
ALECTINIB (ALECENSA)

FØRSTELINJEBEHANDLING AF PATIENTER MED
ALK-POSITIV IKKE-KURABEL NSCLC

Opsummering

Baggrund

Alectinib (Alecensa) er som monoterapi indiceret til førstelinjebehandling af voksne patienter med anaplastisk lymfomkinase (ALK)-positiv, fremskreden ikke-småcellet lungekræft (NSCLC). Ca. 30 nye patienter per år kandiderer til behandling af den ansøgte indikation i Danmark. Amgros' vurdering tager udgangspunkt i dokumentationen indsendt af Roche A/S.

Analyse

I analysen estimeres de inkrementelle omkostninger forbundet med behandling med Alectinib (Alecensa) til følgende population:

- P1: Voksne patienter med NSCLC (ikke-kurabelt stadie III-IV) og ALK positiv mutation som ikke tidligere har modtaget systemisk behandling for deres fremskredne sygdom (førstelinjebehandling).

Inkrementelle omkostninger og budgetkonsekvenser

Amgros har vurderet de gennemsnitlige meromkostninger per patient ved brug af Alectinib (Alecensa) sammenlignet med behandling med crizotinib (Xalkori). Meromkostningerne er angivet i AIP.

- For P1 er Alectinib (Alecensa) forbundet med meromkostninger per patient på ca. 386.621 kr., baseret på median behandlingslængde, sammenlignet med behandling med crizotinib (Xalkori).

Overstående estimer for meromkostninger skal tolkes med forsigtighed, da den gennemsnitlige behandlingslængde ikke er opnået i studiet, hvorfor estimatet er baseret på median PFS, hvilket underestimerer meromkostningerne. De reelle gennemsnitlige meromkostninger forventes derfor at ligge markant højere ved brug af Alectinib (Alecensa) sammenlignet med behandling med crizotinib (Xalkori).

Amgros vurderer budgetkonsekvenserne for at behandle med Alectinib (Alecensa) til at være 3,5 mio. kr. år 1, 14,2 mio. kr. år 2 og 29,5 mio. kr. år 3 og efterfølgende år, sammenlignet med crizotinib (Xalkori).

Konklusion

Overordnet kan det konkluderes, at behandling med Alectinib (Alecensa) er forbundet med meromkostninger sammenlignet med behandling med crizotinib (Xalkori). Meromkostningerne drives næsten udelukkende af lægemiddelomkostningerne til Alectinib (Alecensa). Estimerne for behandlingslængden er forbundet med stor usikkerhed, da ansøgers indsendte estimat for gennemsnitlig behandlingslængde er baseret på median tid til PFS, hvilket betyder, at det ikke giver det fulde billede af de reelle gennemsnitlige meromkostninger forbundet med brugen af Alectinib (Alecensa).

Liste over forkortelser

AIP	Apotekernes indkøbspris
SAIP	Sygehusapotekernes indkøbspris
DAGS	Dansk Ambulant Grupperingssystem
DRG	Diagnose relaterede grupper
EMA	European Medicines Agency
EPAR	European public assessment report
EUnetHTA	European Network for Health Technology Assessment

INDHOLD

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

1 Baggrund	6
1.1 Problemstilling	6
1.2 Patientpopulation	6
1.3 Behandling af ALK-positiv NSCLC	6
1.3.1 Behandling med Alectinib (Alecensa)	6
1.4 Medicinrådets kliniske spørgsmål	7
1.5 Tidshorisont	7

2 Vurdering af indsendt økonomisk analyse	8
2.1 Model, metode og forudsætninger	8
2.1.1 Modelbeskrivelse	8
2.1.2 Analyseperspektiv	8
2.1.3 Omkostninger	8
2.2 Følsomhedsanalyser	12

3 Resultater	13
3.1 Ansøgers hovedanalyse	13
3.1.1 Antagelser i ansøgers grundscenario	13
3.2 Amgros' følsomhedsanalyse	13

4 Budgetkonsekvenser	17
4.1 Ansøgers estimer	17
4.1.1 Patientpopulation og markedsandel	17
4.1.2 Ansøgers estimat af budgetkonsekvenser	17
4.2 Amgros' følsomhedsanalyse af budgetkonsekvenser	17

5 Diskussion	20
---------------------	-----------

Referencer	21
-------------------	-----------

LOG

Ansøgning

Lægemiddelfirma:	Roche A/S
Handelsnavn:	Alecensa
Generisk navn:	Alectinib
Indikation:	Alectinib(Alecensa) er indiceret som monoterapi til førstelinjebehandling af voksne patienter med anaplastisk lymfomkinase (ALK)-positiv, fremskreden ikke-småcellet lungekræft (NSCLC)
ATC-kode:	L01XE36

Proces

Første ansøgning modtaget hos Amgros:	21-02-2018
Endelig ansøgning modtaget hos Amgros:	21-02-2018
Endelig rapport færdig:	09-05-2018
Sagsbehandlingstid fra endelig ansøgning:	77 dage
Arbejdsgruppe:	

Priser

Alle lægemiddelpriser i denne afrapportering er på AIP-niveau. Amgros har ofte aftaler om rabatter på de analyserede lægemidler. Derfor vil analyser på AIP-niveau ikke altid afspejle regionernes faktiske omkostninger til anskaffelse af lægemidlerne. Da rabatterne varierer betragteligt på tværs af lægemidler vil prisforskellene i afrapporteringen, ikke altid afspejle de faktiske prisforskelle.

Anbefalingerne i Amgros' beslutningsgrundlag, som sendes sammen med denne afrapportering, bygger på regionernes faktiske anskaffelsespriser (SAIP).

1 BAGGRUND

Alectinib (Alecensa) er som monoterapi indiceret til førstelinjebehandling af voksne patienter med anaplastisk lymfomkinase (ALK)-positiv, fremskreden ikke-småcellet lungekræft (NSCLC). Ca. 30 nye patienter per år kandiderer til behandling af den ansøgte indikation i Danmark. Roche A/S (herefter omtalt som ansøger) er markedsføringstilladelsesindehaver af Alectinib (Alecensa) og har den 21.12 2017 indsendt en ansøgning til Medicinrådet om anbefaling af Alectinib (Alecensa) som standardbehandling på danske sygehuse til behandling af voksne patienter med anaplastisk lymfomkinase (ALK)-positiv, fremskreden ikke-småcellet lungekræft (NSCLC). Som et led i denne ansøgning vurderer Amgros, på vegne af Medicinrådet, de økonomiske analyser ansøger har sendt som en del af den samlede ansøgning til Medicinrådet. Denne rapport er Amgros' vurdering af de fremsendte økonomiske analyser (herefter omtalt som analysen).

1.1 Problemstilling

Formålet med analysen er at estimere de inkrementelle omkostninger forbundet med behandling af voksne patienter med anaplastisk lymfomkinase (ALK)-positiv, fremskreden ikke-småcellet lungekræft (NSCLC) i form af de gennemsnitlige inkrementelle omkostninger pr. patient og de samlede budgetkonsekvenser for regionerne ved anbefaling af Alectinib (Alecensa) som standardbehandling. I analyserne sammenlignes behandling med Alectinib (Alecensa) med crizotinib (Xalkori).

1.2 Patientpopulation

I Danmark diagnosticeres årligt omtrent 4.200 nye patienter med lungekræft, heraf har ca. 85 % af de diagnosticerede NSCLC. Lungekræft inddeles efter TNM-klassifikationen, hvor af 2.200-2.500 patienter er i stadie III-IV. Specifikke tumormarkører har betydning for behandlingen, herunder ALK, som forekommer i omkring 3-5% af adenokarcinomer. Incidensen af ALK-positiv NSCLC patienter estimeres til ca. 35 patienter årligt af Dansk Lunge Cancer Gruppe & Dansk Lunge Cancer Register.(1)

Mange patienter med ALK-positiv NSCLC vil med tiden få progression, ofte i centralnervesystemet (CNS). Generelt beskrives incidensen af hjernemetastaser blandt patienter med ALK-positiv NSCLC som værende høj og studier har vist, at 35-50 % af de inkluderede patienter havde hjernemetastaser. Patienter med hjernemetastaser oplever betydelig morbiditet og reduceret livskvalitet, ofte med neurologiske dysfunktioner og kognitive ændringer og med en median overlevelse på 3-6 måneder.(1)

Nuværende førstelinjebehandling af ALK-positiv NSCLC er crizotinib (Xalkori).

1.3 Behandling af ALK-positiv NSCLC

1.3.1 Behandling med Alectinib (Alecensa)

Indikation

Alectinib (Alecensa) er indiceret til behandling af voksne patienter med anaplastisk lymfomkinase (ALK)-positiv, fremskreden ikke-småcellet lungekræft (NSCLC).

Virkningsmekanisme

Alectinib er en yderst selektiv og potent hæmmer af ALK- og RET-tyrosinkinase. I prækliniske studier har hæmning af ALK-tyrosinkinase-aktivitet medført blokering af de efterfølgende signalveje, inklusive STAT 3 og PI3K/AKT og induktion af tumorcelledød (apoptose).(2)

Dosering

Anbefalede dosis af Alectinib (Alecensa) er 600 mg to gange dagligt (oral administration) i forbindelse med et måltid. Daglig dosis er 1.200 mg.

Behandling fortsættes indtil sygdomsprogression eller uacceptabel toksicitet.(2)

Komparator:

Crizotinib (Xalkori) er valgt som komparator.

Behandling med Crizotinib (Xalkori) administreres 250 mg oralt to gange dagligt.

1.4 Medicinrådets kliniske spørgsmål

Medicinrådet har vurderet den kliniske merværdi af behandling med Alectinib (Alecensa) til voksne patienter med anaplastisk lymfomkinase (ALK)-positiv, fremskreden ikke-småcellet lungekræft (NSCLC) sammenlignet med crizotinib (Xalkori):

- Voksne patienter med NSCLC (ikke-kurabelt stadie III-IV) og ALK positiv mutation som ikke tidligere har modtaget systemisk behandling for deres fremskredne sygdom (førstelinjebehandling).

1.5 Tidshorisont

Medicinrådet vurderer den kliniske merværdi over en tidshorisont på 18 måneder.

2 VURDERING AF INDSENDT ØKONOMISK ANALYSE

I analysen af gennemsnitlige behandlingsomkostninger per patient sammenlignes behandling med Alectinib (Alecensa) med behandling med crizotinib (Xalkori).

Den sundhedsøkonomiske analyse er baseret på en model, som præsenteres herunder. Amgros havde flere mindre justeringer til den initiale model, som ansøger indsendte. Disse justeringer har Amgros udført efter dialog med ansøger.

2.1 Model, metode og forudsætninger

2.1.1 Modelbeskrivelse

Ansøger har indsendt en omkostningsmodel for behandling af patienter i nævnte population.

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

I modellen antager ansøger, at behandlingslængden for hvert lægemiddel, tilsvarende median estimerer fra fase III studiet ALEX(3). Efter ophørt behandling træder patienterne ud af modellen. Alle omkostninger er derfor begrænset til varigheden af behandlingen, herunder omkostninger forbundet med administration, bivirkninger, patienttid og lægemidler. I modellen antages det, at alle patienter ophører behandling, og derved træder ud af modellen indenfor 18 måneder.

Amgros' vurdering

Den anvendte model er forholdsvis forenklet i forhold til sygdomsforløbet. I modellen estimeres det gennemsnitlige ressourceforbrug med udgangspunkt i behandlingsvarigheden, baseret på median PFS estimerer fra fase III studiet. Studiet finder en median PFS for alectinib på 17,9 måneder og 10,7 måneder for crizotinib.

Median PFS estimerer er ikke repræsentativ for den gennemsnitlige behandlingslængde, da divergerende estimerer for behandlingslængden kan findes i EUnetHTAs fælles HTA vurdering for alectinib, hvor den gennemsnitlige extrapolerede PFS for alectinib og crizotinib er på hhv. 35,5 og 16,5 måneder(4). Ansøger har ikke redegjort for denne usikkerhed i indsendte analyse, som potentielt kan underestimere ressourceforbruget.

Ansøger har antaget, at det palliative forløb efter progression på aktiv behandling er ens for både Alectinib (Alecensa) og komparator, og derfor må betragtes som en forskydning af omkostninger, hvorfor omkostningerne ikke inkluderes i analysen. Amgros vurderer, at tilgangen er rimelig

Amgros vurderer, at modeltilgangen tilstrækkelig, dog udarbejder Amgros en følsomhedsanalyse, som tilpasser behandlingslængden baseret på EUnetHTAs extrapolerede estimerer for gennemsnitlig behandlingslængde.

2.1.2 Analyseperspektiv

Analysen anvender et begrænset samfundsperspektiv inkl. lægemiddelomkostninger, hospitalsomkostninger, tværsektorielle omkostninger og patientomkostninger (ekskl. produktionstab).

Amgros' vurdering

Det valgte perspektiv stemmer overens med de fastsatte retningslinjer, jf. Amgros Metodevejledning om, hvad der må inkluderes i en økonomisk analyse. Tidshorisonten stemmer ligeledes overens med tidshorisonten for Medicinrådets vurdering af den kliniske merværdi jf. protokollen (5).

Amgros godtager analysens perspektiv og tidshorisont, men understreger samtidig at den valgte tidshorisont ikke giver det fulde billede af meromkostningerne ved brug af Alectinib (Alecensa) sammenlignet med behandling med crizotinib (Xalkori).

2.1.3 Omkostninger

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

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

Ansøger har inkluderet omkostninger forbundet med forskelle i administrationsfrekvens, CT-skanninger, kontroller, frekvens af bivirkninger og patienttid. Efter endt behandling vil et efterforløb (palliation) være det samme, hvorfor omkostninger forbundet med palliation ikke er inkluderet.

Amgros vurdering

I en analyse af inkrementelle omkostninger er det kun nødvendigt at inkludere de elementer, hvor der reelt er forskel i ressourceforbruget mellem de sammenlignede behandlingsregimer. Amgros vurderer derfor, at ansøgers valg kan betragtes som rimelige.

Lægemiddelomkostninger

Enhedspriser

Ansøger har anvendt AIP for alle inkluderede lægemidler.

Tabellen nedenfor illustrerer de anvendte pakningsstørrelser samt enhedspriser i analysen.

Tabel 3: Lægemiddelpris angivet i AIP, kr.

Navn	Styrke	Pakning	Pris	Kilde
Alectinib (Alecensa)	150 mg	224 stk.	39.598,85	Medicinpriser.dk*
Crizotinib (Xalkori)	250 mg	60 stk.	36.127,53	Medicinpriser.dk*

* Tilgået 24-04-2018.

Amgros' kommentar

Ansøger har indsendt en analyse med AIP-priser tilgået via www.medicinpriser.dk pr. 29.01.2018. Priser er senere nedsat for begge lægemidler, hvorfor Amgros har ændret priserne til at reflektere de nuværende AIP-priser.

Dosering

Ansøger anvender i modellen anbefalede dosis jævnfør produktresuméet og median estimerer for tid til PFS fra ALEX-studiet, som estimat for den gennemsnitlige behandlingslængde.

Behandling med Alectinib (Alecensa) består af 8x150 mg = 1200 mg pr. dag i hele behandlingslængden, svarende til 17,9 måneder.

Behandling med Crizotinib (Xalkori) består af 2x250 mg = 500 mg pr. dag i hele behandlingslængden, svarende til 10,7 måneder.

Tabel 4: Dosering for ansøgers hovedanalyse

Lægemiddel	Daglig dosis	Behandlingslængde	Total dosis	Total antal pakker
Alectinib (Alecensa)	1200 mg	17,9 måneder	653.350 mg	19,44 pakker
Crizotinib (Xalkori)	500 mg	10,7 måneder	162.729 mg	10,85 pakker

Amgros' vurdering

De anvendte doseringer for behandlingerne stemmer overens med doserne, specificeret i Medicinrådets protokol. Ansøgers tilgang til at estimere den gennemsnitlige behandlingslængde med median estimerer fra ALEX-studiet medfører en potentiel risiko for underestimering af omkostningerne forbundet med lægemiddelbehandling, da behandlingslængden og den totale mængde lægemiddel potentielt fejlestimeres.

Denne tilgang er i tråd med tidshorisonten fastsat i protokollen, men medfører betydelige usikkerheder. Ansøger har ikke behandlet denne usikkerhed i indsendte analyse, hvorfor Amgros udarbejder sensitivitetsanalyser baseret på data fra EUnetHTA rapporten for alectinib, som Amgros vurderer er et mere retvisende estimat for den gennemsnitlige behandlingslængde.

Amgros vurderer, at den valgte tilgang giver et rimeligt estimat for den mediane behandlingslængde per patient indenfor protokollens tidshorisont, men at tilgangen ikke er retvisende for den gennemsnitlige behandlingslængde.

Hospitalsomkostninger

Ansøger har inkluderet hospitalsomkostninger i analysen. Ansøger har estimeret, at de to behandlinger er identiske bortset fra behandlingsvarigheden. Uanset hvilken behandling patienten starter på, kræver det, at patienten konsulteres af en læge, får lavet en CT-scanning og får taget blodprøver. Herefter er der regelmæssige CT-scanninger hver 8. uge, blodprøvetagninger, behandlingssamtaler og medicinudlevering. Forskel i ressourceforbrug er illustreret i tabel 5.

Tabel 5: Ressourceforbrug inkluderet i ansøgers analyse

Beskrivelse	Alectinib (Alecensa) 17,9 måneder	Crizotinib (Xalkori) 10,7 måneder
Ambulant kontakt	21	13
Udlevering af tabletter	10	6
Behandlingssamtaler	14	8
Blodprøver	14	8
CT-scanning	9	6
Svar på scanning og videre forløb	6	4
Stereotaktisk strålebehandling	0,059	0,225
Helhjernebestråling	0,59	2,25

Ansøger har anvendt DRG 2018 takster til at værdisætte ambulant besøg (1.760 kr.) og CT-skanning (1.970 kr.). For blodprøver har ansøger anvendt Rigshospitalets parakliniske priser for måling af henholdsvis P-alanintransaminase og P-bilirubiner (44 kr.).

Patienter, som behandles med enten alectinib (Alecensa) og crizotinib (Xalkori), har som tidligere nævnt også en risiko for CNS progression. Ansøger antager at alle patienter, som oplever CNS progression, kræver strålebehandling ved siden af deres alectinib (Alecensa) og crizotinib (Xalkori) behandling. Ansøger estimerer, på baggrund af ALEX-studiet(3), at 11,8% af patienter som behandles med alectinib (Alecensa) og 45% for patienter som behandles med crizotinib (Xalkori) vil opleve CNS progression. Ansøger antager, på basis af ekspertvurderinger, at strålebehandlingen fordeler sig ligeligt mellem stereotaktisk strålebehandling (1 dag) og helhjernebestråling (10 dage). Disse strålebehandlinger takseres via en separat DRG-takst på 4.684 kr. pr. dag (27MP10: stereotaksi).

Tabel 6: Enhedsomkostninger inkluderet i ansøgers analyse, kr.

Beskrivelse	Enhedsomkostning	Takst	Kilde
-------------	------------------	-------	-------

Ambulant besøg	1760,00	MDC04 1-dags-gruppe	Sundhedsdatastyrelsen, DRG service 2018
CT-skanning	1970,00	CT-scanning, kompliceret: 30PR06	Sundhedsdatastyrelsen, DRG service 2018
Blodprøve	44,00	ALAT: P-Alanintransaminase 22 kr., BILL: P-bilirubiner 22 kr.	Rigshospitalets parakliniske priser 2017
Stereotaktisk strålebehandling	4.684,00	27MP10: Stereotaksi	Sundhedsdatastyrelsen, DRG service 2018
Helhjernebestråling	4.684,00	27MP10: Stereotaksi	Sundhedsdatastyrelsen, DRG service 2018

Amgros' vurdering

Med ændringerne i DRG-systemet pr. 1. januar 2018 skelnes ikke længere mellem ambulante (DAGS) og stationære (DRG) takster. Det betyder at taksterne som ansøger har anvendt dækker over både ambulante og stationære ressourceforbrug, hvilket overestimerer de reelle omkostninger for de pågældende procedurer. Amgros ændrer derfor ansøgers hovedanalyse til DRG 2017 takster, efter aftale med ansøger. Amgros vurderer at ansøgers Inklusion af blødeprøvetagning resulterer i dobbelttælling, da dette er inkluderet i pågældende takst. Amgros korrigerer derfor ansøgers analyse, dog har dette ikke betydning for analysen.

Tabel 7: Amgros justerede enhedsomkostninger, kr.

Beskrivelse	Enhedsomkostning	Takst	Kilde
Ambulant besøg	1.219,00	DG30L Cancer	Sundhedsdatastyrelsen, DRG service 2017
CT-skanning	2.033,00	PG14F CT-scanning, kompliceret	Sundhedsdatastyrelsen, DRG service 2017
Stereotaktisk strålebehandling	17.193,00	DRG 2710	Sundhedsdatastyrelsen, DRG service 2017
Helhjernebestråling	17.193,00	DRG 2710	Sundhedsdatastyrelsen, DRG service 2017

Efter Amgros' justeringer resulterer hospitalsomkostningerne for alectinib (Alecensa) og crizotinib (Xalkori) i hhv. 46.069 kr. og 36.330 kr. over hele behandlingslængden.

Tabel 8: Hospitalsomkostninger over hele behandlingsforløbet, kr.

Enhed	alectinib (Alecensa)	crizotinib (Xalkori)
Ambulant besøg	25.599 kr.	15.847 kr.
CT-skanning	18.297 kr.	12.198 kr.
Strålebehandling	2.173 kr.	8.285 kr.

Total	46.069 kr.	36.330 kr.
-------	------------	------------

Tværasektorielle omkostninger

Ansøger har inkluderet omkostninger til patienttransport og behandling pneumonitis ved privat praktiserende læge. Ansøger antager, at der ingen forskel er mellem behandlinger i andelen af patienter som kræver patienttransport, hvorfor at forskellen mellem behandlingerne afgøres af forskellen i behandlingsvarighed. Ansøger estimerer, baseret på udtalelser fra en behandlende onkolog, at ca. 2% af patienter som modtager behandling med crizotinib (Xalkori) oplever pneumonitis, som kræver behandling ved privat praktiserende læge. Alt i alt resulterer de tværasektorielle omkostninger i en meromkostning for crizotinib (Xalkori) på 130 kr. pr. patient pr. behandlingsforløb.

Amgros' vurdering

Amgros vurderer, at ansøgers bagvedliggende antagelser og kilder for de inkluderede tværasektorielle omkostninger er behæftet med meget store usikkerheder, dog har de meget lille betydning for resultatet af analysen. Amgros vurderer, at det er mere repræsentativt ikke at inkludere tværasektorielle omkostninger, hvorfor følgende resultater præsenteres uden tværasektorielle omkostninger.

Patientomkostninger

Ansøger antager, at en indledende samtale varer 60 minutter, en behandlingssamtale tager 25 minutter, en samtale med svar på CT-scanning tager 20 minutter. Blodprøvetagning, CT-scanning og medicinudlevering antages i gennemsnit at vare 30 minutter pr. aktivitet. For patienter, som skal igennem strålebehandling, antager ansøger at dette tager 8 timer pr. gang for den stereotaktiske strålebehandling og 10x8 timer for helhjernebestrålingen. Estimererne er valideret af to navngivne behandlende onkologer. Ansøger antager at alle patienter medbringer pårørende til alle besøg.

Transporttid estimeres til 1,5 time pr. besøg inkl. ventetid. Dette tillægges tidsforbruget til selve infusionen. Til at beregne den monetære værdi af patientens tidsforbrug har ansøger anvendt AMGROS værdisætning af enhedsomkostninger. Værdien af tiden brugt på behandling er sat til 182,72 kr. pr. time, mens omkostningerne for patienten til transport til og fra hospitalet er sat til 100 kr. pr. ambulant besøg.

Patientomkostningerne illustreres i tabel 9.

Tabel 9: Patientomkostninger for hele behandlingsvarigheden i ansøgers hovedanalyse, kr.

Behandling	Omkostninger
alectinib (Alecensa)	524.575 kr.
crizotinib (Xalkori)	400.128 kr.

Amgros' vurdering

Ansøger har anvendt de foreliggende retningslinjer for estimering af patientomkostninger.

Amgros accepterer de valgte estimerer.

2.2 Følsomhedsanalyser

Ansøger har ikke inkluderet følsomhedsanalyser i tillæg til hovedanalysen.

Amgros vurdering af følsomhedsanalyser

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

Amgros udarbejder egne følsomhedsanalyser omkring behandlingslængden.

3 RESULTATER

3.1 Ansøgers hovedanalyse

3.1.1 Antagelser i ansøgers grundscenarior

Amgros vurderer, at analysen er rimeligt opbygget og værdisætning af ressourceforbrug er sket i tråd med Amgros' retningslinjer. Ansøgers indsendte estimater for ressourceforbruget vurderer Amgros repræsenterer det mediane ressourceforbrug indenfor protokollens tidshorisont, men repræsenterer ikke det reelle gennemsnitlige ressourceforbrug, da ansøger har anvendt median estimater. Resultaterne, der præsenteres i det følgende, bygger derfor på indsendte model, med de justeringer foretaget af Amgros, som er præsenteret i ovenstående afsnit. Amgros' følsomhedsanalyser for behandlingslængden præsenteres i afsnit 3.2.

Opsummeret er justeringerne følgende:

- DRG 2018 ændret til DRG 2017.
- Tværsektorielle omkostninger er ikke inkluderet.

Resultatet af omkostningsanalysen viser, at de meromkostninger pr. patient i behandling med alectinib (Alecensa) sammenlignet med behandling med crizotinib (Xalkori) er på 386.621 kr. over 18 måneder. Overstående estimater for meromkostninger skal tolkes med forsigtighed, da den gennemsnitlige behandlingslængde ikke er opnået i studiet, hvorfor estimatet er baseret på median PFS, hvilket underestimerer meromkostningerne.

Tabellen nedenfor giver et overblik over størrelsen på de forskellige omkostningselementer for de forskellige behandlingsalternativer.

Tabel 10: Behandlingsomkostninger efter 18 måneder (diskonterede), kr.

Behandling	Omkostningselement	Omkostning
Alectinib (Alecensa)	Lægemiddel (AIP)	765.071
	Ydelser på hospital	45.761
	Patientomkostninger	12.529
	I alt	823.361
Crizotinib (Xalkori)	Lægemiddel (AIP)	391.936
	Ydelser på hospital	36.330
	Patientomkostninger	8.473
	I alt	436.740
Inkrementel omkostning		<u>386.621</u>

3.2 Amgros' følsomhedsanalyse

Antagelser fra ansøgers analyse bibeholdes, bortset fra behandlingslængde, som Amgros ændrer til estimater baseret på EUnetHTAs rapportens extrapolering af ALEX studiedata for den gennemsnitlige tid til PFS. Amgros vurderer at den gennemsnitlige tid til PFS er et mere repræsentativt estimat for den gennemsnitlige behandlingsvarighed, særligt når det tages i betragtning at alectinib (Alecensa)-armen i ALEX-studiet(3) ikke opnåede median PFS inde for studiets opfølgningstid. EUnetHTA rapporten er udarbejdet i fællesskab af flere europæiske prioriteringsinstitutioner, herunder TLV og NICE, og inkluderer flere forskellige extrapoleringer for PFS med forskellige parametre distributioner, herunder eksponentiel, Weibull og log-normal. Extrapoleringerne er udarbejdet af Roche, og herefter revideret og valideret af EUnetHTA. Amgros har inkluderet alle extrapoleringer i følsomhedsanalyser.

Amgros ændringer ift. ansøgers analyse:

- Behandlingslængden ændres fra median behandlingslængde på 17,9 og 10,7 måneder for hhv. alectinib (Alecensa) og crizotinib (Xalkori) til extrapolerede gennemsnitlig behandlingslængde (tabel 11).(4)

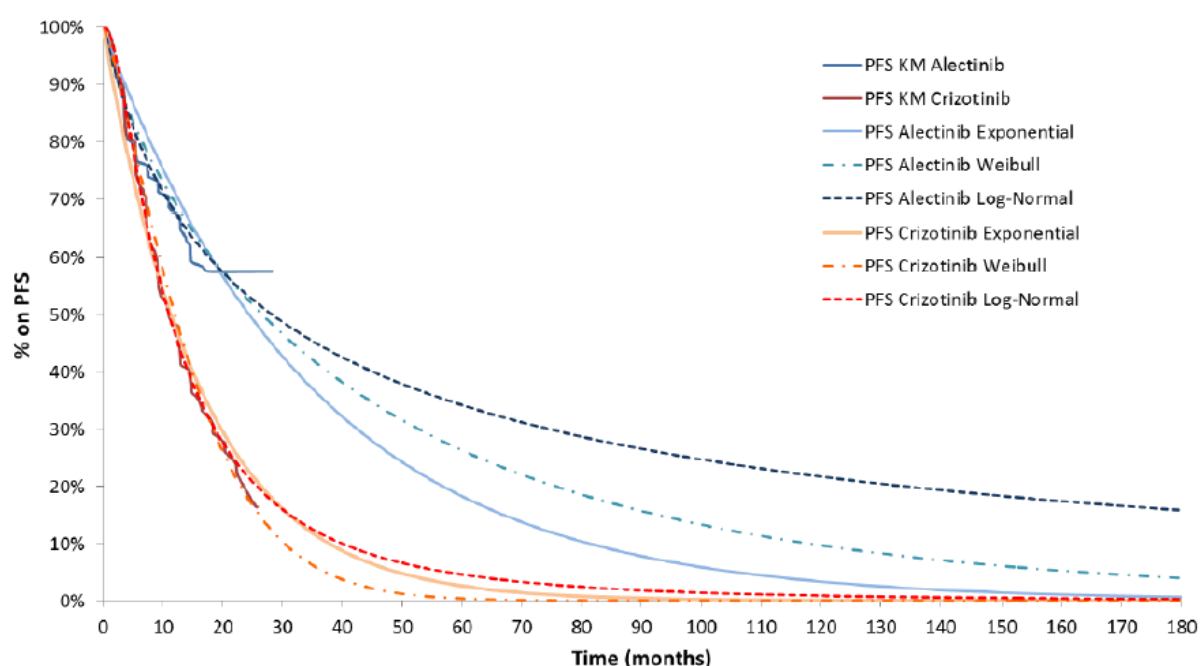
I tabel 11 illustreres ansøgers hovedanalyse behandlingslængde, samt behandlingslængde derivet fra EUNetHTA rapportens extrapoleringer.

Tabel 11: Estimer for tid til progression, måneder.

Scenarie	Behandlingslængde (mdr.)	
	Alectinib	Crizotinib
Ansøgers hovedanalyse (median)	17,9	10,7
Exponentiel	35,4	16,5
Weibull	47,1	14,8
Log-normal	80,4	18,3

EUNetHTA rapporten vurderer at log-normal distributionen har det bedste statistiske fit, men at den lange hale på kurven gør at den er mindre sandsynlig at repræsentere kliniske praksis. Weibull og exponentiel distributionerne vurderes til at være mere kliniske sandsynlig, men har et ringere statistisk fit.

Figur 1: Extrapoleret gennemsnitlig tid til PFS fra EUNetHTA rapporten.



Anvendes den exponentielle extrapolering af gennemsnitlig tid til PFS, er de gennemsnitlige meromkostninger per patient på 929.817 kr. forbundet med behandling med Alectinib (Alecensa) sammenlignet med behandling med crizotinib (Xalkori).

Meromkostninger drives næsten udelukkende af prisen på Alectinib (Alecensa) og behandlingslængden.

Tabellen nedenfor giver et overblik over størrelsen på de forskellige omkostningselementer for de forskellige behandlingsalternativer.

Tabel 12: Gennemsnitlige behandlingsomkostninger extrapoleret behandlingsvarighed (diskonterede), kr.

Behandling	Omkostningselement	Omkostning
Alectinib (Alecensa)	Lægemiddel (AIP)	1.465.941
	Ydelser på hospital	59.381
	Patientomkostninger	16.617
	I alt	1.541.940

Crizotinib (Xalkori)	Lægemiddel (AIP)	550.428
	Ydelser på hospital	49.672
	Patientomkostninger	12.023
	I alt	612.123
Inkrementel omkostning		<u>929.817</u>

Anvendes Weibull extrapoleringen af gennemsnitlig tid til PFS, er de gennemsnitlige meromkostninger per patient på 1.462.318 kr. forbundet med behandling med Alectinib (Alecensa) sammenlignet med behandling med crizotinib (Xalkori).

Meromkostninger drives næsten udelukkende af prisen på Alectinib (Alecensa) og behandlingens længde.

Tabellen nedenfor giver et overblik over størrelsen på de forskellige omkostningselementer for de forskellige behandlingsalternativer.

Tabel 13: Gennemsnitlige behandlingsomkostninger extrapoleret behandlingsvarighed Weibull (diskonterede), kr.

Behandling	Omkostningselement	Omkostning
Alectinib (Alecensa)	Lægemiddel (AIP)	1.914.287
	Ydelser på hospital	73.149
	Patientomkostninger	20.750
	I alt	2.008.185
Crizotinib (Xalkori)	Lægemiddel (AIP)	490.553
	Ydelser på hospital	44.632
	Patientomkostninger	10.682
	I alt	545.867
Inkrementel omkostning		<u>1.462.318</u>

Anvendes log-normal extrapoleringen af gennemsnitlig tid til PFS, er de gennemsnitlige meromkostninger per patient på 2.558.759 kr. forbundet med behandling med Alectinib (Alecensa) sammenlignet med behandling med crizotinib (Xalkori).

Meromkostninger drives næsten udelukkende af prisen på Alectinib (Alecensa) og behandlingens længde.

Tabellen nedenfor giver et overblik over størrelsen på de forskellige omkostningselementer for de forskellige behandlingsalternativer.

Tabel 14: Gennemsnitlige behandlingsomkostninger extrapoleret behandlingsvarighed log-normal (diskonterede), kr.

Behandling	Omkostningselement	Omkostning
Alectinib (Alecensa)	Lægemiddel (AIP)	3.099.807
	Ydelser på hospital	109.553
	Patientomkostninger	31.677
	I alt	3.241.036
Crizotinib (Xalkori)	Lægemiddel (AIP)	613.825
	Ydelser på hospital	55.009
	Patientomkostninger	13.442
	I alt	682.276
Inkrementel omkostning		<u>2.558.759</u>

4 BUDGETKONSEKVENSER

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

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

Budgetkonsekvenserne bliver differencen mellem budgetkonsekvenserne i de to scenarier.

4.1 Ansøgers estimer

4.1.1 Patientpopulation og markedsandel

Ansøgers model estimerer antallet af patienter, som kvalificerer til behandling med Alectinib (Alecensa) pr. år med udgangspunkt i Medicinrådets protokol, som estimerer at ca. 30 patienter kandiderer til Alectinib (Alecensa) behandling. Ansøger antager, at alle patienterne går ind i modellen dag 1, hvorefter patienterne fortsætter indtil progression baseret på median PFS estimeret fra ALEX-studiet(3).

Ansøger antager, at 100 % af den samlede population behandles med Alectinib (Alecensa), hvis Alectinib (Alecensa) anbefales som mulig standardbehandling. Derudover antager ansøger, at 0% af populationen vil blive behandlet med Alectinib (Alecensa), hvis Alectinib (Alecensa) ikke anbefales som mulig standardbehandling, mens alle (100 %) vil modtage behandling med komparator.

4.1.2 Ansøgers estimat af budgetkonsekvenser

Ansøger antager at alle 30 patienter starter behandling dag 1, og behandles indtil progression. I måned 12 starter yderligere 30 nye patienter. I alectinib (Alecensa)-armen fortsætter de patienter som blev opstartet i måned 1, resulterende i totalt 60 patienter. Steady-state af antal patienter nås således ved efter 18 måneder.

Sammenlignet med crizotinib (Xalkori) estimeres budgetkonsekvenserne for at behandle med Alectinib (Alecensa) til at være 3,5 mio. kr. år 1 og 9,1 mio. kr. måned 12-18.

Overstående estimer for budgetkonsekvenser skal tolkes med forsigtighed, da den gennemsnitlige behandlingslængde ikke er opnået i studiet, hvorfor estimatet er baseret på median PFS, hvilket underestimerer budgetkonsekvenserne. Yderligere, er budgetkonsekvenserne for år 2 kun rapporteret for 6 måneder.

Tabel 15: Estimat af budgetkonsekvenser med og uden anbefaling, AIP, mio. kr., 18 måneder

	Måned 1-12	Måned 12-18
Anbefaling	16,6	16,4
Anbefales ikke	13,1	7,3
Forskel	3,5	9,1

4.2 Amgros' følsomhedsanalyse af budgetkonsekvenser

Amgros vurderer at ansøgers tilgang resulterer i betydelig usikkerhed omkring de reelle budgetkonsekvenser pga. anvendelsen af median PFS estimeret. I det følgende rapporteres Amgros' følsomhedsanalyse af budgetkonsekvenserne baseret på forskellige extrapoleringer af gennemsnitlig tid til PFS deriveret fra EUnetHTA rapporten(4).

Amgros' budgetkonsekvensanalyse bibeholder alle antagelser fra ansøgers indsendte analyse, men ændrer på behandlingsvarigheden jf. tabel 11.

Ansøger antager at 30 patienter om året behandles med alectinib (Alecensa), hvis alectinib (Alecensa) anbefales som mulig standardbehandling. Da behandlingsvarigheden er over 1 år, vil patientantallet som modtager alectinib (Alecensa) akkumulerer over de første to år, og derefter opnås et steady-state år 3.

Tabel 16: Patientantal ved eksponentiel distribution af gns. behandlingstid.

	År 1	År 2	År 3 + n
Anbefales	30	60	90
Anbefales ikke	0	0	0
Total	30	60	90

Amgros' resultater af budgetkonsekvensanalysen præsenteres herunder

Sammenlignet med crizotinib (Xalkori) estimeres budgetkonsekvenserne for at behandle med Alectinib (Alecensa) til at være 3,5 mio. kr. år 1, 14,2 mio. kr. år 2 og 29,5 mio. kr. år 3 og efterfølgende år.

Tabel 17: Amgros estimat af budgetkonsekvenser med og uden anbefaling, AIP, mio. kr., år 1-5

	År 1	År 2	År 3 + n
Anbefaling	16,6	32,7	48,0
Anbefales ikke	13,1	18,5	18,5
Forskel	3,5	14,2	29,5

Anvendes Weibull distributionen opnås steady-state for patientantallet først i år 4 pga. den længere tid til progression.

Tabel 18: Patientantal ved Weibull distribution af gns. behandlingstid.

	År 1	År 2	År 3	År 4 + m
Anbefales	30	60	90	120
Anbefales ikke	0	0	0	0
Total	30	60	90	120

Sammenlignet med crizotinib (Xalkori) estimeres budgetkonsekvenserne for at behandle med Alectinib (Alecensa) til at være 3,5 mio. kr. år 1, 16,2 mio. kr. år 2, 32,3 mio. kr. år 3, og 47,2 mio. kr. år 4 og efterfølgende år.

Tabel 19: Amgros estimat af budgetkonsekvenser med og uden anbefaling, AIP, mio. kr., år 1-6

	År 1	År 2	År 3	År 4 + n
Anbefaling	16,6	32,7	48,8	63,7
Anbefales ikke	13,1	16,5	16,5	16,5

Forskel	3,5	16,2	32,3	47,2
----------------	------------	-------------	-------------	-------------

Anvendes log-normal distributionen opnås steady-state for patientantallet først i år 7 pga. den længere tid til progression.

Tabel 20: Patientantal ved log-normal distribution af gns. behandlingstid.

	År 1	År 2	År 3	År 4	År 5	År 6	År 7 + n
Anbefales	30	60	90	120	150	180	210
Anbefales ikke	0	0	0	0	0	0	0
Total	30	60	90	120	150	180	210

Sammenlignet med crizotinib (Xalkori) estimeres budgetkonsekvenserne for at behandle med Alectinib (Alecensa) til at være 3,5 mio. kr. år 1, 11,9 mio. kr. år 2, 28,0 mio. kr. år 3, 44,1 mio. kr. år 4, 47,2 mio. kr. år 5, 76,3 mio. kr. år 6 og 87,6 mio. kr. år 7 og efterfølgende år.

Tabel 21: Amgros estimat af budgetkonsekvenser med og uden anbefaling, AIP, mio. kr., år 1-7

	År 1	År 2	År 3	År 4	År 5	År 6	År 7 + n
Anbefaling	16,6	32,7	48,8	64,9	81,0	97,1	108,4
Anbefales ikke	13,1	20,8	20,8	20,8	20,8	20,8	20,8
Forskel	3,5	11,9	28,0	44,1	47,2	76,3	87,6

5 DISKUSSION

Behandling med Alectinib (Alecensa) er forbundet med meromkostninger sammenlignet med behandling med crizotinib (Xalkori). Meromkostningerne er næsten udelukkende drevet af behandlingslængden og lægemiddelomkostningerne for Alectinib (Alecensa). Estimerne for behandlingslængden er forbundet med stor usikkerhed, da ansøgers indsendte estimat for gennemsnitlig behandlingslængde er baseret på median tid til PFS hvilket betyder, at det ikke giver det fulde billede af de reelle gennemsnitlige meromkostninger forbundet med brugen af Alectinib (Alecensa). Hospitalsomkostninger og patientomkostninger har alle overordnet lille betydning for resultatet.

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

REFERENCER

1. Medicinrådet. Protokol for vurdering af den kliniske merværdi af alectinib til behandling af ALK- positiv ikke- småcellet lungekræft (NSCLC). :1–14.
2. EMA - European Medicines Agency. Bilag i produktresumé Alecensa. 2017;1–39. Available from: http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/medicines/human/medicines/003780/human_med_001855.jsp&mid=WC0b01ac058001d124
3. Peters S, Camidge DR, Shaw AT, Gadgeel S, Ahn JS, Kim D-W, et al. Alectinib versus Crizotinib in Untreated *ALK* -Positive Non–Small-Cell Lung Cancer. *N Engl J Med* [Internet]. 2017;NEJMoa1704795. Available from: <http://www.nejm.org/doi/10.1056/NEJMoa1704795>
4. EUnetHTA. EUnetHTA Joint Action 3 WP4 Rapid assessment of pharmaceutical technologies using the HTA Core Model ® for Rapid Relative Effectiveness Assessment ALECTINIB AS MONOTHERAPY FOR THE FIRST-LINE TREATMENT OF ADULT PATIENTS WITH ALK -POSITIVE ADVANCED NON-SMAL. 2018;(January):1–330.
5. Medicinrådet. Protokol for vurdering af den kliniske merværdi af obinutuzumab til 1. linje behandling af follikulært lymfom. 2017.

