
LUTETIUM-177-DOTATATE (LUTATHERA)

METASTATISK GASTROENTEROPANKREATISKE
NEUROENDOKRINE TUMORER

Resumé

Baggrund

Lutetium-177-Dotatate (Lutathera) er et lægemiddel, som er godkendt til behandling af inoperable eller metastatiske, progressive, veldifferentierede (G1 og G2), somatostatin-receptor-positive, gastroenteropankreatiske, neuroendokrine tumorer (GEP-NET) i voksne patienter. Ifølge Medicinrådets protokol antages det, at 50-65 patienter kan modtage behandling med Lutetium-177-Dotatate (Lutathera). SAM Nordic forhandler Lutetium-177-Dotatate (Lutathera) i Danmark

Analyse

I analysen estimeres de gennemsnitlige omkostninger pr. patient ved behandling med Lutetium-177-Dotatate (Lutathera) i kombination med langtidsvirkende somatostatin-analoger (LA-SSA) sammenlignet med behandling med LA-SSA alene. Medicinrådet har defineret to subpopulationer i protokollen hhv. patienter med GI-NET og patienter med P-NET. Ansøger har valgt at lave en samlet analyse, da de vurderer at omkostningerne ikke varierer afhængig af subgruppe.

I analyserne i denne afrapportering anvendes listepriisen på Lutetium-177-Dotatate (Lutathera) og LA-SSA.

Inkrementelle omkostninger og budgetkonsekvenser

Resultatet af omkostningsanalysen for viser, at de samlede gennemsnitlige omkostninger pr. patient i behandling med Lutetium-177-Dotatate (Lutathera) i kombination med LA-SSA er 677.083 kr. (ved listepriis) højere end de samlede gennemsnitlige omkostninger pr. patient i behandling med LA-SSA alene.

Analysens resultater påvirkes i høj grad af omkostningerne forbundet med anskaffelse af Lutetium-177-Dotatate (Lutathera). Resultaterne er derfor meget følsomme over for nuværende og fremtidige rabatter på listepriisen.

Amgros vurderer, at anbefaling af Lutetium-177-Dotatate (Lutathera) som mulig standardbehandling vil medføre budgetkonsekvenser på 32,4 mio. kr. - 42,1 mio. kr. (ved listepriis) om året ved fuldt markedsoptag såfremt det antages, at ingen patienter fremover vil modtage behandling med Lutetium-177-Dotatate (Lutathera) ved en ikke anbefaling af Lutetium-177-Dotatate (Lutathera) til mulig standardbehandling.

Konklusion

Overordnet kan det konkluderes, at behandling med Lutetium-177-Dotatate (Lutathera) i kombination med LA-SSA sammenlignet er forbundet med betydelige meromkostninger sammenlignet med behandling med LA-SSA alene.

INDHOLD

1. Baggrund	5
1.1 Problemstilling	5
1.2 Patientpopulation	5
1.3 Behandling af GEP-NET	5
1.4 Medicinrådets kliniske spørgsmål	6
1.5 Tidshorisont	6

2. Vurdering af indsendt økonomisk analyse	7
2.1 Model, metode og forudsætninger	7
Modelbeskrivelse	7
Omkostninger	8
2.2 Resultater	12
Sensitivitetsanalyser	13

3. Vurdering af indsendt budgetkonsekvensanalyse	15
---	-----------

4. Diskussion	17
----------------------	-----------

Referencer	18
-------------------	-----------

Ansøgning

Lægemiddelfirma:	SAM Nordic
Handelsnavn:	Lutathera
Generisk navn:	Lutetium-177-Dotatate
Indikation:	Metastatisk gastroenteropankreatiske neuroendokrine tumorer
ATC-kode:	V10XX04

Proces

Ansøgning modtaget hos Amgros:	15-03-2018
Endelig rapport færdig:	20-04-2018
Sagsbehandlingstid fra endelig ansøgning:	36 dage
Arbejdsgruppe:	Asbjørn Lydert Hansen Asger Lindvig Andreas Pagh Rasmussen

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

Lutetium-177-Dotatate (Lutathera) er godkendt af Europakommissionen til behandling af inoperable eller metastatiske, progressive, veldifferentierede (G1 og G2), somatostatin-receptor-positive, gastroenteropankreatiske, neuroendokrine tumorer (GEP-NET) i voksne patienter(1).

SAM Nordic forhandler Lutetium-177-Dotatate (Lutathera) i Danmark og har indsendt en ansøgning til Medicinrådet om ibrugtagning af Lutetium-177-Dotatate (Lutathera) som mulig standardbehandling af GEP-NET på danske hospitaler. Medicinrådet har endeligt modtaget ansøgningen den 15. marts 2018. Som et led i denne ansøgning vurderer Amgros på vegne af Medicinrådet de økonomiske analyser, SAM Nordic har sendt som en del af den samlede ansøgning til Medicinrådet. Denne rapport er Amgros' vurdering af de indsendte økonomiske analyser (herefter omtalt som analysen).

1.1 Problemstilling

Formålet med analysen er at estimere omkostningerne forbundet med behandling af GEP-NET i form af de gennemsnitlige omkostninger pr. patient og de samlede budgetkonsekvenser for regionerne ved ibrugtagning af Lutetium-177-Dotatate (Lutathera) som mulig standardbehandling. I analyserne sammenlignes behandling med Lutetium-177-Dotatate (Lutathera) i kombination med langtidsvirkende somatostatin-analoger (LA-SSA) med behandling med langtidsvirkende somatostatin-analoger (LA-SSA) alene.

1.2 Patientpopulation

GEP-NET kan inddeles i to undergrupper: Gastro-intestinale NET (GI-NET), hvor tyndtarms-NET udgør ca. 17 % af alle NET og pankreas-NET (P-NET), som udgør ca. 7 % af alle NET. Antallet af nye tilfælde af GEP-NET er ifølge Medicinrådets fagudvalg cirka 400 tilfælde om året i Danmark. Incidensen er dog stigende, hvilket formentlig skyldes bedre diagnosticering. Prævalensen er ligeledes stigende, og blev i et amerikansk studie estimeret til ca. 35/100.000 i år 2008. Ifølge fagudvalget stemmer dette overens med den danske patientpopulation. Da GEP-NET er lavmaligne tumorer, som oftest vokser langsomt, og symptomerne herpå ligeledes forværres langsomt, opdages og behandles GEP-NET almindeligvis sent. Omkring 50 % af patienterne har således metastaser i leveren ved tidspunktet for diagnose(2).

Den eneste kurative behandling af GEP-NET er kirurgisk fjernelse af lokal sygdom. For omkring 90-95 % af patienterne er det ifølge Medicinrådets fagudvalg ikke muligt at fjerne tumorbyrden. I tilfælde heraf tilbydes patienterne som 1. valg medicinsk behandling i form af LA-SSA. Ved manglende effekt af LA-SSA er der mulighed for at gå op i dosis, tilføje interferon alfa eller tilbyde systemisk kemoterapi afhængigt af Ki67 index. Hvis patienten oplever fortsat tumorprogression, overvejes følgende behandlinger afhængigt af tumortypen:

- behandling med peptid receptor radionuklidterapi (PRRT)
- targeteret terapi (everolimus, sunitinib (kun til P-NET))
- systemisk kemoterapi afhængig af sygdomsstadie og differentierings-grad (Ki-67 index)

PRRT er en radionuklidbehandling, hvor en syntetisk SSTR-ligand mærkes med en isotop, som udsender betapartikler. Den radioaktive SSTR-ligand binder sig til SSTR, der udtrykkes hos mere end 80-90% af GEP-NET. I Danmark har PRRT i form af Y-90-DOTATOC, Lu-177-DOTATOC og Lu-177-DOTATATE fremstillet ved magistrel produktion været anvendt i behandlingen af GEP-NET gennem de seneste 10 år. Fagudvalget vurderer, at omkring 55-65 patienter om året er kandidater til PRRT behandling i Danmark(2).

1.3 Behandling af GEP-NET

Behandling med Lutetium-177-Dotatate (Lutathera)

Indikation

Lutetium-177-Dotatate (Lutathera) er indiceret til behandling af inoperable eller metastatiske, progressive, veldifferentierede (G1 og G2), somatostatin-receptor-positive, gastroenteropankreatiske, neuroendokrine tumorer (GEP-NET) i voksne patienter(1).

Virkningsmekanisme

Lutetium-177-Dotatate (Lutathera) tilhører behandlingsformen PRRT og er det første registrerede PRRT lægemiddel. Lutetium-177-Dotatate (Lutathera) består af Lutetium-177 og peptid-chelator-komplekset Dota (0)-Tyr3-octreotate, hvilket er en SSA, som binder med høj affinitet til SSTR2 receptoren på neuroendokrine tumorceller. Således bliver tumorcellerne målrettet bestrålet med et radioaktivt lægemiddel med en kort rækkevidde, så nærliggende væv ikke bliver påvirket af radioaktiviteten(2).

Dosering

Lutetium-177-Dotatate (Lutathera) gives som en intravenøs infusion af 20,5-25,0 ml væske med en volumetrisk aktivitet på 370 MBq/ml, som giver en akkumulativ dosis på 7.400 MBq pr. behandling. Behandlingen gives som udgangspunkt med et interval på 8 uger, men kan forlænges til 16 uger i tilfælde af dosismodificerende toksicitet. Der gives 4 behandlinger i alt. For nyrebeskyttelse gives samtidig et intravenøst aminosyrepræparat (Aminosyn II 10 % eller Vamin-18) i minimum 4 timer med opstart 30 minutter før det radioaktive lægemiddel(2).

Komparator

Medicinrådet har defineret behandling med LA-SSA som relevant komparator for Lutetium-177-Dotatate (Lutathera). Lutetium-177-Dotatate (Lutathera) betragtes som en add-on behandling, da alle patienter samtidig modtager behandling med LA-SSA(2).

1.4 Medicinrådets kliniske spørgsmål

Medicinrådet har vurderet den kliniske merværdi af behandling med Lutetium-177-Dotatate (Lutathera) i kombination med LA-SSA sammenlignet med behandling med LA-SSA alene for følgende populationer:

- Patienter med GI-NET
- Patienter med P-NET

1.5 Tidshorisont

Jævnfør Medicinrådets protokol evalueres den kliniske merværdi og omkostningerne forbundet med behandling med Lutetium-177-Dotatate (Lutathera) og komparator over en tidshorisont på 2 år(2).

2. VURDERING AF INDSENDT ØKONOMISK ANALYSE

2.1 Model, metode og forudsætninger

I analysen estimeres de gennemsnitlige omkostninger pr. patient ved behandling med Lutetium-177-Dotatate (Lutathera) i kombination med LA-SSA sammenlignet med behandling med LA-SSA alene. Analysen vurderes i følgende afsnit.

Modelbeskrivelse

Ansøger har indsendt en omkostningsanalyse, der søger at estimere de gennemsnitlige omkostninger for behandling med Lutetium-177-Dotatate (Lutathera) over 2 år. Analysen anvender et begrænset perspektiv, hvor omkostninger afholdt til anskaffelse af lægemidler, administration af disse, monitorering af patienten og patientomkostninger i form af tid og transport er inkluderet.

Medicinerådet har defineret to subpopulationer i protokollen hhv. patienter med GI-NET og patienter med P-NET. Ansøger har valgt at lave en samlet analyse, da de vurderer at omkostningerne ikke varierer afhængig af subgruppe.

Analysen sammenligner behandling med Lutetium-177-Dotatate (Lutathera) alene med behandling med LA-SSA.

Analysen er baseret på en takstbaseret tilgang.

Analysen er baseret på, at alle patienter behandles fra dag 1 og fortsætter denne behandling i den 2-års periode, som er protokollens tidshorisont. Der er således ikke lagt seponering eller behandlingsskift ind i modellen.

Ressourceforbruget, der ligger til grund for estimeringen af de behandlingsrelaterede omkostninger, bygger hovedsageligt på de inkluderede lægemidlers SmPC(1) samt en publikation fra Rigshospitalet, der beskriver praksis for radionuklid behandling(3).

Ressourceforbrug og estimerede enhedsomkostninger præsenteres senere i denne afrapportering.

Da analysens tidshorisont strækker sig over to år, er det jf. Amgros retningslinjer relevant at diskontere udgifter, der afholdes i år 2. Ansøger har anvendt en diskonteringsrente på 4 %.

Amgros' vurdering

Amgros vurderer, at der er en række uhensigtsmæssigheder i den overordnede modeltilgang.

Vigtigst af alt sammenligner ansøger behandling med Lutetium-177-Dotatate (Lutathera) alene med behandling med LA-SSA. Medicinerådets protokol definerer, at behandling med Lutetium-177-Dotatate (Lutathera) vil foregå i kombination med behandling med LA-SSA. Den undersøgte intervention i analysen er altså ikke i tråd med Medicinerådets protokol. Komparatoren er derimod korrekt. Da doseringen af LA-SSA ikke forventes at afvige mellem interventionsarmen og komparatorarmen i analysen har Amgros derfor valgt at lægge omkostningerne i komparatorarmen i forbindelse med behandling med LA-SSA til de omkostninger, der er estimeret i interventionsarmen. Forskellen mellem behandlingsregimet defineret i ansøgningen og hvad Amgros har anvendt i den tilrettede analyse er illustreret i tabellen på næste side.

Tabel 1: Behandlingsregime i hhv. indsendt analyse og tilrettet analyse

Analyse	Intervention	Komparator
Behandling i ansøgers indsendte analyse	4 administrationer af 7.4GB Lutetium-177-Dotatate (Lutathera) hver 8. uge + præmedicinering (Granisetron + Vamin)	LA-SSA i form af 120 mg lanreotid (Ipstyl Autogel) hver 4. uge
Behandling i Amgros' tilrettede analyse	4 administrationer af 7.4GB Lutetium-177-Dotatate (Lutathera), hver 8. uge + præmedicinering (Granisetron + Vamin) + LA-SSA i form af 120 mg lanreotid (Ipstyl Autogel) hver 4. uge	LA-SSA i form af 120 mg lanreotid (Ipstyl Autogel) hver 4. uge

I studiet(1), der ligger til grund for SAM Nordics ansøgning til Medicinrådet, modtager patienterne i interventionsarmen 30 mg octreotid (Sandostatin LAR) (ækvivalent til 120 mg lanreotid (Ipstyl Autogel) hver 4. uge, hvilket er den godkendte dosering ift. lægemidlets SmPC. I komparatorarmen modtager patienterne dobbelt dosis, hvilket vil sige 60 mg octreotid (Sandostatin LAR) (ækvivalent til 240 mg lanreotid (Ipstyl Autogel) hver 4. uge. Denne dosering er ikke i tråd med lægemidlernes SmPC. Da denne dosering anvendes i NETTER-1, har Amgros dog valgt at udarbejde en sensitivitetsanalyse, der illustrerer betydningen af et sådant doseringsregime.

Ansøger antager i indsendte analyse at behandling med LA-SSA sker gennem fulde to år. Amgros vurderer at denne antagelse sandsynligvis ikke er korrekt, da en række patienter vil opleve seponering og/eller skift af behandling i perioden som konsekvens af sygdomsprogression eller død. Da Amgros i den tilrettede analyse inkluderer samme behandling med LA-SSA i både interventions- og komparatorarmen, er det sandsynligt at antage at antagelsen om fuld behandling i to år ikke påvirker analysens resultater i alvorlig grad. Da behandling med Lutetium-177-Dotatate (Lutathera) har vist sig at forlænge median progressionsfri overlevelse ret markant, finder Amgros det sandsynligt, at patienter der modtager behandling med Lutetium-177-Dotatate (Lutathera) vil være i stand til at klare behandling med LA—SSA længere end patienter, der ikke modtager behandling med Lutetium-177-Dotatate (Lutathera). Da ansøger ikke har inkluderet LA-SSA i interventionsarmen har ansøger heller ikke forholdt sig til hvorledes den i studierne sandsynliggjorte forlængede tid til PFS og overlevelse spiller ind på omkostningerne forbundet med behandling med Lutetium-177-Dotatate (Lutathera).

Ansøger har i indsendte analyse ikke medtaget eller berørt omkostninger forbundet med alvorlige bivirkninger. Dette på trods af at behandling med Lutetium-177-Dotatate (Lutathera) i kombination med LA-SSA medfører væsentligt flere grad 3-4 bivirkninger end behandling med LA-SSA alene(1).

Omkostninger

Det følgende afsnit om omkostninger redegør for hvordan og hvilke omkostninger ansøger har inkluderet i analysen. I gennemgangen fokuseres både på opgørelse af det anvendte ressourceforbrug og værdisætningen af dette.

Lægemidler

Alle analyser i denne ansøgning anvender AIP for LA-SSA og relevant præ- og co-medicinering. Da Lutetium-177-Dotatate (Lutathera) er et radioaktivt lægemiddel er produktet ikke anmeldt til lægemiddeltaksten, hvorfor den til Amgros oplyste listepriis anvendes i denne afrapportering.

Lutetium-177-Dotatate (Lutathera) gives som en intravenøs infusion af 20,5-25,0 ml væske med en volumetrisk aktivitet på 370 MBq/ml, som giver en akkumulativ dosis på 7.400 MBq pr. behandling. Behandlingen gives som udgangspunkt med et interval på 8 uger, men kan forlænges til 16 uger i tilfælde af dosismodificerende toksicitet. Der gives 4 behandlinger i alt. For nyrebeskyttelse gives samtidig et intravenøst aminosyrepræparat (Aminosyn II 10 % eller Vamin-18) i minimum 4 timer med opstart 30 minutter før det radioaktive lægemiddel(2).

Ifølge gældende behandlingsvejledning fra RADS betragtes lanreotid (Ipstyl Autogel) som 1. valgs LA-SSA-behandling i NET, både GI-NET og P-NET. Ansøger har derfor valgt lanreotid som komparator.

Den anbefalede dosering til patienter med GEP-NET er 120 mg lanreotid (Ipstyl Autogel) hver fjerde uge ved dyb subkutan injektion. Der er ingen anbefalet dosisjustering for mild eller moderat nedsat nyrefunktion.

De anvendte enhedspriser er angivet i tabellen nedenfor.

Tabel 2: Lægemiddelpriser, AIP eller oplyst listepris

Lægemiddel	Pakning	Pris pr. pakning, kr.
Lutetium-177-Dotatate (Lutathera)	4 doser ¹⁷⁷ Lu-DOTA0-Tyr3 7.4GBq (200mCi)	600.000
Granisetron (Sancuso) <i>co-medicinering</i>	1 stk. depotplaster 3,1 mg/24 timer	706
Vamin 18 g N/l Elektrolytfri <i>co-medicinering</i>	6 x 1000 ml inf.væske,opløsning	1.039,67
LA-SSA Lanreotid (Ipstyl Autogel)	1 stk. 120 mg inj.vsk,opl.,sprøjte	11.220

Jf. beskrivelsen af doseringen ovenfor er de gennemsnitlige antal doser pr. patient fordelt på år 1 og år 2, som er anvendt i analysen, illustreret i tabellen nedenfor.

Tabel 3: Gennemsnitlige antal doser pr. patient pr. år

Lægemiddel	År 1	År 2
Lutetium-177-Dotatate (Lutathera)	4	0
Granisetron (Sancuso) <i>co-medicinering</i>	4	0
Vamin 18 g N/l Elektrolytfri <i>co-medicinering</i>	4	0
LA-SSA Lanreotid (Ipstyl Autogel)	13	13

Amgros' vurdering

Doseringen af lægemidlerne er i tråd med lægemidlernes SmPC'er. Amgros vurderer, at doseringen er angivet korrekt.

Administration og monitorering

Administrationsomkostningerne afspejler de ressourcer, der anvendes til at administrere lægemidlerne.

Da Lutetium-177-Dotatate (Lutathera) er et radiofarmaceutisk lægemiddel skal det indgives under indlæggelse. Behandling med Lutetium-177-Dotatate (Lutathera) består af fire injektioner med otte ugers intervaller. Behandling med lutetium (magistrelt fremstillet) har været en del af dansk klinisk praksis siden 2009(3). Administrationsomkostningerne for Lutetium-177-Dotatate (Lutathera) tager derfor udgangspunkt i nuværende praksis for magistrelt fremstillet lutetium.

På dagen for behandling med Lutetium-177-Dotatate (Lutathera) møder patienten på hospitalet om morgenen. Patienten modtager først medicin for kvalme, hvilket er en almindelig bivirkning forbundet med Lutetium-177-Dotatate (Lutathera). Derefter overføres patienten til nuklearmedicinsk afdeling, hvor co-medicinering indgives

før selve infusionen med Lutetium-177-Dotatate (Lutathera). Patienten bliver på nuklearmedicinsk afdeling i fire timer grundet strålingsrisiko, før patienten overføres til anden afdeling til observation. Næste morgen udføres en skintigrafi til måling af den tilbageværende stråling i patienten før udskrivning.

Efter første behandling med Lutetium-177-Dotatate (Lutathera) skal patienten til ambulant kontrol, hvor en CT-skanning udføres. Skanningen foretages 4-7 dage efter første behandling. Patienten skal ligeledes have taget blodprøver til monitorering af nyre og lever hver 2. uge. Ansøger antager at hver 2. kontrol sker i regi af egen læge og hver 2. kontrol sker ved ambulant besøg på hospitalet. 4-7 dage efter tredje behandling med Lutetium-177-Dotatate (Lutathera) skal patienten til ambulant kontrol igen, hvor en CT-skanning udføres. Patienten fortsætter med at få foretaget blodprøver hos hhv. egen læge og ambulant på hospitalet hver 2. uge indtil otte uger efter fjerde og sidste behandling med Lutetium-177-Dotatate (Lutathera). Efter de fire behandlingscykler skal der tages blodprøver hver 2. uge hos patientens egen læge eller hospital indtil 8 uger efter den sidste injektion og derefter efter 3 og 6 måneder. CT-scanninger udføres 3 og 6 måneder efter den sidste behandling, og en skintigrafi udføres efter 6 måneder. Herefter vil kontrolbesøg finde sted efter behov(3). En oversigt over behandlingsforløbet er skitseret i tabellen, som ansøger har udarbejdet, nedenfor.

Tabel 4: Oversigt over behandlingsforløb med Lutetium-177-Dotatate (Lutathera)

Treatment cycle	1 st week	2 nd week	3 rd week	4 th week	5 th week	6 th week	7 th week	8 th week
1	1 st Inj. CT * 2- Am.		BS - local		BS - Am.		BS - local	
2	2 nd Inj	BS - Loc.		BS - Am.		BS - Loc.		
3	3 rd Inj. CT - Am.		BS - Loc.		BS - Am.		BS - Loc.	
4	4 th Inj.	BS - Loc.		BS - Am.		BS - Loc.		Week 32.

After the four treatment cycles :

Blood sample: 3 and 6 months after last blood sample (eight weeks after last injection)

Outpatient control: 1 (included in the table), 3 and 6 months after last treatment

CT scan: 3 and 6 months after last treatment, and then every 6 months

PET: after 6 months and then as needed.

Ressourceforbruget er estimeret gennem en takstbaseret tilgang. Der findes en specifik DRG-takst til indgivelsen af Lu177, og denne er anvendt i analysen. DRG 36PR03 blev anvendt til at estimere omkostningen ved en PET-skanning på nuklearmedicinsk afdeling og DRG 30PR06 til at estimere omkostningen ved en CT-skanning. Ansøger har anvendt DAGS-taksten for et ambulant besøg fra 2017, da DRG-taksten fra 2018 ikke forrenter at afspejle de reelle underliggende omkostninger for et ambulant kontrolbesøg. Lønnen for en kommunallæge blev anvendt for at finde omkostningen ved at besøg hos praktiserende læge og en takst for blodprøvetagning fra overenskomsten mellem PLO og RLTN blev anvendt til at estimere omkostningen ved en blodprøvetagning.

Lanreotid (Ipstyl Autogel) gives som en subkutan injektion. Ansøger antager, at injektionen gives hos egen læge og at patienten for foretaget de nødvendige blodprøver under disse besøg. Derudover antages det, at behandlingen medfører fire ambulante besøg, hvor der foretages CT-scanninger og tumor- og sygdomsstatus kontrolleres. Dette er det samme som ved behandling med Lutetium-177-Dotatate (Lutathera).

Amgros' vurdering

Amgros vurderer, at ansøger har estimeret administrations- og monitoreringsomkostningerne for behandling med hhv. Lutetium-177-Dotatate (Lutathera) og Lanreotid (Ipstyl Autogel) på en acceptabel måde. Ansøger har dog, som tidligere nævnt ikke medtaget behandling med lanreotid (Ipstyl Autogel) i interventionsarmen. Da

administrationen af lanreotid (Ipstyl Autogel) og de efterfølgende kontroller ikke som udgangspunkt skaber yderligere behov for ambulante besøg, skanninger eller besøg hos egen læge i det første år, da patienten alligevel skal til omfattende kontroller som et led i behandlingen med Lutetium-177-Dotatate (Lutathera), antager Amgros, at der ingen yderligere administrations- eller monitoreringsomkostninger er ved inklusion af LA-SSA i interventionsarmen i år 1. I år 2 antager Amgros at antallet af ambulante besøg, CT-skanninger, og besøg hos egen læge, herunder blodprøvetagninger, er det samme interventions- og komparatorarmen.

Ansøger har værdisat selve administrationen af Lutetium-177-Dotatate (Lutathera) gennem DRG-taksten 06MA98 på 2.855 kr. Samtidig skriver ansøger, at patienten er indlagt 24 timer på hospitalet. Anvendes samme procedure- og diagnosekode, som ligger til grund for DRG 06MA98, men med indskrivning dag 1 og udskrivning dag 2, altså udskrivning 24 timer efter indskrivning, som ansøger antager, giver kodningen en anden DRG-takst, end den anvendte. Den anden DRG-takst, 07MP16 (særlig kompleks kemobehandling), er på 84.504 kr. Disse DRG-takster indeholder en ukendt andel lægemiddelomkostninger, hvorfor man skal være meget påpasselig med at anvende det som et udtryk for de faktiske omkostninger afdelingen afholder. Desuden er der en række andre usikkerheder ved brugen af DRG-takster. Amgros vurderer at DRG 07MP16 (særlig kompleks kemobehandling) på 84.504 kr. er for høj i forhold til de reelle omkostninger forbundet med administration af Lutetium-177-Dotatate (Lutathera). Amgros vurderer dog samtidig, at DRG 06MA98 på 2.855 ikke dækker over de reelle omkostninger forbundet med 24-timers indlæggelse. Amgros har derfor tillagt taksten for et onkologisk heldøgn på Finsenscentret på Rigshospitalet(4) for hver af de fire administrationer af Lutetium-177-Dotatate (Lutathera). På denne måde inkluderes omkostninger til ambulatoriebesøget hvor selve behandlingen gives, diverse tests og skanninger og indlæggelsen på onkologisk afdeling, hvor patienten observeres. Det senest offentligt tilgængelige takstkatalog er fra 2016 (4272101 HELDØGN- ONK kr. 7.384). Taksten er PL reguleret til 7.518 pr. heldøgn.

Patienttid og transport

Ansøger antager at indlæggelse som led i behandling Lutetium-177-Dotatate (Lutathera) varer 24 timer. Et ambulante besøg antages at tage 1 time og et besøg hos praktiserende læge antages at tage 20 minutter.

Patienttid og transportomkostninger er værdisat ved hjælp af Amgros vejledning til værdisætning af enhedsomkostninger(5)

Amgros' vurdering

Amgros vurderer, at ansøgers antagelser om transportomkostninger er sket i tråd med Amgros' retningslinjer. Amgros vurderer ligeledes at ansøgers antagelser om den anvendte patienttid lyder plausibelt. Værdisætningen af patienttid er sket i tråd med Amgros' retningslinjer.

Amgros vurderer på denne baggrund, at transport og patienttid er acceptabelt opgjort og værdisat. Amgros har dog tilpasset analysen således at patienttiden og transportomkostningerne afspejler den justering af antallet af besøg i hhv. interventions- og komparatorarmen, som er behandling i afsnittet om administration og monitorering.

2.2 Resultater

Amgros vurderer, at den grundlæggende opbygning af analysen er forkert, da ansøger har sammenlignet behandling med Lutetium-177-Dotatate (Lutathera) alene med behandling med LA-SSA. Dette på trods af at Medicinrådets protokol definerer at behandling med Lutetium-177-Dotatate (Lutathera) i kombination med LA-SSA skal sammenlignes med behandling med LA-SSA alene. Amgros har derfor foretaget en grundlæggende justering af den indsendte model. Justeringerne er redegjort for tidligere i denne afrapportering.

Ansøger har ikke forholdt sig til hvorledes den i studierne sandsynliggjorte forlængede tid til PFS og overlevelse spiller ind på omkostningerne forbundet med behandling med Lutetium-177-Dotatate (Lutathera).

Ansøger har ej heller redegjort for eller inkluderet omkostninger til behandlingskrævende bivirkninger.

Amgros vurderer derfor at de resultater, der præsenteres i dette afsnit, er behæftet med stor usikkerhed. Amgros' vurdering er at resultaterne med en vis sandsynlighed underestimerer meromkostningerne ved behandling med interventionen sammenlignet med behandling med komparator.

Resultatet af den justerede omkostningsanalyse viser, at de gennemsnitlige meromkostninger pr. patient i behandling med Lutetium-177-Dotatate (Lutathera) i kombination med LA-SSA sammenlignet med behandling med LA-SSA er på 677.083 kr. over 2 år.

Tabellen nedenfor giver et overblik over størrelsen på de forskellige omkostningselementer for de forskellige behandlingsalternativer. Resultaterne er diskonteret med 4 % i år 2.

Tabel 5: Gennemsnitlige behandlingsomkostninger (diskonterede), kr.

Behandling	Omkostningselement	År 1	År 2	Total
Lutetium-177-Dotatate (Lutathera) + LA-SSA	Lutetium-177-Dotatate (Lutathera)	600.000	0	600.000
	Co-medicinering	6.983	0	6.983
	Lanreotid (Ipstyl Autogel)	146.197	140.574	286.771
	Administration og monitorering	68.231	31.417	99.648
	Patienttid og transport	22.146	4.936	27.082
	I alt	843.557	176.927	1.020.483
LA-SSA	Lanreotid (Ipstyl Autogel)	146.197	140.574	286.771
	Administration og monitorering	23.737	22.824	46.561
	Patienttid og transport	5.133	4.936	10.069
	I alt	175.067	168.333	343.400
Inkrementel omkostning		<u>668.490</u>	<u>8.594</u>	<u>677.083</u>

Overordnet kan det konkluderes, at behandling med Lutetium-177-Dotatate (Lutathera) i kombination med LA-SSA er forbundet med væsentlige meromkostninger sammenlignet med behandling med LA-SSA alene. Amgros vurdering er, at såfremt bivirkningsrelaterede omkostninger var inkluderet i analysen og såfremt analysen forholdt sig til hvorledes den i studierne sandsynliggjorte forlængede tid til PFS og overlevelse spiller ind på omkostningerne forbundet med behandling med Lutetium-177-Dotatate (Lutathera), ville omkostningerne forbundet behandlingen være højere.

Sensitivitetsanalyser

Ansøger har indsendt en sensitivitetsanalyse, der forlænger tidshorisonten til fem år i stedet for to år. Sensitivitetsanalysen bygger på samme model som basecaseanalysen, hvilket betyder, at interventionsarmen ikke indeholder behandling med LA-SSA. Sensitivitetsanalysen antager, at alle i komparatorarmen får behandling i alle fem år og at ingen i behandling med Lutetium-177-Dotatate (Lutathera) får yderligere behandling end de fire doseringer. Amgros vurderer, udover at analysen ikke sammenligner de ønskede scenarier, at dette scenarie er urealistisk. Sensitivitetsanalysen præsenteres derfor ikke i denne afrapportering.

Analysens resultater er særligt sensitive overfor prisen på Lutetium-177-Dotatate (Lutathera) og valg af doseringsregime. I det følgende illustreres betydningen af en eventuel rabat på Lutetium-177-Dotatate (Lutathera) samt et scenarie, hvor doseringsregimet afspejler doseringen i NETTER -1.

I nedenstående tabel illustreres analysens resultater såfremt doseringen af LA-SSA fra NETTER-1 anvendes. Doseringen betyder at patienter i komparatorarmen behandles med dobbelt dosis af patienterne i interventionsarmen (og dobbelt dosis ift. SmPC).

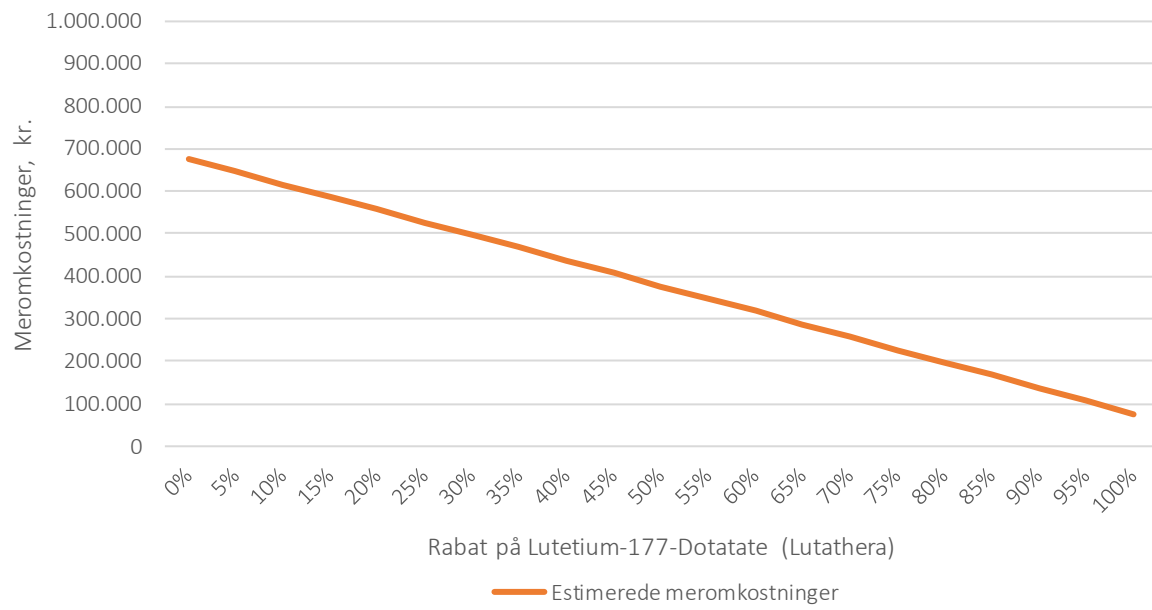
Tabel 6: Gennemsnitlige behandlingsomkostninger ved dosering af LA-SSA fra NETTER-1 studiet (diskonterede), kr.

Behandling	Omkostningselement	År 1	År 2	Total
Lutetium-177-Dotatate (Lutathera) + LA-SSA	Lutetium-177-Dotatate (Lutathera)	600.000	0	600.000
	Co-medicinering	6.983	0	6.983
	Lanreotid (Ipstyl Autogel)	146.197	140.574	286.771
	Administration og monitorering	68.231	31.417	99.648
	Patienttid og transport	22.146	4.936	27.082
	I alt	843.557	176.927	1.020.483
LA-SSA	Lanreotid (Ipstyl Autogel)	292.393	281.147	573.541
	Administration og monitorering	23.737	22.824	46.561
	Patienttid og transport	5.133	4.936	10.069
	I alt	321.263	308.907	630.171
Inkrementel omkostning		<u>522.294</u>	<u>-131.980</u>	<u>390.312</u>

Valg af alternativt doseringsregime har stor betydning for analysens resultater. I dette scenarie er de estimerede gennemsnitlige meromkostninger på 390.312 kr. sammenholdt med de estimerede meromkostninger på 677.083 kr. i basecaseanalysen.

I figuren nedenfor er betydningen af en eventuel rabat på Lutetium-177-Dotatate (Lutathera) på analysens resultater af meromkostninger illustreret.

Figur 1: Estimerede gennemsnitlige meromkostninger pr. patient, kr.



3. VURDERING AF INDSENDT BUDGETKONSEKVENSANALYSE

Ifølge Medicinrådets protokol antages det, at 50-65 patienter kan modtage behandling med Lutetium-177-Dotatate (Lutathera). Ansøger har indsendt en budgetkonsekvensanalyse med en tidshorisont på 2 år. Heri antages det at 60 patienter modtager behandling med Lutetium-177-Dotatate (Lutathera) i både år 1 og år 2 såfremt Medicinrådet anbefaler Lutetium-177-Dotatate (Lutathera) som mulig standardbehandling. Anbefales Lutetium-177-Dotatate (Lutathera) ikke som mulig standardbehandling er antagelsen at 0 patienter modtager behandling med Lutetium-177-Dotatate (Lutathera).

Den indsendte budgetkonsekvensanalyse ser udelukkende på lægemiddelomkostninger, hvilket ikke er i tråd med Amgros' retningslinjer, og analysen bygger på samme fejlagtige sammenligning (Lutetium-177-Dotatate (Lutathera) alene sammenlignes med LA-SSA i stedet for Lutetium-177-Dotatate (Lutathera) i kombination med LA-SSA sammenlignet med LA-SSA alene, som omkostningsanalysen gør. Amgros har derfor valgt at foretage egne analyser af budgetkonsekvenserne.

I Amgros' analyse tages udgangspunkt i den tilrettede omkostningsanalyse. Her inkluderes alle omkostninger undtagen omkostninger relateret til patienttid og transport jf. Amgros retningslinjer. I analysen antages at mellem 50-65 patienter hvert år modtager behandling med Lutetium-177-Dotatate (Lutathera) i kombination med LA-SSA såfremt Medicinrådet anbefaler lægemidlet som mulig standardbehandling. Anbefales lægemidlet ikke antages det at ingen patienter modtager behandlingen. I analysen antages fuldt markedsopslag fra start og at alle modtager behandling i 2 år, uanset behandling. Disse antagelser betyder, at modellen allerede i år 2 er mættet. Alt andet lige antages omkostningerne i år 2 at afspejle omkostningerne i de efterfølgende år.

Tabel 7: Antagelser om antal GEP-NET-patienter i behandling med intervention eller komparator

Behandling	Lutetium-177-Dotatate (Lutathera) anbefales ikke		Lutetium-177-Dotatate (Lutathera) anbefales	
	År 1	År 2	År 1	År 2
Lutetium-177-Dotatate (Lutathera) + LA-SSA	0	0	50-65 nye patienter (1. behandlingsår) 0 eksisterende patienter (2. behandlingsår)	50-65 nye patienter (1. behandlingsår) 50-65 eksisterende patienter (2. behandlingsår)
LA-SSA	50-65 nye patienter (1. behandlingsår) 0 eksisterende patienter (2. behandlingsår)	50-65 nye patienter (1. behandlingsår) 50-65 eksisterende patienter (2. behandlingsår)	0	0
Total	50-65	100-130	50-65	100-130

Under de nævnte antagelser om populationernes størrelse, markedsandele og behandlingens længde, er budgetkonsekvenserne ved anbefaling af Lutetium-177-Dotatate (Lutathera) i kombination med LA-SSA som mulig standardbehandling til patienter med GEP-NET illustreret på næste side.

Tabel 8: Estimerede budgetkonsekvenser år 1 og 2 (udiskonterede omkostninger), kr.

Behandling	Lutetium-177-Dotatate (Lutathera) anbefales ikke		Lutetium-177-Dotatate (Lutathera) anbefales	
	År 1	År 2	År 1	År 2
Lutetium-177-Dotatate (Lutathera) + LA-SSA	0	0	40,7 mio. kr. – 52,9 mio. kr.	49,5 mio. kr. – 64,4 mio. kr.
LA-SSA	8,7 mio. kr. – 11,4 mio. kr.	17,2 mio. kr. – 22,3 mio. kr.	0	0
Budgetkonsekvenser år 1			31,9 mio. kr. – 41,5 mio. kr.	
Budgetkonsekvenser år 2			32,4 mio. kr. – 42,1 mio. kr.	

Spænd i budgetkonsekvenser dækker over variation i antal patienter defineret i Tabel 7: Antagelser om antal GEP-NET-patienter i behandling med intervention eller komparator

I første behandlingsår vil en anbefaling af Lutetium-177-Dotatate (Lutathera) i kombination med LA-SSA som mulig standardbehandling betyde samlede meromkostninger på mellem ca. 31,9 mio. kr. og ca. 41,5 mio. kr. I andet år, og i årene fremefter, vil en anbefaling af Lutetium-177-Dotatate (Lutathera) i kombination med LA-SSA som mulig standardbehandling betyde samlede meromkostninger på mellem ca. 32,4 mio. kr. og 42,1 mio. kr.

4. DISKUSSION

De præsenterede analyser foretages ikke på baggrund af aftalepriser, men på baggrund af listepriser. Analysens resultater afspejler derfor nødvendigvis ikke de reelle omkostninger, der er forbundet med anskaffelse af de analyserede lægemidler.

Analysens samlede resultater påvirkes i høj grad af omkostningerne forbundet med anskaffelse af Lutetium-177-Dotatate (Lutathera). Nuværende og fremtidige rabatter på Lutetium-177-Dotatate (Lutathera), har derfor en stor betydning for de samlede behandlingsomkostninger og budgetkonsekvenserne.

Analysen af meromkostninger sker over et begrænset tidsperspektiv, hvilket betyder, at omkostningerne kun kan estimeres indenfor denne periode. Amgros vurderer dog, at den anvendte tidshorisont fanger de vigtigste forskelle i omkostninger.

.

REFERENCER

1. EMA - European Medicines Agency. Produktresumé Lutathera (Lutetium-177-Dotatate). 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
2. Medicinrådet. Protokol for vurdering af den kliniske merværdi af Lu-177-DOTATATE til behandling af gastro- entero-pankreatiske neuroendokrine tumorer. :1–14
3. Rigshospitalet. Patientinformation Neuroendokrine svulster. 2010;
4. Rigshospitalets takster 2016. 2016; Available from: <https://www.rigshospitalet.dk/om-hospitalet/leverandoerer-og-samarbejdspartnere/Documents/takstkatalog-2016-hoejt-specialiseret-behandling.pdf>
5. Amgros. Amgros' værdisætning af enhedsomkostninger. 2017

