø). Legemiddelverket har kun fått presentert aggregerte data på noen få pasientkarakteristika, så det er ikke mulig å trekke konklusjoner om disse pasientene er representative for vår populasjon.

Legemiddelverket godtar den innsendte pasientpopulasjonen, men endrer alderen fra 63 til 70 år. I lys av ettersendt informasjon om pasientalder fra EAP har Legemiddelverket utført sensitivitetsanalyser for

pasientaldere mellom 65 og 75 år. I tillegg har vi i alvorlighetsberegningene lagt til grunn en aldersramme på 67-70 år.

3.2 INTERVENSJON

Norsk klinisk praksis

Det finnes per i dag ingen norsk klinisk praksis for behandling med durvalumab. Legemiddelverket forventer at durvalumab brukes i henhold til godkjent preparatomtale.

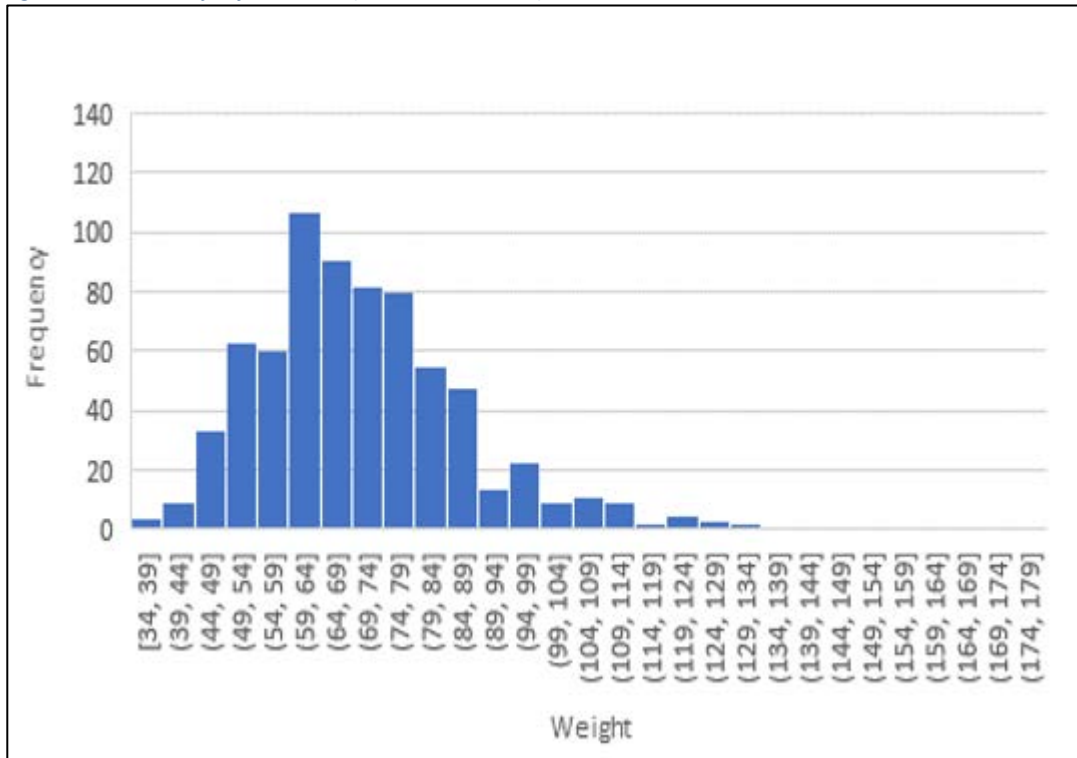
Innsendt klinisk dokumentasjon (i forhold til klinisk praksis)

I PACIFIC ble det benyttet en dosering på 10 mg durvalumab per kilo kroppsvekt, gitt som en intravenøs infusjon over 60 minutter hver 2. uke. Behandlingen ble gitt inntil progresjon, uakseptabel toksisitet eller maksimal behandlingstid på 12 måneder. Durvalumab kunne gis på nytt dersom pasienten hadde oppnådd stabil sykdom innen 12 måneder, men senere progredierte i løpet av oppfølgingstiden.

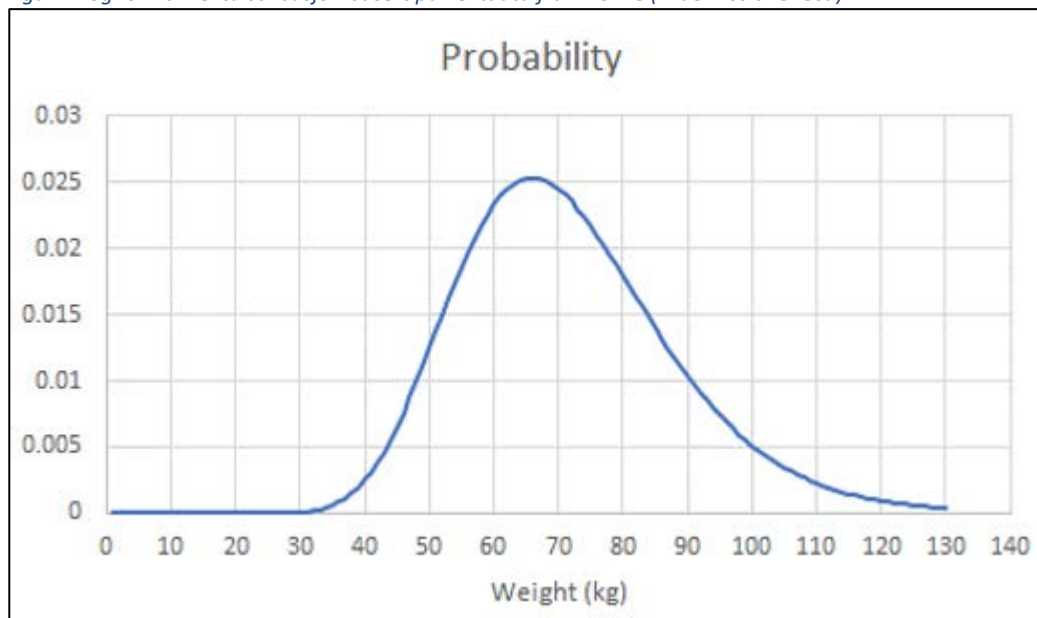
Innsendt helseøkonomisk modell (i henhold til klinisk dokumentasjon og klinisk praksis)

Modellen estimerer forbruk av durvalumab (10 mg/kg) i henhold til vektfordelingen til pasientene i PACIFIC, se Figur 1 og Figur 2. Durvalumab kommer i hetteglass på 120 og 500 mg. AstraZeneca har definert en tabell med ulike kombinasjoner av hetteglassene som har et spenn fra 120 til 2340 mg (tilsvarende kroppsvekt fra 12 til 234 kg). Ved hjelp av vektfordelingen som angir sannsynligheten for hver vektklasse, kalkuleres antall hetteglass som behøves av hver størrelse. Deling av hetteglass er ikke tillatt og overskudd av durvalumab blir regnet som svinn.

Figur 1 Vektdistribusjon fra PACIFIC (kilde: AstraZeneca)



Figur 2 Lognormal vektdistribusjon basert på vektdata fra PACIFIC (kilde: AstraZeneca)



Legemiddelverkets vurdering

Normalt legges gjennomsnittsvekt og dosering til grunn for estimering av kostnader i modellen. Legemiddelverket godtar allikevel metoden AstraZeneca bruker for å modellere forbruk av durvalumab. Det bemerkes imidlertid at Legemiddelverket ville foretrukket en vektdistribusjon basert på norske pasienter. I tillegg bruker snaut 80 % av pasientene i modellen kun 120 mg hetteglass. Dette skyldes måten AstraZeneca har definert mulige kombinasjoner av 120 og 500 mg hetteglassene. Denne høye bruken av 120 mg hetteglass ble tatt opp i korrespondanse med AstraZenca under saksbehandlingen, men de fastholdt bruken av 120 mg hetteglass. Dette ble primært begrunnet med den økte fleksibiliteten mhp. dosering. Bruk av mindre hetteglass vil, isolert sett, bidra til høyere legemiddelkostnader.

Legemiddelverket godtar den innsendte dokumentasjonen om bruken av durvalumab.

3.3 KOMPARATOR

Norsk klinisk praksis

Pasienter som har gjennomført KRT får tett oppfølging og monitoreres i utgangspunktet i 5 år som beskrevet i kapittel 1.4.3.

Innsendt klinisk dokumentasjon (i forhold til klinisk praksis)

PACIFIC hadde ingen aktiv kontroll, og placebo-gruppen benyttes av AstraZeneca som en proxy for komparator (BSC) i norsk klinisk praksis. Pasientene ble fulgt opp jevnlig i studien.

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

I modellen brukes data fra placebo-gruppen fra PACIFIC, dvs. ingen aktiv behandling, som komparator.

Legemiddelverkets vurdering

Legemiddelverket godtar valg av komparator, dvs ingen aktiv behandling, men kun tett oppfølging og monitorering.

3.4 UTFALLSMÅL

3.4.1 Effekt

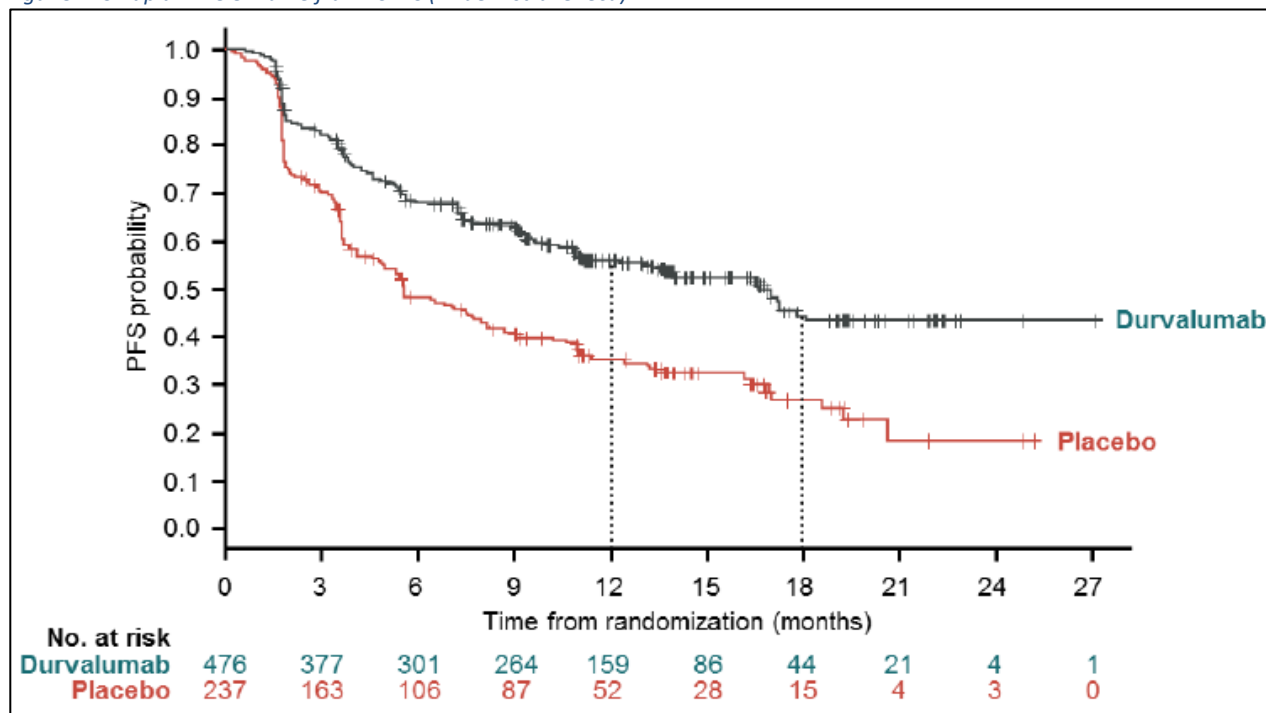
Innsendt klinisk dokumentasjon

Innsendt klinisk dokumentasjon for effektmålene PFS og OS er hentet fra PACIFIC-studien. PFS data er fra første planlagte PFS interimanalyse (371 hendelser; datakutt 13. februar 2017). Median PFS var nådd for begge armer. PFS data er basert på tolkning av en blindet, uavhengig komité (BIRC).

Tabell 5 PFS data fra PACIFIC (kilde: AstraZeneca)

Progression status	Durvalumab (N = 476)	Placebo (N = 237)	HR	p-value
BICR assessment *				
Median PFS, months 95% CI	16.8 (13.0, 18.1)	5.6 (4.6, 7.8)	0.52 (0.42, 0.65)	p<0.0001
PFS at 12 months, % 95% CI	55.9 (51.0, 60.4)	35.3 (29.0, 41.7)		
PFS at 18 months, % 95% CI	44.2 (37.7, 50.5)	27.0 (19.9, 34.5)		

Figur 3 PFS Kaplan-Meier kurve fra PACIFIC (kilde: AstraZeneca)

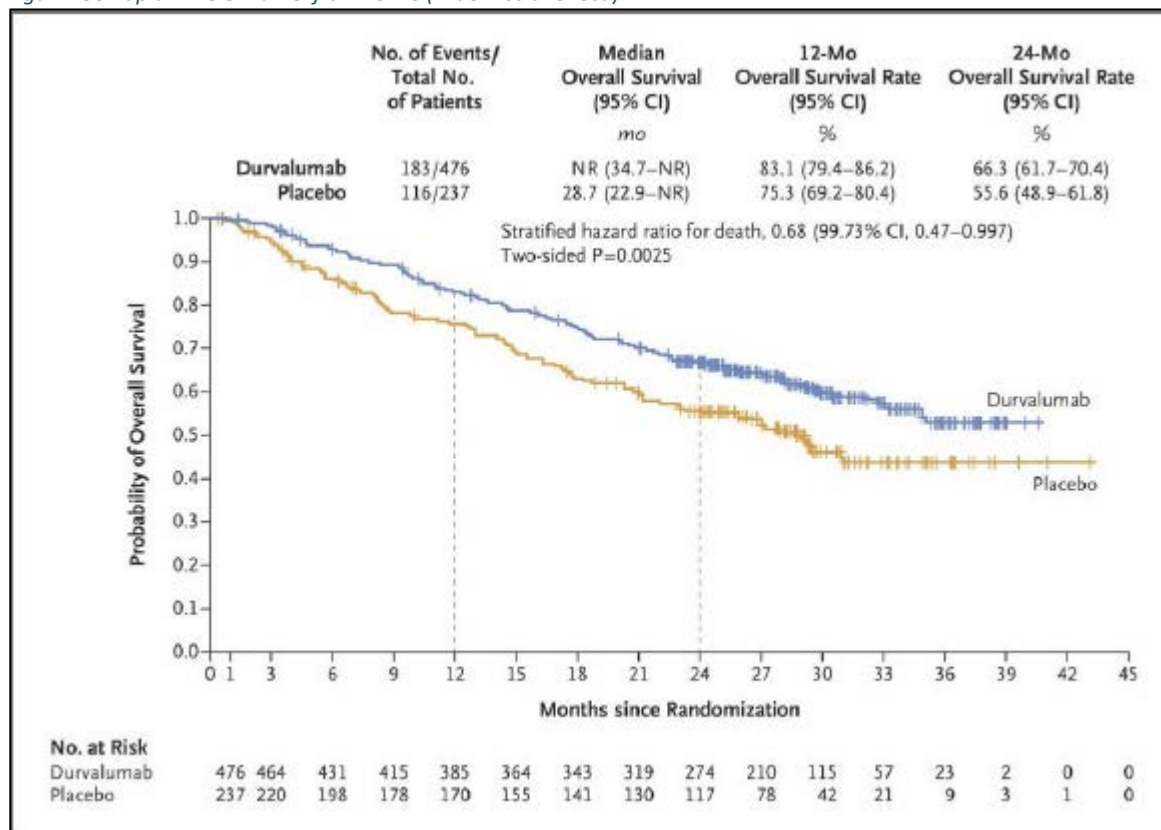


OS data er fra første planlagte OS interim analyse (299 dødsfall av 491 forventede; datakutt 22. mars 2018). OS data er umodne og median OS var ikke nådd for durvalumab-armen.

Tabell 6 OS data fra PACIFIC (kilde: AstraZeneca)

OS status	Durvalumab (N = 476)	Placebo (N = 237)	HR	p-value
Median OS, months 95% CI	NR (34.7, NR)	28.7 (22.9, NR)	0.68 (0.47, 0.997) *	p<0.0025
OS at 12 months, % 95% CI	83.1 (79.4-86.2)	75.3 (69.2, 80.4)		
OS at 24 months, % 95% CI	66.3 (61.7, 70.4)	55.6 (48.9, 61.8)		

Figur 4 OS Kaplan-Meier kurve fra PACIFIC (kilde: AstraZeneca)

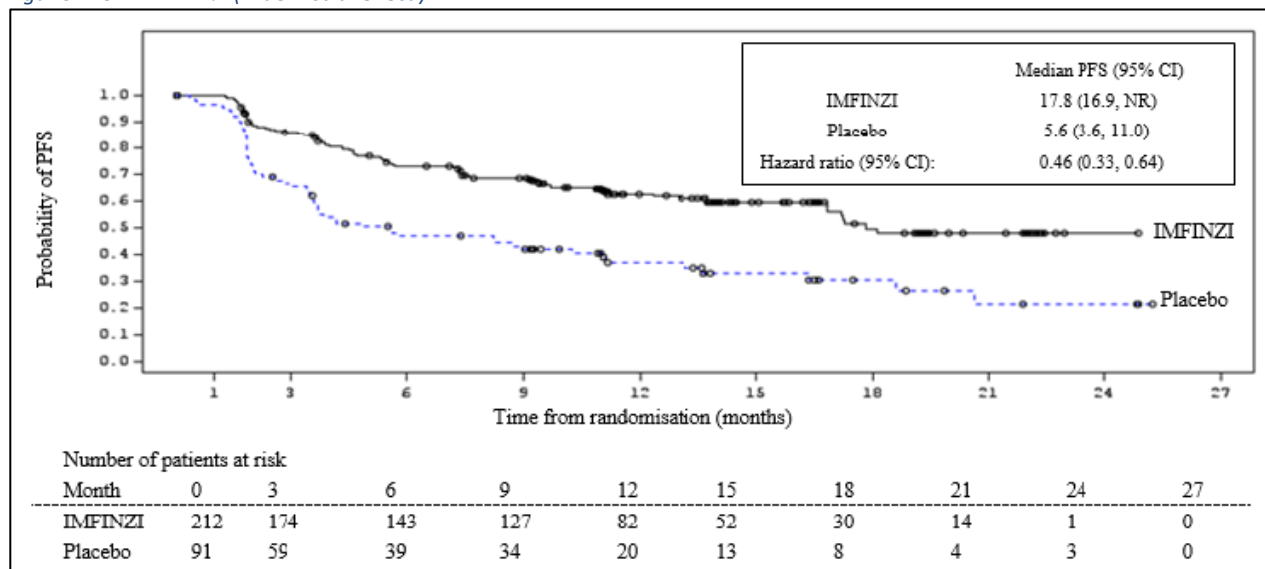
**Innsendt helseøkonomisk modell.**

PFS og OS parametriseres og framskrives basert på Kaplan-Meier data fra PACIFIC. I henhold til indikasjonordlyden, er parametriseringen basert på subpopulasjonen med PD-L1 > 1%. I modellen er det en rekke valg for parametrisering og framskriving av PFS og OS over en valgt tidshorisont (1 – 40 år).

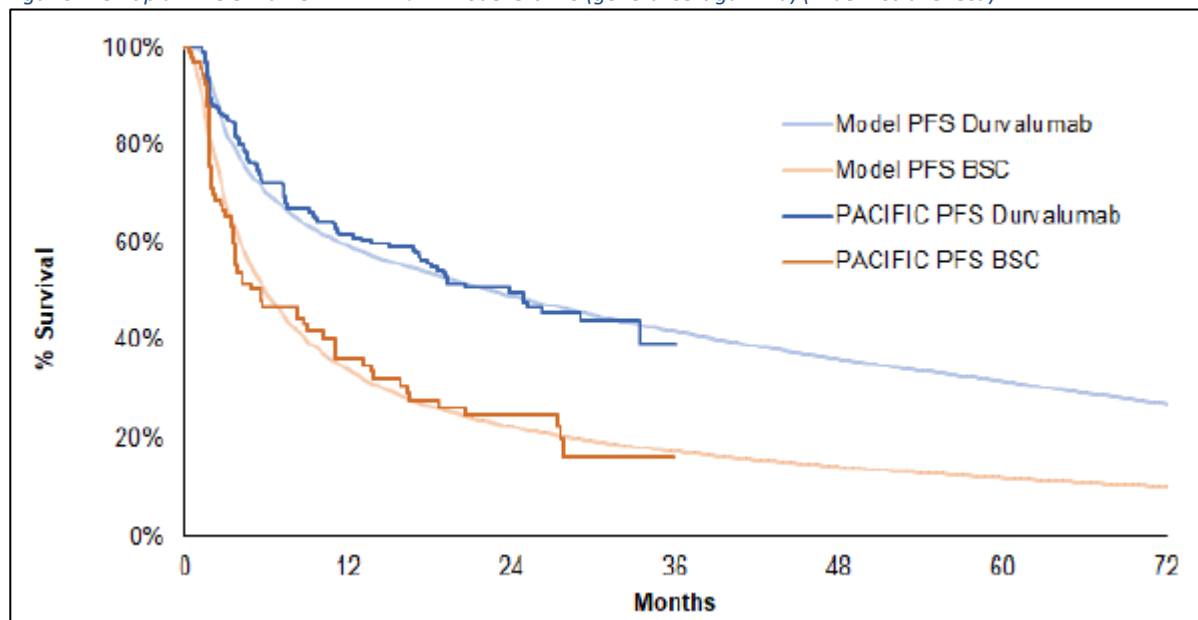
PFS

AstraZeneca har valgt en generalisert gamma parametriseringsfunksjon for PFS med uavhengige distribusjoner for durvalumab og placebo. Disse er imidlertid bundet til valg av OS, se kapittel 4.1 for nærmere omtale av denne koblingen mellom PFS og OS.

Figur 5 PFS PD-L1 > 1% (kilde: AstraZeneca)



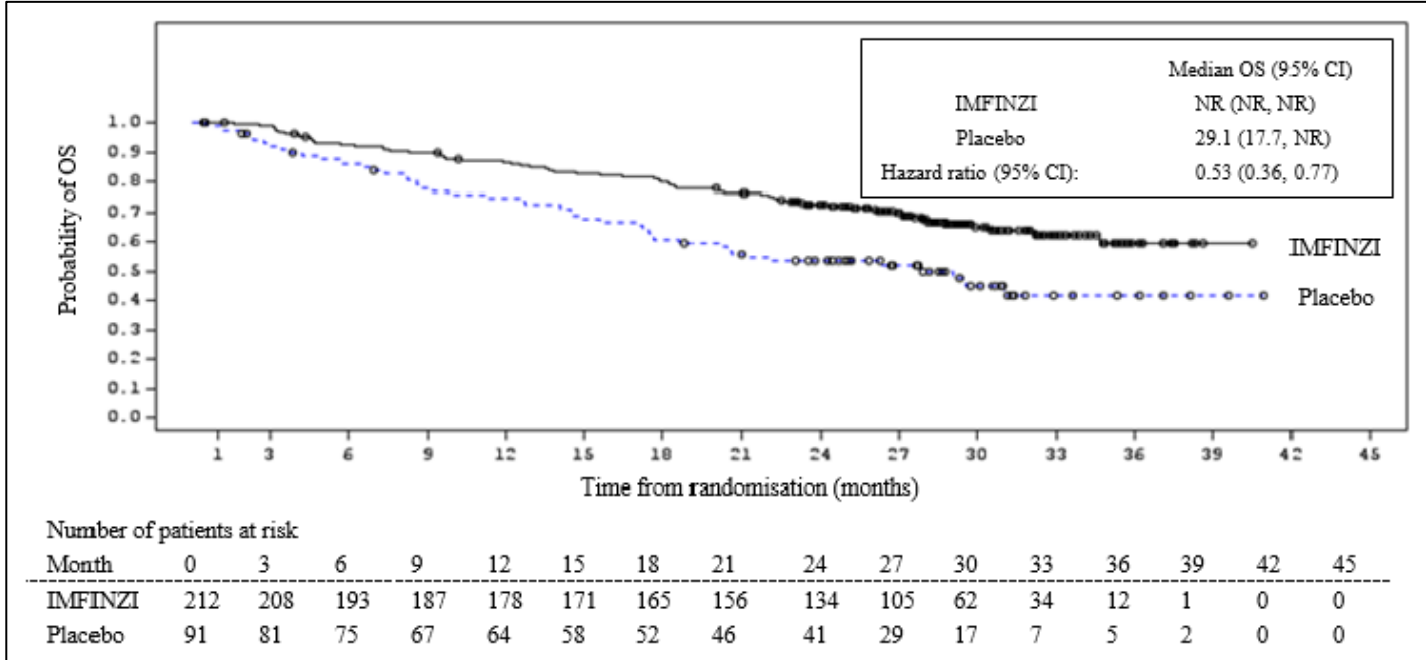
Figur 6 PFS Kaplan-Meier kurve PD-L1 > 1% + modellert PFS (generalisert gamma) (kilde: AstraZeneca)



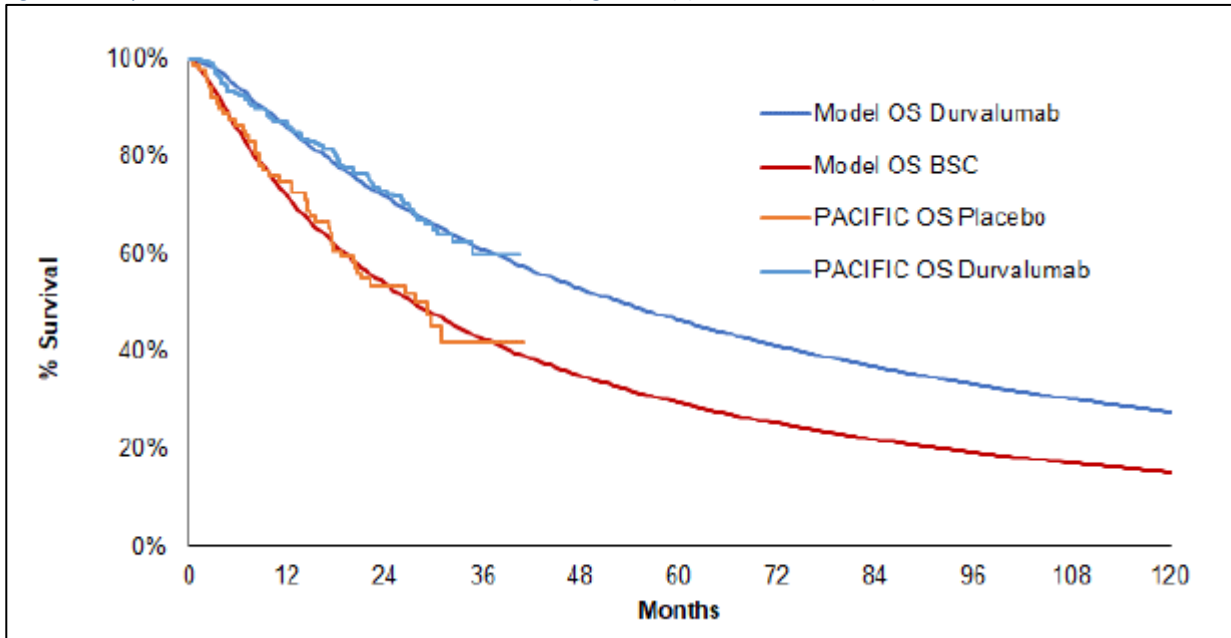
OS

AstraZeneca har valgt en lognormal parametriseringsfunksjon for OS med uavhengige distribusjoner for durvalumab og placebo. I likhet med PFS som nevnt over, er det en kobling mellom valg av PFS og OS, se kapittel 4.1 for nærmere omtale.

Figur 7 OS PD-L1 > 1% (kilde: AstraZeneca)



Figur 8 OS Kaplan-Meier kurve PD-L1 > 1% + modellert OS (lognormal) (kilde: AstraZeneca)



Tabell 7 Resultater PFS/OS for ITT og PD-L1 > 1 % (kilde: AstraZeneca)

Endpoint	ITT		PD-L1 ≥1%	
	Durvalumab (N=476)	Placebo (N=237)	Durvalumab (N=212)	Placebo (N=91)
Primary endpoints				
PFS (13 February 2017 DCO; BICR) Median (95% CI) [months] HR (95% CI); P-value	16.8 (13.0, 18.1)	5.6 (4.6, 7.8)	17.8 (16.9, NR)	5.6 (3.6, 11.0)
	0.52 (0.42, 0.65); P<0.001		0.44 (0.30, 0.64); P<0.0001	
OS (22 Mar 2018 DCO) Median (95% CI), [months] HR (95% CI); P-value	NR (34.7, NR)	28.7 (22.9, NR)	NR (NR, NR)	29.1 (17.7, NR)
	0.68 (0.53, 0.87); P=0.003		0.54 (0.35, 0.81); P=0.003	

Legemiddelverkets vurdering

PFS og OS data var relativt modne. For OS, hadde det vært ønskelig med lenger oppfølgingstid da median OS ikke var nådd i durvalumabarmen ved cut-off. For placeboarmen er 5-års overlevelse om lag 30 %, noe som stemmer med klinikeranslag og overlevelsesdata fra RTOG 0617 (5).

Legemiddelverket godtar valg av parametrisering av PFS og OS. Legemiddelverket har utført sensitivitetsanalyser med andre relevante parametriske funksjoner. Disse endret utfallet i liten grad.

I PACIFIC-studien ble det ikke stratifisert etter PD-L1 status. Det ble gjort *post hoc* analyser av PFS og OS. Dette bryter randomiseringen i studien, og det er ikke lenger klart om risikofaktorer ved baseline fremdeles er tilfeldig distribuert (balansert) mellom intervensjons- og komparatorarmene.

Legemiddelverket godtar den innsendte effektdokumentasjonen for PFS og OS, men understreker at det er usikkerhet knyttet til relativ effekt.

3.4.2 Bivirkninger

Innsendt klinisk dokumentasjon

Klinisk dokumentasjon om bivirkninger er fra PACIFIC. Durvalumab var assosiert med en høyere insidens av immunmedierte bivirkninger, noe som var forventet med bakgrunn i virkningsmekanismen. Selv om majoriteten av pasientene opplevde en eller flere bivirkninger, var de fleste av mild og forbigående art. Den samlede forekomsten av bivirkninger av grad 3-4 var 12,8 og 9,8 % i henholdsvis intervensjons- og komparatorarmen.

Innsendt helseøkonomisk modell

I den helseøkonomiske modellen brukes bivirkningsdata fra subpopulasjonen med PD-L1 > 1%. Frekvensdata og total behandlingstid for de respektive behandlingsarmene brukes for å beregne årlige rater. Tabell 8 viser de årlige ratene som benyttes i modellen. Tabellen inkluderer alle bivirkninger av grad 3 eller 4 som intraff med en frekvens $\geq 2\%$ i enten intervensjon- eller komparatorarmen. I modellen inntreffer alle bivirkninger i løpet av det første året.

Tabell 8 Årlige bivirkningsrater i modellen basert på behandlingstid (kilde: AstraZeneca)

Adverse reaction outcome	Used in the model (numerical value)		Clinical documentation	
	Annual rate		Occurrence in the PACIFIC study PD-L1 $\geq 1\%$ population	
	Durvalumab	BSC	Durvalumab (n=212)	BSC (n=91)
Pneumonia	0.065	0.076	12	5
Anemia	0.033	0.060	6	4
Hypertension	0.022	0.076	4	5
Pneumonitis	0.033	0.015	6	1
Hypokalaemia	0.022	0.076	4	5
Haemoptysis	0.000	0.030	0	2
Radiation pneumonitis	0.027	0.045	5	3

Legemiddelverket hadde spørsmål rundt hvordan AstraZeneca bereregnet bivirkningsratene under saksbehandlingen. Legemiddelverket fikk tilsendt en alternativ beregning, basert på direkte observasjoner fra PACIFIC, se Tabell 9.

Tabell 9 Bivirkningsrater i modellen basert på direkte observasjoner (kilde: AstraZeneca)

Adverse reaction outcome	Clinical documentation (AZ data on file)		Used in the model (numerical value)	
	Occurrence in the PACIFIC study PD-L1 \geq 1% population		Rate over the follow-up time	
	Durvalumab (n=212)	BSC (n=91)	Durvalumab (n=212)	BSC (n=91)
Pneumonia	12	5	0.057	0.055
Anemia	6	4	0.028	0.044
Hypertension	4	5	0.019	0.055
Pneumonitis	6	1	0.028	0.011
Hypokalaemia	4	5	0.019	0.055
Haemoptysis	0	2	0.000	0.022
Radiation pneumonitis	5	3	0.024	0.033

Legemiddelverkets vurdering

I PACIFIC hadde durvalumabarmen generelt en høyere frekvens av behandlingsrelaterte bivirkninger enn placeboarmen. For de utvalgte bivirkningene brukt i modellen (grad 3 eller 4 og frekvens \geq 2% i enten intervensjon- eller komparatorarmen), har placeboarmen generelt høyere rater enn durvalumabarmen.

AstraZeneca omregner de observerte frekvensene fra PACIFIC til årlige rater ved å dividere antall hendelser med antall behandlingsår. Denne omregningen medfører lavere rater for durvalumabarmen på grunn av flere behandlingsår. Imidlertid har AstraZeneca i modellen begrenset bivirkningshendelser til kun det første året. Legemiddelverket mener det er mer hensiktsmessig å bruke de observerte ratene direkte fra PACIFIC, spesielt når bivirkninger kun modelleres det første året. Videre er metoden AstraZeneca estimerer årlige rater på ikke egnet til å ekstrapolere bivirkningshendelser fram i tid, da majoriteten av alle hendelser ble rapportert innen 3 måneder fra behandlingsstart (3).

Legemiddelverket godtar ikke de årlige ratene i Tabell 8, men bruker ratene i Tabell 9 i vår hovedanalyse.

3.4.3 Helsenytt/helsetap

Innsendt dokumentasjon

Det ble samlet inn pasientrapportert helserelatert livskvalitetsdata (HRQoL) fra PACIFIC ved bruk av EQ-5D-5L² spørreskjema. For pasienter som progredierte, ble siste HRQoL-data rapportert inntil 30 dager etter progresjon. Nyttetap som følge av bivirkninger er hentet fra eksterne kilder fra tidligere metodevurderinger av metastatisk NSCLC utført av NICE³ (TA403, TA411 og TA428).

Innsendt helseøkonomisk modell

EQ-5D-5L-data har blitt konvertert til EQ-5D-3L ved hjelp av metoden utviklet av van Hout et al. (10). Det er blitt brukt befolkningsbasert tariff fra UK (11). AstraZeneca har modellert helsenytt etter progresjonsstatus (progresjonsfri/progrediert), tid til død (≥ 360 dager, 180-359 dager, 30-179 dager, <30 dager) og kombinasjonen av progresjonsstatus og tid til død. Progresjon er definert som i RECIST⁴ versjon 1.1, og vurdert av utprøver eller en uavhengig blindet komité (BIRC). AstraZeneca har også estimert progresjon med «time to first subsequent treatment or death» (TFST) som proxy. I AstraZeneca sin basecase brukes progresjonsstatus som vurdert av BIRC som utgangspunkt for helsenytt i modellen, se Tabell 10.

I modellen er det et valg for å aldersjustere nyttevektene. Modellen ble sendt inn med dette valget slått på. Aldersjustering er for øvrig ikke nærmere omtalt i søknaden.

Tabell 10 Nyttevekter i modellen (kilde: AstraZeneca)

Stadium i modell	Nyttevekt
Progresjonsfri	0,81
Progrediert	0,78

Helsetap (bivirkninger)

I modellen er helsetap som følge av bivirkninger knyttet til behandlingens lengde til durvalumab. Med andre ord kan bivirkninger kun inntreffe i løpet av det første året (maksimal behandlingstid med durvalumab). Vekter for nytteap er hentet fra eksterne publikasjoner. AstraZeneca har referert til tidligere metodevurderinger gjort av NICE som begrunnelse for valg av vekter for nytteap.

² Generisk instrument for å måle helseutfall. Har fem dimensjoner (mobilitet, personlig stell, vanlige gjøremål, smerte/ubehag og angst/depresjon). Hver av dimensjonene har fem nivåer av gradering.

³ National Institute for Health and Care Excellence

⁴ Response Evaluation Criteria in Solid Tumors

Legemiddelverkets vurdering

AstraZeneca sitt valg av basecase er i tråd med Legemiddelverkets retningslinjer. Det bemerkes at det er liten forskjell i nytten mellom progresjonsfri og progrediert sykdom. Dette kan skyldes at HRQoL-data kun ble samlet inntil 30 dager etter progresjon.

Nyttevekten for stadiet Progresjonsfri er høyere enn nytten for gjennomsnittsbefolkningen i Norge (0,80). Det kan virke kontraintuitivt at lungekreftpasienter i stadium III skal ha en bedre livskvalitet enn gjennomsnittsbefolkningen. En delvis forklaring på dette kan være at nyttevektene som benyttes i modellen kommer fra andre kilder enn nyttevektene i leveårstabellen for gjennomsnittsbefolkningen. Legemiddelverket velger derfor å gjøre en nivåjustering ved beregning av alvorlighetsgraden, jf. retningslinjene for metodevurderinger. Nytttevektene som presentert i tabell 10 benyttes ved beregning av inkrementell kostnadseffektivitetsratio (IKER) i modellen.

Modellen har mulighet for å aldersjustere nyttevektene, men dette er ikke gjort iht. Legemiddelverkets retningslinjer og anbefalt metode. AstraZeneca har heller ikke begrunnet valg av metode nærmere. Opprinnelig innsendt modell hadde en feil i alderjusteringen, der modellen la til ekstra nytte ved høyere alder, i stedet for å trekke fra. Legemiddelverket har ikke endret måten aldersjusteringen er gjort i modellen, bortsett fra å rette ovennevnte feil, da det antas at forskjellene er små.

Nyttetap som følge av bivirkninger er hentet fra tidligere evalueringer utført av NICE for avansert eller metastatisk NSCLC (stadium IV). Stadium IV-pasienter har generelt lavere livskvalitet enn stadium III-pasienter, og det kan derfor tenkes at nyttetapsvektene er for høye. Imidlertid er effekten av bivirkninger på livskvaliteten i denne modellen neglisjerbare (hhv. -0.0003 og -0.0004 for durvalumab og BSC).

Legemiddelverket godtar de innsendte nyttevektene. For nyttetap godtar Legemiddelverket bruken av innsendte nyttevekter, men presiserer at disse ikke er validerte for denne pasientgruppen (stadium III), og kan dermed ikke uten videre brukes i eventuelle framtidige metodevurderinger.

4 ØKONOMISK ANALYSE

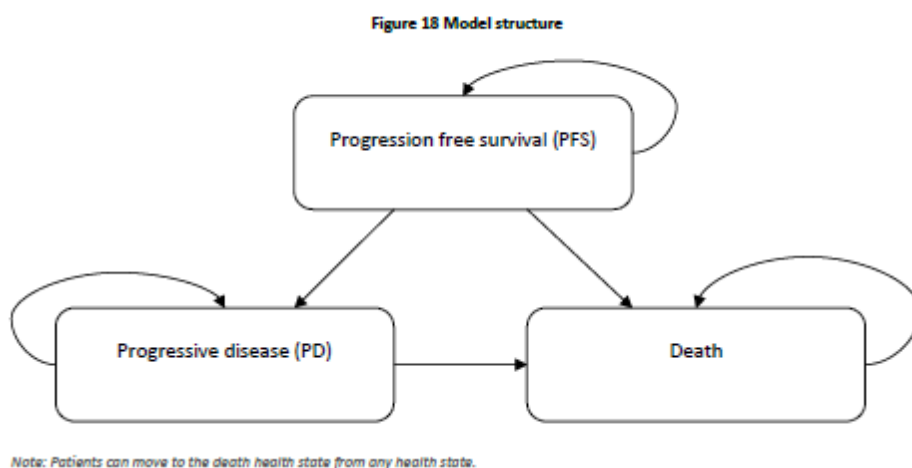
I den helseøkonomiske analysen sammenlignes behandling med durvalumab mot BSC.

4.1 MODELL, METODE OG FORUTSETNINGER

Modellbeskrivelse

AstraZeneca har levert en kostnad per QALY analyse (CUA) som sammenligner kostnader og helsegevinster ved bruk av durvalumab mot bruk av standardbehandlingen (BSC). Standardbehandlingen består av aktiv overvåking og oppfølging i etterkant av KRT. Den helseøkonomiske modellen beregner kostnader per vunnet kvalitetsjustert leveår.

Den helseøkonomiske modellen er en kohort-modell. Modellen består av tre gjensidig ekskluderende helsetilstander: «Progresjonsfri overlevelse» (PFS), «Progresjon» (PD) og «Død». Alle pasienter starter i helsetilstand PFS. Etter hver syklus forblir pasientene enten i PFS, eller flyttes til de andre helsetilstandene. Sykluslengden er 14 dager. Modellen er en såkalt «partitioned-survival model» der fordelingen av populasjonen i de ulike stadiene over tid styres av overlevelsedata. PACIFIC studien er hovedkilden til PFS og OS data. Tid på behandling er uavhengig av PFS, men er i stedet basert direkte på modne Kaplan-Meier data (tid på behandling) fra studien. Modellstrukturen er vist i Figur 9.



Figur 9 Modellstruktur (Kilde: AstraZeneca)

AstraZeneca har i sin basecase modellert PFS and OS separat for å kunne estimere pasientandeler for hver helsetilstand. I modellen er det lagt inn to valgmuligheter: Man kan velge at PFS hazards ikke kan overstige OS hazards eller alternativt at OS hazards ikke kan overstige PFS hazards. I firmaets basecase kan PFS hazards ikke overstige OS hazards. Firmaet kaller den koblingen for «safeguard function». Det er ikke mulig å velge bort denne koblingen.

Modellen tillater også simulering av avtagende effekter for både PFS og OS. Modellen legger opp til å hazard ration settes til 1 etter 36, 48 eller 60 måneder. I firmaets basecase er avtagende effekt ikke

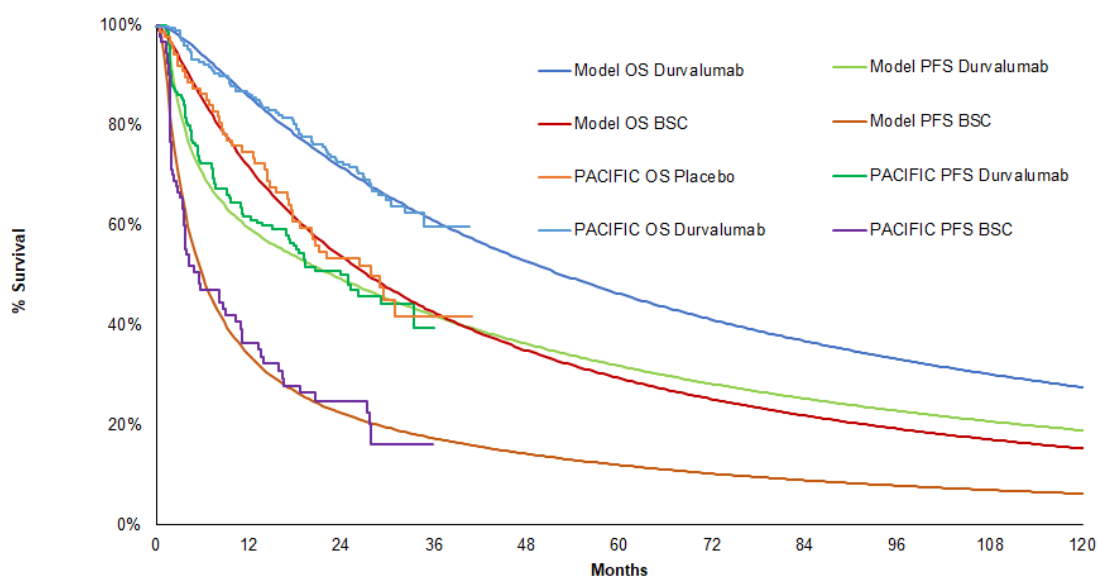
inkludert. Legemiddelverket har mottatt tilleggdokumentasjon hvor firmaet dokumenterer at det inntil nå ikke har vært observert tegn til avtagende effekt i PACIFIC studien. Også for pasientpopulasjonen (PD-L1 > 1 %) som utredes i denne metodevurderingen viser AstraZeneca fravær av avtagende effekt i opp til 50 måneder.

Legemiddelverkets vurdering

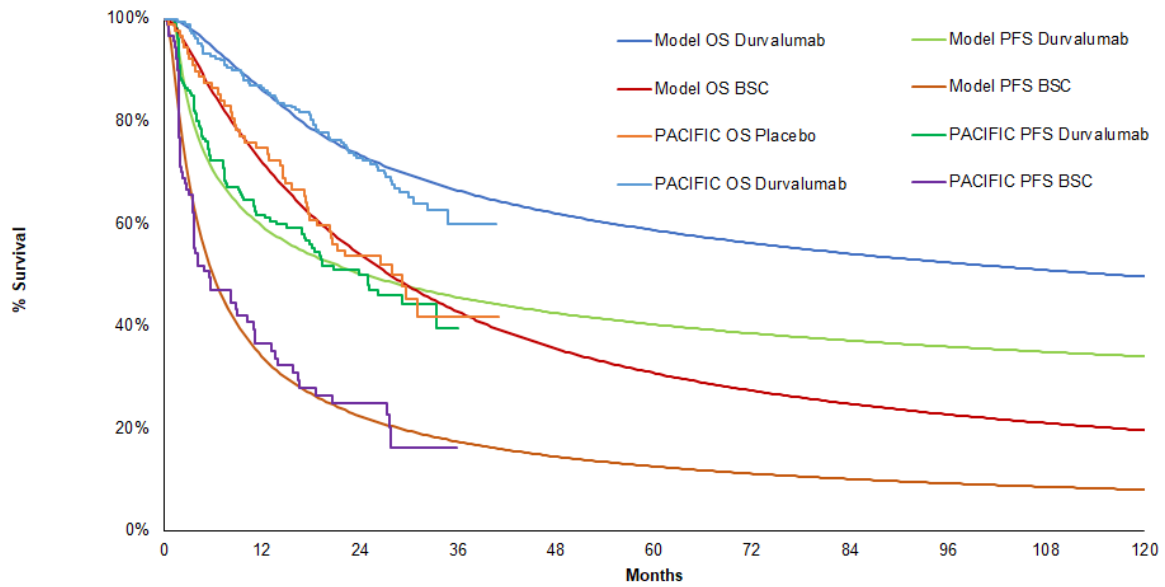
Den innsendte kohort-modellen med de tre gjensidig ekskluderende helsetilstandene PFS, PD og død er godt beskrevet i relevant faglitteratur og har vært benyttet i flere tidligere hurtige metodevurderinger innen onkologi. Å basere populasjonens fordeling i de ulike helsetilstandene over tid på overlevelsedata er også en velkjent metode. Ekstrapoleringen av overlevelsedataen baseres imidlertid på en veldig kort oppfølgingstid i forhold til tidshorizonten, noe som øker usikkerhet. Se for øvrig avsnitt 3.4.1 for Legemiddelverkets vurdering av effektdataene.

Legemiddelverket stiller seg kritisk til firmaets valg av koblingen («safeguard function») mellom OS og PFS. Denne koblingen antar at OS og PFS er avhengig av hverandre og ved bruk av funksjonen godtas det at en funksjon er «riktigere» enn den andre. Det mener Legemiddelverket er en veldig sterk antakelse. I tillegg er funksjonen svært dominerende i den helseøkonomiske modellen og modellen reagerer veldig lite sensitiv på andre usikkerhetsfaktorer. Firmaet har etter forespørsel fra Legemiddelverket redegjort for dette valget og levert en visualisering av koblingen mellom PFS og OS for begge valgalternativene som er presentert i tabellen under. Legemiddelverket kan hverken bekrefte eller avkrefte at en slik sammenheng mellom PFS og OS eksisterer. Det hadde vært ønskelig med et modellvalg som tillater frikobling av PFS og OS.

Figur 10 PFS and OS curves with PFS hazards limited by OS hazards (base case) (Kilde:AstraZeneca)



Figur 11 PFS and OS curves with OS hazards limited by PFS hazards (scenario) (Kilde: AstraZeneca)



Dersom man godtar denne koblingen mellom PFS og OS, leverer valgalternativet i basecasen mer realistiske resultater. Det andre alternativet (OS kan ikke overstige PFS) legger opp til at pasientene som er i PFS over lengre tid regnes som friske. Samtidig kan firmaets valg anses som et konservativt valg sammenlignet med det andre valgalternativet når det gjelder kostnadseffektiviteten. Endring av koblingen mellom PFS og OS gir størst utslag i resultatene. Legemiddelverket er veldig kritisk mot bruk av safeguardfunksjonen, men godtar modelleringen for denne metodevurdering. Ved fremtidige metodevurderinger må bruk av en eventuell kobling begrunnes og valideres, samt mulighet for parametrisering uten en slik kobling. Legemiddelverket fremhever at koblingen representerer den største usikkerheten i modellresultatene.

Legemiddelverket mener at avtagende effekt kan hverken bli antatt eller ekskludert i fravær av data som går over en tilstrekkelig lang tidsperiode. Legemiddelverket har etterspurt og mottatt data for durvalumab fra AstraZeneca som viser at slike effekter ikke er observert på nåværende tidspunkt. Legemiddelverket godtar at avtagende effekt ikke er inkludert i hovedanalysen, men viser til sensitivitetsanalyser for beregninger hvor avtagende effekt er inkludert etter 36, 48 og 60 måneder.

Legemiddelverket vurderer modellen til å være tilstrekkelig transparent, oversiktlig og fleksibel. Det er lagt opp til å endre flere relevante modellparametere og Legemiddelverket har kunnet evaluere effekten av endringer i inputdata på en tilfredsstillende måte.

Legemiddelverket godtar den innsendte helseøkonomiske modellen.

4.1.1 Analyseperspektiv

Perspektivet i analysene er en form for utvidet helsetjenesteperspektiv.

Diskonteringsraten er satt til 4% per år for både helsenytt og kostnader.

Tidshorisonten brukt i firmaets hovedanalyse er 30 år.

Både diskonteringsraten og tidshorisonten kan endres i modellen, sistnevnte fra i intervallet 1 til 40 år.

Legemiddelverkets vurdering

Firmaets valg av analyseperspektiv og diskontering er i henhold til Legemiddelverkets retningslinjer for helseøkonomiske analyser. Legemiddelverket har i tidligere saker godkjent tidshorisonter på 15 år. Behandlingen med durvalumab foregår tidligere i sykdomsforløpet, noe som tyder på at pasientpopulasjonen friskere enn det som er lagt til grunn i tidligere vurderinger hvor kortere tidshorisonter er lagt til grunn. Valg av tidshorisont virker på bakgrunn av dette rimelig. Resultatene i analysen er lite sensitive for endring av tidshorisonten.

Legemiddelverket godtar analyseperspektivet.

4.1.2 Kostnader (input data)

Kostnader inkludert i modellen består av legemiddelkostnader (kostnader for durvalumab, komparator og for påfølgende behandling), kostnader for PD-L1 testing, administrasjonskostnader knyttet til bruk av legemidlene, bivirkningskostnader, helsetilstandskostnader, og kostnader i livets slutfase.

Direkte kostnader

Innsendt dokumentasjon

Legemiddelkostnader

Legemiddelkostnader inkludert i den innsendte analysen er basert på maksimal AUP (ekskl. mva). Siden firma ikke har tilgang til LIS priser for alle legemidler, er Legemiddelverkets hovedanalyse oppdatert med LIS-AUP (ekskl. mva).

Dosering av durvalumab er basert på vektfordeling i PACIFIC-studien. Studiepopulasjonen i PACIFIC-studien hadde en gjennomsnittsvekt på 71,1 kg (sd. 16,9). Vektfordelingen fra studien er benyttet for beregning av gjennomsnittlig forbruk under forutsetning at pasientene ikke kan dele samme hetteglass og eventuelt gjenværende legemiddel i hetteglassene regnes som svinn.

Behandling etter progresjon

Bruk av annen immunterapi etter progresjon er hentet fra PACIFIC for PD-L1 >1% populasjonen, mens fordelingen av kjemoterapi er basert på tilbakemeldinger fra norsk kliniker i AstraZeneca sin basecase. Dette gir en økt bruk av kjemoterapi i modellen. Effekten av økt kjemoterapi er ikke ivaretatt i modellen, kun kostnadene. Legemiddelverket velger å endre bruken av kjemoterapi som observert i PACIFIC for å sikre konsistens mellom effekt og kostnader i modellen. I budsjettberegningene vil vi benytte kostnader for kjemoterapi som angitt av norsk kliniker for å vise kostnader som er relevante for norsk klinisk praksis.

Legemiddelkostnader til påfølgende behandling er hentet fra Legemiddelsøk og baseres på pakningsstørrelser med lavest mulig kostnad. Kostnadene er inkludert i firmaets basecase.

Administrasjonskostnader

Administrasjonskostnader er inkludert for de ulike legemidlene, basert på tidsbruk på apotek for klargjøring og tidsbruk av spesialistsykepleier ved administrasjon av infusjon. Kostnader er beregnet på bakgrunn av en rapport fra Kunnskapscenteret, justert til dagens prisnivå (12, 13).

Kostnader knyttet til oppfølging av sykdommen

I modellen er det lagt inn kostnader som oppstår ved oppfølging av sykdommen. Kostnader inkluderer legebesøk og CT scan og er knyttet til helsetilstandene PF og PD (se tabell under). I basecasen er det lagt opp til like kostnader i tilstand PD for durvalumab og BSC, mens kostnader i tilstanden PF er antatt høyere. Det virker rimelig på bakgrunn av økt antall legebesøk og sykepleierbesøk knyttet til administrasjon av durvalumab.

Tabell 11 Kostnader knyttet til helsetilstander

Resource item	Monthly resource use	Monthly resource use	Monthly resource use	Monthly resource use	Unit cost (NOK)	Source / comment
	PF, Imfinzi	PD, Imfinzi	PF, BSC	PD, BSC		
Physician visit	0.75	0.50	0.22	0.50	690	Normaltariff for avtalespesialister 2017-2018, Den norske legeforening
CT scan (chest)	0.33	0.40	0.22	0.40	2039	Kunnskapscenteret (no 23-2007). CT cost (2006) Table 9, page 35 (CPI adjusted)
CT scan (other)	0	0.40	0	0.40	2039	Kunnskapscenteret (no 23-2007). CT cost (2006) Table 9, page 35 (CPI adjusted)
Nurse visit	2.00	1.33	0	1.33	222	Kunnskapscenteret (nr 4 – 2012), 2011 price, CPI adjusted
Total monthly cost	1 634	2 271	600	2 271		--

Kostnader knyttet til bivirkninger

Bivirkninger av grad 3-4 er inkludert i modellen som engangshendelser. Ressursbruk relatert til bivirkninger er basert på relevante DRG koder etter tilbakemeldinger fra klinisk ekspert.

Testkostnader

Testkostnader knyttet til PD-L1 testingen er oppgitt som 3 500 NOK og lagt til i durvalumab behandlingsarmen. Testkostnader er basert på hele pasientpopulasjonen som behandles med durvalumab. Pasientene har som regel blitt testet før behandlingen med durvalumab, men kan muligens ha behov for gjentakelse av testen. Kostnadsnivået samsvarer med kostnader lagt til grunn i tidligere metodevurderinger.

Kostnader i livets slutfase

Kostnader i livets slutfase er lagt inn som engangskostnad i modellen og estimert til 200 440 NOK og baseres på studier og tilbakemeldinger firmaet har innhentet fra kliniker. Estimaten legger til grunn en gjennomsnittlig behandlingstid på 20 dagen og at 50 % av behandlingen foregår på sykehus (14). Kostnadsnivået Legemiddelverket har lagt til grunn i tidligere vurderinger⁵ er betydelig lavere enn estimaten. Legemiddelverket har valgt å justere kostnader knyttet til livets slutfase til 57 006 NOK i sitt basecase.

⁵ Zykadia (2018):

https://legemiddelverket.no/Documents/Offentlig%20finansiering%20og%20pris/Metodevurderinger/Z/Zykadia_Lungekraft_ALK_2018.pdf

Legemiddelverkets vurdering

Legemiddelverket godtar innsendt dokumentasjon, med de endringene omtalt over.

Indirekte kostnader

Indirekte kostnader er ikke inkludert i analysene, men modellen legger opp til at slike data kan inkluderes.

4.2 RESULTATER

4.2.1 Firmaets base caseanalyse

Resultatene fra hovedanalysen til AstraZeneca med legemiddelpriser basert på Maks-AUP uten merverdiavgift, er vist i Tabell 12.

Tabell 12: Kostnad per vunne kvalitetsjusterte leveår (QALY) og vunne leveår når pris for durvalumab er basert på Maks-AUP (eks mva). Per pasient. 30-års periode. Diskonterte tall.

	Durvalumab	BSC	Differanse
Totale kostnader	1 072 638	332 720	739 917
Totale QALYs	4,99	3,32	1,67
Totale leveår	6,10	4,12	1,99
Merkostnad per vunnet QALY			442 737
Merkostnad per vunnet leveår			372 658

4.2.2 Legemiddelverkets hovedanalyse

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

- Endret alder fra 63 til 70 år.
- Legemiddelpriser er endret fra maksimalpriser til LIS-priser u/mva
- Kostnader i livets slutfase: engangskostnaden ble endret fra NOK 200 440 til NOK 57 006
- Aldersjusterte nyttevekter: rettet en feil i modellen (nytte ble lagt til i stedet for å trekke fra ved økende alder)
- Bivirkningsrater er endret ihht kap.3.4.2
- Påfølgende behandling: bruker både immunterapiandeler og kjemoterapiandeler fra PACIFIC-studien

Resultater Legemiddelverkets hovedanalyse

Legemiddelverket har vurdert om kostnadene ved bruk av durvalumab står i et rimelig forhold til den nytten behandlingen gir. Resultatene basert på LIS-AUP eks mva fra analysen Legemiddelverket mener er mest sannsynlig, når de ovennevnte forutsetninger endres samtidig, er vist i Tabell 13.

Tabell 13: Kostnad per vunne kvalitetsjusterte leveår (QALY) og vunne leveår når pris for durvalumab er basert på LIS-AUP (eks mva). Per pasient. 30-års periode. Diskonterte tall.

	Durvalumab	BSC	Differanse
Totale kostnader			
Totale QALYs	4,61	3,13	1,48
Totale leveår	5,88	4,02	1,86
Merkostnad per vunnet QALY			
Merkostnad per vunnet leveår			

I og med at priser for durvalumab er konfidensielle, har Legemiddelverket imidlertid valgt og også presentere resultatene dersom man legger til grunn maksimal AUP for durvalumab. Tabellen under viser resultatene fra Legemiddelverkets hovedanalyse dersom man legger til grunn maksimal-AUP ekskl.mva.

Tabell 14: Kostnad per vunne kvalitetsjusterte leveår (QALY) og vunne leveår når pris for durvalumab er basert på Maksimal-AUP (eks mva). Per pasient. 30-års periode. Diskonterte tall.

	Durvalumab	BSC	Differanse
Totale kostnader	869 900 kr	101 121 kr	768 779 kr
Totale QALYs	4,61	3,13	1,48
Totale leveår	5,88	4,02	1,86
Merkostnad per vunnet QALY			519 843 kr
Merkostnad per vunnet leveår			414 316 kr

4.2.3 Sensitivitets- og scenarioanalyser

AstraZeneca har sendt inn sensitivitetsanalyser for forskjellige parametre i modellen. Sensitivitetsanalyser og resultater som presenteres her tar utgangspunkt i Legemiddelverkets hovedanalyse.

Enveis sensitivitetsanalyser indikerer at følgende parametre betyr mest for modellresultatene:

- Legemiddelkostnad for durvalumab
- Tidshorisont
- Alder

- Modellering av effektdata (OS)
- Modellering av avtagende effekter og når den avtagende effekten starter
- Forhold mellom OS og PFS hazards

I videre vurdering vil hovedvekten ligge på de parametrene som har størst betydning for utfallet.

Tabellen under viser de viktigste resultatene en en-veis sensitivitetsanalyse basert på Legemiddelverkets hovedanalyse.

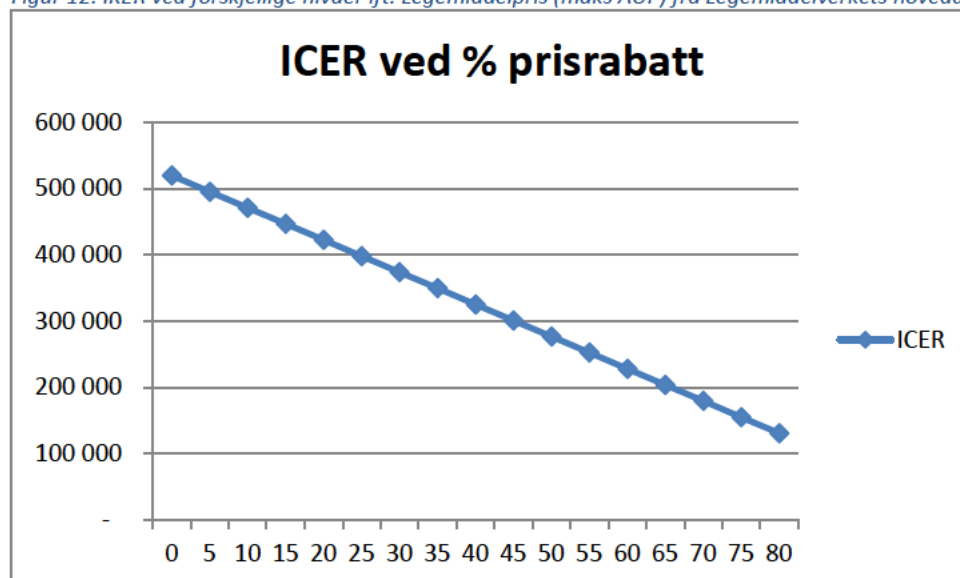
Tabell 15 Enveis-sensitivitetsanalyser fra Legemiddelverkets hovedanalyse

Parameter	Scenario	ICER
	Base case	
Tidshorisont	15 år	
	25 år	
	40 år	
Alder	65 år	
	66 år	
	67 år	
	68 år	
	69 år	
	75 år	
Modellering av effektdata (OS)	OS Loglogistic kurve	
	OS Exponential kurve	
Modelleringer av avtagende effekter	OS treatment waning fra 60 måneder	
	OS treatment waning fra 48 måneder	
	OS treatment waning fra 36 måneder	
Forhold mellom OS og PFS hazards	OS hazards ikke over PFS hazards	

Kostnad per QALY ved ulike prisnivåer

Figur 12 viser IKER ved forskjellige prisrabatter med utgangspunkt i Legemiddelverkets hovedanalyse.

Figur 12: ICER ved forskjellige nivåer ift. Legemiddelpris (maks AUP) fra Legemiddelverkets hovedanalyse



4.2.4 Legemiddelverkets konklusjon om inkrementell kostnadseffektivitetsratio

I hovedanalysen er merkostnad for durvalumab sammenlignet med BSC

- 519 843 NOK per vunnet kvalitetsjusterte leveår (QALY) med dagens legemiddelpriser (Maksimal-AUP eks mva).
- ██████████ per vunnet kvalitetsjusterte leveår (QALY) med en prisrabatt for durvalumab (LIS-AUP eks mva).

5 BUDSJETTKONSEKVENSER

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

En ser derfor på to scenarier:

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

Budsjettvirkningen blir differansen mellom budsjettvirkningene i de to scenariene. For mer informasjon om forutsetningene som er lagt til grunn for budsjettberegningene, se Appendiks 4: Budsjettberegninger.

Konklusjon budsjettkonsekvenser for spesialisthelsetjenestens legemiddelbudsjett:

Basert på data og antagelser over har det blitt estimert at å behandle aktuelle pasienter med Imfinzi (durvalumab) vil ha en total årlig budsjettkonsekvens på ca. 189 millioner NOK inkl mva i det femte

budsjettåret når legemiddelprisen for Imfinzi er basert på maksimal AUP. Budsjettberegningene er usikre og forenklete. Budsjettkonsekvensene når legemiddelpriser er basert på LIS-AUP (inkl mva) vil være ca.

Konklusjon budsjettkonsekvenser for spesialisthelsetjenestens totale budsjett:

Basert på data og antagelser over har det blitt estimert at å behandle aktuelle pasienter med Imfinzi (durvalumab) vil ha en total årlig budsjettkonsekvens på ca. 190 millioner NOK inkl mva i det femte budsjettåret når legemiddelprisen for Imfinzi er basert på maksimal AUP. Budsjettberegningene er usikre og forenklete. Budsjettkonsekvensene når legemiddelpriser er basert på LIS-AUP (inkl mva) vil være ca.

6 DISKUSJON OG OPPSUMMERING

Legemiddelverket vurderer hvert av de tre prioriteringskriteriene nytte, ressursbruk og alvorlighet, samt usikkerhet og budsjettvirkninger.

Legemiddelverket har vurdert nytte: Legemiddelverket har vurdert klinisk effekt og sikkerhet av durvalumab og anser det som godt nok dokumentert. PFS og OS data var relativt modne. For OS, hadde det vært ønskelig med lenger oppfølgingstid. For placeboarmen er 5-års overlevelse om lag 30 %, noe som stemmer med klinikeranslag og overlevelsedata fra RTOG 0617 (5).

Legemiddelverket har vurdert ressursbruk: Legemiddelverket har vurdert innsendt analyse, og forutsetninger for denne. Kostnader per pasient ved behandling med durvalumab er 869 900 NOK mot 101 121 NOK i komparatorarmen. Legemiddelkostnader har representerer den største andelen av kostnadene.

Legemiddelverket har vurdert alvorlighet: Legemiddelverket har funnet at sykdommen er alvorlig og beregner for denne populasjonen et absolutt prognosetap (APT) på ca. 9-11 QALY.

Legemiddelverket har vurdert usikkerhet: Legemiddelverket har vurdert usikkerhet og funnet stor usikkerhet knyttet til safeguard-funksjonen mellom PFS og OS. Det er også usikkerhet knyttet til avvik mellom alderen av studiepopulasjonen og pasientpopulasjonen som er aktuelle for behandling med durvalumab i Norge. Legemiddelverket har derfor endret gjennomsnittsalder for pasientgruppen til å i større grad samsvare norsk klinisk praksis. Avvik mellom de to populasjonene kan medføre større endringer i kostnadseffektiviteten. Legemiddelverket ser også stor usikkerhet knyttet til modellering av OS (data) og avtagende effekt og en endring av forutsetninger vil påvirke kostnadseffektiviteten i betydelig grad. De nevnte usikkerhetsmomentene, særlig koblingen mellom PFS og OS, medfører stor usikkerhet vedrørende ICER som modellen genererer.

Legemiddelverket har vurdert budsjettvirkninger: Legemiddelverket antar at den totale budsjettvirkningen for sykehusene ved å ta i bruk durvalumab ved behandling av lungekreft (NSCLC) vil være om lag [REDACTED] i år fem når legemiddelpriser er basert på LIS AUP inkl mva.. Budsjettberegningene er usikre og forenklete.

Statens legemiddelverk, 18-09-2019

Elisabeth Bryn (e.f.)
enhetsleder

Anja Schiel

Carolin Hagen

Leung Ming Yu

REFERANSER

1. Helsedirektoratet. Nasjonalt handlingsprogram med retningslinjer for diagnostikk, behandling og oppfølging av lungekreft, mesoteliom og thymom. 2018.
2. Rami-Porta R, Crowley JJ, Goldstraw P. Review the revised TNM staging system for lung cancer. *Ann Thorac Cardiovasc Surg*. 2009;15(1):5.
3. NEL. Lungekreft 2018 [updated 19-11-2018. Available from: <https://legehandboka.no/handboken/kliniske-kapitler/lunger/tilstander-og-sykdommer/svulster/lungekreft/#fagmedarbeidere>.
4. Aupérin A, Péchoux CL, Rolland E, Curran WJ, Furuse K, Fournel P, et al. Meta-Analysis of Concomitant Versus Sequential Radiochemotherapy in Locally Advanced Non-Small-Cell Lung Cancer. *Journal of Clinical Oncology*. 2010;28(13):2181-90.
5. Bradley JD, Paulus R, Komaki R, Masters G, Blumenschein G, Schild S, et al. Standard-dose versus high-dose conformal radiotherapy with concurrent and consolidation carboplatin plus paclitaxel with or without cetuximab for patients with stage IIIA or IIIB non-small-cell lung cancer (RTOG 0617): a randomised, two-by-two factorial phase 3 study. *The lancet oncology*. 2015;16(2):187-99.
6. Sl. Preparatomtale Imfinzi. 2018.
7. Antonia SJ, Villegas A, Daniel D, Vicente D, Murakami S, Hui R, et al. Durvalumab after chemoradiotherapy in stage III non-small-cell lung cancer. *New England Journal of Medicine*. 2017;377(20):1919-29.
8. Antonia SJ, Villegas A, Daniel D, Vicente D, Murakami S, Hui R, et al. Overall survival with durvalumab after chemoradiotherapy in stage III NSCLC. *New England Journal of Medicine*. 2018;379(24):2342-50.
9. EMA. European Public Assessment Report - Imfinzi. 2018.
10. van Hout B, Janssen M, Feng Y-S, Kohlmann T, Busschbach J, Golicki D, et al. Interim scoring for the EQ-5D-5L: mapping the EQ-5D-5L to EQ-5D-3L value sets. *Value in health*. 2012;15(5):708-15.
11. Dolan P. Modeling valuations for EuroQol health states. *Medical care*. 1997;1095-108.
12. Aaserud M, Kristiansen IS, Neilson AR, Norum J, Sørbye H, Aas E, et al. Helseøkonomisk evaluering av bevacizumab ved metastatisk kolorektalcancer. Rapport fra Kunnskapssenteret. 2007.
13. Movik E, Juvet LK, Hamidi V, Sæterdal IvM, Harboe I, Klemp M. Pemetrexed as maintenance therapy for advanced, non-squamous, non-small cell lung cancer (NSCLC). Rapport fra Kunnskapssenteret. 2012.
14. Nieder C, TOLLÅLI T, Norum J, Pawinski A, Bremnes RM. A population-based study of the pattern of terminal care and hospital death in patients with non-small cell lung cancer. *Anticancer research*. 2012;32(1):189-94.

OVERSIKT OVER TABELLER

Tabell 1: Kostnad per vunne kvalitetsjusterte leveår (QALY) og vunne leveår når pris for durvalumab er basert på maksimal AUP (eks mva). Per pasient. 30-års periode. Diskonterte tall.	5
<i>Tabell 2: Kostnad per vunne kvalitetsjusterte leveår (QALY) og vunne leveår når pris for durvalumab er basert på Maksimal- AUP (eks mva). Per pasient. 30-års periode. Diskonterte tall.</i>	<i>6</i>
Tabell 3: Oversikt over relevante, innsendte studier.....	16
Tabell 4 Baseline pasientkarakteristika fra PACIFIC (7).....	19
Tabell 5 PFS data fra PACIFIC (kilde: AstraZeneca)	23
Tabell 6 OS data fra PACIFIC (kilde: AstraZeneca).....	24
Tabell 7 Resultater PFS/OS for ITT og PD-L1 > 1 % (kilde: AstraZeneca).....	28
Tabell 8 Årlige bivirkningsrater i modellen basert på behandlingsslengde (kilde: AstraZeneca).....	29
Tabell 9 Bivirkningsrater i modellen basert på direkte observasjoner (kilde: AstraZeneca)	30
Tabell 10 Nyttevekter i modellen (kilde: AstraZeneca).....	31
Tabell 11 Kostnader knyttet til helsetilstander.....	38
<i>Tabell 12: Kostnad per vunne kvalitetsjusterte leveår (QALY) og vunne leveår når pris for durvalumab er basert på Maks-AUP (eks mva). Per pasient. 30-års periode. Diskonterte tall.</i>	<i>39</i>
Tabell 13: Kostnad per vunne kvalitetsjusterte leveår (QALY) og vunne leveår når pris for durvalumab er basert på LIS-AUP (eks mva). Per pasient. 30-års periode. Diskonterte tall.....	40
Tabell 14: Kostnad per vunne kvalitetsjusterte leveår (QALY) og vunne leveår når pris for durvalumab er basert på Maksimal-AUP (eks mva). Per pasient. 30-års periode. Diskonterte tall.....	40
Tabell 15 Enveis-sensitivitetsanalyser fra Legemiddelverkets hovenanalyse	41
Tabell 16: Beregnet alvorlighetsgrad	50
Tabell 17: Forventede gjenværende QALYs og livskvalitetsvekter i den generelle befolkning	52
Tabell 18 Antall pasienter som er forventet å bli behandlet med Imfinzi og konkurrerende legemidler over den neste femårs-perioden – dersom Imfinzi tas i bruk.....	60
Tabell 19 Antall pasienter som er forventet å bli behandlet med Imfinzi og konkurrerende legemidler den neste femårs-perioden – dersom Imfinzi IKKE tas i bruk.....	60
Tabell 20 Legemiddelutgifter per pasient per år – dersom Imfinzi blir tatt i bruk. Udiskontert. Maksimal AUP inkl. mva.	61
Tabell 21 Legemiddelutgifter per pasient per år – dersom Imfinzi IKKE blir tatt i bruk. Udiskontert. Maksimal AUP inkl. mva.....	62
Tabell 22 Forventet budsjettvirkning på spesialisthelsetjenestens legemiddelbudsjett av produkt ved aktuell indikasjon. Maksimal AUP	62
Tabell 23 Forventet budsjettvirkning på spesialisthelsetjenestens legemiddelbudsjett av produkt ved aktuell indikasjon. LIS-AUP.....	62
Tabell 24 Utgifter per pasient per år etter kostnadskomponent (andre relaterte kostnadskomponenter enn legemiddelutgifter for spesialisthelsetjenesten) – dersom Imfinzi blir tatt i bruk.	63
Tabell 25 Utgifter per pasient per år etter kostnadskomponent (andre relaterte kostnadskomponenter enn legemiddelutgifter for spesialisthelsetjenesten) – dersom Imfinzi IKKE blir tatt i bruk.	64
Tabell 26: Forventet budsjettvirkning totalt for spesialisthelsetjenesten dersom legemiddel tas i bruk til aktuell indikasjon. Maks-AUP inkl. mva	65
Tabell 27: Forventet budsjettvirkning totalt for spesialisthelsetjenesten dersom legemiddel tas i bruk til aktuell indikasjon. Maks-AUP inkl. mva	66

APPENDIKS 1: ALVORLIGHETSBEREGNINGER

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

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

Beregningen av absolutt prognosetap skjer i trinn:

- 1) Først defineres gjennomsnittsalder ved behandlingsstart i den aktuelle norske pasientgruppen som er under vurdering for det nye behandlingstilbudet. Vi benevner alderen A. Kilder for alder er studiedata PACIFIC studien, tilbakemeldinger fra klinisk praksis samt statistikk fra Kreftregisteret på behandlingsområdet. Gjennomsnittsalderen for pasienter i PACIFIC studien er oppgitt til å være 63 år. Informasjon fra klinisk praksis og Kreftregisteret tilsier en høyere gjennomsnittsalder på ca. 70 år. AstraZeneca har fremlagt informasjon om Early Access Programmes i Norge hvor gjennomsnittlig pasientalder er 66 år (Oslo) og 68 år (Tromsø). I lys av fremlagt informasjon legger Legemiddelverket til grunn en alderskorridor mellom 67 og 70 år i alvorlighetsberegningene.
- 2) Gjennomsnittlig antall forventede gjenværende QALYs (udiskonterte) beregnes for den generelle befolkningen med samme alder som pasientgruppens gjennomsnittsalder. Vi benevner dette QALY_A. Vi har brukt dødelighetsdata for den norske befolkningen fra Statistisk sentralbyrå (2017) i beregning av forventet gjenværende levetid for ulike aldre⁶. 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)⁷ og Burstrøm et al (2001)⁸. Tabell 17 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.

⁶ SSB. Dødelighetstabeller, 2017 [Available from: <https://www.ssb.no/befolkning/statistikk/dode>].

⁷ Sun S, Irestig R, Burstrom B, Beijer U, Burstrom K. Health-related quality of life (EQ-5D) among homeless persons compared to a general population sample in Stockholm County, 2006. *Scand J Public Health*. 2012;40(2):115-25.

⁸ 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.

I den helseøkonomiske analysen har tilstanden «progresjonsfri» livskvalitetsvekt 0,81 for en 67-70 år gammel person. Denne vekten inngår i prognoseberegningene. I beregningen av gjenværende QALYs derimot er livskvalitetsvekten for en 67-70-åring lavere – den er 0,80 og er hentet fra tabellen til slutt i dette appendikset. Vi har justert for dette ved å gange prognosen med faktoren 0,80/0,81.

- 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) $APT = QALY_{SA} - P_A$

Tabell 16: Beregnet alvorlighetsgrad

Alder	A	67-70 år
Forventede gjenværende QALYs for gjennomsnittspopulasjon uten sykdommen (udiskontert)	$QALY_{SA}$	14,5 - 12,5
Forventet gjenværende QALYs med sykdom uten den nye behandlingen (udiskontert) (prognose)	P_A	3,8
Forventet gjenværende QALYs med sykdom uten den nye behandlingen (udiskontert) (prognose) – justert.	P^*_A	3,8
Antall mistede QALYs som følge av sykdom (absolutt prognosetap)	APT	10,7 - 8,7

Beregning av alvorlighetsgrad ut i fra dagens behandling tilsier et absolutt prognosetap på ca. 9-11 QALY.

Forventede gjenværende QALYs i den generelle befolkningen.

Tabellen under viser hhv. forventede gjenværende QALYs og (helserelaterte) livskvalitetsvekter fordelt på alder for den generelle befolkningen. Forventede gjenværende QALYs er basert på dødelighetsdata for norsk befolkning fra Statistisk sentralbyrå (2017) og de aldersspesifikke livskvalitetsvektene i høyre kolonne.

I påvente av gode norske tall, er det brukt livskvalitetsvekter fra to svenske studier (Burstrøm et al (2001) og Sun et al (2012)). I studiene kombineres svenske aldersspesifikke livskvalitetsdata for en gjennomsnittsbefolkning med britiske befolkningsbaserte EQ-5D-verdsettingstariffer, Dolan et al (1997)⁹.

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.

⁹ Dolan P. Modeling valuations for EuroQol health states. Medical care. 1997;35(11):1095-108.

Tabell 17: Forventede gjenværende QALYs og livskvalitetsvekter i den generelle befolkning

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

APPENDIKS 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 behandlingmessige verdi og til kostnader forbundet med alternativ behandling.

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

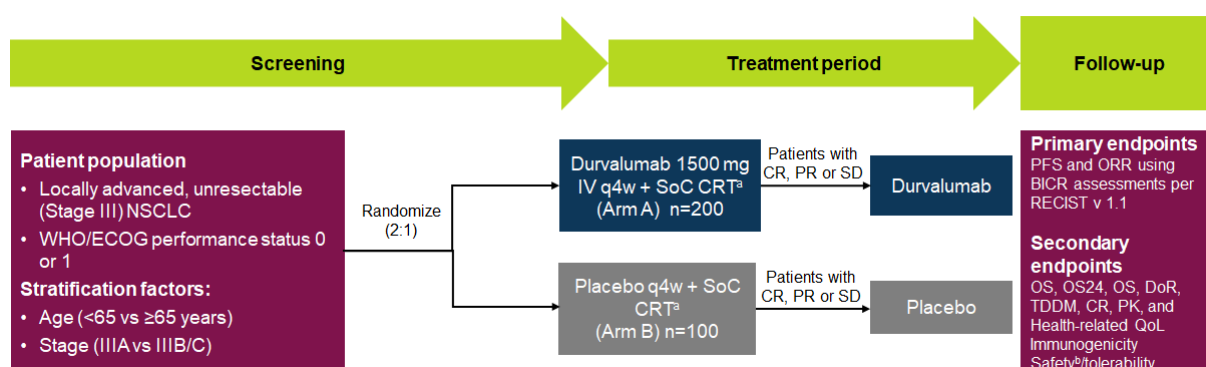
Probabilistisk sensitivetsanalyse (PSA) – er en usikkerhetsmåling som brukes for å undersøke robustheten av analysen. De enkelte parametre i den økonomiske beregningsmodellen tilordnes en sannsynlighetsfordeling. I en probabilistisk sensitivetsanalyse utføres en rekke (f.eks. 2000) simuleringer med modellen.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

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

APPENDIKS 3: PÅGÅENDE STUDIER

PACIFIC-2: Phase III; forventet data Q2 2020

Figur 13 PACIFIC-2 study design.

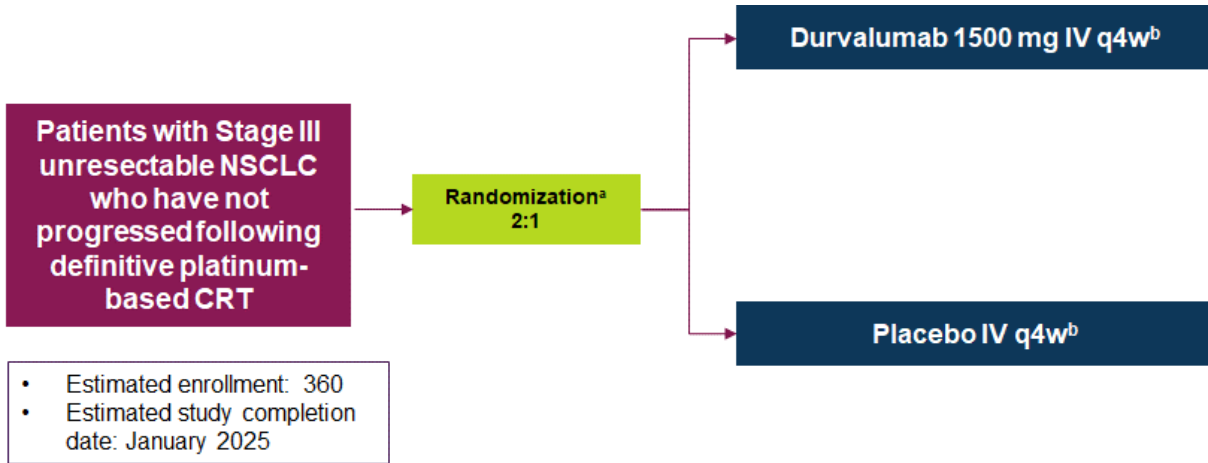


^aPlatinum-based chemotherapy regimens include cisplatin/ etoposide, carboplatin/paclitaxel, pemetrexed/cisplatin (nonsquamous only) or pemetrexed/carboplatin (nonsquamous only), alongside radiation therapy (5 fractions/week for ~6 weeks [± 3 days; total 60 Gy]); ^bWill be reviewed by an independent data monitoring committee (IDMC) in an unblinded manner, with up to 4 DCOs.

BICR = blinded independent central review; CRT = chemoradiotherapy; CR = Complete response; DCO = data cutoff; DoR = duration of response; ECOG PS = Eastern Cooperative Oncology Group Performance Status; IV = intravenous; NSCLC = non-small cell lung cancer; ORR = overall response rate; OS = overall survival; OS24 = overall survival at 24 months, PD = progressive disease; PFS = progression-free survival; PK = pharmacokinetics; PR = partial response; Q4W = every 4 weeks; QoL = quality of life; RECIST = Response evaluation criteria in solid tumors; SD = stable disease; SoC = standard of care; TDDM = time to death or distant metastasis; WHO = World Health Organization.

PACIFIC-5: Phase III, forventet avsluttet Januar 2025

Figur 14 PACIFIC-5 study design

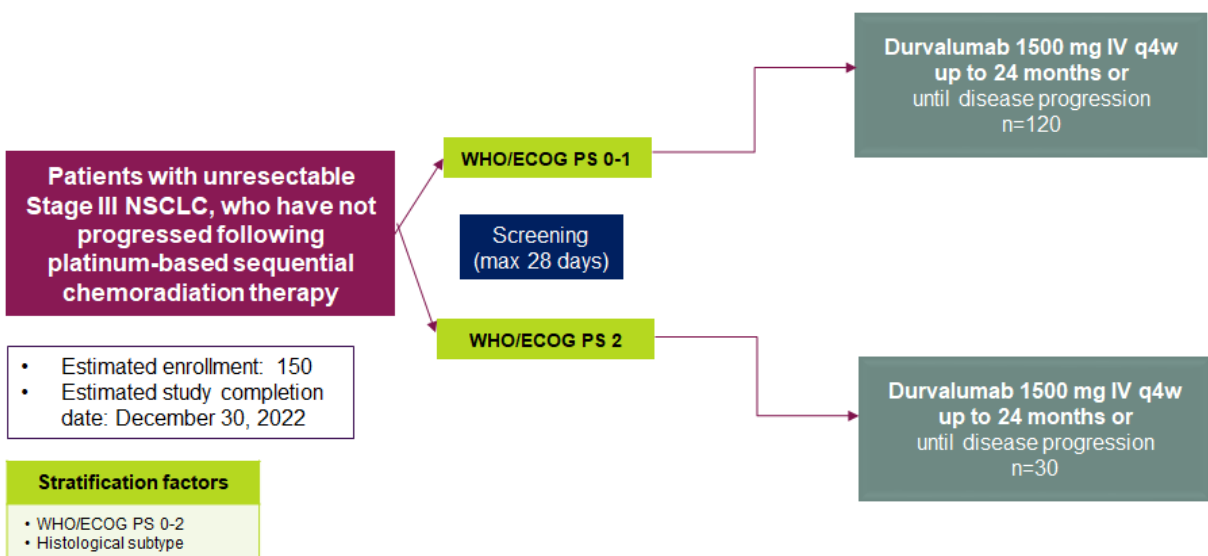


^aEGFR or ALK mutation randomized will be capped at approximately 15%; ^bTreatment until clinical progression/deterioration or confirmed radiological progression; ^cAssessed by BICR per RECIST version 1.1; ^dInvestigator-assessed (defined according to local standard clinical practice).

ALK = anaplastic lymphoma kinase; BICR = blinded independent central review; CRT = chemoradiotherapy; CTCAE = Common Terminology Criteria for Adverse Events; DoR = duration of response; EGFR = epidermal growth factor receptor; IHC = immunohistochemical; IV = intravenously; NSCLC = non-small cell lung cancer; ORR = objective response rate; OS = overall survival; OS24 = number (%) of patients who are alive at 24 months; PD-L1 = programmed cell death ligand-1; PFS = progression-free survival; PFS2 = proportion of patients alive and progression-free from randomization to second progression; PFS12 = proportion of patients alive and progression-free at 12 months; PFS18 = proportion of patients alive and progression-free at 18 months; PK = pharmacokinetics; q4w = every 4 weeks; RECIST = Response Evaluation Criteria in Solid Tumors; TTDM = time to death or distant metastasis.

PACIFIC-6: Phase 2, data forventet Q4 2022

Figur 15 PACIFIC-6 study design



AE = adverse events; AESIs = adverse events of special interest; DoR = duration of response; imAEs = immune-mediated adverse events; IV = intravenously; NSCLC = non-small cell lung cancer; ORR = objective response rate; mOS = median overall survival; Osn = overall survival at 'n' months; mPFS = median progression-free survival; q4w = every 4 weeks; RECIST = Response Evaluation Criteria in Solid Tumors; SAEs = serious adverse events; TRAEs = treatment-related adverse events; WHO/ECOG PS = World Health Organization /Eastern Cooperative Oncology Group Performance Status.

APPENDIKS 4: BUDSJETTBEREGNINGER

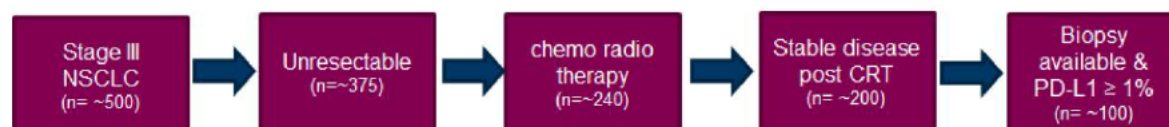
A.1 Budsjettkonsekvenser

Budsjettkonsekvensene deles i tre:

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

A.1.1 Estimat av antall pasienter som er aktuelle for behandling

AstraZeneca har beregnet antall pasienter som er aktuelle for behandling med durvalumab med utgangspunkt i følgende forutsetninger:



Kilde: AstraZeneca

Legemiddelverket har på bakgrunn av tilbakemeldinger fra klinisk praksis justert pasientgrunnet til 200 pasienter. Økning i pasientpopulasjonen skyldes at flere forventes å bli tilbudt behandling grunnet en forbedret prognose. I tillegg kan noen pasienter med sykdom i stadium IIIa være aktuelle.

Antall pasienter som forventes å bli behandlet med Imfinzi (durvalumab) samt antall pasienter som forventes å bli behandlet med konkurrerende legemidler i de første fem årene, presenteres i Tabell 18. Dette gjelder for situasjonen der Imfinzi (durvalumab) besluttes å tas i bruk. Dersom legemidlet til vurdering ikke blir tatt i bruk, er antall pasienter som anslått i Tabell 19. Anslagene tar utgangspunkt i 2020 som år 1.

Tabell 18 Antall pasienter som er forventet å bli behandlet med Imfinzi og konkurrerende legemidler over den neste femårs-perioden – dersom Imfinzi tas i bruk.

	År 1	År 2	År 3	År 4	År 5
Imfinzi (durvalumab)	200	201	202	203	204
BSC	0	0	0	0	0

Tabell 19 Antall pasienter som er forventet å bli behandlet med Imfinzi og konkurrerende legemidler den neste femårs-perioden – dersom Imfinzi IKKE tas i bruk.

	År 1	År 2	År 3	År 4	År 5

Imfinzi (durvalumab)	0	0	0	0	0
BSC	200	201	202	203	204

A.1.2 Estimert av legemiddelkostnad per pasient

Legemiddelkostnader per pasient dersom Imfinzi tas i bruk er presentert i Tabell 20. I beregningene er det tatt høyde for en gjennomsnittlig behandlingstid. Legemiddelkostnader per pasient dersom Imfinzi ikke anbefales tatt i bruk samt Legemiddelkostnader for BSC er, i mangel av eksisterende behandling per i dag, satt lik 0.

Tabell 20 Legemiddelutgifter per pasient per år – dersom Imfinzi blir tatt i bruk. Udiskontert. Maksimal AUP inkl. mva.

	År 1	År 2	År 3	År 4	År 5
Imfinzi (durvalumab), legemiddelutgift pluss administrasjonskostnad for kohorten som starter behandlingen i år 1	926 172	0			
Imfinzi (durvalumab), legemiddelutgift pluss administrasjonskostnad for kohorten som starter behandlingen i år 2		926 172	0		
Imfinzi (durvalumab), legemiddelutgift pluss administrasjonskostnad for kohorten som starter behandlingen i år 3			926 172	0	
Imfinzi (durvalumab), legemiddelutgift pluss administrasjonskostnad for kohorten som starter behandlingen i år 4				926 172	0
Imfinzi (durvalumab), legemiddelutgift pluss administrasjonskostnad for kohorten som starter behandlingen i år 5					926 172
BSC, legemiddelutgift for kohorten som starter behandlingen i år 1	0	0	0	0	0
BSC, legemiddelutgift for kohorten som starter behandlingen i år 2		0	0	0	0
BSC, legemiddelutgift for kohorten som starter behandlingen i år 3			0	0	0
BSC, legemiddelutgift for kohorten som starter behandlingen i år 4				0	0
BSC, legemiddelutgift for kohorten som starter behandlingen i år 5					0

Tabell 21 Legemiddelutgifter per pasient per år – dersom Imfinzi IKKE blir tatt i bruk. Udiskontert. Maksimal AUP inkl. mva.

	År 1	År 2	År 3	År 4	År 5
Imfinzi (durvalumab), legemiddelutgift for kohorten som starter behandlingen i år 1	0	0	0	0	0
Imfinzi (durvalumab), legemiddelutgift for kohorten som starter behandlingen i år 2		0	0	0	0
Imfinzi (durvalumab), legemiddelutgift for kohorten som starter behandlingen i år 3			0	0	0
Imfinzi (durvalumab), legemiddelutgift for kohorten som starter behandlingen i år 4				0	0
Imfinzi (durvalumab), legemiddelutgift for kohorten som starter behandlingen i år 5					0
BSC, legemiddelutgift for kohorten som starter behandlingen i år 1	0	0	0	0	0
BSC, legemiddelutgift for kohorten som starter behandlingen i år 2		0	0	0	0
BSC, legemiddelutgift for kohorten som starter behandlingen i år 3			0	0	0
BSC, legemiddelutgift for kohorten som starter behandlingen i år 4				0	0
BSC, legemiddelutgift for kohorten som starter behandlingen i år 5					0

A.1.3 Budsjettkonsekvenser legemiddelkostnader for spesialisthelsetjenesten

De estimerte budsjettvirkninger ved innføring av metoden er presentert i Tabell 22 (Maksimal AUP inkl. mva) og Tabell 23 (LIS AUP inkl. mva).

Tabell 22 Forventet budsjettvirkning på spesialisthelsetjenestens legemiddelbudsjett av produkt ved aktuell indikasjon. Maksimal AUP

	År 1	År 2	År 3	År 4	År 5
Imfinzi (durvalumab) får refusjon	185 234 400	186 160 572	187 086 744	188 012 916	188 939 088
Imfinzi (durvalumab) får ikke refusjon	0	0	0	0	0
Budsjettvirkning av anbefaling	185 234 400	186 160 572	187 086 744	188 012 916	188 939 088

Tabell 23 Forventet budsjettvirkning på spesialisthelsetjenestens legemiddelbudsjett av produkt ved aktuell indikasjon. LIS-AUP.

	År 1	År 2	År 3	År 4	År 5
--	------	------	------	------	------

Imfinzi (durvalumab) får refusjon	██████████	██████████	██████████	██████████	██████████
Imfinzi (durvalumab) får ikke refusjon	██████████	██████████	██████████	██████████	██████████
Budsjettvirkning av anbefaling	██████████	██████████	██████████	██████████	██████████

- Konklusjon budsjettkonsekvenser for spesialisthelsetjenestens legemiddelbudsjett:

Basert på data og antagelser over har det blitt estimert at å behandle aktuelle pasienter med Imfinzi (durvalumab) vil ha en total årlig budsjettkonsekvens på 189 millioner NOK inkl mva i det femte budsjettåret. Budsjettkonsekvensen med konfidensiell tilbudspris vil være på ca. ██████████ i det femte budsjettåret. Budsjettberegningene er usikre og forenklede.

Budsjettvirkninger er usikre, særlig med tanke på den fremtidige pasientpopulasjonen som er lagt til grunn. Dersom man legger til grunn firmaets pasientanslag på 100 pasienter i år 1, så vil budsjettvirkningene i år 5 være på ██████████

A.2 Budsjettkonsekvenser totalt for spesialisthelsetjenesten

Budsjettkonsekvensene totalt for spesialisthelsetjenesten inkluderer konsekvensene for spesialisthelsetjenestens legemiddelbudsjett, som ble beregnet i foregående avsnitt, samt kostnader ved oppfølging av sykdommen. Kostnader er hentet fra den helseøkonomiske modellen. Under vises beregningen av budsjettkonsekvensene av virkningene på andre relaterte kostnader utover legemiddelkostnadene til spesialisthelsetjenesten.

A.2.1 Estimert av utgifter per pasient

Tabell 24 Utgifter per pasient per år etter kostnadskomponent (andre relaterte kostnadskomponenter enn legemiddelutgifter for spesialisthelsetjenesten) – dersom Imfinzi blir tatt i bruk.

	År 1	År 2	År 3	År 4	År 5
Imfinzi (durvalumab), kostnad for kohorten som starter behandlingen i år 1	56 561	18 067	13 934	11 198	8 732
Imfinzi (durvalumab), kostnad for kohorten som starter behandlingen i år 2		56 561	18 067	13 934	11 198
Imfinzi (durvalumab), kostnad for kohorten som starter behandlingen i år 3			56 561	18 067	13 934
Imfinzi (durvalumab), kostnad for kohorten som starter behandlingen i år 4				56 561	18 067
Imfinzi (durvalumab), kostnad for kohorten som starter behandlingen i år 5					56 561

BSC, kostnad for kohorten som starter behandlingen i år 1	0	0	0	0	0
BSC, kostnad for kohorten som starter behandlingen i år 2		0	0	0	0
BSC, kostnad for kohorten som starter behandlingen i år 3			0	0	0
BSC, kostnad for kohorten som starter behandlingen i år 4				0	0
BSC, kostnad for kohorten som starter behandlingen i år 5					0

Tabell 25 Utgifter per pasient per år etter kostnadskomponent (andre relaterte kostnadskomponenter enn legemiddelutgifter for spesialisthelsetjenesten) – dersom Imfinzi IKKE blir tatt i bruk.

	År 1	År 2	År 3	År 4	År 5
Imfinzi (durvalumab), kostnad for kohorten som starter behandlingen i år 1	0	0	0	0	0
Imfinzi (durvalumab), kostnad for kohorten som starter behandlingen i år 2		0	0	0	0
Imfinzi (durvalumab), kostnad for kohorten som starter behandlingen i år 3			0	0	0
Imfinzi (durvalumab), kostnad for kohorten som starter behandlingen i år 4				0	0
Imfinzi (durvalumab), kostnad for kohorten som starter behandlingen i år 5					0
BSC, kostnad for kohorten som starter behandlingen i år 1	64 262	18 366	10 432	4 684	3 374
BSC, kostnad for kohorten som starter behandlingen i år 2		64 262	18 366	10 432	4 684
BSC, kostnad for kohorten som starter behandlingen i år 3			64 262	18 366	10 432
BSC, kostnad for kohorten som starter behandlingen i år 4				64 262	18 366
BSC, kostnad for kohorten som starter behandlingen i år 5					64 262

A.2.2 Budsjettvirkninger totalt for spesialisthelsetjenesten

Tabell 26: Forventet budsjettvirkning totalt for spesialisthelsetjenesten dersom legemiddel tas i bruk til aktuell indikasjon. Maks-AUP inkl. mva

	År 1	År 2	År 3	År 4	År 5
Legemidlet vi metodevurderer:	196 546 585	201 142 690	204 930 245	208 184 604	210 956 938
Hvorav: Legemiddelkostnader pluss administrasjon for spesialisthelsetjenesten	185 234 400	186 160 572	187 086 744	188 012 916	188 939 088
Hvorav: Andre relaterte kostnader for spesialisthelsetjenesten	11 312 185	14 982 118	17 843 501	20 171 688	22 017 850
Minus:					
Legemidlet vi metodevurderer tas ikke i bruk	12 852 325	16 589 703	18 758 798	19 788 725	20 561 200
Hvorav: Legemiddelkostnader pluss administrasjon for spesialisthelsetjenesten	-	-	-	-	-
Hvorav: Andre relaterte kostnader for spesialisthelsetjenesten	12 852 325	16 589 703	18 758 798	19 788 725	20 561 200
= Budsjettvirkning av anbefaling	183 694 260	184 552 988	186 171 447	188 395 879	190 395 738

- Konklusjon budsjettkonsekvenser for spesialisthelsetjenesten samlet

Basert på data og antagelser over har det blitt estimert at å behandle aktuelle pasienter med Imfinzi (durvalumab) vil ha en total årlig budsjettkonsekvens for spesialisthelsetjeneten på 190 millioner NOK inkl mva (AUP) i det femte budsjettåret. Budsjettberegningene er usikre og forenklede.

A.3 Budsjettkonsekvenser totalt for helse og- omsorgstjenesten

- Konklusjon budsjettkonsekvenser for helse-og omsorgstjenesten samlet

Basert på data og antagelser over har det blitt estimert at å behandle aktuelle pasienter med Imfinzi (durvalumab) vil ha en total årlig budsjettkonsekvens for helse-og omsorgstjenesten på 190 millioner NOK inkl mva i det femte budsjettåret. Budsjettberegningene er usikre og forenklede.

A.4 Budsjettkonsekvenser – sensitivitetsanalyser

Legemiddelverket har fått innspill fra klinikkermiljøet som tyder på at pasientandelen som får immunterapi-behandling i komparatorarmen vil være høyere enn de andelene lagt til grunn fra PACIFIC. Legemiddelverket har på bakgrunn av det laget et alternativt budsjett hvor pasientandelen økes fra 20 prosent til 65 prosent i komparatorarmen. Resultatene vises under:

Tabell 27: Forventet budsjettvirkning totalt for spesialisthelsetjenesten dersom legemiddel tas i bruk til aktuell indikasjon. Maks-AUP inkl. mva

	År 1	År 2	År 3	År 4	År 5
Legemidlet vi metodevurderer:	196 546 585	201 142 690	204 930 245	208 184 604	210 956 938
Hvorav: Legemiddelkostnader pluss administrasjon for spesialisthelsetjenesten	185 234 400	186 160 572	187 086 744	188 012 916	188 939 088
Hvorav: Andre relaterte kostnader for spesialisthelsetjenesten	11 312 185	14 982 118	17 843 501	20 171 688	22 017 850
Minus:	14 417 051	18 452 432	20 752 865	21 867 711	22 704 544
Legemidlet vi metodevurderer tas ikke i bruk					
Hvorav: Legemiddelkostnader pluss administrasjon for spesialisthelsetjenesten	-	-	-	-	-
Hvorav: Andre relaterte kostnader for spesialisthelsetjenesten	14 417 051	18 452 432	20 752 865	21 867 711	22 704 544
= Budsjettvirkning av anbefaling	182 129 533	182 690 259	184 177 380	186 316 894	188 252 394

Budsjettkonsekvensen for spesialisthelsetjenesten vil være 188 mill kr inkl mva (Maks AUP).

VEDLEGG 1 KOMMENTARER FRA PRODUSENT (VEDLAGT SEPARAT)

Kommentarer til foreløpig rapport for ID2018_022 «Hurtig metodevurdering av durvalumab til behandling av lungekreft (NSCLC)».

Vi viser til oversendelse av foreløpig rapport «Hurtig metodevurdering av durvalumab til behandling av lungekreft (NSCLC). I det følgende vil vi kommentere estimatene av gjennomsnittsalder og størrelsen på pasientpopulasjonen. I lys av tilgjengelige data mener vi både alder og størrelse på pasientpopulasjonen er overestimert i den foreløpige rapporten.

Gjennomsnittsalder

I rapporten utarbeidet av SLV er alderen for pasientpopulasjonen justert opp fra 63 til 70 år - noe som påvirker alvorlighetsberegningen av tilstanden. Pasienter som gjennomgår kjemoradioterapi skiller seg fra totalpopulasjonen av pasienter med stadium III NSCLC ettersom de av et tverrfaglig medisinsk team vurderes til å måtte tåle en svært krevende behandling. De sykeste og eldste pasientene vil derfor antas å være underrepresentert i populasjonen som kan motta behandling med kjemoradioterapi.

Real world evidence (RWE) data fra Danske kreftregisteret

Data fra en RWE studie basert på uttrekk fra det Danske kreftregisteret viser at pasienter som gjennomgikk kombinasjonsbehandling med kjemoterapi og strålebehandling (n=1916) hadde en gjennomsnittsalder på 65 år, mens totalpopulasjonen hadde en gjennomsnittsalder på 69, se tabell 1. Disse dataene støtter argumentasjonen om at de pasientene som gjennomgår behandling med kjemoradioterapi er yngre enn totalpopulasjonen av stadium III pasienter. Dataene ble publisert på European Lung Cancer Congress (ELCC) i april 2019 (Green et al., poster).

ONCO TREAT	Without resection		With resection		ALL	
	Number	Mean DxAge	Number	Mean DxAge	Number	Mean DxAge
-RT/-CHEMO	995	73.9	546	69.4	1,541	72.3
-RT/+CHEMO	1,971	66.9	729	63.4	2,700	66.0
+RT/-CHEMO	1,129	75.2	53	67.4	1,182	74.9
+RT/+CHEMO	1,916	65.0	51	64.1	1,967	65.0
Total	6,011	69.0	1,379	66.0	7,390	68.4

Tabell 1 Karakteristika for pasienter med stadium III NSCLC diagnostisert i Danmark 2006-2015

Datauttrekk fra det Norske Kreftregisteret

Datauttrekk fra Kreftregisteret (30. august 2019) viser at gjennomsnittsalderen for pasienter med NSCLC med regionalspredning i perioden 2013-2017 (n=3216) var 69,3 år. For subpopulasjonen som fikk kurativ strålebehandling (n=958) var gjennomsnittsalderen i samme tidsperiode 67,0 år* . Tallene fra lungekreftregisteret omfattende strålebehandling opplyses ha en dekningsgrad på 97 %, nær komplett rapportering.

PACIFIC EAP

På bakgrunn av data fra PACIFIC-studien åpnet AstraZeneca i 2017 for at pasienter som har fullført kjemoradioterapi kunne få tilgang til durvalumab gjennom såkalt godkjenningsfritak, også kalt PACIFIC Early Access Program (EAP). Inklusjonskriteriene i PACIFIC EAP reflekterer klinisk praksis i Norge, det vil si at man også aksepterte inklusjon av pasienter med funksjonsstatus 2 (PS2) og pasienter som hadde gjennomgått sekvensiell kjemoradioterapi. I PACIFIC studien ble det kun inkludert pasienter med PS 0-1 og som hadde gjennomgått samtidig kjemoradioterapi.

I det norske PACIFIC EAP har over 40 pasienter fått minst en dose durvalumab. Ved Oslo universitetssykehus alene ble 35 pasienter inkludert, gjennomsnittsalderen i denne populasjonen er

66 år. Behandlende onkolog (Vilde D. Haakensen) uttrykker at denne pasientpopulasjonen er representativ for de pasientene som i fremtiden vil kunne få durvalumab. I Frankrike ble 561 pasienter inkludert i det samme programmet (PACIFIC EAP), gjennomsnittsalderen hos disse var 62,4, altså lavere enn i PACIFIC studien. Det bemerkes at inklusjonskriteriene i Frankrike var de samme som i PACIFIC-studien.

Videre har vi vært i kontakt med kliniske miljø som har egne registre for pasienter med stadium III NSCLC. Svarene fra PACIFIC EAP i Norge samt registerdata fra Sørlandet Sykehus er oppsummert i tabellen under.

Kilde	Populasjon	Antall	Gjennomsnittsalder
EAP Oslo	pasienter som har fått durvalumab	35	66
EAP Tromsø	pasienter som har fått durvalumab	6	68
Sørlandet sykehus Kristiansand	pasienter som har fått konkomitant CRT (2016-2019)	50	67

Tabell 2 Oppsummering av gjennomsnittsalderen for norske pasienter med stadium III NSCLC som har fått kjemoradioterapi (CRT)

Disse dataene tatt i betraktning tilsier at gjennomsnittsalderen for pasientpopulasjonen som i fremtiden vil kunne få durvalumab trolig ligger et sted mellom gjennomsnittsalderen i PACIFIC og utgangspunktet SLV har valgt å bruke i sine beregninger. Vi ber om at dette tas inn i vurderingen.

Pasientvolum

Pasientgrunnlaget er i rapporten justert vesentlig opp fra estimatene som ligger til grunn for våre analyser, noe som vil gi økte budsjettkonsekvenser. Det beskrives i rapporten at økningen i pasientpopulasjonen skyldes at flere forventes å bli tilbudt behandling grunnet en forbedret prognose. Det er ikke utenkelig at bedre prognoser vil øke andelen noe, men trolig mindre enn antatt i rapporten. Kjemoradioterapi alene er en behandling som har kurasjon som formål, men vår erfaring er at en andel av pasientene av behandlende sykehus, vurderes til å ikke tåle denne behandlingen. I tillegg er det en andel pasienter som ikke fullfører behandlingen på grunn av bivirkninger eller de må ha nedjusteringer av doser og/eller færre behandlinger. Dette indikerer at de aller fleste som kvalifiserer til behandlingen i dag, faktisk får den.

Vi har også gjort uttrekk av pasientvolumer fra Kreftregisteret for den aktuelle pasientgruppen. I henhold til disse fikk i gjennomsnitt 192 pasienter med regional spredning «kurativ fraksjonert strålebehandling» årlig i perioden 2013-2017. Kurativ fraksjonert strålebehandling omfatter kjemoradioterapi. Av disse vil noen som sagt ikke klare å fullføre behandlingen, eller progrediere kort tid etter. Indikasjonen for durvalumab omfatter kun pasienter med stabil sykdom etter fullført kjemoradioterapi og med PD-L1 uttrykk >1%. Studiedata indikerer at 70 % av pasienter med NSCLC er PD-L1 positive (PACIFIC). Med utgangspunkt i data fra kreftregisteret kan vi da anslå at omlag 140 pasienter kan få durvalumab. Vi ber om at dette tas inn i vurderingen.

**"Denne artikkelen/studien bruker data fra Kreftregisteret. Tolkning og rapportering av disse data er forfatterens ansvar alene, og har ikke vært gjenstand for godkjenning fra Kreftregisteret."*