

Hurtig metodevurdering for legemidler finansiert i spesialisthelsetjeneste

ID2019_044 Atezolizumab (Tecentriq) i kombinasjon med kjemoterapi til førstelinjebehandling av utbredt småcellet lungekreft (ES-SCLC).

Vurdering av innsendt dokumentasjon

16-10-2020

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 systemet er beskrevet i Nasjonal helse- og omsorgsplan 2011-2015 og Stortingsmelding 10 (2012-2013), God kvalitet – trygge tjenester. De regionale helseforetak, Folkehelseinstituttet, Statens legemiddelverk og Helsedirektoratet samarbeider om oppgavene knyttet til systemet «Nye Metoder». Samlet skal nasjonalt system for innføring av nye metoder i spesialisthelsetjenesten bidra til rasjonell bruk av ressursene i helsetjenestene.

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

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

Legemiddelverket vurderer hvert av de tre prioriteringskriteriene nytte, ressursbruk og alvorlighet. Herunder vurderes relativ effekt og merkostnad i forhold til relevant komparator. En kostnad-effektbrøk beregnes vanligvis. Legemiddelverket vurderer ikke den nytte risiko balanse som allerede er utredet under 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 Tecentriq (atezolizumab). Legemiddelverket har vurdert prioriteringskriteriene knyttet til nytte, ressursbruk og alvorlighet ved bruk av Tecentriq i henhold til bestilling: «ID2019_044 Atezolizumab (Tecentriq) i kombinasjon med kjemoterapi til førstelinjebehandling av utbredt småcellet lungekreft (ES-SCLC)», og godkjent preparatomtale. Vurderingen tar utgangspunkt i dokumentasjon innsendt av Roche.

Bakgrunn

Tecentriq er et legemiddel til førstelinjebehandling av utbredt småcellet lungekreft (ES-SCLC). Tecentriq gis i kombinasjon med karboplatin og etoposid. Den generelle kliniske effekten ved behandling av ES-SCLC er dokumentert gjennom utstedelse av markedsføringstillatelse. Om lag 250 pasienter er aktuelle for behandling med Tecentriq hvert år i Norge.

Effektdokumentasjon i henhold til norsk klinisk praksis

Effekten av Tecentriq ved ES-SCLC er dokumentert gjennom fase III-studien IMpower133, hvor Tecentriq + karboplatin-etoposid ble sammenlignet med placebo + karboplatin-etoposid. Studien viste at Tecentriq i kombinasjon med kjemoterapi, ga en forlenget overlevelse sammenlignet med kjemoterapi alene.

Legemiddelverket mener at effekten av Tecentriq er godt dokumentert.

Alvorlighet og helsetap

Alvorlighetsgraden kan påvirke om kostnadene vurderes å stå i rimelig forhold til nytten av behandlingen. Legemiddelverket har beregnet at ES-SCLC for denne populasjonen behandlet med karboplatin og etoposid har et absolutt prognosetap (APT) på ca. 13 QALY.

Kostnadseffektivitet

I analysen Legemiddelverket mener er mest sannsynlig, med dagens legemiddelpriser (maks AUP eks. mva) er merkostnad for førstelinjebehandling med Tecentriq + karboplatin-etoposid sammenlignet med karboplatin-etoposid:

- 1 600 000 NOK per vunnet kvalitetsjusterte leveår (QALY)
- 1 200 000 NOK per vunnet leveår.

Dersom legemiddelpriser baseres på konfidensielle rabatterte priser (LIS AUP eks. mva) er merkostnad for behandling med Tecentriq (atezolizumab) i kombinasjon med karboplatin-etoposid sammenlignet med karboplatin-etoposid:

- ████████ NOK per QALY
- ████████ NOK per vunnet leveår.

Den innsendte helseøkonomiske analysen er basert på modne studiedata.

Budsjettkonsekvenser

Legemiddelverket har estimert at budsjettvirkningen som følge av kun legemiddelkostnader av Tecentriq, karboplatin og etoposid ved førstelinjehandling av ES-SCLC (med maks AUP) vil være om lag 119 millioner NOK inkl. mva i det femte budsjettåret. Dersom legemiddelpriser baseres på konfidensielle rabatterte priser (LIS AUP inkl. mva) blir budsjettkonsekvensene i år fem på ca. ■ millioner NOK.

Budsjettkonsekvensene for spesialisthelsetjenestens totale budsjett (med maks AUP) vil være om lag 131 millioner NOK inkl. mva i det femte budsjettåret. Dersom legemiddelpriser baseres på konfidensielle rabatterte priser (LIS AUP inkl. mva) blir budsjettkonsekvensene i år fem på ca. ■ millioner NOK.

Budsjettberegningene er usikre og forenklete.

3-SIDERS SAMMENDRAG

Metode

Hurtig metodevurdering av legemiddelet Tecentriq (atezolizumab). Legemiddelverket har vurdert prioriteringskriteriene knyttet til nytte, ressursbruk og alvorlighet ved bruk av Tecentriq i henhold til bestilling: «ID2019_044 Atezolizumab (Tecentriq) i kombinasjon med kjemoterapi til førstelinjehandling av utbredt småcellet lungekreft (ES-SCLC)», og godkjent preparatomtale. Vurderingen tar utgangspunkt i dokumentasjon innsendt av Roche.

Pasientgrunnlag i Norge

I overkant av 300 nye pasienter blir diagnostisert med ES-SCLC årlig. Av disse pasientene vil om lag 250 pasienter kunne være aktuelle for førstelinjehandling med Tecentriq (atezolizumab) + karboplatin-etoposid.

Alvorlighet og prognosetap

Alvorlighetsgraden kan påvirke om kostnadene vurderes å stå i rimelig forhold til nytten av behandlingen. ES-SCLC er en alvorlig sykdom, og prognosen for disse pasientene er svært dårlig med 2-års overlevelsesrate på 10 %. Langtidsoverlevelse er sjelden. Legemiddelverket har beregnet at ES-SCLC for denne populasjonen behandlet med karboplatin-etoposid har et absolutt prognosetap (APT) på ca. 13 QALY.

Behandling i norsk klinisk praksis

Ifølge det nasjonale handlingsprogrammet og tilbakemelding fra kliniske eksperter anbefales et kjemoterapiregime bestående av fire kurer karboplatin-etoposid, forutsatt adekvat allmentilstand som førstelinjehandling ved ES-SCLC. Behandlingsmålet ved ES-SCLC kan være livsforlengende, symptomforebyggende og symptomlindrende, men ikke kurerende.

Effektdokumentasjon i henhold til norsk klinisk praksis

Effektdokumentasjonen er basert på data fra IMpower133, en direkte sammenlignende, randomisert, dobbeltblindet og placebokontrollert, fase III studie. IMpower133 inkluderte 403 pasienter med ES-SCLC som ikke hadde fått tidligere systemisk behandling for ES-SCLC. Etter en median oppfølgingstid på 22,9 måneder var overlevelsen på 12,3 og 10,3 måneder for henholdsvis intervensjons- og komparatorarmen. Effektdataene for overlevelse er modne og beheftet med lite usikkerhet for pasientpopulasjonen som er studert. Legemiddelverket påpeker at det ikke foreligger effekt- og sikkerhetsdokumentasjon for behandling med atezolizumab til pasienter med dårligere funksjonsstatus (ECOG>1).

Sikkerhet

Bivirkningsprofilen til atezolizumab er godt kjent og beskrevet i flere kliniske studier. Andelen pasienter med grad 3 og 4 bivirkninger var 67,2 % og 63,8 % for henholdsvis intervensjonsarmen og komparatorarmen. De vanligste bivirkningene inkludert i analysen er anemi, nøytropeni, redusert nøytrofittall og trombocytopeni.

Effekt og sikkerhet er godt dokumentert.

Kostnadseffektivitet

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

- Legemiddeladministrasjonskostnaden endres fra 700 til 3 039 NOK i tråd med Legemiddelverkets enhetskostnadsdatabase.
- I innsendt analyse kan påfølgende behandling være kjemoterapi eller immunterapi. Legemiddelverket endret dette til at alle pasienter som mottar påfølgende behandling etter progresjon får kjemoterapi. Dette basert på at norske pasienter ikke tilbys immunterapi som andrelinjebehandling i det offentlige helsevesenet.
- Endring fra armspesifikke nyttevekter til en gjennomsnittsvekt for begge armene i helsetilstanden progresjonsfri overlevelse.
- Pasientenes startalder i modellen endres fra 64 til 68 år. Medianalder ved diagnosetidspunkt for lungekreft i Norge er 71 år. Medianalder for pasienter med ES-SCLC var i perioden 2014-2018 på 68,7 år og 69,8 år for henholdsvis kvinner og menn. Klinikere Legemiddelverket kontaktet anså gjennomsnittsalderen til norske pasienter aktuelle for førstelinjebehandling med atezolizumab til å ligge noe under medianalder for hele gruppen siden en andel av pasientene ikke vil kunne motta behandling med førstelinje kjemoterapi pga. alder og komorbiditet.
- Tidshorizonten endres fra 20 år til 15 år basert på langtidsoverlevelse for denne pasientpopulasjonen.
- Antall kurer karboplatin og etoposid reduseres fra 6 til 4 basert på anbefalt antall kurer i handlingsprogrammet.

Resultatene fra analysen Legemiddelverket mener er mest sannsynlig (heretter hovedanalysen) er følgende:

Tabell 1: Resultater fra Legemiddelverkets hovedanalyse .Basert på maks AUP uten mva. Per pasient Diskonterte tall.

	A+CE	PBO+CE	Differanse
Totale kostnader (NOK)	607 801	176 898	430 903
Totale QALys	1,12	0,86	0,26
Totale leveår	1,55	1,18	0,37
Merkostnad (NOK) per vunnet QALY			1 635 870
Merkostnad (NOK) per vunnet leveår			1 169 646

Merkostnad for behandling med Tecentriq (atezolizumab) i kombinasjon med karboplatin-etoposid sammenlignet med karboplatin-etoposid ved å bruke maksimalpriser (maks AUP eks. mva) er:

- 1 600 000 NOK per vunnet kvalitetsjusterte leveår (QALY)
- 1 200 000 NOK per vunnet leveår.

Dersom legemiddelpriser baseres på konfidensielle rabatterte priser (LIS AUP eks. mva) er merkostnad for behandling med Tecentriq (atezolizumab) i kombinasjon med karboplatin-etoposid sammenlignet med karboplatin-etoposid:

- ████████ NOK per QALY
- ████████ NOK per vunnet leveår.

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

Tabell 2: Resultater fra firmaets analyse. Basert på maks AUP uten mva. Per pasient. Diskonterte tall.

	A+CE	PBO+CE	Differanse
Totale kostnader (NOK)	589 162	174 175	414 987
Totale QALYs	1,13	0,86	0,27
Totale leveår	1,56	1,18	0,38
Merkostnad (NOK) per vunnet QALY			1 531 300
Merkostnad (NOK) per vunnet leveår			1 105 371

Budsjettkonsekvenser

Konklusjon budsjettkonsekvenser for spesialisthelsetjenestens legemiddelbudsjett:

Basert på data og antagelser fra Legemiddelverkets hovedanalyse har det blitt estimert at å behandle aktuelle pasienter med Tecentriq (atezolizumab) vil ha en total årlig budsjettkonsekvens på ca. 119 millioner NOK inkl. mva i det femte budsjettåret.

Dersom legemiddelpriser baseres på konfidensielle rabatterte priser (LIS AUP inkl. mva) blir budsjettkonsekvensene i år fem på ca. █████ millioner NOK.

Budsjettberegningene er usikre og forenklede.

Konklusjon budsjettkonsekvenser for spesialisthelsetjenestens totale budsjett:

Basert på data og antagelser fra Legemiddelverkets hovedanalyse har det blitt estimert at å behandle aktuelle pasienter med Tecentriq (atezolizumab) vil ha en total årlig budsjettkonsekvens på ca. 131 millioner NOK inkl. mva i det femte budsjettåret.

Dersom legemiddelpriser baseres på konfidensielle rabatterte priser (LIS AUP inkl. mva) blir budsjettkonsekvensene i år fem på ca. █████ millioner NOK.

Budsjettberegningene er usikre og forenklede.

Legemiddelverkets vurdering

I denne metodevurderingen har Legemiddelverket beregnet en merkostnad per vunne QALY på om lag 1 600 000 NOK ved førstelinjebehandling av ES-SCLC med atezolizumab + karboplatin-etoposid sammenlignet med karboplatin-etoposid. Effektdokumentasjonen for både PFS og OS bygger på modne data og er dermed beheftet med lite usikkerhet. Legemiddelverket vurderer at det vil være flere pasienter med dårligere allmenntilstand, samt en noe eldre pasientpopulasjon som vil være aktuell for behandling med atezolizumab i norsk klinisk praksis sammenlignet med i IMpower133-studien.

Legemiddelverket mener at Roche av ovennevnte grunn har underestimert antall pasienter som vil være aktuelle for førstelinjebehandling med atezolizumab + karboplatin-etoposid, og justerer pasientantallet opp til cirka 250 pasienter årlig. Dette estimatet er basert på input fra klinikere som ser liten grunn til å ikke gi atezolizumab i tillegg til karboplatin-etoposid når pasientene vurderes til å være aktuelle for karboplatin-etoposid. Denne endringen har en stor innvirkning på budsjettkonsekvensene.

Ekstrapoleringen av effektdata til pasienter med en dårligere allmenntilstand er imidlertid et usikkerhetsmoment i denne metodevurderingen.

INNHALDSFORTEGNELSE

FORORD.....	2
OPPSUMMERING	2
3-SIDERS SAMMENDRAG	5
INNHALDSFORTEGNELSE	9
LOGG	11
ORDLISTE	12
1 BAKGRUNN.....	13
1.1 PROBLEMSTILLING.....	13
1.2 LUNGEKREFT	13
1.3 ALVORLIGHETSGRAD OG PROGNOSETAP.....	14
1.4 FØRSTELINJEBEHANDLING AV UTBREDT SMÅCELLET LUNGEKREFT.....	14
1.4.1 <i>Behandling med atezolizumab i kombinasjon med karboplatin og etoposid</i>	14
1.4.2 <i>Behandlingsretningslinjer</i>	15
1.4.3 <i>Komparator</i>	16
1.4.4 <i>Behandling med karboplatin-etoposid</i>	16
2 DOKUMENTASJON FOR Å VISE RELATIV EFFEKT	18
2.1 OVERSIKT OVER RELEVANTE, INNSENDE STUDIER	18
3 PICO.....	22
3.1 PASIENTPOPULASJON	22
3.2 INTERVENSJON	25
3.3 KOMPARATOR	26
3.4 UTFALLSMÅL.....	27
3.4.1 <i>Effekt</i>	27
3.4.2 <i>Bivirkninger</i>	40
3.4.3 <i>Helsenytt/helsetap</i>	41
4 ØKONOMISK ANALYSE	45
4.1 MODELL, METODE OG FORUTSETNINGER	45
4.1.1 <i>Analyseperspektiv</i>	46

4.1.2	<i>Kostnader (input data)</i>	46
4.2	RESULTATER.....	51
4.2.1	<i>Firmaets base caseanalyse</i>	51
4.2.2	<i>Legemiddelverkets hovedanalyse</i>	51
4.2.3	<i>Sensitivitets- og scenarioanalyser</i>	53
4.2.4	<i>Legemiddelverkets konklusjon om inkrementell kostnadseffektivitetsratio</i>	54
5	BUDSJETTKONSEKVENSER.....	55
6	OPPSUMMERING	56
	REFERANSER.....	58
	APPENDIKS 1: ALVORLIGHETSBEREGNINGER	61
	APPENDIKS 2: BUDSJETTBEREGNINGER.....	65
	<i>Estimat av antall pasienter som er aktuelle for behandling</i>	65
	<i>Estimat av legemiddelkostnad per pasient</i>	66
	<i>Budsjettvirkning</i>	67
	VEDLEGG 1 KOMMENTARER FRA PRODUSENT (VEDLAGT SEPARAT).....	69

LOGG

Bestilling:	ID2019_044: Førstelinjebehandling av utbredt småcellet lungekreft i kombinasjon med kjemoterapi
Forslagstiller:	Statens legemiddelverk
Legemiddelfirma:	Roche AS
Preparat:	Tecentriq
Virkestoff:	Atezolizumab
Indikasjon:	Tecentriq er indisert til bruk i kombinasjon med karboplatin og etoposid ved førstelinjebehandling av voksne pasienter med utbredt småcellet lungekreft
ATC-nr:	L01X C32
Prosess	
Dokumentasjon bestilt av Legemiddelverket	27-03-2019
Fullstendig dokumentasjon mottatt hos Legemiddelverket	02-04-2020
Klinikere kontaktet for første gang	09-07-2020
LIS kontaktet for første gang av Legemiddelverket.	22-05-2020
Legemiddelverket bedt om ytterligere dokumentasjon	19-06-2020, 09-07-2020, 26-08-2020
Ytterligere dokumentasjon mottatt av Legemiddelverket	25-06-2020, 29-07-2020, 04-09-2020
Rapport ferdigstilt:	16-10-2020
Saksbehandlingstid:	197 dager hvorav 35 dager i påvente av ytterligere opplysninger fra legemiddelfirma. Dette innebærer en reel saksbehandlingstid hos legemiddelverket på 162 dager.
Saksutredere:	Nils Gunnar Løvsletten Bjørn Oddvar Strøm Randi Krontveit Kristie van Lieshout
Kliniske eksperter:	Odd Terje Brustugun Øystein Fløtten Anne Siri Gløersen Martin Petersen
<p>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.</p>	

ORDLISTE

ACO	Doksorubicin/syklofosamid/vinkristin
AIC	Akaike informasjonskriterium
APT	Absolutt prognosetap
AUC	Area under curve – doseberegningsmåte for cellegift (karboplatin)
AUP	Apotekenes utsalgspris
BIC	Baysiansk informasjonskriterium
DOR	Varighet av respons
ECOG	Eastern Cooperative Oncology Group
ES-SCLC	Utbredt småcellet lungekreft
HR	Hasard ratio
HRQoL	Helserelatert livskvalitet
IKER	Inkrementell kostnadseffektivitetsratio
ITT	Intention-to-treat
KM	Kaplan-Meier
MVA	Merverdiavgift
ORR	Objektive responsrate
NSCLC	Ikke-småcellet lungekreft
OS	Totaloverlevelse
PD-L1	Programmert celledød ligand 1
PFS	Progresjonsfri overlevelse
QALY	Kvalitetsjustert leveår
RECIST	Response Evaluation Criteria in Solid Tumors
SCLC	Småcellet lungekreft
TTOT	Behandlingsvarighet
TNM	Tumor, Node, Metastasis – system for å klassifisere sykdom

1 BAKGRUNN

1.1 PROBLEMSTILLING

I denne metodevurderingen vurderes prioriteringskriteriene knyttet til alvorlighet, nytte og kostnadseffektivitet for bruk av atezolizumab (Tecentriq) i kombinasjon med karboplatin-etoposid som førstelinjebehandling av utbredt småcellet lungekreft. Behandlingen blir vurdert opp mot dagens standardbehandling i Norge, som er kjemoterapi (karboplatin-etoposid). Legemiddelverket har vurdert innsendt dokumentasjon fra Roche, hvor atezolizumab + karboplatin-etoposid er sammenlignet med karboplatin-etoposid i en kostnad-per-QALY-analyse. Atezolizumab er i bruk ved en rekke kreftdiagnoser i Norge, men har ikke tidligere blitt vurdert ved utbredt småcellet lungekreft.

1.2 LUNGEKREFT

Lungekreft er den nest hyppigste kreftformen for menn og kvinner i Norge, mens det er den vanligste kreftformen på verdensbasis (1, 2). Lungekreft er den kreftformen som tar flest liv i Norge (3). I 2018 ble det registrert 3351 nye tilfeller av lungekreft i Norge, fordelt 50/50 mellom menn og kvinner (1). Samme år døde 2236 pasienter av denne sykdommen (3). Fra begynnelsen av 80-tallet har forekomsten av lungekreft hos menn begynt å flate ut, mens for kvinner har det vært en økning (1). Røyking er den dominerende risikofaktoren for utvikling av lungekreft, og i Norden regner en med at røyking forklarer 80-90 % av lungekrefttilfellene (4, 5).

Det finnes to histologiske hovedtyper av lungekreft; ikke-småcellet lungekreft (non-small cell lung cancer, NSCLC), og småcellet lungekreft (small cell lung cancer, SCLC). SCLC utgjør omtrent 15 % av alle lungekrefttilfellene i Norge (4). SCLC anses å være mer aggressiv enn NSCLC basert på en stor tendens til tidlig spredning (metastasering) til andre organer, blant annet til hjernen (4). SCLC presenterer seg langt oftere med spredning på diagnosetidspunktet enn annen lungekreft, og må derfor oppfattes som systemisk uavhengig av stadium ved diagnose. Selv om TNM-klassifikasjon (Tumor Node Metastase) anbefales i norsk klinisk praksis, benyttes fortsatt begrenset og utbredt sykdom i internasjonale retningslinjer (5, 6). Utbredt sykdom omfatter metastaserende sykdom med spredning utenfor den ene siden av brystet (hemitoraks), pleuraeffusjon (ansamling av væske i lungesekken) med maligne celler og/eller fjernmetastaser (5). Ved diagnosetidspunkt for SCLC har cirka 65 % av pasientene utbredt sykdom (7). Behandlingsmålet ved utbredt sykdom kan være livsforlengende, symptomforebyggende og symptomlindrende, men ikke kurerende. Prognosen for disse pasientene er svært dårlig med 2-års overlevelsesrate på 10 %. Langtidsoverlevelse er sjelden (5).

Pasientgrunnlag

Denne metodevurderingen omfatter pasienter med utbredt småcellet lungekreft (extensive stage small cell lung cancer; ES-SCLC). I 2018 ble det registrert 3351 nye tilfeller av lungekreft i Norge (1). Av disse tilfellene utgjør omtrent 15 % SCLC, hvorav igjen rundt 65 % av pasientene vil ha ES-SCLC. Ut i fra disse forutsetningene vil i overkant av 300 nye pasienter bli diagnostisert med ES-SCLC årlig.

1.3 ALVORLIGHETSGRAD OG PROGNOSETAP

ES-SCLC er en aggressiv kreftform med en svært dårlig prognose. 2-års overlevelsesrate er på 10 % og langtidsoverlevelse er sjelden (5).

Nytte- og kostnadskriteriene skal vurderes opp mot alvorlighetsgraden til den aktuelle tilstanden/sykdommen. Ved høy alvorlighet aksepteres høyere ressursbruk i forhold til nytten enn ved lavere alvorlighet.

Legemiddelverket benytter en kvantitativ metode for å beregne alvorlighetsgraden for voksne pasienter med ES-SCLC. Nærmere omtale finnes i Appendiks 1: Alvorlighetsberegninger.

Beregning av alvorlighetsgrad ut i fra dagens behandling tilsier et absolutt prognosetap på ca. 13 QALY.

1.4 FØRSTELINJEBEHANDLING AV UTBREDT SMÅCELLET LUNGEKREFT

1.4.1 Behandling med atezolizumab i kombinasjon med karboplatin og etoposid

Indikasjon

Atezolizumab i kombinasjon med karboplatin og etoposid som førstelinjebehandling av voksne pasienter med utbredt småcellet lungekreft (ES-SCLC).

Andre godkjente indikasjoner for atezolizumab inkluderer behandling av urotelialt karsinom, ikke-småcellet lungekreft og trippel-negativ brystkreft.

Virkningsmekanisme

Atezolizumab er et monoklonalt antistoff som binder til programmert celledød ligand 1 (PD-L1). PD-L1 er et protein som nedregulerer immunresponsen mot kreftceller. Ved å binde opp og redusere effekten av PD-L1 øker atezolizumab immunforsvaret sin respons mot kreftcellene.

Dosering

På dag 1 i induksjonsfasen gis 1200 mg atezolizumab som intravenøs (i.v.) infusjon, etterfulgt av karboplatin og deretter etoposid som i.v. infusjoner. I tillegg gis etoposid på dag 2 og dag 3. Dette gjentas hver 3. uke i 4 sykluser. Etter induksjonsfasen følger en vedlikeholdsfase uten kjemoterapi der 1200 mg atezolizumab gis som i.v. infusjon hver 3. uke inntil behandlingen ikke lenger har klinisk nytteverdi eller til uhåndterbar toksisitet.

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

Bivirkninger

Sikkerheten av atezolizumab gitt i kombinasjon med karboplatin og etoposid har blitt undersøkt hos 198 pasienter med ES-SCLC. De vanligste grad 3-4 bivirkningene (>5 %) var nøytropeni (22,7 %), anemi (14,1 %), redusert nøytrofiltall (14,1 %), trombocytopeni (10,1 %), og leukopeni (5,1 %). De vanligste immunrelaterte grad 3-4 bivirkningene (>1 %) var infusjonsrelaterte reaksjoner (2,0 %), utslett (2,0 %),

hepatitt (1,5 %) og kolitt (1,0 %). Grad 3-4 bivirkninger ble observert oftere i induksjonsfasen (63 %) enn i vedlikeholdsfasen (28 %) (8).

For utfyllende informasjon om atezolizumab henvises det til preparatomtalen til Tecentriq (9).

1.4.2 Behandlingsretningslinjer

Det foreligger et «Nasjonalt handlingsprogram med retningslinjer for diagnostikk, behandling og oppfølging av lungekreft, mesoteliom og thymom» utgitt av Helsedirektoratet (oppdatert april 2020) (5). I dette handlingsprogrammet beskrives retningslinjer for behandling av ES-SCLC, også kalt metastatisk småcellet lungekreft (SLCL T1-4,N0-3,M1 etter TNM-klassifikasjonen) – utbredt sykdom. Det presiseres at behandlingsmålet ved ES-SCLC kan være både livsforlengende, symptomforebyggende og symptomlindrende, men ikke kurerende. Gjennomførbarhet av behandlingen og pasientens livskvalitet og preferanser er dermed viktig (5). De europeiske retningslinjene for behandling av ES-SCLC skiller seg ikke nevneverdig fra det norske handlingsprogrammet (10).

I handlingsprogrammet anbefales det at pasienter med ES-SCLC i utgangspunktet bør motta førstelinjebehandling med kjemoterapi uten konkomitant torakal stråleterapi. Anbefalt kjemoterapiregime består av fire kurer karboplatin-etoposid, forutsatt adekvat allmenntilstand (ECOG 0-2). Selv ved ECOG 3-4 bør det vurderes kjemoterapi hvis redusert allmenntilstand tydelig er relatert til pasientens lungekreft. Det er ikke vist økt effekt av å fortsette behandling med kjemoterapi utover 4-6 kurer. Vedlikeholdsbehandling har ikke vist noen effekt ved ES-SCLC (5). Klinikere Legemiddelverket har kontaktet bekrefter at kjemoterapi (karboplatin-etoposid) er førstelinjebehandling av ES-SCLC som beskrevet i handlingsprogrammet.

Tabell 1: Anbefalt doseringsregime for førstelinje kjemoterapibehandling med karboplatin-etoposid (5).

Behandlingsdag	Virkestoff	Dose
Dag 1	Karboplatin	AUC = 5 (Calvert)*
Dag 1	Etoposid	100 mg/m ² i.v.
Dag 2-4	Etoposid	200 mg/m ² po dgl**
Ny kur gis dag 22.		

* Karboplatindosen beregnes etter Calverts formel for AUC=5.

** po dgl: peroral, daglig.

i.v.: intravenøs.

I henhold til godkjent preparatomtale vil atezolizumab brukes som førstelinjebehandling i kombinasjon med karboplatin-etoposid kjemoterapi, dvs. behandling med kjemoterapi vil ikke fortrenses ved innføring av atezolizumab hos pasienter med ES-SCLC.

Pasienter i god allmenntilstand bør vurderes for 2. linjebehandling, forutsatt respons i første linje (11). Ved sent residiv (> 3 måneder) kan en vurdere å gjenta samme behandling som i første linje. Ved tidlig

residiv (< 3 måneder) vil doksorubicin/syklofosamid/vinkristin (ACO), oral topotekan eller karboplatin-irinotekan være aktuelt (11).

1.4.3 Komparator

Basert på avsnittene over mener Legemiddelverket at relevant komparator for denne metodevurderingen er førstelinjebehandling med karboplatin-etoposid kjemoterapi.

1.4.4 Behandling med karboplatin-etoposid

Indikasjon

Karboplatin er indisert for behandling av avansert eggstokkreft av epitelial opprinnelse, og småcellet lungekreft. Denne metodevurdering omfatter småcellet lungekreft.

Etoposid er indisert i kombinasjon med andre godkjente kjemoterapeutiske midler for behandling av forskjellige typer kreft, blant annet testikkelkreft, Hodgkins lymfom, og småcellet lungekreft. Denne metodevurdering omfatter småcellet lungekreft.

Virkningsmekanisme

Karboplatin er et antineoplastisk middel i undergruppen «platinaforbindelser», hvor de biokjemiske egenskapene ligner cisplatin. Karboplatin induserer endringer i DNA-heliskskonformasjonen og gir skade på DNA.

Etoposid er et antineoplastisk middel i undergruppen «podofyllotoksinderivater». Etoposid hemmer topoisomerase II, og har cytostatisk effekt i S- og G₂-fase av celledyklus.

Dosering

Karboplatin skal kun administreres som intravenøs infusjon. Anbefalt dosering av karboplatin til tidligere ikke-behandlede voksne pasienter med normal nyrefunksjon, dvs. kreatininclearance > 60 ml/min er 400 mg/m² som en enkel kortvarig i.v. dose administrert ved infusjon over 15- 60 minutter. En alternativ metode for å fastsette dosering er Calverts formel, hvor den totale dosen beregnes i mg, og ikke mg/m²:

Dose (mg) = planlagt AUC (mg/ml x min) x [GFR ml/min + 25], hvor GFR er den glomerulære filtrasjonshastighet.

Det finnes forskjellige formler for å beregne GFR på bakgrunn av serumkreatinin, alder, kjønn, rase og vekt.

Behandling skal ikke gjentas før fire uker etter siste karboplatinkur og/eller før nøytrofiltallet er minst 2000 celler/mm³ og blodplatetallet er minst 100 000 celler/mm³.

Anbefalt dose av etoposid i SPC hos voksne pasienter er 50-100 mg/m²/dag på dag 1 til 5 eller 100-120 mg/m² på dag 1, 3 og 5 hver 3. til 4. uke i kombinasjon med andre legemidler indisert for sykdommen som

skal behandles. Dosen skal justeres med hensyn til de benmargssuppressive effektene av andre legemidler i kombinasjonsbehandlingen, eller effektene av forutgående strålebehandling eller kjemoterapi som kan ha redusert benmargslageret.

Anbefalt doseringsregime for karboplatin og etoposid for behandling av ES-SCLC er godt beskrevet i det norske handlingsprogrammet, og er oppsummert i tabell 1 i kap. 1.4.2. Dosereduksjon skal vurderes ut ifra hematologisk toksisitet (5).

Bivirkninger

Sikkerheten av kombinasjonen karboplatin og etoposid har blitt undersøkt hos 196 pasienter med ES-SCLC. De vanligste grad 3-4 bivirkningene (>5 %) var nøyttropeni (24,5 %), redusert nøytrofilitall (16,8 %), anemi (12,2 %), trombocytopeni (7,7 %), febril nøyttropeni (6,2 %), og leukopeni (4,1 %). De vanligste immunrelaterte grad 3-4 bivirkningene (>1 %) var pneumonitt (1,0 %), infusjonsrelaterte reaksjoner (0,5 %), og pankreatitt (1,0 %) (8).

Se preparatomtalen til Carboplatin Accord og Etoposide Accord for en nærmere beskrivelse (12) (13).

2 DOKUMENTASJON FOR Å VISE RELATIV EFFEKT

Studien som ligger til grunn for denne metodevurderingen er den randomiserte, placebokontrollerte, dobbeltblindede, fase III-studien IMpower133 som sammenlignet behandling med atezolizumab + karboplatin-etoposid med placebo + karboplatin-etoposid hos pasienter med ES-SCLC (14). Det er den samme studien som også ligger til grunn for markedsføringstillatelsen til atezolizumab for behandling av ES-SCLC. Videre har Roche gjennomført et systematisk litteratursøk i relevante databaser for å identifisere nylig publisert informasjon knyttet til helsetilstandsverdier/livskvalitet og økonomiske evalueringer. Søkestrategi, søkeresultat og seleksjon av studier er dokumentert i innsendt dokumentasjonspakke fra Roche.

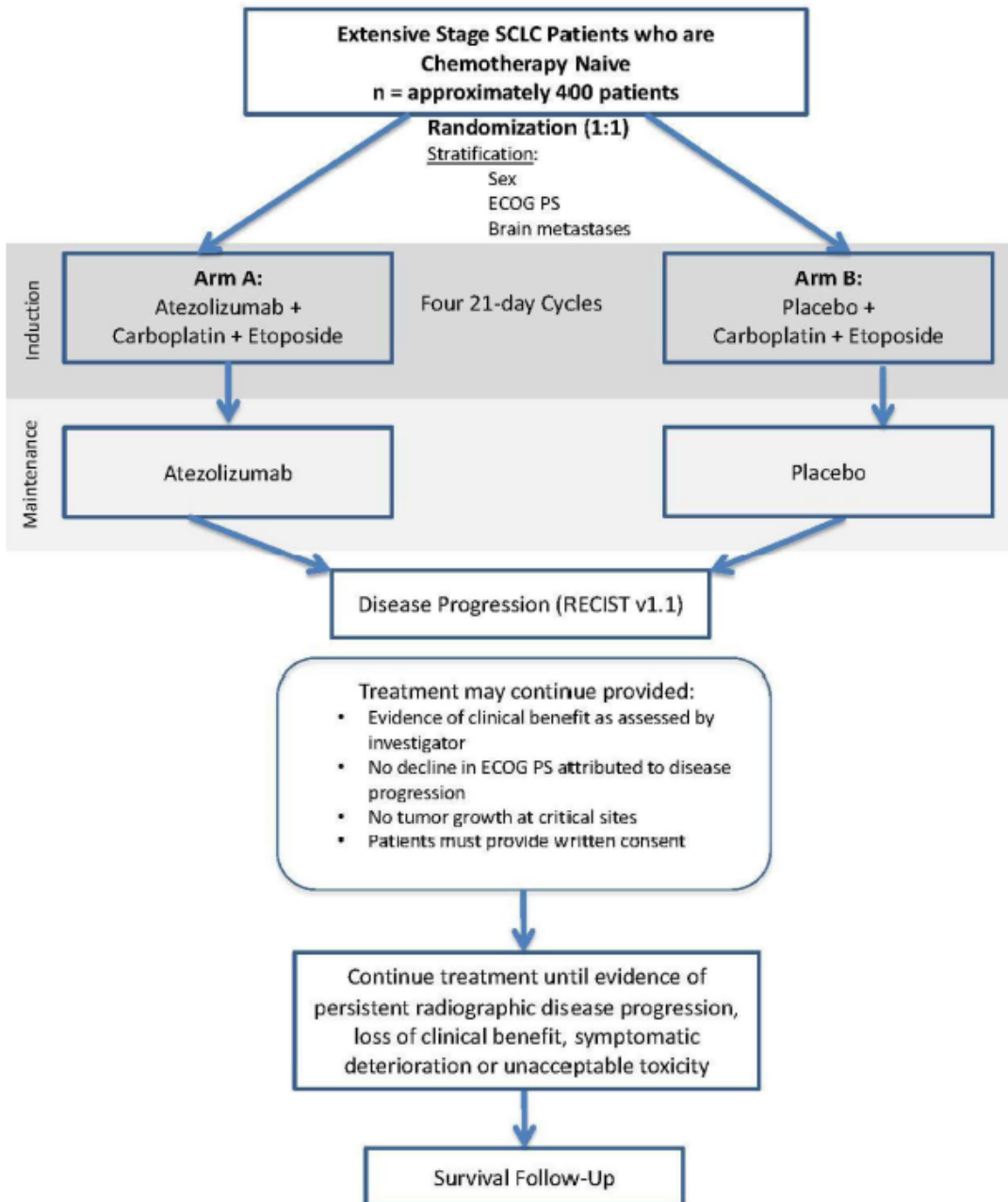
2.1 OVERSIKT OVER RELEVANTE, INNSENDE STUDIER

Følgende studier ble identifisert, og er relevante for metodevurderingen.

Tabell 2 Oversikt over relevante, innsendte studier.

Studie	IMpower133; fase III, randomisert, dobbeltblindet, placebokontrollert (NCT02763579) (14)
Populasjon	Pasienter med utbredt småcellet lungekreft (ES-SCLC) som ikke tidligere har mottatt systemisk behandling for ES-SCLC (n = 403)
Intervensjon	<p><u>Induksjonsfase</u> bestående av fire 21-dagers sykluser (syklus 1-4):</p> <p>Atezolizumab: 1200 mg intravenøs infusjon på dag 1 av hver syklus</p> <p>Karboplatin: Opprinnelig mål AUC = 5 mg/ml/min intravenøs infusjon på dag 1 av hver syklus</p> <p>Etoposid: 100 mg/m² intravenøs infusjon på dag 1, 2 og 3 av hver syklus</p> <p><u>Vedlikeholdsphase</u> (syklus 5 og utover):</p> <p>Atezolizumab: 1200 mg intravenøs infusjon på dag 1 av hver syklus</p>
Sammenlikning/kontrollarmen	Behandling som i intervensjonsarmen, men atezolizumab er erstattet med placebo.
Primære utfallsmål	Progresjonsfri overlevelse (PFS) og totaloverlevelse (OS)
Viktige sekundære utfallsmål	Objektive responsrate (ORR), varighet av respons (DOR), andel pasienter i live etter 1 og 2 år, bivirkninger og livskvalitet

I IMpower133 ble effekt og sikkerhet av atezolizumab i kombinasjon med kjemoterapi vurdert hos voksne pasienter med ES-SCLC som tidligere ikke hadde mottatt systemisk behandling for ES-SCLC. Inkluderte pasienter ble randomisert 1:1 til å få atezolizumab + karboplatin-etoposid eller placebo + karboplatin-etoposid. PD-L1 testing ble ikke utført under screeningen begrunnet med et forventet lavt uttrykk av PD-L1 på tumorcellene, utilfredsstillende kvalitet på prøvematerialet, og mangelen på en assosiasjon mellom respons og PD-L1 uttrykk i fase 1-studien av atezolizumab ved ES-SCLC. De primære endepunktene var OS og PFS, definert som tid fra randomisering til død uansett årsak (OS), og tid fra randomisering til sykdomsprogresjon etter RECIST v1.1 eller død uansett årsak, avhengig av hva som inntraff først (PFS). Pasientene kunne fortsette behandling etter sykdomsprogresjon dersom visse kriterier var oppfylt (figur 1), og kliniker vurderte det som klinisk meningsfylt. Studiedesignet er illustrert i figur 1. Utfyllende informasjon om resultater fra IMpower133 er oppsummert i kapittel 3.



Figur 1 Studiedesign IMpower133. Kilde: Roche

Studier som pågår

Den ovenfor nevnte IMpower 133-studien estimeres avsluttet i desember 2020. Roche har ikke trukket frem noen andre pågående relevante studier med atezolizumab i innsendt dokumentasjonspakke.

Det fremkommer imidlertid fra nettstedet ClinicalTrials.gov at det pågår flere studier med atezolizumab til behandling av ES-SCLC i regi av Roche. Legemiddelverket har ikke sett nærmere på dette. For ytterligere informasjon henvises det til nettstedet ClinicalTrials.gov.

Legemiddelverkets vurdering av innsendt klinisk dokumentasjon

IMpower133 er en stor multisenter, randomisert, dobbeltblindet studie med 403 inkluderte pasienter med ES-SCLC. Pasientene ble stratifisert etter kjønn, ECOG funksjonsstatus og tilstedeværelse av hjernemetastaser. Legemiddelverket vurderer effektdata fra IMpower133 som relevant for å dokumentere relativ klinisk effekt for atezolizumab + karboplatin-etoposid sammenlignet med karboplatin-etoposid for den aktuelle pasientpopulasjonen. Vurdering av relativ effekt, samt framskrivning av behandlingseffekt utover faktisk behandlingstid bygger på modne data og er derfor beheftet med lite usikkerhet for den studerte pasientpopulasjonen.

En utfordring med innsendt klinisk effektdokumentasjonen er imidlertid hvorvidt effektdata fra IMpower133 vil være overførbare til en bredere norsk pasientpopulasjon. Førstelinjebehandling med kjemoterapi av ES-SCLC er i det norske handlingsprogrammet anbefalt til pasienter med ECOG funksjonsstatus 0-2, mens IMpower133 kun inkluderte pasienter med god funksjonsstatus (ECOG 0-1). Legemiddelverket mener dette er en svakhet for overførbarehet av innsendt klinisk dokumentasjon til norsk klinisk praksis, da det er kjent at effekt av behandling kan variere basert på sykdomsbyrde og funksjonsstatus.

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

3 PICO¹

3.1 PASIENTPOPULASJON

Norsk klinisk praksis

Medianalder for diagnostisering av lungekreft i Norge, uansett stadium og type, var 71 år for begge kjønn i 2018. Forekomsten av lungekreft er noe høyere hos menn enn hos kvinner (15). Basert på tall fra Kreftregisteret var medianalder for pasienter med ES-SCLC i perioden 2014-2018 på 68,7 år og 69,8 år for henholdsvis kvinner og menn. Klinikere Legemiddelverket kontaktet anså gjennomsnittsalderen til norske pasienter aktuelle for førstelinjebehandling med atezolizumab til å ligge noe under medianalder for hele pasientpopulasjonen med ES-SCLC. Dette skyldes at en liten andel av pasientene ikke vil kunne motta behandling med førstelinje kjemoterapi pga. alder og komorbiditet. Videre anslås det at rundt 300 nye pasienter blir diagnostisert med ES-SCLC årlig, hvorav majoriteten av pasienter vil være aktuelle for førstelinjebehandling med kjemoterapi.

Innsendt klinisk dokumentasjon

I innsendt dokumentasjon er pasientpopulasjonen hentet fra IMpower133. Aktuelle pasienter var ≥ 18 år med histologisk eller cytologisk bekreftet ES-SCLC etter Veterans Administration Lung Study Group staging system. Pasientene hadde ikke gjennomgått tidligere systemisk behandling for ES-SCLC. Ved tidligere mottatt behandling av begrenset SCLC med kurativ intensjon, måtte en behandlingsfri periode på 6 måneder være oppfylt for inklusjon i studien. Studiepopulasjonen ble begrenset til kun å inkludere pasienter med høy funksjonsgrad basert på ECOG-klassifikasjonen² (dvs. grad 0 og grad 1). Deltagerne i IMpower133 besto av ca. 80 % hvite, 17 % asiater og 3 % hadde en annen etnisitet. Baseline pasientkarakteristika er presentert i tabell 8.

¹ Patients, Intervention, Comparator, Outcome.

² ECOG: Et internasjonalt klassifikasjonssystem som beskriver pasientens funksjonsstatus. Funksjonsstatus graderes i en skala fra 0 til 5, der ECOG 0: «I stand til å utføre enhver normal aktivitet uten begrensning»; ECOG 1: «Ikke i stand til fysisk krevende aktivitet, men oppgående og i stand til å utføre lett arbeid»; ECOG 2: «Oppgående og i stand til all egenpleie, men ikke i stand til noe arbeid; oppe og i bevegelse mer enn 50 % av våken tid»; ECOG 3: «Bare i stand til begrenset egenpleie; bundet til seng eller stol mer enn 50 % av våken tid»; ECOG 4: «Helt hjelpetrengende; klarer ikke noen egenpleie; helt bundet til seng eller stol», og ECOG 5: «Død».

Tabell 3 Baseline pasientkarakteristika i IMpower133-studien. Kilde (14).

Table 1. Baseline Characteristics of All Enrolled Patients (Intention-to-Treat Population).*		
Characteristic	Atezolizumab Group (N = 201)	Placebo Group (N = 202)
Median age (range) — yr	64 (28–90)	64 (26–87)
Age group — no. (%)		
<65 yr	111 (55.2)	106 (52.5)
≥65 yr	90 (44.8)	96 (47.5)
Male sex — no. (%)†	129 (64.2)	132 (65.3)
ECOG performance-status score — no. (%)‡		
0	73 (36.3)	67 (33.2)
1	128 (63.7)	135 (66.8)
Smoking status — no. (%)		
Never smoked	9 (4.5)	3 (1.5)
Current smoker	74 (36.8)	75 (37.1)
Former smoker	118 (58.7)	124 (61.4)
Brain metastasis at enrollment — no. (%)†	17 (8.5)	18 (8.9)
Blood-based tumor mutational burden — no./total no. (%)§		
<10 mutations/Mb	71/173 (41.0)	68/178 (38.2)
≥10 mutations/Mb	102/173 (59.0)	110/178 (61.8)
<16 mutations/Mb	133/173 (76.9)	138/178 (77.5)
≥16 mutations/Mb	40/173 (23.1)	40/178 (22.5)
Median sum of longest diameter of target lesions at baseline (range)	113.0 (12.0–325.0)	105.5 (15.0–353.0)
Previous anticancer treatments — no. (%)		
Chemotherapy or nonanthracycline¶	8 (4.0)	12 (5.9)
Radiotherapy	25 (12.4)	28 (13.9)
Cancer-related surgery	33 (16.4)	25 (12.4)

* The date of data cutoff was April 24, 2018.

† The data were determined from electronic case-report forms.

‡ Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG) performance-status scores range from 0 to 5, with higher scores reflecting greater disability.

§ Of the 403 patients in the two groups, 374 had plasma available for blood-based analysis of tumor mutational burden; 351 of the samples (173 in the atezolizumab group and 178 in the placebo group) yielded high-quality data for analysis of tumor mutational burden.

¶ Previous chemotherapy or nonanthracycline treatments included cisplatin, etoposide, and concurrent radiation (in six patients in the atezolizumab group and seven patients in the placebo group) and carboplatin, etoposide, and concurrent radiation (in two patients in the atezolizumab group and six patients in the placebo group).

Innsendt helseøkonomisk modell

Populasjonen i basecase til Roche i den helseøkonomiske modellen er basert på populasjonen i IMpower133. Pasientkarakteristika som inngår som variabler i den helseøkonomiske modellen er vist i tabellen under.

Tabell 4 Pasientkarakteristika som inngår som variabler i den helseøkonomiske modellen.

Pasientkarakteristika i den helseøkonomiske modellen	
Startalder	64 år
Andel menn	64,8 %
Kroppsoverflate	1,84 m ²
Vekt	75,53 kg

Variablene i tabellen over benyttes til å beregne legemiddelkostnader for karboplatin, etoposid og legemidler i andrelinjebehandling som doseres etter Calverts formel (basert på andel menn/kvinner, alder og vekt) eller kroppsoverflate. Startalder i modellen er også knyttet til aldersjustering av nyttevektene til pasientene i modellen, med gradvis reduserte nyttevekter jo eldre pasientene i modellen blir (se kapittel 3.4.3).

Legemiddelverkets vurdering

Pasientene i IMpower133-studien var noen år yngre (medianalder 64 år ved inklusjon) sammenlignet med hva som er forventet i norsk klinisk praksis. Dette kan skyldes inklusjons/eksklusjonskriteriene i IMpower133-studien, som blant annet selekterte og inkluderte pasienter med god funksjonsstatus (ECOG 0-1). Dette kan ha resultert i lavere medianalder på studiepopulasjonen sammenlignet med den aktuelle norske pasientpopulasjonen. Medianalder for pasienter diagnostisert med ES-SCLC i Norge ligger på i underkant av 70 år. Basert på klinikerinnspill vurderer Legemiddelverket at gjennomsnittsalderen vil være noe lavere for aktuell pasientpopulasjon siden en andel av pasientene ikke vil kunne motta behandling med førstelinje kjemoterapi pga. alder og komorbiditet. Legemiddelverket velger derfor å justere alder i alvorlighetsberegningene opp fra 64 år til 68 år.

I de norske retningslinjene anbefales behandling med kjemoterapi hos pasienter med adekvat allmenntilstand, dvs. ECOG 0-2. Klinikere Legemiddelverket kontaktet påpekte at pasienter med ES-SCLC ofte har en rask og god respons av kjemoterapi, som igjen kan resultere i en bedring i funksjonsstatus. Behandling av pasienter med dårligere funksjonsstatus enn de som er studert i IMpower133 (ECOG 0-1), dersom alder og komorbiditet tilsier dette, vil derfor kunne være aktuelt i norsk klinisk praksis. Dette kan som tidligere beskrevet i kap. 2.1 gi utfordringer knyttet til overførbarheten av kliniske effektdata til en bredere norsk pasientpopulasjonen. Dette er en generell utfordring siden pasientpopulasjonen er heterogen og behandlingseffekten kan variere basert på sykdomsbyrde og funksjonsstatus.

Videre ble det trukket frem av flere klinikere at pasientpopulasjonen vil bestå av betydelig færre asiatiske pasienter sammenlignet med studiepopulasjonen i IMpower133, og at fordelingen mellom menn og kvinner nærmer seg en 50/50-fordeling for SCLC, uten at dette vil ha stor betydning for overførbarheten av studieresultatene til norsk klinisk praksis.

Legemiddelverket godtar pasientkarakteristika fra IMpower133-studien som inputdata i den helseøkonomiske modellen, og anser denne som tilstrekkelig representativ for den aktuelle pasientpopulasjonen i norsk klinisk praksis. Norsk pasientpopulasjon vil riktignok inkludere flere pasienter med dårligere allmentilstand, samt en noe høyere alder. Legemiddelverket velger derfor å justere alderen som benyttes i den helseøkonomiske modellen og ved beregning av absolutt prognosetap til 68 år (se Appendiks 3: Alvorlighetsberegninger). Legemiddelverket påpeker at det for pasienter med dårligere funksjonsstatus (ECOG > 1) ikke foreligger effektdokumentasjon for behandling av atezolizumab ved ES-SCLC.

3.2 INTERVENSJON

Norsk klinisk praksis

Det er forventet at atezolizumab vil bli brukt i samsvar med godkjent preparatomtale i kombinasjon med karboplatin og etoposid som førstelinjebehandling av voksne med ES-SCLC. Det antas at atezolizumab vil brukes inntil sykdomsprogresjon eller uhåndterbar toksisitet. Pasientene kan ha klinisk nytte av behandlingen også etter sykdomsprogresjon, og de vil kunne motta legemidlet i norsk klinisk praksis etter progresjon dersom de har klinisk nytte av det. Dette vil vurderes av den behandlende lege.

Innsendt klinisk dokumentasjon

Pasientene i intervensjonsarmen i IMpower133 fikk atezolizumab, karboplatin og etoposid administrert i henhold til godkjente preparatomtaler. På dag 1 i induksjonsfasen fikk pasientene 1200 mg atezolizumab som intravenøs infusjon, etterfulgt av karboplatin og deretter etoposid som intravenøse infusjoner. I tillegg fikk pasientene etoposid som intravenøs infusjon på dag 2 og 3. Dette ble gjentatt hver 3. uke i 4 sykluser. Etter induksjonsfasen fulgte en vedlikeholdsfasen uten kjemoterapi der 1200 mg atezolizumab ble administrert som intravenøs infusjon hver 3. uke til pasienten opplevde sykdomsprogresjon eller uhåndterbar toksisitet. Median behandlingstid i intervensjonsarmen i IMpower133 var 4,7 måneder (95 % KI: 3,9 – 4,9 måneder) for atezolizumab, og 2,3 måneder for karboplatin/etoposid (95 % KI: 2,1 – 2,3 måneder). Median doseintensitet var 94,9 % for atezolizumab, 92,3 % for karboplatin og 89,4 % for etoposid.

I IMpower133 kunne pasientene fortsette med atezolizumab etter sykdomsprogresjon hvis visse kriterier ble oppfylt. Disse kriteriene er beskrevet i figur 1. 49 av 201 pasienter (24,4 %) fortsatte behandling med atezolizumab etter sykdomsprogresjon. Median behandlingstid av behandling med atezolizumab etter sykdomsprogresjon var 0,7 måneder (range: 0-16 måneder).

Andelen pasienter som fikk påfølgende behandling i IMpower133-studien var henholdsvis 44,8 % og 48,5 % i intervensjons- og komparatorarmen. Påfølgende behandling (andrelinjebehandling) etter sykdomsprogresjon bestod i all hovedsak av ulike kjemoterapiregimer (96,7 %), foruten en liten andel pasienter som fikk immunterapi (3,3 %).

Innsendt helseøkonomisk modell

I den helseøkonomiske modellen har Roche lagt til grunn de anbefalte doseringene fra preparatomtalen og IMpower133, samt at behandlingsvarighet og relativ doseintensitet tilsvarer det som ble observert blant populasjonen i intervensjonsarmen i IMpower133. Behandlingsvarighet (TTOT) er modellert separat for atezolizumab, karboplatin og etoposid, og er uavhengig av PFS. Dette er gjort for å ta hensyn til ulike tidspunkt for seponering av behandlingen. Relativ doseintensitet, som observert i IMpower133, var 92,1%. Legemiddelkostnadene inkluderes som en kostnad hver tredje syklus (uke) i modellen.

Legemiddelverkets vurdering

Legemiddelverket godtar dosering av atezolizumab brukt i den innsendte analysen. Legemiddelverket godtar ikke at karboplatin og etoposid gis i 6 kurer, og reduserer antall kurer til 4 i sine egne analyser. Dette er basert på handlingsprogrammet som anbefaler fire kurer karboplatin-etoposid (5). Ifølge kliniske eksperter Legemiddelverket har vært i kontakt med får ikke pasienter immunterapi som andrelinjebehandling. Legemiddelverket velger å endre påfølgende behandling til å kun inkludere kjemoterapi. Dette har liten betydning for resultatet.

3.3 KOMPARATOR

Norsk klinisk praksis

Ifølge handlingsprogrammet behandles utbredt småcellet lungekreft, ES-SCLC, med kjemoterapi alene. Førstelinje kjemoterapi ved ES-SCLC er fire kurer med karboplatin-etoposid, forutsatt adekvat allmenntilstand (ECOG 0-2). Dette bekreftes også av klinikere Legemiddelverket har kontaktet.

Anbefalt doseringsregimet er beskrevet nedenfor og hentet fra handlingsprogrammet.

- Karboplatin: AUC = 5 (Calvert)* – Dag 1
 - Etoposid: 100 mg/m² i.v. – Dag 1
 - Etoposid: 200 mg/m² po dgl – Dag 2-4
- * Karboplatindosen beregnes etter Calverts formel for AUC=5
 ** po dgl: peroralt, daglig

Ved hematologisk toksisitet anbefales følgende dosereduksjon:

Tabell 5 Dosereduksjon ved hematologisk toksisitet ved karboplatin-etoposid kjemoterapi. Kilde: (5).

Dosering i % av full dose		
Leukocytter	Trombocytter	Cytostatika-dose
≥3,0	≥100	100 %
2,5-2,9	75-99	75 %
<2,5	<75	Utsett kur 1 uke

Innsendt klinisk dokumentasjon

Komparator i IMpower133 var behandling som i intervensjonsarmen, men atezolizumab var erstattet med placebo. Doseringsregimet for karboplatin-etoposid er oppsummert nedenfor:

Induksjonsfase (4 sykluser)

- Karboplatin: Opprinnelig mål for AUC på 5 mg/ml/min i.v. (dag 1 i hver 21-dagers syklus)
- Etoposid: 100 mg/m² i.v. (Dag 1, 2 og 3 i hver 21-dagers syklus)
- Placebo

Vedlikeholdsfasen:

- Placebo

Median behandlingstid i komparatorarmen i IMpower133 var 4,1 måneder (95 % KI: 3,7 – 4,5 måneder) for placebo, og 2,2 måneder for karboplatin-etoposid (95 % KI: 2,1 – 2,3 måneder). Median doseintensitet var 94,7 % for placebo, 93,3 % for karboplatin og 90,3 % for etoposid. Påfølgende behandling (andrelinjebehandling) bestod i all hovedsak av ulike kjemoterapiregimer (91,8 %), foruten en liten andel pasienter som fikk immunterapi (8,2 %).

Innsendt helseøkonomisk modell

Komparator i den helseøkonomiske modellen er behandling som i intervensjonsarmen, men atezolizumab er erstattet med placebo. Modelleringen er som beskrevet i kapittel 3.2, bortsett fra TTOT som tilsvarer det som ble observert blant populasjonen i komparatorarmen.

Legemiddelverkets vurdering

Legemiddelverket godtar valg av komparator i innsendt analyse. Behandlingsvarighet (TTOT) er modellert direkte fra IMpower133, hvor alle hendelser ble observert i studiens oppfølgingstid. Doseringsregimet for etoposid er noe forskjellig med tanke på administrasjonsmetode og dosering mellom norsk klinisk praksis og IMpower133-studien, men klinikere i Legemiddelverket har kontaktet vurderer at disse doseringsregimene kan anses som likeverdige. Basert på input fra kliniske eksperter vedrørende norsk klinisk praksis velger Legemiddelverket på samme måte som i intervensjonsarmen å endre påfølgende behandling slik at ingen pasienter får immunterapi som andrelinjebehandling. Antall kurer karboplatin og etoposid endres fra 6 til 4, som beskrevet over. Endringene har liten betydning for resultatet (se kap 4.1.2).

3.4 UTFALLSMÅL

3.4.1 Effekt

Innsendt klinisk dokumentasjon

Innsendt dokumentasjon kommer fra den primære protokolldefinerte interimanalysen for OS og PFS (24. april 2018), samt en eksplorativ siste analyse av OS (24. januar 2019). OS og PFS var co-primære endepunkter i IMpower133. Median oppfølgingstid var 13,9 og 22,9 måneder ved henholdsvis første og

andre analysetidspunkt. Resultatene for primæranalysen av PFS, samt den eksplorative sluttanalysen av OS, er presentert i tabell 3.

Tabell 3: Oppsummering av effektdata fra IMpower133 (fra SPC)

Hovedendepunkter for effekt	Arm A (Atezolizumab + karboplatin + etoposid)	Arm B (Placebo + karboplatin + etoposid)
Koprimære endepunkter		
OS analyse	n=201	n=202
Antall dødsfall (%)	142 (70,6 %)	160 (79,2 %)
Median tid til hendelse (måneder)	12,3	10,3
95 % KI	(10,8, 15,8)	(9,3, 11,3)
Stratifisert hasard ratio [‡] (95% KI)	0,76 (0,60, 0,95)	
p-verdi	0,015***	
12-måneders OS (%)	51,9	39,0
Utprøvert PFS (RECIST v1.1)**	n=201	n=202
Antall hendelser (%)	171 (85,1 %)	189 (93,6 %)
Median varighet av PFS (måneder)	5,2	4,3
95 % KI	(4,4, 5,6)	(4,2, 4,5)
Stratifisert hasard ratio [‡] (95% KI)	0,77 (0,62, 0,96)	
p-verdi	0,0170	
6-måneders PFS (%)	30,9	22,4
12-måneders PFS (%)	12,6	5,4
Andre endepunkter		
Utprøvert ORR (RECIST 1.1)** ^	n=201	n=202
Antall respondere (%)	121 (60,2 %)	130 (64,4 %)
95 % KI	(53,1, 67,0)	(57,3, 71,0)
Antall med full respons (%)	5 (2,5 %)	2 (1,0 %)
Antall med delvis respons (%)	116 (57,7 %)	128 (63,4 %)
Utprøvert DOR (RECIST 1.1)** ^	n=121	n=130
Median i måneder	4,2	3,9
95 % KI	(4,1, 4,5)	(3,1, 4,2)

PFS=progresjonsfri overlevelse; RECIST=Response Evaluation Criteria in Solid Tumours v1.1.; KI=konfidensintervall; ORR=objektiv responsrate; DOR=responsvarighet; OS=total overlevelse

[‡] Stratifisert etter kjønn og ECOG funksjonsstatus

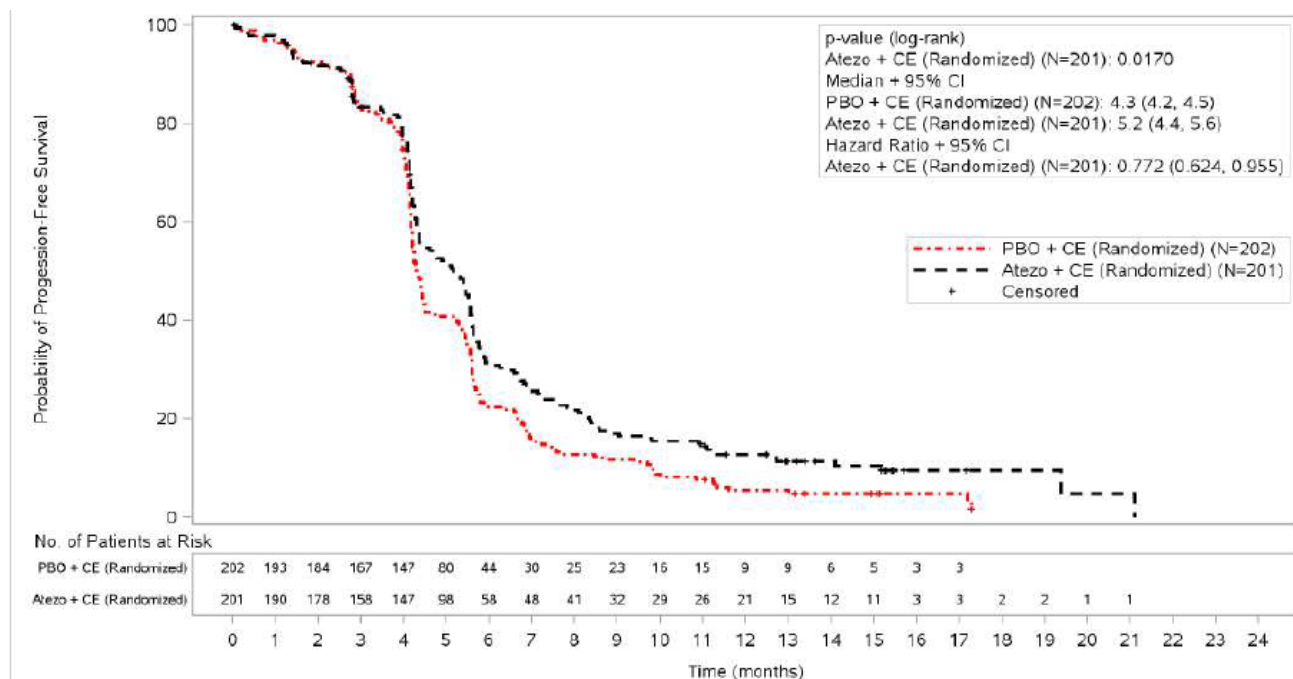
*Eksplorativ OS endelig analyse ved klinisk cut-off 24 januar 2019

**PFS, ORR og DOR analyser ved klinisk cut-off 24 april 2018

***For deskriptive formål

^Bekreftet ORR og DoR er eksplorative endepunkter

Median PFS fra den primære analysen var om lag en måned lengre for atezolizumab + karboplatin-etoposid sammenlignet med placebo + karboplatin-etoposid, henholdsvis 5,2 (95% KI: 4,4 – 5,6) og 4,3 (95% CI: 4,2 – 4,5) måneder. Stratifisert hasard ratio (HR) var 0,77 (95% konfidensintervall (KI): 0,62 – 0,96; stratifisert p=0,0170). Kaplan-Meier (KM) kurver for primæranalysen er vist i figur 2. Dataene er svært modne. 360 hendelser for PFS forelå ved primæranalysen.



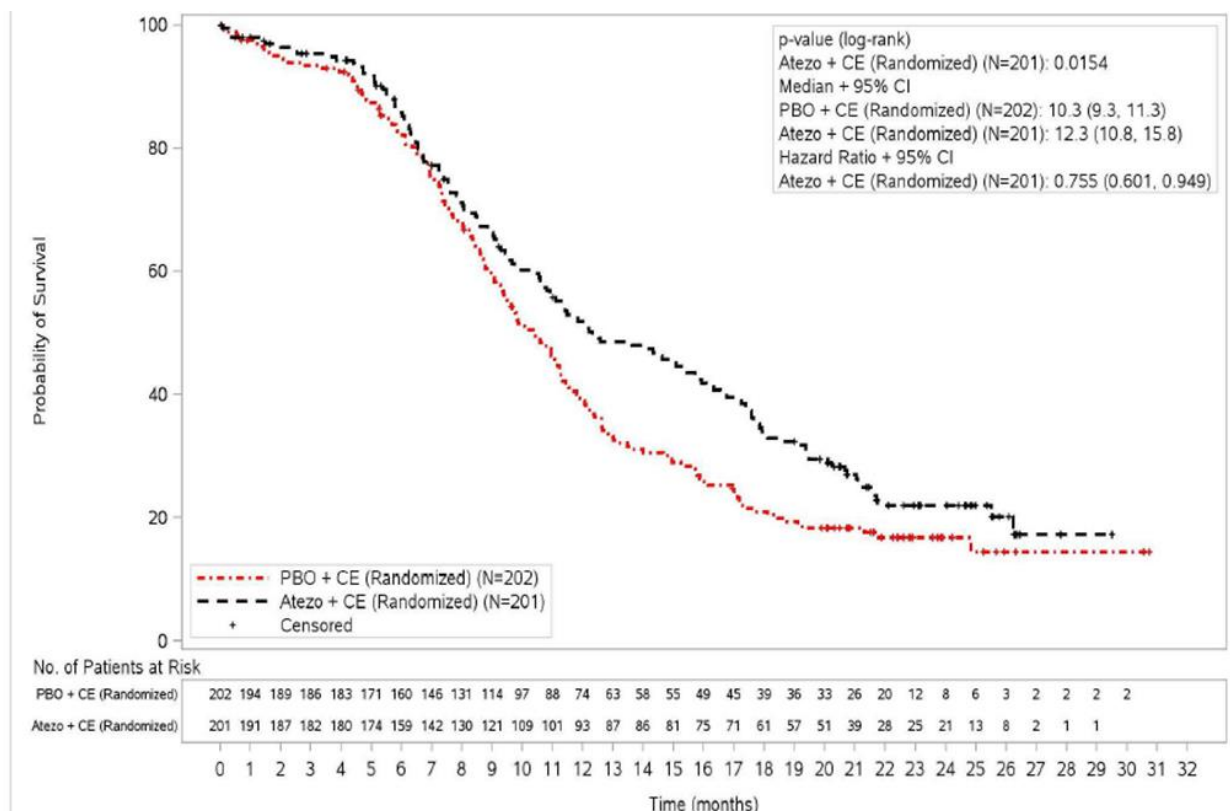
Figur 2: Progresjonsfri overlevelse (PFS) for ITT-populasjonen fra IMpower133, primært datakutt 24. april 2018. Kilde: Roche

Data for OS fra begge datakutt er oppsummert i tabell 6.

Tabell 4: Sammenlikning av OS data fra IMpower133 (ITT) ved to datakutt. Kilde: Roche

	April 2018 (Primary analysis)		January 2019 (OS update)	
	Atezo+CE (n=201)	PBO+CE (n=202)	Atezo+CE (n=201)	PBO+CE (n=202)
Patients with event (%)	103 (51.7%)	130 (66.3%)	142 (70.6%)	160 (79.2%)
Patients censored (%)	97 (48.3%)	68 (33.6%)	59 (29.3%)	42 (20.8%)
Median time to event in months with 95% CI	12.3 (10.6-15.7)	10.3 (9.3-11.3)	12.3 (10.8-15.9)	10.3 (9.3-11.3)
Hazard ratio (stratified, 95% CI)	HR: 0.70 (95% CI: 0.54, 0.91, p-value=0.0069, stratified log-rank test)		HR: 0.75 (95% CI: 0.60, 0.95, p-value=0.015, stratified log-rank test)	
	Primary analysis (April 2018)		OS update (January 2019)	
	Atezo+CE (n=201)	PBO+CE (n=202)	Atezo+CE (n=201)	PBO+CE (n=202)
6 months	85.8%	82.8%	85.8%	82.8%
12 months	51.7%	38.2%	51.9%	39.0%
18 months	25.0%	20.2%	34.0%	21.0%

Median OS for atezolizumab + karboplatin-etoposid var 12,3 måneder (95 % KI: 10,8 – 15,8) versus 10,3 måneder for placebo + karboplatin-etoposid (95 % KI: 9,3 – 11,3). HR var 0,755 (95 % KI: 0,601 - 0,949). KM kurver fra den eksplorative sluttanalysen (2019) er vist i figur 3. Ved siste datakutt var det registrert 302 hendelser.



Figur 3: Totaloverlevelse (OS) for ITT-populasjonen fra IMpower133, datakutt 24. januar 2019. ITT, intention-to-treat. Kilde: Roche

Innsendt helseøkonomisk modell.

I den helseøkonomiske modellen er de kliniske dataene for OS, PFS og behandlingsvarighet (TTOT) framskrevet utover oppfølgingstiden i IMpower133 ved å tilpasse parametriske kurver til KM dataene. Roche har valgt parametrisk funksjon utfra vurdering av proporsjonal hasard, intern validitet (visuell vurdering av tilpasning, AIC, BIC) og eksternt validitet (klinisk plausibilitet i ekstrapolering, vurdering av kurvekryssing, generell dødelighet). Følgende funksjoner ble vurdert: eksponentiell, Weibull, loglogistisk, lognormal, generalisert gamma og Gompertz. I modellen kan det velges blant alle disse funksjonene, enten fullparametrisert eller som KM data med parametrisk hale. Roche har valgt følgende i sitt base case:

- TTOT Atezolizumab: KM med generalisert gamma hale
- TTOT karboplatin-etoposid (i intervensjonsarmen): behandlingsvarighet som observert i IMpower133, hvor TTOT er modellert separat for karboplatin og etoposid (framskrivning var ikke nødvendig fordi alle hendelser ble observert i studiens oppfølgingstid)

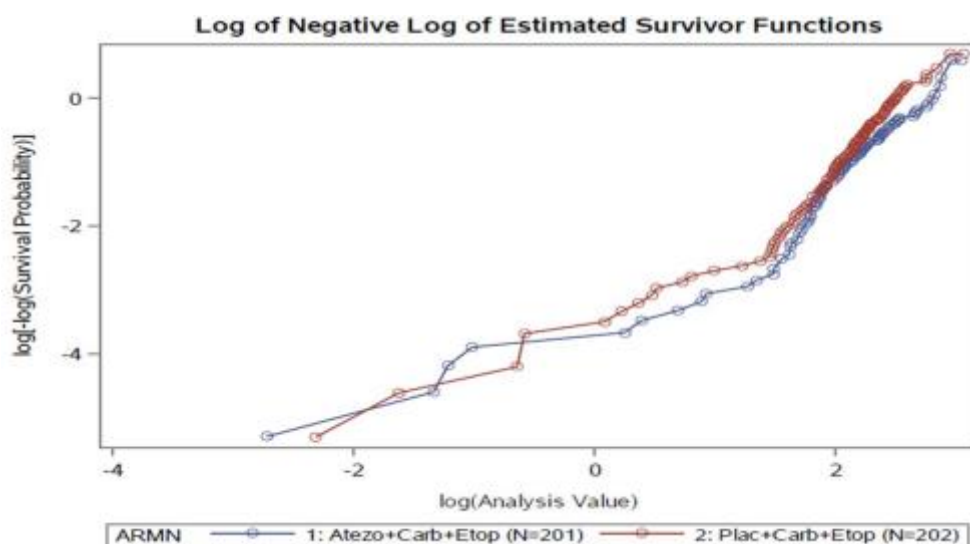
- TTOT karboplatin-etoposid (i komparatorarmen): behandlingsvarighet som observert i IMpower133, hvor TTOT er modellert separat for karboplatin og etoposid (framskriving var ikke nødvendig)
- PFS Atezolizumab + karboplatin-etoposid: KM med loglogistisk hale
- PFS Placebo + karboplatin-etoposid: KM med loglogistisk hale
- OS Atezolizumab + karboplatin-etoposid: KM med loglogistisk hale
- OS Placebo + karboplatin-etoposid: KM med loglogistisk hale

Under beskrives algoritmen Roche har anvendt for valg av kurve. Roche ettersendte flere plott på forespørsel fra Legemiddelverket.

Totaloverlevelse (OS)

I den helseøkonomiske modellen brukes data fra siste datakutt (24. januar 2019). Roche beskriver at selv om disse siste OS-analysene viser at HR øker noe fra første til siste datakutt (fra 0,70 i april 2018 til 0,75 i januar 2019), har overlevelsen i intervensjonsarmen økt fra 25 % til 34 % ved 18 måneder. Tilsvarende er overlevelsen i komparatorarmene ved 18 måneder mer konstant ved sammenlikning av de to analysetidspunktene. Roche hevder dette kan tyde på at langtidsnytte av å inkludere atezolizumab sammen med kjemoterapibehandlingen for de aktuelle pasientene.

Basert på logkumulativ hasardsplott (figur 4) konkluderer Roche med at antagelsen om proporsjonal hasard er brutt og velger individuell parametrisering for de to behandlingsarmene videre.



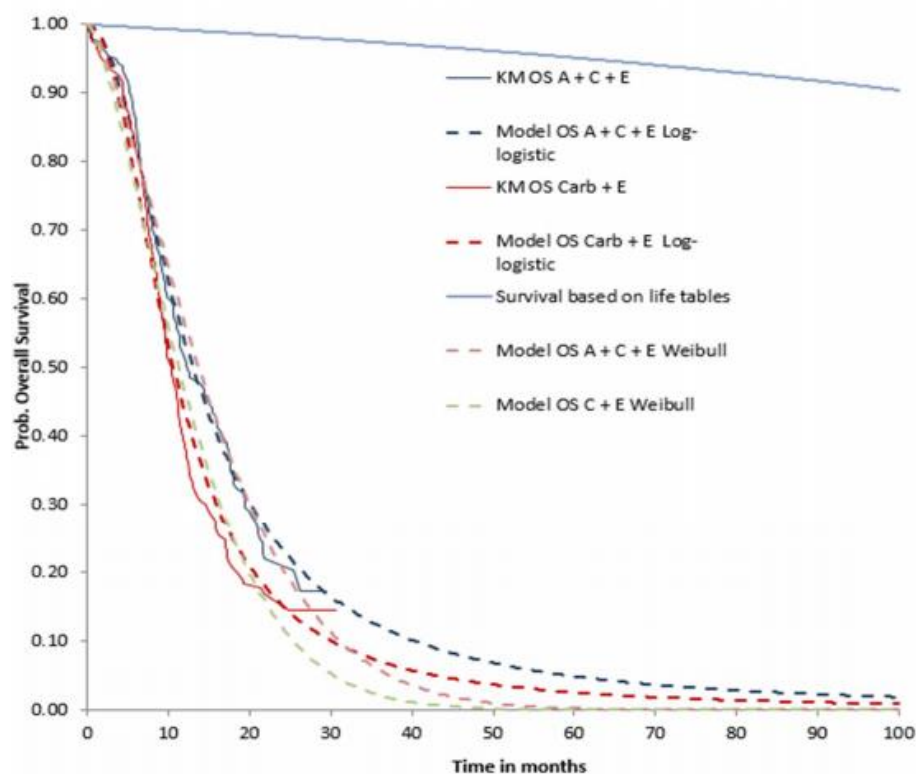
Figur 4 Logkumulativ hasardsplott for OS fra IMpower133 (ITT). Kilde: Roche.

Roche brukte AIC/BIC for vurdering av kurvetilpasning til KM dataene (intern validitet), og disse er vist per behandlingsarm i tabellen under. Roche beskriver at basert på AIC/BIC, er loglogistisk best tilpasset for begge behandlingsarmene.

Tabell 7 AIC/BIC verdier for OS fra IMpower133 (ITT) for intervensjonsarmen (venstre A+CE) og komparatorarmen (høyre CE).
Kilde: Roche

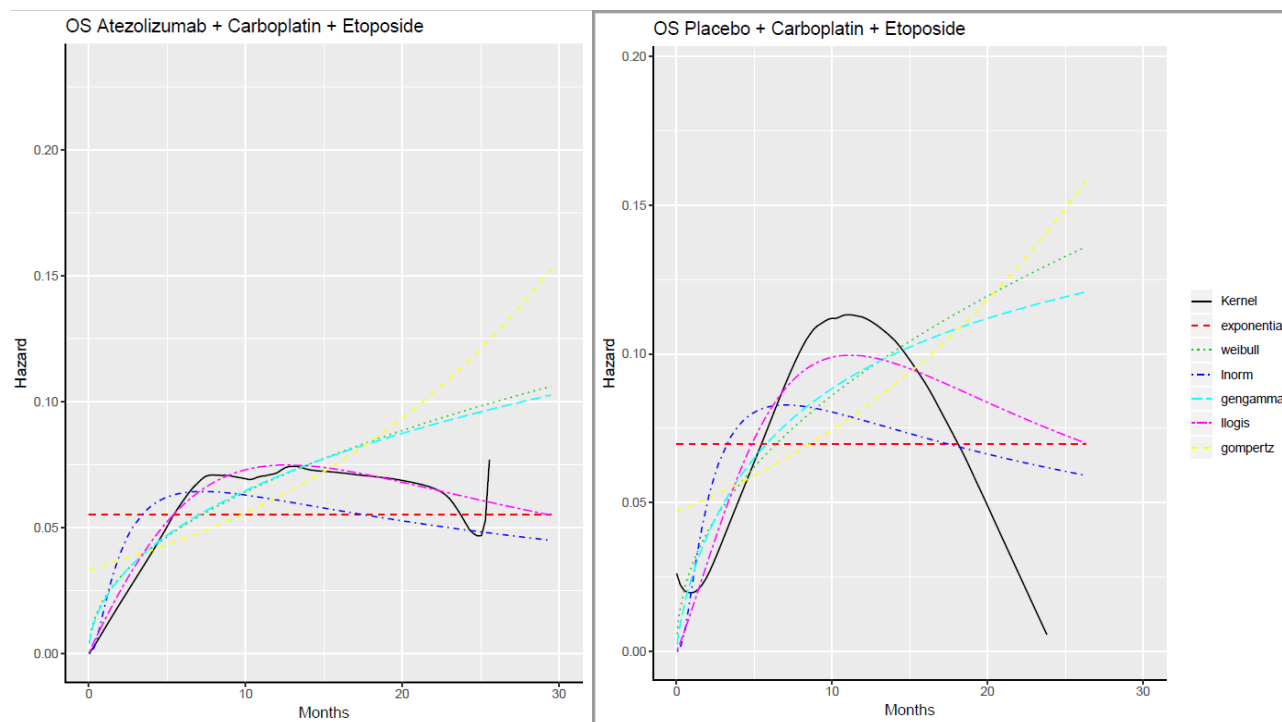
Parametric distribution	AIC (A+CE)	BIC (A+CE)	Ranking overall	Parametric distribution	AIC (CE)	BIC (CE)	Ranking overall
Log-logistic	469.06	475.66	1	Log-logistic	483.50	490.11	1
Weibull	468.06	474.67	2	Weibull	490.07	496.68	2
Gen Gamma	470.01	479.92	3	Gen Gamma	490.87	500.80	3
Gompertz	475.77	482.37	4	Gompertz	505.71	512.33	4
Exponential	491.07	494.37	5	Exponential	517.77	521.07	5
Log-normal	498.94	505.55	6	Log-normal	517.12	523.74	6

Roche beskriver at loglogistisk passer godt med KM data fra IMpower133 for intervensjonsarmen, men overestimerer komparator noe, og at Weibull (nest beste AIC/BIC tilpasning) passer godt til KM data, men viser en brattere nedgang i langtidsestimaterne for OS. Roche mener derfor Weibull er for konservativ og at loglogistisk vil være et rimelig valget for framskrivning av OS gitt kunnskapen om vedvarende effekt av immunterapi (16).



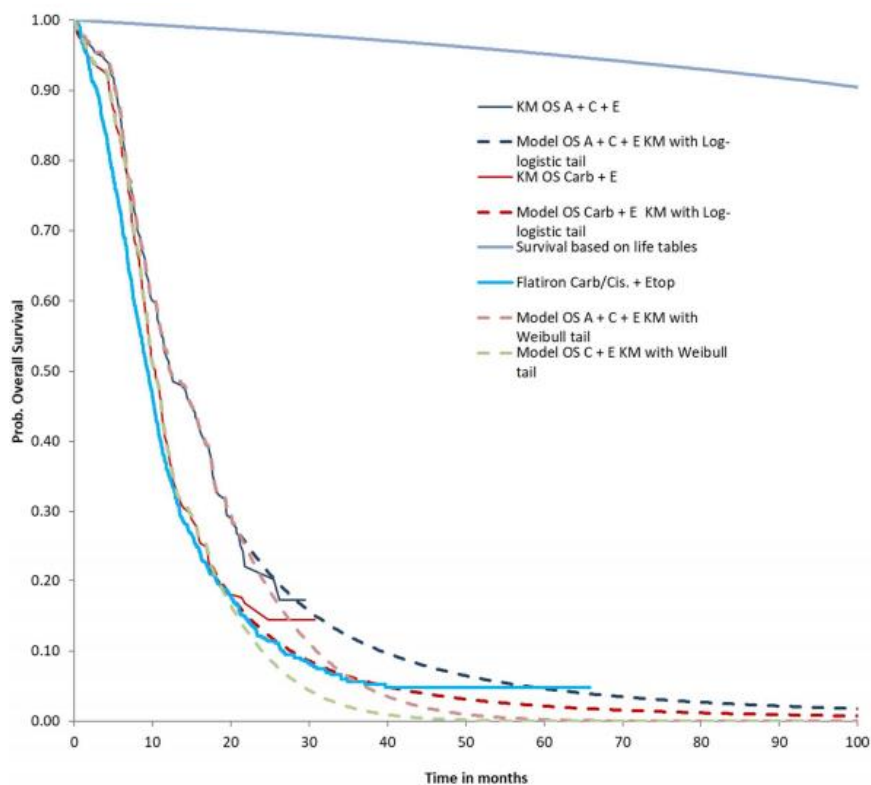
Figur 5 Ekstrapolering av OS fra IMpower133 med loglogistisk og Weibull. Kilde: Roche

Ettersendte smoothed hasardsplott støtter dette valget mener Roche, se figur under. Loglogistisk har en liknende hasardform som smoothed hasard fra studien.



Figur 6 Smoothed hasardsplott (kernel density) av OS data fra IMpower133 med hasard for de parametriske funksjonene for intervensjonsarmen (venstre) og komparatorarmen (høyre). Kilde: Roche

Fordi loglogistisk ser ut til å overestimere komparatorarmens KM data, velger Roche KM data med loglogistisk hale hvor den parametriske halen starter når det er 20 % pasienter igjen i hver arm, i henhold til Pocock et al. (17). Dette tilsvarer 21,1 måneder i intervensjonsarmen og ved 17,3 måneder i komparatorarmen. Roche validerte framskrivningen med data fra Flatiron databasen for pasienter med ES-SCLC ECOG 0-1, behandlet med platinum-etoposid kjemoterapi. Figuren under viser data fra Flatiron sammen med KM data fra IMpower133 med loglogistisk og Weibull parametriske hale. Roche viser til avflatingen i langtidsoverlevelse ved om lag 30 måneder i Flatiron og at dette støtter loglogistisk framskrivning sammenliknet med Weibull. Roche beskriver også at ved sammenlikning av de to datakuttene viser siste datakutt at overlevelsen over tid flater ut.



Figur 7 OS fra IMpower133 med loglogistisk hale og validert med data fra Flatiron databasen. Kilde: Roche

Tabellen under viser OS estimater fra IMpower133, Roche sitt basecase, Flatiron og Kreftregisteret for pasienter med ES-SCLC.

Tabell 8 OS estimater fra IMpower133, Roche sitt basecase, Flatiron og Kreftregisteret for pasienter med ES-SCLC. Kilde: Roche

Parametric distribution	Atezo+CE IMpower133	Atezo+CE		PBO+CE IMpower133	PBO+CE		Flatiron RWD (KM)	NOR ES-SCLC (Cancer Registry)
		Model (KM Log-log)	OS		Model (KM Log-log)	OS		
1-year	51%	51%		38%	39%		36%	20%
2-years	21%	22%		14%	13%		13%	5%
3-years	N/A	12%		N/A	6%		7%	2%
4-years	N/A	7%		N/A	3%		6%	2%
5-years	N/A	5%		N/A	2%		5%	2%

Roche argumenterer for at langtidsoverlevelse for komparatorarmen er underestimert basert på Flatiron databasen fra rundt 40 måneder, og at en justering av både komparator og intervensjon er nødvendig. Med bakgrunn i kunnskap om immunterapi og vedvarende effekt inkluderer Roche derfor en mulighet for å justere langtidsoverlevelse i en scenarionalyse. Justeringen antar at en kurasjonsandel på 60 % som begynner ved 50 måneder og vedvarer i 20 måneder for begge behandlingsarmene. De justerte OS kurvene gir god tilpasning i forhold til KM data fra IMpower133 og Flatirondata. Roche velger likevel ikke dette som basecaseanalyse fordi antall pasienter i Flatiron ved platået (40 måneder og utover) er for lavt og ikke solid nok som beslutningsgrunnlag for framskrivning.

Roche velger KM med loglogistisk hale for framskrivning av OS som basecase, men med justering av OS med en kurasjonsandel som scenarionalyse.

Legemiddelverkets vurdering av parametrisering og framskrivning av OS

Dataene for OS fra IMpower133 er modne. Med så modne data kan det legges mer vekt på tilpasningen av parametriske funksjoner til KM data (intern validitet) enn med umodne data. Likevel er vurdering av plausibilitet av framskrivning viktig (ekstern validitet). Legemiddelverket mener Roche sin dokumentasjon med ettersendelse er fyldig og god, og med rimelige vurderinger rundt kurvevalg. Samlet vurdering av AIC/BIC, visuell tilpasning til KM data og smoothed hasard gir støtte til loglogistisk framskrivning. At denne funksjonen underestimerer noe i forhold til Flatiron kan skyldes utvalget i Flatiron databasen. Som Roche selv skriver er det i tillegg få pasienter igjen utover i oppfølgingstiden. I forhold til Kreftregisteret sees god overenstemmelse selv om denne kohorten kanskje ikke er fullt ut representativ for IMpower133.

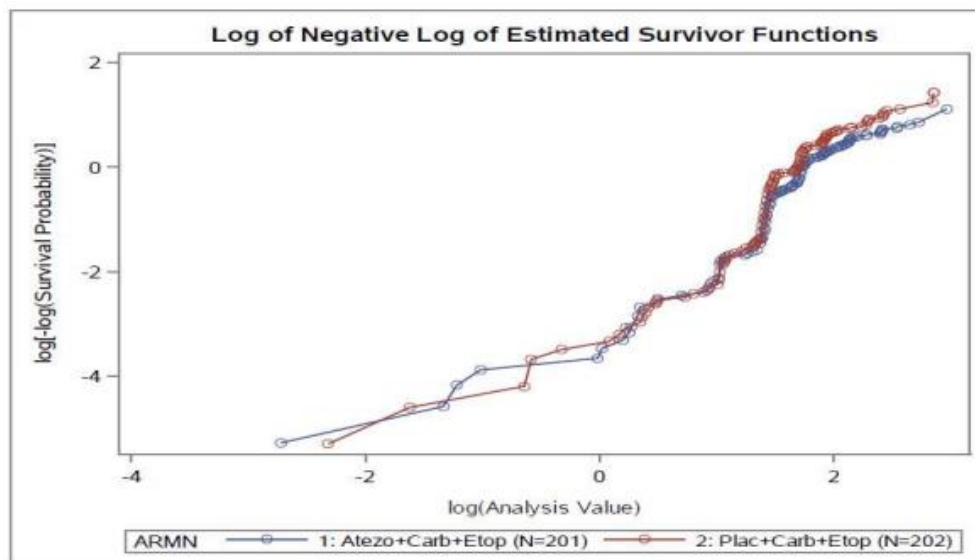
Legemiddelverket mener at KM data med loglogistisk hale er et rimelig valg for behandlingsarmene basert på visuell vurdering av tilpasning, AIC/BIC og vurdering av smoothed hasard. Klinikere Legemiddelverket kontaktet anslo langtidsoverlevelse ved 5 og 10 år til å være svært lav for denne pasientpopulasjon, dvs. 0-2 % ved 5 år og 0% ved 10 år. Basert på dette mener Legemiddelverket at justering av OS til å følge Flatiron ikke er plausibelt.

Valg av OS kurve har stor effekt på analysens resultat (se kap 4.2.3), og de fleste andre tilgjengelige funksjonene gir relativt stor økning i IKER fordi de predikerer lavere langtidsoverlevelse og dermed lavere QALY-gevinst. Av de tilgjengelige parametriske funksjonene gir KM data med loglogistisk hale langtidsestimater som er mest i samsvar med innspill fra norske klinikere. Basert på en vurdering av innspill fra kliniske eksperter kombinert med de statistiske kriteriene for tilpassing, velger derfor Legemiddelverket å beholde KM data med loglogistisk hale for begge behandlingsarmene.

Progresjonsfri overlevelse (PFS)

Modellen til Roche anvender utprøvert PFS fra primæranalysen i april 2018 da dette er den eneste PFS analysen som er tilgjengelig, og alle observasjoner var da gjort. Dataene er nesten komplette.

Basert på logkumulativ hasardsplott (se figur 8) konkluderer Roche med at antagelsen om proporsjonal hasard er brutt og velger individuell parametrisering for de to behandlingsarmene videre.



Figur 8 Logkumulativ hasardsplott for PFS fra IMpower133 (ITT). Kilde: Roche

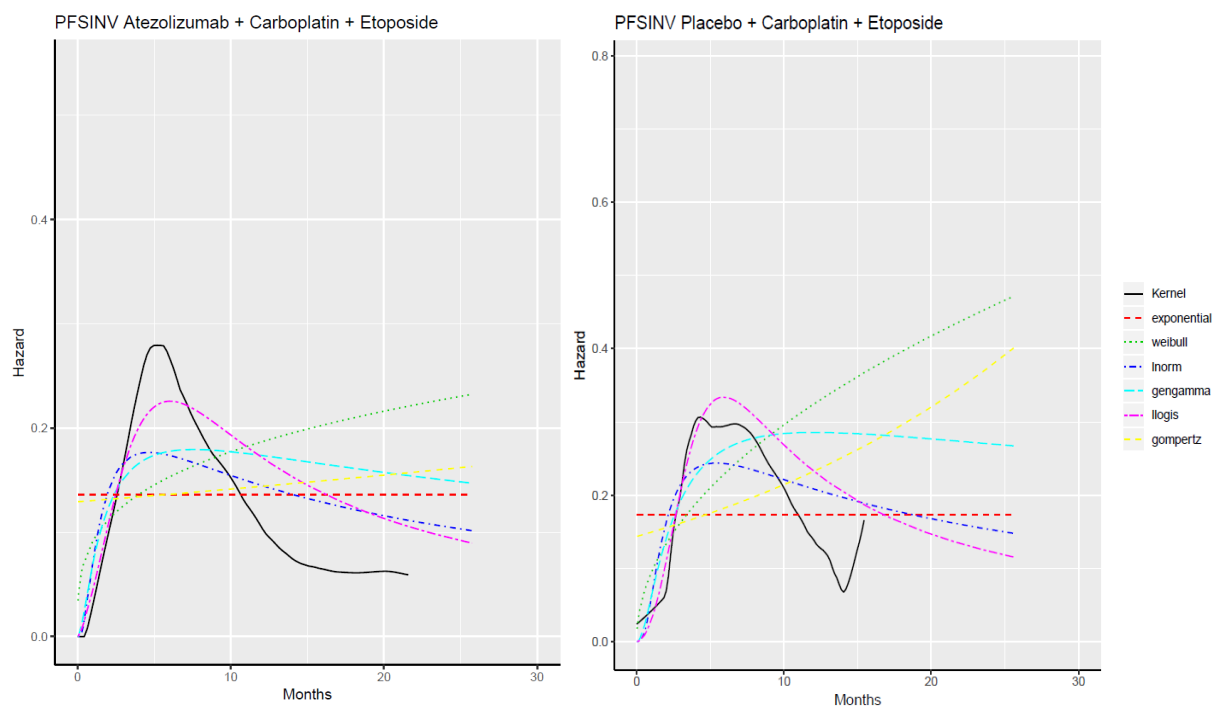
Roche brukte AIC/BIC for vurdering av kurvetilpasning til KM dataene (intern validitet), og disse er vist per behandlingsarm i tabellen under. Roche beskriver at basert på AIC/BIC, er loglogistisk funksjoner best tilpasset for begge behandlingsarmene. Alle de andre funksjonene viste svak tilpasning til KM dataene.

Tabell 9 AIC/BIC verdier for PFS fra IMpower133 (ITT) for intervensjonsarmen (venstre A+CE) og komparatorarmen (høyre CE). Kilde: Roche

Parametric distribution	AIC (A+CE)	BIC (A+CE) (CE)	Ranking overall	Parametric distribution	AIC (CE)	BIC (CE)	Ranking overall
Log-logistic	428.6	435.2	1	Log-logistic	376.0	382.7	1
Gen Gamma	448.3	458.2	2	Gen Gamma	399.8	409.7	2
Weibull	455.6	462.2	3	Weibull	408.6	415.2	3
Log-normal	464.7	471.3	4	Log-normal	425.5	432.1	4
Gompertz	483.3	489.9	5	Gompertz	452.8	459.4	5
Exponential	493.9	497.2	6	Exponential	482.6	485.9	6

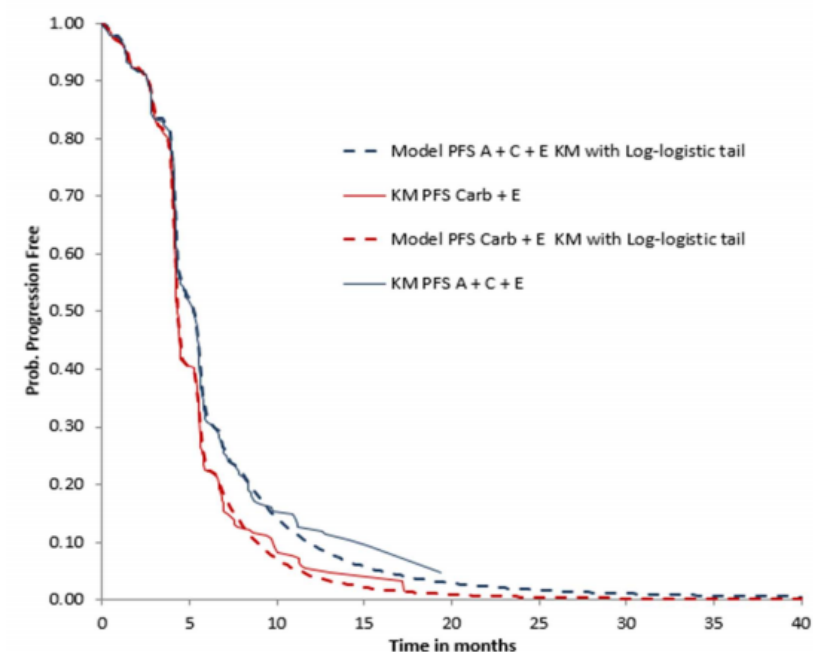
Roche beskriver at loglogistisk under- og overestimerer KM dataene ved henholdsvis omlag 3 og 6 måneder.

Ettersendt dokumentasjon fra Roche inkluderte blant annet smoothed hasardsplott, som indikerer at loglogistisk funksjon har liknende hasardform som studiens data.



Figur 9 Smoothed hasdardsplott (kernel density) av PFS data fra IMpower133 med hasard for de parametriske funksjonene for intervensjonsarmen (venstre) og komparatorarmen (høyre). Kilde: Roche

Det er ingen eksterne data tilgjengelig for validering av PFS kurvene. Ved tidspunkt for datakuttet i april 2018 hadde henholdsvis 85,1 % og 93,6 % av pasientene i intervensjons- og komparatorarmen progredierte. Det er dermed lite usikkerhet i datagrunnlaget. Roche velger derfor KM data med loglogistisk hale ved 20 % pasienter igjen, dvs. ved 8,1 og 6,6 måneder for de to behandlingsarmene. Roche sitt basecase for framskrivning av PFS er vist under.



Figur 10 PFS fra IMpower133 med loglogistisk hale. Kilde: Roche

Legemiddelverkets vurdering av parametrisering og framskrivning av PFS

PFS dataene fra IMpower133 er nesten komplette. Det er dermed svært lite usikkerhet i datagrunnlaget. Legemiddelverket mener Roche sine vurderinger rundt kurvetilpasning er rimelige. Intern validitet kan tillegges mer vekt ved så komplette data og basert på tilgjengelige plott og tester ser loglogistisk funksjon ut til å være best tilpasset.

Legemiddelverket beholder KM data med loglogistisk hale for framskrivning av PFS.

Behandlingsvarighet (TTOT)

Den helseøkonomiske modellen anvender TTOT direkte fra IMpower133 som mål for behandlingsvarighet. TTOT ekstrapoleres over hele tidshorisonen i modellen. TTOT beregnes som differansen mellom tidspunkt for siste og første dose. Ekstrapolering var ikke nødvendig for karboplatin og etoposid fordi hele populasjonen hadde avsluttet behandling med disse i løpet av oppfølgingstiden (12 måneder). I intervensjonsarmen fikk 11,7 % av pasientene fortsatt behandling med atezolizumab etter 12 måneder. Tabellen under viser TTOT data per behandlingsarm fra studien.

Tabell 10 TTOT data per behandlingsarm fra IMpower133 (ITT). Kilde: Roche

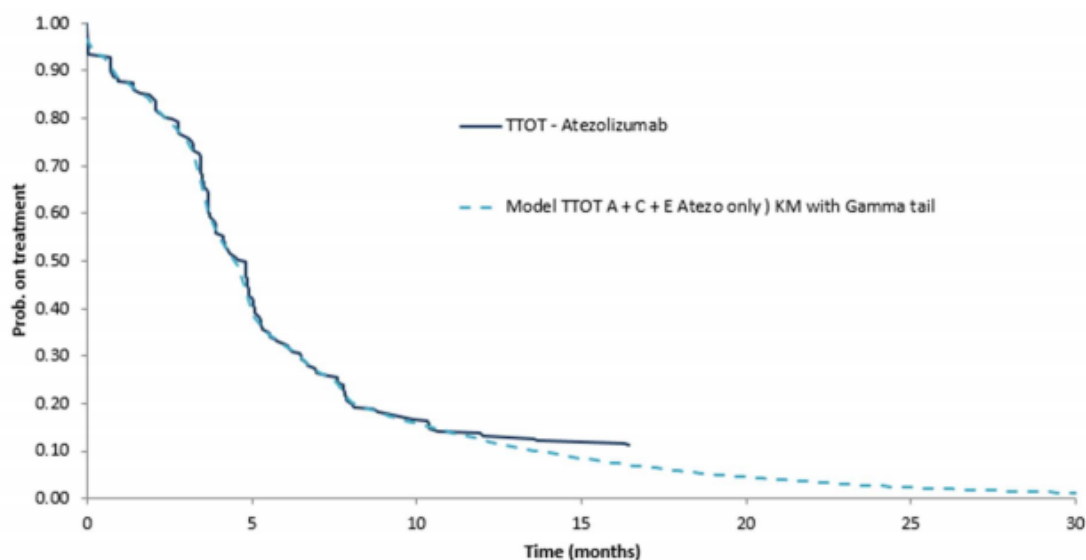
	Atezo + Carb + Etop (n=197)			Placebo + Carb + Etop (n=197)		
	Atezo	Carb	Etop	Pbo	Carb	Etop
Patients with event (%)	174 (88.3)	197 (100%)		185 (94.4%)	196 (99.5%)	
Patients censored (%)	23 (11.7)	0 (0%)		11 (5.6%)	1 (0.5%)	
Median time (95% CI)	4.7 (3.9– 4.9)	2.3 (2.1-2.3)		4.1 (3.7- 4.5)	2.2 (2.1-2.3)	
0 – 3 months (%)	47 (23.7%)	193 (97.5%)	191 (96.5%)	41 (20.9%)	191 (97.4%)	191 (97.4%)
3 – 6 months (%)	87 (43.9%)	5 (2.5%)	7 (3.5%)	113 (57.7%)	5 (2.6%)	5 (2.6%)
6 – 12 months (%)	41 (20.7)	NA	NA	30 (15.3%)	NA	NA
>12 months (%)	23 (11.6)	NA	NA	12 (6.1%)	NA	NA

Roche vurderte generalisert gamma som best tilpasset TTOT for atezolizumab ut i fra AIC/BIC, som vist under.

Tabell 11 AIC/BIC verdier for TTOT for atezolizumab fra IMpower133. Kilde: Roche

Parametric distribution	AIC (A)	BIC (A)	Ranking
Generalised gamma	728.2	734.8	1
Weibull	739	745.6	2
Exponential	750.4	753.6	3
Gompertz	752.4	759	4
Log-logistic	781	787.5	5
Log-normal	866.5	873.8	6

Roche beskriver at siden dataene er tilnærmet komplette, er det lite usikkerhet rundt framskrivningen og velger her den funksjonen som er statistisk best tilpasset (generalisert gamma) som parametrisk hale på KM data for TTOT. Halen starter ved 20 % av pasienten igjen, noe som tilsvarer 8,1 måneder. Roche beskriver at dette gir ekstrapolering av TTOT i samsvar med PFS og i henhold til retningslinjer som anbefaler seponering etter 24 måneder (2 år). Framskrivning av TTOT for atezolizumab er vist i figuren under.



Figur 11 TTOT for atezolizumab med generalisert gamma parametrisk hale. Kilde: Roche

Legemiddelverkets vurdering av parametrisering og framskrivning av TTOT

TTOT dataene for kjemoterapi er komplette og brukes direkte inn i modellen som faktisk behandlingsvarighet. For atezolizumab er de nesten komplette. Det er dermed svært lite usikkerhet i datagrunnlaget. Legemiddelverket mener Roche sine vurderinger rundt kurvetilpasning er rimelige. Intern validitet kan tillegges mer vekt ved så komplette data, og basert på AIC/BIC er generalisert gamma funksjon best tilpasset. Langtidsestimaterne som er i overensstemmelse med PFS og retningslinjene for seponering er rimelige.

Legemiddelverket beholder KM data med generalisert gamma hale for framskrivning av TTOT for atezolizumab.

Oppsummering

KM dataene for PFS og OS fra IMpower133 er modne og relativ effekt er beheftet med lite usikkerhet. Legemiddelverket godtar Roche sine valg for parametrisering og framskrivning av OS, PFS og TTOT for begge behandlingsarmer.

3.4.2 Bivirkninger

Innsendt klinisk dokumentasjon

Blant sikkerhetspopulasjonen (pasienter som mottok minst én dose atezolizumab eller placebo) i IMpower133 ble det observert bivirkninger hos i alt 100 % av pasientene i intervensjonsarmen (N=198) mot 96,4 % av pasientene i komparatorarmen (N=196). De vanligste bivirkningene i intervensjonsarmen sammenlignet med komparatorarmen i IMpower133 var anemi (43,4 % versus 35,2 %), kvalme (37,9 % versus 32,7 %), nøytropeni (37,4 % versus 35,2 %) og alopesi (36,9 % versus 34,7 %) (18).

Grad 3-4 bivirkninger forekom hos 67,2 % og 63,8 % av pasientene for henholdsvis intervensjonsarmen og komparatorarmen. For grad 5 bivirkninger var dette henholdsvis 2,0 % og 5,6 % av pasientene. Flere pasienter i intervensjonsarmen (11,1 %) enn i komparatorarmen (3,1 %) avbrøt behandling permanent på grunn av bivirkninger.

Innsendt helseøkonomisk modell

Den helseøkonomiske modellen inkluderer alle bivirkninger av grad 3 eller høyere, og alvorlige bivirkninger (serious adverse events), som ble rapportert hos ≥ 2 % av pasientene i IMpower133. Den modellerte frekvensen av hver enkelt bivirkning er basert på observerte data fra IMpower133, og kostnader for behandling av bivirkninger er inkludert i modellen (se kapittel 4.1.2). Tap av helse relatert livskvalitet (nyttetap) ved bivirkninger er ikke inkludert i modellen. Det er kun inkludert bivirkninger for pasienter i det første modellstadiet, og ikke for påfølgende behandling.

Legemiddelverkets vurdering

Det er gjort en rekke forenklinger i modellen. Kun bivirkninger av grad 3 eller høyere, og alvorlige bivirkninger, rapportert av minst 2 % av pasientene, ble inkludert i analysen. DRG-kode 449 (forgiftning inkludert toksisk effekt av legemiddel > 17 år med bidiagnoser eller kompliserende sykdom) er benyttet som kostnadsestimat for behandling av alle bivirkningene inkludert i modellen. Det er ikke inkludert en mulighet for å kunne beregne inn nyttetap direkte i modellen. Bivirkninger har imidlertid liten innvirkning på modellresultatene og Legemiddelverket godtar derfor innsendt dokumentasjon og modellering av bivirkninger i analysen.

3.4.3 Helsenytt/helsetap

Innsendt dokumentasjon

I IMpower133 ble pasientrapportert helse relatert livskvalitet (HRQoL) målt med EORTCs sitt Quality of Life of Cancer Patients spørreskjema (EORTC QLQ-C30, kreftspesifikt instrument), den supplerende lungekreftmodulen QLQ-LC13 (lungekreftspesifikt instrument), og EuroQol 5-Dimensions (EQ-5D-5L, generisk instrument). Pasientene besvarte spørreskjemaene på dag 1 av hver behandlingssyklus på 21 dager, og ved 3 og 6 måneder etter sykdomsprogresjon eller behandlingsslutt. Roche har dessuten gjennomført et systematisk litteratursøk for å identifisere publiserte helse relaterte nyttevekter hos voksne pasienter med ES-SCLC.

Innsendt helseøkonomisk modell

I modellen fra Roche er det brukt nyttevekter fra pasienter som besvarte EQ-5D-5L i IMpower133. Svarene er konvertert til nyttevekter ved hjelp av den britiske befolknings baserte tariffen fra Kind et al. (19). Metoden til van Hout et al. (20) ble anvendt for konverteringen fra EQ-5D-5L til EQ-5D-3L.

Nyttevektene funnet i litteratursøket er ikke inkludert i modellen. Roche ga ingen begrunnelse for dette.

Det er flere tilnærminger i modellen med hensyn til valg av nyttevekter. I Roche sitt basecase benyttes helserelaterte nyttevekter basert på data fra IMpower133, knyttet til om pasientene har progrediert eller ikke, og knyttet til om pasientene har opplevd grad ≥ 3 bivirkninger før sykdomsprogresjon (se tabell 12).

Tabell 12: Nyttvekter i Roches basecase. Basert på «før/etter sykdomsprogresjon + grad ≥ 3 bivirkninger» tilnærming. DCO januar 2019. Kilde: Roche

«før/etter sykdomsprogresjon + grad ≥ 3 bivirkninger» tilnærming (nr. 1):		
Behandlingsarm	PFS + grad ≥ 3 bivirkninger (SE)	PD (SE)
A+CE	0,73750 (0,01177)	0,72760 (0,01960)
PBO+CE	0,73220 (0,01196)	

PFS: progresjonsfri overlevelse; PD: progresjon; SE: standardfeil.

I Roche sitt basecase er armspesifikke nyttevekter brukt i helsestadiet «progresjonsfri overlevelse», mens en gjennomsnittsvekt er brukt i begge behandlingsarmene i helsestadiet «progresjon». De andre tilnærmingene i modellen, men som ikke er valgt som basecase, er presentert i tabell 13.

Tabell 13 Nyttvekter til tilnærmingene som ikke er brukt i Roches basecase. DCO januar 2019. Kilde: Roche

«før/etter sykdomsprogresjon» tilnærming (nr. 2):		
Behandlingsarm	PFS (SE)	PD (SE)
A+CE	0,74160 (0,01022)	0,72760 (0,01960)
PBO + CE	0,73640 (0,01021)	
«på/av behandling med atezolizumab/placebo» tilnærming (nr. 3):		
Behandlingsarm	På behandling med atezolizumab/placebo (SE)	Av behandling med atezolizumab/placebo (SE)
A+CE	0,75010 (0,01009)	0,66990 (0,02554)
PBO+CE	0,74040 (0,01010)	
«tid til død (proximity to death) + på/av behandling» tilnærming (nr. 4):		
Nærhet til døden	På behandling med atezolizumab/placebo (SE)	Av behandling med atezolizumab/placebo (SE)
≤ 5 uker til død	0,6548 (0,02980)	0,3708 (0,04886)
>5 og ≤ 10 uker til død	0,7281 (0,01883)	0,5483 (0,03918)
>10 og ≤ 30 uker til død	0,7311 (0,01049)	0,7082 (0,02894)
>30 uker til død	0,7525 (0,00868)	0,7764 (0,03078)

SE: standardfeil.

Roche argumenterer for bruk av nyttevekter basert på «før/etter sykdomsprogresjon + grad ≥ 3 bivirkninger» tilnærmingen, basert på at det er brukt i tidligere metodevurderinger av immunterapi, men spesifiserer ikke hvilke metodevurderinger de mener.

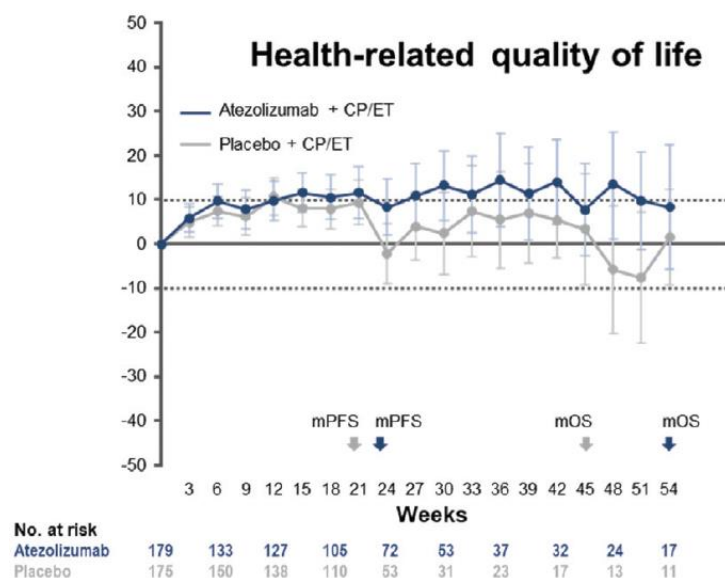
Nyttevektene er aldersjustert i modellen.

Legemiddelverkets vurdering

Legemiddelverket mener det er en styrke at livskvalitetsdata i modellen er hentet direkte fra IMpower133, den samme kliniske studien som ligger til grunn for dokumentasjonen av relativ effekt. Bruk av EQ-5D med britiske tariffer er også i tråd med Legemiddelverkets retningslinjer for dokumentasjonsgrunnlag for hurtig metodevurdering av legemidler (21).

Tilnærmingene «før/etter sykdomsprogresjon» (nr. 1 og 2) er i tråd med hvordan helserelatert nytte er blitt modellert i tidligere metodevurderinger av atezolizumab og andre kreftsjaker (22, 23). Forskjellen mellom tilnærming 1 (Roches basecase) og 2 er at den første tilnærmingen tar forekomsten av grad ≥ 3 bivirkninger før sykdomsprogresjon i betraktning. Dette fører til litt lavere nyttevekter for tilnærming 1 enn 2. Nyttetap på grunn av bivirkninger blir ofte inkludert/modellert på en annen måte, men Legemiddelverket har valgt å ikke vurdere dette siden redusert livskvalitet knyttet til bivirkninger har minimal innvirkning på resultatene fra den helseøkonomiske analysen.

På etterspørsel fra Legemiddelverket har Roche levert en begrunnelse til hvorfor de har valgt armspesifikke nyttevekter. Roche henviser til Mansfield et al. (8), og begrunner med at pasientene i intervensjonsarmen opplevde forbedringer i HRQoL som vedvarte til og med uke 54, mens pasientene i komparatorarmen opplevde forbedringer i HRQoL til og med uke 21, hvoretter forbedringene ble mindre og flatet ut (se figur 12). I figur 12 anses en forbedring av >10 poeng fra baseline til å være klinisk relevant. Roche begrunner også sitt valg basert på at pasientene i intervensjonsarmen opplevde progresjon rundt en måned senere enn pasientene i komparatorarmen, og at pasienter med ES-SCLC har en tendens til å oppleve en rask forverring av HRQoL etter progresjon.



Figur 12 Endring i HRQoL i forhold til baseline, målt med QLQ-C30. IMpower133. Kilde: (8)

Roche ble også bedt om å ettersende gjennomsnittsvektene til helsetilstanden «PFS». Tabell 14 viser nyttevekten knyttet til om pasientene har progrediert eller ikke, og knyttet til om pasientene har opplevd grad ≥ 3 bivirkninger før sykdomsprogresjon.

Tabell 14 Gjennomsnittsvekten for helsetilstand «PFS», «før/etter sykdomsprogresjon + grad ≥ 3 bivirkninger» tilnærming. Kilde: Roche

Nr.	Modellering av HRQoL	Nyttevekt PFS
1	før/etter sykdomsprogresjon (PFS/PD) + grad ≥ 3 bivirkninger	0,7351

Legemiddelverket mener at Roches begrunnelse for armspesifikke nyttevekter i helsetilstanden «PFS» ikke er tilstrekkelig. Roche baserer sitt valg på en observert forskjell i fortsettelse av forbedring i HRQoL, mens figuren ikke viser store forskjeller i HRQoL før pasientene opplever progresjon. Legemiddelverket har derfor valgt å ikke bruke armspesifikke nyttevekter og endrer til en gjennomsnittsvekt (0,7351) for begge armene i helsetilstanden «PFS». Denne endringen har liten effekt på IKER.

Legemiddelverket godtar de innsendte livskvalitetsvektene, men har valgt å endre fra armspesifikke nyttevekter til en gjennomsnittsvekt for begge armene i helsetilstanden «PFS» i sin hovedanalyse.

4 ØKONOMISK ANALYSE

I den innsendte helseøkonomiske analysen blir atezolizumab + karboplatin-etoposid sammenlignet med karboplatin-etoposid. Analysen er en kostnad-per-QALY-analyse (CUA).

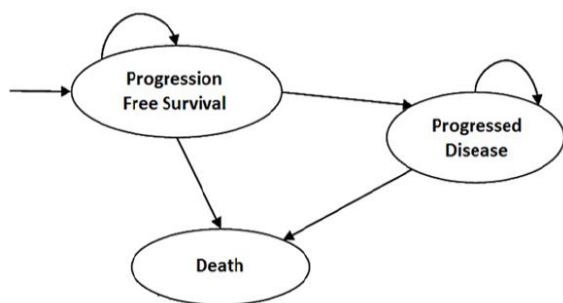
4.1 MODELL, METODE OG FORUTSETNINGER

Modellbeskrivelse

Den innsendte helseøkonomiske modellen er en standard arealet-under-kurven (AUC) modell. Modellen består av tre gjensidig ekskluderende helsetilstander som skal representeres ulike sykdomsstadier ved ES-SCLC:

- Progresjonsfri overlevelse (PFS)
- Progresjon (PD)
- Død

Alle pasientene går inn i modellen i helsetilstanden «PFS» og får enten behandling med atezolizumab + karboplatin-etoposid eller karboplatin-etoposid. Pasientene forflytter seg fra helsetilstanden «PFS» når de opplever sykdomsprogresjon (PD) eller død. Pasientene forblir i helsetilstanden «PD» til de dør. Sykluslengden er på en uke, og pasientene kan ikke flytte tilbake til en bedre helsetilstand (dvs.; pasientene kan, for eksempel, ikke forflytte seg fra «PD» til «PFS»). Helsetilstanden «død» er modellert som en absorberende helsetilstand. Siden modellen er en AUC modell, er andelen pasienter som til enhver tid er i hvert sykdomsstadium beregnet med hjelp av PFS- og OS-kurvene (se kapittel 3.4.1). TTOT er modellert uavhengig av PFS. Dette er gjort for å ta hensyn til ulike tidspunkt for seponering av behandlingen. I IMpower133 kunne pasientene fortsette med atezolizumab eller placebo etter å ha opplevd sykdomsprogresjon hvis visse kriterier ble oppfylt. Kostnader og helseeffekter (nyttevekter) tilordnes separat for hver helsetilstand og summeres per behandlingsarm for en tidshorisont på 20 år. Helsenytte er modellert til å være knyttet til stadiene PFS og PD, mens behandlingstkostnadene er knyttet til behandlingstid (TTOT) i Roches basecase. Hendelser som inntreffer er modellert til å skje halvveis ut i hver syklus. Figur 13 viser modellstrukturen.



Figur 13 Modellstruktur. Progression Free Survival = progresjonsfri overlevelse (PFS), Progressed Disease = progresjon (PD), Death = død. Tilpasset fra: (24).

Legemiddelverkets vurdering

Modellstrukturen er godt beskrevet i innlevert dokumentasjon. Modellen i Excel er relativt oversiktlig og viktige forutsetninger er lett å endre. Etter Legemiddelverkets mening er den valgte strukturen hensiktsmessig for å belyse kostnadseffektiviteten av atezolizumab + karboplatin-etoposid sammenlignet med karboplatin-etoposid til førstelinjebehandling av ES-SCLC. Modellen er av en type som er ofte brukt som beslutningsgrunnlag for å belyse kostnadseffektiviteten av behandlinger for langt-kommet kreftsykdom (22, 25).

Legemiddelverket godtar den innsendte modellen.

4.1.1 Analyseperspektiv

Den helseøkonomiske analysen er gjort i et helsetjenesteperspektiv. Modellen har en tidshorison på 20 år. Både kostnader og nytte diskonteres med 4 % årlig. Modellen har en sykluslengde på en uke.

Legemiddelverkets vurdering

Analyseperspektivet og diskonteringsraten følger Legemiddelverkets retningslinjer (21). I tillegg er sykluslengden på en uke kort nok til å fange opp tidspunkt for hendelser. Klinikerne Legemiddelverket har vært i kontakt med, mener at 20 års overlevelse ikke er realistisk for denne pasientpopulasjonen. Ut i fra dette har Legemiddelverket derfor valgt en tidshorison på 15 år i sin hovedanalyse. Effekten av endringer av tidshorison på IKER er undersøkt i en scenarioranalyse (se kap 4.2.3).

Legemiddelverket godtar analyseperspektivet bortsett fra at tidshorisonen forkortes fra 20 til 15 år.

4.1.2 Kostnader (input data)

- Legemiddelkostnader

Innsendt modell

Legemiddelprisene i firmaets basecase er hentet fra Legemiddelverkets nettsider (26), og er basert på apotekets maksimale utsalgspris (maks AUP) uten merverdiavgift (se tabell 15).

Tabell 15 Legemiddelpriser i NOK (maks AUP uten mva) for intervensjon og komparator i modellen.

Virkestoff	Styrke	Kostnad per hetteglass (AUP uten mva)
Atezolizumab	1200 mg	40 055
Karboplatin (Accord)	50 mg	275
Karboplatin (Accord)	600 mg	2 978
Etoposid (Accord)	100 mg	145

Dosering til atezolizumab er i henhold til IMpower133 og preparatomtalen 1200 mg hver 3. uke (21 dager). Dosering til karboplatin og etoposid er også lik dosering som i IMpower133. Karboplatin beregnes

etter Calverts formel for $AUC=5$, hvor GFR (glomerulær filtrasjonshastighet) beregnes på bakgrunn av serumkreatinin, alder, kjønn og vekt. Roche har basert disse parametrene på IMpower133.

Roche har benyttet gjennomsnittlig doseintensitet (92,1 %), som observert i IMpower133, for beregningene av legemiddelkostnadene til atezolizumab, karboplatin og etoposid. Behandlingsvarigheten til atezolizumab, karboplatin og etoposid er basert på TTOT data fra IMpower133 (hvor bare TTOT for atezolizumab trenges framskriving, se kapittel 3.4.1). Karboplatin og etoposid ble administrert i seks 3-ukers behandlingssykluser i den helseøkonomiske modellen, mens induksjonsfasen i IMpower133 bestod av fire 3-ukers behandlingssykluser. Tabell 16 viser behandlingsskostnader per 3-ukers behandlingssyklus for intervensjon og komparator i modellen.

Tabell 16 Legemiddelkostnader i NOK per 3-ukersbehandlingssyklus i modellen.

Virkestoff/ Behandlingsarm	Kostnad per behandlingssyklus per pasient	Behandlingsvarighet i modellen
Atezolizumab	40 055	TTOT
Karboplatin	2 198	TTOT (maks 6 sykluser)
Etoposid	870	TTOT (maks 6 sykluser)
A+CE	43 123	
Karboplatin	2 198	TTOT (maks 6 sykluser)
Etoposid	870	TTOT (maks 6 sykluser)
PBO+CE	3 068	

Roche antar ingen deling av hetteglass i sin basecase.

Kostnadene er halvsyklus-korrigert. Dette betyr at kostnadene er beregnet på andelen pasienter som er i aktuelt stadium midt i syklusen, fremfor ved syklusstart. Modellen har en sykluslengde på en uke.

De totale legemiddelkostnadene per pasient er 387 690 NOK for atezolizumab + karboplatin-etoposid og 10 628 NOK for placebo + karboplatin-etoposid.

Legemiddelverkets vurdering

Legemiddelverket mener beregningen av legemiddelkostnadene i modellen virker rimelig.

Legemiddelverket mener det er en styrke at behandlingsvarigheten i modellen er basert på TTOT data fra IMpower133 siden TTOT tar hensyn til ulike tidspunkt for seponering av behandlingen i motsetning av PFS. I IMpower133 kunne pasientene nemlig fortsette med atezolizumab eller placebo etter å ha opplevd sykdomsprogresjon hvis visse kriterier ble oppfylt. Dette forventes å samsvare med bruk i norsk klinisk praksis. Sannsynligvis vil atezolizumab ikke gis utover 2 år, som er standard maksimumslengde ved immunterapi for NSCLC. Legemiddelverket godtar ikke at karboplatin og etoposid gis i 6 kurer i modellen, og reduserer antall kurer til 4 i sine egne analyser. Dette er basert på handlingsprogrammet som anbefaler fire kurer karboplatin-etoposid (5).

Legemiddelverket vil påpeke at det hadde vært mer korrekt å basere legemiddelkostnadene på størrelsen på populasjonen i starten av hver syklus siden atezolizumab gis hver 3. uke, noe som vil tilsvare første dag i hver 3. syklus.

- **Legemiddelkostnader etter progresjon**

Innsendt modell

Legemiddelkostnadene etter progresjon er basert på andrelinjebehandling pasientene fikk i IMpower133 (se tabell 17). Det var 44,78 % og 48,51 % av pasientene i henholdsvis intervensjonsarmen og komparatorarmen som fikk andrelinjebehandling i IMpower133. De fleste pasienter mottok behandling med kjemoterapi (platinum + etoposid, ACO, etc.). Noen få pasienter fikk immunterapi (nivolumab, nivolumab + ipilimumab, og pembrolizumab) som andrelinjebehandling. Kostnadene til legemiddelbehandling er basert både på median behandlingsvarighet, og på fordelingen av pasienter mellom kjemoterapi/immunterapi, som observert i IMpower133. Roche bruker behandlingsvarighetene som observert i intervensjonsarmen (13 og 11 uker) i begge armene i modellen.

Tabell 17 Behandlinger etter progresjon i IMpower133.

	A+CE		PBO+CE	
	N (%)	Median behandlingsvarighet i uker	N (%)	Median behandlingsvarighet i uker
Kjemoterapi	87 (96,67)	13,00	90 (91,84)	7,5*
Immunterapi	3 (3,33)	11,00	8 (8,16)	5,9*

* I Roches basecase brukes behandlingsvarighetene som observert i A+CE armene (13 og 11 uker) i begge armene i modellen.

For enkelhets skyld har Roche brukt kostnaden av karboplatin-etoposid som proxy for alle typer kjemoterapi i modellen, og kostnaden av nivolumab (Opdivo) for alle typer immunterapi. Legemiddelpriser (maks AUP uten mva) er hentet fra Legemiddelverkets nettsider (26). Opdivo koster 4312 NOK per 4 ml hetteglass (maks AUP uten mva). Legemiddelkostnader etter progresjon per uke er vist i tabell 18.

Tabell 18 Legemiddelkostnader i NOK (maks AUP uten mva) per uke for behandlinger etter progresjon.

Virkestoff	Kostnad per uke per pasient
Karboplatin	733
Etoposid	290
Nivolumab	10 857

De totale legemiddelkostnadene per pasient etter progresjon er 17 054 NOK for atezolizumab + karboplatin-etoposid og 19 192 NOK for placebo + karboplatin-etoposid.

Legemiddelverkets vurdering

En behandlingsvarighet på 13 uker for andrelinje kjemoterapi tilsvarer cirka 4 behandlingssykluser, noe som er i samsvar med handlingsprogrammet (5). Siden pasienter i Norge ikke får immunterapi som

andrelinjebehandling, har Legemiddelverket valgt å endre modellen slik at alle pasienter som undergår andrelinjebehandling får kjemoterapi. Denne endringen har veldig liten effekt på IKER.

Legemiddelverket har oppdaget at andelen pasienter som får andrelinjebehandling i begge behandlingsarmene i modellen ikke stemte overens med det som ble observert i IMpower133. Roche har bekreftet at dette var en inputfeil, og Legemiddelverket har rettet denne feilen i samarbeid med Roche.

- **Administrasjonskostnader**

Innsendt modell

Det er inkludert administrasjonskostnader knyttet til infusjon av atezolizumab, karboplatin, etoposid og nivolumab. I modellen er det lagt inn en administrasjonskostnad på 700 NOK per 3-ukersbehandlingssyklus, bortsett fra nivolumab som har en administrasjonskostnad på 700 NOK per uke. Det vil si at administrasjonskostnadene ikke er avhengige av antall infusjoner, selv om legemidlene blir administrert i forskjellige infusjoner og på flere dager (f.eks. etoposid på dag 1, 2 og 3 av en behandlingssyklus). Administrasjonskostnaden på 700 NOK er basert på prosedyretakst 126 (intravenøs behandling med cytostatika/ sykdomsmodifiserende legemidler gitt av, eller under oppsyn av, spesialist i onkologi eller revmatologi) i kapittel 2 i normaltariffen (27). Roche har gjort en scenarioanalyse hvor administrasjonskostnaden er endret fra 700 NOK til 2 969 NOK per behandlingssyklus basert på estimatet til LIS (28). Denne endringen hadde liten effekt på IKER.

Legemiddelverkets vurdering

Legemiddelverket mener Roche har underestimert administrasjonskostnadene i deres basecase, og har gjort følgende endring i sine egne analyser:

- Legemiddelverket endrer administrasjonskostnaden fra 700 NOK til 3 039 NOK i tråd med Legemiddelverkets enhetskostnadsdatabase (29).

- **Kostnader knyttet til helsestadiene**

Innsendt modell

Kostnader knyttet til monitorering og oppfølging av sykdommen i helsestadiene «PFS» og «PD», uavhengig av behandlingsarm, er inkludert i modellen. Disse utgjør 496 NOK per uke og 1172 NOK per uke for henholdsvis stadiene «PFS» og «PD», basert på en tidligere metodevurdering av osimertinib (Tagrisso) til behandling av NSCLC (30). Roche inkluderer i tillegg kostnader til profylaktisk hjernebestråling (prophylactic cranial irradiation; PCI), se tabell 19. Hver tredje uke får 10,9 % av pasientene i begge behandlingsarmer PCI til de opplever sykdomsprogresjon. Kostnadene til PCI er basert på DRG-kode 850A og 851X, hentet fra regelverket for Innsatsstyrt finansiering (ISF) 2020 (31).

Tabell 19 Kostnader ved profylaktisk hjernebestråling (PCI).

Beskrivelse	DRG-kode	Kostnad
Poliklinisk kontakt for ordinær planlegging av stråleterapi	850A	20 751
Poliklinisk ekstern strålebehandling ved andre tilstander	851X	1 741

De totale kostnadene per pasient knyttet til helsestadiet «PFS» er 38 131 NOK for atezolizumab + karboplatin-etoposid og 31 379 NOK for karboplatin-etoposid. For helsestadiet «PD» er disse kostnadene 62 055 NOK og 45 142 NOK for henholdsvis atezolizumab + karboplatin-etoposid og karboplatin-etoposid.

Legemiddelverkets vurdering

Legemiddelverket godtar de innsendte kostnadsestimatene knyttet til helsestadiene. Kostnadene relatert til profylaktisk hjernebestråling har liten betydning for utfallet av analysen, og er derfor ikke vurdert inngående.

- **Kostnader ved behandling av bivirkninger**

Innsendt modell

Det er inkludert kostnader til behandling av bivirkninger basert på forekomsten av grad 3-5 bivirkninger og alvorlige bivirkninger (serious adverse events), som ble rapportert hos ≥ 2 % av pasientene i IMpower133. Den modellerte frekvensen av hver enkelt bivirkning er basert på observerte data fra IMpower133, og DRG-kode 449 (forgiftning inkludert toksisk effekt av legemiddel >17 m/bk) er brukt som proxy for kostnadene relatert til de forskjellige bivirkningene. Kostnadene som legges til grunn er 858 NOK per uke for atezolizumab + karboplatin-etoposid og 769 per uke for karboplatin-etoposid. De totale kostnadene per pasient relatert til behandling av bivirkninger er 23 364 for atezolizumab + karboplatin-etoposid og 7 536 for karboplatin-etoposid.

Legemiddelverkets vurdering

Legemiddelverket godtar Roches kostnadsestimatene ved behandling av bivirkninger. Disse kostnadene har totalt sett liten betydning for IKER i denne analysen, og estimatene er derfor ikke vurdert inngående av Legemiddelverket.

- **Kostnader ved livets slutfase**

Innsendt modell

En engangskostnad på 53 898 NOK er lagt inn ved overgang til helsestadiet «død», basert på kostnadsestimatet benyttet til en tidligere metodevurdering av osimertinib (Tagrisso) til behandling av NSCLC (30). Roche viser til at denne engangskostnaden betyr lite for resultatene. De totale ekstra kostnadene per pasient i komparatorarmen sammenlignet med intervensjonsarmen er 852 NOK.

Legemiddelverkets vurdering

Legemiddelverket godtar det innsendte kostnadsestimatet til palliativ behandling som samsvarer med tidligere metodevurderinger. Legemiddelverket vil gjerne påpeke at Legemiddelverkets enhetskostnadsdatabase har blitt revidert per 26. juni 2020 (etter mottakelse av innsendt dokumentasjon), og at det har blitt estimert at kostnaden for livets slutfase er 59 001 NOK.

4.2 RESULTATER

4.2.1 Firmaets base caseanalyse

Resultater fra Roches basecase er vist i tabellen under. Analysen er med dagens maksimalpris (maks AUP) for legemidlene.

Tabell 20 Kostnad per vunne kvalitetsjusterte leveår (QALY) og vunne leveår. Basert på maks AUP, uten mva. Per pasient. Diskonterte tall.

	A+CE	PBO+CE	Differanse
Totale kostnader (NOK)	589 162	174 175	414 987
Totale QALYs	1,13	0,86	0,27
Totale leveår	1,56	1,18	0,38
Merkostnad (NOK) per vunnet QALY			1 531 300
Merkostnad (NOK) per vunnet leveår			1 105 371

4.2.2 Legemiddelverkets hovedanalyse

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

- Legemiddeladministrasjonskostnaden endres fra 700 til 3 039 NOK i tråd med Legemiddelverkets enhetskostnadsdatabase.
- I innsendt analyse kan påfølgende behandling være kjemoterapi eller immunterapi. Legemiddelverket endret dette til at alle pasienter som mottar påfølgende behandling etter progresjon får kjemoterapi. Dette basert på at norske pasienter ikke tilbys immunterapi som andrelinjebehandling i det offentlige helsevesenet.
- Endring fra armspesifikke nyttevekter til en gjennomsnittsverdi for begge armene i helsetilstanden «progresjonsfri overlevelse».
- Pasientenes startalder i modellen endres fra 64 til 68 år. Medianalder ved diagnostidspunkt for lungekreft i Norge er 71 år. Medianalder for pasienter med ES-SCLC var i perioden 2014-2018 på 68,7 år og 69,8 år for henholdsvis kvinner og menn. Klinikere Legemiddelverket kontaktet anså gjennomsnittsalderen til norske pasienter aktuelle for førstelinjebehandling med atezolizumab til å ligge noe under medianalder for hele gruppen siden en andel av pasientene ikke vil kunne motta behandling med førstelinje kjemoterapi pga. alder og komorbiditet.
- Tidshorisonen endres fra 20 år til 15 år basert på langtidsoverlevelse for denne pasientpopulasjonen.
- Antall kurer karboplatin og etoposid reduseres fra 6 til 4 basert på anbefalt antall kurer i handlingsprogrammet.

Under presenteres effekten av de ulike endringene Legemiddelverket har gjort med utgangspunkt i Roche sin basecase analyse.

Tabell 21 Presentasjon av endringer i SLV sin hovedanalyse vs. innsendt base-case analyse.

Forutsetning	Roches basecase analyse	Legemiddelverkets hovedanalyse	IKER (kostnad per QALY) i NOK	Endring i IKER i NOK
Roches basecase	-	-	1 531 300	-
Administrasjonskostnad	700 NOK	3 039 NOK	1 581 150	+ ca. 50 000
Andel pasienter som får kjemoterapi som andrelinjebehandling	A+CE: 96,67 % PBO+CE: 91,84 % (så 3,33 og 8,16 % av pasientene for immunterapi)	A+CE: 100 % PBO+CE: 100 % (så ingen pasienter får immunterapi)	1 591 563	+ ca. 10 000
Nyttevekter PFS	Armspesifikke nyttevekter: A+CE: 0,738 PBO+CE: 0,732	En gjennomsnittsvekt for begge armene: 0,735	1 606 959	+ ca. 15 000
Alder	64 år	68 år	1 610 088	+ ca. 3 000
Tidshorizont	20 år	15 år	1 635 919	+ ca. 26 000
Antall kurer karboplatin og etoposid	6	4	1 635 870	- ca. 50
SLVs hovedanalyse (basert på maks AUP)	-	-	1 635 870	-

Resultater fra Legemiddelverkets hovedanalyse er vist i tabellen under. Analysen er med dagens maksimalpris (maks AUP) for legemidlene eks mva.

Tabell 22 Kostnad per vunne kvalitetsjusterte leveår (QALY) og vunne leveår. Basert på Legemiddelverkets hovedanalyse. Basert på maks AUP, uten mva. Per pasient. Diskonterte tall.

	A+CE	PBO+CE	Differanse
Totale kostnader (NOK)	607 801	176 898	430 903
Totale QALYs	1,12	0,86	0,26
Totale leveår	1,55	1,18	0,37
Merkostnad (NOK) per vunnet QALY			1 635 870
Merkostnad (NOK) per vunnet leveår			1 169 646

I hovedanalysen er merkostnad for behandling med Tecentriq (atezolizumab) i kombinasjon med karboplatin-etoposid sammenlignet med karboplatin-etoposid, med dagens legemiddelpriser (maks AUP):

- 1 600 000 NOK per vunnet kvalitetsjusterte leveår (QALY).
- 1 200 000 NOK per vunnet leveår.

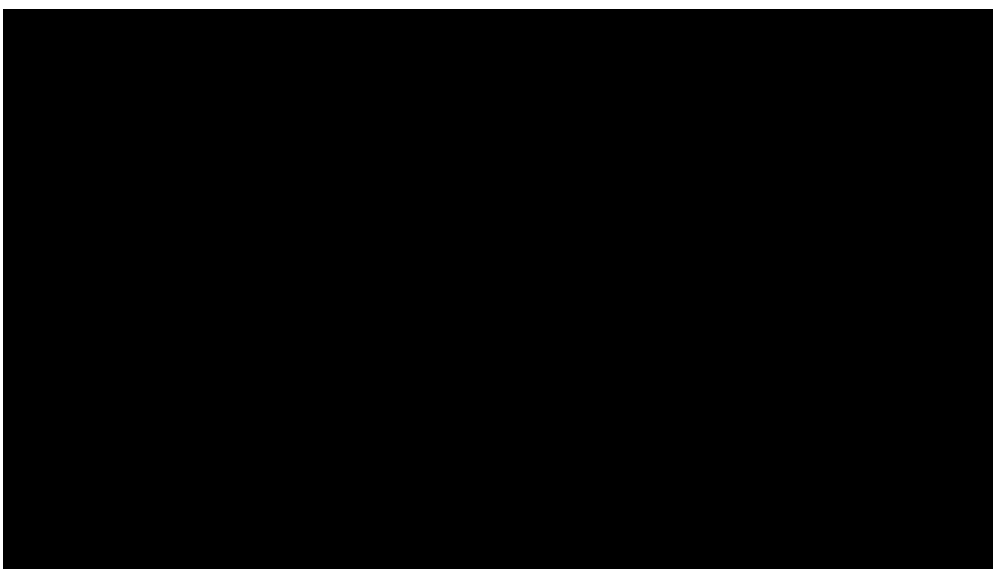
4.2.3 Sensitivitets- og scenarionalyser

Sensitivitetsanalyser

I enveis sensitivitetsanalyser basert på Legemiddelverkets hovedanalyse betyr følgende parametere mest for modellresultatene:

- Nyttevekt PFS A+CE
- Legemiddelkostnad for atezolizumab
- Nyttevekt PFS PBO+CE
- Nyttevekt PD

Til slutt har Legemiddelverket gjort analyser med forskjellige nivåer av legemiddelprisen for atezolizumab for å illustrere hvilken effekt prisen på atezolizumab har på kostnad per vunnet QALY. Resultatet av disse analysene vises i Figur 14.



Figur 14 IKER ved forskjellige nivåer av legemiddelpris på atezolizumab fra Legemiddelverkets hovedanalyse (basert på maks AUP uten mva for alle legemidler som inngår i analysen).

Scenarionalyser

Legemiddelverket har også utforsket strukturell usikkerhet knyttet til Legemiddelverkets hovedanalyse ved å utføre scenarionalyser. Disse er presentert under.

Tabell 23 Scenarionalyse parametrisering OS på Legemiddelverkets hovedanalyse

Parametrisering OS	IKER (maks AUP) (+/- absolutt endring fra hovedanalysen)	IKER (LIS pris) (+/- absolutt endring fra hovedanalysen)
KM + loglogistisk hale (Legemiddelverkets hovedanalyse)	1 635 870	██████████
KM + eksponentiell hale	1 865 582 (+ ca. 230 000)	████████████████████

KM + Weibull hale	2 237 159 (+ ca. 600 000)	██████████
KM + lognormal hale	1 528 907 (- ca. 107 000)	██████████
KM + gamma hale	2 298 083 (+ ca. 662 000)	██████████
KM + Gompertz hale	2 567 143 (+ ca. 931 000)	██████████
Eksponentiell	2 067 769 (+ ca. 432 000)	██████████
Weibull	2 553 159 (+ ca. 917 000)	██████████
Lognormal	1 617 847 (- ca. 18 000)	██████████
Generalisert gamma	2 627 234 (+ ca. 991 000)	██████████
Loglogistisk	1 823 362 (+ ca. 188 000)	██████████
Gompertz	2 822 199 (+ ca. 1 186 000)	██████████

Tabell 24 Scenarioanalyse tidshorisont på Legemiddelverkets hovedanalyse

Tidshorisont	IKER (maks AUP) (+/- absolutt endring fra hovedanalysen)	IKER (LIS pris) (+/- absolutt endring fra hovedanalysen)
15 år (Legemiddelverkets hovedanalyse)	1 635 870	██████████
10 år	1 701 431 (+ ca. 65 000)	██████████
20 år	1 610 040 (- ca. 26 000)	██████████

Som tabell 23 viser, har valg av OS kurve stor effekt på analysens resultat. Gompertz, generalisert gamma, Weibull, KM data med gamma hale, og KM data med Weibull hale gir stor økning i IKER. Disse kurvene predikerer veldig lav langtidsoverlevelse både i intervensjons- og komparatorarmen, men med en større forskjell i langtidsoverlevelse (i forhold til basecase) for intervensjonsarmen. Dette fører til lavere QALY-gevinst og inkrementelle QALYs sammenlignet med basecase, og dermed en høyere kostnad per vunnet QALY. Legemiddelverket mener KM data med loglogistisk hale gir langtidsestimater som er mest i samsvar med innspill fra norske klinikere.

En endring av tidshorisont fra 15 til 20 år har liten innvirkning på IKER. Endringen fra 15 til 10 år har litt større innvirkning på IKER, men kan anses som liten når analysen er basert på konfidensielle rabatterte priser.

4.2.4 Legemiddelverkets konklusjon om inkrementell kostnadseffektivitetsratio

I hovedanalysen er merkostnad for behandling med Tecentriq (atezolizumab) i kombinasjon med karboplatin-etoposid sammenlignet med karboplatin-etoposid:

- 1 600 000 NOK per vunnet kvalitetsjusterte leveår (QALY) med dagens legemiddelpriser (maks AUP eks. mva)
- 1 200 000 NOK per vunnet leveår med dagens legemiddelpriser (maks AUP eks. mva).

Dersom legemiddelpriser baseres på konfidensielle rabatterte priser (LIS AUP eks. mva) er merkostnad for behandling med Tecentriq (atezolizumab) i kombinasjon med karboplatin-etoposid sammenlignet med karboplatin-etoposid:

- ██████████ NOK per QALY
- ██████████ NOK per vunnet leveår.

5 BUDSJETTKONSEKVENSER

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

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

Budsjettvirkningen blir differansen mellom budsjettvirkningene i de to scenariene. For mer informasjon om forutsetningene som er lagt til grunn for budsjettberegningene, se Appendiks 2: Budsjettberegninger.

Konklusjon budsjettkonsekvenser for spesialisthelsetjenestens legemiddelbudsjett:

Basert på data og antagelser fra Legemiddelverkets hovedanalyse har det blitt estimert at å behandle aktuelle pasienter med Tecentriq (atezolizumab) vil ha en total årlig budsjettkonsekvens på ca. 119 millioner NOK inkl. mva i det femte budsjettåret.

Dersom legemiddelpriser baseres på konfidensielle rabatterte priser (LIS AUP inkl. mva) blir budsjettkonsekvensene i år fem på ca. ■ millioner NOK.

Budsjettberegningene er usikre og forenklete.

Konklusjon budsjettkonsekvenser for spesialisthelsetjenestens totale budsjett:

Basert på data og antagelser fra Legemiddelverkets hovedanalyse har det blitt estimert at å behandle aktuelle pasienter med Tecentriq (atezolizumab) vil ha en total årlig budsjettkonsekvens på ca. 131 millioner NOK inkl. mva i det femte budsjettåret.

Dersom legemiddelpriser baseres på konfidensielle rabatterte priser (LIS AUP inkl. mva) blir budsjettkonsekvensene i år fem på ca. ■ millioner NOK.

Budsjettberegningene er usikre og forenklete.

6 OPPSUMMERING

Legemiddelverket har vurdert prioriteringskriteriene knyttet til nytte, ressursbruk og alvorlighet ved bruk av Tecentriq (atezolizumab) i henhold til bestilling «ID2019_044 Atezolizumab (Tecentriq) i kombinasjon med kjemoterapi til førstelinjebehandling av utbredt småcellet lungekreft (ES-SCLC)». Bestillingen er i tråd med godkjent preparatomtale for Tecentriq ved aktuell indikasjon: i kombinasjon med karboplatin og etoposid som førstelinjebehandling av voksne pasienter med utbredt småcellet lungekreft (ES-SCLC). Ingen andre immunterapier er tilgjengelige for denne pasientgruppen.

Legemiddelverket har vurdert nytte:

Effektdokumentasjonen kommer fra IMpower133-studien. Impower133 var en randomisert, dobbeltblindet, placebokontrollert fase III studie som sammenlignet effekten av atezolizumab + karboplatin-etoposid med placebo + karboplatin-etoposid hos pasienter med ES-SCLC. Totalt ble 403 pasienter inkludert i studien. Ingen av pasientene hadde tidligere fått systemisk behandling for ES-SCLC. Resultatene viste at tillegg av atezolizumab til karboplatin-etoposid ga en liten økning i PFS og OS sammenlignet med komparatorarmen.

Legemiddelverket har vurdert ressursbruk:

Det er betydelige legemiddelkostnader forbundet med atezolizumab sammenlignet med dagens standardbehandling. Med listepriis for atezolizumab (maks AUP eks. mva) er merkostnad for legemiddel per pasient om lag 377 000 NOK hvis atezolizumab legges til karboplatin-etoposid i førstelinjebehandlingen. Gjennomsnittlig diskontert totalkostnad var ca. 600 000 NOK per pasient for atezolizumab + karboplatin-etoposid, og ca. 177 000 NOK per pasient for karboplatin-etoposid i Legemiddelverkets basecase.

Merkostnad for atezolizumab + karboplatin-etoposid sammenlignet med karboplatin-etoposid er 1 600 000 NOK per vunnet QALY i Legemiddelverkets basecase (maks AUP).

Legemiddelverket har vurdert alvorlighet:

ES-SCLC er en alvorlig sykdom, og prognosen for disse pasientene er svært dårlig med 2-års overlevelsesrate på 10 %. Langtidsoverlevelse er sjelden. Legemiddelverket har beregnet et absolutt prognosetap for relevant pasientpopulasjon på ca. 13 QALY, basert på innspill fra klinikere og data fra kreftregisteret.

Legemiddelverket har vurdert usikkerhet:

Effektdokumentasjonen for både PFS og OS bygger på modne data og er dermed beheftet med lite usikkerhet for den studerte pasientpopulasjonen. Legemiddelverket vurderer at det til forskjell fra IMpower133-studien vil være flere pasienter med dårligere allmenntilstand, samt en noe eldre pasientpopulasjon som vil være aktuell for behandling med atezolizumab i norsk klinisk praksis. Siden pasienter med dårligere funksjonsstatus ble ekskludert i IMpower133-studien er det for disse pasientene ikke dokumentert en mereffekt av behandling med atezolizumab. ES-SCLC er en alvorlig sykdom og

behandlingseffekten kan variere basert på sykdomsbyrde og funksjonsstatus. Ekstrapolering av effektdata til pasienter med en dårligere allmenntilstand er derfor et usikkerhetsmoment i denne metodevurderingen.

Legemiddelverket har vurdert budsjettvirkninger:

Legemiddelverket mener at Roche har underestimert antall pasienter som vil være aktuelle for førstelinjebehandling med atezolizumab + karboplatin-etoposid, og justerer pasientantallet opp til cirka 250 pasienter årlig. Dette estimatet er basert på input fra klinikere som ser liten grunn til å ikke gi atezolizumab i tillegg til karboplatin-etoposid når pasientene vurderes til å være aktuelle for karboplatin-etoposid. Denne endringen har en stor innvirkning på budsjettkonsekvensene.

Legemiddelverket antar at budsjettvirkningen for sykehusene ved å ta i bruk atezolizumab som tilleggsbehandling til karboplatin-etoposid ved førstelinjebehandling ved bruk av maks AUP vil være om lag 131 millioner NOK inkl. mva i det femte budsjettåret. Budsjettberegningene er usikre og forenkledde.

Statens legemiddelverk, 16-10-2020

Elisabeth Bryn
enhetsleder

Nils Gunnar Løvsletten
Bjørn Oddvar Strøm
Randi Krontveit
Kristie van Lieshout

REFERANSER

1. Krefregisteret. Cancer in Norway 2018 2019 [Available from: <https://www.krefregisteret.no/Generelt/Rapporter/Cancer-in-Norway/cancer-in-norway-2018/>].
2. World Cancer Research Fund. Worldwide cancer data. Global cancer statistics for the most common cancers. 2018 [Available from: <https://www.wcrf.org/dietandcancer/cancer-trends/worldwide-cancer-data>].
3. Cancer Registry of Norway. Cancer in Norway 2018. Cancer incidence, mortality, survival and prevalence in Norway.; 2018.
4. Store medisinske leksikon. Småcellet lungekreft 2018 [Available from: https://sml.snl.no/sm%C3%A5cellet_lungekreft].
5. Helsedirektoratet. Nasjonalt handlingsprogram med retningslinjer for diagnostikk, behandling og oppfølging av lungekreft, mesoteliom og thymom 2020 [Available from: https://www.helsedirektoratet.no/retningslinjer/lungekreft-mesoteliom-og-thymom-handlingsprogram/Nasjonalt%20handlingsprogram%20med%20retningslinjer%20for%20diagnostikk,%20behandling%20og%20oppf%C3%B8lging%20av%20lungekreft,%20mesoteliom%20og%20thymom.pdf/_attachment/inline/450508a9-68f7-41b4-82a0-144671df907d:e53212ee751e4e77e55d1d09f30023275e1af6fd/Nasjonalt%20handlingsprogram%20med%20retningslinjer%20for%20diagnostikk,%20behandling%20og%20oppf%C3%B8lging%20av%20lungekreft,%20mesoteliom%20og%20thymom.pdf].
6. Oncolox (onkologisk oppslagsverk) - Lungekreft [Available from: <http://oncolex.no/Lunge/>].
7. NHI.no. Småcellet lungekreft. Behandlingsformer. 2020 [Available from: <https://nhi.no/sykdommer/kreft/lunger-kreft/lungekreft-smacellet/?page=6>].
8. Mansfield A, Kazarnowicz A, Karaseva N, Sánchez A, De Boer R, Andric Z, et al. Safety and patient-reported outcomes of atezolizumab, carboplatin, and etoposide in extensive-stage small-cell lung cancer (IMpower133): a randomized phase I/III trial. 2020;31(2):310-7.
9. European Medicines Agency. Tecentriq preparatomtale. 2018 [Available from: https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/tecentriq-epar-product-information_no.pdf].
10. Früh M, De Ruyscher D, Popat S, Crinò L, Peters S, Felip E, et al. Small-cell lung cancer (SCLC): ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. 2013;24(suppl_6):vi99-vi105.
11. Helsedirektoratet. Nasjonalt handlingsprogram med retningslinjer for diagnostikk, behandling og oppfølging av maligne blodsykdommer 2020 [Available from: https://www.helsedirektoratet.no/retningslinjer/maligne-blodsykdommer-handlingsprogram/Maligne%20blodsykdommer%20E2%80%93%20Nasjonalt%20handlingsprogram%20med%20retningslinjer%20for%20diagnostikk,%20behandling%20og%20oppf%C3%B8lging.pdf/_attachment/inline/0ec076b8-71ba-450e-83f3-76919e5ab024:3ed1339749fb85b1c91677079605e70baadab6f1/Maligne%20blodsykdommer%20E2%80%93%20Nasjonalt%20handlingsprogram%20med%20retningslinjer%20for%20diagnostikk,%20behandling%20og%20oppf%C3%B8lging.pdf].
12. European Medicines Agency. Preparatomtale Carboplatin Accord. 2019.

13. European Medicines Agency. Preparatomtale Etoposide Accord. 2019 [Available from: https://www.legemiddelsok.no/_layouts/15/Preparatomtaler/Spc/13-9476.pdf].
14. Horn L, Mansfield AS, Szczesna A, Havel L, Krzakowski M, Hochmair MJ, et al. First-Line Atezolizumab plus Chemotherapy in Extensive-Stage Small-Cell Lung Cancer. 2018;379(23):2220-9.
15. Kreftregisteret. Årsrapport 2018 med resultater og forbedringstiltak fra Nasjonalt kvalitetsregister for lungekreft Oslo2019 [Available from: <https://www.kreftregisteret.no/globalassets/publikasjoner-og-rapporter/arsrapporter/publisert-2019/arsrapport-2018-lungekreft.pdf>].
16. Bullement A, Latimer NR, Bell Gorrod H. Survival Extrapolation in Cancer Immunotherapy: A Validation-Based Case Study. Value in Health. 2019;22(3):276-83.
17. Pocock SJ, Clayton TC, Altman DG. Survival plots of time-to-event outcomes in clinical trials: good practice and pitfalls. Lancet (London, England). 2002;359(9318):1686-9.
18. European Medicines Agency. Assessment report. Tecentriq. Procedure No. EMEA/H/C/004143/II/0018 2019 [Available from: https://www.ema.europa.eu/en/documents/variation-report/tecentriq-h-c-004143-ii-0018-epar-assessment-report-variation_en.pdf].
19. Kind P, Dolan P, Gudex C, Williams AJB. Variations in population health status: results from a United Kingdom national questionnaire survey. 1998;316(7133):736-41.
20. 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. 2012;15(5):708-15.
21. Statens legemiddelverk. Retningslinjer for dokumentasjonsgrunnlag for hurtig metodevurdering av legemidler 2020 [Available from: <https://legemiddelverket.no/Documents/Offentlig%20finansiering%20og%20pris/Dokumentasjon%20til%20metodevurdering/Retningslinjer%2020.05.2020.pdf>].
22. Statens legemiddelverk. Hurtig metodevurdering. Atezolizumab (Tecentriq) for lokalavansert eller metastatisk PD-L1 negativ, ikke-småcellet lungekreft – etter kjemoterapi. 2018 [Available from: https://nyemetoder.no/Documents/Rapporter/ID2016_045B%20Rapport.pdf].
23. FINOSE. FINOSE joint assessment report. Tecentriq (atezolizumab). Full indication in combination with bevacizumab, paclitaxel and carboplatin. 2019 [Available from: [https://nyemetoder.no/Documents/Rapporter/Metodevurdering%20del%201%20Atezolizumab%20\(Tecentriq%20FINOSE\)_ID2018_031.pdf](https://nyemetoder.no/Documents/Rapporter/Metodevurdering%20del%201%20Atezolizumab%20(Tecentriq%20FINOSE)_ID2018_031.pdf)].
24. National Institute for Health and Care Excellence. Single Technology Appraisal. Atezolizumab with carboplatin and etoposide for untreated extensive-stage small-cell lung cancer [ID1504]. Committee Papers. 2019 [Available from: <https://www.nice.org.uk/guidance/gid-ta10400/documents/committee-papers>].
25. Statens legemiddelverk. Hurtig metodevurdering for legemidler finansiert i spesialisthelsetjeneste. ID2019_002 Tecentriq (atezolizumab) til behandling av trippel-negativ brystkreft. 2020 [Available from: [https://nyemetoder.no/Documents/Rapporter/Atezolizumab%20\(Tecentriq\)_ID2019_002%20-%20hurtig%20metodevurdering%20oppdatert%20versjon%202.pdf](https://nyemetoder.no/Documents/Rapporter/Atezolizumab%20(Tecentriq)_ID2019_002%20-%20hurtig%20metodevurdering%20oppdatert%20versjon%202.pdf)].
26. Statens legemiddelverk. Legemiddelsøk. 2020.

27. Den norske legeförening. Normaltariff for avtalespesialister 2019-2020. Kapittel II. 2019 [Available from: <https://normaltariffen.legeforeningen.no/book/Specialisttariffen-2019-XML-a/m-494>].
28. Sykehusinnkjöp. LIS ANBEFALINGER FOR ONKOLOGISKE OG KOLONISTIMULERENDE LEGEMIDLER 2020 [Available from: [https://sykehusinnkjop.no/Documents/Legemidler/Avtaler%20og%20anbefalinger/2020/Anbefalinger%20for%20onkologi%20\(LIS%202007\),%20rituksimab%20\(LIS%202017\)%20og%20kolonis%20stimulerende%20legemidler%20\(LIS%202010\).pdf](https://sykehusinnkjop.no/Documents/Legemidler/Avtaler%20og%20anbefalinger/2020/Anbefalinger%20for%20onkologi%20(LIS%202007),%20rituksimab%20(LIS%202017)%20og%20kolonis%20stimulerende%20legemidler%20(LIS%202010).pdf)].
29. Statens legemiddelverk. Enhetskostnadsdatabase 2020 [Available from: <https://legemiddelverket.no/offentlig-finansiering/dokumentasjon-for-metodevurdering/enhetskostnadsdatabase>].
30. Statens legemiddelverk. Hurtig metodevurdering. Tagrisso (Osimertinib) til andrelinjebehandling av voksne pasienter med lokalavansert eller metastatisk epidermal vekstfaktor-reseptor (EGFR) T790M-mutasjonspositiv ikke-småcellet lungekreft (NSCLC) 2016 [Available from: <https://nyemetoder.no/Documents/Rapporter/Osimertinib%20-%20hurtig%20metodevurdering.pdf>].
31. Helsedirektoratet. Innsatsstyrt finansiering (ISF) – regelverk. #Regelverk 2020 2020 [Available from: <https://www.helsedirektoratet.no/tema/finansiering/innsatsstyrt-finansiering-og-drg-systemet/innsatsstyrt-finansiering-isf>].
32. Stavem K, Augestad LA, Kristiansen IS, Rand K. General population norms for the EQ-5D-3 L in Norway: comparison of postal and web surveys. Health and quality of life outcomes. 2018;16(1):204.

APPENDIKS 1: ALVORLIGHETSBEREGNINGER

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

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. Pasientenes startalder i modellen endres fra 64 til 68 år. Medianalder ved diagnositidspunkt for lungekreft i Norge er 71 år. Medianalder for pasienter med ES-SCLC var i perioden 2014-2018 på 68,7 år og 69,8 år for henholdsvis kvinner og menn. Klinikere Legemiddelverket kontaktet anså gjennomsnittsalderen til norske pasienter aktuelle for førstelinjebehandling med atezolizumab til å ligge noe under medianalder for hele gruppen siden en andel av pasientene ikke vil kunne motta behandling med førstelinje kjemoterapi pga. alder og komorbiditet.
- 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 (2019) i beregning av forventet gjenværende levetid for ulike aldre³. Dette er kombinert med aldersspesifikke livskvalitetsdata for en gjennomsnittsbefolkning, for beregning av kvalitetsjustert gjenværende levetid for ulike aldre. I påvente av gode norske data har vi brukt svenske aldersspesifikke livskvalitetsdata for en gjennomsnittsbefolkning, med britiske befolkningsbaserte EQ-5D-verdsettingstariffer, basert på Stavem et al (2018)⁴. Tabell 2 viser forventede gjenværende kvalitetsjusterte leveår fordelt etter alder hos gjennomsnittsbefolkningen og er basert på kildene nevnt over.
- 3) Gjennomsnittlig prognose for den aktuelle norske pasientgruppen beregnes. Prognosen er forventet gjenværende QALYs (udiskonterte) for pasientgruppen med dagens standardbehandling. Vi benevner dette P_A. Prognosen er basert på simulering av behandling med komparator i den helseøkonomiske modellen i denne metodevurderingen.
- 4) Det absolutte prognosetapet (APT) er forskjellen mellom forventet antall gjenværende QALYs for den generelle befolkningen med samme alder (punkt 2) og forventet antall gjenværende QALYs for pasientgruppen med dagens standardbehandling (punkt 3).

³ SSB. Dødelighetstabeller, 2019 [Available from: <https://www.ssb.no/befolkning/statistikker/dode>.

⁴ Stavem K, Augestad LA, Kristiansen IS, Rand K. General population norms for the EQ-5D-3 L in Norway: comparison of postal and web surveys. Health and quality of life outcomes. 2018;16(1):204.

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

Tabell 1: Beregnet alvorlighetsgrad

Alder	A	68
Forventede gjenværende QALYs for gjennomsnittspopulasjon uten sykdommen (udiskontert)	QALY_{SA}	14,2
Forventet gjenværende QALYs med sykdom uten den nye behandlingen (udiskontert) (prognose)	P_A	0,9
Antall mistede QALYs som følge av sykdom (absolutt prognosetap)	APT	13,3

Beregning av alvorlighetsgrad ut i fra dagens behandling tilsier et absolutt prognosetap på ca. 13 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 sentralbyrå⁵ og de aldersspesifikke livskvalitetsvektene i høyre kolonne.

Legemiddelverket har oppdatert livskvalitetsvektene⁶ for den generelle befolkningen med de nylig publiserte normtallene til Stavem et al⁷. Befolkningsutvalget er representativt for hele Norge, og data er av nyere dato enn de tidligere brukte normtallene fra Sverige⁸, men antallet respondenter er lavere. De nye livskvalitetsvektene er som tidligere verdsatt med befolkningsbaserte EQ-5D-tariffer (UK)⁹.

De norske normtallene dekker aldersgruppen fra 19 til 97. Livskvalitetsvektene (verdier i parentes) for aldersgruppene 19-50 år har vi hentet direkte fra Stavem et al (56), delt inn i aldersgruppene 19-30 (0,906), 31-40 (0,870), og 41-50 (0,846). Aldersgruppene 51-70¹⁰ (0,811) og 71-80 (0,808) er beregnet med vektet snitt¹¹ av rådata fra Stavem et al¹². For aldersgruppen over 80 år bruker vi rådata fra Stavem et al, som gir en vekt på 0,730. Et brattere fall i livskvalitet etter fylte 80 år sammenlignet med fall i livskvalitet mellom 50 og 80 år har støtte i funnene i Tromsøundersøkelsen (T7, upublisert) og i helserelaterte livskvalitetsstudier fra Europa¹³. Legemiddelverket antar som tidligere en noe høyere livskvalitet i aldersgruppen 0 til 19 år og bruker samme påslaget (0,02) for å beregne denne (0,926).

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

⁶ Vi har fulgt samme strategi for beregninger og ekstrapoleringer av de norske normtallene som for de tidligere brukte svenske normtallene.

⁷ Stavem K, Augestad LA, Kristiansen IS, Rand K. General population norms for the EQ-5D-3 L in Norway: comparison of postal and web surveys. *Health and quality of life outcomes*. 2018;16(1):204.

⁸ Burstrom K, Johannesson M, Diderichsen F. Swedish population health-related quality of life results using the EQ-5D. *Quality of life research : an international journal of quality of life aspects of treatment, care and rehabilitation*. 2001;10(7):621-35.

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

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

¹⁰ I Stavem et al er livskvalitetsvektene i aldersgruppa 51-60 lavere enn for gruppa 61-70. Tilsvarende svingninger er ikke sett i andre studier, og Legemiddelverket har jevnet ut livskvalitetsvektene ved å lage et vektet snitt for hele gruppa.

¹¹ I rådata er livskvalitetsvektene beregnet i 5-årsintervall; snittet er vektet etter andelen respondenter i hver aldersgruppe.

¹² Stavem- personlig kommunikasjon

¹³ Janssen MF, Szende A, Cabases J, Ramos-Goni JM, Vilagut G, Konig HH. Population norms for the EQ-5D-3L: a cross-country analysis of population surveys for 20 countries. *The European journal of health economics : HEPAC : health economics in prevention and care*. 2019;20(2):205-16.

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

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

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

APPENDIKS 2: BUDSJETTBEREGNINGER

Estimat av antall pasienter som er aktuelle for behandling

Legemiddelverket anslår at antallet pasienter som vil være aktuelle for førstelinjebehandling med Tecentriq (atezolizumab) + karboplatin-etoposid i Norge er rundt 250 pasienter årlig (se tabell 1). Dette estimatet er resultat av en oppjustering i forhold til innsendt dokumentasjon basert på input fra klinikere som ser liten grunn til å ikke gi Tecentriq (atezolizumab) i tillegg til karboplatin-etoposid når pasientene vurderes til å være aktuelle for karboplatin-etoposid. Et svært begrenset antall pasienter vil ha kontraindikasjon mot immunterapi. I løpet av begynnelsen av 2021 vil det forhåpentligvis foreligge data om medikamentell kreftbehandling av lungekreft, som følge av Kreftregisterets INSPIRE-prosjekt. Disse dataene vil kunne gi enda mer presise tall på antall pasienter med ES-SCLC som vil være aktuelle for førstelinjebehandling med atezolizumab i norsk klinisk praksis.

Tabell 1 Antatt pasientstørrelse relevant for førstelinjebehandling med (Tecentriq) atezolizumab i kombinasjon med karboplatin-etoposid.

		Antall pasienter	Kilde
[1]	Antall pasienter diagnostisert med lungekreft i Norge (årlig)	3 351	Nye tilfeller av lungekreft i 2018 ifølge Kreftregisteret (1)
[2]	Antall pasienter med SCLC	503	15 % av [1] ifølge Handlingsprogrammet (5)
[3]	Antall pasienter med ES-SCLC	327	65 % av [2] ifølge Handlingsprogrammet (5)
[4]	Antall pasienter som mottar førstelinjebehandling med kjemoterapi	278	85 % av [3] ifølge kliniske eksperter
[5]	Antall pasienter som vil være aktuelle for førstelinjebehandling med Tecentriq (atezolizumab) i kombinasjon med karboplatin-etoposid	250	90 % av [4] ifølge kliniske eksperter

Antall pasienter som forventes å bli behandlet med Tecentriq (atezolizumab) og konkurrerende legemidler i de første fem årene presenteres i tabell 2. Dette gjelder for situasjonen der Tecentriq (atezolizumab) besluttes å tas i bruk. Dersom legemidlet til vurdering ikke blir tatt i bruk, er antall pasienter som anslått i tabell 3. År 1 er første fulle kalenderår etter innføring. Legemiddelverket har antatt lik antall pasienter hvert år. Dette er en forenkling.

Tabell 2 Antall pasienter som er forventet å bli behandlet med Tecentriq og konkurrerende legemidler over den neste femårs-perioden – dersom Tecentriq tas i bruk.

	År 1	År 2	År 3	År 4	År 5
Tecentriq (atezolizumab)	250	250	250	250	250
Standard kjemoterapi	28	28	28	28	28

Tabell 3 Antall pasienter som er forventet å bli behandlet med Tecentriq og konkurrerende legemidler over den neste femårsperioden – dersom Tecentriq IKKE tas i bruk.

	År 1	År 2	År 3	År 4	År 5
Tecentriq (atezolizumab)	0	0	0	0	0
Standard kjemoterapi	278	278	278	278	278

Estimat av legemiddelkostnad per pasient

Legemiddelverket har beregnet budsjettvirkninger for 2 scenarier:

- budsjettvirkninger som følge av legemiddelkostnader av Tecentriq, karboplatin og etoposid ved førstelinjebehandling.
- budsjettvirkninger som følge av legemiddelkostnader ved førstelinjebehandling og ved tilbakefall, administrasjonskostnader, oppfølging og monitorering av sykdommen, behandling av bivirkninger, og kostnader ved livets slutfase.

Kostnadene per pasient er beregnet i den helseøkonomiske modellen med de samme antagelser som ligger til grunn for Legemiddelverkets hovedanalyse. Legemiddelpriser er basert på maksimal AUP, med merverdiavgift, og kostnader har ikke blitt diskontert.

Tabell 4 viser legemiddelkostnadene per pasient per år når Tecentriq (atezolizumab) blir tatt i bruk, mens tabell 5 viser legemiddelkostnadene dersom metoden ikke blir tatt i bruk. Legemiddelkostnadene inkluderer kostnader av Tecentriq, karboplatin og etoposid ved førstelinjebehandling.

Tabell 4 Legemiddelutgifter (i NOK) per pasient per år – dersom Tecentriq (atezolizumab) blir tatt i bruk.

	År 1	År 2	År 3	År 4	År 5
Legemiddelutgift for kohorten som starter behandlingen i år 1	419 016	55 758	10 668	2 085	323
Legemiddelutgift for kohorten som starter behandlingen i år 2		419 016	55 758	10 668	2 085
Legemiddelutgift for kohorten som starter behandlingen i år 3			419 016	55 758	10 668
Legemiddelutgift for kohorten som starter behandlingen i år 4				419 016	55 758
Legemiddelutgift for kohorten som starter behandlingen i år 5					419 016

Tabell 5 Legemiddelutgifter (i NOK) per pasient per år – dersom Tecentriq (atezolizumab) IKKE blir tatt i bruk.

	År 1	År 2	År 3	År 4	År 5
Legemiddelutgift for kohorten som starter behandlingen i år 1	13 285	0	0	0	0
Legemiddelutgift for kohorten som starter behandlingen i år 2		13 285	0	0	0
Legemiddelutgift for kohorten som starter behandlingen i år 3			13 285	0	0
Legemiddelutgift for kohorten som starter behandlingen i år 4				13 285	0
Legemiddelutgift for kohorten som starter behandlingen i år 5					13 285

Budsjettvirkning

Konklusjon budsjettkonsekvenser for spesialisthelsetjenestens legemiddelbudsjett:

De estimerte budsjettvirkninger ved innføring av metoden som følge av kun legemiddelkostnader av Tecentriq, karboplatin og etoposid ved førstelinjebehandling (maks AUP, inkl. mva og uten diskontering) vises i tabell 6.

Tabell 6 Legemiddelkostnader (NOK) ved førstelinjebehandling. Maks AUP inkl. mva på legemiddelpriser og uten diskontering.

	År 1	År 2	År 3	År 4	År 5
Tecentriq (atezolizumab) får refusjon	105 207 007	119 157 547	121 826 635	122 348 217	122 428 987
Tecentriq (atezolizumab) ikke refundert	3 693 147	3 693 147	3 693 147	3 693 147	3 693 147
Budsjettvirkning av anbefaling	101 513 859	115 464 399	118 133 487	118 655 069	118 735 840

Basert på data og antagelser fra Legemiddelverkets hovedanalyse har det blitt estimert at å behandle aktuelle pasienter med Tecentriq (atezolizumab) vil ha en total årlig budsjettkonsekvens på ca. 119 millioner NOK inkl. mva i det femte budsjettåret.

Dersom legemiddelpriser baseres på konfidensielle rabatterte priser (LIS AUP inkl. mva) blir budsjettkonsekvensene i år fem på ca. ■ millioner NOK.

Budsjettberegningene er usikre og forenklete.

Konklusjon budsjettkonsekvenser for spesialisthelsetjenestens totale budsjett:

De estimerte samlede budsjettvirkninger ved innføring av metoden som følge av legemiddelkostnader ved førstelinjebehandling og ved tilbakefall, administrasjonskostnader, oppfølging og monitorering av sykdommen, behandling av bivirkninger, og kostnader ved livets slutfase er presentert i tabell 7.

Tabell 7 Forventet samlet budsjettvirkning av Tecentriq (atezolizumab) ved aktuell indikasjon. Maks AUP inkl. mva, uten diskontering.

	År 1	År 2	År 3	År 4	År 5
Tecentriq (atezolizumab) får refusjon	143 998 622	170 257 325	177 457 603	180 145 852	181 472 307
Tecentriq (atezolizumab) ikke refundert	37 772 854	45 698 704	48 234 921	49 386 651	50 022 750
Budsjettvirkning av anbefaling	106 225 768	124 558 621	129 222 682	130 759 201	131 449 557

Basert på data og antagelser fra Legemiddelverkets hovedanalyse har det blitt estimert at å behandle aktuelle pasienter med Tecentriq (atezolizumab) vil ha en total årlig budsjettkonsekvens på ca. 131 millioner NOK inkl. mva i det femte budsjettåret.

Dersom legemiddelpriser baseres på konfidensielle rabatterte priser (LIS AUP inkl. mva) blir budsjettkonsekvensene i år fem på ca. ■ millioner NOK.

Budsjettberegningene er usikre og forenklete.

VEDLEGG 1 KOMMENTARER FRA PRODUSENT (VEDLAGT SEPARAT)

First and foremost, we would like to thank Statens Legemiddelverk (SLV) for the good collaboration and dialogue during the evaluation process. The fast and efficient exchange of information between the two parties has led to a better and more efficient method assessment.

Roughly, 15% of lung cancer patients are diagnosed with small cell lung cancer (SCLC), of which about 65% (according to the Handlingsprogrammet) are diagnosed with extensive-stage small cell lung cancer (ES-SCLC). Despite the impressive response rates observed with first-line chemotherapy regimens, most patients with ES-SCLC develop progressive disease, and their prognosis is poor. This is an area of high-unmet medical need, where 5-year survival rates according to Norwegian experts do not exceed 2%. The addition of Tecentriq to chemotherapy is the first approved immune checkpoint inhibitor targeting the programmed death–ligand 1 (PD-L1) for the treatment of patients with ES-SCLC.

The assessment of the submitted documentation by SLV follows a logical path and methodology. SLV agrees with the main assumptions surrounding the estimated efficacy of the treatment with Tecentriq in combination with carboplatin and etoposide proposed by Roche. Roche accepts the changes made concerning the switch from arm specific utility estimates to pooled utility estimates as well as the increase in administration costs for IV treatments. The shortened duration of treatment for chemotherapy from 6 to 4 cycles does not match the observed treatment regimen as per IMpower133 but aligns with the Norwegian treatment recommendations (Nasjonalt handlingsprogram) and is therefore a reasonable change to Roche's base-case.

The estimated overall budget impact by SLV is however much larger than the projected impact by Roche. This large discrepancy is because SLV assumes all ES-SCLC patients, regardless of ECOG-performance status, will receive the IMpower133 treatment regimen. In addition, SLV estimated the average patient age for this population to be around 70 years old, compared to the 64 years as observed in IMpower133.

Roche disagrees with both assumptions.

Firstly, the Norwegian cancer register reports the mean age at diagnosis for small cell patients with *extended* disease to be 68,7 years for women and 69,8 years for men in the time period from 2014- 2018. Roche proposes mean age should be at a maximum of 69 years if all patients were treated regardless of age. However, it is also expected that some older patients might not receive chemotherapy (nor immunotherapy) due to comorbidity, frailty or decreased organ function (1) and we therefore argue to lower the mean age even further.

Secondly, information from the Norwegian cancer registry received by Roche via an expert shows an incidence of ES- SCLC of 259, with 138 women and 120 men (2018). IMpower133 was powered to show efficacy in ES-SCLC with ECOG 0-1 and does not provide evidence on clinical efficacy outside this population. The eligible patient population should therefore be restricted to patients with ECOG 0-1 performance status. After re-consulting Norwegian clinicians, it becomes clear that the percentage of patients with this performance status is subject to strong variation (50-90%). The Swedish national lung

cancer registry provides us with the best real world evidence at hand, with a rate of 45% for ES-SCLC patients with ECOG 0-1 and should be widely transferable to the Norwegian setting. Using SLV's assumptions on patient shares together with the patient number of ES-SCLC patients from the Norwegian Cancer Registry and the evidence from the Swedish National Lung Registry, the pool of eligible patients reduces to 100, see table below:

Eligible patient population - IMpower133 regimen		
	%	Pat. Number
Number of patients diagnosed with lung cancer	100%	3351
Number of patients with SCLC	15%	503
Number of patients with ES-SCLC	NCR	259
Number of patients that receive 1L chemotherapy	90%	233
Number of patients suited for CIT	95%	221
Number of patients with ECOG 0-1	45% (SW)	100

*NCR: Norwegian Cancer Registry, SW: Sweden

Finally, we would like to emphasize that chemotherapy and immunotherapy have different contraindications i.e. immunotherapy might not be eligible for patients with active immune-related diseases even if chemotherapy could be (feedback from clinicians suggests a range from 55 to 100%). As chemotherapy is the backbone of the treatment, we believe that SLV should not directly assume that all patients that would receive chemo also would receive the combination treatment. Feedback from clinicians suggests also here a wide range of observed patient shares eligible for CIT treatment, ranging from as low as 30%, to 90%. Effectively, this may reduce the patient numbers eligible for Tecentriq combination therapy in patients with ES-SCLC well below 100 patients.

1. Fischer S, Al-Fayea TM, et al. Uptake and tolerance of chemotherapy in elderly patients with small cell lung cancer and impact on survival. [J Cancer Epidemiol](#). 2012; 2012: 708936.