

Medicinrådets anbefaling vedr. atezolizumab til adjuverende behandling af ikke-småcellet lungekræft

Voksne patienter efter komplet resektion og adjuverende platinbaseret kemoterapi med høj risiko for tilbagefald og med PD-L1-ekspression $\geq 50\%$

Anbef



Dokumentoplysninger

Godkendt 29. marts 2023

Ikrafttrædelsesdato 29. marts 2023

Dokumentnummer 163630

Versionsnummer 1.0

Sagsoplysninger

Lægemiddel Atezolizumab (Tecentriq)

Indikation Atezolizumab er som enkeltstofbehandling indiceret til adjuverende behandling efter komplet resektion og platinbaseret kemoterapi af voksne patienter med NSCLC med høj risiko for tilbagefald, og hvor patientens tumorer har en PD-L1-ekspression $\geq 50\%$ af tumorceller (TC), og hvor patienten ikke har EGFR-mutation eller ALK-positiv NSCLC.

Lægemiddelfirma Roche

ATC-kode L01FF05

Sagsbehandling

Anmodning modtaget fra ansøger 10. august 2022

Fyldestgørende ansøgning modtaget (dag 0) 9. december 2022

Udkast til rapport sendt til Amgros og virksomheden 17. februar 2023

Rådets anbefaling 29. marts 2023

Sagsbehandlingstid 15 uger og 5 dage (110 dage)

Fagudvalg Fagudvalget vedrørende lungekræft



Anbefaling

Medicinerådet **anbefaler** atezolizumab som adjuverende behandling efter komplet resektion og platinbaseret kemoterapi hos voksne patienter med ikke-småcellet lungekræft (NSCLC) med høj risiko for tilbagefald, hvor patientens tumorer har en PD-L1-ekspression $\geq 50\%$, og hvor patienten ikke har EGFR-mutation eller ALK-positiv NSCLC.

Medicinerådet vurderer, at atezolizumab som adjuverende behandling udskyder tiden til sygdomstilbagefald og øger patienternes overlevelse sammenlignet med nuværende praksis, som ikke indebærer en aktiv behandling (observation). Behandling med atezolizumab kan give alvorlige bivirkninger, herunder pneumonitis, colitis og binyrebarkinsufficiens.

Samlet set vurderer Medicinerådet, at omkostningerne til behandlingen er rimelige i forhold til effekten.

Medicinerådet anbefaler, at patienten får atezolizumab som adjuverende behandling i op til 12 måneder.



Opsummering

Om Medicinrådets vurdering

Medicinrådet har vurderet en indikationsudvidelse for atezolizumab som adjuverende behandling til voksne patienter med ikke-småcellet lungekræft (NSCLC) med høj risiko for tilbagefald efter komplet resektion, og hvor patientens tumor(er) har en PD-L1-ekspression ≥ 50 % af tumorceller.

Vurderingen omfatter effekt, sikkerhed, omkostningseffektivitet og budgetkonsekvenser og tager udgangspunkt i dokumentation indsendt af lægemiddelvirksomheden Roche.

Tidlig ikke-småcellet lungekræft

Lungekræft i stadie I-IIIa betegnes som tidlig (*early stage*) NSCLC og er karakteriseret ved, at kræften ikke er spredt til andre organer, hvorfor det som regel er muligt at fjerne kræften kirurgisk. I 2021 fik 1.248 danske patienter foretaget en kirurgisk resektion af deres lungekræft.

De stadier, der er indeholdt i indikationsudvidelsen for atezolizumab, dvs. IIA, IIB og IIIA (se afsnit 1.3), udgjorde hhv. ca. 3, 16 og 11 % af det samlede antal tilfælde af kirurgisk behandlet lungekræft i 2021 i Danmark [1]. For patienter med stadium IIA-, IIB- og IIIA-sygdom, som fik foretaget resektion, var 1-årsoverlevelsen hhv. ca. 88, 86 og 83 %, mens 5-årsoverlevelsen var hhv. ca. 57, 48 og 46 % (patienter udredt i 2015) [2]. Omtrent 30 % af patienterne forventes aldrig at få tilbagefald af deres kræftsygdom efter resektion og adjuverende kemoterapi.

I 2021 modtog 244 patienter med NSCLC adjuverende medicinsk behandling efter kirurgi i Danmark. Medicinrådet vurderer, at 60-70 patienter med tidlig NSCLC årligt vil kandidere til adjuverende behandling med atezolizumab (patienter med stadie II-III-sygdom, PD-L1-ekspression ≥ 50 %, og som ikke har aktiverende EGFR-mutation eller ALK-translokation).

Atezolizumab

Atezolizumab er et antineoplastisk, monoklonalt antistof, som tilhører gruppen af PD-1/PD-L1-hæmmere. Atezolizumab binder til *programmed cell death-1*-liganden (PD-L1) og aktiverer et T-cellemedieret respons.

Som adjuverende behandling administreres atezolizumab indtil recidiv eller uacceptabel toksicitet, dog maksimalt i et år.

Nuværende behandling i Danmark

Danske patienter med stadium II-IIIa NSCLC tilbydes som standardbehandling kirurgisk resektion eller mindre hyppigt kemoradioterapi. Efter resektion kan patienterne tilbydes adjuverende behandling bestående af fire serier cisplatin kombineret med vinorelbin.

Med henblik på tidlig identifikation af recidiv eller ny primær sygdom følges patienterne efter radikal resektion med CT-scanning og klinisk kontrol hver 3. måned de første to år



og derefter hver 6. måned de efterfølgende 3 år. Kontrolforløbet afsluttes efter 5 år, da recidivrisikoen efter dette tidspunkt anses som stort set forsvundet [3,4].

Ved sygdomstilbagefald afhænger behandlingen først og fremmest af sygdomsstadie. Patienter med lokaliseret recidiv kan evt. tilbydes re-resektion. Patienter med lokoregionalt recidiv kan i sjældne tilfælde tilbydes operation, mens flere kan tilbydes kurativt intenderet kemoradioterapi. Patienter med metastatisk recidiv tilbydes pallierende og livsforlængende behandling. Der henvises til de nationale kliniske retningslinjer og Medicinrådets behandlingsvejledning vedr. metastatisk NSCLC [4–7].

Effekt og sikkerhed

IMpower010 er et randomiseret, multicenter, open-label, fase III-forsøg, som undersøger effekt og sikkerhed af adjuverende behandling med atezolizumab over for *best supportive care* (BSC) i patienter med NSCLC-stadie IB-IIIa efter komplet resektion og cisplatinbaseret kemoterapi.

Studiets primære endepunkt var sygdomsfri overlevelse (DFS), mens samlet overlevelse (OS) var et sekundært endepunkt. Resultater vedr. klinisk effekt i Medicinrådets vurdering er for subgruppen af patienter med sygdomsstadie II-IIIa, PD-L1 \geq 50 % og uden EGFR-mutation eller ALK-translokation, svarende til den EMA-godkendte indikation. I Tabel A nedenfor ses et overblik over resultater vedr. effekt og sikkerhed fra IMpower010.

Tabel A. Oversigt over effektestimater fra IMpower010 – patienter med sygdom i stadie II-IIIa, PD-L1 \geq 50 %, og som ikke har EGFR-mutation eller ALK-translokation

Effekt mål	Median opfølgning	Atezolizumab (N = 106)	BSC (N = 103)	Forskel
DFS-median, mdr. [95 % CI]	34,2 mdr.	IN [IN; IN]	37,3 [30,1; IN]	HR: 0,49 [0,29; 0,81]
DFS-rate ved år 3, % [95 % CI]	34,2 mdr.	75,1 [65,4; 84,8]	50,4 [39,2; 61,7]	24,7 %-point
OS median, mdr. [95 % CI]	47,7 mdr.	IN [IN; IN]	IN [IN; IN]	HR: [REDACTED]
OS-rate ved år 5, % [95 % CI]	47,7 mdr.	84,8 [77,7; 91,9]	67,5 [57,5; 77,6]	17,3 %-point

Sikkerhedsmål	Atezolizumab (N = 495)	BSC (N = 495)
Uønskede hændelser, grad \geq 3-4, n (%)	108 (21,8)	57 (11,5)
Alvorlige uønskede hændelser, n (%)	87 (17,6)	42 (8,5)
Behandlingsophør grundet uønskede hændelser, n (%)	90 (18,2)	-

IN = Ikke nået. Der vises uønskede hændelser uanset årsag.



Der er nogen usikkerhed om overførbareheden af resultaterne fra IMpower010 til dansk klinisk praksis. Patienterne i IMpower010 havde gennemsnitligt mere avanceret sygdom end den danske patientpopulation, som falder inden for indikationen. Dette fremgår både af studiepopulationens stadiefordeling og af det forhold, at en større andel af patienterne i IMpower010 – relativt til dansk klinisk praksis – fik foretaget en pneumonektomi. Derudover er der i IMpower010 mindre afvigelser mellem studiearmene, både for performance status og køn. Flere mænd og flere patienter i performance status 0 blev randomiseret til atezolizumab. Begge forskelle kan bidrage til, at IMpower010 overestimerer effekten af atezolizumab relativt til BSC. Endelig har studiepopulationen gennemsnitligt en bedre performance status score end den danske lungekræftpatientpopulation. Det taler dog bl.a. for overførbareheden af resultaterne fra IMpower010, at estimerne for DFS for BSC-armen placerer sig tæt på danske real-world-data for en meget lignende patientpopulation.

Omkostningseffektivitet

Ansøger har indsendt en cost-utility-analyse baseret på en Markov-model til at estimere omkostningseffektiviteten forbundet med brug af atezolizumab til adjuverende behandling af patienter med NSCLC med høj risiko for tilbagefald efter komplet resektion, og hvor patientens tumor(er) har en PD-L1-ekspresion ≥ 50 % af tumorceller.

Der anvendes DFS- og OS-data fra IMpower010 som kilde til bevægelser fra DFS-stadiet. Derudover anvender ansøger eksterne data til de resterende sygdomsstadier: lokoregionalt recidiv, 1. linjebehandling af metastatisk recidiv og 2. linjebehandling af metastatisk recidiv. Helbredsrelateret livskvalitet er i modellen ligeledes baseret på eksternt data, idet der ikke er indsamlet livskvalitetsdata i IMpower010.

Resultatet af Medicinrådets hovedanalyse viser, at meromkostningerne ved ibrugtagning af adjuverende atezolizumab er ca. [REDACTED] DKK pr. vundet kvalitetsjusteret leveår (QALY). Resultaterne er præsenteret i Tabel B. I modellen antages det, at patienter, der ikke har oplevet en DFS-hændelse efter 5 år, er kureret, men at de derefter vil have en lidt større risiko for at dø end den aldersjusterede baggrundsbefolkning (HR: 1,25).

De inkrementelle omkostninger er primært drevet af lægemiddelomkostninger forbundet med atezolizumab. QALY-gevinsten drives primært af, at adjuverende atezolizumab forsinket og/eller forhindrer recidiv, og at der dermed er en større andel af patienter, som forbliver i det sygdomsfri stadie. Anvendelsen af DFS-data fra IMpower010 bygger på en antagelse om korrelation mellem sygdomsfri overlevelse og samlet overlevelse. Da OS-data i IMpower010 fortsat er baseret på relativt få hændelser, er det ikke muligt at vurdere, om gevinsten for sygdomsfri overlevelse kan overføres til samlet overlevelse. Det kan dog konstateres, at de nuværende data for overlevelse viser en statistisk signifikant effekt af adjuverende atezolizumab. I en følsomhedsanalyse ekstrapoleres DFS med en mere konservativ fordeling (Gompertz), hvilket resulterer i en ICER på ca. [REDACTED] DKK



Table B. Resultatet af Medicinrådets sundhedsøkonomiske hovedanalyse, diskonterede tal

	Atezolizumab	BSC	Forskel
Totale omkostninger	■	■	■
Totale leveår	11,0	8,7	2,3
Totale QALY	8,5	6,6	1,8
Forskel i omkostninger pr. vundet leveår	Beregnet med AIP: 158.046		
	Beregnet med SAIP: ■		
Forskel i omkostninger pr. vundet QALY (ICER)	Beregnet med AIP: 201.328		
	Beregnet med SAIP: ■		

Budgetkonsekvenser

Budgetkonsekvenserne for regionerne vil ved en anbefaling af adjuverende behandling med atezolizumab være ca. ■ DKK i år 5 sammenlignet med *best supportive care*. Dette estimat er baseret på et patientantal i år 5 på 70 patienter. Når analysen er udført med AIP, er budgetkonsekvenserne ca. 24,8 mio. DKK



Indholdsfortegnelse

1.	Baggrund	11
1.1	Om vurderingen	11
1.2	Tidlig ikke-småcellet lungekræft	11
1.3	Atezolizumab	12
1.4	Nuværende behandling	13
2.	Effekt og sikkerhed	14
2.1	Litteratursøgning.....	14
2.2	Kliniske studier.....	15
2.2.1	IMpower010 [13]	16
2.3	Population, intervention, komparator og effektmål.....	18
2.3.1	Population.....	18
2.3.2	Intervention	23
2.3.3	Komparator	23
2.3.4	Effektmål	23
2.4	Sammenligning af effekt	24
2.4.1	Analysemetode for sammenligning af effekt.....	24
2.4.2	Oversigt over effektestimater	24
2.4.3	Sygdomsfri overlevelse (DFS)	24
2.4.4	Overlevelse (OS).....	26
2.4.5	Helbredsrelateret livskvalitet.....	27
2.5	Sammenligning af sikkerhed	27
2.5.1	Samlede estimater for sikkerhed	27
2.5.2	Fordeling af hændelsestyper	28
2.6	Usikkerheder i datagrundlaget for klinisk effekt og sikkerhed	30
3.	Sundhedsøkonomisk analyse	32
3.1	Analyseperspektiv.....	32
3.2	Model.....	32
3.2.1	Antagelser i modellen	34
3.2.2	Bevægelser i modellen.....	36
3.2.2.1	Ekstrapolering af bevægelser fra DFS	36
3.2.2.2	Ekstrapolering af bevægelser fra lokoregionalt recidiv	39
3.2.2.3	Ekstrapolering af bevægelser fra 1L metastatisk recidiv	39
3.2.2.4	Ekstrapolering af bevægelser fra 2L metastatisk recidiv	40
3.2.2.5	Behandlingsvarighed	40
3.3	Opgørelse af helbredsrelateret livskvalitet.....	42
3.3.1	Sygdomsfri	43
3.3.2	Lokoregionalt tilbagefald	43
3.3.3	1L metastatisk recidiv	44
3.3.4	2L metastatisk recidiv	44



3.4	Omkostninger	46
3.4.1	Lægemiddelomkostninger	46
3.4.2	Hospitalsomkostninger	46
3.4.2.1	Administration af lægemidler	46
3.4.2.2	Monitoreringsomkostninger.....	47
3.4.3	Bivirkningsomkostninger	47
3.4.4	Efterfølgende behandlinger	50
3.4.4.1	Bivirkninger relateret til efterfølgende behandling.....	50
3.4.5	Patientomkostninger	53
3.5	Opsummering af ændringer fra ansøgers analyse til Medicinrådets hovedanalyse	53
3.6	Resultater.....	54
3.6.1	Resultat af Medicinrådets hovedanalyse.....	54
3.6.2	Medicinrådets følsomhedsanalyser	55
4.	Budgetkonsekvenser	59
4.1	Estimat af patientantal og markedsandel	59
4.2	Resultat af budgetkonsekvensanalysen.....	59
5.	Diskussion.....	60
6.	Referencer	62
7.	Sammensætning af fagudvalg.....	66
8.	Versionslog	67
9.	Bilag.....	68
9.1	Studiekarakteristika – IMpower010.....	68
9.2	DFS Kaplan-Meier-estimer for danske patienter med tidlig NSCLC (stadium IB-III).....	70
9.3	Vurdering af proportional hazards (DFS)	71
10.	Bilag.....	72



Sådan udarbejder Medicinrådet sine anbefalinger

Medicinrådet er sammensat af tre enheder: Rådet, fagudvalgene og sekretariatet.

Fagudvalgene består af læger, patienter, farmaceuter, sygeplejersker og andre, som bidrager med afgørende viden om sygdom og behandling på hver deres område. Fagudvalgene vurderer og analyserer sagens datagrundlag med fokus på at kortlægge lægemidlets effekter, bivirkninger og omkostninger.

Sekretariatet understøtter fagudvalgene som proces- og metodeansvarlig og bidrager herudover med sundhedsvidenskabelige, biostatistiske, sundhedsøkonomiske, juridiske og kommunikative kompetencer.

Fagudvalgene og sekretariatet udarbejder i fællesskab udkast til den vurderingsrapport, som danner grundlag for Rådets beslutning.

Rådet træffer de endelige beslutninger om at anbefale eller ikke anbefale nye lægemidler og indikationsudvidelser.

Læs mere om Medicinrådets proces og metode for vurdering af nye lægemidler på www.medicinraadet.dk.

Se fagudvalgets sammensætning på side 66.



Begreber og forkortelser

BSA:	Legemsoverflade (<i>Body Surface Area</i>)
BSC:	<i>Best supportive care</i>
CTCAE:	<i>Common Terminology Criteria for Adverse Events (National Cancer Institute)</i>
DFS:	Sygdomsfri overlevelse (<i>Disease Free Survival</i>)
DoR:	Varighed af respons (<i>Duration of Respons</i>)
EMA:	Det Europæiske Lægemiddelagentur (<i>European Medicines Agency</i>)
EPAR:	<i>European Public Assessment Report</i>
EORTC QLQ:	<i>European Organisation for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire</i>
HR:	<i>Hazard ratio</i>
IN:	Ikke nået
IR:	Ikke rapporteret
ITT:	<i>Intention-to-treat</i>
MedDRA:	<i>Medical Dictionary for Regulatory Activities</i>
NSCLC:	Ikke-småcellet lungekræft (<i>Non-Small Cell Lung Cancer</i>)
ORR:	Objektiv responsrate
OS:	Samlet overlevelse (<i>Overall Survival</i>)
PICO:	Population, intervention, komparator og effektmål (<i>Population, Intervention, Comparator and Outcome</i>)
PD-1/-L1:	<i>Programmed death receptor 1/death-ligand 1</i>
PFS:	Progressionsfri overlevelse (<i>Progression Free Survival</i>)
RECIST:	<i>Response Evaluation Criteria in Solid Tumors</i>
RCT:	Randomiseret kontrolleret studie (<i>Randomised Controlled Trial</i>)
RR:	Relativ risiko
SD:	<i>Standard deviation</i> (standardafvigelse)
SE:	<i>Standard error</i> (standardfejl)



1. Baggrund

1.1 Om vurderingen

Medicinrådet har vurderet atezolizumab til adjuverende behandling af patienter med NSCLC efter radikal resektion og platinbaseret kemoterapi. Vurderingen omfatter effekt, sikkerhed, omkostningseffektivitet og budgetkonsekvenser og tager udgangspunkt i dokumentation indsendt af lægemiddelvirksomheden Roche.

Roche fik markedsføringstilladelse til indikationen i Europa den 7. juni 2022.

Denne rapport er udarbejdet i et samarbejde mellem Medicinrådets sekretariat, Medicinrådets fagudvalg vedrørende lungekræft og Rådet. Det er alene Rådet, der kan beslutte, om lægemidlet skal anbefales som standardbehandling.

1.2 Tidlig ikke-småcellet lungekræft

Ca. 4.900 danskere diagnosticeres årligt med lungekræft, og dermed er lungekræft en af de hyppigst forekommende kræftsygdomme i Danmark [8,9]. Af de diagnosticerede har ca. 85-90 % NSCLC [10]. Symptomer på lungekræft kan være hoste, åndenød og smerter i brystkassen. Hvis kræften spreder sig til andre organer (fx andre strukturer i brystkassen, knogler eller hjerne), kan patienterne få symptomer fra disse i form af kvalme, opkast, smerter, forvirring og kognitive problemer.

Lungekræft stadieinddeles afhængig af udbredelsesgraden, jf. International Association for the Study of Lung Cancer's (IASLC) Tumor, Node, Metastasis (TNM)-klassifikation for lungekræft. I dansk klinisk praksis anvender man i dag TNM-version 8, men ofte er tidligere epidemiologiske data relateret til version 7. Sygdom i stadie I-IIIa betegnes som tidlig (*early stage*) NSCLC, hvor kræften ikke er spredt til andre organer.

Ifølge årsrapporten fra 2021 fra Dansk Lunge Cancer Register diagnosticeres omkring 30 % af danske lungekræftpatienter med tidlig NSCLC [1]. De stadier, der er indeholdt i indikationsudvidelsen for atezolizumab, dvs. IIA, IIB og IIIA (se afsnit 1.3) udgjorde hhv. ca. 3, 16 og 11 % af det samlede antal tilfælde af kirurgisk behandlet lungekræft i 2021 i Danmark [1]. For patienter med stadium IIA-, IIB- og IIIA-sygdom, som fik foretaget resektion, var 1-årsoverlevelsen hhv. ca. 88, 86 og 83 %, mens 5-årsoverlevelsen var hhv. ca. 57, 48 og 46 % [2].

I 2021 modtog 244 patienter med NSCLC adjuverende medicinsk behandling efter kirurgi i Danmark. Af disse patienter forventes omkring 30 % at have PD-L1-ekspression \geq 50 %, svarende til 75-80 patienter. Heraf skønnes det, at ca. 10 % vil have enten EGFR-mutation eller ALK-translokation. Medicinrådet vurderer derfor, at 60-70 patienter med tidlig NSCLC årligt vil kandidere til adjuverende behandling med atezolizumab.



1.3 Atezolizumab

Atezolizumab er en checkpoint-hæmmer med handelsnavnet Tecentriq. Atezolizumab er godkendt til en lang række indikationer inden for kræft (der henvises til [produktresuméet](#)). I denne rapport vurderes atezolizumab til anvendelse jf. nedenstående indikationsudvidelse:

Atezolizumab er som enkeltstofbehandling indiceret til adjuverende behandling efter komplet resektion og platinbaseret kemoterapi af voksne patienter med NSCLC med høj risiko for tilbagefald, og hvor patientens tumorer har en PD-L1-ekspression $\geq 50\%$ af tumorceller (TC), og hvor patienten ikke har EGFR-mutation eller ALK-positiv NSCLC.

Der henvises i indikationsbeskrivelsen til afsnit 5.1 i produktresuméet, hvoraf nedenstående udvælgelseskriterier, som definerer patienter i 'høj risiko for tilbagefald', fremgår:

- *Tumorstørrelse ≥ 5 cm; eller*
- *tumorer af en hvilken som helst størrelse, der enten er ledsaget af status N1 eller N2, eller*
- *tumorer, der er invasive på thoraxstrukturer (direkte invaderer pleura parietalis, thoraxvæg, diafragma, nervus phrenicus, pars mediastinalis pleurae, parietalis pericardii, mediastinum, hjerte, store blodkar, luftrør, nervus laryngeus recurrens, spiserør, hvirvellegeme, carina), eller*
- *tumorer, der omfatter hovedbronchus < 2 cm distal til carina, men uden at ramme carina; eller tumorer, der er associeret til lungekollaps eller obstruktiv pneumoni af hele lungen, eller*
- *tumorer med separat(e) knude(r) i samme lungelap eller forskellig samsidig lap som den primære.*

Ovenstående karakteriserer patienter med stadie II-IIIa ifølge 7. udgave af *American Joint Committee on Cancer [AJCC] staging system*. Registreringsstudiet IMpower010 inkluderede patienter uanset PD-L1 status og patienter med sygdom i stadie IB. Jf. EPAR blev indikationen indskrænket til ovennævnte subgruppe, fordi EMAs CHMP vurderede, at disse patienter driver den observerede effektforskel for sygdomsfri overlevelse [11]. Indikationen er den første indikationsudvidelse for atezolizumab til adjuverende behandling.

I henhold til EMAs produktresumé administreres atezolizumab ved 60¹/30 minutters intravenøs (i.v.)-infusion af enten: 840 mg hver 2. uge, 1.200 mg hver 3. uge eller 1.680 mg hver 4. uge.

Behandlingen stoppes ved recidiv eller uacceptable bivirkninger. Den maksimale anbefalede behandlingsvarighed for atezolizumab som adjuverende behandling er 12 måneder.

¹ Første infusion. Efterfølgende infusioner foretages over 30 minutter.



Atezolizumab aktiverer et T-cellemediert respons, herunder et antitumorrespons, ved at blokere bindingen mellem *programmed cell death-1* (PD-1)-receptoren og liganderne PD-L1 og PD-L2. PD-1-receptoren er udtrykt i antigenpræsenterende celler samt tumorceller og celler i tumorens mikromiljø.

1.4 Nuværende behandling

Målet med adjuverende behandling af tidlig NSCLC efter kirurgi er at nedsætte risikoen for tilbagefald og dermed øge patienternes overlevelse.

Danske patienter med stadium II-III NSCLC tilbydes som standardbehandling kirurgisk resektion eller mindre hyppigt kemoradioterapi. Efter resektion kan patienterne tilbydes adjuverende kemoterapi bestående af fire serier cisplatin kombineret med vinorelbin. Patienter, der er uegnede til behandling med cisplatin, kan i stedet tilbydes carboplatin. Ved manglende mikroskopisk radikalitet anbefales samtidig postoperativ strålebehandling [3,4]. Evidensen for anvendelse af adjuverende platinbaseret kemoterapi er samlet i en metaanalyse fra 2015, hvor der blev påvist en overlevelsesgevinst med en absolut forskel på 4 % (fra 60 % til 64 %) efter 5 år [12], og der general konsensus om, at adjuverende platinbaseret kemoterapi forbedrer overlevelsen hos patienter med stadium II-III-sygdom [8]. Neoadjuverende kemoterapi anvendes ikke som standardbehandling i Danmark.

Som udgangspunkt tilbydes patienter med N2 ikke kirurgisk behandling i Danmark. Kun et mindretal med minimal N2-udbredelse får foretaget resektion. Det vil ofte dreje sig om patienter med *single-station* N2-sygdom [4].

Med henblik på tidlig identifikation af recidiv eller ny primær sygdom følges patienterne efter radikal resektion med CT-scanning og klinisk kontrol hver 3. måned de første to år og derefter hver 6. måned de efterfølgende 3 år. Kontrolforløbet afsluttes efter 5 år, da recidivrisikoen efter dette tidspunkt anses som stort set forsvundet. [3,4].

Ved sygdomstilbagefald afhænger behandlingen først og fremmest af sygdomsstadie. Patienter med lokaliseret recidiv kan evt. tilbydes re-resektion. Patienter med lokoregionalt recidiv kan i sjældne tilfælde tilbydes operation, mens flere tilbydes kurativt intenderet kemoradioterapi. Patienter med metastatisk recidiv tilbydes pallierende og livsforlængende behandling. Der henvises til de nationale kliniske retningslinjer og Medicinrådets behandlingsvejledning vedr. metastatisk NSCLC [4–7].



2. Effekt og sikkerhed

2.1 Litteratursøgning

Ansøger angiver, at IMpower010 fyldestgørende belyser effekt og sikkerhed af den nærværende indikation for atezolizumab, dvs. adjuverende behandling af NSCLC over for nuværende dansk praksis. Der er ikke foretaget en systematisk litteratursøgning, da søgningen ikke forventes at tilvejebringe yderligere komparativ dokumentation.

IMpower010 er et igangværende forsøg med studiestart den 31. oktober 2015, og den estimerede slutdato er den 17. december 2026. I ansøgningen anvendes der data fra to forskellige opfølgningstidspunkter fra IMpower010.

Der er afrapporteret data fra IMpower010 i en artikel: Felip et al. 2021 [13] og i EMAs EPAR [11].

I ansøgningen og i Medicinrådets vurderingsrapport er der anvendt data, som findes i artikelformat (Felip et al. 2021 [13] og/eller EMAs EPAR (variation 0064 [11]) samt i visse tilfælde *data-on-file* fra Roche.



2.2 Kliniske studier

Medicinerådet har baseret vurderingen af effekt og sikkerhed for intervention og komparator på følgende studie:

Tabel 1. Studier anvendt i gennemgangen af klinisk effekt og sikkerhed

Studienavn [NCT-nummer]	Population	Intervention	Komparator	Effektmål	Anvendt i den sundhedsøkonomiske analyse
IMpower010 [NCT02486718]	Voksne patienter med NSCLC i stadie IB-III A med høj risiko (se afsnit 1.3) for tilbagefald efter komplet resektion og platinbaseret kemoterapi. Studiet inkluderede patienter uanset PD-L1-status, men markedsføringstilladelsen gælder alene patienter med PD-L1-ekspression \geq 50 % af tumorceller, i stadie II-III A og uden aktiverende EGFR-mutation eller ALK-translokation.	Atezolizumab (\leq 1 års behandling)	<i>Best supportive care</i> ('BSC', aktiv observation)	Sygdomsfri overlevelse (DFS, primært), overlevelse og sikkerhed	Sygdomsfri overlevelse, overlevelse og estimerede vedr. sikkerhed



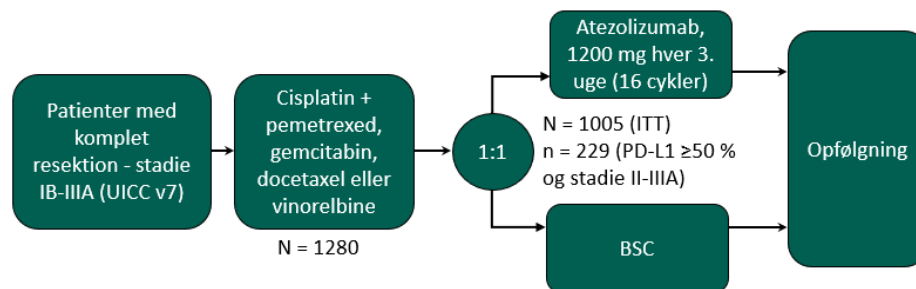
2.2.1 IMpower010 [13]

IMpower010 er et randomiseret, multicenter, open-label, fase III-forsøg, som undersøger effekt og sikkerhed af adjuverende behandling med atezolizumab over for *best supportive care* (BSC) i patienter med NSCLC-stadie IB-IIIa efter komplet resektion og cisplatinbaseret kemoterapi. Studiet er forsat i gang og udføres på 227 lokalisationer i 22 lande. Patienterne blev stratificeret på køn, sygdomsstadie, histologi og PD-L1-ekspression.

I studiets indledende fase (indrullering) fik egnede patienter foretaget kirurgisk resektion efterfulgt af en til fire serier adjuverende platinbaseret kemoterapi. Hver serie var 21 dage, og den adjuverende kemoterapi var et af nedenstående investigator-valgte regimer.

- Cisplatin 75 mg/m² i.v. på dag 1 kombineret med en af nedenstående:
 - vinorelbin 30 mg/m² i.v., dag 1 og 8
 - docetaxel 75 mg/m² i.v., dag 1
 - gemcitabin 1250 mg/m² i.v., dag 1 og 8
 - pemetrexed 500 mg/m² i.v., dag 1 (kun ikke-planocellulær NSCLC)

Efter gennemført adjuverende kemoterapi blev patienter, som fortsat var egnede til at indgå i studiet (jf. in- og eksklusionskriterier), randomiseret 1:1 til at modtage enten adjuverende atezolizumab, 1.200 mg i.v. hver 3. uge eller BSC (patienter i begge arme blev fulgt vha. planlagte scanninger mhp. identifikation af recidiv). I Figur 1 ses en skematisk oversigt over studiets design.



Figur 1. IMpower010 – overordnet studiedesign

Væsentlige inklusionskriterier var: ECOG-performance status 0 eller 1, histologisk eller cytologisk bekræftet NSCLC i stadie IB-IIIa, resektion ≥ 28 og ≤ 84 dage før indrullering, og at patienten var egnet til behandling med cisplatinbaseret kemoterapi (forudgående adjuverende behandling med cisplatinbaseret kemoterapi var en forudsætning for at indgå den randomiserede del af studiet). Se uddybende beskrivelse af studiedesign i bilag 9.1.

Væsentlige eksklusionskriterier var: autoimmune sygdomme, behandling med antibiotika eller immunsupprimerende lægemidler ≤ 14 dage før randomisering, større kirurgiske indgreb ≤ 28 dage før randomisering, forudgående behandling med kemoterapi ≤ 5 år før indrullering, kendt PD-L1-status forud for screening, enhver sygdom og/eller



klinisk/laboratoriefund mm. som var en kontraindikation til behandling med atezolizumab.

Aktiverende EGFR-mutation eller ALK-translokation var ikke et eksklusionskriterium i IMpower010, men patienter med disse forandringer er ikke indeholdt i den EMA-godkendte indikation.

Studiets primære endepunkt var sygdomsfri overlevelse (DFS) evalueret af investigator, og endepunktet blev analyseret hierarkisk i tre patientpopulationer (stadie II-IIIa, PD-L1 \geq 1 %; stadie II-IIIa, uanset PD-L1-status; ITT-populationen). Sekundære endepunkter var overlevelse samt DFS i subgruppen med sygdomsstadie II-IIIa og PD-L1 \geq 50 % (svarende til EMA-indikationen). Eksplorative endepunkter inkluderede 3- og 5-års DFS-rater og overlevelse i subgruppen med sygdomsstadie II-IIIa og PD-L1 \geq 50 %.

Der blev ikke indsamlet patientrapporterede data (PRO) i IMpower010, herunder heller ikke data vedr. helbredsrelateret livskvalitet.

Data vedr. klinisk effekt i Medicinrådets vurdering er for subgruppen af patienter med sygdomsstadie II-IIIa, PD-L1 \geq 50 % og uden EGFR-mutation eller ALK-translokation svarende til den EMA-godkendte indikation.

Uønskede hændelser blev kategoriseret jf. *Medical Dictionary for Regulatory Activities* (MedDRA). Graduering af hændelser blev foretaget af investigator, jf. *National Cancer Institute Common Terminology Criteria for Adverse Events version 4.03* (CTCAE). Den samlede sikkerhedspopulation inkluderer alle patienter, som modtog mindst en dosis atezolizumab, og alle patienter randomiseret til BSC, som havde mindst en sikkerhedsopfølgning. Sikkerhedsdata specifikt for patienter med stadie II-IIIa, PD-L1 \geq 50 % indeholder ligeledes et mindre antal patienter (n = 20) med EGFR-mutation eller ALK-positiv NSCLC. Der er i ansøgningen kun aggregerede sikkerhedsestimater for denne subgruppe af patienter.

I Tabel 2 nedenfor fremgår de dataudtræk, der indgår i ansøgningen, og som anvendes i Medicinrådets vurderingsrapport i gennemgangen af klinisk effekt og sikkerhed.

Tabel 2. Dataudtræk fra IMpower010, som anvendes i ansøgning og Medicinrådets vurderingsrapport

Data for udtræk	Population	Opfølgning	Endepunkter
21. januar 2021	1) ITT-sikkerhedspopulation N = 990 2) Stadie II-IIIa, PD-L1 \geq 50 % ¹ sikkerhedspopulation N = 225	Median behandlingsvarighed: 10,4 mdr.	Sikkerhed
	Stadie II-IIIa, PD-L1 \geq 50 % ² N = 209	Median opfølgning: 34,2 mdr.	DFS, OS
18. april 2022	Stadie II-IIIa, PD-L1 \geq 50 % ² N = 209	Median opfølgning: 47,7 mdr.	OS

¹ Inkl. patienter med EGFR-mutation eller ALK-translokation, ² Ekskl. patienter med EGFR-mutation eller ALK-translokation.



2.3 Population, intervention, komparator og effektmål

Tabel 3. Oversigt over PICO i ansøgningen og Medicinrådets vurdering af disse

	Anvendt i sammenligning af effekt og sikkerhed	Medicinrådets vurdering	Anvendt i sundhedsøkonomisk analyse
Population	Patienter med NSCLC i stadie II-IIIa, PD-L1-ekspression $\geq 50\%$ og uden EGFR-mutation eller ALK-translokation efter komplet resektion og adjuverende cisplatinbaseret kemoterapi. Se dog Tabel 2 vedrørende sikkerhedspopulationer.	Svarer til indikationen. Der er forskelle mellem studiepopulationen i IMpower010 og den tilsvarende danske patientpopulation, hvad angår køn, etnicitet, performance status, valg af kemoterapiregimer, sygdomsstadie, status for lymfeknudeinvolvering og typen af resektion (se afsnit 2.3.1).	Svarende til populationen, der anvendes i sammenligning af effekt og sikkerhed.
Intervention	Atezolizumab, 1.200 mg hver 3. uge (≤ 1 års behandling)	Dosering svarer til dansk klinisk praksis, hvor administrationsintervallet dog ofte er hver 4. uge (1.680 mg).	Atezolizumab, 1.200 mg hver 3. uge
Komparator	BSC (observation)	Aktiv observation svarer til dansk klinisk praksis, hvor der dog scannes lidt hyppigere end i IMpower010 i år 1-2.	Aktiv observation
Effektmål	DFS, OS og sikkerhed	Medicinrådet præsenterer resultater for de anvendte effektmål.	DFS (fordeling af lokoregionalt vs. metastatisk recidiv), OS og sikkerhed. Data vedr. livskvalitet (nytteværdier) fra eksterne kilder (se Tabel 12).

2.3.1 Population

I Tabel 4 nedenfor præsenteres baselinekarakteristika for patienterne i IMpower010 for både ITT-populationen og subgruppen med sygdom i stadie II-IIIa, PD-L1 $\geq 50\%$ og ekskl. EGFR-mutation eller ALK-translokation.



Tabel 4. Baselinekarakteristika for patienter i IMpower010

	ITT-population		Stadie II-IIIa, PD-L1 ≥ 50 % ekskl. EGFR/ALK ⁺	
	Atezolizumab (n = 507)	BSC (n = 498)	Atezolizumab (n = 106)	BSC (n = 103)
Alder, median, år [IQR]	62 [57; 67]	62 [56; 68]	62 [34; 77]	62 [36; 84]
Aldersgruppe, %				
< 65 år	63,7	60,2	61,3	60,2
≥ 65 år	36,3	39,8	38,7	39,8
Køn, %				
Mænd	66,5	67,3	79,2	70,9
Kvinder	33,5	32,7	20,8	29,1
Etnicitet, %				
Kaukasier	71,4	75,5	67,0	74,8
Asiat	25,6	22,5	29,2	23,3
Øvrige	3,0	2,0	3,8	1,9
ECOG-performance status, %				
0	53,8	56,8	62,3	51,5
1	45,8	43,0	37,7	47,6
2	< 1	< 1	0	1,0
Histologi, %				
Planocellulær	35,3	33,5	44,3	43,7
Ikke-planocellulær	64,7	66,5	55,7	56,3
Rygning, %				
Aldrig	22,5	21,7	10,4	9,7
Tidligere	62,5	61,0	74,5	69,9
Nuværende/tidligere	77,5	78,3	89,6	90,3
Nuværende	15,0	17,3	15,1	20,4



	ITT-population		Stadie II-IIIa, PD-L1 ≥ 50 % ekskl. EGFR/ALK ⁺	
Stadie (UICC/AJCC-version 7), %				
IB	12,8	11,6	0	0
IIA	29,0	29,7	29,2	32,0
IIB	17,8	16,9	25,5	14,6
IIIA	40,4	41,8	45,3	53,4
Regionale lymfeknuder (pN), %				
N0	36,1	33,9	■	■
N1	33,5	35,7	■	■
N2	30,4	30,3	■	■
Kemoterapi, % ¹				
Cisplatin + vinorelbin	30,3	31,1	■	■
Cisplatin + pemetrexed	38,9	40,2	■	■
Cisplatin + gemcitabin	17,4	13,9	■	■
Cisplatin + docetaxel	13,3	14,8	■	■
Type af kirurgi, %				
Lobektomi	77,7	78,5	71,7	71,8
Pneumonektomi	15,2	16,7	18,9	19,4
Andre	7,1	4,8	9,4	8,6
Status for EGFR-mutation, %				
Positiv	10,5	12,9	0	0
Negativ	51,5	53,4	53,8	59,2
Ukendt	38,0	42,6	46,2	40,8
Status for ALK-translokation, %				
Positiv	3,0	3,6	0	0
Negativ	55,2	59,0	52,8	53,4



	ITT-population		Stadie II-IIIa, PD-L1 ≥ 50 % ekskl. EGFR/ALK ⁺	
Ukendt	41,8	37,3	47,2	46,6
PD-L1-status ¹ , % ²				
< 1 %	41,4	47,0	0	0
≥ 1 %	55,8	50,6	0	0
≥ 50 %	26,6	26,1	100	100

IR = ikke rapporteret. ¹ Tal i kursiv i kolonne 2 og 3 er for alle patienter i stadie II-IIIa (fra [13]). ² I alt 26 patienter i ITT-populationen havde ukendt PD-L1-status.

Patientkarakteristika var velbalancerede mellem intervention og komparator i ITT-populationen, mens der var mindre ubalancer i subgruppen med stadie II-IIIa, PD-L1 ≥ 50 %. I subgruppen var der ca. 11 %-point flere patienter i BSC-armen, der havde performance status ≥ 1 sammenlignet med atezolizumab-armen, og ydermere var der ca. 8 %-point flere patienter med sygdomsstadie IIIa i BSC-armen sammenlignet med atezolizumab-armen.

Medicinrådets vurdering af population

Patientpopulationen i IMpower010 adskiller sig på en række parametre fra den forventede danske patientpopulation, der kandiderer til adjuverende behandling med atezolizumab. Forskellene nedenfor gennemgås her med udgangspunkt i subgruppen fra IMpower010, som svarer til den tildelte indikation, dvs. patienter med stadie II-IIIa og PD-L1 ≥ 50 %.

- I IMpower010 var der en væsentlig overvægt af mænd, mens der i dansk klinisk praksis de seneste år har været en lille overvægt af kvinder. Kvinder med NSCLC har en lidt bedre prognose end mænd, hvorfor forskellen kan betyde, at overlevelsen observeret i IMpower010 er lavere, end man ville forvente i dansk klinisk praksis.
- Langt flere patienter i IMpower010 har fået foretaget pneumonektomi (ca. 19 %), end man ser i dansk praksis, hvor pneumonektomi udgør ca. 2 % af det samlede antal totale resektioner (lobektomier udgør 83 % af resektionerne i Danmark). Dette afspejler muligvis forskelle i kirurgisk praksis mellem lande, men kan også indikere, at patienterne i IMpower010 gennemsnitligt havde mere avanceret sygdom end de danske patienter, som falder inden for indikationen og vurderes at være kandidater til operation. Forskellen kan muligvis betyde, at IMpower010 overestimerer effekten af atezolizumab relativt til den forventede effekt ved dansk ibrugtagning til indikationen.
- Der anvendes et af fire forskellige adjuverende kemoterapeutiske regimer i IMpower010 forud for behandling med atezolizumab/BSC. Af disse betragtes kun cisplatin kombineret med vinorelbin som standardbehandling i dansk praksis. Medicinrådet vurderer, at dette ikke har væsentlig betydning for overførbareheden – dels er cisplatin plus vinorelbin det hyppigst anvendte regime i IMpower010, og dels



er der ikke evidens for klinisk relevante effektforskelle mellem kemoterapiregimerne.

- Ca. 1/3 af patienterne i IMpower010 havde N2-sygdom, hvilket er en større andel, end man vil se i Danmark, hvor disse patienter oftere vil få tilbudt kemoradioterapi fremfor resektion. Det er vanskeligt at vurdere, om og hvordan dette påvirker overførbareheden af studiets resultater.
- I dansk klinisk praksis vil patientpopulationen gennemsnitligt være i ringere performance status, end det er tilfældet for studiepopulationen i IMpower010 [1]. Dette kan resultere i, at studiet overestimerer overlevelsen og underestimerer bivirkningsbyrden, relativt til hvad man ville se ved ibrugtagning af behandlingen i Danmark.

PET-CT-scanning inden operation var ikke et inklusionskrav, hvilket afviger fra dansk klinisk praksis. Derfor er der en risiko for, at nogle patienter havde mere avanceret sygdom (IIIB/IV), end det fremgår af studiets baselinekarakteristika. Desuden stadietinddeler man i Danmark patienter efter AJCC-version 8 fremfor AJCC-version 7, som anvendes i IMpower010 (og som indikationen er baseret på). For patienter i stadium IB og II er denne forskel af mindre betydning. Nogle patienter i stadium IIIA, jf. AJCC-version 7, vil imidlertid stadietinddeles som stadiet IIIB med version 8. Over halvdelen af patienterne i IMpower010 havde stadiet IIIA-sygdom, så det er sandsynligt, at nogle af disse ikke vil være kandidater til kirurgisk behandling ved stadietinddeling med AJCC-version 8. Hvis der indgik patienter i IMpower010, som reelt har stadiet IIIB- eller IV-sygdom, må man forvente, at studiet overestimerer effekten af atezolizumab, idet patienterne i BSC-armen underbehandles, mens patienterne i atezolizumab modtager en aktiv behandling med dokumenteret effekt ved stadiet IIIB NSCLC med PD-L1 $\geq 50\%$ [14]. Ydermere afspejler stadietfordelingen blandt patienter med stadiet II-III A, PD-L1 $\geq 50\%$ ikke helt stadietfordeling blandt danske patienter, der bliver kirurgisk behandlet. Af det samlede antal kirurgisk behandlede patienter i stadiet II-III A havde ca. 9 % sygdom i stadiet IIA, 54 % havde sygdom i stadiet IIB, og 38 % havde sygdom i stadiet IIIA. Der er således flere patienter med sygdom i stadiet IIIA i IMpower010, end man vil forvente i dansk klinisk praksis, hvilket kan medvirke til, at studiet overestimerer effekten af atezolizumab relativt til effekten ved ibrugtagning i Danmark.

I subgruppeanalyser ses der ikke statistisk signifikante effektforskelle for DFS mellem atezolizumab og BSC for hverken køn, etnicitet, performance status, valg af kemoterapiregimer, sygdomsstadiet, status for lymfeknudeinvolvering eller typen af resektion. Det gælder både for patienter med stadiet II-III A + PD-L1 $\geq 50\%$ og for ITT-populationen [11,13].

I populationen med stadiet II-III A, PD-L1 $\geq 50\%$ var der 11 %-point flere patienter i BSC-armen, som havde performance status ≥ 1 sammenlignet med atezolizumab-armen, og der var ca. 8 %-point flere patienter med sygdomsstadiet IIIA i BSC-armen sammenlignet med atezolizumab-armen. Begge disse forhold kan bidrage til, at IMpower010 overestimerer effekten af atezolizumab relativt til BSC.



2.3.2 Intervention

I IMpower010 administreres atezolizumab 1.200 mg som i.v.-infusion hver 3. uge.

Opfølgingsregimet er beskrevet nedenfor (afsnit 2.3.3)

Medicinerådets vurdering af intervention

Dosering af intervention svarer til dansk klinisk praksis ved behandling af uhelbredelig NSCLC (patienter med PD-L1 \geq 50 %) i første linje (atezolizumab, cemiplimab og pembrolizumab er ligestillede i Medicinerådets lægemiddelrekommandation). I overensstemmelse med produktresuméet anvendes i Danmark ofte 1.680 mg hver 4. uge.

2.3.3 Komparator

Efter radikal resektion og adjuverende behandling med cis-/carboplatin kombineret med vinorelbin følges patienter i dansk praksis med CT-scanning og klinisk kontrol hver 3. måned de første to år og derefter hver 6. måned de efterfølgende 3 år.

Dette svarer overordnet til opfølgingsregimet anvendt i IMpower010 (for både intervention og komparator), men med følgende undtagelser:

- Undersøgelse med CT-scanning blev foretaget hver 4. måned det første år og hver 6. måned i år 2.
- I år 3-5 blev scanninger ligeledes foretaget hver 6. måned, men skiftevis med CT og røntgen.

Medicinerådets vurdering af komparator

Medicinerådet vurderer, at de mindre hyppige scanninger og brug af røntgenundersøgelse ved hver anden opfølgning i år 3-5 til monitorering af recidiv i IMpower010 kan bidrage til, at studiet overestimerer DFS (i både interventions- og komparatorarmen) relativt til dansk praksis. Dette har ikke betydning for effektforskelle mellem behandling med atezolizumab og BSC.

2.3.4 Effektmål

Virksomheden har indsendt data vedrørende effekt for DFS og overlevelse. I ansøgningens gennemgang af klinisk effekt er der kun præsenteret data for patienter med sygdom i stadie II-III A, PD-L1 \geq 50 %, og som ikke har EGFR-mutation eller ALK-translokation (svarende til indikationen).

Der er ikke indsendt data vedrørende helbredsrelateret livskvalitet, da det ikke er opsamlet i IMpower010. I den sundhedsøkonomiske analyse anvendes der data vedrørende helbredsrelateret livskvalitet fra en række publicerede kilder (se afsnit 3.3).

Medicinerådets vurdering af effektmål

Medicinerådet præsenterer data for de to effektmål, som ansøger har anvendt. Medicinerådet bemærker, at det giver ophav til usikkerhed, både i den kliniske og sundhedsøkonomiske vurdering af atezolizumab, at der ikke findes data for helbredsrelateret livskvalitet fra IMpower010.



2.4 Sammenligning af effekt

2.4.1 Analysemetode for sammenligning af effekt

Ansøgers valg af analysemetode

Ansøger har anvendt den direkte sammenligning af atezolizumab og BSC fra IMpower010. Ansøgningens gennemgang af effekt er afgrænset til patienter med sygdom i stadie II-IIIa, PD-L1 \geq 50 %, og som ikke har EGFR-mutation eller ALK-translokation.

Effektmålene DFS og OS er undersøgt ved Kaplan-Meier-estimatoren, og *hazard ratios* (HR) med tilhørende 95 % konfidensinterval er estimeret i stratificerede *Cox proportional hazards*-modeller.

Medicinrådets vurdering af analysemetode

Medicinrådet vurderer, at den direkte sammenligning i IMpower010 og de anvendte analysemetoder kan ligge til grund for vurderingen.

2.4.2 Oversigt over effektestimater

I Tabel 5 nedenfor præsenteres centrale effektestimater fra IMpower010.

Tabel 5. Oversigt over effektestimater fra IMpower010 – patienter med sygdom i stadie II-IIIa, PD-L1 \geq 50 %, og som ikke har EGFR-mutation eller ALK-translokation

Effektmål	Median opfølgning	Atezolizumab (N = 106)	BSC (N = 103)	Forskel
DFS-median, mdr. [95 % CI]	34,2 mdr.	IN [IN; IN]	37,3 [30,1; IN]	HR: 0,49 [0,29; 0,81]
DFS-rate ved år 3, % [95 % CI]	34,2 mdr.	75,1 [65,4; 84,8]	50,4 [39,2; 61,7]	24,7 %-point
OS median, mdr. [95 % CI]	47,7 mdr.	IN [IN; IN]	IN [IN; IN]	HR: [REDACTED]
OS-rate ved år 5, % [95 % CI]	47,7 mdr.	84,8 [77,7; 91,9]	67,5 [57,5; 77,6]	17,3 %-point

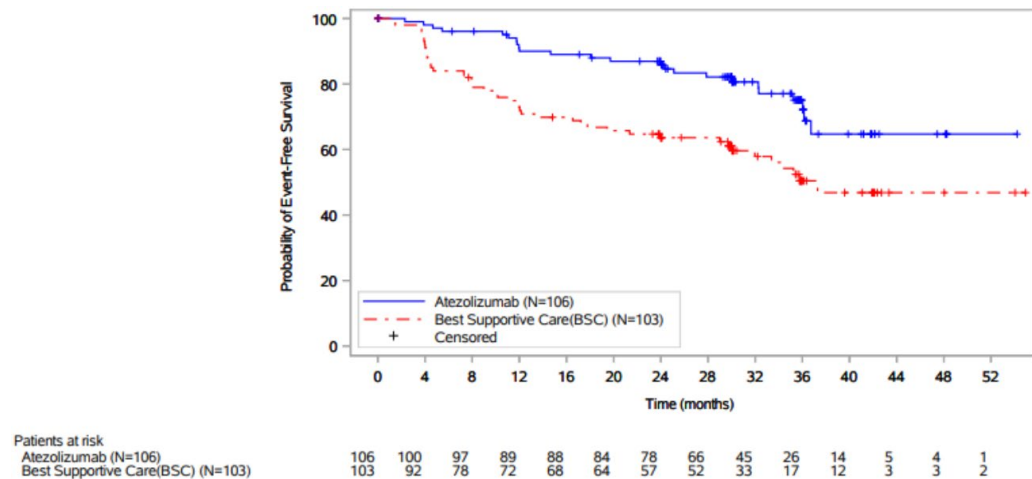
IN = Ikke nået.

2.4.3 Sygdomsfri overlevelse (DFS)

Det primære effektmål DFS defineres som tid fra randomisering til første dokumentation af recidiv, ny primær NSCLC eller død uanset årsag. Ansøger har ikke indsendt data, der understøtter en korrelation mellem DFS og OS i den relevante patientpopulation, men fremhæver, at DFS-data er lagt til grund for godkendelse af flere andre adjuverende behandlinger til solide tumorer. Ansøger henviser til en EMA-vejledning for ansøgninger om markedsføringstilladelse omhandlende onkologiske endepunkter, hvori anvendelse af DFS angives som et acceptabelt primært effektmål under visse omstændigheder [15].



Ved det seneste tilgængelige udtræk for DFS var den mediane opfølgning på 34,2 mdr. Her var der på tværs af armene i alt forekommet 33 % af DFS-hændelserne (22,6 % for atezolizumab og 43,7 % for BSC). Resultater for DFS fremgår af Figur 2.



Figur 2. Kaplan-Meier-estimer for DFS (patienter med sygdomsstadie II-IIIa, PD-L1 \geq 50 % og uden EGFR-mutation eller ALK-translokation)

Median DFS for BSC-gruppen var 37,3 mdr. [30,1; IN], mens medianen for patienter behandlet med atezolizumab ikke var nået. Den tilhørende stratificerede hazard ratio var på 0,49 [0,29; 0,81] til fordel for atezolizumab. Treårs-raten for DFS var 50,4 % [65,4; 84,8] og 75,1 % [39,2; 61,7] for patienter behandlet med hhv. BSC og atezolizumab.

Medicinerådets vurdering af DFS

Estimerne for DFS i IMpower010 indikerer, at patienter, der behandles med adjuverende atezolizumab, har mindre risiko for at få recidiv eller at dø end patienter, som behandles med BSC. Da der endnu ikke foreligger medianestimer, er det vanskeligt at vurdere den absolutte effektforskel. Dog kan det konstateres, at ca. 25 %-point færre patienter behandlet med atezolizumab havde haft en DFS-hændelse efter 3 år.

Den forventede overførbare af resultaterne fra IMpower010 er beskrevet i detaljer i afsnit 2.3.1 samt afsnit 2.3.3. Det fremhæves dog, at der var lidt flere patienter i atezolizumab-armen, som var i performance status 0, og at lidt færre patienter i atezolizumab-armen havde sygdomsstadie IIIA i sammenligning med BSC-armen. Desuden indgår der flere patienter i stadium IIIA i IMpower010, end man ser i dansk klinisk praksis, og den stadienddeling og billeddiagnostik, der anvendes i studiet kan betyde, at der indgår patienter, som man i dansk praksis ville betragte inoperable. Ringere performance status og mere avanceret sygdom er negative prognostiske faktorer, hvorfor forskellene kan betyde, at IMpower010 overestimerer DFS-gevinsten ved behandling med atezolizumab.

De opfølgende undersøgelser i IMpower010 foretages hver 4. måned i år 1-2 (hver 3. måned i dansk praksis), og røntgen og CT anvendes skiftevis i år 3-5 (kun CT-scanninger i



dansk praksis). Dette kan betyde, at DFS overestimeres i IMpower010 relativt til dansk praksis (gælder både for atezolizumab og BSC).

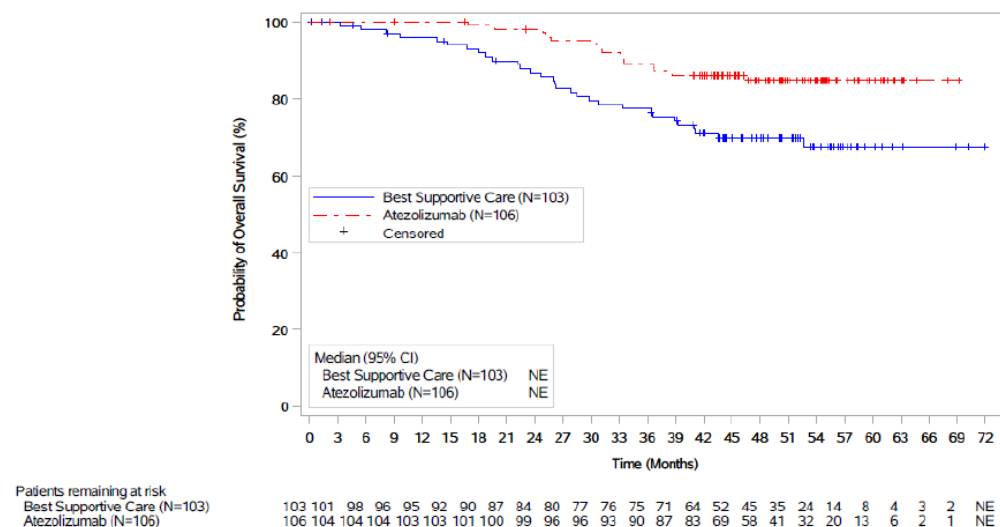
Danske tal fra Aarhus Universitetshospital viser, at median DFS hos post-operative patienter, som ganske vist havde stadium IB-III-sygdom, ligger på 37,8 mdr., og 3-års DFS-raten ligger omkring 50 % ([16], se Bilag 9.2). Det taler for overførbareheden af resultaterne fra IMpower010, at estimaterne for DFS for BSC-armen placerer sig tæt på danske real-world data for en meget lignende patientpopulation.

Ekstrapolering af DFS til brug i den sundhedsøkonomiske analyse

Ekstrapolering af DFS-data og Medicinrådets vurdering heraf er beskrevet i afsnit 3.2.2.1.

2.4.4 Overlevelse (OS)

Data for OS stammer fra et senere udtræk end data vedrørende DFS. Den mediane opfølgningstid for OS var 47,7 mdr. På dette tidspunkt var i alt 21,5 % af OS-hændelserne indtruffet. Der var endnu ingen medianestimer for OS, men overlevelsesraten ved 3 år var 89,1 % [83,1; 95,2] for atezolizumab og 77,5 % [69,2; 85,8] for BSC. Overlevelsesraten ved 5 år var 84,8 % [77,7; 91,9] for atezolizumab og 67,5 % [57,5; 77,6] for BSC. Den stratificerede hazard ratio for OS var [redacted] til atezolizumabs fordel. Kaplan-Meier-estimer for OS fremgår af Figur 3.



Figur 3. Kaplan-Meier-estimer OS (patienter med sygdomsstadie II-III, PD-L1 \geq 50 % og uden EGFR-mutation eller ALK-translokation)

Medicinrådets vurdering af OS

Estimaterne for OS i IMpower010 indikerer, at patienter, der behandles med adjuverende atezolizumab, har mindre risiko for at dø end patienter, som behandles med BSC. Da der endnu ikke foreligger medianestimer, er det vanskeligt at vurdere den absolutte effektforskel. Dog kan det konstateres, at ca. 17 %-point færre patienter behandlet med atezolizumab var døde efter 5 år.



Der gælder de samme usikkerheder for OS som for DFS (afsnit 2.4.3), og der er usikkerhed vedrørende overførbare af resultater, som skyldes forskelle i studiepopulationen vs. den forventede danske patientpopulation ved evt. ibrugtagning (afsnit 2.3.1).

2.4.5 Helbredsrelateret livskvalitet

Der er ikke opsamlet data vedrørende livskvalitet i IMpower010.

Medicinerådets vurdering af helbredsrelateret livskvalitet

Det giver ophav til væsentlig usikkerhed, at der ikke findes evidens for, om og hvordan adjuverende behandling med atezolizumab påvirker livskvaliteten for patienter med tidlig NSCLC relativt til observation alene. Dette er især problematisk i kontekst af en behandling til en patientgruppe, hvor en væsentlig andel af patienterne ikke vil få recidiv uden behandling med adjuverende atezolizumab.

Manglen på data vedrørende livskvalitet fra IMpower010 er også en væsentlig usikkerhed i den sundhedsøkonomiske analyse, som i stedet må bero på livskvalitetsestimater hentet fra ekstern litteratur.

2.5 Sammenligning af sikkerhed

I IMpower010 er data for uønskede hændelser kategoriseret jf. *Medical Dictionary for Regulatory Activities* (MedDRA). Graduering af hændelser blev foretaget af investigator, jf. *National Cancer Institute Common Terminology Criteria for Adverse Events* (CTCAE), version 4.03. Der er i ansøgningen indsendt aggregerede resultater for bl.a. antal uønskede hændelser (i alt, alvorlige og grad 3-4) samt antal uønskede hændelser, der medfører behandlingsophør. Aggregerede data for uønskede hændelser er i ansøgningen præsenteret for den samlede sikkerhedspopulation og for patienter med sygdom i stadie II-III og PD-L1 \geq 50 %, inkl. patienter, som har EGFR-/ALK-forandring. Resultater vedr. de hyppigste specifikke typer af uønskede hændelser er kun præsenteret narrativt i ansøgningen og gennemgås kun for den samlede sikkerhedspopulation.

Data vedrørende sikkerhed stammer fra udtrækket fra d. 21. januar 2021, hvor den mediane behandlingsvarighed var 10,4 mdr. for atezolizumab (mediant 16 doser).

2.5.1 Samlede estimater for sikkerhed

I Tabel 6 præsenteres resultater vedrørende uønskede hændelser uanset årsag.

Tabel 6. Aggregerede estimater for forekomst af uønskede hændelser i IMpower010

Uønskede hændelser uanset årsag	Atezolizumab	BSC
Samlet sikkerhedspopulation	N = 495	N = 495
Uønskede hændelser uanset grad, n (%)	459 (92,7)	350 (70,7)
Uønskede hændelser, grad \geq 3-4, n (%)	108 (21,8)	57 (11,5)



Uønskede hændelser uanset årsag	Atezolizumab	BSC
Alvorlige uønskede hændelser, n (%)	87 (17,6)	42 (8,5)
Behandlingsophør grundet uønskede hændelser, n (%)	90 (18,2)	-
Patienter med sygdom i stadie II-III A, PD-L1 ≥ 50 %	N = 113	N = 112
Uønskede hændelser uanset grad, n (%)	107 (94,7)	78 (69,6)
Uønskede hændelser, grad ≥ 3-4, n (%)	23 (20,4)	13 (11,6)
Alvorlige uønskede hændelser, n (%)	17 (15,0)	6 (4,5)
Behandlingsophør grundet uønskede hændelser, n (%)	21 (18,6)	-

Blandt patienter behandlet med atezolizumab i den samlede sikkerhedspopulation havde 10,7 % mindst én grad 3-4 behandlingsrelateret uønsket hændelse, 7,5 % havde en behandlingsrelateret alvorlig uønsket hændelse (SAE), og 0,8 % døde af en behandlingsrelateret uønsket hændelse. Da studiet var ublindt og uden aktiv behandling i komparatorarmen, var der ingen behandlingsrelaterede uønskede hændelser for patienter randomiseret til BSC.

2.5.2 Fordeling af hændelsestyper

I Tabel 7 nedenfor vises uønskede hændelser uanset grad og andelen af grad 3-4 hændelser, der forekom i den samlede sikkerhedspopulation uanset PD-L1-status i hhv. ≥ 5 og 2 % af patienterne i en af studiets to arme.

Tabel 7. Fordelingen af uønskede hændelser i IMpower010

	BSC (N = 495), n (%)	Atezolizumab (N = 495), n (%)
Uønskede hændelser uanset årsag, der forekommer hos ≥ 5 % af patienterne		
Nasopharyngitis	50 (10,1)	33 (6,7)
Øvre luftvejsinfektion	12 (2,4)	35 (7,1)
Hoste	46 (9,3)	66 (13,3)
Dyspnø	32 (6,5)	31 (6,3)
Feber	11 (2,2)	65 (13,1)
Asteni	14 (2,8)	37 (7,5)
Udmattelse	11 (2,2)	33 (6,7)



	BSC (N = 495), n (%)	Atezolizumab (N = 495), n (%)
Øget ALAT	16 (3,2)	53 (10,7)
Øget ASAT	16 (3,2)	53 (10,7)
Øget kreatinin	15 (3,0)	29 (5,9)
Diarré	9 (1,8)	37 (7,5)
Kvalme	16 (3,2)	30 (6,1)
Ledsmerter	26 (5,3)	52 (10,5)
Hovedpine	20 (4,0)	28 (5,7)
Kløe	3 (0,6)	51 (10,3)
Udslæt	5 (1,0)	48 (9,7)
Anæmi	30 (6,1)	38 (7,7)
Hypothyreose	3 (0,6)	55 (11,1)
Hyperthyreose	3 (0,6)	32 (6,5)
Uønskede hændelser uanset årsag grad 3-4¹		
Pneumoni	3 (0,6)	7 (1,4)
Urinvejsinfektion	1 (0,2)	2 (0,4)
Anæmi	1 (0,2)	2 (0,4)
Dyspnø	2 (0,4)	1 (0,2)
Udmattelse	1 (0,2)	2 (0,4)
Hyponatriæmi	0	2 (0,4)

Data i tabellen stammer fra EPAR (tabel 59 og 62). ¹ Hændelser, der forekom hos $\geq 2\%$ enten i IMpower010 eller i det poolede sikkerhedsdatasæt for atezolizumab som monoterapi (EPAR [11])

En særlig bekymring ved behandling med PD-1/L-1-hæmmere er immunrelaterede bivirkninger. Af EPAR fremgår det, at tre typer af immunmedierede hændelser uanset gradering forekom hos mindst $\geq 1\%$ af patienterne behandlet med atezolizumab (i tillæg til immunmedierede hændelser, der allerede fremgår af Tabel 7). For atezolizumab- og BSC-gruppen forekom desuden pneumonitis (hhv. 3,8 % og 0,6 %), infusionsreaktioner (hhv. 1,4 % og 0 %) og binyrebarkinsufficiens (hhv. 1,2 % og 0 %) [11].



Medicinrådets vurdering af sikkerhed

Behandling med atezolizumab øger patienternes risiko for uønskede hændelser, herunder indlægningskrævende hændelser, hændelser, der medfører ophør af behandlingen, og hændelser, som er potentielt livstruende. Dette gælder både for behandlingsrelaterede hændelser og hændelser uanset årsag.

Studiepopulationen i IMpower010 er i bedre performance status end det vurderes at være tilfældet i den tilsvarende behandlingsegnete danske patientpopulation. Dette kan medføre, at IMpower010 underestimerer bivirkningsbyrden ved behandling med atezolizumab relativt til anvendelse i klinisk praksis. I alle tilfælde er det forventeligt, at en adjuverende behandling giver ophav til mere toksicitet, end der ses ved observation.

Selvom bivirkningerne ved behandling med atezolizumab er velkendte og i langt de fleste tilfælde kan håndteres og/eller behandles tilfredsstillende, ses der (også i IMpower010) livstruende og fatale bivirkninger. Mindre alvorlige bivirkninger er hyppige ved behandling med atezolizumab og kan være til stor gene for patienterne. Visse bivirkninger forbundet med immunterapi er af længerevarende eller kronisk karakter. Dette er væsentligt i kontekst af en adjuverende tillægsbehandling til en patientgruppe, hvor omtrent 30 % forventes at være kurerede for deres kræftsygdom efter resektion og adjuverende kemoterapi.

Medicinrådet noterer sig, at CHMP fremhæver, at bivirkningerne ved atezolizumab i IMpower010 overordnet er konsistente med poolede sikkerhedsdata for atezolizumab som monoterapi til andre indikationer, herunder uhelbredelig NSCLC. CHMP bemærker dog, at fx andelen med alvorlige uønskede hændelser uanset årsag fremstår lavere i IMpower010 end i det poolede datasæt (hhv. 17,6 % vs. 41,2 % for hændelser uanset årsag og hhv. 7,5 % vs. 11,1 % for hændelser relateret til atezolizumab), mens det forholder sig modsat for uønskede hændelser, der medførte behandlingsophør (hhv. 18,2 % vs. 7,1 %) [11]. Dette kan skyldes, at patienter, der behandles i adjuverende sammenhæng, gennemsnitligt er i bedre helbredstilstand, men har lavere acceptabilitet af bivirkninger. CHMP bemærker dog også, at forekomsten af specifikt mindre hyppige immunrelaterede uønskede hændelser var højere ved behandling med atezolizumab i IMpower010 end i det poolede data for atezolizumab monoterapi, fx binyrebarkinsufficiens (hhv. 1,2 % vs. 0,4 %), myositis (hhv. 0,8 % vs. 0,3 %), meningoencephalitis (hhv. 0,8 % vs. 0,4 %), diabetes mellitus (hhv. 0,8 % vs. 0,3 %) og myokarditis (hhv. 0,4 % vs. 0 %) [11].

2.6 Usikkerheder i datagrundlaget for klinisk effekt og sikkerhed

Intervention- og komparator-populationerne i IMpower010-studiet er forholdsvist velbalancerede. Selvom studiet var ublindet, var det sammenlignelige andele – og > 98 % af patienterne i de to grupper – som modtog den behandling, de blev randomiseret til. Andelen af patienter, der ophørte med behandlingen, var også sammenlignelig på tværs af de to grupper. Dog sås flere ophør grundet uønskede hændelser i atezolizumab-armen og flere ophør grundet recidiv i BSC-armen.



De tilgængelige data fra IMpower010 viser, at adjuverende behandling med atezolizumab nedsætter risikoen for recidiv og forbedrer patienternes overlevelse. Der er dog flere usikkerheder vedrørende overførbareheden af disse resultater, som gennemgås nedenfor.

- En stor del af de patienter, som får recidiv, vil overgå til førstelinjebehandling for uhelbredelig sygdom. Her vil de jf. aktuel praksis i Danmark få tilbudt behandling med en checkpoint-hæmmer som monoterapi. Medicinrådet vurderer, at der er begrænset evidens for genbehandling med immunterapi, og at det er sandsynligt, at effekten af immunterapi vil være mindre hos patienter ved eventuel genbehandling [17,18]. Beslutning om eventuel genbehandling er en lægefaglig vurdering, som bør forudgås af ny PD-L1-analyse. Genbehandling med immunterapi bør ledsages af dataopsamling. Hvis man ser bort fra muligheden for genbehandling, vil flertallet af patienter, som har fået adjuverende behandling med atezolizumab, være kandidater til platinbaseret kemoterapi i førstelinjebehandling for uhelbredelig sygdom, hvilket udgør en mindre effektiv behandling end immunterapi [19]. Ovenstående observeres i IMpower010. Her fik patienter med recidiv i BSC-armen hyppigere immunterapi som efterfølgende systemisk behandling end patienter i atezolizumab-armen (hvh. ca. [redacted] vs. ca. [redacted]), mens patienter i atezolizumab-armen hyppigere fik kemoterapi end patienter i BSC-armen (hvh. [redacted] vs. ca. [redacted]). I denne sammenhæng bemærker Medicinrådet, at andelen af patienter i BSC-armen, som efterfølgende modtager immunterapi, forekommer lidt lav sammenlignet med dansk klinisk praksis. Det gælder særligt, fordi en større andel af patienter i BSC-armen relativt til atezolizumab-armen havde metastatisk sygdom som deres første recidiv-hændelse (se afsnit 3.2.1). Medicinrådet bemærker, at ovennævnte frekvenser er baseret på få patienter ([redacted] for atezolizumab og [redacted] for BSC) og derfor behæftet med væsentlig usikkerhed. Ansøger fremhæver, at data vedr. efterfølgende behandling ikke er opsamlet systematisk i IMpower010, og at det ikke fremgår, hvilke behandlinger der er givet ved fx lokoregional og metastatisk sygdom.
- På en række parametre adskiller studiepopulationen i IMpower010 sig fra den danske patientpopulation, herunder hvad angår køn, etnicitet, performance status, valg af kemoterapiregimer, sygdomsstadie, status for lymfeknudeinvolvering eller typen af resektion. Disse forskelle og deres potentielle betydning for fortolkning af resultaterne fremgår af afsnit 2.3.1.
- Ca. 11 %-point flere patienter i BSC-armen havde performance status ≥ 1 sammenlignet med atezolizumab-armen. Det kan medvirke til, at IMpower010 overestimerer effekten af atezolizumab – og underestimerer bivirkningsbyrden – relativt til BSC.
- Det giver ophav til væsentlig statistisk usikkerhed for alle estimater for effekt og sikkerhed, at den samlede stikprøvestørrelse for den relevante population er relativt lille ($n = 103$ i BSC-armen og $n = 106$ i atezolizumab-armen). Dette er mest udtalt for endepunkter, hvor der er relativt få hændelser, fx alvorlige uønskede hændelser og OS. Det tilføjer yderligere usikkerhed til vurderingen, at IMpower010 er det eneste publicerede studie, der belyser effekten af atezolizumab som adjuverende behandling af patienter med NSCLC, stadie II-IIIa og PD-L1 ≥ 50 %.



- Det medfører usikkerhed både i gennemgangen af klinisk effekt og i den sundhedsøkonomiske analyse, at der i IMpower010 ikke er opsamlet data vedrørende helbredsrelateret livskvalitet.

3. Sundhedsøkonomisk analyse

Den sundhedsøkonomiske analyse estimerer de inkrementelle omkostninger pr. vundet kvalitetsjusteret leveår (QALY) ved behandling med adjuverende atezolizumab sammenlignet med aktiv monitorering (BSC) til patienter med tidlig NSCLC.

Analysen er baseret på data fra subgruppen med stadie II-III NSCLC, PD-L1 \geq 50 % og uden EGFR-mutation eller ALK-translokation i IMpower010. Der anvendes således DFS og OS-data fra IMpower010 som beskrevet i afsnit 2.4.3 og 2.4.4. Desuden anvendes der eksternt data til de resterende sygdomsstadier: lokoregionalt recidiv, 1. linjebehandling af metastatisk recidiv (1L metastatisk recidiv) og 2. linjebehandling af metastatisk recidiv (2L metastatisk recidiv).

3.1 Analyseperspektiv

I overensstemmelse med Medicinrådets metoder har ansøger anvendt et begrænset samfundsperspektiv. Ansøgers analyse har en livslang tidshorisont på 39 år, da patienterne i gennemsnit var 61 år ved studiestart. Ansøger vurderer, at tidshorisonten reflekterer populationens maksimale restlevetid og derved opfanger alle relevante forskelle i sundhedsmæssige gevinster og omkostninger.

Omkostninger og effekt, der ligger efter det første år, er diskonteret med en rente på 3,5 % pr. år, og omkostninger efter år 35 er diskonteret med en rente på 2,5 % pr. år.

Medicinrådets vurdering af analyseperspektiv

Medicinrådet anvender samme antagelser vedr. analyseperspektiv som ansøger.

3.2 Model

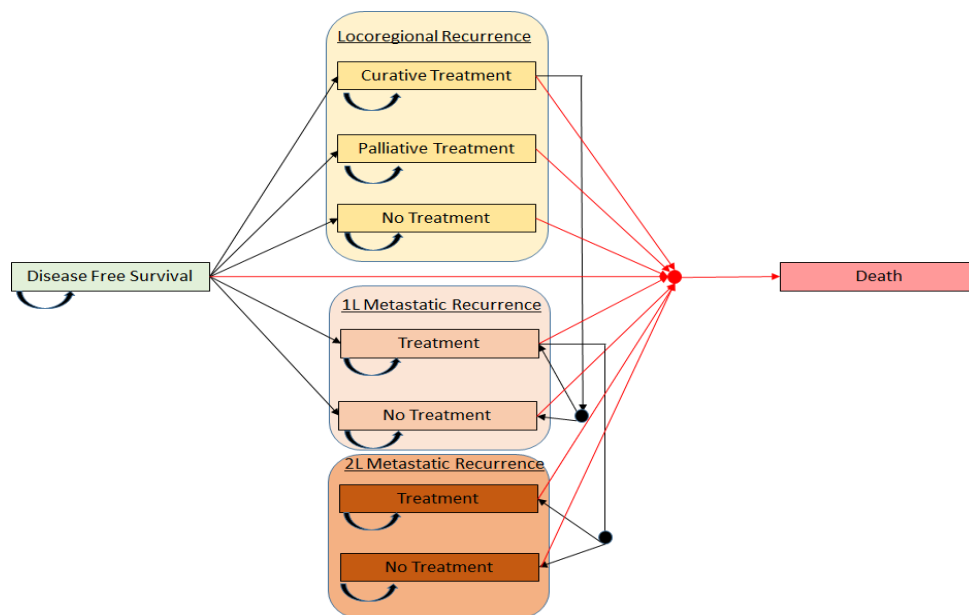
Ansøger har anvendt en Markov-model til at estimere langtidseffekterne og omkostningerne forbundet med adjuverende atezolizumab sammenlignet med BSC. Modellen har en cykluslængde på fire uger, og ansøger benytter *half-cycle correction*.

Modellen består af fem sygdomsstadier:

- Sygdomsfri overlevelse (DFS)
- Lokoregionalt recidiv (LRR)
- 1L metastatisk recidiv
- 2L metastatisk recidiv
- Død.



I modellen starter alle patienter i stadiet DFS, der er defineret som sygdomsfri og i live efter operation og adjuverende kemoterapi. Sandsynligheden for en hændelse i hvert af sygdomsstadierne er baseret på DFS-, PFS- og OS-data fra forskellige datakilder. Datakilderne har ansøget bl.a. valgt på baggrund af sygdomsstatus (lokoregionalt, 1L metastatisk eller 2L metastatisk recidiv) og typen af behandling (kurativ, palliativ eller ingen behandling). Disse forskellige faktorer resulterer i 17 mulige bevægelser, som er illustreret i Figur 4.



Figur 4. Beskrivelse af modelstruktur

I en Markov-model afhænger patienternes bevægelse mellem de forskellige sygdomsstadier af transitionssandsynligheder. I denne model estimeres transitionssandsynlighederne fra DFS ud fra ekstrapoleret forløbsdata fra IMpower010 for DFS, mens datagrundlaget for transitionssandsynlighederne fra de resterende sygdomsstadier udgøres af data fra andre datakilder. En oversigt over datakilderne, der er anvendt til de forskellige bevægelser i den sundhedsøkonomiske analyse, kan ses i Tabel 8.

Tabel 8. Datakilder til bevægelser i den sundhedsøkonomiske model

Bevægelser	Datakilde
DFS → LRR	IMpower010
DFS → 1L metastatisk recidiv	IMpower010
DFS → Død	IMpower010
LRR → 1L metastatisk recidiv	<u>Kurativ behandling:</u> Nakamichi et al. 2017 [20] PACIFIC [21] <u>Palliativ behandling:</u> Kruser et al. 2014 [22]



Bevægelser	Datakilde
LRR → Død	<u>Kurativ behandling:</u> Nakamichi et al. 2017 [20] PACIFIC [21] <u>Palliativ behandling:</u> Kruser et al. 2014 [22]
1L metastatisk recidiv → 2L metastatisk recidiv	<u>Behandling:</u> IMpower110 [23] <u>Ingen behandling:</u> Wong et al. (2016)
1L metastatisk recidiv (behandling) → Død	IMpower150 [24]
2L metastatisk recidiv → Død	<u>Behandling:</u> OAK [25] <u>Ingen behandling:</u> Wong et al. 2016 [26]

3.2.1 Antagelser i modellen

Bevægelser fra DFS til enten død eller recidiv (lokoregionalt eller 1L metastatisk) er baseret på data fra IMpower010. Øvrige bevægelser i modellen er baseret på estimater fra eksternt data (Tabel 8). I modellen antager ansøger en række faste fordelinger for typen af recidiv og for den behandling, der følger efter et recidiv (Tabel 9), hvilket er baseret på IMpower010 og på ekspertudtalelser fra to danske lungeonkologer. Fraset bevægelserne fra det sygdomsfri stadie til recidiv (lokoregionalt eller 1L metastatisk), differentieres der ikke mellem atezolizumab- og BSC-armen. For alle efterfølgende stadier er antagelserne og input i modellen således ens mellem de to arme. For patienter, der modtager palliativ eller ingen behandling, antager ansøger, at disse kun kan blive i det pågældende stadie eller bevæge sig til stadiet 'død'. For patienter i 2L metastatisk recidiv antager ansøger, at patienterne bliver i dette stadie, så længe de er i live, og dermed kun kan bevæge sig til stadiet 'død'.

Typen af behandling, som patienterne modtager, påvirker patienternes videre bevægelse i modellen i form af sandsynligheden for tilbagefald/progression/død forbundet med en given type af behandling. Disse fordelinger forbliver konstante i hele modellens tidshorisont.

Tabel 9. Behandling, transitionssandsynlighed og fordeling af recidiv i modellen

Sygdomsstadie	Behandlingsfordeling	Månedlig transitions-sandsynlighed	Fordeling af typen af recidiv
DFS	Atezolizumab	Sandsynligheden for, at første hændelse er et recidiv er baseret på ekstrapoleret DFS-data fra IMpower010	→ Lokoregionalt recidiv: 65 % → 1L metastatisk recidiv: 35 %



Sygdomsstadie	Behandlingsfordeling	Månedlig transitions-sandsynlighed	Fordeling af typen af recidiv
		Sandsynligheden for, at første hændelse er død: 0,1 %	
DFS	BSC	Sandsynligheden for, at første hændelse er et recidiv er baseret på ekstrapoleret DFS-data fra IMpower010	→ Lokoregionalt recidiv: 38 % → 1L metastatisk recidiv: 62 %
		Sandsynligheden for at første hændelse er død: 0,1 %	
Lokoregionalt recidiv	Kurativ behandling: 95 %	Sandsynligheden for en hændelse [20]: 2 %	→ 1L metastatisk recidiv [21]: 77 % → Død [21]: 23 %
	Palliativ behandling: 5 %	Sandsynligheden for, at første hændelse er død [22]: 8 %	
1L metastatisk recidiv	Behandling: 75 %	Sandsynligheden for en hændelse [23]: 7 %	→ 2L metastatisk recidiv [24]: 79 % → Død [24]: 21 %
	Ingen behandling: 25 %	Sandsynligheden for, at første hændelse er død [24]: 11 %	
2L metastatisk recidiv	Behandling: 45 %	Sandsynligheden for, at første hændelse er død [25]: 7 %	
	Ingen behandling: 55 %	Sandsynligheden for, at første hændelse er død [26]: 11 %	

Medicinerådets vurdering af modellen

Medicinerådet hæfter sig ved usikkerhed vedr. modellering af sygdomsstadierne lokoregionalt recidiv, 1L metastatisk recidiv og 2L metastatisk recidiv, idet disse er baseret på omfattende eksterne dokumentation. Anvendelsen af den eksterne dokumentation er med til at skabe usikkerhed i modellen og i forhold til overførbare af de kliniske resultater fra de eksterne kilder ved sammenligning med IMpower010 og sammenholdt med den forventede danske patientpopulation. Medicinerådet bemærker desuden, at fordelingen af hændelser er konstante over tid, hvilket anskues som en usikkerhed. Da det modellerede forløb efter et recidiv er det samme, uanset om



patienten indledningsvis er behandlet med atezolizumab eller ej, vurderes usikkerheden dog at være af begrænset betydning for analysens resultat.

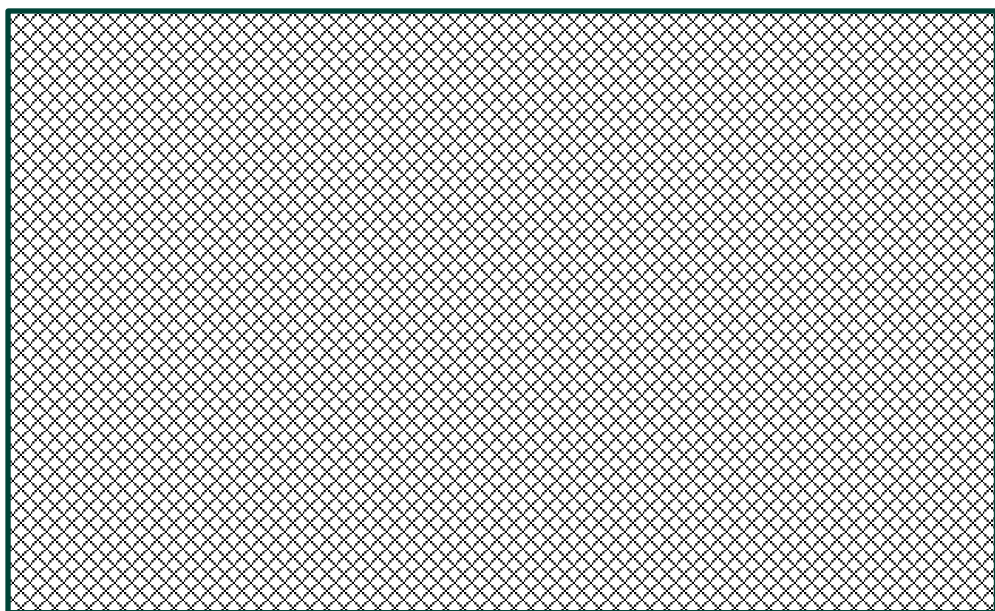
I modellen bliver det observerede DFS-data anvendt til at estimere sandsynligheden for, at en patients første hændelse er død, et lokoregionalt recidiv eller et metastatisk recidiv. Sandsynligheden for at dø som første hændelse fratrækkes den samlede sandsynlighed for at opleve en DFS-hændelse. Fordelingen i IMpower010 mellem lokoregionalt og metastatisk recidiv var hhv. 62 % og 38 % ved behandling med atezolizumab og hhv. 35 % og 65 % for BSC. Disse fordelinger antages i modellen at være konstante over tid. Estimerne er baseret på relativt få hændelser i IMpower010 (i alt 61), og der er stor usikkerhed forbundet med at antage, at fordelingerne forbliver konstante over tid. Derfor har Medicinrådet foretaget en følsomhedsanalyse, hvori data for atezolizumab- og BSC-armen pooler, så der ikke er forskel i fordelingen af typerne af recidiv mellem de to arme. Det betyder, at 44 % af recidiv-hændelserne er lokoregionale, mens 56 % er metastatiske gældende for både atezolizumab- og BSC-armen.

3.2.2 Bevægelser i modellen

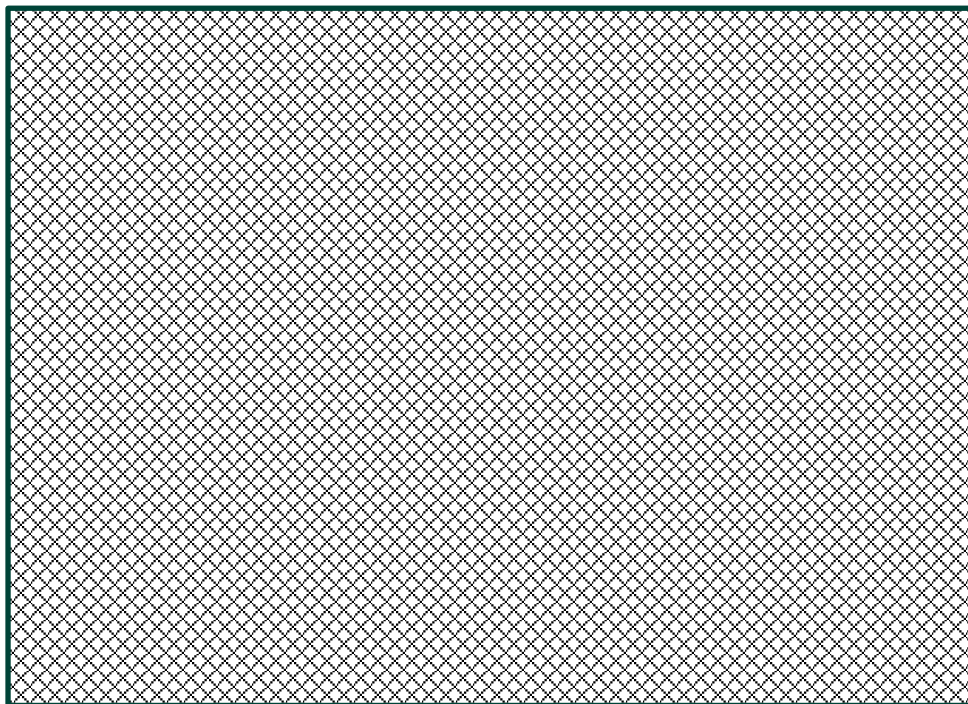
3.2.2.1 Ekstrapolering af bevægelser fra DFS

I den sundhedsøkonomiske model er det nødvendigt at ekstrapolere for bevægelserne, da opfølgningen i IMpower010 er kortere end den anvendte tidshorisont i modellen. På baggrund af DFS-data fra IMpower010 estimerer ansøger sandsynligheden for et tilbagefald uanset type.

Ansøger vurderer på baggrund af log-kumulative hazard plots (se Figur 14 i Bilag 9.3), at hazard-funktionerne for DFS for atezolizumab og BSC ikke kan antages at være proportionale, hvorfor ansøger vælger at estimere og ekstrapolere data separat for atezolizumab og BSC. De ekstrapolerede kurver for DFS for atezolizumab og BSC fremgår af hhv. Figur 5 og Figur 6.



Figur 5. Ekstrapolering af DFS, atezolizumab-arm, IMpower010



Figur 6. Ekstrapolering af DFS, BSC-arm, IMpower010

Ansøger har testet syv standardparametriske fordelinger til ekstrapolering af DFS-data. Valg af fordeling er sket på baggrund af klinisk plausibilitet, da ansøger vurderer, at alle kurver har sammenlignelige og acceptable statistiske fit for både atezolizumab og BSC. Halerne på kurverne ekstrapoleret med generaliseret gamma og Gompertz-fordelingerne resulterer begge i bedre DFS for BSC sammenlignet med atezolizumab. På baggrund af dette vurderer ansøger, at den log-logistiske og log-normale fordeling er de mest klinisk plausible. Ansøger har valgt den log-logistiske fordeling til begge arme, idet fordelingen giver det mest konservative af de ekstrapolationer, hvor atezolizumab er bedre end BSC. Ansøger har ikke argumenteret for fravalget af Weibull- og Gamma-fordelingerne.

Justering af DFS

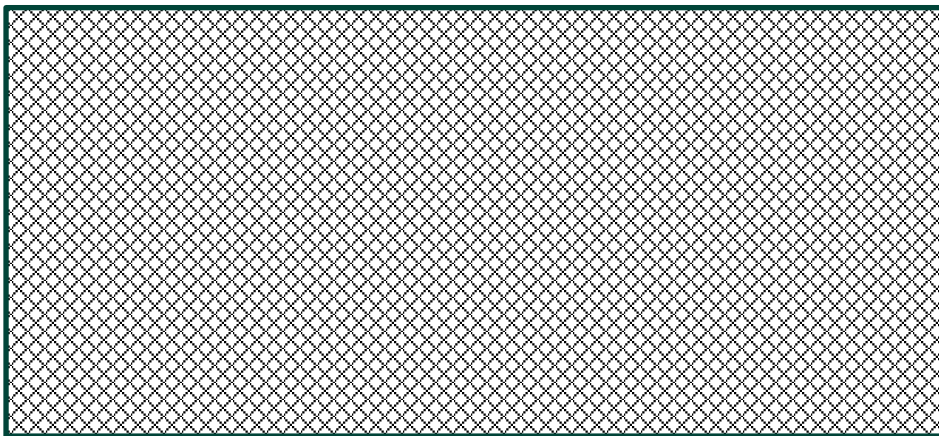
Ansøger har i den sundhedsøkonomiske model valgt at lave tre justeringer af DFS-kurven, se Tabel 10. Det er gjort for at øge ekstrapoleringernes kliniske plausibilitet, fx så risikoen for en DFS-hændelse ikke bliver lavere end baggrundsbefolkningens dødelighed. De ujusterede og justerede log-logistiske kurver ses i Figur 7.

Tabel 10. Justeringer af ekstrapolationerne af DFS

Antagelse	Beskrivelse
Kurering	Det antages, at en andel af de patienter, der ikke har oplevet et recidiv inden for 2 år, ikke længere vil være under risiko for recidiv. Ansøger antager, at andelen af patienter, der opnår remission, starter ved 2 % i år 2 og stiger lineært til 92 % i år 5. Det er baseret på antagelsen om, at de fleste tilbagefald sker inden for 5 år efter radikal operation [27].



Antagelse	Beskrivelse
Dødelighed	Ansøger justerer DFS, så den ikke overstiges af dødeligheden i baggrundsbefolkningen. For patienter, der antages at være kureret, justerer ansøger dødeligheden, så hazard ratioen for død er 1,25 sammenlignet med baggrundsbefolkningen. Det er gjort for at tage højde for en potentiel overdødelighed blandt disse patienter [28].
Aftagende behandlingseffekt af atezolizumab	Ansøger antager, at effekten af atezolizumab falder over tid. Grundet den korte opfølgningstid i IMpower010 er der ingen data for varigheden af effekten forbundet med atezolizumab. Ansøger antager i stedet, at effekten ophører ved år 5, når andelen af patienter, der er kureret, når sit maksimum.



Figur 7. Ujusteret og justeret DFS – atezolizumab 'ATZ' (log-logistisk) og BSC (log-logistisk)

Medicinerådets vurdering af ekstrapolering af bevægelser fra DFS

Da alle standardparametriske fordelinger, som anvendes til ekstrapolering af DFS-data, vurderes at have sammenlignelige statistiske fit, udarbejder Medicinerådet en følsomhedsanalyse for at belyse, hvor stor betydning valget af fordeling har for ICER-estimatet. I følsomhedsanalysen ekstrapoleres DFS-kurven for atezolizumab-armen med den mest optimistiske fordeling (eksponentiel) samt den mest konservative fordeling (Gompertz). I de to følsomhedsanalyser ændres der ikke på ekstrapoleringen af DFS-kurven for BSC, der ekstrapoleres med log-logistisk fordeling.

Medicinerådet vurderer, at ansøgers justering ift. aftagende effekt ikke kan kvalificeres og dermed er forbundet med usikkerhed. Justeringen for kurering er ligeledes usikker, men Medicinerådet vurderer, at det er rimeligt at antage, at patienter har meget begrænset risiko for at få recidiv efter 5 år. Det er ligeledes rimeligt at justere DFS-kurverne, så risikoen for en DFS-hændelse (som inkluderer død) altid er større end baggrundsbefolkningens dødelighed (HR: 1,25). Dog er det uklart, i hvilket omfang patienter med NSCLC, som har gennemgået kurativ kirurgi samt adjuverende behandling, og som derefter er sygdomsfri > 5 år, har en overdødelighed relativt til baggrundsbefolkningen.



Overordnet synes de anvendte justeringer af DFS-kurverne at være på linje med tidligere vurderinger af adjuverende immunterapi, og de anvendes derfor også i Medicinrådets hovedanalyse. For at imødekomme den usikkerhed, som justeringerne introducerer, præsenterer Medicinrådet en følsomhedsanalyse, hvor kureringstidspunktet tidligst antages at være ved 3 år. Ligeledes præsenterer Medicinrådet en følsomhedsanalyse, hvor behandlingseffekten af atezolizumab ophører efter 2 år. Disse parameterinput er arbitrære, men har til formål at belyse usikkerheden ved at foretage justeringer af DFS-kurverne.

3.2.2.2 Ekstrapolering af bevægelser fra lokoregionalt recidiv

For bevægelser fra lokoregionalt recidiv differentierer ansøger mellem typen af behandling, patienterne modtager: kurativ behandling eller palliativ behandling.

For patienter, der modtager kurativ behandling, anvender ansøger data for PFS og OS fra Nakamichi et al. 2017 til at beregne transitionssandsynlighederne [20]. Studiet rapporterer en median PFS på 19 og 10 måneder for hhv. kemoradioterapi og radioterapi. Ansøger analyserer pseudo individ data (IPD) fra et re-digitaliseret Kaplan-Meier-plot af PFS ved brug af en eksponentiel parametrisk model, som anvendes til at beregne den månedlige sandsynlighed for bevægelsen fra lokoregionalt recidiv til metastatisk recidiv eller død. Sandsynligheden for en hændelse (progression eller død) estimeres til 0,018 pr. cyklus. Baseret på PACIFIC-studiet [21,29] antages det, at 77 % af patienterne, der oplever en hændelse, får 1L metastatisk recidiv, mens 23 % dør.

For patienter, der modtager palliativ behandling, har ansøger anvendt data fra Kruser et al. 2014 [22] til at beregne transitionssandsynligheden for død. I studiet analyseres OS hos patienter med rekurrerende lokoregionalt recidiv, der modtager palliativ behandling. Ansøger har analyseret pseudo-IPD fra et re-digitaliseret Kaplan-Meier-plot med en eksponentiel parametrisk model og anvender det til at beregne den månedlige sandsynlighed for død. Sandsynligheden for død estimerer ansøger til 0,079. Modellen er bygget, således at dødeligheden i populationen ikke kan være mindre end dødeligheden i baggrundsbeholdningen.

3.2.2.3 Ekstrapolering af bevægelser fra 1L metastatisk recidiv

For patienter med 1L metastatisk recidiv, der modtager behandling, anvendes der PFS-data fra IMpower110 til at beregne sandsynligheden for en hændelse. IMpower110 sammenligner atezolizumab monoterapi med cisplatin/carboplatin og pemetrexed/gemcitabin hos patienter med stadie IV NSCLC [23,30]. Ansøger antager, at sandsynligheden for en hændelse er uafhængig af, om patienterne har fået behandling med immunterapi eller kemoterapi. Ansøger anvender derfor et vægtet gennemsnit for de to arme i IMpower110 og estimerer en månedlig sandsynlighed på 0,07.

Baseret på data fra IMpower150 [24] antages det i modellen, at 79 % af de patienter, som behandles i 1. linje for metastatisk sygdom, vil få progression og overgå til 2L metastatisk recidiv, mens 21 % vil dø.



For patienter med 1L metastatisk recidiv, der ikke modtager behandling, anvender ansøger OS-data fra Wong et al. 2016 [26] til at beregne sandsynlighed for død. Studiet undersøger sammenhængen mellem patientkarakteristika og prognose for bl.a. NSCLC ved recidiv efter operation. Ansøger har analyseret pseudo-IPD fra et re-digitaliseret Kaplan-Meier-plot af OS med en eksponentiel parametriske model og anvender det til at beregne den månedlige sandsynlighed. Sandsynligheden for død estimeres til 0,109. Modellen er bygget, så dødeligheden i populationen ikke kan være mindre end dødeligheden i baggrundsbefolkningen.

3.2.2.4 Ekstrapolering af bevægelser fra 2L metastatisk recidiv

For patienter med 2L metastatisk recidiv, der modtager behandling, anvender ansøger OS-data fra OAK-studiet til at beregne sandsynligheden for død [25]. OAK-studiet undersøger effekten af atezolizumab sammenlignet med docetaxel i patienter med lokalavanceret eller metastatisk NSCLC efter svigt af behandling med platinbaseret kemoterapi. For begge behandlingsarme har ansøger antaget en eksponentiel fordeling af OS. På baggrund af dette har ansøger beregnet en månedlig sandsynlighed for død på 0,05 for patienter behandlet med atezolizumab og 0,07 for patienter behandlet med kemoterapi.

Ansøger anvender i modellen kun sandsynligheden for død (0,07) baseret på kemoterapiarmen i OAK-studiet. Sandsynligheden for død justerer ansøger i forhold til dødeligheden i baggrundsbefolkningen, så dødeligheden for patienter med 2L metastatisk recidiv ikke er lavere end dødeligheden i baggrundsbefolkningen.

For patienter med 2L metastatisk recidiv, der ikke modtager behandling, anvender ansøger samme OS-data og metode som for 1L metastatisk recidiv (Wong et al. 2016 [26]).

Medicinerådets vurdering af ekstrapolering af bevægelser i modellen, som ligger efter et recidiv

Medicinerådet hæfter sig ved, at transitionssandsynlighederne for bevægelser fra de sygdomsstadier, der følger efter et recidiv, er baseret på omfattende eksterne datakilder. Det skaber usikkerhed i modellen og ift. overførbareheden af det kliniske data ved sammenligning med populationen i IMpower010, idet patienternes udgangspunkt i de eksterne datakilder er et andet. Medicinerådet har derfor ikke kunnet vurdere, om transitionssandsynlighederne er rimelige ift. dansk klinisk praksis. Fordelingen af behandlinger i det efterfølgende forløb og fordelingerne mellem hhv. progression til næste behandlingslinje og dødsfald forekommer dog klinisk plausible.

3.2.2.5 Behandlingsvarighed

I modellen påbegynder patienter behandling med adjuverende atezolizumab i det sygdomsfri stadie. Behandlingsvarigheden har ansøger sat til 16 cykler jf. studieprotokollen. Sikkerhedsdata fra IMpower010 viser, at 67,9 % af patienterne har færdiggjort de 16 cykler, mens de resterende stoppede behandling på grund af bivirkninger, tilbagefald eller andre årsager. I den sundhedsøkonomiske analyse anvender ansøger *time-to-off treatment*-data fra IMpower010 til at estimere den



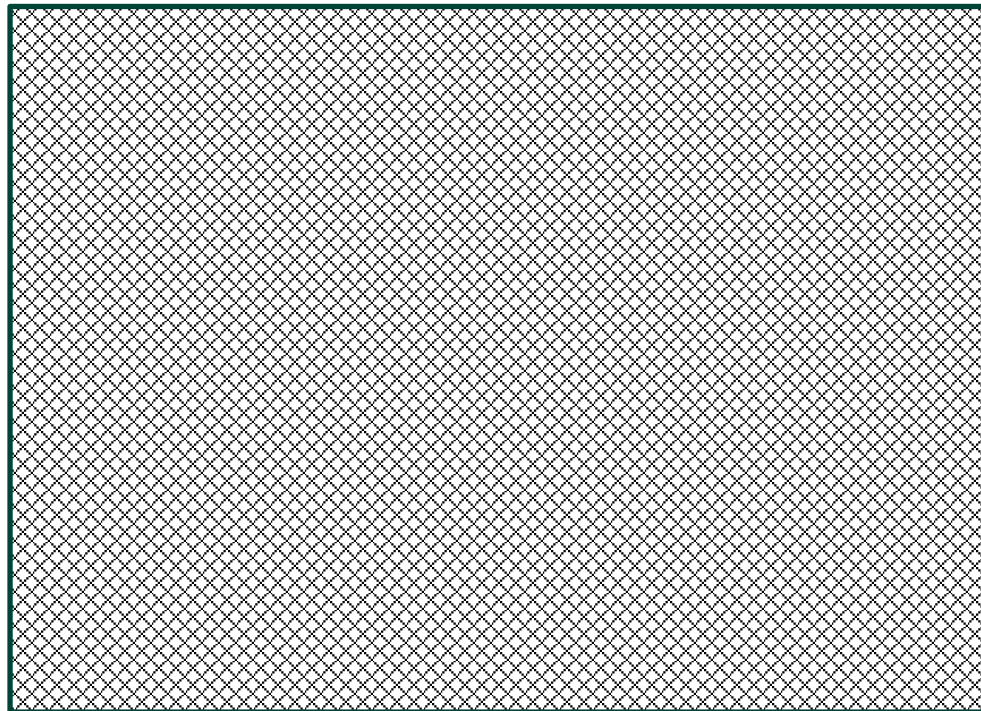
gennemsnitlige behandlingsvarighed for atezolizumab. Patienternes gennemsnitlige tid i modellens stadier over modellens tid fremgår af Tabel 11.

Tabel 11. Modelleret gennemsnitlig varighed af behandling pr. modelstadie (DFS, LRR, 1L metastatisk recidiv og 2L metastatisk recidiv)

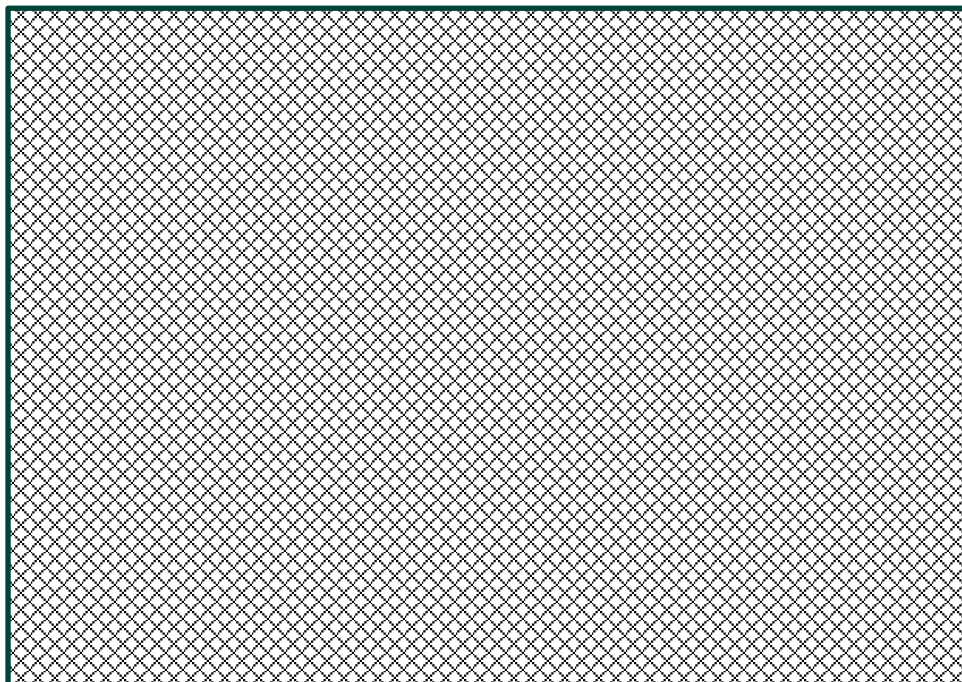
Behandling	Behandlings- varighed [måneders]	DFS [år]	LRR [måneders]	1L metastatisk recidiv [måneders]	2L metastatisk recidiv [måneders]
Atezolizumab	■	■	■	■	■
BSC	■	■	■	■	■

Note: Sygdomsfri overlevelse (DFS), lokoregionalt recidiv (LRR).

Figur 8 og Figur 9 illustrerer patienternes fordeling i modellens stadier over modellens tidshorisont.



Figur 8. Grafisk fremstilling af patienternes fordeling blandt sygdomsstadier gennem modellens tidshorisont – atezolizumab. DFS = sygdomsfri overlevelse, LR = lokoregionalt recidiv, 1LM = 1L metastatisk recidiv, 2LM = 2L metastatisk recidiv.



Figur 9. Grafisk fremstilling af patienternes fordeling blandt sygdomsstadier gennem modellens tidshorisont – BSC. DFS = sygdomsfri overlevelse, LR = lokoregionalt recidiv, 1LM = 1L metastatisk recidiv, 2LM = 2L metastatisk recidiv.

Medicinrådets vurdering af behandlingsvarighed

Medicinrådet anvender samme tilgang til estimering af behandlingsvarigheden af adjuverende atezolizumab som ansøger.

3.3 Opgørelse af helbredsrelateret livskvalitet

Da der ikke er indsamlet livskvalitetsdata i Impower010 har ansøger anvendt ekstern litteratur som kilde til livskvalitet i modellen. En oversigt over nytteværdierne anvendt i ansøgers analyse ses i Tabel 12. Idet ansøger anvender ekstern litteratur og ikke har adgang til patientdata, har ansøger ikke haft mulighed for at mappe data til værdier vægtet med de danske præferencevægte. Dermed er nytteværdierne, som er anvendt i modellen, baseret på EQ-5D-3L vægtet med engelske og amerikanske præferencevægte samt EORTC QLQ-C30.

Tabel 12. Oversigt over nytteværdier anvendt i ansøgers hovedanalyse

Sygdomsstadie og behandling	Nytteværdi	Værktøj	Referencer
Sygdomsfri	0,76	EQ-5D-3L	Jang et al. 2010 [31]
Lokoregionalt tilbagefald			
Kurativ behandling	0,73	EQ-5D-3L	Chouaid et al. 2013 [32]
Palliativ behandling	0,62	EQ-5D-3L	Van den Hout et al. 2006 [33]



Sygdomsstadie og behandling	Nytteværdi	Værktøj	Referencer
1L metastatisk recidiv			
Behandling	0,71	EORTC QLQ-C30	IMpower150 [24]
Ingen behandling	0,62	EQ-5D-3L	Van den Hout et al. 2006 [33]
2L metastatisk recidiv			
Behandling	0,69	EORTC QLQ-C30	IMpower110 [34]
Ingen behandling	0,62	EQ-5D-3L	Van den Hout et al. 2006 [33]

3.3.1 Sygdomsfri

Ansøger har vha. en systematisk litteratursøgning identificeret 25 studier, der rapporterer nytteværdier for patienter med tidlig NSCLC, hvoraf fem blev vurderet som mulige kilder til nytteværdier i modellen.

De fem inkluderede studier omfatter Manser et al. 2006, Grutters et al. 2010, Jang et al. 2010, Black et al. 2014 og Yang et al. 2014 [31,35–38]. Af disse har ansøger dog valgt at ekskludere evidens fra Manser et al. 2006, Grutters et al. 2010 og Black et al. 2014, da inklusionen af disse ville resultere i lavere livskvalitet hos sygdomsfri patienter sammenlignet med patienter med lokoregionalt tilbagefald, hvilket ansøger skønner ikke er klinisk plausibelt. Derfor har ansøger kun inkluderet nytteværdier fra Jang et al. 2010, men har ikke angivet en årsag for eksklusion af Yang et al. 2014. En oversigt over de nytteværdier, ansøger har anvendt i modellen, kan ses i Tabel 13. Ansøger har anvendt et gennemsnit af nytteværdier listet i Tabel 13.

Tabel 13. Nyttværdier forbundet med DFS anvendt i den sundhedsøkonomiske analyse

Studie	Population	Nytteværdi
Jang et al. 2010 [31]	Stadie II	0,78
	Stadie III	0,73

Ansøger har i modellen gjort det muligt at tilføje fald i livskvalitet forbundet med behandlingsrelaterede uønskede hændelser. Dette er gjort i form af en beregning baseret på prævalensen af bivirkninger af grad ≥ 3 i IMpower010-studiet. I modellen antages det, at den negative nytteværdi forbundet med bivirkninger kun kan tilskrives i første cyklus af modellen. Dette er dog ikke gjort i ansøgers egen analyse, da ansøger vurderer, at det grundet den lave frekvens af bivirkninger er af lille betydning for analysens resultat.

3.3.2 Lokoregionalt tilbagefald

For patienter med lokoregionalt recidiv, der modtager kurativ behandling, anvender ansøger nytteværdier rapporteret af Chouaid et al. 2013. Studiet inkluderede 319



patienter med lokoregionalt eller metastatisk NSCLC og anvender en regressionsanalyse til at undersøge de kovariater, der driver de observerede nytteværdier.

For patienter med lokoregionalt recidiv, der modtager palliativ behandling, anvender ansøger nytteværdier fra van den Hout et al. 2006 [33]. Studiet afrapporterer bl.a. den helbredsrelaterede livskvalitet for patienter med NSCLC-stadie IIIa-IV, som modtager strålebehandling bestående af 10 fraktioner af 3 Gy.

De anvendte nytteværdier rapporteres i Tabel 14.

Tabel 14. Nytteværdier forbundet med lokoregionalt recidiv anvendt i den sundhedsøkonomiske analyse

Behandling	Nytteværdi
Kurativ behandling	0,73
Palliativ behandling	0,62

3.3.3 1L metastatisk recidiv

For patienter med 1L metastatisk recidiv, der modtager behandling, er der i modellen inkluderet nytteværdier fra IMpower110/150 og Chouaid et al. 2013 [24,32,34]. Ansøger har valgt at anvende IMpower150, da nytteværdier fra IMpower110 resulterer i en højere livskvalitet for patienter med 1L metastatisk recidiv sammenlignet med patienter med lokoregionalt tilbagefald. For patienter, der ikke modtager behandling, anvendes nytteværdier fra van den Hout et al. 2006 [33].

Tabel 15. Nytteværdier forbundet med 1L metastatisk recidiv anvendt i den sundhedsøkonomiske analyse

Behandling		Ingen behandling	
Chouaid et al. 2013 [32]	IMpower150 [24]	IMpower110 [34]	Van den Hout et al. 2006 [33]
0,70	0,71	0,76	0,62

3.3.4 2L metastatisk recidiv

For patienter med 2L metastatisk recidiv, der modtager behandling, er der inkluderet nytteværdier fra IMpower110/150 [24,34], Chouaid et al. 2013 [32] og Nafees et al. 2008 [39]. Ansøger har valgt at anvende nytteværdier fra IMpower110 for patienter, der modtager behandling. For patienter, der ikke modtager behandling, anvendes nytteværdier fra van den Hout et al. 2006 [33].



Tabel 16. Nyttværdier forbundet med 2L metastatisk recidiv anvendt i den sundhedsøkonomiske analyse

Behandling		Ingen behandling		
Chouaid et al. 2013 [32]	Nafees et al. 2008 [39]	IMpower150 [24]	IMpower110 [34]	Van den Hout et al. 2006 [33]
0,59	0,65	0,69	0,69	0,62

Medicinrådets vurdering af helbredsrelateret livskvalitet

Da der ikke er indsamlet livskvalitetsdata i IMpowe010, har ansøger anvendt ekstern litteratur som kilder til nytteværdierne i modellen. Ansøger ikke har haft adgang til patientdata og har derfor ikke anvendt EQ-5D-5L og de danske præferencevægte, som, jf. Medicinrådets metodevejledning, er det foretrukne instrument.

For patienter i det sygdomsfri stadie har ansøger anvendt Jang et al. 2010 som kilde til nytteværdier. Studiet rapporterer en gennemsnitlig livskvalitet for alle patienterne i studiet på tværs af sygdomsstadier. Jf. patientkarakteristika i studiet er 50 % stadie IV, 21 % stadie III, mens kun 9 % og 20 % er hhv. stadie II og I. Idet størstedelen af patienterne, som de estimerede nytteværdier er baseret på, har metastatisk sygdom, vurderer Medicinrådet, at der er en væsentlig risiko for, at nytteværdierne koblet til det sygdomsfri stadie er underestimeret.

For patienter med lokoregionalt recidiv har ansøger anvendt Chouaid et al. 2013 som kilde til nytteværdier. Studiet rapporterer livskvaliteten hos patienter med avanceret NSCLC. På tidspunktet for spørgeskemaet havde 18 % af patienterne stadie IIIB, mens 82 % havde stadie IV. Det betyder, at størstedelen af patienterne på tidspunktet for indsamlingen af livskvalitetsdataet havde metastatisk sygdom, hvilket må forventes at være forbundet en ringere livskvalitet end patienter med lokoregionalt recidiv. Derfor vurderer Medicinrådet, at der er en risiko for, at de nytteværdier, der koblet til patienter med lokoregionalt recidiv, er underestimeret.

For patienter med 1L/2L metastatisk recidiv, der modtager behandling, har ansøger anvendt IMpower150 som kilde til nytteværdierne. Da livskvalitetsdata fra IMpower150 ikke er inkluderet i ansøgningen, har det ikke været muligt for Medicinrådet at vurdere, hvor repræsentativt estimatet for helbredsrelateret livskvalitet er for populationen.

For patienter med 1L/2L metastatisk recidiv, der ikke modtager behandling, har ansøger anvendt van den Hout et al. 2006 som kilde til nytteværdierne. For studiet var inklusionskriterierne bl.a. patienter med stadie IV eller IIIA/IIIB NSCLC og en ECOG \geq 2. Medicinrådet vurderer, at populationen er tilnærmelsesvis repræsentativ for de pågældende sygdomsstadier.

Medicinrådet vurderer, at der overordnet er væsentlig usikkerhed forbundet med det livskvalitetsdata, der er anvendt i modellen. Det skyldes, at de anvendte kilder enten ikke er repræsentative for de pågældende sygdomsstadier, eller at Medicinrådet ikke har haft det nødvendige data tilgængeligt for at kunne lave en egentlig vurdering af det anvendte data. Det konstateres dog, at de anvendte nytteværdier generelt er på linje med – eller



en anelse lavere end – værdierne anvendt i flere af Medicinrådets tidligere vurderinger inden for NSCLC. Medicinrådet præsenterer en følsomhedsanalyse, hvori nytteværdierne for det sygdomsfri stadie hhv. op- og nedjusteres med 10 %. Justeringerne i følsomhedsanalysen er arbitrære, men har til formål at belyse usikkerheden omkring de anvendte nytteværdier.

3.4 Omkostninger

I det følgende præsenteres ansøgers antagelser vedr. omkostningerne ved adjuverende behandling med atezolizumab. Ansøger har inkluderet lægemiddelomkostninger, hospitalsomkostninger, omkostninger til håndtering af bivirkninger og efterfølgende behandling samt patient- og transportomkostninger.

3.4.1 Lægemiddelomkostninger

Ansøger har estimeret lægemiddelomkostninger på baggrund af apotekernes indkøbspris (AIP). Doseringen for atezolizumab anvendt i ansøgers analyse er beskrevet i afsnit 2.3.2, mens den gennemsnitlige behandlingsvarighed med atezolizumab er beskrevet i afsnit 3.2.2.5. Ansøger har ikke inkluderet spild af lægemidler og antager ikke en relativ dosisintensitet.

Medicinrådets vurdering af lægemiddelomkostninger

Medicinrådet anvender ansøgers tilgang til estimering af lægemiddelomkostninger og udskifter AIP med sygehusapotekernes indkøbspris (SAIP), se Tabel 17.

Tabel 17. Anvendte lægemiddelpriser, SAIP (december 2022)

Lægemiddel	Styrke	Pakningsstørrelse	Pris [DKK]	Kilde
Atezolizumab	1.200 mg	1 stk.	■	Amgros

3.4.2 Hospitalsomkostninger

3.4.2.1 Administration af lægemidler

Ansøger har inkluderet administrationsomkostninger for de lægemidler, der administreres intravenøst. Ansøger værdisætter omkostningerne forbundet med en infusion med en 2022 DRG-takst på 2.180 DKK (04MA98: MDC04 1-dagsgruppe, patienter på mindst 7 år).

Medicinrådets vurdering af omkostninger forbundet med administration af lægemidler

Medicinrådet anvender de samme antagelser som ansøger, men opdaterer DRG-taksten til 2023 svarende til 1.234 DKK (04MA98: MDC04 1-dagsgruppe, patienter på mindst 7 år).



3.4.2.2 Monitoreringsomkostninger

Ansøger inkluderer omkostninger til rutinemæssig monitorering i form af 2022-DRG-takster. Ansøger antager, at ressourceforbruget forbundet med ambulante besøg, blodprøver og CT-scanninger er ens på tværs af behandling og sygdomsstadier. Derudover antager ansøger, at patienterne får foretaget et EKG og en bronkoskopi i forbindelse med initiering af første behandling.

Medicinerådets vurdering af monitoreringsomkostninger

Medicinerådet vurderer, at ansøgers tilgang vedr. rutinemæssig monitorering er rimelig, dvs. at monitoreringen vil være ens uanset sygdomsstadie, og at frekvensen afspejler dansk klinisk praksis. Medicinerådet har valgt at ekskludere omkostningerne forbundet med EKG og bronkoskopi, da disse ikke anvendes rutinemæssigt i nærværende sammenhæng i dansk klinisk praksis. Desuden ekskluderes omkostningerne forbundet med blodprøver, da det antages, at disse omkostninger er inkluderet i DRG-taksten for et ambulant besøg.

Medicinerådet opdaterer 2022 DRG-takster til 2023 DRG-takster. Medicinerådets ændringer ifm. monitoreringsomkostningerne har minimal betydning for analysens resultatet. De opdaterede takster kan ses i Tabel 18.

Tabel 18. Ressourceforbrug til monitorering (frekvens pr. år)

	Ressourceforbrug	Enhedsomkostning (DKK)	Kilde
Ambulant besøg	17	1.234	DRG 2023, 04MA98
Blodprøve	17	-	Antages at være inkluderet i ambulant besøg/infusion af lægemidlerne
CT-scanning (thorax)	17	2.440	DRG 2023, 30PR06

3.4.3 Bivirkningsomkostninger

Ansøger inkluderer omkostninger forbundet med håndteringen af bivirkninger i form af 2022 DRG-takster. For alle bivirkninger på nær meningitis antager ansøger, at patienterne behandles ambulant, hvorfor de er tilkøbet i dagstakst. Meningitis er tilkøbet en takst, der inkluderer indlæggelse.

Ansøger inkluderer omkostninger til behandling af alle behandlingsrelaterede uønskede hændelser grad 3-4. For det sygdomsfri stadie anvender ansøger bivirkningsprofilen fra IMpower010 for patienter med PD-L1 ≥ 50 %, stadie II-IIIa, uden EGFR/ALK+ i atezolizumab-armen.



Tabel 19. Bivirkningsfrekvenser anvendt i modellen

Bivirkning	% patienter med bivirkning
Asteni	0,96 %
Colitis	0,96 %
Demyeliniserende polyneuropati	0,96 %
Lægemiddelinduceret leverskade	0,96 %
Encephalitis	0,96 %
Genitalt udslæt	0,96 %
Påvirket leverfunktion	1,92 %
Hypersensitivitet	0,96 %
Påvirket ADH-sekretion	0,96 %
Interstitiel lungesygdom	0,96 %
Leukopeni	0,96 %
Meningitis	0,96 %
Neutropeni	0,96 %
Parapsoriasis	0,96 %
Pneumonitis	0,96 %
Pyreksi	0,96 %
Udslæt	0,96 %
Sarkoidose	0,96 %
Trombocytopeni	0,96 %

ADH = Antidiuretisk hormon.

Medicinrådets vurdering af bivirkningsomkostninger

Medicinrådet vurderer, at der er flere af bivirkningerne af grad 3 og 4, der resulterer i, at patienterne indlægges, herunder lægemiddelinduceret leverskade, encephalitis, interstitiel lungesygdom, meningitis og pneumonitis. Derfor ændrer Medicinrådet taksterne for disse bivirkninger, så de inkluderer indlæggelse.



Derudover opdaterer Medicinrådet alle DRG-taksterne, så de baseres på diagnosekoden relateret til den pågældende bivirkning. Medicinrådet opdaterer alle DRG-takster til 2023-takster.

Medicinrådets ændringer ifm. bivirkningsomkostningerne har minimal betydning for resultatet af analysen. En samlet liste over de opdaterede takster kan ses i Tabel 20.

Tabel 20. Enhedsomkostninger forbundet med håndtering af bivirkninger

Bivirkning	Enhedsomkostning [DKK]	Reference
Asteni	1.582	DRG 2023, 21MA98
Colitis	1.529	DRG 2023, 06MA98
Demyeliniserende polyneuropati	2.321	DRG 2023, 01MA98
Lægemeddelinduceret leverskade	38.628	DRG 2023, 07MA06
Encephalitis	70.847	DRG 2023, 01MA03
Hypokaliæmi	1.736	DRG 2023, 10MA98
Genitalt udslæt	1.634	DRG 2023, 09MA98
Påvirket leverfunktion	1.921	DRG 2023, 07MA98
Hypersensitivitet	1.234	DRG 2023, 04MA98
Påvirket ADH-sekretion	1.736	DRG 2023, 10MA98
Interstitiel lungesygdom	45.905	DRG 2023, 004MA17
Leukopeni	2.240	DRG 2023, 16MA98
Meningitis	70.847	DRG 2023, 01MA03
Neutropeni	2.240	DRG 2023, 16MA98
Parapsoriasis	1.634	DRG 2023, 09MA98
Pneumonitis	55.444	DRG 2023, 04MA06
Pyreksi	2.134	DRG 2023, 18MA98
Udslæt	1.634	DRG 2023, 09MA98
Sarkoidose	1.234	DRG 2023, 04MA98
Trombocytopeni	2.240	DRG 2023, 16MA98

ADH = Antidiuretisk hormon.



3.4.4 Efterfølgende behandlinger

Ansøger inkluderer omkostninger til efterfølgende behandling af lokoregionalt recidiv, 1L metastatisk recidiv og 2L metastatisk recidiv.

Ansøger antager, at for de patienter, der får lokoregionalt recidiv, vil 95 % modtage kurativ behandling, mens 5 % vil få palliativ behandling. Ansøger antager, at den kurative behandling består af cisplatin + vinorelbin samt strålebehandling, 50 Gy, mens den palliative behandling består af strålebehandling, 30 Gy.

For patienter med 1L metastatisk recidiv antager ansøger, at patienter, der først oplever tilbagefald > 12 mdr. efter endt behandling med atezolizumab, kan genbehandles med immunterapi. Ansøger antager, at 75 % behandles med pembrolizumab, og 25 % behandles med cisplatin + vinorelbin.

For patienter med 2L metastatisk recidiv antager ansøger, at alle patienter behandles med docetaxel.

Doseringen af de efterfølgende behandlinger har ansøger baseret på de kliniske retningslinjer [3,6].

3.4.4.1 Bivirkninger relateret til efterfølgende behandling

For patienter med lokoregionalt tilbagefald anvender ansøger sikkerhedsdata, der er afrapporteret i en vurdering af durvalumab af det engelske prioriteringsinstitut, NICE [29], opgjort i form af 14-dages frekvenser.

For 1L og 2L metastatisk recidiv anvender ansøger sikkerhedsdata fra OAK-studiet i form af ugentlige frekvenser [25].

En oversigt over bivirkningsfrekvenserne er præsenteret i Tabel 21 og Tabel 22.

Tabel 21. Bivirkningsfrekvenser relateret til behandling af patienter med lokoregionalt recidiv

Bivirkning	14-dages frekvens
Anæmi	0,002
Hæmoptyse	0,001
Hypokaliæmi	0,003
Pneumoni	0,003
Pneumonitis	0,001
Strålepneumonitis	0,002
Endokrinopati	0,001



Tabel 22. Bivirkningsfrekvenser relateret til behandling af patienter med 1L/2L metastatisk recidiv

Bivirkning	Ugentlig frekvens (docetaxel)	Ugentlig frekvens (atezolizumab)
Anæmi	0,0034	0,0003
Asteni	0,0029	0,0004
Febril neutropeni	0,0088	0,00001
Leukopeni	0,0033	0,00001
Neutropeni	0,0122	0,0002

Medicinerådets vurdering af efterfølgende behandlinger

Medicinerådet anvender de samme antagelser om lægemiddeladministration som ansøger, men udskifter AIP med sygehusapotekernes indkøbspris (SAIP), se Tabel 24.

Medicinerådet vurderer, at patienter med lokoregionalt recidiv oftest får behandling med carboplatin + vinorelbin samt strålebehandling, 66 Gy eller alternativt stereotaktisk strålebehandling.

For 1L metastatisk recidiv vurderer Medicinerådet ligeledes, at 25 % af patienterne behandles med carboplatin + vinorelbin fremfor cisplatin + vinorelbin. Medicinerådet antager i den sundhedsøkonomiske analyse, at patienterne vil kunne genbehandles med immunterapi, hvis de oplever metastatisk tilbagefald ≥ 6 mdr. efter endt tidligere behandling med immunterapi. Desuden vurderes det, at disse patienter på nuværende tidspunkt vil blive behandlet med atezolizumab. Dette ændres derfor i Medicinerådets hovedanalyse.

Medicinerådet vurderer, at patienter med 2L metastatisk recidiv som regel behandles med enten pemetrexed eller docetaxel, omend få patienter evt. kan genbehandles med platinbaseret kemoterapi. Da priserne på lægemidlerne er meget sammenlignelige og relativt lave, antages det i modellen, at alle patienter behandles med pemetrexed.

En oversigt over den efterfølgende behandling anvendt i Medicinerådets hovedanalyse kan ses i Tabel 23.

Tabel 23. Efterfølgende behandling i Medicinerådets hovedanalyse

Sygdomsstadie	Behandling
Lokoregionalt recidiv	
Kurativ behandling	Carboplatin + vinorelbin + strålebehandling, 66 Gy
Palliativ behandling	Strålebehandling, 30 Gy



Sygdomsstadie	Behandling
1L metastatisk recidiv	
< 6 mdr. efter tidligere behandling med immunterapi	Cisplatin + vinorelbin: 0 %
	Carboplatin + vinorelbin: 25 %
> 6 mdr. efter tidligere behandling med immunterapi	Pembrolizumab: 0 %
	Atezolizumab: 75 %
2L metastatisk recidiv	
Behandling	Pemetrexed* eller docetaxel

*Omkostninger baseret på behandling med pemetrexed.

Tabel 24. Anvendte lægemiddelpriser, SAIP (december 2022)

Lægemiddel	Styrke	Pakningsstørrelse	Pris [DKK]	Kilde
Atezolizumab	1.200 mg	1 stk.	■	Amgros
Carboplatin	10 mg/ml	15 ml	■	Amgros
	10 mg/ml	45 ml	■	Amgros
Vinorelbin	10 mg/ml	1 ml	■	Amgros
	30 mg	1 stk.	■	Amgros
Pemetrexed	100 mg	1 stk.	■	Amgros
	500 mg	1 stk.	■	Amgros
Radioterapi			2.600,00	DRG 2023, 27MP04

Medicinrådets vurdering af bivirkninger relateret til efterfølgende behandling

Medicinrådet vurderer, at der er flere af bivirkningerne af grad 3 og 4 relateret til efterfølgende behandlinger, der resulterer i, at patienterne indlægges, herunder pneumoni, pneumonitis, strålepneumonitis og febril neutropeni. Derfor ændrer Medicinrådet taksterne for disse bivirkninger, så de inkluderer indlæggelse.

Derudover opdaterer Medicinrådet alle DRG-taksterne, så de baseres på diagnosekoden relateret til den pågældende bivirkning. Medicinrådet opdaterer alle DRG-takster til 2023-takster.

Medicinrådets ændringer ifm. bivirkningsomkostningerne har minimal betydning for resultatet af analysen. En samlet liste over de opdaterede takster kan ses i Tabel 25.



Tabel 25. Enhedsomkostninger forbundet med håndtering af bivirkninger relateret til efterfølgende behandlinger

Bivirkning	Enhedsomkostning [DKK]	Reference
Anæmi	2.240	DRG 2023, 16MA98
Asteni (træthed)	1.582	DRG 2023, 21MA98
Hypokaliæmi	1.736	DRG 2023, 10MA98
Hæmoptyse	1.234	DRG 2023, 04MA98
Febril neutropeni	38.209	DRG 2023, 16MA03
Leukopeni	2.240	DRG 2023, 16MA98
Neutropeni	2.240	DRG 2023, 16MA98
Pneumoni	33.134	DRG 2023, 04MA14
Pneumonitis	55.444	DRG 2023, 04MA06
Strålepneumonitis	45.905	DRG 2023, 04MA17
Trombocytopeni	2.240	DRG 2023, 16MA98

3.4.5 Patientomkostninger

Ansøger har inkluderet omkostninger forbundet med den effektive tid, som patienterne bruger på behandling, konsultationer og CT-scanninger samt transport. Ansøger anvender en enhedsomkostning for patienttid på 181 DKK pr. time og transportomkostninger på 140 DKK pr. besøg.

Medicinerådets vurdering af patientomkostninger

Medicinerådet anvender samme antagelser som ansøger vedr. opgørelsen af patientomkostninger.

3.5 Opsummering af ændringer fra ansøgers analyse til Medicinerådets hovedanalyse

Medicinerådet har foretaget ændringer i ansøgers analyse, se Tabel 26.

Tabel 26. Forskelle mellem ansøgers analyse og Medicinerådets hovedanalyse

Antagelser	Ansøger	Medicinerådet	Begrundelse
Behandling lokoregionalt recidiv	Cisplatin + vinorelbin	Carboplatin + vinorelbin +	Afsnit 3.4.4



Antagelser	Ansøger	Medicinrådet	Begrundelse
Behandling 1L metastatisk recidiv	Pembrolizumab: 75 % Cisplatin + vinorelbin: 25 %	Atezolizumab: 75 % Carboplatin + vinorelbin: 25 %	Afsnit 3.4.4
Mulighed for at genbehandle med immunterapi i 1L metastatisk recidiv	> 12 mdr. efter endt behandling med immunterapi	≥ 6 mdr. efter endt behandling med immunterapi	Afsnit 3.4.4
Behandling 2L metastatisk recidiv	Docetaxel: 100 %	Pemetrexed: 100 %	Afsnit 3.4.4
Indlæggelseskrævende bivirkninger	Meningitis	Lægemiddelinduceret leverskade, encephalitis, interstitiel lungesygdom, meningitis, pneumonitis, pneumoni, strålepneumonitis og febril neutropeni	Afsnit 3.4.4

3.6 Resultater

3.6.1 Resultat af Medicinrådets hovedanalyse

I Medicinrådets hovedanalyse estimeres den gennemsnitlige QALY-gevinst pr. patient til ca. 1,8 QALY, mens de inkrementelle omkostninger pr. patient er ca. [REDACTED] DKK. Dermed bliver de inkrementelle omkostninger pr. vundet QALY (ICER) ca. [REDACTED] DKK pr. QALY. Er analysen udført med AIP, bliver de inkrementelle omkostninger pr. patient ca. 369.000 DKK, hvilket resulterer i en ICER på ca. 201.000 DKK. Resultaterne fra Medicinrådets hovedanalyse præsenteres i Tabel 27.

Tabel 27. Resultatet af Medicinrådets hovedanalyse, diskonterede tal

	Atezolizumab	BSC	Forskel
Lægemiddelomkostninger	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
Hospitalsomkostninger	128.647	84.549	44.098
Efterfølgende behandling	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
Patientomkostninger	34.880	30.861	4.019
Totale omkostninger	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
Totale leveår	11,0	8,7	2,3
Totale QALY	8,5	6,6	1,8



Forskel i omkostninger pr. vundet leveår	Beregnet med AIP: 158.046
	Beregnet med SAIP: [REDACTED]
Forskel i omkostninger pr. vundet QALY (ICER)	Beregnet med AIP: 201.328
	Beregnet med SAIP: [REDACTED]

3.6.2 Medicinrådets følsomhedsanalyser

Deterministiske følsomhedsanalyser

Ansøger har udarbejdet en række følsomhedsanalyser, hvor effekten af variation i forskellige parametre undersøges, se Tabel 28. Medicinrådet præsenterer følgende deterministiske følsomhedsanalyser:

- Valg af ekstrapolering af DFS-kurve for atezolizumab, eksponentiel.
- Valg af ekstrapolering af DFS-kurve for atezolizumab, Gompertz.
- Fordeling af DFS-hændelser, fordeling baseret på pooled data fra IMpower010.
- Tidligste tidspunkt for kurering opjusteres til 3 år.
- Varighed af behandlingseffekt nedjusteres til 2 år.
- Justering af nytteværdier for DFS-stadiet, +/- 10 %.

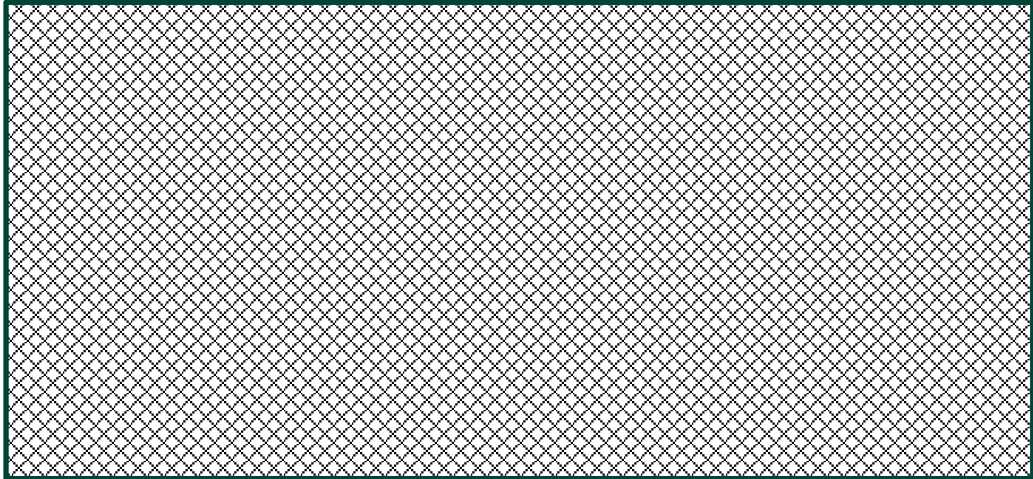


Table 28. Resultatet af Medicinrådets følsomhedsanalyse sammenlignet med hovedanalysen, DKK

Parameter	Følsomhedsanalyse	Inkrementelle QALY	Inkrementelle omkostninger (DKK)	ICER (+/- absolut forskel fra hovedanalysen)
Resultatet af hovedanalysen		1,8	■	■
Ekstrapolering af DFS, atezolizumab	Ekspontiel fordeling	1,8	■	■
Ekstrapolering af DFS, atezolizumab	Gompertz	1,8	■	■
Fordeling af DFS-hændelser	Pooled data fra IMpower010 44 % lokoregionalt recidiv 56 % metastatisk recidiv	1,6	■	■
Tidligste tidspunkt for kurering opjusteres	3 år	1,8	■	■
Varighed af behandlingseffekt nedjusteres	2 år	1,5	■	■
Utility DFS justeres	+10 % -10 %	1,9 1,8	■ ■	■ ■



Ansøger har udarbejdet en analyse, der viser den forventede ICER for atezolizumab beregnet ved forskellige rabatter ift. til den nuværende pris. Ansøger har indsendt denne baseret på AIP, jf. Medicinrådets metodevejledning, men Medicinrådet præsenterer analysen baseret på nuværende pris, se Figur 10.



Figur 10. ICER ved forskellige rabatniveauer på AIP for atezolizumab beregnet på baggrund af Medicinrådets hovedanalyse

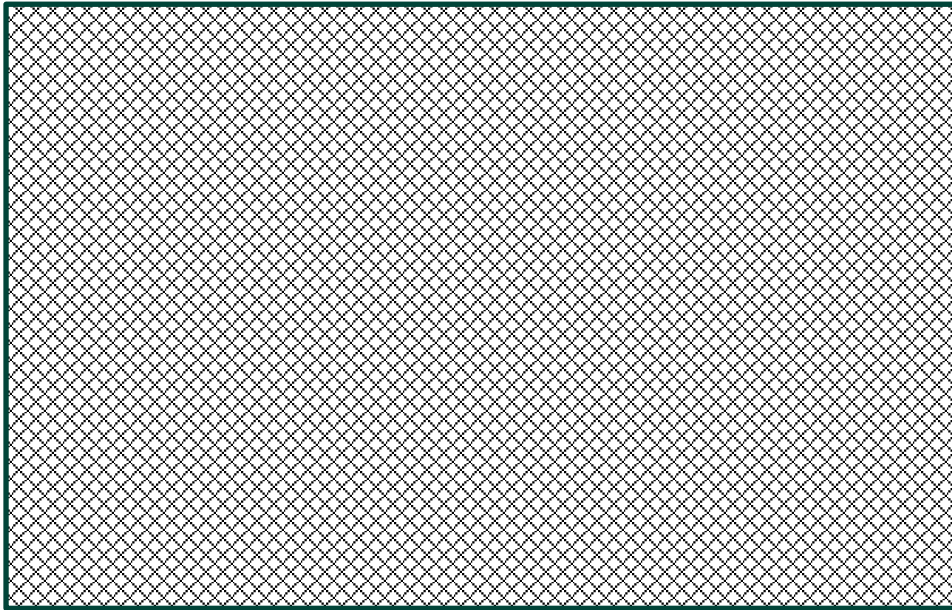
Probabilistisk følsomhedsanalyse

Ansøger har udført en probabilistisk følsomhedsanalyse (PSA). I en sådan følsomhedsanalyse benyttes sandsynlighedsfordelinger og specifikke plausible fordelinger for modellens enkelte input fremfor at benytte punkttestimerne. Modellens resultater simuleres et stort antal gange for at estimere den samlede usikkerhed for alle parametre på én gang.

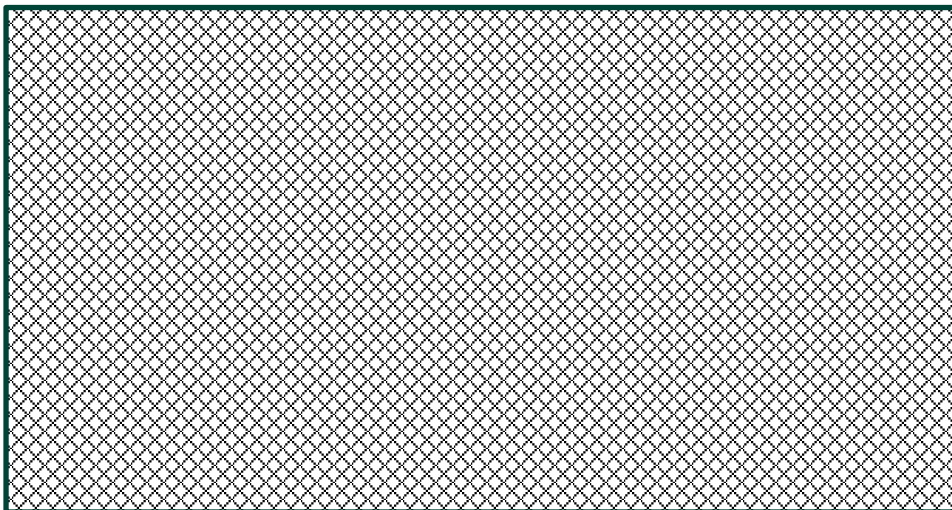
I ansøgers PSA inkluderes bl.a. de centrale parametre: antagelse om remission, transitionssandsynligheder, behandlingsmuligheder, ressourceforbrug og omkostninger. Den fulde liste over inkluderede parametre og sandsynlighedsfordelinger findes i Bilag 10. Medicinrådet bemærker, at ansøger ikke har inkluderet parametre som nytteværdier og fordelingen mellem events i DFS, som vurderes at være af central betydning for analysen. Medicinrådet vælger derfor at inkludere disse i Medicinrådets hovedanalyse.

Resultaterne af PSA'en tilpasset Medicinrådets hovedanalyse kan ses i Figur 11. Figur 12 præsenterer sandsynligheden for, at atezolizumab vil være omkostningseffektiv for forskellige niveauer af betalingsvillighed pr. QALY baseret på resultaterne præsenteret i Figur 11.

I tolkningen af de præsenterede resultater er det vigtigt at pointere, at denne analyse udelukkende analyserer usikkerheden i parameterestimerne. Analysen adresserer altså ikke usikkerheder som valg af parametrisk fordeling til ekstrapolering af DFS. Da disse antagelser har helt central betydning for resultatet af den sundhedsøkonomiske analyse, bør resultaterne af PSA'en ses i sammenhæng med de deterministiske følsomhedsanalyser.



Figur 11. *Incremental cost-effectiveness plane* – Medicinrådets hovedanalyse



Figur 12. *Cost-effectiveness acceptability curve* – Medicinrådets hovedanalyse



4. Budgetkonsekvenser

4.1 Estimat af patientantal og markedsandel

Ansøger har antaget, at der vil være ca. 61 patienter i år 1, stigende til 85 patienter i år 5, der ved anbefaling vil være kandidater til adjuverende behandling med atezolizumab.

Ansøger vurderer, at markedsoptaget afhænger af forskellige faktorer så som behandlingsmuligheder samt fysiske og økonomiske ressourcer. Ansøger antager dog et 100 % markedsoptag ved anbefaling af atezolizumab, da der på nuværende tidspunkt ikke er andre behandlinger, som er godkendt til adjuverende behandling.

Medicinrådets vurdering af ansøgers budgetkonsekvensanalyse

Medicinrådet estimerer, at 60-70 patienter pr. år forventes at være kandidater til adjuverende behandling med atezolizumab til den pågældende indikation.

Medicinrådet anvender ansøgers antagelse om et 100 % markedsoptag, men bemærker, at der kan være enkelte patienter, som fravælger behandlingen.

Tabel 29. Medicinrådets estimat af antal nye patienter pr. år

	År 1	År 2	År 3	År 4	År 5
Anbefales					
Atezolizumab	70	70	70	70	70
BSC	0	0	0	0	0
Anbefales ikke					
Atezolizumab	0	0	0	0	0
BSC	70	70	70	70	70

4.2 Resultat af budgetkonsekvensanalysen

Medicinrådet har korrigeret følgende estimater i sin budgetkonsekvensanalyse i forhold til ansøgers budgetkonsekvensanalyse:

- Antal patienter år 1-5: 70

Medicinrådet estimerer, at anvendelse af adjuverende behandling med atezolizumab vil resultere i budgetkonsekvenser på ca. [REDACTED] DKK i år 5. Resultatet er præsenteret i Tabel 30. Er analysen udført med AIP, bliver budgetkonsekvenserne ca. 24,8 mio. DKK i år 5.



Table 30. Medicinrådets analyse af totale budgetkonsekvenser, mio. DKK, ikke-diskonterede tal

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

5. Diskussion

Medicinrådet har vurderet omkostningseffektiviteten af behandling med adjuverende atezolizumab sammenlignet med BSC. I den sundhedsøkonomiske analyse, som Medicinrådet finder mest sandsynlig, estimeres det, at adjuverende atezolizumab giver en QALY-gevinst på ca. 1,8, mens de inkrementelle omkostninger forbundet med behandlingen er ca. ■ DKK. Det resulterer i en ICER på ca. ■ DKK. Estimerterne er dog behæftet med nogen usikkerhed.

De inkrementelle omkostninger drives primært af lægemiddelomkostningerne til atezolizumab, som gives i op til 12 måneder. QALY-gevinsten forbundet med adjuverende behandling med atezolizumab drives primært af, at atezolizumab forsinket og/eller forhindrer recidiv, og at der dermed er en større andel patienter, som forbliver i det sygdomsfri stadie.

Medicinrådets hovedanalyse er baseret på en antagelse om, at patienter, der ikke har fået recidiv inden for de første 5 år efter operation, har minimal risiko for at få recidiv. Valg af parametriske fordeling til ekstrapolering af DFS-data ud over studiets opfølgningstid er af mindre betydning for analysens resultat, da der ikke er stor variation mellem de mulige ekstrapolerede kurveforløb inden for de første 5 år af modellens tidshorisont. Ekstrapoleres DFS med en mere konservativ fordeling (Gompertz), giver adjuverende atezolizumab en QALY-gevinst på ca. 1,8, mens de inkrementelle omkostninger forbundet med behandlingen er ca. ■ DKK. Det resulterer i en ICER på ca. ■ DKK.

Anvendelsen af DFS-data fra IMpower010 bygger på en antagelse om korrelation mellem sygdomsfri overlevelse og samlet overlevelse. En stor del af de patienter, som får recidiv, vil overgå til førstelinjebehandling for uhelbredelig sygdom. Her vil de jf. aktuel praksis i Danmark få tilbudt behandling med en checkpoint-hæmmer som monoterapi. Der er usikkerhed om effekten af immunterapi ved eventuel genbehandling, men ukontrollerede data fra det metastatiske setting indikerer en reduceret effekt ved genbehandling [16,17]. Beslutning om eventuel genbehandling er en lægefaglig vurdering, som bør forudgås af ny PD-L1-analyse. Genbehandling med immunterapi bør ledsages af dataopsamling. Da OS-data i IMpower010 fortsat er baseret på relativt få



hændelser, er det ikke muligt at vurdere, om gevinsten for sygdomsfri overlevelse kan overføres til den samlede overlevelse. Samtidig kan det dog konstateres, at de nuværende data for overlevelse viser en statistisk signifikant effekt af adjuverende atezolizumab.

Analysen inkluderer derudover væsentlige antagelser vedr. en fast fordeling af DFS-hændelser over tid og indebærer, baseret på data fra IMpower010, at lokoregionalt recidiv forekommer hyppigere i atezolizumab-armen, mens metastatisk recidiv er hyppigere i BSC-armen. En følsomhedsanalyse, hvor frekvensen af recidiv (metastatisk eller lokoregional) antages at være ens for atezolizumab- og BSC-armen, giver QALY-gevinst på ca. 1,6, mens de inkrementelle omkostninger forbundet med behandlingen er ca. [REDACTED] DKK. Det resulterer i en ICER på ca. [REDACTED] DKK

Endelig beror den sundhedsøkonomiske analyse på eksternt data for livskvalitet samt modellering af patienternes progression og dødelighed i efterfølgende behandlingslinjer vha. eksternt data, som Medicinrådet ikke har haft mulighed for at vurdere.

Øvrige overvejelser

Der kan være enkelte patienter med stadie II-sygdom (AJCC, version 8) uden lymfeknudeinvolvering, og hvor tumor er > 4 cm, men ≤ 5 cm. Disse patienter kan tilbydes adjuverende kemoterapi i nuværende dansk praksis, men er jf. produktresuméets udvælgelseskriterier ikke kandidater til adjuverende atezolizumab. Medicinrådet finder det hensigtsmæssigt, at behandling med adjuverende atezolizumab kan overvejes til disse patienter.



6. Referencer

1. Dansk Lunge Cancer Gruppe. Dansk Lunge Cancer Register - Årsrapport 2021. 2021; Tilgængelig fra: <https://www.lunsecancer.dk/wp-content/uploads/2022/09/Årsrapport-2021offentlig.pdf>
2. Dansk Lunge Cancer Gruppe. Dansk Lunge Cancer Register - Årsrapport 2019-2020 [internet]. Tilgængelig fra: https://www.lunsecancer.dk/wp-content/uploads/2021/10/Årsrapport-20192020_netudgave.pdf
3. Dansk Lunge Cancer Gruppe. Adjuverende behandling af ikke-småcellet lungekræft [internet]. 2021. Tilgængelig fra: https://www.lunsecancer.dk/wp-content/uploads/2021/12/DLCG_Adj_beh_ikke_småcellet_lungekræft_v2.1_Ad mGodk071221.pdf
4. Dansk Lunge Cancer Gruppe. Lungecancer – Kirurgisk behandling [internet]. 2020. Tilgængelig fra: https://www.lunsecancer.dk/wp-content/uploads/2020/05/DLCG_Kirurgisk-behandling_v.2.0_Ad mGodk150520.pdf
5. Dansk Lunge Cancer Gruppe. Kurativ behandling af lokal avanceret ikke-småcellet lungekræft. 2021;(december).
6. Dansk Lunge Cancer Gruppe. Pallierende behandling af ikke- småcellet lungekræft [internet]. 2021. Tilgængelig fra: https://www.lunsecancer.dk/wp-content/uploads/2021/12/DLCG_pall_beh_ikke_småcellet_lungekræft_v3.0_Ad mGodk071221.pdf
7. Medicinrådet. Medicinrådets lægemiddelrekommandation og behandlingsvejledning vedrørende lægemidler til førstelinjebehandling af uhelbredelig ikke-småcellet lungekræft [internet]. 2022. Tilgængelig fra: <https://medicinraadet.dk/anbefalinger-og-vejledninger/behandlingsvejledninger/ikke-smacellet-lungekraeft-1-linje>
8. Kræftens Bekæmpelse. De hyppigste kræftformer [internet]. 2018. Tilgængelig fra: <https://www.cancer.dk/hjaelp-viden/fakta-om-kraeft/kraeft-i-tal/de-hyppigste-kraeftformer/>
9. NORDCAN - Association of the Nordic Cancer Registries. Kræftstatistik: Nøgletal og figurer. Danmark - Lunge [internet]. 2019. Tilgængelig fra: <https://gco.iarc.fr/media/nordcan/factsheets/91/dk/countries/208/lunge-160-danmark-208.pdf>
10. Novello S, Barlesi F, Califano R, Cufer T, Ekman S, Levra MG, et al. Metastatic non-small-cell lung cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol*. 2016;27(July):V1–27.
11. CHMP. EPAR - Atezolizumab (Report variation - EMEA/H/C/004143/II/0064 - 'IMpower010'). 2022;
12. Burdett S, Pignon JP, Tierney J, Tribodet H, Stewart L, Le Pechoux C, et al. Adjuvant chemotherapy for resected early-stage non-small cell lung cancer. *Cochrane Database Syst Rev* [internet]. 2015; Tilgængelig fra: <https://doi.wiley.com/10.1002/14651858.CD011430>



13. Felip E, Altorki N, Zhou C, Csősz T, Vynnychenko I, Goloborodko O, et al. Adjuvant atezolizumab after adjuvant chemotherapy in resected stage IB–IIIA non-small-cell lung cancer (IMpower010): a randomised, multicentre, open-label, phase 3 trial. *Lancet*. 2021;398(10308):1344–57.
14. Mok TSK, Wu Y-L, Kudaba I, Kowalski DM, Cho BC, Turna HZ, et al. Pembrolizumab versus chemotherapy for previously untreated, PD-L1-expressing, locally advanced or metastatic non-small-cell lung cancer (KEYNOTE-042): a randomised, open-label, controlled, phase 3 trial. *Lancet* [internet]. 2019;393(10183):1819–30. Tilgængelig fra: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0140673618324097>
15. EMA. Guideline on the evaluation of anticancer medicinal products in man [internet]. Committee for Medicinal Products for Human Use (CHMP). 2017. Tilgængelig fra: https://www.ema.europa.eu/en/documents/scientific-guideline/guideline-evaluation-anticancer-medicinal-products-man-revision-5_en.pdf
16. Meldgaard P. EP03.01-015 Disease-Free Survival and Clinical Characteristics in Early-Stage NSCLC Patients From a Danish Cohort. *J Thorac Oncol* [internet]. 2022;17(9):S243–4. Tilgængelig fra: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S1556086422007511>
17. Cai Z, Zhan P, Song Y, Liu H, Lv T. Safety and efficacy of retreatment with immune checkpoint inhibitors in non-small cell lung cancer: a systematic review and meta-analysis. *Transl Lung Cancer Res*. 2022;11(8):1555–66.
18. OA15.06 - Rodríguez-Abreu et al. Pooled Analysis of Outcomes With Second-Course Pembrolizumab Across 5 Phase 3 Studies of Non-Small-Cell Lung Cancer. I: WCLC. 2022.
19. Reck M, Rodríguez-Abreu D, Robinson AG, Hui R, Csősz T, Fülöp A, et al. Updated Analysis of KEYNOTE-024: Pembrolizumab Versus Platinum-Based Chemotherapy for Advanced Non-Small-Cell Lung Cancer With PD-L1 Tumor Proportion Score of 50% or Greater. *J Clin Oncol* [internet]. 2019;37(7):537–46. Tilgængelig fra: <https://ascopubs.org/doi/10.1200/JCO.18.00149>
20. Nakamichi S, Horinouchi H, Asao T, Goto Y, Kanda S, Fujiwara Y, et al. Comparison of Radiotherapy and Chemoradiotherapy for Locoregional Recurrence of Non-small-cell Lung Cancer Developing After Surgery. *Clin Lung Cancer*. 2017;
21. Antonia SJ, Villegas A, Daniel D, Vicente D, Murakami S, Hui R, et al. Durvalumab after Chemoradiotherapy in Stage III Non-Small-Cell Lung Cancer. *N Engl J Med* [internet]. 2017;377(20):1919–29. Tilgængelig fra: <http://www.nejm.org/doi/10.1056/NEJMoa1709937>
22. Kruser TJ, McCabe BP, Mehta MP, Khuntia D, Campbell TC, Geye HM, et al. Reirradiation for locoregionally recurrent lung cancer: Outcomes in small cell and non-small cell lung carcinoma. *Am J Clin Oncol Cancer Clin Trials*. 2014;
23. Jassem J, de Marinis F, Giaccone G, Vergnenegre A, Barrios CH, Morise M, et al. Updated Overall Survival Analysis From IMpower110: Atezolizumab Versus Platinum-Based Chemotherapy in Treatment-Naive Programmed Death-Ligand 1–Selected NSCLC. *J Thorac Oncol*. 2021;



24. Socinski MA, Jotte RM, Cappuzzo F, Orlandi F, Stroyakovskiy D, Nogami N, et al. Atezolizumab for First-Line Treatment of Metastatic Nonsquamous NSCLC. *N Engl J Med*. 2018;378(24):2288–301.
25. Rittmeyer A, Barlesi F, Waterkamp D, Park K, Ciardiello F, von Pawel J, et al. Atezolizumab versus docetaxel in patients with previously treated non-small-cell lung cancer (OAK): a phase 3, open-label, multicentre randomised controlled trial. *Lancet (London, England)* [internet]. 2017;389(10066):255–65. Tilgængelig fra: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27979383>
26. Wong ML, McMurry TL, Stukenborg GJ, Francescatti AB, Amato-Martiz C, Schumacher JR, et al. Impact of age and comorbidity on treatment of non-small cell lung cancer recurrence following complete resection: A nationally representative cohort study. *Lung Cancer*. 2016;
27. Maeda R, Yoshida J, Hishida T, Aokage K, Nishimura M, Nishiwaki Y, et al. Late recurrence of non-small cell lung cancer more than 5 years after complete resection: Incidence and clinical implications in patient follow-up. *Chest*. 2010;
28. Yoo JE, Han K, Shin DW, Park SH, Cho IY, Yoon DW, et al. Conditional relative survival and competing mortality in patients who underwent surgery for lung cancer: A nationwide cohort study. *Int J Cancer*. 2021;
29. NICE. Durvalumab for maintenance treatment of unresectable non-small cell lung cancer after platinum-based chemoradiation [internet]. 2022. Tilgængelig fra: <https://www.nice.org.uk/guidance/ta798/documents/committee-papers>
30. Herbst RS, Giaccone G, de Marinis F, Reinmuth N, Vergnenegre A, Barrios CH, et al. Atezolizumab for First-Line Treatment of PD-L1–Selected Patients with NSCLC. *N Engl J Med*. 2020;383(14):1328–39.
31. Jang RW, Isogai PK, Mittmann N, Bradbury PA, Shepherd FA, Feld R, et al. Derivation of utility values from European organization for research and treatment of cancer quality of life-core 30 questionnaire values in lung cancer. *J Thorac Oncol*. 2010;
32. Chouaid C, Agulnik J, Goker E, Herder GJM, Lester JF, Vansteenkiste J, et al. Health-related quality of life and utility in patients with advanced non-small-cell lung cancer: A prospective cross-sectional patient survey in a real-world setting. *J Thorac Oncol*. 2013;
33. van den Hout WB, Kramer GWPM, Noordijk EM, Leer JWH. Cost-utility analysis of short- versus long-course palliative radiotherapy in patients with non-small-cell lung cancer. *J Natl Cancer Inst*. 2006;
34. de Marinis F, Giaccone G, Herbst RS, Oprean C-M, Szczesna A, Boukovinas I, et al. Patient-reported outcomes (PROs) in the randomized, phase III IMpower110 study of atezolizumab (atezo) vs chemotherapy in 1L metastatic NSCLC. *J Clin Oncol* [internet]. 2020;38(15_suppl):9594–9594. Tilgængelig fra: https://ascopubs.org/doi/10.1200/JCO.2020.38.15_suppl.9594
35. Manser RL, Wright G, Byrnes G, Hart D, Conron M, Carter R, et al. Validity of the Assessment of Quality of Life (AQoL) utility instrument in patients with operable and inoperable lung cancer. *Lung Cancer*. 2006;
36. Grutters JPC, Joore MA, Wiegman EM, Langendijk JA, De Ruyscher D,



Hochstenbag M, et al. Health-related quality of life in patients surviving non-small cell lung cancer. *Thorax*. 2010;

37. Black WC, Gareen IF, Soneji SS, Sicks JD, Keeler EB, Aberle DR, et al. Cost-Effectiveness of CT Screening in the National Lung Screening Trial. *N Engl J Med*. 2014;
38. Yang SC, Lai WW, Chang HY, Su WC, Chen HHW, Wang J Der. Estimation of loss of quality-adjusted life expectancy (QALE) for patients with operable versus inoperable lung cancer: Adjusting quality-of-life and lead-time bias for utility of surgery. *Lung Cancer*. 2014;
39. Nafees B, Stafford M, Gavriel S, Bhalla S, Watkins J. Health state utilities for non small cell lung cancer. *Health Qual Life Outcomes*. 2008;6(1):84.



7. Sammensætning af fagudvalg

Medicinerådets fagudvalg vedrørende lungekræft

Formand

Christa Haugaard Nyhus (vikar for
formanden fra 12. august 2022)
Overlæge

Indstillet af

Lægevidenskabelige Selskaber og Dansk Selskab for
Klinisk Onkologi

Medlemmer

Anja Pagh
Afdelingslæge

Hjørdis Hjalting Schmidt
Afdelingslæge

Lotte Holm Land
Overlæge

Daniela Zitnjak
Overlæge

Svetlana Borissova
Afdelingslæge

Annie Lorenzen
Klinisk farmaceut

Nina Hannover Bjarnason
Overlæge

Amal Durakovic
Overlæge

Steen Riisgaard de Blanck
Afdelingslæge

Finn Klausen
Patient/patientrepræsentant

Lisbeth Søbæk Hansen
Patient/patientrepræsentant

Udpeget af

Region Nordjylland

Region Midtjylland

Region Syddanmark

Region Sjælland

Region Hovedstaden

Dansk Selskab for Sygehusapoteksledelse

Dansk Selskab for Klinisk Farmakologi

Dansk Lungemedicinsk Selskab

Dansk Selskab for Klinisk Onkologi

Danske Patienter

Danske Patienter

Tidligere medlemmer, som har bidraget til arbejdet

Nille Behrendt
Overlæge

Udpeget af

Dansk Patologiselskab



8. Versionslog

Versionslog

Version	Dato	Ændring
1.0	29. marts 2023	Godkendt af Medicinrådet.



9. Bilag

9.1 Studiekarakteristika – IMpower010

Studienavn: IMpower010		NCT nr.: 02486718
Formål	At sammenligne effekt og sikkerhed af atezolizumab vs. BSC i patienter med tidlig NSCLC efter resektion. Det primære endepunkt var DFS.	
Sites	229 sites – overvejende i Nordamerika og Europa	
Publikationer – titel, forfattere, tidsskrift/konference, årstal	<i>Adjuvant atezolizumab after adjuvant chemotherapy in resected stage IB–IIIA non-small-cell lung cancer (IMpower010): a randomised, multicentre, open-label, phase 3 trial.</i> Felip et al. The Lancet. 2021	
Studietype og design	Open-label, multicenter, randomiseret, kontrolleret fase III-forsøg. 1005 patienter blev randomiseret 1:1 til atezolizumab eller BSC og stratificeret på køn, sygdomsstadie, histologi og PD-L1-ekspression.	
Sample size (n)	1005 (209 patienter med PD-L1-tumorcelleekspression \geq 50 %)	
Vigtige in- og eksklusionskriterier	Inklusionskriterier <ul style="list-style-type: none">• Patienter med histologisk eller cytologisk bekræftet NSCLC i stadie IB–IIIA (T2-3 N0, T1-3 N1, T1-3 N2, T4 N0-1, jf. AJCC-version 7).• Patienter, som er radikalt opereret (R0) > 4 uger og < 12 uger inden studiestart.• Patienter, som er egnede til at modtage adjuverende behandling med et cisplatinbaseret regime.• Patienter med adækvat hæmatologisk organfunktion.• Patienter med ECOG-performance status 0 eller 1.• For patienter, hvor der ikke var udført mediastinoskopi præoperativt, skulle der være udført systematisk prøvetagning af mediastinale lymfeknuder. Eksklusionskriterier <ul style="list-style-type: none">• Patienter, som tidligere havde modtaget behandling med kemoterapi, dog undtaget kemoterapi givet med kurativ intention > 5 år fra studiestart samt lav-dosis kemoterapi som behandling af non-maligne tilstande.• Patienter, som tidligere havde modtaget hormonel eller strålebehandling af en malign lidelse < 5 år fra studiestart.• Patienter med andre maligne lidelser end NSCLC < 5 år inden randomisering, dog tillades patienter, der har haft en malign tilstand, men hvor den forventede 5-årsoverlevelse efter behandling er > 90 %, fx in situ karcinom i livmoderhalsen eller lav-risiko basalcellekarcinom.• Patienter, der havde modtaget eksperimentel behandling med terapeutisk sigte < 28 dage inden studiestart.• Patienter med aktiv, kendt eller formodet autoimmun sygdom.• Patienter med en tilstand, som nødvendiggør anvendelse af immunsuppressiva < 14 dage inden første administration af studiebehandlingen.	



Studienavn: IMpower010

NCT nr.: 02486718

- Patienter med kendt hypersensitivitet over for humaniserede antistoffer, herunder atezolizumab eller et af hjælpestofferne i formulering af atezolizumab.
- Patienter med idiopatisk lungefibrose eller anden alvorlig lungesygdom såsom bronchiolitis obliterans organiserende pneumoni eller idiopatisk pneumonitis.
- Patienter med hepatitis B eller C.
- Patienter med tuberkulose.
- Patienter, der er knoglemarvstransplanterede.
- Patienter, hvis PD-L1 ekspressionsstatus var kendt som følge af screening til et andet klinisk studie.
- Specifikt for pemetrexed-behandling: patienter med planocellulært karcinom.

Eksklusionskriterier specifikt for den randomiserede fase:

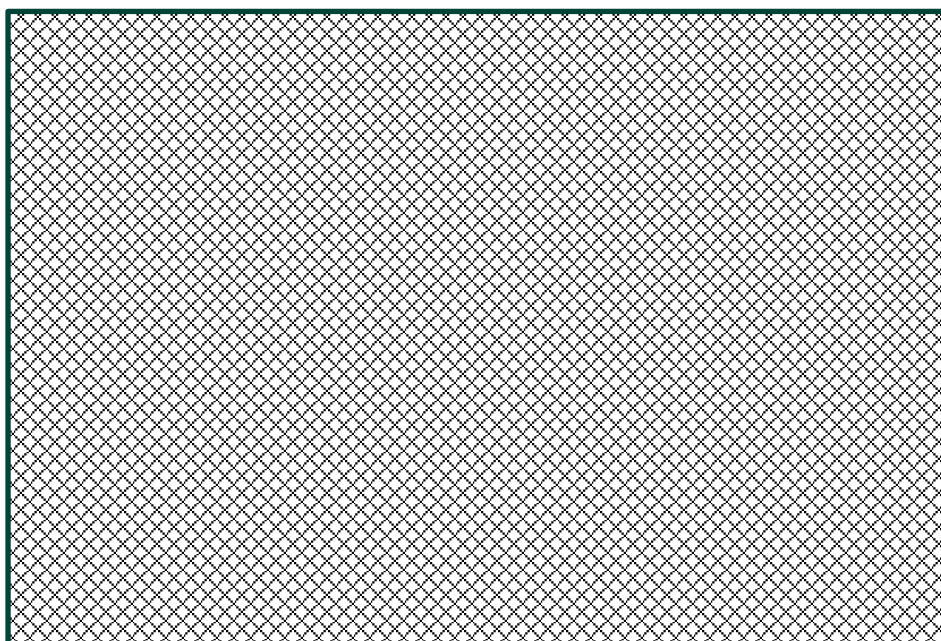
- Patienter med symptomer på infektion < 14 dage inden randomisering samt alvorlig infektion < 28 dage før randomisering.
- Patienter, som modtog oral eller i.v.-behandling med antibiotika < 14 dage inden randomisering.
- Patienter, som fik udført et større kirurgisk indgreb < 28 dage før randomisering, eller patienter, hvor et større kirurgisk indgreb forventes at være nødvendigt i løbet af studiets opfølgning (efter randomisering).
- Patienter, der modtog immunstimulerende lægemidler < 4 uger eller 5 halveringstider inden randomisering.
- Patienter, der modtog immunsupprimerende lægemidler < 14 dage inden randomisering.

Evaluering af PD-L1-status	PD-L1-ekspression blev evalueret som procentsatsen af positive tumorceller ud af mindst 100 evaluerbare tumorceller. Det anvendte assay var SP263 IHC (Roche Diagnostics).
Intervention	Atezolizumab (1.200 mg i.v.) hver 3. uge i op til 16 cykler eller indtil recidiv eller ophør af anden årsag (fx tilbagetrækning af samtykke og/eller bivirkninger), N = 507, heraf n = 106 med stadie II-IIIa-sygdom, PD-L1 ≥ 50 %, og som ikke havde EGFR-mutation eller ALK-translokation (svarende til EMA-indikationen).
Komparator	<i>Best supportive care</i> , N = 498, heraf n = 103 med stadie II-IIIa-sygdom, PD-L1 ≥ 50 %, og som ikke havde EGFR-mutation eller ALK-translokation (svarende til EMA-indikationen).
Opfølgningstid	Den mediane opfølgning for DFS var 34,2 mdr. (patienter med stadie II-IIIa-sygdom, PD-L1 ≥ 50 %, og som ikke havde EGFR-mutation eller ALK-translokation). Længste median opfølgning for samme patientgruppe for OS var 47,7 mdr.
Anvendes resultater i sundhedsøkonomiske analyse?	Ja.



Studienavn: IMpower010		NCT nr.: 02486718
Primære, sekundære og eksplorative effektmål	<ul style="list-style-type: none">• Primært: median sygdomsfri overlevelse (DFS)• Sekundære: median overlevelse (OS), rater for DFS og OS ved år 3 og år 5	
Analysemetode	<ul style="list-style-type: none">• Der anvendes Kaplan-Meier-estimer for DFS og OS.• Hazard ratioer og P-værdier baseret på stratificeret <i>Cox proportional hazard</i> og <i>log-rank test</i>.• Resultater for sikkerhed er deskriptive og er baseret på 'as-treated'-populationen (patienter, der har modtaget mindst en administration af atezolizumab eller har haft mindst en sikkerhedspåfølgning [BSC-armen]). Hændelser er kategoriseret jf. MedDRA og graderet jf. CTCAE version 4.	

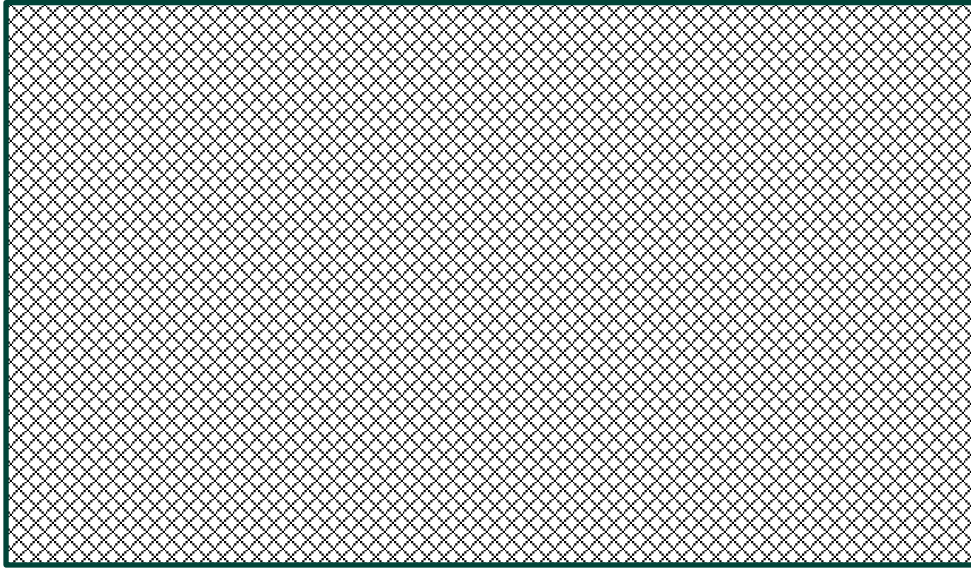
9.2 DFS Kaplan-Meier-estimer for danske patienter med tidlig NSCLC (stadium IB-III)



Figur 13. DFS for patienter med stadium IB-III-sygdom fra 2010-2018, behandlet på Aarhus Universitetshospital. Kaplan-Meier-plottet er ikke publiceret, men registerudtrækket er beskrevet i [16] hvor medianestimerne også fremgår.



9.3 Vurdering af proportional hazards (DFS)



Figur 14. Log-kumulativ hazard plot for DFS, atezolizumab og BSC (IMpower010)



10. Bilag

Parameter	PSA-fordeling
Disease free survival	
Proportion of patients with Locoregional Recurrence	Beta
Proportion of patients with Metastatic Recurrence (1L)	Beta
Transition probability to Death (monthly)	Beta
Proportion of patients with Locoregional Recurrence	Beta
Proportion of patients with Metastatic Recurrence (1L)	Beta
Maximum proportion of cured patients	Beta
Cure proportion starts to increase (month)	Normal
Cure proportion maximum reached (month)	Normal
Treatment setting – LRR	
% of Patients by Treatment Intent - Curative Treatment	Dirchlet
% of Patients by Treatment Intent - Palliative Treatment	Dirchlet
% of Patients by Treatment Intent - No Treatment	Dirchlet
Efficacy by treatment intent – LRR	
Transition Probability to Metastatic Recurrence (1L) - Curative Treatment - Treatment option - Digitised Data	Normal
Transition Probability to Metastatic Recurrence (1L) - Curative Treatment - Treatment option - Simple Calculation	Beta
% Progression as first event	Beta
Transition Probability to Death - Palliative Treatment and No Treatment - Treatment Option - Digitised Data	Normal
Transition Probability to Death - Palliative Treatment and No Treatment - Treatment Option - Simple Calculation	Beta
Efficacy by treatment intent – 1L	
% of Patients by Treatment Intent - Treatment	Beta
Treatment Market Shares - Atezolizumab Arm - Treatment Option 1	Dirchlet
Treatment Market Shares - Atezolizumab Arm - Treatment Option 2	Dirchlet



Parameter	PSA-fordeling
Treatment Market Shares - Atezolizumab Arm - Treatment Option 3	Dirchlet
Treatment Market Shares - Atezolizumab Arm - Treatment Option 4	Dirchlet
Treatment Market Shares - Best Supportive Care Arm - Treatment Option 1	Dirchlet
Treatment Market Shares - Best Supportive Care Arm - Treatment Option 2	Dirchlet
Treatment Market Shares - Best Supportive Care Arm - Treatment Option 3	Dirchlet
Treatment Market Shares - Best Supportive Care Arm - Treatment Option 4	Dirchlet
Transition Probability to Metastatic Recurrence (2L) - Treatment - Immunotherapy	Normal
Transition Probability to Metastatic Recurrence (2L) - Treatment - Chemotherapy	Normal
% Progression as first event	Beta
Transition Probability to Death - No Treatment - Digitised Data	Normal
Transition Probability to Death - No Treatment - Simple Calculation	Beta
Efficacy by Treatment Intent – 2L	
% of Patients by Treatment Intent - Treatment	Beta
Treatment Market Shares - Atezolizumab Arm - Treatment Option 1	Dirchlet
Treatment Market Shares - Atezolizumab Arm - Treatment Option 2	Dirchlet
Treatment Market Shares - Atezolizumab Arm - Treatment Option 3	Dirchlet
Treatment Market Shares - Atezolizumab Arm - Treatment Option 4	Dirchlet
Treatment Market Shares - Best Supportive Care Arm - Treatment Option 1	Dirchlet
Treatment Market Shares - Best Supportive Care Arm - Treatment Option 2	Dirchlet
Treatment Market Shares - Best Supportive Care Arm - Treatment Option 3	Dirchlet
Treatment Market Shares - Best Supportive Care Arm - Treatment Option 4	Dirchlet
Transition Probability to Death - Treatment - Immunotherapy	Normal
Transition Probability to Death - Treatment - Chemotherapy	Normal
Transition Probability to Death - No Treatment - Digitised Data	Normal
Transition Probability to Death - No Treatment - Simple Calculation	Beta
Cost Inputs	



Parameter	PSA-fordeling
Other Healthcare Resource Use – DFS	
Outpatient Visit	Gamma
Blood samples	Gamma
Adverse Event Management – DFS	
Alanine aminotransferase increased	Beta
Aspartate aminotransferase increased	Beta
Asthenia	Beta
Axonal neuropathy	Beta
Colitis	Beta
Demyelinating polyneuropathy	Beta
Diarrhoea	Beta
Drug eruption	Beta
Drug-induced liver injury	Beta
Dyspepsia	Beta
Encephalitis	Beta
Gait disturbance	Beta
Gastritis	Beta
Genital rash	Beta
Hepatic function abnormal	Beta
Hyperglycaemia	Beta
Hypersensitivity	Beta
Hyponatraemia	Beta
Immune-mediated adverse reaction	Beta
Inappropriate antidiuretic hormone secretion	Beta
Interstitial lung disease	Beta
Leukopenia	Beta



Parameter	PSA-fordeling
Meningitis	Beta
Multiple organ dysfunction syndrome	Beta
Myalgia	Beta
Myocarditis	Beta
Neuropathy peripheral	Beta
Neutropenia	Beta
Parapsoriasis	Beta
Platelet count decreased	Beta
Pneumonia	Beta
Pneumonitis	Beta
Pyrexia	Beta
Rash	Beta
Rash maculo-papular	Beta
Sarcoidosis	Beta
Secondary adrenocortical insufficiency	Beta
Septic shock	Beta
Thrombocytopenia	Beta
Vomiting	Beta
Curative Treatment – LRR	
Adverse Event Cost - Cost (monthly)	Gamma
Outpatient Visit	Gamma
Blood samples	Gamma
Palliative Treatment – LRR	
Adverse Event Cost - Cost (monthly)	Gamma
Outpatient Visit	Gamma
Blood samples	Gamma



Parameter	PSA-fordeling
Metastatic Recurrence (1L)	
Adverse Event Management Costs - Treatment 1	Gamma
Adverse Event Management Costs - Treatment 2	Gamma
Adverse Event Management Costs - Treatment 3	Gamma
Adverse Event Management Costs - Treatment 4	Gamma
Follow-Up Costs – 1L	
Outpatient Visit	Gamma
Blood samples	Gamma
No Treatment – Other Healthcare Resource Use – 1L	
Outpatient Visit	Gamma
Blood samples	Gamma
Metastatic Recurrence (2L)	
Adverse Event Management Costs - Treatment 1	Gamma
Adverse Event Management Costs - Treatment 2	Gamma
Adverse Event Management Costs - Treatment 3	Gamma
Adverse Event Management Costs - Treatment 4	Gamma
Follow-Up Care – 2L	
Outpatient Visit	Gamma
Blood samples	Gamma
No Treatment – Other Healthcare Resource Use – 2L	
Outpatient Visit	Gamma
Blood samples	Gamma
Patient costs	
Patient cost per hour	Gamma
Patient cost treatment initiation (per cycle) ATZ	Gamma
Patient cost treatment followed administration (per cycle) ATZ	Gamma



Parameter	PSA-fordeling
Patient cost treatment initiation (per cycle) pembrolizumab	Gamma
Patient cost treatment followed administration (per cycle) pembrolizumab	Gamma
Patient cost treatment followed administration (per cycle) cisplatin	Gamma
Patient cost treatment followed administration (per cycle) vinorelbine	Gamma
Patient cost treatment followed administration (per cycle) docetaxel	Gamma
Patient cost treatment followed administration (per cycle) No treatment	Gamma
Transportation costs	
Cost per transportation (roundtrip)	Gamma
Transportation cost per cycle first cycle	Gamma
Transportation cost per cycle following cycles	Gamma
Transportation cost per cycle patients off treatment	Gamma
Utility Inputs	
On Treatment	Beta
Off Treatment	Beta
Curative Treatment	Beta
Palliative Treatment - No Treatment	Beta
Treatment	Beta
No Treatment	Beta
Treatment	Beta
No Treatment	Beta

Medicinrådets sekretariat

Medicinrådet Dampfærgevej 21-23, 3. sal
2100 København Ø

+ 45 70 10 36 00
medicinraadet@medicinraadet.dk

www.medicinraadet.dk