

---

# ATEZOLIZUMAB (TECENTRIQ) I KOMBINATION MED NAB- PACLITAXEL

---

LOKALT FREMSKREDEN ELLER METASTATISK TRIPLE-  
NEGATIV BRYSTKRÆFT

# OPSUMMERING

## Baggrund

Atezolizumab (Tecentriq) i kombination med nab-paclitaxel er indiceret til behandling af voksne patienter med inoperabel lokalt fremskreden eller metastatisk triple-negativ brystkræft, hvis tumorer har en PD-L1 ekspression  $\geq 1\%$ , og som ikke har modtaget forudgående kemoterapi for metastatisk sygdom. Mellem 100-115 nye patienter kandiderer årligt til behandling af den ansøgte indikation i Danmark. Amgros' vurdering tager udgangspunkt i dokumentation indsendt af Roche.

## Analyse

I analysen estimeres de inkrementelle omkostninger forbundet med behandling med atezolizumab (Tecentriq) i kombination med nab-paclitaxel sammenlignet med behandling med paclitaxel af patienter med lokalt fremskreden eller metastatisk triple-negativ brystkræft, hvis tumorer har en PD-L1 ekspression  $\geq 1\%$ .

## Inkrementelle omkostninger og budgetkonsekvenser

Amgros har vurderet de gennemsnitlige meromkostninger per patient ved brug af atezolizumab (Tecentriq) i kombination med nab-paclitaxel sammenlignet med paclitaxel. De inkrementelle omkostninger er angivet i SAIP.

I scenariet Amgros mener er mest sandsynligt, er de gennemsnitlige meromkostninger for atezolizumab (Tecentriq) i kombination med nab-paclitaxel ca. [REDACTED] DKK sammenlignet med paclitaxel. Hvis analysen udføres med AIP bliver de inkrementelle omkostninger til sammenligning ca. 632.000 DKK per patient.

Amgros vurderer, at budgetkonsekvenserne for regionerne per år ved anbefaling af atezolizumab (Tecentriq) i kombination med nab-paclitaxel som standardbehandling vil være ca. [REDACTED] DKK i år 5. Hvis analysen udføres med AIP, er budgetkonsekvenser ca. 55 mio. DKK i år 5.

## Konklusion

Behandling med atezolizumab (Tecentriq) i kombination med nab-paclitaxel er forbundet med betydelige meromkostninger sammenlignet med behandling med paclitaxel. De inkrementelle omkostninger er næsten udelukkende drevet af lægemiddelomkostningerne for atezolizumab (Tecentriq) i kombination med nab-paclitaxel.

## Liste over forkortelser

AIP	Apotekernes indkøbspris
DKK	Danske kroner
DRG	Diagnose Relaterede Grupper
ER	Østrogenreceptor
HER2	Vækstfaktorreceptor 2
OS	Overlevelsestid
PD	Progression
PD-L1	Programmed Death Ligand 1
PFS	Progressionsfri overlevelse
PH	Proportional hazards
SAIP	Sygehusapotekernes indkøbspriser
SPC	Produktresumé
TNBC	Triple-negative breast cancer

# INDHOLD

---

<b>Opsummering</b>	<b>2</b>
Liste over forkortelser	3

---

<b>1 Baggrund</b>	<b>5</b>
1.1 Problemstilling	6
1.2 Patientpopulation	6
1.3 Nuværende behandling	6
1.4 Behandling med atezolizumab (Tecentriq)	7
1.4.1 Komparator	7
1.5 Medicinrådets kliniske spørgsmål	7

---

<b>2 Vurdering af indsendt økonomisk analyse</b>	<b>8</b>
2.1 Model, metode og forudsætninger	8
2.1.1 Modelbeskrivelse	8
2.1.2 Analyseperspektiv	9
2.1.3 Omkostninger	9
2.2 Følsomhedsanalyser	17

---

<b>3 Resultater</b>	<b>18</b>
3.1 Ansøgers hovedanalyse	18
3.2 Amgros' hovedanalyse	18
3.2.1 Amgros' følsomhedsanalyse	19

---

<b>4 Budgetkonsekvenser</b>	<b>20</b>
4.1 Ansøgers estimater	20
4.1.1 Patientpopulation og markedsandel	20
4.1.2 Estimat af budgetkonsekvenser	21
4.2 Amgros' estimater af budgetkonsekvenser	21

---

<b>5 Diskussion</b>	<b>23</b>
---------------------	-----------

<b>6 Referencer</b>	<b>24</b>
---------------------	-----------

## LOG

Ansøgning	
Lægemiddelfirma:	Roche
Handelsnavn:	Tecentriq
Generisk navn:	Atezolizumab (i kombination med nab-paclitaxel)
Indikation:	Behandling af voksne patienter med inoperabel lokalt fremskreden eller metastatisk triple-negativ brystkræft, hvis tumorer har en PD-L1 ekspresion $\geq 1\%$ , og som ikke har modtaget forudgående kemoterapi for metastatisk sygdom.
ATC-kode:	L01XC32

Proces	
Ansøgning modtaget hos Amgros:	10-09-2019
Endelig rapport færdig:	20-12-2019
Sagsbehandlingstid fra endelig ansøgning:	101 dage
Arbejdsgruppe:	<b>Louise Greve Dal</b> Emma Munk Mark Friborg

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

## 1 BAGGRUND

Atezolizumab (Tecentriq) er indiceret til voksne patienter med inoperabel lokalt fremskreden eller metastatisk triple-negativ brystkræft, hvis tumorer har en PD-L1 ekspresion  $\geq 1\%$ , og som ikke har modtaget forudgående kemoterapi for metastatisk sygdom. Roche (herefter omtalt som ansøger) er markedsføringsstilladelsesindehaver

af atezolizumab (Tecentriq) og har den 10.09.2019 indsendt en ansøgning til Medicinrådet om anbefaling af atezolizumab (Tecentriq) som standard behandling på de 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. 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 atezolizumab (Tecentriq) i kombination med nab-paclitaxel som standardbehandling på danske hospitaler af den nævnte indikation. I analyserne sammenlignes behandling med atezolizumab (Tecentriq) i kombination med nab-paclitaxel med behandling med paclitaxel.

## 1.2 Patientpopulation

Brystkræft er den hyppigste kræftform hos kvinder verden over og forekommer oftest hos kvinder over 50 år. Sygdommen kan opdeles i fire undertyper afhængigt af, om kræftcellerne er hormonfølsomme, dvs. om de udtrykker østrogenreceptorer (ER) og/eller human epidermal vækstfaktorreceptor 2 (HER2). Udtrykker kræftcellerne ingen af disse receptorer, er sygdommen betegnet triple-negativ. Patienter med triple-negativ brystkræft er typisk lidt yngre end gennemsnittet og har en dårligere prognose end patienter med andre typer brystkræft (1,2).

I Danmark bliver omkring 700 patienter årligt diagnosticeret med triple-negativ brystkræft og fagudvalget vedr. brystkræft anslår, at cirka 30-35 % af disse patienter vil få uhelbredelig lokalt fremskreden eller metastatisk tilbagefald (2-4). Derudover vil cirka 5 % have metastatisk sygdom ved diagnosetidspunktet. Således får cirka 245-280 patienter uhelbredelig lokalt fremskreden eller metastatisk triple-negativ brystkræft årligt.

En af de måder, hvorpå kræftceller kan undgå angreb fra immunsystemet, er ved at udtrykke et protein på overfladen kaldet Programmed Death Ligand 1 (PD-L1). Dette protein binder sig til en receptor på immunforsvarets celler, kaldet Programmed Cell Death Protein 1 (PD-1). En binding mellem PD-L1 og PD-1 forhindrer immunceller i at angribe kræftcellerne (5-7). Ophæves denne binding, kan immunforsvaret angribe kræftcellerne.

I dansk klinisk praksis tester man ikke rutinemæssigt patienter med triple-negativ brystkræft for PD-L1-status, men ifølge ansøger er cirka 41 % PD-L1-positive (8). Derfor anslår fagudvalget, at hvis man tester de cirka 245-280 triple-negative brystkræftpatienter for PD-L1-status, vil cirka 100-115 patienter være PD-L1-positive.

## 1.3 Nuværende behandling

Den nuværende behandling af patienter med uhelbredelig lokalt fremskreden eller metastatisk triple-negativ brystkræft afhænger blandt andet af om patienterne har modtaget (neo)adjuverende behandling med kemoterapi, og hvor længe det er siden, denne behandling ophørte. Hvis der er gået mere end 12 måneder siden (neo)adjuverende behandling, vil taxanbaseret kemoterapi være 1. valgs behandling. De patienter, der har metastatisk sygdom på diagnosetidspunktet (og som aldrig tidligere har modtaget (neo)adjuverende

kemoterapi), vil blive behandlet med taxanbaseret kemoterapi eller anthracyclin som 1. valgs behandling. Det er dog kun en meget lille andel af den samlede patientpopulation, der har metastatisk sygdom på diagnosetidspunktet og modtager anthracyclin, hvorfor denne ikke er inkluderet i analysen. I dansk klinisk praksis består den taxanbaserede kemoterapi oftest af paclitaxel.(1)

Det er ikke muligt at helbrede denne patientpopulation, og formålet med behandlingen er derfor at forbedre patientens livskvalitet ved at symptomlindre og om muligt forlænge patientens liv uden at påføre markant flere bivirkninger (1).

## 1.4 Behandling med atezolizumab (Tecentriq)

### Indikation

Atezolizumab (Tecentriq) i kombination med nab-paclitaxel er indiceret til behandling af voksne patienter med inoperabel lokalt fremskreden eller metastatisk triple-negativ brystkræft, hvis tumorer har en PD-L1 ekspression  $\geq 1\%$ , og som ikke har modtaget forudgående kemoterapi for metastatisk sygdom (1).

For at blive behandlet med atezolizumab (Tecentriq) i kombination med nab-paclitaxel skal patienternes tumorer have en PD-L1-ekspression  $\geq 1\%$ . Patienterne må ikke have modtaget forudgående kemoterapi for metastatisk sygdom (1).

### Virningsmekanisme

Atezolizumab er en immunterapi som binder sig til PD-L1 og blokerer bindingen mellem PD-L1 og PD-1, så immuncellerne kan angribe kræftcellerne. Atezolizumab er den første immunterapibehandling til triple-negativ brystkræft (1).

Da immunterapi som enkeltstående behandling ikke har vist sig at være effektiv i en række tumorer, kombineres atezolizumab med kemoterapi til behandling af triple-negativ brystkræft. Kemoterapien påvirker tumor, hvilket fremmer et T-cellerespons rettet mod tumor, der i kombination med immunterapien kan øge immunresponsen (9). I dette tilfælde består kemoterapien af nab-paclitaxel, og patienterne skal derfor være egnede til behandling med taxanbaseret kemoterapi (1).

### Dosering

Atezolizumab (Tecentriq) gives som 840 mg i.v.-infusion dag 1 og 15 a hver 28 dages regime. Det anbefales, at patienterne behandles med atezolizumab (Tecentriq) indtil progression, eller indtil der opstår toksicitet, der ikke kan behandles.

Patienterne skal samtidig have nab-paclitaxel, der gives som 100 mg/m<sup>2</sup> i.v.-infusion dag 1, 8 og 15 a hver 28 dages regime (1).

### 1.4.1 Komparator

Medicinerådet har defineret den taxanbaserede kemoterapi paclitaxel som komparator til atezolizumab (Tecentriq) + nab-paclitaxel.

Da fagudvalget anser nab-paclitaxel og paclitaxel som ligestillede, anvender ansøger klinisk data for nab-paclitaxel og økonomisk data for paclitaxel i sin analyse (1).

### Dosering

Paclitaxel gives som 90 mg/m<sup>2</sup> i.v.-infusion dag 1, 8 og 15 a hver 28 dages regime (1).

## 1.5 Medicinerådets kliniske spørgsmål

Medicinerådet har vurderet den kliniske merværdi af atezolizumab (Tecentriq) i kombination med nab-paclitaxel for den følgende population(1):

- Hvilken værdi tilbyder atezolizumab (Tecentriq) i kombination med nab-paclitaxel sammenlignet med paclitaxel til patienter med inoperabel lokalt fremskreden eller metastatisk triple-negativ brystkræft, hvis tumorer har en PD-L1 ekspression  $\geq 1\%$ ?

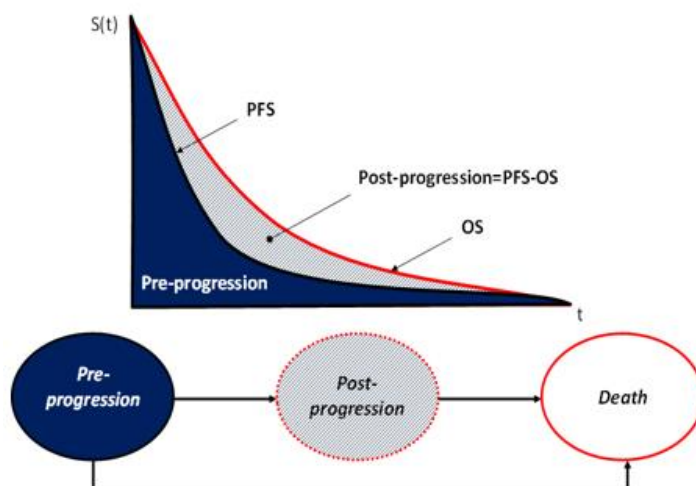
## 2 VURDERING AF INDSENDT ØKONOMISK ANALYSE

I analysen af inkrementelle omkostninger per patient sammenlignes behandling med atezolizumab (Tecentriq) i kombination med nab-paclitaxel med behandling med paclitaxel. Den økonomiske analyse er lavet på baggrund af IMpassion130-studiet(8).

### 2.1 Model, metode og forudsætninger

#### 2.1.1 Modelbeskrivelse

Ansøger har indsendt en omkostningsmodel med det formål at estimere den inkrementelle omkostning per patient ved behandling med atezolizumab (Tecentriq) + nab-paclitaxel sammenlignet med paclitaxel. Studiet, som modellen er baseret på, sammenligner atezolizumab (Tecentriq) + nab-paclitaxel med nab-paclitaxel. Ansøger har på baggrund af kliniske eksperter, antaget at nab-paclitaxel har samme kliniske effekt som paclitaxel, og anvender derfor studiets data til besvarelse af protokollen, der vil sammenligne den ansøgte behandling med paclitaxel. Modellen er en partitioned survival model, hvor tiden patienten er i behandling defineres ud fra Kaplan-Meier (KM)-kurve fra det kliniske studie (8). Modellen benytter tre sundhedsstadier: Død (baseret på KM-kurven for overlevelse (OS)), Progressionsfri overlevelse (også kaldet præ-progression) (PFS) og progression (PD) også kaldet post-progression. Patienten starter i stadiet PFS. Behandlingstiden for patienten er baseret på KM-kurven for tid i behandling (TTOT). Ansøger har desuden korrigeret for at overlevelsen af kohorten ikke kan overstige den generelle overlevelse i Danmark. Se Figur 1.

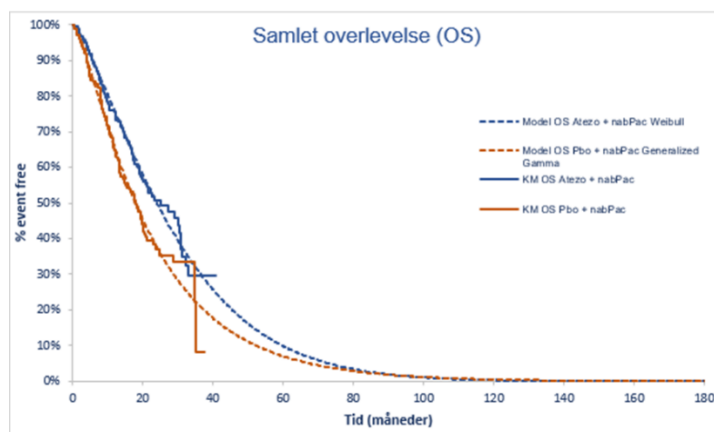


Figur 1: Overblik over modelstrukturen i ansøgers omkostningsanalyse.

Ansøger har undersøgt antagelsen om proportionelle hazards (PH) ved KM-kurverne for OS og PFS i IMpassion 130-studiet ved et log-kumulativ hazards (H-H) plot. De to H-H plots viser validiteten bag PH antagelsen for PFS og OS, da denne har et lineær-plot virker det rimeligt. Ansøger har ekstrapolerede KM-kurverne i studiet for at finde den bedste fittede parametriske distribution til de observerede data. På baggrund Akaike Information Criterion (AIC) og Bayesian Information Criterion (BIC) kriterier er der for PFS KM-kurven valgt Log-normal som parametriske distribution for atezolizumab (Tecentriq) + nab-paclitaxel og Log-logistisk distribution for placebo + nab-paclitaxel. Ansøger har valgt Weibull distribution for OS-kurven for atezolizumab (Tecentriq) + nab-paclitaxel og Generalized Gamma for komparator. Se figur 2.

Ansøger har antaget en behandlingstid på maks. 12 måneder, og dermed lagt et behandlingsstop ind, med begrundelse for at dette anvendes i dansk klinisk praksis.





Figur 2: OS ekstrapolering for de to behandlingsarme

### Amgros' vurdering

Amgros vurderer den parametriske distribution for OS for placebo + nab-paclitaxel-armen bør være Weibull, på baggrund af den kliniske plausibilitet diskuteret med klinikere. Weibull kurven har andet bedste statistiske fit efter log-logistisk. Dette har betydning for andelen af patienter der stadig er live efter 10 år, som ændres fra 0,5% til 0%. Den er sammenlignet med atezolizumab (Tecentriq) + nab-paclitaxel-armen 0,3% efter 10 år. Amgros har på baggrund af klinikere valgt ikke at antage et behandlingsstop på 12 måneder, da klinikere mener at patienter stadig vil behandles efter 12 måneder, hvis de ikke er progredieret. Der er desuden ikke antaget behandlingsstop efter 12 måneder i SPC'et (10). Patienterne behandles gennemsnitlig 10,1 måneder. Denne er baseret på KM-kurven for TTOT. Den gennemsnitlige tid patienten befinder sig i PFS er ca. 9 måneder, hvor man i dansk klinisk praksis ikke ville behandle efter progression.

Amgros accepterer modeltilgangen, men anvender Weibull distribution for OS-kurven for placebo + nab-paclitaxel, da denne er mere klinisk plausibel, og stadig har 2. bedste statistiske fit. Amgros anvender ikke et behandlingsstop ved 12 måneder.

Amgros udarbejder ny hovedanalyse hvor dette fremgår.

### 2.1.2 Analyseperspektiv

Ansøger har indsendt en omkostningsmodel med et begrænset samfundsperspektiv og inkluderer omkostninger til de respektive lægemidler, monitorering, administration, patienttid og transport, samt behandlingsrelaterede bivirkninger. Ansøgers analyse har en tidshorisont på 35 år og ansøger argumenterer for, at dette virker rimeligt, da den gennemsnitlige patientalder i modellen er 54 år. Ansøger har valgt en cyklus længde på 1 uge (inklusive half-cycle correction), da ansøger anser det for rimeligt, eftersom behandlinger administreres med ugentlige intervaller. Omkostninger der ligger efter det første år, er diskonteret med en rate på 4 %.

### Amgros' vurdering

Analysens begrænsede samfundsperspektiv og diskonteringsrate er i tråd med Amgros' metodevejledning og accepteres. Amgros accepterer antagelserne omkring tidshorisont og cykluslængde.

### 2.1.3 Omkostninger

I det følgende afsnit redegøres for de omkostninger ansøger har inkluderet i sin omkostningsanalyse.

#### Lægemedlomkostninger

Ansøger har inkluderet omkostninger til de respektive lægemidler, se Tabel 1. Den anvendte administrationsdosis for atezolizumab (Tecentriq) er hentet fra SPC'et til behandling triple-negativ brystkræft (10), mens dosis for paclitaxel følger et 100 mg/m<sup>2</sup> regime og er baseret på patient karakteristika i IMPassion130 studiet. Det gennemsnitlige kropsoverfladeareal i IMPassion130 studiet er 1,74 m<sup>2</sup> (8). Ansøger har inkluderet dexamethason,

clemastin og ranitidin som præmedicin til paclitaxel. Capecitabin og pembrolizumab inkluderes i budgetkonsekvenserne.

Tabel 1: Anvendte lægemiddelpriser, SAIP.

Lægemiddel	Dosis	Pakningsstørrelse	Pris [DKK]	Kilde
Atezolizumab (Tecentriq)	840 mg	1 stk. (840 mg)	██████	Amgros
Nab-paclitaxel	100 mg/m <sup>2</sup>	20 ml (5 mg/ml)	██████	Amgros
Paclitaxel	90 mg/m <sup>2</sup>	50 ml (6 mg/ml)	██████	Amgros
Dexamethason	20 mg	20 stk. (4 mg)	██████	Amgros
Clemastin	2 mg	10 ml (1 mg/ml)	██████	Amgros
Ranitidin	50 mg	10 ml (25 mg/ml)	█	Amgros
Capecitabin	1250 mg/m <sup>2</sup>	120 stk. (500 mg)	██████	Amgros
Pembrolizumab	200 mg	4 ml(25mg/ml)	██████	Amgros

### Amgros' vurdering

Lægemidlernes dosering følger protokollen. Amgros accepterer ansøgers omkostninger til lægemidler (1). Da ranitidin er udgået, ekskluderer Amgros dette lægemiddel fra analysen.

*Ansøgers analyse er baseret på AIP. Amgros ændrer AIP til SAIP i analysen. Amgros ændre desuden til det præparat der har den billigste SAIP.*

*Amgros ekskluderer lægemidlet ranitidin i hovedanalysen.*

*Ansøger har antaget en årlig reduktion i AIP pga. prisloftaftalen. Dette er ikke en del af Amgros' metodevejledning, og vil ikke blive inkluderet.*

## Hospitalsomkostninger

### Administrationsomkostninger

Da alle lægemidler inkluderet i analysen administreres ved i.v-infusion, har ansøger inkluderet administrationsomkostninger. Lægemidlernes administrationstid er estimeret på baggrund af lægemidlernes SPC'er. Ansøger antager på baggrund af kliniker udsagn, at der skal 0,5 sygeplejerske per patient til administration af alle lægemidler. Enhedsprisen for en sygeplejerske er fundet i Amgros' katalog for enhedsomkostninger (11).

- Atezolizumab (Tecentriq) gives som en i.v-infusion ved dag 1 og dag 15. Ansøger har estimeret, at administrationstiden er 30 minutter per infusion
- Nab-paclitaxel gives som i.v-infusion ved dag 1, 8 og dag 15. Ansøger har estimeret, at administrationstiden er 30 minutter per infusion
- Paclitaxel gives som i.v-infusion ved dag 1, 8 og dag 15. Ansøger har estimeret, at administrationstiden er 4 timer per infusion

Tabel 2: Ansøgers estimering af hospitalsomkostningerne i forbindelse med administration af lægemidlerne.

	Ressource	Administrations- tid	Enhedspris per time	Administrationer per måned	Administrations- omkostning per måned
Atezolizumab	Sygeplejerske	30 min	554,19 DKK	2,17	306,04 DKK
Nab-paclitaxel	Sygeplejerske	30 min	554,19 DKK	3,26	459,05 DKK
Paclitaxel	Sygeplejerske	240 min	554,19 DKK	1,45	1632,20 DKK

### Monitoreringsomkostninger

Ansøger har inkluderet en engangsomkostning til forskellige test baseret på lægemidlernes SPC'er og har estimeret de anvendte test og tidsforbrug af lægefagligt personale baseret på danske kliniske eksperter.

Ansøger har antaget, at tidsforbruget for en læge og en sygeplejerske, i forbindelse med at teste for PD-L1, er henholdsvis 0,3 og 0,5 timer. Ansøger anvender Amgros' katalog for enhedsomkostninger til estimering læge og sygeplejerske omkostninger. Se Tabel 3. Ansøger har inkluderet omkostninger til monitorering af lægemidlerne, og de inkluderede omkostninger er relateret til forskellige tests, som ses i Tabel 4.

Tabel 3: Omkostninger forbundet med PD-L1 testning.

	Tidsforbrug [timer]	Enhedsomkostning [per time]	Total	Kilde
PD-L1 test	-	700 DKK	700 DKK	Intern Roche infor- mation
Læge	0.3	1.184,66 DKK	582,43 DKK	Amgros
Sygeplejerske	0.5	554,19 DKK	554,19 DKK	Amgros
<b>Enhedsomkostning i alt</b>				<b>1.282,43 DKK</b>

Tabel 4: Inputs til estimering af monitoreringsomkostninger i ansøgers omkostningsmodel.

	Enhedsomkostninger [DKK]	Atezolizumab (Tecentriq) + nab-paclitaxel Antal per måned	Paclitaxel Antal per måned	Kilde
Nyrefunktion	23 DKK	1.5	1.5	Rigshospitalets metodeliste
Leverfunktion	69 DKK	1.5	1.5	Rigshospitalets metodeliste
Leukocytter	15 DKK	1.5	1.5	Rigshospitalets metodeliste
Thyroideafunktion	390 DKK	1.5	0	Rigshospitalets metodeliste
Trombocytter	208 DKK	1.5	1.5	Rigshospitalets metodeliste
Pancreasfunktion	135 DKK	1.5	0	Rigshospitalets metodeliste
EKG	1.137 DKK	1.5	1.5	Rigshospitalets metodeliste
<b>Monitoreringsomkostninger per måned</b>	-	<b>2.912,52 DKK</b>	<b>2.139,09 DKK</b>	

Ansøger har ekskluderet omkostninger forbundet med gennemgang af testresultater og udskrivning af de korrekte doser af en læge, da ansøger antager, at det vil have en minimal økonomisk påvirkning og være det samme for intervention og komparator.

#### Omkostninger til rutinemæssig pleje

Ansøger har inkluderet omkostninger forbundet med rutinemæssig pleje i sin omkostningsanalyse. Ansøger har estimeret omkostningerne til rutinemæssig pleje baseret på udsagn fra 2 forskellige klinikere og estimeret et gennemsnit. Ansøger har opdelt omkostninger for rutinemæssig pleje fordelt på stadierne før progression (PFS) og efter progression (PD). Ansøger antager besøg hos en onkolog tager 1 time, CT-scanning tager 1,5 time og MR-scanning tager 2 timer.

Tabel 5: Opsummering af omkostninger til rutinemæssig pleje i præ-progressions- og post-progressionsstadiet i ansøgers omkostningsmodel.

	Andel af patienter	Frekvens per måned	Enhedsomkostning [DKK]	Omkostning per måned [DKK]
Opfølgingsomkostninger for præ-progression (PFS)				
Besøg hos onkolog	100%	1	1.361,00	1.361,00
CT-scanning	100%	1	1.076,00	1.076,00
<b>I alt 2.478,14 DKK</b>				
Opfølgingsomkostninger for post-progression (PD)				
Besøg hos onkolog	100%	0.72	1.361,00	995,60
CT-scanning	100%	0.48	1.076,00	525,78
MR-scanning	5%	0.48	2.323,00	56,76
<b>I alt</b>				<b>1.578,13 DKK</b>
Engangsomkostninger for post-progressionsstadiet (PD)				
Terminalpleje	100%	1.00	66.735,00	
<b>I alt</b>				<b>66.735,00</b>

### Amgros' vurdering

Amgros har efter kommunikation med klinikere fået estimeret at infusionstiden med atezolizumab (Tecentriq) er 60 min., 30 min. for nab-paclitaxel og 2 timer for paclitaxel.

Amgros har fået estimeret at patienter i behandling med atezolizumab (Tecentriq) + nab-paclitaxel skal ses hos en onkolog hver måned, og CT-scanning hver 3. måned. Patienter der befinder sig i PD-stadiet skal til onkolog, have CT-scanning og MR-scanning hver 3. måned. Amgros ændrer dette i hovedanalysen.

Amgros vurderer at omkostninger til terminalpleje er estimeret ekstremt høje. Engangsomkostningen er desuden baseret på et engelsk studie, der behandler anderledes end i dansk klinisk praksis. I vurderingen af omkostningerne er der ligeledes inkluderet tabt arbejdsfortjeneste, hvilket ikke er i overensstemmelse med Amgros' metodevejledning. Amgros vurderer dog at der er terminale omkostninger forbundet med sygdommen, og vælger at acceptere ansøgers estimering i mangel på bedre. Dette har dog lille betydning for analysens resultat.

*Amgros ændrer infusionstiden for lægemidlerne til klinikerestimererne i Amgros' hovedanalyse.*

*Amgros ændrer derudover monitoreringsfrekvenserne for behandlingsstadiet og PD-stadiet så de er svarende kliniker-estimerne.*

### Omkostninger til bivirkninger

Omkostninger til behandlingsrelaterede bivirkninger er inkluderet i ansøgers analyse. Ansøger har inkluderet omkostninger til bivirkninger af sværhedsgrad 3 eller højere og med en incidens  $\geq 2\%$ . Ansøger har anvendt bivirkningsfrekvenser fra IMpassion130 studiet(8) og antaget samme bivirkningsfrekvens for paclitaxel som for

nab-paclitaxel. Ressourcerne brugt i forbindelse med de forskellige bivirkninger har ansøger baseret på DRG/DAGS-takster. Se Tabel 6 og 7.

Tabel 6: Rapporterede bivirkningsfrekvenser ved behandling med atezolizumab + nab-paclitaxel og paclitaxel

	Atezolizumab (Tecentriq)+ nab-paclitaxel [%]	Paclitaxel [%]
Alanin aminotransferase	3.8%	2.7%
Anæmi	4.3%	3.8%
Aspartat aminotransferase	3.8%	3.2%
Diarré	3.2%	3.2%
Dyspnø	2.7%	0.5%
Træthed	8.6%	8.1%
Febril neutropæni	3.2%	1.6%
Leukopæni	4.3%	2.7%
Fald i lymfocytal	2.7%	0.5%
Lymfopæni	2.2%	1.1%
Mucosal inflammation	2.2%	1.1%
Kvalme	2.2%	2.7%
Periperal neuropati	13.5%	6.5%
Neutropenia	20%	18.9%
Fald i neutrofile celler	11.4%	8.1%
Peripale ødemer	0.5%	2.7%
Peripal sensorisk neuropati	4.9%	4.3%
Pneumoni	2.7%	1.1%
Polyneuropati	3.2%	1.6%
Fald i hvide blodceller	4.3%	2.7%

Tabel 1: Omkostninger forbundet med bivirkninger

	Omkostning [DKK]
Alanin aminotransferase	1.361,00
Anæmi	34.913,00
Aspartat aminotransferase	1.361,00
Diarré	1.361,00
Dyspnø	11.868,00
Træthed	9.613,00
Febril neutropæni	42.916,00
Leukopæni	16.711,00
Fald i lymfocytal	1.361,00
Lymfopæni	16.711,00
Mucosal inflammation	2.295,00
Kvalme	1.361,00
Periperal neuropati	20.749,00
Neutropenia	21.794,00
Fald i neutrofile celler	1.361,00
Peripale ødemer	9.613,00
Peripal sensorisk neuropati	20.749,00
Pneumoni	23.365,00
Polyneuropati	20.749,00
Fald i hvide blodceller	1.361,00

### Amgros' vurdering

Amgros finder ansøgers tilgang acceptabel.

### Patientomkostninger

Ansøger har valgt at inkludere omkostninger til patienttid. Dette er gjort på baggrund af administration og lægemiddelmonitorerings besøg på hospitalet og inkluderer den effektive tid på hospitalet, ventetid og transporttid. Ansøger anvender en enhedsomkostning på 162 kr. per time for tabt patienttid, og transportomkostninger på 3,56 kr. per km og 28 km per besøg. Estimer for tid samt omkostninger per måned ses i Tabel 8 og Tabel 9. Transportomkostninger ses i Tabel 10.

Ansøger antager derudover at tiden for en PD-L1 test tager 1 time, og 0,5 times transport, og der bliver tilknyttet en engangsomkostning på 243 DKK.

Ansøger antager at der er patientomkostninger for monitorering af begge behandlinger på 352,35 DKK per måned.

Table 8: Ansøgers estimerede patientomkostninger per måned for lægemiddeladministration

Lægemiddel	Atezolizumab (Tecentriq) + nab-paclitaxel	Paclitaxel
Antal timer per administration	3	9
Transport [timer]	0,5	0,5
Frekvens per måned	3,3	1,4
<b>Omkostning per måned [DKK]</b>	<b>1.849,08 DKK</b>	<b>2.230,63 DKK</b>

Table 9: Ansøgers estimerede patientomkostninger per måned for monitorering fordelt per stadie

Lægemiddel		Præ-progression	PD
Besøg hos onkolog	[timer]	1	1
	[frekvens]	1	0,72
CT-scanning	[timer]	1,5	1,5
	[frekvens]	1	0,48
MR-scanning	[timer]	1	1
	[frekvens]	0	0,48
Transporttid per besøg [timer]		0,5	0,5
<b>Omkostning per måned [DKK]</b>		<b>567,00 DKK</b>	<b>340,20 DKK</b>

Table 10: Ansøgers estimerede transportomkostninger per måned

Lægemiddel	Administration	Monitorering	Monitorering præ-progression	Monitorering PD
Atezolizumab (Tecentriq) + nab-paclitaxel	74,76 DKK	33,24 DKK	22,92 DKK	16,51 DKK
Paclitaxel	33,23 DKK	33,24 DKK	22,92 DKK	16,51 DKK

### Amgros' vurdering

Amgros ændrer tiden for administration så de passer tidligere nævnt.

Ansøger anvender ikke Amgros' estimat for patienttid. Ansøger har argumenteret for deres anvendte omkostninger for patienttid, men Amgros ændrer beløbet til 182,72 baseret på Amgros' katalog for enhedsomkostninger(11).

Amgros ændrer tiden for administration og anvender beløb for tabt patienttid til 182,72 kr.



## 2.2 Følsomhedsanalyser

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

- Diskonteringsrate 0 % og 8 %
- Anvendt alternative parametriske distributioner for PFS og OS for atezolizumab-armen baseret på laveste AIC
- Anvendt alternative parametriske distributioner for paclitaxel med PFS som Log-normal og OS med Weibull
- Anvendt ITT populationen
- 6 måneders behandlingstop
- 24 måneders behandlingstop
- Ubegrænset effekt
- Vægtbaserede dosering af atezolizumab (Tecentriq) uden spild
- Vægtbaserede dosering af atezolizumab (Tecentriq) inkl. spild
- Inkludering af spild
- Anvendt nab-paclitaxel som komparator

### **Amgros' vurdering**

*Amgros vurderer at ansøgers følsomhedsanalyser er relevante, men har lille betydning for analysens resultat, bortset fra 12 måneders behandlingstop, vægtbaseret atezolizumab (Tecentriq) og spild, der påvirker lægemiddelmkostningerne væsentlig. Amgros vælger at præsentere følsomhedsanalyserne med 12 måneders behandlingstop, vægtbaseret atezolizumab (Tecentriq) og inkludering af spild, baseret på Amgros' hovedanalyse. Vægtbaseret atezolizumab (Tecentriq) er dog ikke godkendt eller anvendt i dansk klinisk praksis.*

## 3 RESULTATER

### 3.1 Ansøgers hovedanalyse

Resultaterne fra ansøgers hovedanalyse præsenteres i Tabel 11.

Ansøger estimerer i analysen de inkrementelle omkostninger per patient for atezolizumab (Tecentriq) + nab-paclitaxel sammenlignet med paclitaxel til at være ca. [REDACTED].

Tabel 11: Resultatet af ansøgers hovedanalyse, SAIP, DKK.

	Atezolizumab (Tecentriq) + nab-paclitaxel	Paclitaxel	Inkrementelle omkostninger
Lægemiddelomkostninger	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
Hospitalsomkostninger	215.940	200.690	15.250
Patientomkostninger	31.922	28.197	3.749
<b>Totale omkostninger</b>	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]

#### Amgros' vurdering

Amgros har jf. tidligere valgt at udarbejde egen hovedanalyse, med ændringer for valg af parametriske distribution for OS af paclitaxel-armen, uden behandlingsstop, ekskludering af lægemidler og ændringer i administrationstid og monitoreringsomkostninger. Amgros viser desuden ansøger følsomhedsanalyser som Amgros' følsomhedsanalyser, så de er baseret på Amgros hovedanalyse.

Amgros udarbejder egen hovedanalyse.

### 3.2 Amgros' hovedanalyse

Amgros hovedanalyse bygger på samme antagelser som ansøgers hovedanalyse, med undtagelse af følgende:

- Ændring af parametriske funktion for OS i paclitaxel-armen fra Generalized Gamma til Weibull
- Ingen behandlingsstop, men følger behandlingstiden i studiet
- Ekskludering af lægemidlet ranitidin
- Ændring af administrationstiden
- Ændring af monitoringsfrekvensen

Amgros' hovedanalyse resulterer i gennemsnitlige meromkostninger per patient for atezolizumab (Tecentriq) + nab-paclitaxel sammenlignet med paclitaxel på ca. [REDACTED] DKK.

Hvis analysen udføres med AIP, bliver lægemiddelomkostningerne for atezolizumab (Tecentriq) + nab-paclitaxel ca. 600.000 DKK, mens de total inkrementelle omkostninger bliver ca. 632.000 DKK per patient.

Resultaterne fra Amgros' hovedanalyse er præsenteret i Tabel 12.

Tabel 12: Resultatet af Amgros' hovedanalyse, DKK.

	Atezolizumab (Tecentriq) + nab-paclitaxel	Paclitaxel	Inkrementelle omkostninger
Lægemiddelomkostninger	██████	██	██████
Hospitalsomkostninger	209.192	180.733	28.459
Patientomkostninger	45.046	22.037	23.009
<b>Totale omkostninger</b>	██████	██████	██████

### 3.2.1 Amgros' følsomhedsanalyse

Amgros' følsomhedsanalyser bygger på ansøgers, men er baseret på Amgros' hovedanalyse.

Tabel 13 viser følsomhedsanalysen hvor behandling med atezolizumab (Tecentriq) + nab-paclitaxel stoppes ved 12 måneder.

Tabel 13: Resultatet af Amgros' følsomhedsanalyse med behandlingsstop ved 12 måneder, DKK.

	Atezolizumab (Tecentriq) + nab-paclitaxel	Paclitaxel	Inkrementelle omkostninger
Lægemiddelomkostninger	██████	██	██████
Hospitalsomkostninger	196.849	180.733	16.116
Patientomkostninger	33.738	22.037	11.702
<b>Totale omkostninger</b>	██████	██████	██████

Tabel 14 viser følsomhedsanalysen hvor atezolizumab (Tecentriq) doseres baseret på vægt, og hvor spild er inkluderet i analysen.

Tabel 14: Resultatet af Amgros' følsomhedsanalyse med vægtbaseret atezolizumab (Tecentriq) og spild, DKK.

	Atezolizumab (Tecentriq) + nab-paclitaxel	Paclitaxel	Inkrementelle omkostninger
Lægemiddelomkostninger	██████	██████	██████
Hospitalsomkostninger	207.176	180.733	26.443
Patientomkostninger	45.046	22.037	23.009
<b>Totale omkostninger</b>	██████	██████	██████

## 4 BUDGETKONSEKVENSER

Budgetkonsekvenserne per år er baseret på antagelsen om, at atezolizumab (Tecentriq) + nab-paclitaxel vil blive anbefalet som standardbehandling. Man ser derfor på to scenarier:

- Atezolizumab (Tecentriq) + nab-paclitaxel bliver anbefalet som standardbehandling af Medicinrådet til indikationen, som denne analyse omhandler
- Atezolizumab (Tecentriq) + nab-paclitaxel 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 lavet en budgetkonsekvensanalyse der estimerer forskellen i budgetterne hvis atezolizumab (Tecentriq) + nab-paclitaxel anbefales og ikke anbefales fra år 1 til år 5. Ansøger antager et patientantal på 100 patienter årligt, baseret på Medicinrådets protokol (1). Der er ikke en standard behandling for triple-negativ brystkræft på nuværende tidspunkt i Danmark. Ansøger antager på baggrund af kliniske eksperter, at ca. 25% ikke kan tåle nab-paclitaxel, og derfor antager at 75% af patienterne vil være indikeret til at modtaget behandling med atezolizumab (Tecentriq) + nab-paclitaxel.

De 25% er i stedet indikeret til behandling med capecitabin og epirubicin, hvor behandlingens længde er estimeret til 6 måneder.

Ansøger antager at pembrolizumab vil være anbefalet som standardbehandling til samme indikation indenfor en tidshorizont på 6-9 måneder og derfor inkluderer ansøger pembrolizumab og capecitabin i sin budgetkonsekvensanalyse. Ansøger har antaget en ens behandlingens længde for pembrolizumab som atezolizumab (Tecentriq) + nab-paclitaxel behandling og samme bivirkningsfrekvens.

Ansøger antager at immunterapi (atezolizumab og pembrolizumab) vil nå et markedsopslag på 95% indenfor den nærmeste fremtid.

Tabel 15 viser ansøgers estimat af markedsandelen årligt for en anbefaling og ikke anbefaling af atezolizumab (Tecentriq).

Tabel 15: Ansøgers estimat af fordelingen af markedsandelene, vist i procent (%)

	Anbefales som standardbehandling					Anbefales ikke som standardbehandling				
	År 1	År 2	År 3	År 4	År 5	År 1	År 2	År 3	År 4	År 5
Atezolizumab (Tecentriq)	50	50	50	50	50	5	0	0	0	0
Paclitaxel	25	0	0	0	0	70	30	5	0	0
Capecitabin	25	20	15	10	5	25	20	15	10	5
Pembrolizumab	0	30	35	40	45	0	50	80	90	95

#### Amgros' vurdering af estimeret antal patienter

Ansøger har anvendt estimerede patientantal baseret på Medicinrådets protokol for behandling af atezolizumab (Tecentriq) i kombination med nab-paclitaxel til triple-negativ brystkræft.

Der er stor usikkerhed for at pembrolizumab godkendes af Medicinrådet, som standardbehandling til indikationen indenfor den angivne tidshorizont. Det er dermed uklart om pembrolizumab vil optage så stor en markedsandel. Det er desuden usikkert om behandlingens længde er lig med atezolizumab (Tecentriq) + nab-paclitaxel behandlingen. Amgros vælger at ekskludere pembrolizumab i sin budgetkonsekvensanalyse.

*Amgros accepterer ansøger estimat af patientantal.*

*Amgros ekskluderer pembrolizumab i Amgros' budgetkonsekvensanalyse.*

#### 4.1.2 Estimat af budgetkonsekvenser

Ansøger har inkluderet de samme omkostninger i budgetkonsekvensanalysen, som der er inkluderet i omkostningsanalysen ekskl. patientomkostninger.

Med de indlagte antagelser estimerer ansøger, at anvendelse af atezolizumab (Tecentriq) + nab-paclitaxel vil resultere i budgetkonsekvenser på ca. [REDACTED] DKK år 1 og ca. [REDACTED] DKK i år 5.

Ansøgers estimat af budgetkonsekvenserne fremgår af Tabel 16.

*Tabel 16: Ansøgers hovedanalyse for totale budgetkonsekvenser, 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]
<b>Totale budgetkonsekvenser</b>	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]

#### Amgros' vurdering

*Ansøgers estimerer inddrager samme omkostninger som ansøgers hovedanalyse. Amgros udarbejder egen budgetkonsekvensanalyse som er baseret på Amgros' hovedanalyse og ekskluderer pembrolizumab. Amgros antager at atezolizumab (Tecentriq) + nab-paclitaxel har pembrolizumabs markedsandel i det scenarie hvor behandlingen med atezolizumab (Tecentriq) + nab-paclitaxel anbefales. I det scenarie hvor atezolizumab (Tecentriq) + nab-paclitaxel ikke anbefales, vil behandlingen være capecitabin, dog med 5% markedsandel til atezolizumab (Tecentriq) + nab-paclitaxel.*

#### 4.2 Amgros' estimer af budgetkonsekvenser

Amgros budgetkonsekvensanalyse er baseret på Amgros hovedanalyse. Amgros har korrigeret følgende estimer i forhold til ansøgers analyse:

- Pembrolizumab ekskluderes

Med de indlagte antagelser estimerer Amgros, at anvendelse af atezolizumab (Tecentriq) + nab-paclitaxel vil resultere i budgetkonsekvenser på ca. [REDACTED] DKK år 1 til ca. [REDACTED] DKK i år 5, ved et markedsoptag på 50 % stigende til 95% i år 5, se Tabel 17.

Hvis analysen udføres med AIP bliver budgetkonsekvenserne ca. 55 mio. DKK år 5.

Tabel 17: Amgros' analyse af totale budgetkonsekvenser ved markedsoptag på 50% til 95%, mio. DKK, ikke-diskonterede tal.

	År 1	År 2	År 3	År 4	År 5
Anbefales	■	■	■	■	■
Anbefales ikke	■	■	■	■	■
<b>Totale budgetkonsekvenser</b>	■	■	■	■	■

## 5 DISKUSSION

Behandling med atezolizumab (Tecentriq) + nab-paclitaxel er forbundet med meget høje meromkostninger sammenlignet med behandling med paclitaxel. Meromkostningerne er næsten udelukkende drevet af lægemiddelomkostningerne for atezolizumab (Tecentriq).

Det er især behandlingstop på 12 måneder og vægtbaseret dosering af atezolizumab (Tecentriq) som har stor betydning for analysens resultat, hvilket relaterer sig til lægemiddelomkostningerne for atezolizumab (Tecentriq). Ud fra dansk klinisk praksis er det Amgros vurdering at man vil behandle patienter, der ikke er progredieret efter 12 måneder, og derfor forsat vil modtage behandling med atezolizumab (Tecentriq) + nab-paclitaxel. Administration og monitoreringsomkostninger har lille betydning for analysen resultat.

Der er stor usikkerhed omkring budgetkonsekvenserne, da pembrolizumab måske bliver godkendt til samme indikation som atezolizumab (Tecentriq) i den nærmeste fremtid. Der vil dog stadig forekomme en stigning i budgetkonsekvenserne, da immunterapi sammenlignet med paclitaxel har betydelige meromkostninger.

## 6 REFERENCER

1. Medicinrådet. Medicinrådets protokol for vurdering af atezolizumab i kombination med nab- paclitaxel til behandling af lokalt fremskreden eller metastatisk triple-negativ brystkræft. 2019.
2. P. S. Biology and Management of Patients With Triple-Negative Breast Cancer. *Oncologist*. 2016;21(9):1050–62.
3. Kohler BA, Sherman RL, Howlander N et al. Annual Report to the Nation on the Status of Cancer, 1975-2011, Featuring Incidence of Breast Cancer Subtypes by Race/Ethnicity, Poverty, and State. *JNCI Natl Cancer Inst* [Internet]. 2015; Available from: doi: 10.1093/jnci/djv121
4. NORDCAN. NORDCAN kræftstatistik - nøgletal og figurer - Danmark.
5. Escors D, Gato-Cañas M, Zuazo M, Arasanz H, García-Granda MJ, Vera R et al. The intracellular signalosome of PD-L1 in cancer cells. *Signal Transduct Target Ther*. 2018;3(1):1–9.
6. Seidel JA, Otsuka A, KK. Anti-PD-1 and Anti-CTLA-4 Therapies in Cancer: Mechanisms of Action, Efficacy, and Limitations. *Front Oncol*. 2018;8:1–14.
7. AC. S. Kroppens eget forsvar smadrer kræft. *Pharma* No Title. 2015;30–2. Available from: [https://www.pharmadanmark.dk/aktuelt/pharma/Documents/2015-%0Aseptember/Pharma09\\_15\\_samlet.pdf](https://www.pharmadanmark.dk/aktuelt/pharma/Documents/2015-%0Aseptember/Pharma09_15_samlet.pdf)
8. Schmid P, Adams S, Rugo HS, Schneeweiss A, Barrios CH, Iwata H, et al. Atezolizumab and nab-paclitaxel in advanced triple-negative breast cancer. *N Engl J Med*. 2018;379(22):2108–21.
9. S HH. Nab-Paclitaxel As a Potential Partner With Checkpoint Inhibitors in Solid Tumors. *Onco Targets Ther* [Internet]. 2017;10:101–12. Available from: <http://www.embase.com/search/results?subaction=viewrecord&from=export&id=L613909792%0Ahttp://dx.doi.org/10.2147/OTT.S122974%0Ahttp://up7af9tu5s.scholar.serialssolutions.com?sid=EMBA%0ASE&sid=EMBASE&issn=11786930&id=doi:10.2147%2FOTT.S122974&atitle=nab->
10. EMA - European Medicines Agency. Product of summary characteristics - Tecentriq. 2018.
11. Amgros. AMGROS Værdisætning af enhedsomkostninger [Internet]. 2019. Available from: <https://www.amgros.dk/media/2223/amgros-vaerdisaetning-af-enhedsomkostninger.pdf>



