
DURVALUMAB (IMFINZI)

IKKE-SMÅCELLET LUNGEKRÆFT I STADIE III

OPSUMMERING

Baggrund

Durvalumab (Imfinzi) er som monoterapi indiceret til behandling af voksne patienter med ikke-småcellet lungekræft (NSCLC) som udtrykker PD-L1 \geq 1%. Omkring 340 nye patienter per år kandiderer årligt til behandling af den ansøgte indikation i Danmark. Amgros' vurdering tager udgangspunkt i dokumentation indsendt af AstraZeneca.

Analyse

I analysen estimeres de inkrementelle omkostninger forbundet med behandling med durvalumab (Imfinzi) sammenlignet med placebo som adjuverende behandling efter platinbaseret kemoradioterapi til patienter med PD-L1 ekspression $>$ 25% (P1) og PD-L1 ekspression \geq 1% til \leq 25% (P2) der ikke er progredieret efter endt behandling.

Inkrementelle omkostninger og budgetkonsekvenser

Amgros har vurderet de gennemsnitlige meromkostninger per patient ved brug af durvalumab (Imfinzi) sammenlignet med placebo. De inkrementelle omkostninger er angivet i SAIP.

I scenariet Amgros mener er mest sandsynligt, er de gennemsnitlige meromkostninger for durvalumab (Imfinzi) sammenlignet med placebo til den nævnte indikation ca. [REDACTED] for patientpopulation med PD-L1 ekspression $>$ 25% (P1) og ca. [REDACTED] for patientpopulationen med PD-L1 ekspression \geq 1% og \leq 25% (P2).

Hvis analysen udføres med AIP bliver de inkrementelle omkostninger til sammenligning ca. 116.000 DKK for patientpopulation med PD-L1 ekspression $>$ 25% (P1) og ca. 300.000 DKK for patientpopulationen med PD-L1 ekspression \geq 1% og \leq 25% (P2).

Amgros vurderer, at budgetkonsekvenserne for regionerne i år 5 (ved steady state) ved anbefaling af durvalumab (Imfinzi) som standardbehandling vil være ca. [REDACTED] DKK i år 5 for P1 og ca. [REDACTED] DKK i år 5 for P2. Hvis analysen udføres med AIP, er budgetkonsekvenser ca. 38 mio. DKK i år 5 for P1 og ca. 84 mio. DKK i år 5 for P2.

Konklusion

Behandling med durvalumab (Imfinzi) er forbundet med betydelige meromkostninger sammenlignet med behandling med placebo. De inkrementelle omkostninger er udelukkende drevet af lægemiddelomkostningerne for durvalumab (Imfinzi) og efterfølgende behandling.

Der er stor usikkerhed forbundet med de estimerede meromkostninger. Amgros har derfor belyst usikkerhederne med sandsynlige scenarier vurderet i samarbejde med klinikere.

Liste over forkortelser

AIP	Apotekernes indkøbspris
DKK	Danske kroner
DOLG	Dansk Onkologisk Lunge Gruppe
DRG	Diagnose Relaterede Grupper
HR	Hazard ratio
IASLC	The international Association for the Study of Lung Cancer
NSCLC	Ikke-småcellet lungekræft
OS	Samlet Overlevelse
PD-L1	Programmed death Ligand-1
PFS	Progressionsfri overlevelse
SAIP	Sygehusapotekernes indkøbspriser
SPC	Produktresumé
TNM	Tumor, Node, Metastasis
TTD	Tid til behandlingsstop (samlet behandlingstid)

INDHOLD

Opsummering	2
Liste over forkortelser	3

1 Baggrund	6
1.1 Problemstilling	6
1.2 Patientpopulation	6
1.3 Nuværende behandling	7
1.4 Behandling med durvalumab (Imfinzi)	7
1.4.1 Komparator	7
1.5 Medicinrådets kliniske spørgsmål	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 Efterfølgende behandlinger	10
2.1.4 Omkostninger	13
2.2 Følsomhedsanalyser	17

3 Resultater	19
3.1 Ansøgers hovedanalyse	19
3.2 Amgros' hovedanalyse	20
3.3 Amgros' følsomhedsanalyser	21

4 Budgetkonsekvenser	24
4.1 Ansøgers estimater	24
4.1.1 Patientpopulation og markedsandel	24
4.1.2 Estimat af budgetkonsekvenser	24
4.1.3 Ansøgers følsomhedsanalyse af budgetkonsekvenserne	25
4.2 Amgros' estimater af budgetkonsekvenser	26
4.2.1 Amgros' følsomhedsanalyse af budgetkonsekvenserne	27

5 Diskussion	28
---------------------	-----------

6 referencer	29
---------------------	-----------

LOG

Ansøgning	
Lægemiddelfirma:	AstraZeneca
Handelsnavn:	Imfinzi
Generisk navn:	Durvalumab
Indikation:	Adjuverende behandling efter platinbaseret kemoradioterapi til patienter med NSCLC der udtrykker PD-L1 \geq 1%, såfremt der ikke er konstateret progression efter endt behandling.
ATC-kode:	L01XC28

Proces	
Ansøgning modtaget hos Amgros:	05-04-2019
Endelig rapport færdig:	29-05-2019
Sagsbehandlingstid fra endelig ansøgning:	54 dage
Arbejdsgruppe:	Louise Greve Dal Line Brøns Jensen Lianna Geertsen Louise Greve Dal Mark Friborg Pernille Winther Johansen

Priser
Denne rapport bygger på analyser udført på baggrund sygehusapotekernes indkøbspriser (SAIP). Enkelte steder er analysens resultat yderligere angivet på baggrund af listepriser (AIP).

1 BAGGRUND

Durvalumab (Imfinzi) er indiceret som adjuverende behandling efter platinbaseret kemoradioterapi til patienter med NSCLC der udtrykker PD-L1 \geq 1%, såfremt der ikke er konstateret progression efter endt behandling. Astra-Zeneca (herefter omtalt som ansøger) er markedsføringstilladelsesindehaver af durvalumab (Imfinzi) og har den 25.02.2019 indsendt en ansøgning til Medicinrådet om anbefaling af durvalumab (Imfinzi) som standardbehandling på danske hospitaler af den nævnte indikation. 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. Den økonomiske analyse blev godkendt 05.04.2019. Denne rapport er Amgros' vurdering af de fremsendte økonomiske analyser (herefter omtalt som analysen).

1.1 Problemstilling

Formålet med analysen er at estimere de gennemsnitlige inkrementelle omkostninger per patient og de samlede budgetkonsekvenser for regionerne ved anbefaling af durvalumab (Imfinzi) som standardbehandling på danske hospitaler af den nævnte indikation. I analyserne sammenlignes behandling med durvalumab (Imfinzi) med behandling med placebo.

1.2 Patientpopulation

Omtrent 4.600 danskere diagnosticeres årligt med lungekræft, og dermed er lungekræft en af de hyppigst forekommende kræftsygdomme i Danmark. Af de diagnosticerede har ca. 85-90% NSCLC. I slutningen af 2015 levede knap 10.450 personer med lungekræft, mens cirka 3.700 personer årligt dør af lungekræft.(1)

Lungekræft inddeles i fire stadier(I-IV) afhængigt af udbredelsesgrad jævnfør Tumor, Node, Metastasis (TNM)-klassifikation for lungekræft. Stadie III betyder, at tumor enten har en vis størrelse, indvækst i nærliggende struktur eller spredning til regionale lymfeknuder. Stadie III er opdelt i IIIA og IIIB afhængig af sygdommens omfang, hvor IIIB er mest fremskreden. Metastatisk lungekræft betegnes som stadie IV, der som udgangspunkt betragtes som uhelbredelig. 1. januar 2018 indførte IASCL TNM version 8, nedenstående epidemiologiske data er relateret til version 7.(1)

I år 2016 var der registreret 475 danskere med lungekræft i stadie IIIA og 376 i stadie IIIB. I år 2015 var 1 års overlevelsesraten for patienter med lungekræft stadie IIIA 63,9% og for stadie IIIB 48,3%. I 2011 var den observerede 5-års overlevelse 14,9% ved stadie IIIA og 7,5% ved stadie IIIB.(1)

Patienter der vurderes potentielt kurable, skal udredes grundigt for at udelukke metastatisk sygdom. Hvis der er fjermetastaser, betragtes lungekræft grundlæggende som uhelbredelig, og patienterne vil blive behandlet med sigte på at forlænge overlevelse med så høj livskvalitet som muligt. Stadietildeling for danske patienter, der vurderes at være kandidater til kurativ intenderet kemoradioterapi, indebærer som minimum bronkoskopi, EBUS (endoskopisk undersøgelse af bronkietræet), PET-CT scanning og MR-scanning af hjernen. Yderligere diagnostiske undersøgelser kan komme på tale.(1)

Forventet antal patienter

Fagudvalget for lungekræft forventer, at omkring 340 patienter om året vil være kandidater til behandling af med durvalumab (Imfinzi). Dette tal tager udgangspunkt i, at ca. 850 patienter diagnosticeres med NSCLC i stadie III om året. Heraf vil ca. 80% (680 patienter) være kandidater til kurativt intenderet terapi, og ca. 75% (510 patienter) af disse vil ikke progrediere under denne behandling. Fagudvalget skønner, omkring 2/3 af disse patienter vil have PD-L1-ekspression \geq 1% og dermed være kandidater til behandling med durvalumab (Imfinzi), jævnfør EMA-indikationen. Fagudvalget gør opmærksom på, at dette estimat er baseret delvist på skøn og forbundet med væsentlig usikkerhed.(2)

1.3 Nuværende behandling

Ifølge Dansk Onkologisk Lunge Gruppens (DOLG) referenceprogram bliver ikke-operable danske patienter i stadie IIIB, IIIA og IIIB behandlet med samtidig kemo-radioterapi eller radioterapi alene, hvis almentilstanden ikke tillader kemoterapi. Behandlingen har helbredende sigte.(1,3)

Der gives 1(-2) induktionsbehandlinger med platinbaseret kemoterapi. I Danmark giver man cisplatin eller carboplatin med oralt vinorelbin. Herefter gives kemo-radioterapi med stråleterapi med stråledoser 66 Gy/33 F og cisplatin eller carboplatin ved strålestart og igen 3 uger inde i strålebehandlingen. Patienterne får strålebehandling 5 gange om ugen i 6½ uger og modtager oral vinorelbin undervejs i strålebehandlingen. Hvis patienten ikke tåler kemoterapi, modtager patienten stråledoser på 66 Gy/30-33 F.(1)

Efter endt kurativt intenderet (kemo)radioterapi overgår patienterne til kontrolforløb, hvor der ikke gives kemoterapi, immunterapi eller andre adjuverende behandlinger.(1)

Den lave 5 års overlevelse afspejler, at mange patienter ikke bliver kureret eller at de får recidiv af deres sygdom. Får patienten progression eller recidiv vurderes det, om et nyt forløb med helbredende sigte er muligt (operation, strålebehandling, radiofrekvensablation (RFA) eller lignende). Patienter med PD-L1-ekspresion >50% kan jf. EMAs godkendte indikationer behandles med immunterapi i 1. linjebehandling, men patienter med lavere ekspresionsniveauer kan behandles med immunterapi i 2 linje.(1)

1.4 Behandling med durvalumab (Imfinzi)

Indikation

Durvalumab (Imfinzi) er indiceret til adjuverende behandling efter platinbaseret kemoradioterapi til patienter med PD-L1 \geq 1%, såfremt der ikke er konstateret progression efter endt behandling.(1)

Virkningsmekanisme

Durvalumab (Imfinzi) er et monoklonalt, humaniseret antistof rettet mod PD-L1-receptoren – også kaldet immunterapi. PD-L1 findes i varierende grad på overfladen af tumorceller. Det interagerer med Programmed Death-1 (PD-1), som findes på overfladen af immunsystemets T-celler. Interaktionen mellem de to molekyler medfører en hæmning af immunsystemets angreb på tumorceller. Denne interaktion og dermed hæmning af immunsystemet kan ophæves ved behandling med antistoffer mod PD-1 eller PD-L1. PD-L1 ekspresion på tumorcellerne benyttes til selektion af patienter, som er kandidater til denne form for immunterapi.(1)

Dosering

Durvalumab (Imfinzi) gives som intravenøs infusion af 10 mg/kg hver anden uge indtil sygdomsprogression eller uacceptabel toksicitet, i maksimalt 12 måneder.(1)

1.4.1 Komparator

Durvalumab (Imfinzi) er det første lægemiddel godkendt til denne indikation.

Medicinerådet har valgt at opdele populationen i to populationer, afhængig af om PD-L1-ekspresionen er over eller under 50 %. Det skyldes, at eventuel efterfølgende behandling for metastatisk sygdom er meget forskellig efter patientens PD-L1 ekspresion. Medicinerådet finder denne opdeling af afgørende betydning for vurderingen. Vurderingen omfatter ikke patienter med PD-L1 ekspresion < 1%, da EMA ikke har godkendt durvalumab (Imfinzi) til disse patienter. Medicinerådet har efterfølgende accepteret populationer på PD-L1 ekspresion over eller under 25%, som et surrogatmål for 50%.(1,2)

Medicinerådet har defineret placebo som komparator for nævnte populationer.(1)

Tabel 1: Definerede population og komparator

Population	Komparator
P1: Voksne patienter med NSCLC i stadie III med PD-L1 ekspresion $\geq 25\%$, som ikke har haft progression under kurativt intenderet platinbaseret kemoradioterapi.	Placebo
P2: Voksne patienter med NSCLC i stadie III med PD-L1 ekspresion $\geq 1\%$ og $< 25\%$, som ikke har haft progression under kurativt intenderet platinbaseret kemoradioterapi.	Placebo

1.5 Medicinrådets kliniske spørgsmål

Medicinrådet har vurderet den kliniske merværdi af durvalumab (Imfinzi) som monoterapi til patienter med NSCLC i stadie III med PD-L1 ekspresion $\geq 1\%$ og $< 25\%$ og PD-L1 ekspresion $> 25\%$, der har modtaget kurativt intenderet kemoradioterapi ud fra følgende spørgsmål.(1,2)

Klinisk spørgsmål 1:

- **P1:** Hvad er den kliniske merværdi af durvalumab (Imfinzi) sammenlignet med placebo til patienter med NSCLC i stadie III med PD-L1 ekspresion $> 25\%$, der har modtaget kurativt intenderet kemoradioterapi?

Klinisk spørgsmål 2:

- **P2:** Hvad er den kliniske merværdi af durvalumab (Imfinzi) sammenlignet med placebo til patienter med NSCLC i stadie III med PD-L1 ekspresion $\geq 1\%$ og $\leq 25\%$, der har modtaget kurativt intenderet kemoradioterapi?

2 VURDERING AF INDSENDT ØKONOMISK ANALYSE

I analysen af inkrementelle omkostninger per patient sammenlignes behandling med durvalumab (Imfinzi) med behandling med placebo i de to populationer. Analysen inkluderer omkostninger til lægemidler, monitorering, patienttid og transport.

Ansøger har indsendt en analyse der sammenligner durvalumab (Imfinzi) med placebo i en population med PD-L1 ekspression $\geq 1\%$ og subpopulationerne med PD-L1 $\geq 1\%$ og $< 25\%$ og PD-L1 ekspression $> 25\%$. Sammenligningen med durvalumab (Imfinzi) er lavet på baggrund af et studie.⁽⁴⁾ Studiet indeholder data på subpopulationerne med PD-L1 ekspression $\geq 1\%$ og $< 25\%$ og PD-L1 ekspression $> 25\%$.⁽⁴⁾ Der er i protokollen angivet, at der ønskes undersøgt populationer med PD-L1 ekspression $\geq 1\%$ og $< 50\%$ og PD-L1 ekspression $> 50\%$.⁽¹⁾

Amgros havde flere indvendinger mod den første model, som ansøger indsendte. Det er kun den senest indsendte model, der præsenteres.

2.1 Model, metode og forudsætninger

2.1.1 Modelbeskrivelse

Ansøgers analyse har til formål at estimere de inkrementelle omkostninger ved durvalumab (Imfinzi) sammenlignet med behandling med placebo i de to populationer, patienter med PD-L1 ekspression $\geq 1\%$ og $< 25\%$ og PD-L1 ekspression $> 25\%$. Ansøger anvender studiet PACIFIC (2018) med seneste opfølgingsdata fra 18. marts 2018.⁽⁴⁾

Modellen er baseret på den tid patienterne befinder sig i behandlingen, time to treatment discontinuation (TTD), estimeret ud fra TTD Kaplan-Meier (KM)-kurve. Da behandlingen gives i maksimum 12 måneder, kan behandlingens længde for en patient maksimalt være dette. Der er beregnet en gennemsnitlig behandlingens længde på 8,08 måneder for populationen med PD-L1 $\geq 1\%$ og $< 25\%$ og 8,19 måneder for populationen PD-L1 ekspression $> 25\%$. Ansøger har også angivet medianen for behandlingens længde i studiet, denne er dog baseret på populationen med PD-L1 ekspression $\geq 1\%$, som ansøger har anvendt i en følsomhedsanalyse.⁽⁴⁾

Ansøger har inkluderet efterfølgende behandlinger. Ansøger anvender KM-data for "tid til efterfølgende behandling" fra studiet for hhv. durvalumab-gruppen og placebo-gruppen. Ud fra studiet har ansøger estimeret behandlingstypeprocenter for de lægemidler der benyttes i efterfølgende behandlinger. Ansøger inkluderer efterfølgende behandling udover 1. linjebehandling af stadie IV.⁽⁴⁾

Ansøger har indsendt PFS-data og OS-data på begge populationerne, samt de statistiske fit. Ansøger anvender ikke forløbsdata til beregning af de inkrementelle omkostninger af den gennemsnitlige patient. Ansøgers analyse er kun baseret på gennemsnitlig behandlingens længde for behandling af durvalumab (Imfinzi) og andelen af patienter på efterfølgende behandlingslinjer frem til 5 år. OS-data er anvendt til budgetkonsekvens analysen.

Tabel 2 angiver gennemsnitlig behandlingens længde for durvalumab (Imfinzi) for de to populationer.

Tabel 2: Estimerede behandlingens længder for behandling med durvalumab(Imfinzi)

Ekspressionsniveau	Gennemsnitlig behandlingens længde
P1: PD-L1 ekspression $> 25\%$	8,19 måneder
P2: PD-L1 $\geq 1\%$ og $< 25\%$	8,08 måneder

Amgros' vurdering

Ansøger har indsendt en økonomisk analyse af de to populationerne; patienter med PD-L1 $> 25\%$ og PD-L1 ekspression $\geq 1\%$ og $< 25\%$. Medicinrådets protokol efterspørger patienter med PD-L1 ekspression $> 50\%$ og PD-

L1 ekspresion $\geq 1\%$ og $< 50\%$, som man anvender i dansk klinisk praksis. Ansøger har gjort opmærksom på at studiet ikke inkluderer data på subpopulationerne PD-L1 ekspresion $> 50\%$ og PD-L1 $\geq 1\%$ og $< 50\%$. Medicinrådet har i vurderingsrapporten accepteret over og under 25% som surrogatmål, da der i studiet ikke er undersøgt specifikt for PD-L1 ekspresion over og under 50%. Studiet er lavet til at undersøge populationer med blandet PD-L1 ekspresion. Populationerne for de to subpopulationer er derfor på et mindre antal, der gør analysen meget usikker. Da der ikke er statistisk signifikant forskel mellem Hazard Ratio (HR) for de den generelle population i studiet og de to subpopulationer, er den gennemsnitlige behandlingslængde beregnet ud fra en faktor-forskel fra HR af den generelle population og relateret til den gennemsnitlige behandlingslængde for begge subpopulationerne.(4)

Amgros accepterer ansøgers overordnede modeltilgang og populationerne; patienter med PD-L1 ekspresion $> 25\%$ og PD-L1 $\geq 1\%$ og $< 25\%$, som surrogatmål for patienter med PD-L1 ekspresion $> 50\%$ og PD-L1 ekspresion $\geq 1\%$ og $< 50\%$, da der ikke forefindes data på andet og da Medicinrådet i vurderingsrapporten også benytter disse tærskelværdier.

Amgros accepterer ansøgers metode for den gennemsnitlige behandlingslængde beregnet ud fra ekstrapolering af patientdata.

Amgros accepterer ansøgers model tilgang.

2.1.2 Analyseperspektiv

Ansøger har indsendt en omkostningsanalyse med et begrænset samfundsperspektiv. Analysen har en tidshorizont på 5 år. Dette er valgt, da ansøger argumenterer, at den gennemsnitlige behandlingslængde med durvalumab (Imfinzi) og komparatorer, samt efterfølgende behandlinger ligger inden for denne tidshorizont. Omkostninger der ligger efter det første år, er diskonteret med en rate på 4 % jf. Amgros' metodevejledning.

Amgros' vurdering

Amgros mener, at en tidshorizont på 5 år belyser de omkostninger der er forbundet med durvalumab (Imfinzi) til patienter i stadie III, samt efterfølgende behandling af stadie IV NSCLC til patienter med PD-L1 ekspresion på $\geq 1\%$ med den mindst usikre metode. Amgros mener dog, at der er behov for at se på usikkerhederne ved tidshorizonten, og har bedt ansøger om en analyse, der afspejler konsekvenserne af en længere tidshorizont.

Amgros accepterer ansøgers analyse med en tidshorizont på 5 år, da der er færrest usikkerheder forbundet herved, men har bedt ansøger om at belyse usikkerheden ved denne. Ansøger har efterfølgende indsendt følsomhedsanalyser med tidshorizont på 10 og 20 år.

Analysens begrænsede samfundsperspektiv og diskonteringsrate er i tråd med Amgros' retningslinjer og accepteres.

2.1.3 Efterfølgende behandlinger

Ansøger har beregnet efterfølgende behandlinger for de to populationer og placebo. Antagelserne er gjort ud fra deres KM-data på "tid til efterfølgende behandling". Ansøger beregner den årlige proportion der får efterfølgende behandling, derefter andelen for hvilken type efterfølgende behandling patienterne får. Fordelingen af typen af efterfølgende behandling er stærk afhængig af populationen, og er vurderet fra ansøgers side, ud fra studiet(4) og dels på baggrund af input fra en kliniker.

Ansøger har ud fra patientdata "Tid til efterfølgende behandling", anvendt tidshorizonten på 5 år, da få patienter vil få behandling efter 5 år. Den efterfølgende behandling som patienten modtager er summet op, og omkostningen for den efterfølgende behandling er placeret det år patienterne har modtaget den. Ansøger antager derfor at der ikke er forskel, eller meget lille forskel i omkostningerne efter 5 år, hvilket er forbundet med stor usikkerhed.

Ansøger har estimeret efterfølgende behandlingslængder ud fra den gennemsnitlige behandlingstid på efterfølgende behandling i år 1 til 5 for durvalumab (Imfinzi)-armen og placebo-armen, beregnet ud fra kurven "Tid til efterfølgende behandling", se tabel 3 for efterfølgende behandlingslængder.

Tabel 3: Estimerede behandlingstider for efterfølgende behandlingslinjer

Lægemiddel	Estimeret behandlingstid
Pembrolizumab	12,4 måneder
Nivolumab	11,3 måneder
Paclitaxel	3,3 måneder
Pemetrexed + carboplatin	3,3 måneder
Vinorelbine + carboplatin	3,3 måneder
Erlotinib	14 måneder
Crizotinib	10,9 måneder

Ansøger har estimeret procentandelen af patienter der har fået efterfølgende behandling (gældende alle linjer), fordelt over 5 år. Dette betyder at alle patienter forventes at have modtaget efterfølgende behandling indenfor 5 år. Se tabel 4 for ansøgers estimat af fordelingen.

Tabel 4: Estimerede andel procent patienter, der modtager efterfølgende behandling, fordelt per år, %

År	Durvalumab	Placebo
År 1	6%	9%
År 2	16%	18%
År 3	23%	22%
År 4	26%	25%
År 5	29%	26%

Tabel 5 viser andelen af patienter og den type efterfølgende behandling patienterne modtager fordelt på hver population.

Tabel 5: Valg af efterfølgende behandlingslinjer for P1 og P2, %

Efterfølgende behandling	PD-L1 ekspresion > 25%(P1)		PD-L1 ekspresion ≥1 % og < 25%	
	Durvalumab	Placebo	Durvalumab	Placebo
Pembrolizumab	10%	60%	5%	10%
Nivolumab	5%	5%	5%	5%
Paclitaxel	5%	5%	5%	5%
Pemetrexed + carboplatin	20%	5%	25%	30%
Vinorelbine + carboplatin	20%	5%	25%	10%
Placebo (watch and wait)	30%	10%	25%	30%
Erlotinib	8%	8%	8%	8%
Crizotinib	2%	2%	2%	2%

Amgros' vurdering

Ansøger inkluderer efterfølgende behandling, da dette afspejler dansk klinisk praksis. Ansøger har valgt at inkludere alle efterfølgende linjebehandlinger i deres analyse baseret på studie-data og ud fra vurdering af klinikere. Der er dog stor usikkerhed forbundet med estimerne for andelen samt hvilken efterfølgende behandling patienterne modtager. Amgros anvender i sin hovedanalyse kun 1. linjebehandling i estimeringen af efterfølgende behandling, for at mindske usikkerhederne. Nivolumab inkluderes derfor ikke i Amgros' analyse som efterfølgende behandling. Amgros har i sin hovedanalyse valgt at patienter ikke modtager immunterapi, såfremt de er behandlet med durvalumab (Imfinzi). For at belyse usikkerheden udarbejder Amgros scenarier hvor procenterne for de forskellige typer af efterfølgende behandling ændres i Amgros' følsomhedsanalyse.

Da lægemidlet endnu ikke er benyttet i dansk klinisk praksis, er der stor usikkerhed for hvor mange patienter der progredierer og derfor skal modtage efterfølgende behandling. Ansøger har ikke anvendt tid til progression for patienter i efterfølgende behandling, og estimerer at alle patienter har modtaget efterfølgende behandling efter 5 år. Ifølge vurderingsrapporten er der ca. 7,5%-14,9% af patienterne (afhænger af stadie IIIA eller B) i live inden for 5 år.(2) Amgros vurderer at dette tal kan være højere for durvalumab (imfinzi)-armen, da PFS og OS viser stor forskel mellem patienter der har modtaget durvalumab (imfinzi) og patienter der har modtaget placebo. Amgros udarbejder i sin hovedanalyse at 90% af patienterne i placebo-armen modtager efterfølgende behandling og at 70% af patienterne i durvalumab-armen modtager efterfølgende behandling.

Igennem de sidste måneder er flere behandlinger til lungekræft (NSCLC) blevet godkendt af Medicinrådet til mulig standard behandling.

Osimertinib er blevet anbefalet til patienter med EGFR-mutation i 1. linje, som vil erstatte lægemidlet erlotinib. Administration samt behandlingens længde ændres sammen med lægemidlet, så det afspejler dansk klinisk praksis.(5)

Pembrolizumab kombination med pemetrexed og platinbaseret kemoterapi er netop blevet anbefalet til patientpopulationen med ikke-planocellulær histologi med PD-L1 ekspresion $\geq 1\%$ til $< 50\%$, som vil erstatte pemetrexed i kombination med carboplatin i denne patientpopulation. Pembrolizumab anvendes som vægtjusteret dosis i dansk klinisk praksis (2 mg/kg).(6)

Den 30. maj 2018 blev alectinib (Alecensa) anbefalet som til 1. linjebehandling af ALK-positiv NSCLC i stedet for crizotinib. Derfor ændres crizotinib til alectinib (Alecensa), med justering for administration og dosis herefter.(7)

De nye anbefalede lægemidler anvendes i Amgros' model for at tydeliggøre ny dansk klinisk standard i den efterfølgende behandling.

Amgros har været i kontakt med klinikere, og på baggrund af samarbejde mellem klinikere, fagudvalg og tilgængelige data, udarbejder Amgros flere scenarier som følsomhedsanalyser der belyser usikkerheden ved efterfølgende behandlinger.

Amgros anvender scenarier der kun afspejler 1. linje efterfølgende behandling og ekskluderer 2. linjebehandling, da der er stor usikkerhed forbundet med efterfølgende behandlinger.

Ansøger har ligeledes valgt at belyse betydningen ved ekskludering af efterfølgende behandlingslinjer i en følsomhedsanalyse.

Amgros accepterer ansøgers valg om inkludering af efterfølgende behandlingslinjer, da dette er dansk klinisk praksis og vurderet i Medicinrådets vurdering af den kliniske merværdi. Desuden viser ansøger betydningen af ekskludering i en følsomhedsanalyse. Amgros mener dog at der er stor usikkerhed forbundet med ansøgers estimer, der kun beror sig på "tid til efterfølgende behandling" fra studiet PACIFIC.

Amgros udarbejder på baggrund af ansøgers estimat, klinikere og tilgængelige data, et scenarie der afspejler forskel i proportionen af patienter der behandles med efterfølgende behandling, samt valg af efterfølgende behandling, hvor der ikke anvendes immunterapi hos patienter tidligere behandlet med durvalumab (imfinzi). Amgros ændre efterfølgende behandling så det afspejler nuværende dansk klinisk praksis.

Amgros udarbejder flere scenarier i en følsomhedsanalyse, der belyser usikkerheden omkring betydningen af durvalumab (Imfinzi) og efterfølgende behandlingslinjer. Scenariet der afspejler klinisk praksis, afhænger af den individuelle patient.

2.1.4 Omkostninger

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

Lægemiddelomkostninger

Ansøger har inkluderet omkostninger til lægemidler. Anvendte doser er hentet i de respektive produkters SPC'er og priserne er baseret på SAIP, fra Amgros.(8)

Durvalumab (Imfinzi) er doseret ud fra vægt. Der er fra ansøgers side valgt en gennemsnitlig vægt på 71,1 kg, baseret på studiet PACIFIC (2018).(4) Den gennemsnitlige dosis for durvalumab (Imfinzi) er dermed 711 g.

I tabel 6 ses enhedsomkostningen for doseringerne af durvalumab (Imfinzi).

Tabel 6: Anvendte lægemiddelpriser, SAIP

Lægemiddel	Styrke	Frekvens	Mg/dosis	Pakningsstørrelse	Pris [DKK]	Kilde
Durvalumab	50 mg/ml	Dag 1 hver 14. dag	500	10	██████	Amgros
			120	2.4	██████	

Ansøger medtager ikke deling af hætteglas, men viser omkostninger forbundet med/uden hætteglas deling, se tabel 7.

Tabel 7: Omkostning per måned per patient, med og uden deling af hætteglas, DKK, SAIP

	Pakningsstørrelse (ml)	Deling af hætteglas		Ingen deling af hætteglas	
		DKK per admin	DKK per måned	DKK per admin	DKK per måned
Durvalumab	10	██████	██████	██████	██████
	2,4			██████	

Efterfølgende behandlinger

Ansøgers analyse inkluderer udover omkostninger til intervention og komparator også omkostninger til kemoterapi og efterfølgende behandlinger. Omkostninger per efterfølgende behandling ses i tabel 8.

Tabel 8: Lægemiddelomkostninger for efterfølgende behandling, DKK, SAIP

	Dose (mg)	Antal administrationer	Enhedspris (DKK)	Totale lægemiddelomkostninger per patient (DKK)
Pembrolizumab	200	18	██████	██████

Nivolumab	240	24	■	■
Paclitaxel	366	5	■	■
Carboplatin	500	5	■	■
Vinorelbine	50,32	14	■	■
Pemetrexed	915	5	■	■
Erlotinib	150	425	■	■
Crizotinib	250	331	■	■
BSC	-	-	■	■

Amgros' vurdering

Ansøger antager konservativt, at deling af hætteglas ikke finder sted i deres base case.

Ansøger har anvendt en flad dosis for efterfølgende behandling med pembrolizumab. Da der i dansk klinisk praksis anvendes vægtjusteret dosis for pembrolizumab (2 mg/kg, hver 3. uge ved gennemsnitsvægt på 75 kg) anvendes denne dosis i Amgros' hovedanalyse. Amgros har tidligere, jævnfør afsnit 2.1.3 under vurderingen, valgt at ville ændre efterfølgende behandlingslinjer, så det afspejler dansk klinisk praksis.(6)

Amgros vurderer, at ansøgers tilgang til lægemiddelomkostninger ellers er acceptabel.

Hospitalsomkostninger

Monitoreringsomkostninger

Ansøger har inkluderet omkostninger til monitorering af lægemidlerne hvor der er inkluderet omkostninger til lægebesøg, sygeplejersketid og scanninger.

Ansøger har baseret enhedsomkostninger for monitorering gennem ambulante 2017 DRG-takster. Se tabel 9 for valgte DRG-takster.

Tabel 9: Enhedsomkostninger for valgte DRG-takster til monitorering

	Enhedsomkostning [DKK]	Kode	Kilde
Læge/sygeplejerske tid	1.219	DG30L: Cancer	Ambulante DRG-takser 2017:
CT-scanning	2.033	PG14F: CT-scanning, kompliceret	Ambulante DRG-takser 2017
Blodprøve	22	ALAT: P-Alanintrans-aminase, BILI: P-bilirubiner	Rigshospitalets parakliniske priser 2017

Ansøger har selv estimeret monitoreringsfrekvenserne gennem antagelser fra ansøgers medicinske afdeling, samt kontakt med onkologi-sygeplejersker og klinikere angående behandlingsrutiner. Tabel 10 viser ressourcerne af gennemsnitlige antal besøg og diagnostiske procedurer per måned for durvalumab (Imfinzi), placebo og efterfølgende behandling. Monitorering for efterfølgende behandling er beregnet ud fra gennemsnitlige behandlingstider.

Tabel 10: Monitoreringsfrekvens- og omkostninger for Durvalumab (Imfinzi), placebo og efterfølgende behandling

	Durvalumab	Placebo	Efterfølgende behandling
Lægebesøg	0,67	0.33	0.67
Sygeplejerske	2.00	0.00	1.33
CT-scanning	0.33	0.33	0.33
Totale månedlige omkostninger per patient	3.296 DKK	1.073 DKK	3.109 DKK

Administrationsomkostninger

Ansøger har anvendt SPC'et for frekvenserne af administration af durvalumab (Imfinzi). Ansøger har antaget at en administration tager 60 minutter, og anvender enhedsomkostninger baseret på 2017 DRG-takster. Ansøger antager at alle behandlinger med intravenøse (IV) har samme administrationsomkostning. Se tabel 11 og 12.

Tabel 11: Enhedsomkostninger for valgte DRG-takster til administration

	Enhedsomkostning [DKK]	Kode	Kilde
Lægebesøg	672	BG50A	Ambulante DRG-takser 2017
Cancer add-on	1.219	DG30L	Ambulante DRG-takser 2017

Tabel 12: Ansøgers antagelser vedrørende administrationsomkostninger for alle IV lægemidler

	Administrationstid	Enhedspris	Administration/ måned	Administrationsomkostning/ måned
Alle IV behandlinger	60	1.891 DKK	2	3.782 DKK

Amgros' vurdering

Ansøger har anvendt DRG-takster fra 2017 uden at fremskrive disse til 2019-priser. Jævnfør Amgros' metodeguidelines skal enhedsomkostninger svare til nutidens værdier. Amgros fremskriver dermed ansøgers DRG-takster til 2019.

Ansøgers tilgang accepteres, men Amgros fremskriver DRG-taksterne fra 2017 til 2019-værdier.

Omkostninger til bivirkninger

Ansøger har i deres hovedanalyse inkluderet omkostninger til bivirkninger, men angiver at disse har meget lille betydning for resultatet.

Ansøger har inkluderet omkostninger for bivirkninger i den tid patienten er i behandling. Omkostninger er udregnet ved at gange raten af bivirkningsfrekvensen med enhedsomkostningen for behandlingen af bivirkningen. Ansøger anvender PACIFIC-studiet for bivirkningsfrekvenserne. Ansøger har inkluderet bivirkninger med grad 3 og over, som differentiere med mere end 2% mellem intervention og komparator. Ressourcerne for bivirkningerne er baseret på DRG/DAGS-takster fra 2017. Ansøger har i forbindelse med ressourceforbruget ved bivirkninger antaget, at de lægemidler, der benyttes i forbindelse med bivirkninger, ikke udgør nogen stor omkostning og har derfor valgt at ekskludere dem.

Se tabel 13 og 14 for bivirkningsfrekvenser og omkostninger.

Tabel 13: Bivirkningsfrekvens per måned ved behandling med durvalumab (Imfinzi) og placebo

	durvalumab [%]	Placebo [%]
Pneumoni	0.003	0.004
Anæmi	0.002	0.003
Hypertension	0.001	0.004
Pneumonitis	0.002	0.001
Endokrinopati	0.000	0.000
Hypokalcæmi	0.001	0.004
Hæmoptyse	0.000	0.001
Radiation pneumonitis	0.001	0.002

Tabel 14: Enhedsomkostning for bivirkning, DRG-takster fra 2017

	behandlingssted	Enhedsomkostning (DKK)	DRG-kode	Kilde
Pneumoni	Indlæggelse	46.984	DRG0415	DRG-takster 2017
		42.234	DRG0416	
Pneumonitis/Radiation pneumonitis	Indlæggelse	23.341	DRG0433	DRG-takster 2017
Anæmi/Hypokalæmi	Læge/sygeplejerslebesøg	1.219	Ambulant besøg	DRG-takster 2017
Anæmi	Blodtransfusion	3.300	Transfusion af blod	Rigshospitalets
	Blodprøve	22	ALAT	parakliniske priser 2017
Hypertension	Indlæggelse	12.251	DRG0567	DRG-takster 2017
Endokrinopati	Indlæggelse	11.868	DRG1018	DRG-takster 2017
Hypokalcæmi	Indlæggelse	9.245	DRG0414	DRG-takster 2017
Hæmoptyse	Indlæggelse	31.069	DRG0439	DRG-takster 2017

Amgros' vurdering

Ansøger har argumenteret og vist betydningen af bivirkninger. Amgros er enig med ansøger i, at betydningen af bivirkningerne er minimale for det samlede resultatet. Ansøger har yderligere anvendt DRG-takster for 2017. Amgros fremskriver omkostningsværdierne til bivirkninger til 2019-værdier i Amgros' hovedanalysen.

Amgros accepterer ansøgers tilgang, men fremskriver omkostningsværdierne til bivirkninger til 2019-værdier i Amgros' hovedanalyse.

Patientomkostninger

Ansøger har valgt at inkludere omkostninger til patienttid. Dette er gjort ud fra lægemiddelmonitorerings besøg på hospitalet og inkluderer administrationstiden på hospitalet, ventetid og transporttid. Ansøgers estimerede patienttid kan ses i tabel 15.

Tabel 15: Ansøgers estimat af effektiv patienttid.

	Patienttid per besøg [minutter]
Lægebesøg/sygeplejerskebesøg	20
CT-scanning	30
Patient transporttid	90

Tabel 16 viser omkostninger for patienttid og transport. Dette inkluderer den gennemsnitlige antal besøg til hospitalet per måned for både durvalumab (Imfinzi), placebo og efterfølgende behandling. Ansøger antager at læge- og sygeplejerskebesøg sker på samme besøg. CT-scanning antages at ske ved separate besøg. Ansøger anvender Amgros' enhedsomkostning for patienttid, som er 182,72 kr. per time, og patienttransportomkostninger på 100 kr. per besøg.

Tabel 16: Ansøgers estimerede patientomkostninger per måned.

	Durvalumab (Imfinzi)	Placebo	Efterfølgende behandling
Antal besøg per måned	2.00	0.33	1.33
Patienttid, besøg [timer]	0.33	0.33	0.33
Patienttid, transport [timer]	3.50	0.99	2.49
Total patienttid [timer]	4.33	1.27	3.10
Patienttid, omkostning [DKK]	791	231	566
Transportomkostning [DKK]	233	66	166
Patientomkostning per måned [DKK]	1.024	297	732

Amgros' vurdering

Amgros accepterer ansøgers tilgang.

2.2 Følsomhedsanalyser

Ansøger har udarbejdet en række følsomhedsanalyser, hvor effekten af variation i forskellige parametre undersøges. Følgende sensitivitetsanalyser er udført:

- Diskonteringsrate 3 % og 5 %
- Lægemiddelpris for durvalumab (Imfinzi) +/- 20 %
- Lægemiddelpris for efterfølgende behandling +/- 20 %
- Monitoreringsomkostninger +/- 20 %
- Administrationsomkostninger +/-20 %
- Patienttid og transportomkostninger +/- 20 %
- Omkostninger til bivirkninger +/- 20 %

Ansøger har desuden udarbejdet to scenarieanalyser hvor efterfølgende behandlinger er ekskluderet, og hvor behandlingslængden for durvalumab (Imfinzi) og placebo er baseret på studiets PACIFIC(2018) medianværdi, og ikke den gennemsnitlige behandlingslængde.(4)

Ansøger har efterfølgende indsendt følsomhedsanalyser på tidsperspektivet til hhv. 10 år og 20 år. Tidshorizonten har lille betydning for resultatet.

Amgros' vurdering

Da ansøger kun har foretaget følsomhedsanalyser samt scenarieanalyser på den samlede patientpopulation med PD-L1 ekspresion >1%, vælger Amgros ikke at præsentere analyserne. Amgros vælger dog at anvende scenarieanalysen om ekskludering af efterfølgende behandlinger som følsomhedsanalyse. Følsomhedsanalysen vil være baseret på Amgros' hovedanalyse. Det er omkostningerne for efterfølgende behandlinger, samt behandlingslængden der har stor betydning for resultatet.

Amgros anerkender at tidshorizonten har meget lille betydning for resultatet, og afspejler den usikkerhed der ligger i at få af patienterne fortsat vil recidivere eller overleve.

Amgros accepterer ansøgers valg af følsomhedsanalyser og scenarieanalyser.

Amgros anvender ansøgers følsomhedsanalyse om ekskludering af efterfølgende behandling på Amgros' egen følsomhedsanalyse.

3 RESULTATER

3.1 Ansøgers hovedanalyse

Resultaterne fra ansøgers hovedanalyse præsenteres i tabel 17 og 18.

Ansøger estimerer i analysen de inkrementelle omkostninger per patient for durvalumab (Imfinzi) sammenlignet med placebo for P1 til at være ca. [REDACTED]

De inkrementelle omkostninger per patient for durvalumab (Imfinzi) sammenlignet med placebo for P2 estimerer ansøger til at være ca. [REDACTED]

Tabel 17: Resultatet af ansøgers hovedanalyse for patienter med PD-L1 ekspression > 25% (P1) DKK.

	Durvalumab (Imfinzi)	Placebo	Inkrementelle omkostninger
Lægemiddelomkostninger	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
Hospitalsomkostninger	215.134	162.158	52.976
Patientomkostninger	43.062	37.847	5.215
Efterfølgende behandlinger	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
Totale omkostninger	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]

Tabel 18: Resultatet af ansøgers hovedanalyse for patienter med PD-L1 ekspression mellem $\geq 1\%$ og $< 25\%$ (P2), DKK.

	Durvalumab (Imfinzi)	Placebo	Inkrementelle omkostninger
Lægemiddelomkostninger	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
Hospitalsomkostninger	214.623	159.874	54.749
Patientomkostninger	43.032	37.363	5.669
Efterfølgende behandlinger	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
Totale omkostninger	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]

Amgros' vurdering

Jævnfør tidligere mener Amgros at ansøgers antagelser om at alle patienter modtager efterfølgende behandling at være urealistisk resultatet. Amgros udarbejder egen hovedanalyse hvor ikke alle patienter modtager efterfølgende behandling. Amgros belyser usikkerheden ved andelen af patienter der modtager efterfølgende behandlinger i en følsomhedsanalyse.

Ansøgers model inkluderer andelen en gennemsnitlig patient vil modtage både durvalumab (Imfinzi) og efterfølgende behandling over en periode på 5 år. Amgros mener derfor at hospital- og patientomkostninger kan være

meget overestimeret, og at en gennemsnitlig patient vil have færre hospital- og patientomkostninger end angivet, da færre patienter vil modtage efterfølgende behandling eller være i live. Amgros vurderer dog at den inkrementelle omkostning er svarende.

3.2 Amgros' hovedanalyse

Baseret på Amgros' vurdering af den tilsendte model, har Amgros udarbejdet sin egen hovedanalyse. Forudsætningerne er som i ansøgers analyse bortset fra følgende:

- Amgros antager at 90% i placebo-armen modtager efterfølgende behandling og at 70% i durvalumab-armen modtager efterfølgende behandling
- Amgros antager at man ikke behandles med immunterapi efter behandling med durvalumab (Imfinzi)
- DRG-takster fremskrives til 2019-værdier
- Amgros anvender lægemidler til efterfølgende behandlinger som afspejler dansk klinisk praksis

Resultaterne fra Amgros' hovedanalyse præsenteres i tabel 20 og 21.

Amgros' hovedanalyse resulterer i gennemsnitlige meromkostninger per patient for durvalumab (Imfinzi) sammenlignet med placebo for patientpopulation PD-L1 > 25% (P1) på ca. [REDACTED] DKK.

Amgros' hovedanalyse resulterer i gennemsnitlige meromkostninger per patient for durvalumab (Imfinzi) sammenlignet med placebo for patientpopulation PD-L1 $\geq 1\%$ og $\leq 25\%$ (P2) på ca. [REDACTED] DKK.

Laves analyserne på AIP-niveau er meromkostninger for behandling af durvalumab (Imfinzi) ca. 116.000 DKK. for P1 og ca. 300.000 DKK for P2 sammenlignet med placebo.

Amgros' hovedanalyse ændrer efterfølgende behandlinger så de afspejler dansk klinisk praksis, se tabel 19.

Tabel 19: Lægemiddelomkostninger for efterfølgende behandling, DKK, SAIP

	Dose (mg)	Antal administrationer	Enhedspris (DKK)	Totale lægemiddelomkostninger per patient (DKK)
Pembrolizumab	2mg/kg (75 kg)	18	[REDACTED]	[REDACTED]
Paclitaxel	366	5	[REDACTED]	[REDACTED]
Carboplatin	500	5	[REDACTED]	[REDACTED]
Vinorelbine	50,32	14	[REDACTED]	[REDACTED]
Pemetrexed	915	5	[REDACTED]	[REDACTED]
Osimertinib	80	644	[REDACTED]	[REDACTED]
Alecensa	600	555	[REDACTED]	[REDACTED]

Tabel 20: Resultatet af Amgros' hovedanalyse for patienter med PD-L1 ekspression > 25% (P1), SAIP

	Durvalumab (Imfinzi)	Placebo	Inkrementelle omkostninger
Lægemiddelomkostninger	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]

Hospitalsomkostninger	232.653	175.377	57.276
Patientomkostninger	43.062	37.847	5.215
Efterfølgende behandlinger	■	■	■
Totale omkostninger	■	■	■

Tabel 21: Resultatet af Amgros' hovedanalyse for patienter med PD-L1 ekspresion mellem $\geq 1\%$ og $\leq 25\%$ (P2), SAIP

	Durvalumab (Imfinzi)	Placebo	Inkrementelle omkostninger
Lægemiddelomkostninger	■	■	■
Hospitalsomkostninger	232.653	172.908	59.193
Patientomkostninger	43.032	37.363	5.669
Efterfølgende behandlinger	■	■	■
Totale omkostninger	■	■	■

3.3 Amgros' følsomhedsanalyser

Amgros har udarbejdet flere følsomhedsanalyser der afspejler den store usikkerhed forbundet med efterfølgende behandlinger:

- Amgros udarbejder ansøgers scenarie, der ekskluderer efterfølgende behandlinger, baseret på Amgros' hovedanalyse
- Amgros udarbejder flere scenarier der afspejler usikkerheden for behandling med durvalumab (Imfinzi) og efterfølgende behandlinger. Scenarierne ændrer på andel af patienter der modtager efterfølgende behandling og opdelingen af efterfølgende behandlinger

Scenarie 1: Efterfølgende behandlinger ekskluderes

Tabel 22: Resultatet af Amgros' følsomhedsanalyse for patienter med PD-L1 ekspresion $> 25\%$ (P1), DKK

	Durvalumab (Imfinzi)	Placebo	Inkrementelle omkostninger
Lægemiddelomkostninger	■	■	■
Hospitalsomkostninger	232.653	175.377	57.276
Patientomkostninger	43.062	37.847	5.215
Totale omkostninger	■	■	■

Tabel 23: Resultatet af Amgros' følsomhedsanalyse for patienter med PD-L1 ekspresion mellem $\geq 1\%$ og $\leq 25\%$ (P2), DKK

	Durvalumab (Imfinzi)	Placebo	Inkrementelle omkostninger
--	-------------------------	---------	----------------------------

Lægemiddelomkostninger	████	████	████
Hospitalsomkostninger	232.101	172.908	59.193
Patientomkostninger	43.032	37.363	5.669
Totale omkostninger	████	████	████

Tabel 24: Resultat af Amgros følsomhedsanalyse for patienter med PD-L1 ekspresion > 25% (P1), DKK, SAIP

	Durvalumab (Imfinzi)	Placebo	Inkrementelle omkostninger
Scenarie 2: Alle recidiverer, 1. linjebehandling ændres ikke.	████	████	████
Scenarie 3: Alle recidiverer, 1. linjebehandling ændres således der ikke modtages immunterapi efter durvalumab.	████	████	████
Scenarie 4a: 1. linjebehandling ændres ikke. Ikke alle recidiverer, 10% færre recidiverer i durvalumab-armen.	████	████	████
Scenarie 4b: 1. linjebehandling ændres ikke. Ikke alle recidiverer, 20% færre recidiverer i durvalumab-armen	████	████	████
Scenarie 5: 1.linjebehandling ændres, så der ikke modtages immunterapi efter durvalumab. Ikke alle recidiverer, 10% færre recidiverer i durvalumab-armen	████	████	████

Tabel 25: Resultat af Amgros følsomhedsanalyse for patienter med PD-L1 ekspresion mellem $\geq 1\%$ og $\leq 25\%$ (P2), DKK, SAIP

	Durvalumab (Imfinzi)	Placebo	Inkrementelle omkostninger
<p>Scenarie 2:</p> <p>Alle recidiverer, 1. linjebehandling ændres ikke.</p>	████	████	████
<p>Scenarie 3:</p> <p>Alle recidiverer, 1. linjebehandling ændres således der ikke modtages immunterapi efter durvalumab.</p>	████	████	████
<p>Scenarie 4a:</p> <p>1. linjebehandling ændres ikke.</p> <p>Ikke alle recidiverer, 10% færre recidiverer i durvalumab-armen.</p>	████	████	████
<p>Scenarie 4b:</p> <p>1. linjebehandling ændres ikke.</p> <p>Ikke alle recidiverer, 20% færre recidiverer i durvalumab-armen.</p>	████	████	████
<p>Scenarie 5:</p> <p>1. linjebehandling ændres, så der ikke modtages immunterapi efter durvalumab.</p> <p>Ikke alle recidiverer, 10% færre recidiverer i durvalumab-armen.</p>	████	████	████

4 BUDGETKONSEKVENSER

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

- Durvalumab (Imfinzi) bliver anbefalet som standardbehandling af Medicinrådet til indikationen, som denne analyse omhandler
- Durvalumab (Imfinzi) bliver ikke anbefalet som standardbehandling

Budgetkonsekvenserne bliver differencen mellem budgetkonsekvenserne i de to scenarier.

4.1 Ansøgers estimater

4.1.1 Patientpopulation og markedsandel

Ansøger har estimeret patientantallet til at være 197 patienter per år fordelt på begge populationer (hhv. 47,5% og 52,5% baseret på PACFIC-studiet).(4) Ansøger antager at patientoptaget vil stige fra 35 patienter i år 1 til 177 patienter ved steady state i år 4. Ansøger inkluderer OS-data i deres budgetkonsekvensanalyse. Hvis durvalumab (Imfinzi) ikke anbefales, antages at alle 197 patienter behandles med placebo.

Tabel 26 og 27 viser ansøgers estimat af antal patienter årligt. Ansøger har estimeret budgetkonsekvenserne samlet for placebo og durvalumab (Imfinzi), efterfølgende behandlinger er inkluderet i budgetkonsekvenser.

Tabel 26: Ansøgers estimat af antal patienter per år for P1

	År 1	År 2	År 3	År 4	År 5
Durvalumab (Imfinzi) anbefales					
Durvalumab (imfinzi)	18	54	89	93	93
Placebo	85	49	14	10	10

Tabel 27: Ansøgers estimat af antal patienter per år for P2

	År 1	År 2	År 3	År 4	År 5
Durvalumab (Imfinzi) anbefales					
Durvalumab (imfinzi)	17	48	80	84	84
Placebo	76	45	13	9	9

Amgros' vurdering af estimeret antal patienter

Fagudvalget har i vurderingsrapporten forventet at 340 patienter om året vil være kandidater til durvalumab (Imfinzi).(2)

Amgros ændrer derfor patientantallet så det svarer til fagudvalgets vurdering af forventede nye patienter.

På baggrund af dette udfører Amgros egen budgetkonsekvensanalyse, hvor patientantallet ændres til 340 per år. Ansøgers markedsoptag accepteres og inkluderes også i Amgros' budgetkonsekvensanalyse.

4.1.2 Estimat af budgetkonsekvenser

Ansøger har inkluderet de samme omkostninger i budgetkonsekvensanalysen, som der er inkluderet i omkostningsanalysen. Resultaterne ses i tabel 28 og 29.

Tabel 28: Ansøgers hovedanalyse for totale budgetkonsekvenser for P1, mio. DKK, ikke-diskonterede tal.

	År 1	År 2	År 3	År 4	År 5
Anbefales	■	■	■	■	■
Anbefales ikke	■	■	■	■	■
Totale budgetkonsekvenser	■	■	■	■	■

Med de indlagte antagelser estimerer ansøger, at anvendelse af durvalumab (Imfinzi) vil resultere i budgetkonsekvenser på ca. ■ ved år 5 for patientpopulationen med PD-L1 ekspresion > 25% (P1).

Tabel 29: Ansøgers hovedanalyse for totale budgetkonsekvenser for P2, mio. DKK, ikke-diskonterede tal.

	År 1	År 2	År 3	År 4	År 5
Anbefales	■	■	■	■	■
Anbefales ikke	■	■	■	■	■
Totale budgetkonsekvenser	■	■	■	■	■

Med de indlagte antagelser estimerer ansøger, at anvendelse af durvalumab (Imfinzi) vil resultere i budgetkonsekvenser på ca. ■ ved år 5 for patientpopulationen med PD-L1 ekspresion $\geq 1\%$ til $\leq 25\%$ (P2).

Amgros' vurdering

Ansøger har inkluderet omkostninger til patienttid og transport i budgetkonsekvensanalysen. Dette er ikke i overensstemmelse med Amgros' metodevejledning.

Da ansøgers budgetkonsekvensanalyse er baseret på ansøgers antagelser, udarbejder Amgros en ny budgetkonsekvens analyse baseret på Amgros' hovedscenarieanalyser.

Amgros ekskluderer omkostninger til patienttid og transport i budgetkonsekvensanalysen.

4.1.3 Ansøgers følsomhedsanalyse af budgetkonsekvenserne

Ansøger har udarbejdet flere følsomhedsanalyser på budgetkonsekvenserne. Følgende følsomhedsanalyser er udført:

- Højt markedsoptag
- Lavt markedsoptag
- Ekskludering af efterfølgende behandlinger

Amgros' vurdering

Amgros vurderer at ansøgers følsomhedsanalyser på budgetkonsekvenser er relevante. Amgros udarbejder følsomhedsanalyser der afspejler et højt markedsoptag og hvor alle patienter estimeres til at modtage behandling med durvalumab (Imfinzi), såfremt durvalumab (Imfinzi) anbefales, og hvor efterfølgende behandlinger ekskluderes.

Amgros accepterer ansøgers følsomhedsanalyser på budgetkonsekvenserne. Amgros udarbejder en følsomhedsanalyse på budgetkonsekvenserne, der afspejler et højt markedsoptag, hvor alle patienter behandles og hvor efterfølgende behandlinger ekskluderes. Analysen udføres på baggrund af Amgros' antagelser i hovedscenarieanalyserne.

4.2 Amgros' estimater af budgetkonsekvenser

Amgros har korrigeret følgende estimater i forhold til ansøgers analyse:

- Incidens af patienter, der vurderes at være kandidater til den pågældende indikation, er 340 personer per år (samme fordeling som ansøger mellem de to populationer).
- Omkostninger til patienttid og transport ekskluderes
- Budgetkonsekvenserne baseres på Amgros' hovedscenarieanalyser

Resultaterne for Amgros' budgetkonsekvenser ses i tabel 30 og 31.

Tabel 30: Amgros' analyse af totale budgetkonsekvenser per år for P1, mio. DKK, ikke-diskonterede tal

	År 1	År 2	År 3	År 4	År 5
Scenarie:					
1. linjebehandling ændres, så der ikke modtages immunterapi efter durvalumab.	■	■	■	■	■
Ikke alle recidiverer, 20% færre recidiverer i durvalumab-armen.					

Budgetkonsekvenserne resulterer i ca. ■ DKK i år 5 (steady state, hvor patientantallet ikke forventes at blive højere) for P1.

Hvis analysen udføres med AIP bliver budgetkonsekvenserne ca. 38 mio. DKK i år 5 (steady state) for P1.

Tabel 31: Amgros' analyse af totale budgetkonsekvenser per år for P2, mio. DKK, ikke-diskonterede tal

	År 1	År 2	År 3	År 4	År 5
Scenarie:					
1. linjebehandling ændres, så der ikke modtages immunterapi efter durvalumab.	■	■	■	■	■
Ikke alle recidiverer, 20% færre recidiverer i durvalumab-armen.					

Budgetkonsekvenserne resulterer i ca. ■ DKK i år 5 (steady state) for P2.

Hvis analysen udføres med AIP bliver budgetkonsekvenserne ca. 84 mio. DKK i år 5 for P2.

4.2.1 Amgros' følsomhedsanalyse af budgetkonsekvenserne

I tabel 32 og 33 ses Amgros' følsomhedsanalyse af budgetkonsekvensanalysen for hhv. P1 og P2, hvor markeds-optaget er 100% såfremt durvalumab (Imfinzi) anbefalet, og hvor efterfølgende behandling er ekskluderet.

Analysen resulterer i hhv. ca. [REDACTED] DKK i år 5 for P1 og ca. [REDACTED] DKK i år 5, for P2.

Tabel 32: Amgros' følsomhedsanalyse af totale budgetkonsekvenser ved 100% markedsoptag og ekskludering af efterfølgende behandling, P1, mio. DKK, ikke-diskonterede tal.

	År 1	År 2	År 3	År 4	År 5
Anbefales	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
Anbefales ikke	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
Totale budgetkonsekvenser	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]

Tabel 33: Amgros' følsomhedsanalyse af totale budgetkonsekvenser ved 100% markedsoptag og ekskludering af efterfølgende behandling, P2, mio. DKK, ikke-diskonterede tal.

	År 1	År 2	År 3	År 4	År 5
Anbefales	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
Anbefales ikke	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
Totale budgetkonsekvenser	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]

5 DISKUSSION

Behandling med durvalumab (Imfinzi) er forbundet med betydelige meromkostninger sammenlignet med behandling med placebo. Meromkostningerne er drevet af lægemiddelomkostningerne for durvalumab (Imfinzi) og lægemiddelomkostninger for lægemidler anvendt til efterfølgende behandling samt fordelingen af patienter til efterfølgende behandling.

Amgros' hovedanalyse resulterer i gennemsnitlige meromkostninger per patient for durvalumab (Imfinzi) sammenlignet med placebo for P1 på ca. [REDACTED] og ca. [REDACTED] for P2.

Der er meget stor usikkerhed forbundet med meromkostningerne. Amgros har derfor belyst usikkerhederne med sandsynlige scenarier vurderet i samarbejde med klinikere. Det har resulteret i et interval hvor de gennemsnitlige meromkostninger per patient, ligger på ca. [REDACTED] for P1 og ca. [REDACTED] for P2. Antages en simpel tilgang der ekskluderer efterfølgende behandlinger, er de inkrementelle meromkostninger per patient ca. [REDACTED] DKK og ca. [REDACTED] DKK for hhv. P1 og P2.

6 REFERENCER

1. Medicinrådet. Medicinrådets protokol for vurdering af klinisk merværdi for durvalumab til behandling af ikke- småcellet lungekræft i stadie III.
2. Medicinrådet. Medicinrådets vurdering af klinisk merværdi for durvalumab til behandling af ikke-småcellet lungekræft i stadie III.
3. DOLG. Klinisk vejledning Adjuverende behandling af ikke-småcellet lungekræft. Vol. 2018. 2019.
4. Antonia SJ, Villegas A, Daniel D, Vicente D, Murakami S, Hui R, et al. Overall Survival with Durvalumab after Chemoradiotherapy in Stage III NSCLC. *N Engl J Med.* 2018;379(24):2342–50.
5. Medicinrådet. Medicinrådets anbefaling vedrørende osimertinib som mulig standardbehandling til ikke-småcellet lungekræft med aktiverende EGFR-mutatio [Internet]. 2019. Available from: <https://medicinraadet.dk/media/11140/medicinraadets-anbefaling-vedr-osimertinib-til-lungekraeft-vers-10.pdf>
6. Medicinrådet. Medicinrådets anbefaling vedrørende pembrolizumab i kombination med kemoterapi til behandling af ikke-planocellulær ikke-småcellet lungekræft [Internet]. 2019. Available from: <https://medicinraadet.dk/media/11138/medicinraadets-anbefaling-vedr-pembrolizumab-i-komb-kemoterapi-til-lungekraeft-vers-10.pdf>
7. Medicinrådet. Medicinrådets anbefaling vedrørende alectinib til førstelinjebehandling af ALK-positiv non-småcellet lungekræft (NSCLC) [Internet]. 2018. Available from: <https://medicinraadet.dk/media/8856/medicinraadets-anbefaling-vedr-alectinib-nsclc-10.pdf>
8. EMA - European Medicines Agency. SUMMARY OF PRODUCT CHARACTERISTICS of durvalumab.

