
TECENTRIQ (ATEZOLIZUMAB)

BEHANDLING AF IKKE-SMÅCELLET LUNGEKRÆFT (NSCLC)

Opsummering

Baggrund

Tecentriq er som enkeltstofbehandling indiceret til behandling af voksne patienter med lokalt fremskreden eller metastatisk ikke-småcellet lungekræft efter forudgående kemoterapi. Patienter med EGFR aktiverende mutationer eller ALK-positive tumormutationer skal også have fået targeteret behandling før de får Tecentriq. Amgros' vurdering tager udgangspunkt i dokumentationen indsendt af Roche A/S.

Analyse

I analysen estimeres de inkrementelle omkostninger forbundet med behandling med Tecentriq til tre populationer:

- P1: Patienter med NSCLC stadie IIIB – IV med PD-L1 < 1% med planocellulær histologi og sygdomsprogression under eller efter platinbaseret kemoterapi
- P2: Patienter med NSCLC stadie IIIB – IV med PD-L1 < 1% med ikke-planocellulær histologi og sygdomsprogression under eller efter platinbaseret kemoterapi
- P3: Patienter med NSCLC stadie IIIB – IV med PD-L1 \geq 1 % og sygdomsprogression under eller efter platinbaseret kemoterapi

Inkrementelle omkostninger og budgetkonsekvenser

Amgros har vurderet de gennemsnitlige meromkostninger per patient ved brug af Tecentriq sammenlignet med hhv. Opdivo (P1), docetaxel (P2) og Keytruda (P3) over en tidshorizont på 12 måneder. Meromkostningerne er angivet i AIP.

I analysen Amgros mener er mest sandsynlig, er meromkostningerne for Tecentriq sammenlignet med Opdivo 33.700 kr. per patient.

I analysen Amgros mener er mest sandsynlig, er meromkostningerne for Tecentriq sammenlignet med docetaxel 322.000 kr. per patient.

I analysen Amgros mener er mest sandsynlig, er meromkostningerne for Tecentriq sammenlignet med Keytruda 42.900 kr. per patient.

Amgros vurderer at budgetkonsekvenserne for regionerne per år ved anbefaling af Tecentriq som standardbehandling for P1 vil være ca. 1,47 millioner kr. i år 1 sammenlignet med Opdivo, for P2 ca. 43,29 millioner kr. sammenlignet med docetaxel og for P3 ca. 6,52 millioner kr. sammenlignet med Keytruda.

Konklusion

Overordnet kan det konkluderes, at behandling med Tecentriq er forbundet med meromkostninger sammenlignet med behandling med Opdivo og Keytruda, baseret på AIP-priser. Sammenlignet med docetaxel er behandling med Tecentriq forbundet med betydelige meromkostninger. Meromkostningerne drives næsten udelukkende af lægemiddelomkostningerne til Tecentriq og behandlingslængden.

Amgros har indgået en aftale med leverandøren om en rabat på atezolizumab (Tecentriq), som påvirker resultaterne i høj grad.

Liste over forkortelser

AIP	Apotekernes indkøbspris
SAIP	Sygehusapotekernes indkøbspris
RADS	Rådet for Anvendelse af Dyr Sygehusmedicin
NSCLC	Non-small cell lung cancer/ ikke-småcellet lungecancer
PD-1	Programmed cell death protein 1
PD-L1	Programmed cell death-ligand 1
EGFR	Epidermal Growth Factor Receptor
ALK	Anaplastisk lymfom kinase
IgG1	Immunglobulin G1
EMA	European Medicines Agency
EPAR	European public assessment report

INDHOLD

Liste over forkortelser	3
-------------------------	---

1 Baggrund	7
1.1 Problemstilling	7
1.2 Patientpopulation	7
1.3 Behandling af ikke-småcellet lungekræft	7
1.3.1 Behandling med Tecentriq	7
1.4 Medicinrådets kliniske spørgsmål	8
1.3.2 Komparatorer	8
1.5 Tidshorisont	8

2 Vurdering af indsendt økonomisk analyse	9
2.1 Model, metode og forudsætninger	9
2.1.1 Modelbeskrivelse	9
2.1.2 Analyseperspektiv	10
2.1.3 Omkostninger	10
2.2 Følsomhedsanalyser	12

3 Resultater	14
3.1 Ansøgers hovedanalyse	14
3.2 Amgros' hovedanalyse	14
3.2.1 Antagelser i Amgros hovedanalyse	14
3.2.2 Amgros' følsomhedsanalyser	15

4 Budgetkonsekvenser	17
4.1 Ansøgers estimater	17
4.1.1 Patientpopulation og markedsandel	17
4.1.2 Følsomhedsanalyser	18
4.1.2 Ansøgers estimat af budgetkonsekvenser	18
4.2 Amgros' estimater	18
4.2.2 Amgros' estimat af budgetkonsekvenser	18

5 Diskussion	21
---------------------	-----------

Referencer	22
-------------------	-----------

LOG

Ansøgning	
Lægemiddelfirma:	Roche A/S
Handelsnavn:	Tecentriq
Generisk navn:	Atezolizumab
Indikation:	Tecentriq er som enkeltstofbehandling indiceret til behandling af voksne patienter med lokalt fremskreden eller metastatisk ikke-småcellet lungekræft efter forudgående kemoterapi. Patienter med EGFR aktiverende mutationer eller ALK-positive tumormutationer skal også have fået targeteret behandling før end de får Tecentriq.
ATC-kode:	L01XC32

Proces	
Første ansøgning modtaget hos Amgros:	10-01-2018
Endelig ansøgning modtaget hos Amgros:	10-01-2018
Endelig rapport færdig:	28-05-2018
Sagsbehandlingstid fra endelig ansøgning:	138 dage
Arbejdsgruppe:	Andreas Pagh Rasmussen Asger Lindvig

Priser
<p>Alle lægemiddelpriser i denne afrapportering er på AIP-niveau. Amgros har ofte aftaler om rabatter på de analyserede lægemidler. Derfor vil analyser på AIP-niveau ikke altid afspejle regionernes faktiske omkostninger til anskaffelse af lægemidlerne. Da rabatterne varierer betragteligt på tværs af lægemidler vil prisforskellene i afrapporteringen, ikke altid afspejle de faktiske prisforskelle.</p> <p>Anbefalingerne i Amgros' beslutningsgrundlag, som sendes sammen med denne afrapportering, bygger på regionernes faktiske anskaffelsespriser (SAIP).</p>

1 BAGGRUND

Tecentriq er som enkeltstofbehandling indiceret til behandling af voksne patienter med lokalt fremskreden eller metastatisk ikke-småcellet lungekræft efter forudgående kemoterapi. Patienter med EGFR aktiverende mutationer eller ALK-positive tumormutationer skal også have fået targeteret behandling før de får Tecentriq. Roche A/S (herefter omtalt som ansøger) er markedsføringstilladelsesindehaver af Tecentriq og har den 31.01.2018 indsendt en ansøgning til Medicinrådet om anbefaling af Tecentriq som standardbehandling på danske sygehuse til behandling af voksne patienter med lokalt fremskreden eller metastatisk ikke-småcellet lungekræft efter forudgående kemoterapi. Som et led i denne ansøgning vurderer Amgros, på vegne af Medicinrådet, de økonomiske analyser ansøger har sendt som en del af den samlede ansøgning til Medicinrådet. Denne rapport er Amgros' vurdering af de fremsendte økonomiske analyser (herefter omtalt som analysen).

1.1 Problemstilling

Formålet med analysen er at estimere de inkrementelle omkostninger forbundet med behandling af voksne patienter med lokalt fremskreden eller metastatisk ikke-småcellet lungekræft efter forudgående kemoterapi i form af de gennemsnitlige inkrementelle omkostninger pr. patient og de samlede budgetkonsekvenser for regionerne ved anbefaling af Tecentriq som standardbehandling. I analyserne sammenlignes behandling med Tecentriq med behandling med Opdivo (nivolumab), docetaxel og Keytruda (pembrolizumab).

1.2 Patientpopulation

Omkring 4.200 danskere diagnosticeres årligt med lungekræft og dermed er lungekræft en af de hyppigst forekommende kræftsygdomme i Danmark. Af de diagnosticerede har ca. 85 % NSCLC. Lungekræft inddeles i stadier afhængigt af udbredelsesgrad. Patienter med spredning til lymfeknuder svarende til N3 sygdom har sygdom i stadium IIIB, mens stadium IV betegner metastatisk sygdom.

I en tidligere behandlingsvejledning fra RADS (Rådet for Anvendelse af Dyr Sygehusmedicin) estimeres det, at gruppen med stadium IV sygdom udgør ca. 2.200 – 2.500 patienter årligt. Heraf har ca. 25 % tumor af planocellulær histologi og ca. 75 % af ikke-planocellulær histologi. Langt de fleste tumorer af ikke-planocellulær histologi er adenokarcinomer.(1)

1.3 Behandling af ikke-småcellet lungekræft

Nuværende behandling består af platin-baseret kemoterapi eller immunterapi i 1. linje (her har pembrolizumab EMA indikationen til førstelinjebehandling af patienter med PD-L1 ekspresion over 50 %). Der benyttes forskellige regimer af kemoterapi.

Pembrolizumab er godkendt som førstelinjebehandling af patienter med metastatisk NSCLC med PD-L1 ekspresion over 50 % og andenlinjebehandling (efter kemoterapi) af patienter med PD-L1 ekspresion over 1 %. Patienter, der har EGFR eller ALK positiv tumormutation, skal have modtaget targeteret behandling [6,7]. Nivolumab er godkendt af EMA til patienter med NSCLC uafhængig af PD-L1 niveau, der har haft mindst ét kemoterapiforløb [8]. I Danmark kan nivolumab anvendes i andenlinjebehandling ved planocellulært karcinom uanset PD-L1 niveau og ved ikke-planocellulært karcinom ved PD-L1 ekspresion over 1% [4,9]. Pembrolizumab foretrækkes i dansk klinisk praksis, da det gives hver 3. i stedet for hver 2. uge og gives således til alle patienter med PD-L1 ekspresion ≥ 1 %.

1.3.1 Behandling med Tecentriq

Indikation

Tecentriq er indiceret til behandling af voksne patienter med lokalt fremskredent eller metastatisk ikke-småcellet lungekræft (NSCLC) efter forudgående platinbaseret kemoterapi eller hos patienter, hvor platinbaseret kemoterapi ikke er egnet. Patienter med EGFR aktiverende mutationer eller ALK-positive tumormutationer skal have fået targeteret behandling, før de får atezolizumab(2).

Virkningsmekanisme

Programmeret celledød-ligand 1 (PD-L1) kan være udtrykt på tumorceller (TC) og kan bidrage til hæmningen af antitumor-immunrespons. Binding af PD-L1 til PD-1 receptorer på T-celler hæmmer cytotoxisk T-celleaktivitet, T-celleproliferation og cytokinproduktion.

Atezolizumab er et Fc-designet, humaniseret immunoglobulin G1 (IgG1) monoklonalt antistof, der direkte binder sig til PD-L1 og blokerer PD-1 receptorer, hvilket frigør PD-L1/PD-1-medieret hæmning af immunrespons(3).

Dosering

Tecentriq gives som fast dosis, 1200 mg intravenøs infusion hver tredje uge.

Varigheden af behandlingen, anbefales af EMA i produktresuméet, at fortsætte indtil der ikke længere er klinisk gavn af behandling eller indtil der opstår toksicitet, der ikke kan behandles(2).

1.4 Medicinrådets kliniske spørgsmål

Medicinrådet har vurderet den kliniske merværdi af behandling med Tecentriq til voksne patienter med lokalt fremskredent eller metastatisk ikke-småcellet lungekræft (NSCLC) efter forudgående platinbaseret kemoterapi eller hos patienter, hvor platinbaseret kemoterapi ikke er egnet sammenlignet med Opdivo i patienter med PD-L1 < 1% med planocellulær histologi, docetaxel i patienter med PD-L1 < 1% med ikke-planocellulær histologi og Keytruda (pembrolizumab) i patienter med PD-L1 ≥ 1 % uafhængigt af histologi.

Medicinrådets kliniske spørgsmål:

- **P1:** Hvad er den kliniske merværdi af atezolizumab til patienter med NSCLC stadie IIIB – IV med PD-L1 < 1% med planocellulær histologi og sygdomsprogression under eller efter platinbaseret kemoterapi?
- **P2:** Hvad er den kliniske merværdi af atezolizumab til patienter med NSCLC stadie IIIB – IV med PD-L1 < 1% med ikke-planocellulær histologi og sygdomsprogression under eller efter platinbaseret kemoterapi?
- **P3:** Hvad er den kliniske merværdi af atezolizumab til patienter med NSCLC stadie IIIB – IV med PD-L1 ≥ 1 % og sygdomsprogression under eller efter platinbaseret kemoterapi?

1.3.2 Komparatorer

Medicinrådet har for defineret hhv. Opdivo (nivolumab), docetaxel og Keytruda (pembrolizumab) som komparatorer for P1-3:

Tabel 1: Definerede populationer og komparatorer

Population	Komparator	Dosering
P1: Patienter med NSCLC stadie IIIB – IV med PD-L1 < 1% med planocellulær histologi og sygdomsprogression under eller efter platinbaseret kemoterapi	Opdivo (nivolumab)	3 mg/kg i.v. over 60 minutter hver 2. uge
P2: Patienter med NSCLC stadie IIIB – IV med PD-L1 < 1% med ikke-planocellulær histologi og sygdomsprogression under eller efter platinbaseret kemoterapi	Docetaxel	75 mg/m ² i.v. over 30-60 minutter hver 3. uge
P3: Patienter med NSCLC stadie IIIB – IV med PD-L1 ≥ 1 % og sygdomsprogression under eller efter platinbaseret kemoterapi	Keytruda (pembrolizumab)	2 mg/kg i.v. over 30 minutter hver 3. uge

1.5 Tidshorisont

Medicinrådet vurderer den kliniske merværdi over en tidshorisont på minimum 2 år.

2 VURDERING AF INDSENDT ØKONOMISK ANALYSE

I analysen af gennemsnitlige behandlingsomkostninger per patient sammenlignes behandling med Tecentriq med behandling med hhv. Opdivo, docetaxel og Keytruda for P1-3

Den sundhedsøkonomiske analyse er baseret på en model, som præsenteres herunder. Amgros havde flere indvendinger mod den initiale model, som ansøger indsendte. Dette er den anden model, som ansøger har indsendt til Amgros i forbindelse med vurderingen. Det er kun den senest indsendte model, som præsenteres herunder.

2.1 Model, metode og forudsætninger

2.1.1 Modelbeskrivelse

Ansøger har indsendt en omkostningsmodel for behandling af patienter i de nævnte populationer (P1-3).

Modellen har en cykluslængde på 12 måneder. I modellen antages patienterne at have ens behandlingsforløb før og efter aktiv behandling. Patienterne forventes at overgå til et palliativt forløb uanset valg af aktiv behandling, hvorfor det palliative forløb betragtes som en forskydning og ikke inkluderes i analysen.

I modellen antager ansøger at den gennemsnitlige behandlingslængde for Tecentriq tilsvare den median behandlingslængde fra OAK studiet(4). For komparatorerne antager ansøger at den gennemsnitlige behandlingslængde tilsvare tid til median PFS fra OAK(4), CheckMate-017(5) og Keynote-010(6). Efter den pågældende behandlingslængde træder patienterne ud af modellen. Alle omkostninger er derfor begrænset til varigheden af behandlingen, herunder omkostninger forbundet med administration, bivirkninger, patienttid og lægemidler. Modellen antager at alle patienter ophører behandling indenfor 12 måneder, og derved træder ud af modellen.

Amgros' vurdering

Den anvendte model er meget simpel, men modeltilgangen gør det vanskeligt at ændre centrale inputdata, herunder behandlingslængde.

Modellen estimerer det gennemsnitlige ressourcetræk med udgangspunkt i behandlingsvarigheden, som ansøger har estimeret på baggrund af median behandlingsvarighed for Tecentriq og median PFS for komparatorer fra de respektive studier.

Amgros vurderer, at der er en stor usikkerhed forbundet med de anvendte medianestimer, da median behandlingslængde og median PFS ikke er retvisende for den gennemsnitlige behandlingslængde. Ansøgers ansøgning og model behandler ikke usikkerheden omkring de anvendte estimer. Gennemsnitlig behandlingsvarighed for Tecentriq behandling af NSCLC patienter fra EMAs EPAR for Tecentriq(2) viser en betydelig længere behandlingsvarighed end den anvendte median behandlingsvarighed (6,32 måneder vs. 2,77 måneder), hvilket medfører en underestimering af meromkostningerne forbundet med behandlingerne. Samme tendens er ligeledes gældende for alle komparatorer.

Ansøger har antaget at det palliative forløb efter progression på aktiv behandling er ens for både Tecentriq og komparatorer, og må derfor betragtes som en forskydning af omkostninger og inkluderes ikke i analysen.

Amgros vurderer, at tilgangen er rimelig, men at der er usikkerhed forbundet ved eksklusion af palliativ behandling efter progression, da Tecentriq er forbundet med længere overlevelse efter progression end Docetaxel, og derved øgede omkostninger til palliativ behandling. Dog, har de øgede omkostninger formentlig begrænset betydning for resultaterne af analyserne.

Amgros vurderer, at modeltilgangen ikke er hensigtsmæssig til at estimere de økonomiske konsekvenser i en dansk kontekst. Amgros mener dog, at et plausibelt estimat for omkostningerne kan opnås ved at ændre væsentlige antagelser omkring behandlingslængde. Modelstrukturen i ansøgers model er dog ikke fleksibel nok til at Amgros kan justere de centrale antagelser, hvorfor Amgros udarbejder en mere fleksibel model som kan inkorporere ændringer i de centrale inputs.

2.1.2 Analyseperspektiv

Analysen anvender et begrænset samfundsperspektiv inkl. lægemiddelomkostninger, hospitalsomkostninger, tværsektorielle omkostninger og patientomkostninger (ekskl. produktionstab). Tidshorizonten i analysen er 12 måneder for alle populationerne.

Amgros' vurdering

Det valgte perspektiv stemmer overens med de fastsatte retningslinjer, jf. Amgros Metodevejledning om, hvad der må inkluderes i en økonomisk analyse. Tidshorizonten stemmer ligeledes overens med tidshorizonten for Medicinrådets vurdering af den kliniske merværdi jf. protokollen (7).

Amgros godtager analysens perspektiv og tidshorizont.

2.1.3 Omkostninger

Det følgende afsnit om omkostninger redegør for hvordan og hvilke omkostninger ansøger har inkluderet i analysen.

Patientforløbene forud og efter behandling antages at være ens for alle behandlinger. Der er således ingen forskel i udredning, diagnostik, behandlingsmåde eller opfølgning før behandling. Ansøger har derfor ikke inkluderet omkostninger forbundet med disse faktorer.

Ansøger har ikke inkluderet omkostninger forbundet med bivirkninger for P1 og P3 baseret på en metaanalyse af bivirkninger for Tecentriq, Opdivo og Keytruda som konkluderer at frekvensen af bivirkninger er ens ved behandling med de tre lægemidler (8). For P2 har ansøger heller ikke inkluderet omkostninger forbundet med behandling med docetaxel da ansøger vurderer at eksklusion af omkostningerne forbundet med bivirkninger er en konservativ tilgang, da bivirkningsfrekvensen for Tecentriq er lavere end for docetaxel.

Ansøger har inkluderet omkostninger forbundet med forskelle i administrationsfrekvens, skanninger, kontroller og patienttid.

Lægemiddelomkostninger

Ansøger har anvendt AIP for alle inkluderede lægemidler.

Tabellen nedenfor illustrerer de lægemiddelomkostninger, som anvendes i analysen.

Tabel 2: Anvendte Lægemiddelpris, AIP

Navn	Styrke	Pakning	Pris	Kilde
Tecentriq	1200 mg	1 stk.	34.460,51	Medicinpriser.dk*
Opdivo	100 mg	1 stk.	10.145,34	Medicinpriser.dk*
Docetaxel	160 mg/8 ml	8 ml	440,00	Medicinpriser.dk*
Dexamethason**	4 mg	100 stk.	1.209,00	Medicinpriser.dk*
Keytruda	25 mg/ml	4 ml	24.936,60	Medicinpriser.dk*

* Tilgået 21-05-2018.

**Dexamethason indgives inden docetaxel behandling

I ansøgers analyse er svind ikke inkluderet.

Dosering

Ansøger anvender i modellen dosis som beskrevet i respektive produktresumeer.

Tabel 3: Dosering

Lægemiddel	Dosis	Dosis pr. injektion	Frekvens
Tecentriq	1200 mg	1200 mg	Hver 3. uge
Opdivo	3 mg/kg	210 mg	Hver 2. uge
Docetaxel	75 mg/m ²	137 mg	Hver 3. uge
Dexamethason	48 mg/m ²	48 mg*	Adm. inden docetaxel behandling
Keytruda	2 mg/kg	140 mg	Hver 3. uge

Under antagelse at gennemsnitsvægt er 70,0 kg og gennemsnithøjde er 1,73 meter, resulterende i en legemsoverflade på 1,83 m².

* Administreres oralt

Behandlingslængden har stor betydning for den totale gennemsnitlige mængde af lægemiddel, og derved omkostningerne forbundet med lægemiddelbehandling. Ansøger har, som tidligere beskrevet, valgt at basere den gennemsnitlig behandlingslængde på median behandlingslængde og median PFS.

Amgros' vurdering

De anvendte doseringer for behandlingerne stemmer overens med doserne, specificeret i Medicinrådets protokol og EMA produktresumeeer.

Ansøgers tilgang til at estimere den gennemsnitlige behandlingslængde, og derved den totale mængde lægemiddel, medfører en stor risiko for underestimering af omkostningerne forbundet med lægemiddelbehandling, da behandlingslængden og den totale mængde lægemiddel underestimeres. Ansøger har ikke fremlagt data der kan retfærdiggøre at median data er retvisende for den gennemsnitlige behandlingslængde.

Amgros vurderer at den valgte tilgang ikke giver et retvisende estimat for den gennemsnitlige behandlingslængde per patient, og derved heller ikke et retvisende estimat for de gennemsnitlige omkostninger per patient. Da modellen ikke er fleksibel nok til at ændre behandlingslængden, udarbejder Amgros derfor en model som kan inkorporere gennemsnitlige behandlingslængde baseret på exposure data for safety populationen fra respektive EPAR fra EMA. For atezolizumab (Tecentriq) inkluderer exposure data fra studierne OAK, POPLAR og BIRCH (4,9,10). Birch studiet inkluderede 1. og 2.linje behandling, hvorfor 43 1. linje patienter er inkluderet i de samlede exposure data (9).

Hospitalsomkostninger

Ansøger har inkluderet hospitalsomkostninger i analysen. Ansøger har estimeret, at behandlingerne adskiller sig i form af antallet af infusioner, varighed af infusioner, frekvens af kontrolbesøg og skanninger.

Tecentriq indgives som en infusionsbehandling hver 3. uge. Ansøger antager at tidsforbruget til en infusion er henholdsvis 60 minutter for den første infusion og 30 minutter for de efterfølgende infusioner.

Opdivo indgives som en infusionsbehandling hver 2. uge. Ansøger antager at tidsforbruget til en infusion er henholdsvis 60 minutter alle infusioner.

Docetaxel indgives som en infusionsbehandling hver 3. uge. Ansøger antager at tidsforbruget til en infusion er henholdsvis 60 minutter alle infusioner.

Keytruda indgives som en infusionsbehandling hver 3. uge. Ansøger antager at tidsforbruget til en infusion er henholdsvis 30 minutter alle infusioner.

Alle behandlingerne kræver at patienten besøger ambulatoriet hver gang patienten skal have en infusion af en given behandling. Ansøger har opgjort hospitalsomkostninger for ambulante kontakter og skanninger baseret på 2018 DRG-takster. Ansøger antager at taksten for et ambulante besøg inkluderer omkostningerne forbundet med lægesamtale, sygeplejersketid, test/blodprøver, hvorfor dette ikke takseres separat.

Ved alle behandlinger foretages CT-skanning ved opstart af behandling samt hver 9. uge for Tecentriq, Keytruda

og docetaxel, og hver 8. uge for Opdivo. Ved opstart af docetaxel behandling foretages også en røntgen skanning. Ansøger antager at skanninger foretages i forbindelse med infusionsbesøg, og tillægger taksten for den konkrete skanning oveni besøgstaksten.

Amgros' vurdering

De estimerede enhedsomkostninger knyttet til infusioner, kontrolbesøg og CT-skanninger virker rimelige, men ansøger anvender DRG 2018 takster til at estimere omkostningerne forbundet med ambulante kontakter, hvilket kan overestimere omkostningerne da DRG 2018 logikken ikke separerer mellem ambulante og stationære takster. Amgros korrigerer derfor analysen med fremskrevne DAGS 2017 takster. Korrigeringen påvirker ikke analysen i nævneværdig grad.

Tabel 4: Enhedsomkostninger for infusion af lægemidlerne, kr.

Beskrivelse	Enhedsomkostning	Takst
Ambulant besøg	1.906,00	DG30L - Cancer
CT-skanning	2.727,00	PG14F – CT-skanning, kompliceret
Røntgen	1.906,00	DG30L - Cancer

Ansøger har valgt ikke at inkludere omkostninger forbundet med bivirkninger da ansøger vurderer at frekvensen af bivirkninger er på samme niveau for de immunonkologiske lægemidler, og for sammenligningen mod docetaxel vurderer ansøger at frekvensen er til Tecentriqs fordel, hvorfor eksklusion af bivirkninger betragtes som en konservativ tilgang. I en analyse af inkrementelle omkostninger er det kun nødvendigt at inkludere de elementer, hvor der reelt er forskel i ressourceforbruget mellem de sammenlignede behandlingsregimer. Amgros vurderer at ansøgers vurderingsgrundlag af ressourceforbruget forbundet med bivirkninger er sparsomt, dog er vurderes implikationerne for de samlede resultater at være begrænset.

Patientomkostninger

Ansøger antager som tidligere beskrevet at infusionstiden for behandlingerne varierer. Ansøger antager en transporttid på 1,5 time pr. besøg inkl. ventetid. Dette tillægges tidsforbruget til selve infusionen. Til at beregne den monetære værdi af patientens tidsforbrug har ansøger anvendt AMGROS værdisætning af enhedsomkostninger. Værdien af tiden brugt på behandling er sat til 182,72 kr. pr. time, mens omkostningerne for patienten til transport til og fra hospitalet er sat til 100 kr. pr. ambulant besøg. Kontrolbesøg og skanning antages at blive foretaget i forbindelse med infusion, derfor takseres kontrolbesøg ikke med et separat besøg, men med et tillæg på 30 minutter. Ansøger har inkluderet pårørende omkostninger, da omkring 75% af patienter medbringer pårørende. Ansøger estimerer, at andelen af patienter som medbringer pårørende, er ens på tværs af behandlingerne.

Amgros' vurdering

Ansøger har anvendt de foreliggende retningslinjer for estimering af patientomkostninger. Overordnet har patientomkostningerne en meget lille betydning for det samlede resultat.

Amgros accepterer de valgte estimater.

Tværasektorielle omkostninger

Ansøger antager at 35 % af patienterne, uafhængigt af behandlingsregime, benytter sig af patienttransport, baseret på estimater fra behandlende onkolog. Patienttransport værdiansættes til 100 kr. pr. besøg.

Amgros vurderer at inklusionen af patienttransport ikke har nogen indvirkning på resultatet af analysen, men at ansøgers tilgang er acceptabel

2.2 Følsomhedsanalyser

Ansøger har ikke inkluderet følsomhedsanalyser i tillæg til hovedanalysen.

Amgros vurdering af udarbejdede følsomhedsanalyser

Som udgangspunkt bør ansøger altid udarbejde følsomhedsanalyser for de estimer, der er forbundet med størst usikkerhed og som potentielt har betydning for analysens resultat. I denne analyse drives meromkostningerne dog næsten udelukkende af lægemiddelpriserne og behandlingens længde. Usikkerheden omkring lægemiddelprisen er lille, men usikkerheden omkring behandlingens længde er betydelig.

Amgros udarbejder egne følsomhedsanalyser omkring behandlingens længde.

3 RESULTATER

3.1 Ansøgers hovedanalyse

Som beskrevet i modelbeskrivelsen anvender ansøgers model centrale inputs som resulterer i en underestimering af omkostningerne forbundet med behandling af både Tecentriq og komparatorer. På grund af den begrænsede fleksibilitet i modelstrukturen har det ikke været muligt for Amgros at korrigere den på en meningsfuld måde, derfor har Amgros udarbejdet en model som kan inkorporere ændringer i centrale inputs, så som behandlingslængde. De fremadrettede resultater er baseret på Amgros' justerede model.

Amgros vurderer at ansøgers analyse ikke giver et repræsentativt resultat for meromkostningerne ved behandling med Tecentriq sammenlignet med komparatorer, hvorfor disse ikke præsenteres.

3.2 Amgros' hovedanalyse

3.2.1 Antagelser i Amgros hovedanalyse

Antagelser bibeholdt fra ansøgers analyse:

- Tidshorizonten er 12 måneder i analysen.
- Det antages at ved ophør af behandling træder patienten ud af modellen.
- Ressourcetræk forbundet med bivirkninger er ikke inkluderet.
- Skanninger og lægesamtaler antages at blive foretaget samme dag som infusion.
- Frekvens af skanninger antages at være ved opstart og efter 8 eller 9 uger.

Amgros ændringer ift. ansøgers analyse:

- Behandlingslængden ændres til gennemsnitlig behandlingslængde baseret på data fra respektive EMA EPAR.
- Anvendte 2018 DRG takster ændres til fremskrevne 2017 DAGS ambulante takster.

Amgros' analyse ændrer på behandlingslængden fra ansøgers median estimerer til gennemsnitlig behandlingslængde, baseret på data fra de respektive EMA EPAR.

Behandlingslængden anvendt i hhv. ansøgers og Amgros' analyser for P1-3 er illustreret i tabel 5-7.

Tabel 5: Behandlingslængde for P1, måneder

P1:	Tecentriq	Opdivo	Kilde
Amgros analyse	6,32	5,82	Tecentriq EPAR(2) Opdivo EPAR(11)
Ansøgers analyse	2,77	3,69	OAK(4) CheckMate-017(5)

Tabel 6: Behandlingslængde for P2, måneder

P2:	Tecentriq	Docetaxel	Kilde
Amgros analyse	6,32	3,81	Tecentriq EPAR(2) Opdivo EPAR(11)
Ansøgers analyse	2,77	2,10	OAK(4) Keynote-010(6)

Tabel 7: Behandlingslængde for P3, måneder

P3:	Tecentriq	Keytruda	Kilde
Amgros analyse	6,32	5,48	Tecentriq EPAR(2) Keytruda EPAR(12)

Ansøgers analyse	2,77	3,50	OAK(4) Keynote-010(6)
------------------	------	------	--------------------------

Amgros' analyse resulterer i gennemsnitlige meromkostninger per patient for P1 på ca. 33.700 kr. for Tecentriq sammenlignet med Opdivo, ca. 322.000 kr. per patient for P2 for Tecentriq behandling sammenlignet med docetaxel behandling og ca. 42.900 kr. per patient for P3 for Tecentriq behandling sammenlignet med Keytruda behandling.

Meromkostninger drives næsten udelukkende af prisen på Tecentriq og behandlingens længden.

Resultaterne fra Amgros' hovedanalyse præsenteres herunder. Lægemiddelpriserne som er anvendt i analyserne er AIP, anvendes SAIP ændres resultaterne.

Tabel 8: Resultat af Amgros analyse for P1, gns. omkostninger per patient, kr., AIP

P1:	Tecentriq	Opdivo	Inkrementel omkostning
Lægemiddelomkostninger	314.586	268.446	46.140
Hospitalsomkostninger	28.423	35.331	-6.908
Tværasektorielle omkostninger	319	441	-121
Patientomkostninger	10.157	15.584	-5.427
Totale omkostninger	353.486	319.802	33.684

Tabel 9: Resultat af Amgros analyse for P2, gns. omkostninger per patient, kr., AIP

P2:	Tecentriq	Docetaxel	Inkrementel omkostning
Lægemiddelomkostninger	314.586	2.224	312.362
Hospitalsomkostninger	28.423	20.115	8.309
Tværasektorielle omkostninger	319	227	92
Patientomkostninger	10.157	8.310	1.847
Totale omkostninger	353.486	30.876	322.610

Tabel 10: Resultat af Amgros analyse for P3, gns. omkostninger per patient, kr., AIP

P3	Tecentriq	Keytruda	Inkrementel omkostning
Lægemiddelomkostninger	314.586	276.148	38.438
Hospitalsomkostninger	28.423	25.438	2.986
Tværasektorielle omkostninger	319	276	43
Patientomkostninger	10.157	8.710	1.447
Totale omkostninger	353.486	310.572	42.914

3.2.2 Amgros' følsomhedsanalyser

Eftersom meromkostninger næsten udelukkende drives af lægemiddelomkostningerne for Tecentriq, vurderer Amgros, at det kun er relevant at belyse betydningen af ændring i den gennemsnitlige behandlingstid med Te-

centriq. Den gennemsnitlige behandlingstid anvendt i Amgros hovedanalyse er 6,32 måneder. Hvis den gennemsnitlige behandlingstid i dansk klinisk praksis afviger fra dette estimat, så vil det få betydning for meromkostningerne. For at belyse denne usikkerhed varieres behandlingstiden med $\pm 20\%$

Resultaterne fra Amgros' følsomhedsanalyser præsenteres i det følgende.

Tabel 11: $\pm 20\%$ Tecentriq behandlingstid for P1, gns. meromkostninger per patient, kr., AIP

	-20%	Grundanalyse	+20%
Totale omkostninger	-36.404	33.684	103.772

Tabel 12: $\pm 20\%$ Tecentriq behandlingstid for P2, gns. meromkostninger per patient, kr., AIP

	-20%	Grundanalyse	+20%
Totale omkostninger	252.522	322.610	392.698

Tabel 13: $\pm 20\%$ Tecentriq behandlingstid for P3, gns. meromkostninger per patient, kr., AIP

	-20%	Grundanalyse	+20%
Totale omkostninger	-27.174	42.914	133.002

4 BUDGETKONSEKVENSER

Budgetkonsekvenserne per år er baseret på antagelsen om, at lægemidlet vil blive anbefalet som standardbehandling. Man ser derfor på to scenarier:

- A. Lægemidlet bliver anbefalet som standardbehandling af Medicinrådet til indikationen, som denne analyse omhandler
- B. Lægemidlet bliver ikke anbefalet som standardbehandling

Budgetkonsekvenserne bliver differencen mellem budgetkonsekvenserne i de to scenarier.

4.1 Ansøgers estimer

4.1.1 Patientpopulation og markedsandel

Ansøgers model estimerer antallet af patienter, som kvalificerer til behandling med Tecentriq over 12 måneder for P-3 baseret på Danske Onkologisk Lungecancer Gruppens årsrapport 2016. Ansøger estimerer at 75 patienter potentielt kandiderer til Tecentriq behandling for P1, 180 patienter for P2 og 225 patienter for P3.

Modellen antager at alle patienter starter behandling dag 1 og træder ud af modellen ved behandlingsophør. Da behandlingens længde ikke varer længere end 12 måneder antages patienterne ikke at gå videre til år 2.

Ansøger antager, at hhv. 50 %, 75 % og 70 % af P1, P2 og P3 behandles med Tecentriq, hvis Tecentriq anbefales som standardbehandling. Derudover antager ansøger, at 0 % af populationerne vil blive behandlet med Tecentriq, hvis Tecentriq ikke anbefales som standardbehandling, mens alle (100 %) vil modtage behandling med komparator hhv. Opdivo, docetaxel eller Keytruda.

Det estimerede antal patienter per år i de samlede populationerne illustreres i tabel 14-16.

Tabel 14: ansøgers estimat af antal patienter per år for P1, År 1

Anbefales som standardbehandling		Anbefales IKKE som standardbehandling	
Tecentriq	37,5	Tecentriq	0
Opdivo	37,5	Opdivo	75
Total	75	Total	75

Tabel 15: ansøgers estimat af antal patienter per år for P2, År 1

Anbefales som standardbehandling		Anbefales IKKE som standardbehandling	
Tecentriq	135	Tecentriq	0
Docetaxel	45	Docetaxel	180
Total	180	Total	180

Tabel 16: ansøgers estimat af antal patienter per år for P3, År 1

Anbefales som standardbehandling		Anbefales IKKE som standardbehandling	
Tecentriq	157,5	Tecentriq	0
Keytruda	67,5	Keytruda	225
Total	225	Total	225

4.1.2 Følsomhedsanalyser

Ansøger har udarbejdet følsomhedsanalyser, der illustrerer de økonomiske konsekvenser ved at ændre antagelsen om antallet af patienter per år. Ansøger har udarbejdet analyser med hhv. et lavt antal patienter, og et højt antal patienter ved at varierer antallet af patienter med $\pm 20\%$.

Alle andre antagelser fra hovedanalysen fastholdes.

Amgros' vurdering af estimeret patientantal og valgte følsomhedsanalyser

Amgros vurderer, at de estimerede patientantal er rimelige

Amgros vurderer ligeledes, at antagelsen om markedsoptag virker plausibel. Amgros accepterer derfor denne antagelse som grundlag for hovedanalysen.

Amgros vurderer, at ansøgers tilgang er acceptabel.

4.1.2 Ansøgers estimat af budgetkonsekvenser

Da ansøgers estimat af budgetkonsekvenser beror på den indsendte meromkostningsanalyse, som Amgros vurderer ikke er repræsentativ for de reelle meromkostninger forbundet med behandling med Tecentriq, præsenteres ansøgers resultater ikke. Amgros har udarbejdet en budgetkonsekvensanalyse baseret på Amgros' korrigeret meromkostningsanalyse og med ansøgers antagelser for budgetkonsekvensanalysen, som præsenteres i herunder.

4.2 Amgros' estimater

Amgros estimater anvender Amgros' estimater for meromkostningsanalysen og ansøgers antagelser for budgetkonsekvensanalysen.

4.2.2 Amgros' estimat af budgetkonsekvenser

Amgros' resultater af budgetkonsekvensanalysen præsenteres herunder.

Tabel 17: Amgros estimat af budgetkonsekvenser for P1 med og uden anbefaling, AIP, mio. kr., år 1

Anbefales som standardbehandling		Anbefales IKKE som standardbehandling	
Tecentriq	12,86	Tecentriq	-
Opdivo	11,39	Opdivo	22,78
Total	24,25	Total	22,78

Tabel 18: Amgros estimat af budgetkonsekvenser for P1 med og uden anbefaling, AIP, mio. kr., år 1

Budgetkonsekvenser	
	År 1
Anbefales	24,25
Anbefales ikke	22,78
Total	1,47

Sammenlignet med Opdivo estimeres budgetkonsekvenserne for at behandle med Tecentriq i P1 til at være ca. 1,47 millioner kr. per år i år 1.

Tabel 19: Amgros estimat af budgetkonsekvenser for P2 med og uden anbefaling, AIP, mio. kr., år 1

Anbefales som standardbehandling		Anbefales IKKE som standardbehandling	
Tecentriq	46,31	Tecentriq	-
Docetaxel	1,00	Docetaxel	4,02

Total	47,31	Total	4,02
--------------	--------------	--------------	-------------

Tabel 20: Amgros estimat af budgetkonsekvenser for P2 med og uden anbefaling, AIP, mio. kr., år 1

Budgetkonsekvenser	
	År 1
Anbefales	47,31
Anbefales ikke	4,02
Total	43,29

Sammenlignet med docetaxel estimeres budgetkonsekvenserne for at behandle med Tecentriq i P2 til at være ca. 43,29 millioner kr. per år i år 1.

Tabel 21: Amgros estimat af budgetkonsekvenser for P3 med og uden anbefaling, AIP, mio. kr., år 1

Anbefales som standardbehandling		Anbefales IKKE som standardbehandling	
Tecentriq	54,02	Tecentriq	-
Keytruda	20,36	Keytruda	67,86
Total	74,38	Total	67,86

Tabel 22: Amgros estimat af budgetkonsekvenser for P3 med og uden anbefaling, AIP, mio. kr., år 1

Budgetkonsekvenser	
	År 1
Anbefales	74,38
Anbefales ikke	67,86
Total	6,52

Sammenlignet med Keytruda estimeres budgetkonsekvenserne for at behandle med Tecentriq i P3 til at være ca. 6,52 millioner kr. per år i år 1.

4.2.3 Amgros' følsomhedsanalyser

Amgros har udarbejdet en følsomhedsanalyse på baggrund af ansøgers estimater for usikkerheden i patientantallet. Resultaterne præsenteres herunder.

Tabel 23: Amgros følsomhedsanalyser for budgetkonsekvenserne for P1, pr. år, mio. kr.

Følsomhedsanalyser		Budgetkonsekvens pr. år, mio. kr.
		År 1
Amgros' grundscenario Tecentriq vs. Opdivo		1,47
Nedre estimat for antal patienter	60 nye patienter per år	1,18
Øvre estimat for antal patienter	90 nye patienter per år	1,77

Følsomhedsanalyserne illustrerer, at budgetkonsekvenserne potentielt vil blive enten reduceret eller øget med ca. 0,3 millioner kr. i forhold til grundscenariet, hvis de alternative scenarier anvendes i analysen for Tecentriq sammenlignet med Opdivo.

Tabel 24: Amgros følsomhedsanalyser for budgetkonsekvenserne for P2, pr. år, mio. kr.

Følsomhedsanalyser		Budgetkonsekvens pr. år, Mio. KR.
		År 1
Amgros' grundscenario Tecentriq vs. docetaxel		43,29
Nedre estimat for antal patienter	144 nye patienter per år	34,63
Øvre estimat for antal patienter	216 nye patienter per år	51,95

Følsomhedsanalyserne illustrerer, at budgetkonsekvenserne potentielt vil blive enten reduceret eller øget med ca. 8,66 millioner kr. i forhold til grundscenariet, hvis de alternative scenarier anvendes i analysen for Tecentriq sammenlignet med docetaxel.

Tabel 25: Amgros følsomhedsanalyser for budgetkonsekvenserne for P3, pr. år, mio. kr.

Følsomhedsanalyser		Budgetkonsekvens pr. år, Mio. KR.
		År 1
Amgros' grundscenario Tecentriq vs. Keytruda		6,52
Nedre estimat for antal patienter	180 nye patienter per år	5,22
Øvre estimat for antal patienter	270 nye patienter per år	7,83

Følsomhedsanalyserne illustrerer, at budgetkonsekvenserne potentielt vil blive enten reduceret eller øget med ca. 1,3 millioner kr. i forhold til grundscenariet, hvis de alternative scenarier anvendes i analysen for Tecentriq sammenlignet med Keytruda.

5 DISKUSSION

Behandling med Tecentriq er forbundet med meromkostninger sammenlignet med behandling med Opdivo og Keytruda, baseret på AIP-priser. Sammenlignet med docetaxel er behandling med Tecentriq forbundet med betydelige meromkostninger. Meromkostningerne er næsten udelukkende drevet af behandlingslængden og lægemiddelomkostningerne for Tecentriq. Hospitalsomkostninger, tværsektorielle omkostninger og patientomkostninger har alle overordnet lille betydning for resultatet.

Den anvendte model har visse begrænsninger og er generelt en forsimpning af virkeligheden.

REFERENCER

1. Medicinrådet. Protokol for vurdering af den kliniske merværdi af atezolizumab til behandling af ikke-småcellet lungekræft NSCLC. 2017;1–14. Available from: <http://medicinraadet.dk/media/6550/protokol-10-atezolizumab-nsclc.pdf>
2. European Medicines Agency. Public Assessment Report Tecentriq. Assess Rep Tecentriq [Internet]. 2017;44(July). Available from: http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Public_assessment_report/human/004143/WC500235780.pdf
3. European Medicines Agency. SUMMARY OF PRODUCT CHARACTERISTICS Atezolizumab [Internet]. 2017 [cited 2018 Jan 3]. p. 1–26. Available from: http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/004143/WC500235778.pdf
4. Rittmeyer A, Barlesi F, Waterkamp D, Park K, Ciardiello F, von Pawel J, et al. Atezolizumab versus docetaxel in patients with previously treated non-small-cell lung cancer (OAK): a phase 3, open-label, multicentre randomised controlled trial. *Lancet* (London, England) [Internet]. 2017 Jan 21;389(10066):255–65. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27979383>
5. Brahmer J, Reckamp KL, Baas P, Crinò L, Eberhardt WEE, Poddubskaya E, et al. Nivolumab versus Docetaxel in Advanced Squamous-Cell Non-Small-Cell Lung Cancer. *N Engl J Med* [Internet]. 2015;373(2):123–35. Available from: <http://www.nejm.org/doi/10.1056/NEJMoa1504627>
6. Herbst RS, Baas P, Kim DW, Felip E, Pérez-Gracia JL, Han JY, et al. Pembrolizumab versus docetaxel for previously treated, PD-L1-positive, advanced non-small-cell lung cancer (KEYNOTE-010): A randomised controlled trial. *Lancet*. 2016;387(10027):1540–50.
7. Medicinrådet. Protokol for vurdering af den kliniske merværdi af obinutuzumab til 1. linje behandling af follikulært lymfom. 2017.
8. Pillai RN, Behera M, Owonikoko TK, Kamphorst AO, Pakkala S, Belani CP, et al. Comparison of the toxicity profile of PD-1 versus PD-L1 inhibitors in non-small cell lung cancer: A systematic analysis of the literature. *Cancer*. 2018;124(2):271–7.
9. Peters S, Gettinger S, Johnson ML, Jänne PA, Garassino MC, Christoph D, et al. Phase II Trial of Atezolizumab As First-Line or Subsequent Therapy for Patients With Programmed Death-Ligand 1-Selected Advanced Non-Small-Cell Lung Cancer (BIRCH). *J Clin Oncol* [Internet]. 2017 Aug 20;35(24):2781–9. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28609226>
10. Fehrenbacher L, Spira A, Ballinger M, Kowanetz M, Vansteenkiste J, Mazieres J, et al. Atezolizumab versus docetaxel for patients with previously treated non-small-cell lung cancer (POPLAR): A multicentre, open-label, phase 2 randomised controlled trial. *Lancet*. 2016;387(10030):1837–46.
11. European Medicines Agency (EMA). Assessment Report Opdivo. 2011;44(October):5–9. Available from: http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Assessment_Report_-_Variation/human/003985/WC500205973.pdf
12. European Medicines Agency (EMA). Extension of indication variation assessment report Keytruda. 2015;4(December):73.

