

Hurtig metodevurdering for legemidler finansiert i spesialisthelsetjeneste

ID2018_031

Atezolizumab i kombinasjon
med bevacizumab, paklitaksel
og carboplatin ved
førstelinjebehandling av ikke-
småcellet lungekreft

Vurdering av innsendt
dokumentasjon

04.07.2019

FORORD

Implementering av Nasjonalt system for innføring av nye metoder i spesialisthelsetjenesten skal bidra til at nye metoder som er aktuelle å innføre i spesialisthelsetjenesten blir vurdert på en systematisk måte i forhold til effekt og sikkerhet, samt konsekvenser for helsetjenesten og samfunnet før disse tas i rutinebruk. Hovedlinjene i det nye systemet er beskrevet i Nasjonal helse- og omsorgsplan 2011-2015 og Stortingsmelding 10 (2012-2013), God kvalitet – trygge tjenester. De regionale helseforetak, Nasjonalt kunnskapssenter for helsetjenesten, Statens legemiddelverk og Helsedirektoratet samarbeider om oppgavene knyttet til etablering og implementering av det nye systemet. Samlet skal nasjonalt system for innføring av nye metoder i spesialisthelsetjenesten bidra til rasjonell bruk av ressursene i helsetjenestene.

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

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

Legemiddelverket vurderer hvert av de tre prioriteringskriteriene nytte, ressursbruk og alvorlighet. Herunder vurderes relativ effekt og merkostnad i forhold til relevant komparator. En kostnad-effektbrøk beregnes vanligvis. På basis av blant annet Legemiddelverkets rapport med utredning av de tre prioriteringskriteriene vurderer beslutningstaker (Beslutningsforum) kostnad-effektbrøken opp mot alvorligheten til den aktuelle tilstanden/sykdommen. Legemiddelverket vurderer ikke den nytte risiko balanse som allerede er utredet under markedsføringstillatelse prosedyre. Informasjon om dette kan finnes hos EMA.

Metodevurderingene av legemidler skal understøtte kvalifiserte beslutninger om eventuell innføring, og prioriteringer som gjøres på Helseforetaksnivå. Legemiddelverket har ingen beslutningsmyndighet i dette systemet. På basis av blant annet Legemiddelverkets rapport med utredning av de tre prioriteringskriteriene vurderer beslutningstaker (Beslutningsforum) kostnad-effektbrøken opp mot alvorligheten til den aktuelle sykdommen.

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

NORWEGIAN SUMMARY

Scope

This report is a report regarding use of atezolizumab in combination with bevacizumab in treatment of non-small cell lung cancer (NSCLC). It is based on the FINOSE-report, where the relative effectiveness and the health economic model is discussed. In addition an analysis with Norwegian costs, as well as a discussion of severity (absolute shortfall) and budget consequences have been performed nationally.

Based on the assessment in the FINOSE-report, only results for patients with activating EGFR-mutations or ALK-fusions will be shown.

Patient number in Norway

Based on the number of patients using TKIs against EGFR mutations or ALK-fusions, NOMA estimates that about 120 patients will start treatment with this combination each year in a stable market. The number is likely to be lower for the first two years.

Severity and absolute shortfall

Non-small cell lung cancer with EGFR-mutations or ALK-fusions is a very severe disease with a short life expectancy with today's standard treatment.

The absolute shortfall may affect whether the costs are considered to be in a reasonable relationship to the utility of the treatment. NoMA has calculated the absolute shortfall in a patient with NSCLC and EGFR-mutations or ALK-fusions treated with platinumbased chemotherapy to be about 16 QALYs.

Please see appendix 2 for a more detailed discussion

Treatment in Norwegian clinical practice

Patients with EGFR mutations or ALK translocations should first be treated with targeted treatment directed towards the oncogenic mutation or translocation. Patients who progress on targeted therapies, will then be treated with platinum-based chemotherapy, and further with PD-1/PD-L1-inhibitors, if they are eligible. The data on the efficacy of PD-1 and PD-L1 inhibitors in patients with EGFR mutations or ALK translocations suggests that the efficacy is worse than in patients without mutations, at least in patients previously treated with platinum based chemotherapy.

Effectiveness documentation

The effectiveness documentation is derived from a sub-group analysis of the IMPOWER150-trial. A randomized controlled clinical trial comparing bevacizumab, carboplatin and paclitaxel to the same combination with atezolizimab added.

Safety

The adverse effects were as expected from the safety profiles of the individual drugs, with bone marrow depression and gastrointestinal reactions including nausea being the most common.

Cost-effectiveness

The FINOSE report contained several scenarios. Based on previous assessments in the same therapeutic area and the Norwegian guidelines, NoMA uses a scenario where the effect is maintained over the life of the patients, and the treatment is discontinued after two years for patients who are progression free (1, 2).

The costs, as modelled by the company are considered acceptable, and are similar to previous assessments.

The changes from the submitted base case from Roche are as follows:

- Discount rate is 4 %
- PFS is extrapolated with a Weibull function
- OS is extrapolated with a Weibull function
- Utilities are applied using the pre/post progression approach with UK tariffs. Adverse event disutilities are applied

The results, in the scenario considered most likely by NoMA is shown below:

Table 1 Results from NoMAs main analysis. Based on maximum retail prices without VAT. All results are per patient and discounted.

	Atezolizumab, bevacizumab, carboplatin and paclitaxel	Carboplatin and vinorelbin	Difference
Total costs (NOK)	1 657 894	412 484	1 245 410
Totale QALYs	2,33	1,32	1,01
Totale life years	3,27	1,84	1,43
Incremental cost (NOK) per QALY gained			1 229 788
Incremental cost (NOK) per life year gained			872 714

The added cost of using atezolizumab, bevacizumab, carboplatin, and paclitaxel compared to carboplatin and vinorelbine, using the maximal AUP for all drugs in the analysis are:

1,2 million NOK per gained quality adjusted life year (QALY).

870 000 NOK per gained life year.

There are established rebates for both atezolizumab and bevacizumab, as they both have several other indications, using these prices (LIS-prices, together with the rebated prices for the chemotherapies used, gives the following ICERs:

█ NOK per gained quality adjusted life year (QALY).

█ per gained life year.

The base case analysis from Roche differs from the one NoMA finds most probable. The results from the basecase submitted by Roche are shown below:

Table 2 Results from Roche's base case. Based on maximum retail prices without VAT. All results are per patient and discounted.

	Atezolizumab, bevacizumab, carboplatin and paclitaxel	Carboplatin and vinorelbine	Difference
Total costs (NOK)	1 649 534	417 902	1 231 631
Totale QALYs	2,81	1,65	1,16
Totale life years	3,34	1,98	1,34
Incremental cost (NOK) per QALY gained			1 064 189
Incremental cost (NOK) per life year gained			916 171

With the current LIS-prices, the ICER in Roche's base case is █ NOK/QALY.

Budgetary consequences

Based on assumptions and data presented, NoMA assumes that the yearly budgetary consequences will be about 170 million NOK in a stable market (year 3 and beyond) with maximum retail price, and [REDACTED] with LIS-prices. The budgetary calculations are uncertain and simplified.

Please see appendix 3 for a discussion on patient numbers and details on the budget calculations.

NoMA-assessment

The ICER is about 1,2 million NOK at maximum retail price and [REDACTED] with rebated LIS-prices. Uncertainties of the analysis concerning EGFR/ALK+ patients are considered to be very high as the analysis is built on very few patients with unstratified and non-balanced treatment arms. There are however no other approved immunotherapies for this population, and the unmet need is assumed to be rather high, as illustrated by the high absolute shortfall.

Norwegian Medicines Agency, 04-07-2019

Camilla Hjelm
Acting head of unit

Bjørn Oddvar Strøm

LOGG

Bestilling:	ID2018_031 Atezolizumab i kombinasjon med bevacizumab, paklitaxel og carboplatin ved førstelinjebehandling av ikke-småcellet lungekreft
Forslagstiller:	Statens Legemiddelverk
Legemiddelfirma:	Roche
Preparat:	Tecentriq og Avastin
Virkestoff:	Atezolizumaab og bevacizumab
Indikasjon:	Ikke-småcellet lungekreft
ATC-nr:	L01X C32 og L01X C07
Prosess	
Dokumentasjon bestilt av Legemiddelverket	12-04-2018
Fullstendig dokumentasjon mottatt hos Legemiddelverket	20-12-2018 (FINOSE-del) 21-02-2019 (nasjonal del)
LIS kontaktet for første gang av Legemiddelverket.	dd-mm-20xx
Rapport ferdigstilt:	26-06-2019 (FINOSE) 04-07-2019 /(nasjonal del)
Saksbehandlingstid:	188 dager for ferdigstilling av FINOSE-rapporten, og 133 dager fra innsending av nasjonal del til ferdigstilling av rapporten.
Saksutredere:	Bjørn Oddvar Strøm Effekt og modell ble utredet i samarbeid med TLV og FIMEA (FINOSE), se vedlagt rapport.
Kliniske eksperter:	Se rapport fra FINOSE
<p>Kliniske eksperter har bidratt med avklaringer av sentrale forutsetninger i analysen (bl.a. sammenlignende behandling, pasientgrunnlag og overførbarhet av studiedata til norsk klinisk praksis). Legemiddelverket er ansvarlig for rapportens innhold. Kliniske eksperter har ikke vært involvert i noen konsensusprosess eller hatt noen «peer-review» funksjon ved utarbeidelse av rapporten.</p>	

APPENDIKS 1 FINOSE-REPORT

Please see attached report

APPENDIX 2: ABSOLUTE SHORTFALL

In order to describe disease severity, absolute shortfall has been calculated. In previous Norwegian assessments, the average age for patients treated with platinum-based chemotherapy was set at 68 years (3). The average age for all patients with NSCLC is about 70 years. It is assumed that older patients are less likely to receive treatment and that the average age for patients receiving treatment is somewhat lower. This age is also in line with the average age for patients receiving first-line EGFR-TKIs in Norway. Patients receiving second line treatment is likely to be somewhat younger, and the average age is assumed to be around 65 years, in accordance with previous assessments in a similar population(4). Patients with ALK-fusions are younger than other patients with NSCLC, and their average age was estimated to 55 years in a previous assessment (5). The prevalence of ALK-mutations is about 20 % of the prevalence of EGFR-mutations, based on users of their targeted TKIs in 2016. This gives a weighted average of 63 years.

The severity is therefore calculated according to the table below.

Table 3. Absolute shortfall for patients with NSCLC

Average age of patients previously treated with platinum-based chemotherapy	63
Remaining expected QALYs for general population without the disease	17,2
Expected remaining QALYs for patients with the disease	1,3
Lost QALYs due to disease (absolute shortfall)	15,9

APPENDIX 3: PATIENT ESTIMATE AND BUDGETARY CONSEQUENCES

Based on numbers from the Norwegian prescription database, about 220 patients used EGFR-TKIs and 54 patients used and ALK-inhibitor. Indicating that the total number of patients initiating treatment with targeted treatment against ALK or EGF each year is about 275 patients each year in Norway. It can be assumed that 50 % - 60 % of these patients are fit enough to receive a second line treatment on progression. This indicates that the available patient pool for treatment after targeted therapies is about 140 – 150 patients each year.

The number of patients actually treated is likely to be lower, as some patients will be unlikely to tolerate the adverse events, or choose to forgo combination treatment for other reasons. NoMA still considers it likely that the majority of patients deemed fit enough for treatment will receive the combination therapy once the clinicians get experience with the combination regimen. NoMA therefore considers it most likely that about 120 patients will initiate treatment each year in a stable market (year 3-5).

NoMA considers it likely that the number of new patients in the first two years will be somewhat lower, given that bevacizumab is not in current use in NSCLC in Norway. It is therefore assumed that about 75 patients will initiate treatment the first year (being about 50 % if the patients available for treatment), and about 100 patients in the second year. As atezolizumab is already in use after progression on platinumbased chemotherapy in PD-L1-positive patients, costs for second line treatment is subtracted in the comparator arm.

Table 4 Number of patients estimated per year

	Year 1	Year 2	Year 3+
Number of patients treated with ABCP	75	100	120
Number of patients treated with chemo	65	40	20
Total	140	140	140

The use of bevacizumab and atezolizumab for the first two years will be lower than the number of patients would indicate in isolation for two reasons:

1. The patient number are the number of new patients over an entire year, and some patients will start at the end of the year, and some at the beginning, meaning that the average treatment duration is shorter than in a stable market
2. No patients are treated for more than one year at this time point

In order to calculate budget impacts for each year, drug costs from the model were used, multiplied with the assumed number of new patients each year. For the first year, the cost were halved to correct for the

fact that patients started throughout the year. For year 2 onwards, this was not done, as it is assumed that patients from the previous year «rolling over» will compensate for the effect.

As we can see from the tables below, the estimated budgetary consequences in a stable market (year 3 and beyond) is 170 million NOK with maximum retail price, and about [REDACTED] NOK with LIS-prices

Table 5 Cost per patient treated with Avastin, Tecentriq and chemotherapy at maximum retail price, incl VAT

	Year 1	Year 2	Year 3 and beyond
Tecentriq	kr 738 415	kr 1 045 782	kr 1 045 782
Avastin	kr 417 736	kr 550 526	kr 550 526
Chemotherapy	kr 18 457	kr 18 457	kr 18 457
Subsequent treatment	kr 187 500	kr 187 500	kr 187 500
Total	kr 987 108	kr 1 427 266	kr 1 427 266

Table 6 Cost per patient treated with Avastin, Tecentriq at maximum retail price, incl VAT

	Year 1	Year 2	Year 3 and beyond
Tecentriq	kr -	kr -	kr -
Avastin	kr -	kr -	kr -
Chemotherapy	kr 22 905	kr 22 905	kr 22 905
Subsequent treatment	kr -	kr -	kr -
Total	kr 22 905	kr 22 905	kr 22 905

Table 7 Total costs for patients treated with Avastin, Tecentriq and chemotherapy at maximum retail price, incl VAT

	Year 1	Year 2	Year 3 and beyond
Tecentriq	kr 27 690 568	kr 104 578 212	kr 125 493 854
Avastin	kr 15 665 088	kr 55 052 634	kr 66 063 160
Chemotherapy	kr 692 149	kr 1 845 730	kr 2 214 876
Subsequent treatment	kr 7 031 250	kr 18 750 000	kr 22 500 000
Total	kr 37 016 555	kr 142 726 576	kr 171 271 891

Table 8 Cost per patient treated with Avastin, Tecentriq and chemotherapy LIS-price, incl VAT

	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]

REFERANSE

1. Statens Legemiddelverk. Hurtig metodevurdering - Pembrolizumab (Keytruda) i kombinasjon med pemetreksed og platinumhaldig kjemoterapi ved førstelinjehandling av ikkje-småcella lungekreft. 2019.
2. Helsedirektoratet. Lungekreft, mesoteliom og thymom - handlingsprogram. 2019.
3. Norwegian Medicines Agency. Pembrolizumab (Keytruda) i kombinasjon med pemetreksed og platinumhaldig kjemoterapi ved førstelinjehandling av ikkje-småcella lungekreft. 2019.
4. Norwegian Medicines Agency. Osimertinib (Tagrisso) til behandling av ikke-småcellet lungekreft med T790Mmutasjon (ID2018_057) - Oppdatert metodevurdering. 2018.
5. Statens Legemiddelverk. Hurtig Metodevurdering - Xalkori. 2015.

VEDLEGG 1 KOMMENTARER FRA PRODUSENT (VEDLAGT SEPARAT)

Roche ønsker å takke for en god og konstruktiv prosess. Både i forbindelse med den nasjonale metodevurderingen fra SLV, i tillegg til muligheten for å ta del i en av de første FINOSE-vurderingene. Det har vært en konstruktiv prosess med god dialog som vi tror har vært verdifull for både Roche og FINOSE-gruppen. Vi ser at prosessen både kan og bør forbedres, men er fortsatt positive til FINOSE-samarbeidet, og håper på muligheten til å ta del i flere FINOSE vurderinger i fremtiden.

Vedrørende både FINOSE vurderingen og SLV sin nasjonale metodevurdering er det noen punkter å bemerke seg, og som vi ber Beslutningsforum vurdere rimeligheten til:

Estimert pasientantall:

I utregning av pasientantall har SLV basert seg på tall fra Reseptregisteret for å estimere hvor mange nye EGFR/ALK-positive pasienter man kan forvente at vil bli diagnostisert i Norge per år. **Det er derimot viktig å påpeke at data fra Reseptregisteret ikke gir insidenstall for nye pasienter, men heller en prevalens for totalt antall pasienter behandlet i en bestemt tidsperiode.** Det er ikke ukjent at enkelte pasienter kan stå på TKI-behandling i opptil flere år, noe som vil føre til at pasientantallet per år fra Reseptregisteret vil akkumulere. Bruk av disse data fra Reseptregisteret som insidens blir derfor ikke korrekt, og vil føre til en overestimering da det i realiteten vil være prevalenstall.

I tillegg fanger ikke Reseptregisteret opp hvilken indikasjon, eller hvilken behandlingslinje pasientene mottar behandling. For flere av legemidlene SLV henter data på fra Reseptregisteret vil det være flere bruksområder enn bare til behandling av EGFR/ALK-positive pasienter. Dette vil altså føre til at også pasienter i andre sykdommer og bruksområder vil bli inkludert i SLV sitt estimerte pasientantall, også pasienter som ikke har noen EGFR/ALK mutasjon og som dermed ikke er relevante å se på i forbindelse med denne metodevurderingen. Det vil også være enkelte pasienter som bytter behandling til en ny TKI-hemmer. Disse pasientene vil bli telt med to ganger det året de bytter behandling.

Vi har dermed foreslått at Reseptregister-dataen brukes sammen med data fra Kvalitetsregisteret for lungekreft (som vi sendte til SLV den 10. mai), for å validere og justere det estimerte pasientantallet. Dette ville gi i overkant av 140 nye EGFR/ALK-positive pasienter hvert år, i motsetning til SLV sitt estimat på rundt 275 pasienter. SLV sitt estimat på både pasientantall og budsjettvirkninger forventes derfor å være sterkt overestimert.

To forhold vedrørende bevacizumab i metodevurderingen som gjør at ICER kan være overestimert:

- **Konservativ komparator:** Komparatoren som blir brukt i studien (BCP) har trolig en bedre effekt enn hva vi kan forvente av dagens faktiske standardbehandling i

Norge (altså kjemoterapi). Det er dermed sannsynlig at den relative effekten av ABCP trolig vil være noe større enn hva som er estimert med fra SLV. Bruken av BCP studiedataeffekten i metodevurderingen vil derfor gi et konservativt estimat - som konkludert med i FINOSE-rapporten.

- **Bevacizumab dose i SLV sin metodevurdering reflekterer ikke nødvendigvis Norsk klinisk praksis:** I norsk klinisk praksis blir bevacizumab ofte brukt med halv dose (7.5 mg/kg). Det er forventet at flere klinikere også kommer til å bruke denne dosen for aktuell indikasjon. Dette vil føre til en betydelig redusert ICER i SLV sine analyser (ICER redusert med rundt 20%).