
GAZYVARO (OBINUTUZUMAB)

1. LINJEBEHANDLING AF FOLLIKULÆRT LYMFOM

AMGROS 18. december 2017

OPSUMMERING

Baggrund

Gazyvaro er i kombination med kemoterapi efterfulgt af Gazyvaro-vedligeholdelsesbehandling hos patienter, som opnåede respons, indiceret til behandling af patienter med tidligere ubehandlet, fremskreden follikulært lymfom. Ca. 200 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 Gazyvaro til fire populationer:

- P1: Tidligere ubehandlede patienter (≥ 18 år) med avanceret behandlingskrævende CD20-positivt follikulært lymfom, grad 1-3a
- P2: Tidligere ubehandlede patienter (≥ 18 år) med avanceret behandlingskrævende CD20-positivt follikulært lymfom, grad 1-3a med FLIPI score 0-1 (lav risiko for progression)
- P3: Tidligere ubehandlede patienter (≥ 18 år) med avanceret behandlingskrævende CD20-positivt follikulært lymfom, grad 1-3a med FLIPI score 2 (intermediær risiko for progression)
- P4: Tidligere ubehandlede patienter (≥ 18 år) med avanceret behandlingskrævende CD20-positivt follikulært lymfom, grad 1-3a med FLIPI score 3-5 (høj risiko for progression)

For alle populationerne sammenlignes Gazyvaro i kombination med kemoterapi, efterfulgt af Gazyvaro-vedligeholdelsesbehandling med rituximab i kombination med kemoterapi, efterfulgt af rituximab-vedligeholdelsesbehandling.

Inkrementelle omkostninger og budgetkonsekvenser

Amgros har vurderet de gennemsnitlige meromkostninger per patient ved brug af Gazyvaro sammenlignet med rituximab over en tidshorizont på 36 måneder. Meromkostningerne er angivet i AIP.

- For P1 er Gazyvaro forbundet med gennemsnitlige meromkostninger per patient på ca. 427.664 – 463.491 DKK afhængig af om rituximab anvendes både som i.v. og s.c. eller udelukkende som i.v.
- For P2 er Gazyvaro forbundet med gennemsnitlige meromkostninger per patient på ca. 413.667 – 450.201 DKK afhængig af om rituximab anvendes både som i.v. og s.c. eller udelukkende som i.v.
- For P3 er Gazyvaro forbundet med gennemsnitlige meromkostninger per patient på ca. 430.370 – 466.192 DKK afhængig af om rituximab anvendes både som i.v. og s.c. eller udelukkende som i.v.
- For P4 er Gazyvaro forbundet med gennemsnitlige meromkostninger per patient på ca. 442.554 – 477.512 DKK afhængig af om rituximab anvendes både som i.v. og s.c. eller udelukkende som i.v.

Amgros vurderer at budgetkonsekvenserne for regionerne per år ved anbefaling af Gazyvaro som standardbehandling vil være ca. 26 millioner DKK i år 1 og ca. 65 – 71 millioner DKK i år 3.

Konklusion

Overordnet kan det konkluderes, at behandling med Gazyvaro + kemoterapi efterfulgt af Gazyvaro-vedligeholdelsesbehandling er forbundet med betydelige meromkostninger sammenlignet med behandling med rituximab + kemoterapi efterfulgt af rituximab-vedligeholdelsesbehandling. Meromkostningerne drives næsten udelukkende af lægemiddelomkostningerne til Gazyvaro.

Liste over forkortelser

AIP	Apotekernes indkøbspris
DAGS	Dansk Ambulant Grupperingsystem
DKK	Danske kroner
DRG	Diagnose Relaterede Grupper
FL	Follikulært Lymfom
IRR	Infusionsrelaterede reaktioner
I.V.	Intravenøs
KOL	Key opinion leader
S.C.	Subkutan

INDHOLD

Opsummering	2
Liste over forkortelser	3

1 Baggrund	6
1.1 Problemstilling	6
1.2 Patientpopulation	6
1.3 Behandling af follikulært lymfom	6
1.3.1 Behandling med Gazyvaro	6
1.3.2 Komparator	7
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	9
2.1.3 Omkostninger	9
2.2 Følsomhedsanalyser	14

3 Resultater	15
3.1 Ansøgers hovedanalyse	15
3.1.1 Antagelser i ansøgers grundscenario	15
3.2 Amgros' hovedanalyse	17
3.2.1 Antagelser i Amgros hovedanalyse	17
3.2.2 Meromkostninger ved forskellige rabatniveauer	19

4 Budgetkonsekvenser	20
4.1 Ansøgers estimater	20
4.1.1 Patientpopulation og markedsandel	20
4.1.2 Følsomhedsanalyser	21
4.1.2 Ansøgers estimat af budgetkonsekvenser	21
4.2 Amgros' estimater	22
4.2.2 Amgros' estimat af budgetkonsekvenser	22

5 Diskussion	24
---------------------	-----------

6 Referencer	25
---------------------	-----------

LOG

Ansøgning	
Lægemiddelfirma:	Roche A/S
Handelsnavn:	Gazyvaro
Generisk navn:	obinutuzumab
Indikation:	Gazyvaro er i kombination med kemoterapi efterfulgt af Gazyvaro vedligeholdelsesbehandling hos patienter, som opnåede respons, indiceret til behandling af patienter med tidligere ubehandlet, fremskreden follikulært lymfom
ATC-kode:	L01XC15

Proces	
Første ansøgning modtaget hos Amgros:	10-11-2017
Endelig ansøgning modtaget hos Amgros:	07-12-2017
Endelig rapport færdig:	18-12-2017
Sagsbehandlingstid fra endelig ansøgning:	11 dage
Arbejdsgruppe:	Asger Lindvig Andreas Pagh Rasmussen Asbjørn Lydert Hansen

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

1 BAGGRUND

Gazyvaro er i kombination med kemoterapi efterfulgt af Gazyvaro-vedligeholdelsesbehandling hos patienter, som opnåede respons, indiceret til behandling af patienter med tidligere ubehandlet, fremskreden follikulært lymfom. Roche A/S (herefter omtalt som ansøger) er markedsføringstilladelsesindehaver af Gazyvaro og har den 20.11.2017 indsendt en ansøgning til Medicinrådet om anbefaling af Gazyvaro som standardbehandling på danske sygehuse til tidligere ubehandlede patienter (≥ 18 år) med avanceret behandlingskrævende CD20-positivt follikulært lymfom, grad 1-3a. 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 tidligere ubehandlede patienter (≥ 18 år) med avanceret behandlingskrævende CD20-positivt follikulært lymfom, grad 1-3a i form af de gennemsnitlige inkrementelle omkostninger pr. patient og de samlede budgetkonsekvenser for regionerne ved anbefaling af Gazyvaro som standardbehandling. I analyserne sammenlignes behandling med Gazyvaro + kemoterapi efterfulgt af Gazyvaro-vedligeholdelsesbehandling med rituximab + kemoterapi efterfulgt af rituximab-vedligeholdelsesbehandling.

1.2 Patientpopulation

Follikulært lymfom er et langsomtvoksende B-celle lymfom af typen non-Hodgkin lymfom. Det opstår typisk nodalt (i lymfeknuder og milt), men forekommer også ekstra-nodalt (i andre væv som f.eks. knoglemarv, lever, lunge og slimhinder). Sygdommen udgør i Danmark ca. 19 % af alle nye tilfælde af non-Hodgkin lymfom, svarende til ca. 200 tilfælde om året. Den mediane debutalder er ca. 60 år, og incidensen stiger med stigende alder (1).

1.3 Behandling af follikulært lymfom

1.3.1 Behandling med Gazyvaro

Indikation

Gazyvaro er indiceret til tidligere ubehandlede patienter (≥ 18 år) med avanceret behandlingskrævende CD20-positivt follikulært lymfom, grad 1-3a.

Virkningsmekanisme

Gazyvaro er et glycomanipuleret type II monoklonalt anti-CD20 antistof. CD20 bliver udtrykt i ca. 95% af B-celle-lymfom-sygdommene (2). Gazyvaro binder sig til CD20-antigenet og inducerer øget direkte celledød (3).

Dosering

Gazyvaro gives som fast dosis, 1000 mg intravenøs infusion. Induktionsbehandlingen forløber i 6-8 serier afhængig af kemoterapien, under induktionsbehandlingen: Serie 1: dag 1, dag 8 og dag 15, Serie 2-6 (qw3) eller 2-8 (qw4): dag 1. Kemoterapien omfatter CVP, CHOP eller Bendamustin og individualiseres ud fra patientens profil på baggrund af ko-morbiditet, toksicitetsprofiler og tradition (4).

Under vedligeholdelsesbehandlingen gives én infusion af Gazyvaro hver anden måned i 2 år eller indtil sygdomsprogression (4).

1.3.2 Komparator

Medicinrådet har defineret rituximab i kombination med kemoterapi, efterfulgt af rituximab-vedligeholdelsesbehandling hver anden måned i 2 år, som komparatorer i sammenligningen med Gazyvaro + kemoterapi. Behandlingen betegnes R-kemo. Rituximab doseres 375 mg/m² rituximab i.v. på dag 1 i hver behandlingscyklus (qw4). Kemoterapien omfatter CVP, CHOP eller Bendamustin og individualiseres ud fra patientens profil på baggrund af ko-morbiditet, toksicitetsprofiler og tradition. I DK anvendes aktuelt både R-CVP, R-CHOP og R-Bendamustin som ligeværdige muligheder til 1. linje terapi (5).

TABEL 1: DEFINEREDE POPULATIONER OG KOMPARATORER

Population	Komparator
P1: Tidligere ubehandlede patienter (≥18 år) med avanceret behandlingskrævende CD20-positivt follikulært lymfom, grad 1-3a	Rituximab i kombination med kemoterapi efterfulgt af rituximab-vedligeholdelsesbehandling
P2: Tidligere ubehandlede patienter (≥18 år) med avanceret behandlingskrævende CD20-positivt follikulært lymfom, grad 1-3a med FLIPI score 0-1 (lav risiko for progression)	Rituximab i kombination med kemoterapi efterfulgt af rituximab-vedligeholdelsesbehandling
P3: Tidligere ubehandlede patienter (≥18 år) med avanceret behandlingskrævende CD20-positivt follikulært lymfom, grad 1-3a med FLIPI score 2 (intermediær risiko for progression)	Rituximab i kombination med kemoterapi efterfulgt af rituximab-vedligeholdelsesbehandling
P4: Tidligere ubehandlede patienter (≥18 år) med avanceret behandlingskrævende CD20-positivt follikulært lymfom, grad 1-3a med FLIPI score 3-5 (høj risiko for progression)	Rituximab i kombination med kemoterapi efterfulgt af rituximab-vedligeholdelsesbehandling

1.4 Medicinrådets kliniske spørgsmål

Medicinrådet har vurderet den kliniske merværdi af behandling med Gazyvaro i kombination med kemoterapi efterfulgt af Gazyvaro vedligeholdelsesbehandling sammenlignet med rituximab i kombination med kemoterapi efterfulgt af rituximab vedligeholdelsesbehandling for følgende populationer:

- Tidligere ubehandlede patienter (≥18 år) med avanceret behandlingskrævende CD20-positivt follikulært lymfom, grad 1-3a
- Subpopulationen af patienter med FLIPI-score 0-1 (lav risiko for progression)
- Subpopulationen af patienter med FLIPI-score 2 (intermediær risiko for progression)
- Subpopulationen af patienter med FLIPI-score 3 (høj risiko for progression)

1.5 Tidshorisont

Medicinrådet vurderer den kliniske merværdi over en gennemsnitlig tidshorisont på 36 måneder.

2 VURDERING AF INDSENDT ØKONOMISK ANALYSE

I analysen af gennemsnitlige behandlingsomkostninger per patient sammenlignes behandling med Gazyvaro + kemoterapi efterfulgt af Gazyvaro vedligeholdelsesbehandling med behandling med rituximab + kemoterapi efterfulgt af rituximab vedligeholdelsesbehandling for P1, P2, P3 og P4.

Den sundhedsøkonomiske analyse er baseret på en model, som præsenteres herunder. Amgros havde flere indvendinger mod den initiale model, som ansøger indsendte. Dette er den anden model, som ansøger har indsendt til Amgros i forbindelse med vurderingen. Det er kun den senest indsendte model, som præsenteres herunder.

2.1 Model, metode og forudsætninger

2.1.1 Modelbeskrivelse

Ansøger har indsendt en omkostningsmodel for behandling af patienter i de fire nævnte populationer (P1, P2, P3 og P4).

Modellen har en cykluslængde på 12 måneder. I modellen har patienterne ens behandlingsforløb initialt uanset FLIPI-score, og der er dermed ens ressourceforbrug initialt for alle FLIPI-scores. Patienter med højere FLIPI-score progredierer tidligere og får derfor tidligere behov for fornyet behandling (6). I modellen tages der højde for dette ved at lade en andel af patienterne blive genbehandlet efter henholdsvis 12 og 24 måneder afhængig af deres FLIPI-score. Andelen af genbehandlinger er større jo højere FLIPI-score patienten har. Andelen er bestemt ud fra *Nooka et al. 2013* (6). Det estimeres at andelen af genbehandlinger efter 12 måneder er hhv. 18,96 % ved FLIPI SCORE 0-1, 19,52 % ved FLIPI-score 2, og 28,53 % ved FLIPI-score 3-5. Det estimeres at andelen af genbehandlinger efter 24 måneder er hhv. 5,32 % ved FLIPI-score 0-1, 18,32 % ved FLIPI-score 2, og 14,13 % ved FLIPI-score 3-5. Fordelingen af patienter i de forskellige subgrupper er 36% med en FLIPI-score på 0-1, 37% med en FLIPI-score på 2 og 27% med en FLIPI-score på 3-5 (7). Ansøger har ikke inkluderet stadierne ophør af behandling og død i modellen. Ansøger begrundede dette valg med at raten af frafald og dødsfald er meget lav i det kliniske studie, hvorfor de har meget lille betydning for det samlede resultat (3). 36 måneders overlevelse var 94 % for Gazyvaro-armen og 92,1 % i rituximab-armen. I induktionsfasen blev der som minimum indgivet 90 % af den planlagte kumulative dosis til 99,7 % af patienterne i Gazyvaro-armen og til 99,5 % af patienterne i rituximab-armen. I vedligeholdelsesfasen blev der som minimum indgivet 90 % af den planlagte kumulative dosis til 99,8 % af patienterne i Gazyvaro-armen og 99,2 % af patienterne i rituximab-armen (3).

Amgros' vurdering

Den anvendte model er meget simpel, og er nem at fortolke. De eneste udfald efter hver cyklus på 12 måneder er at fortsætte i behandling eller at starte behandling forfra (induktion).

Modellen tager desuden højde for forskelle i risici for progression ved de forskellige FLIPI-scores. Amgros vurderer dog, at der er betydelig usikkerhed forbundet med de anvendte estimater for genbehandling ved forskellige FLIPI-scores. Studier der ligger til grund for estimaterne er baseret på patienter fra USA i perioden 2004-2007. Ansøger har dog valideret estimaterne med en dansk kliniske ekspert, som estimerer, at de er repræsentative for dansk kliniske praksis.

Amgros vurderer ligeledes, at der er usikkerhed forbundet med den anvendte cykluslængde i modellen. Cykluslængden er relativt lang, og tager ikke direkte højde for patienter der vil progrediere og dermed starte behandling forfra inden for cykluslængden. Hvis modellens cykluslængde af denne grund underestimerer det samlede antal genbehandlinger, vil det samlede antal doser for Gazyvaro blive underestimeret. Dette skyldes at Gazyvaro indgives 8 gange i induktionsfasen mens rituximab kun indgives 6 gange i induktionsfasen.

Amgros vurderer det er rimeligt ikke at inkludere frafald og dødsfald i modellen, da disse hændelser sker for en meget lille andel af patienterne i den givne tidshorizont.

Amgros vurderer, at modeltilgangen er acceptabel, men at der er betydelig usikkerhed forbundet med de indlagte antagelser.

2.1.2 Analyseperspektiv

Analysen anvender et begrænset samfundsperspektiv inkl. lægemiddelomkostninger, hospitalsomkostninger, tværsektorielle omkostninger og patientomkostninger (ekskl. produktionstab). Tidshorisonten i analysen er 36 måneder for alle populationerne, og omkostningerne diskonteres med 4 % per år jf. Amgros' metodevejledning (9).

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 (4).

Amgros godtager analysens perspektiv og tidshorisont.

2.1.3 Omkostninger

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

Behandlingen foregår på hæmatologiske afdelinger. Patienterne behandles ambulant i det nuværende regime (med komparator), og hæmatologerne planlægger at videreføre det ambulante regime, hvis Gazyvaro skulle blive anbefalet som standardbehandling. Præmedicinering består for begge lægemidlers vedkommende af kortikosteroid IV (1 time inden), oralt analgetikum/antipyretikum og antihistamin (30 minutter inden) ved første indgift. Efterfølgende gives kun analgetikum/antipyretikum og antihistamin med mindre patienten havde grad 3 infusionsrelaterede reaktioner (IRR) ved første indgift (8,9).

Patientforløbene er ens, uanset om patienterne behandles med Gazyvaro + kemoterapi eller rituximab + kemoterapi. Der er ingen forskel i udredning, diagnostik, behandlingsmåde eller opfølgning. Efter endt behandling vil et efterforløb (palliation) være det samme.

Kemoregimerne er ligeledes ens for begge behandlinger, hvilket også gør sig gældende for diverse kliniske tests og kontrolbesøg under selve behandlingen samt præmedicineringen (10). Derfor har ansøger i analysen set bort fra omkostninger til både kemoterapi, kliniske tests, kontrolbesøg og præmedicinering, idet ansøger antager, at disse omkostninger er ens for begge behandlinger

Omkostningerne inkluderet i modellen består derfor af lægemiddelomkostninger til behandling med hhv. Gazyvaro og rituximab, hospitalsomkostninger knyttet til infusionen og bivirkninger, samt patientomkostninger.

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. Dette forudsætter imidlertid, at behandlingens længde og antallet af patienter samlet set antages at være ens i den analyserede periode for de to behandlingsregimer. Eftersom ansøger ikke antager, at der forskel i dødsfald og frafald mellem de to behandlingsregimer i modellen, samt alle patienter modtager behandling i hele periodens længde, vurderer Amgros, at det er rimeligt ikke at inkludere de ressourcetræk, der ikke varierer mellem behandlingsregimerne.

Amgros vurderer, at ansøgers valg kan betragtes som rimelige.

Lægemiddelomkostninger

Enhedspriser

Alle anvendte lægemiddelpriser er på AIP-niveau.

Tabellen nedenfor illustrerer de anvendte pakningsstørrelser samt enhedspriser i analysen.

TABEL 2: LÆGEMIDDELPRIS ANGIVET I AIP

Navn	Styrke	Pakning	Pris	Enhedspris	Kilde
Gazyvaro	1000 mg	1 stk.	DKK 28.358,31	DKK 28.358,31 ¹	Medicinpriser.dk*
Rituximab	500 mg (i.v)	1 stk.	DKK 9300,45	DKK 13.182,75 ²	Medicinpriser.dk*
Rituximab	1400 mg (s.c)	1 stk.	DKK 13.020,63	DKK 13.020,60 ³	Medicinpriser.dk*

¹ Fast dosis på 1000 mg, ² Ved en dosering på 375 mg/m² og en gennemsnitlig legemsoverflade på 1,89 m², ³ Fast dosis på 1400 mg.

** Tilgået 29-11-2017.

Amgros' kommentar

Siden ansøger har indsendt analysen, er der blevet introduceret en biosimilær rituximab (i.v) på det danske marked med en lavere enhedspris end den anvendte i ansøgers analyse.

Amgros vil anvende enhedsprisen for den billigste rituximab (i.v.) i stedet for enhedsprisen, ansøger har valgt i sin analyse af meromkostningerne.

Dosering

Ansøger har i hovedanalysen anvendt doseringen for Gazyvaro, som specificeres i Medicinrådets protokol. For rituximab har ansøger antaget at patienter i induktionsfasen modtager intravenøs behandling, mens patienter i vedligeholdelsesbehandling modtager en fast dosis på 1400 mg. For rituximab har ansøger antaget at arealet af en patient er 1,89 m², samt at overskydende medicin anvendes til den næste patient.

Ansøger har i analysen antaget 6 eller 8 induktionsserier alt afhængig af, hvilket kemoregime der er blevet anvendt. Ansøger antager, at fordelingen af patienter på de forskellige kemoregimer er ens mellem de to behandlingsregimer. Ansøger antager, at 40 % af patienterne får enten CHOP eller CVP, og 60 % af patienterne får bendamustin. Antagelsen er baseret på et interview med en overlæge med speciale i hæmatologi. Der er derfor anvendt et vægtet gennemsnit af antal serier for behandling med Gazyvaro på 6,8 induktionsserier og 12 vedligeholdelsesserier (8). Den første serie består af 3 infusioner, mens de resterende serier består af én infusion. For rituximab antager ansøger ligeledes 6,8 induktionsserier og 12 vedligeholdelsesserier, hvor alle serier består af én infusion (9,11).

TABEL 4: DOSERING AF GAZYVARO OVER 36 MÅNEDER

Cyklus	Behandlingsdag	Dosis	Antal enheder på 36 måneder
Induktion serie 1	Dag 1	1000 mg	20,8 stk.
	Dag 8	1000 mg	
	Dag 15	1000 mg	
Induktion serie 2-6*	Dag 1	1000 mg	
Vedligeholdelse	Hver 2. måned i 2 år eller indtil progression	1000 mg	

*Antages at en patient i gennemsnit får 6,8 serier induktionsbehandling.

TABEL 5: DOSERING AF RITUXIMAB OVER 36 MÅNEDER

Cyklus	Behandlingsdag	Dosis	Antal enheder på 36 måneder
Induktion serie 1-6*	Dag 1	708,75 mg ¹	20,8 stk.
Vedligeholdelse	Hver 2. måned i 2 år eller indtil progression	708,75 mg ¹ (i.v) eller 1400 mg (s.c)	

¹Antages at arealet af en gennemsnitlig patient er 1,89 m².

*Antages at en patient i gennemsnit får 6,8 serier induktionsbehandling.

Amgros' vurdering

Den anvendte dosis for Gazyvaro og rituximab stemmer overens med doserne, specificeret i Medicinrådets protokol. Amgros mener det er relevant også at udarbejde en analyse, hvor rituximab-armen modtager infusionsbehandling både i induktionsfasen og vedligeholdelsesfasen, da dette også er et muligt scenarie for behandling af populationen.

Antagelsen om at arealet af en gennemsnitlig patient er 1,89 m² er i overensstemmelse med estimatet anvendt af RADS for myelomatose (12). Antagelsen om, at overskydende medicin anvendes til den næste patient ved doseringen af rituximab påvirker analysen i en konservativ retning, idet det kun er gældende for komparator.

Det valgte antal serier i induktionsfasen kan potentielt få betydning for resultatet. Estimatet er udarbejdet med hjælp fra en dansk kliniker, der har stor erfaring med behandling af rituximab + kemobehandling til patienter med follikulært lymfom. Derfor må estimatet antages at være nogenlunde retvisende for dansk klinisk praksis.

Amgros accepterer den valgte dosering men udarbejder også en analyse, hvor patienter modtager rituximab i.v. i både induktion og vedligeholdelsesfasen.

Hospitalsomkostninger

Ansøger har inkluderet hospitalsomkostninger i analysen. Ansøger har estimeret, at de to behandlinger adskiller i form af antallet af behandlinger samt mængden af bivirkninger.

Gazyvaro indgives som nævnt som en infusionsbehandling både i induktions- og vedligeholdelsesbehandlingen. Rituximab indgives ligeledes som en infusion i induktionsperioden, men kan både indgives som infusionsbehandling og subkutan behandling i vedligeholdelsesbehandlingen. Behandlingen kræver at patienten besøger ambulatoriet hver gang patienten skal have en dosis af en given behandling. Ansøger har takseret dette besøg med den ambulante DAGS-takst for et besøg, hvor patienten er mindst 7 år (BG50A) inklusiv et cancertilæg (DG30L). Ved infusionsbehandling antager ansøger desuden, at DAGS-taksten inklusiv cancertilægget ikke afspejler de reelle omkostninger til en infusion, hvis infusionen strækker sig over 1,5 time. Ansøger antager derfor, at infusioner der varer over 1,5 time bliver tillagt værdien af 50 % af enhedsomkostningen for en sygeplejerske per tidsenhed. Ansøger har anvendt timeprisen for en sygeplejerske fra AMGROS Værdisætning af enhedsomkostninger (13). Enhedsomkostningerne forbundet med infusion af behandlingerne fremgår af tabel 6.

TABEL 6: ENHEDSOMKOSTNINGER FOR INFUSION AF LÆGEMIDLERNE

Beskrivelse	Enhedsomkostning	Takst	Kilde
Ambulant besøg	DKK 672,00	DAGS, BG50A	Sundhedsdatastyrelsen, DRG service 2017
Cancertilæg	DKK 1219,00	DAGS, DG30L	Sundhedsdatastyrelsen, DRG service 2017
Tillæg per time*	0,5 * DKK 523,00	Timeomkostning for en sygeplejerske	AMGROS Værdisætning af enhedsomkostninger

*Ved behandling ud over 1,5 time per infusion.

Ansøger antager, at tidsforbruget til infusionen af behandlingerne er hhv. 4 timer for den første infusion af Gazyvaro og 2 timer for de efterfølgende infusioner, samt 2 timer for den første infusion af rituximab, 1,5 time for de efterfølgende infusioner og 0,5 time for de resterende subkutane behandlinger. Ansøger har fået bekræftet estimaterne af førnævnte overlæge. Ressourceforbruget til infusion af de to behandlinger illustreres i tabel 7.

TABEL 7: RESSOURCEFORBRUG FOR HOSPITALER PR. PATIENT KNYTTET TIL INFUSIONEN AF LÆGEMIDLERNE

Behandlingsregime	Tidsforbrug ved 1. serie	Tidsforbrug ved efterfølgende serier	Tidsforbrug i alt på 36 måneder
Gazyvaro	4 timer	2 timer	43,6 timer
Rituximab	2 timer	Serie 2-6* 1,5 timer Vedligehold 0,5 timer	16,7 timer

Kilde: Klinisk ekspert

*Antages at en patient i gennemsnit får 6,8 serier induktionsbehandling.

Behandlinger kan også bidrage til yderligere hospitalsomkostninger, hvis der opstår behandlingskrævende bivirkninger. På baggrund af input fra førnævnte overlæge med speciale i hæmatologi estimerer ansøger, at den eneste behandlingskrævende bivirkning, der optræder med forskellig frekvens mellem de to behandlingsregimer, er IRR (3). Ansøger antager, at denne bivirkning kræver indlæggelse på medicinsk afdeling i 24 timer. Fra det kliniske fase III head-to-head studie (GALLIUM), hvor Gazyvaro + kemoterapi sammenlignes med rituximab + kemoterapi fremgår det, at der for 6,7 % af patienterne blev indrapporteret en IRR i Gazyvaro-armen, mens dette kun gjorde sig gældende for 3,7 % af patienterne i rituximab-armen (3). Ansøger har inkluderet dette som en engangsomkostning i år 1 for begge behandlingsregimer i omkostningsanalysen, og takseret det til 3.928 DKK pr. døgn efter Rigshospitalets takstkatalog 2017 for en indlæggelse på en hæmatologisk afdeling.

TABEL 8: ENHEDSOMKOSTNINGER FORBUNDET MED BIVIRKNINGER VED LÆGEMIDLERNE

Beskrivelse	Enhedsomkostning, per døgn	Takst	Kilde
IRR	DKK 3.928	Indlæggelse på hæmatologisk afdeling	Rigshospitalets takstkatalog 2017

TABEL 9: RESSOURCEFORBRUG FOR HOSPITALER PR. PATIENT KNYTTET TIL BIRIVIRKNINGER VED LÆGEMIDLERNE OVER 36 MÅNEDER

Behandlingsregime	Frekvens af IRR per patient, 36 måneder
Gazyvaro	0,067
Rituximab	0,037

Kilde: GALLIUM-studiet (3).

Amgros' vurdering

De estimerede enhedsomkostninger knyttet til både infusioner og bivirkninger virker rimelige. Enhedsomkostningerne knyttet til infusionen af lægemidlerne er dog forbundet med en vis usikkerhed, da estimatet er en antagelse fra ansøger. Frekvensen af bivirkninger er taget direkte fra GALLIUM-studiet, hvilket resulterer i en høj intern validitet af estimatet. Der er dog usikkerhed forbundet med den eksterne validitet af estimatet, og hvorvidt

samme frekvens gør sig gældende i dansk klinisk praksis. Imidlertid har usikkerheden omkring de inkluderede estimater for hospitalsomkostninger dog lille betydning for det samlede resultat af analysen.

Amgros vurderer, at den valgte tilgang og estimater er acceptable.

Patientomkostninger

Ansøger antager som nævnt, at en infusion tager mellem 1,5 time og 4 timer afhængig af, hvilket behandlingsregime patienten følger, og afhængig af, om det er første behandling eller en efterfølgende behandling. Ligeledes antager ansøger som nævnt, at den eneste relevante bivirkning er IRR, som kræver indlæggelse på medicinsk afdeling i 24 timer. Det sker for 6,7 % af patienterne ved behandling med Gazyvaro og 3,7 % af patienterne ved behandling med rituximab.

Ansøger antager en transporttid på 1,5 time pr. besøg inkl. ventetid. Dette tillægges tidsforbruget til selve infusionen eller injektionen. 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 DKK pr. time, mens omkostningerne for patienten til transport til og fra hospitalet er sat til 100 DKK pr. ambulans besøg (13). Ansøger har antaget, at pårørende omkostninger er ens på tværs af behandlingerne, hvorfor disse ikke er inkluderet i analysen.

Patientomkostningerne illustreres i tabel 10, tabel 11, tabel 12 og tabel 13.

TABEL 10: ENHEDSOMKOSTNINGER FOR PATIENTTID OG TRANSPORT KNYTTET TIL BEHANDLINGEN

Beskrivelse	Enhedsomkostning
Patienttid, pr. time	DKK 182,72
Transporttid, tur/retur	DKK 100,00

Kilde: AMGROS værdisætning af enhedsomkostninger (13).

TABEL 11: PATIENTTID VED INFUSION AF LÆGEMIDLERNE, PR. PATIENT

Behandlingsregime	Antal besøg per patient, 36 måneder	Tidsforbrug per besøg	Samlet tidsforbrug pr. patient, 36 måneder
Gazyvaro	20,8	Første besøg: 5,5 timer Efterfølgende besøg: 3,5 timer	74,8 timer
Rituximab	18,8	Første besøg: 3,5 timer Besøg 2-6,8) 3 timer Efterfølgende besøg: 2 timer	44,9 timer

TABEL 12: PATIENTTID PGA. BIVIRKNINGER VED BEHANDLINGERNE, PR. PATIENT

Behandlingsregime	Årligt antal besøg per patient	Tidsforbrug per besøg	Samlet tidsforbrug pr. patient, 36 måneder
Gazyvaro	0,067	25,5 timer	1,71 time
Rituximab	0,037	25,5 timer	0,94 time

TABEL 13: RESSOURCEFORBRUG KNYTTET TIL TRANSPORT, PR. PATIENT

Behandlingsregime	Årligt antal besøg pr. patient, 36 måneder
Gazyvaro	20,867
Rituximab	18,837

Amgros' vurdering

Ansøger har anvendt de foreliggende retningslinjer for estimering af patientomkostninger. Patientomkostningerne har imidlertid meget lille betydning for det samlede resultat.

Amgros accepterer de valgte estimater.

2.2 Følsomhedsanalyser

Ansøger har ikke inkluderet følsomhedsanalyser i tillæg til hovedanalysen. Ansøgers argument er, at det er prisen på Gazyvaro der driver meromkostningerne, og ændringer i estimaterne for hospitals- og patientomkostninger betyder meget lidt for resultatet.

Amgros vurdering af udarbejdede følsomhedsanalyser

Amgros mener, at der som udgangspunkt altid bør udarbejdes følsomhedsanalyser for de estimater, der er forbundet med størst usikkerhed og som potentielt har betydning for analysens resultat. I denne analyse drives meromkostningerne dog næsten udelukkende af lægemiddelprisen på Gazyvaro og usikkerheden er meget lille, hvorfor Amgros kan acceptere, at der ikke er udarbejdet følsomhedsanalyser i dette konkrete tilfælde.

3 RESULTATER

3.1 Ansøgers hovedanalyse

3.1.1 Antagelser i ansøgers grundscenarior

- Tidshorizonten er 36 måneder i analysen for Gazyvaro og rituximab.
- Det antages at den gennemsnitlige legemsoverfalde for en patient er 1,89 m² for patienter i behandlingsregimet med rituximab (i.v.).
- Andelen af patienter der har behov for at starte behandling forfra (induktion) stiger jo højere FLIPI-scoren er.
- Der antages frekvensen af besøg på ambulatoriet er større for patienter i behandlingsregimet med Gazyvaro end i behandlingsregimet med rituximab.
- Det antages, at behandling med Gazyvaro er forbundet med et forøget antal indlæggelser per patient pga. bivirkninger (IRR).

For analysen hvor Gazyvaro sammenlignes med rituximab i den samlede population (P1) resulterer ansøgers hovedanalyse i gennemsnitlige meromkostninger pr. patient over 36 måneder på 410.586 DKK.

For analysen hvor Gazyvaro sammenlignes med rituximab i subgruppen af patienter med en FLIPI-score på 0-1 (P2) resulterer ansøgers hovedanalyse i gennemsnitlige meromkostninger pr. patient over 36 måneder på 397.799 DKK.

For analysen hvor Gazyvaro sammenlignes med rituximab i subgruppen af patienter med en FLIPI-score på 2 (P3) resulterer ansøgers hovedanalyse i gennemsnitlige meromkostninger pr. patient over 36 måneder på 413.117 DKK.

For analysen hvor Gazyvaro sammenlignes med rituximab i subgruppen af patienter med en FLIPI-score på 3-5 (P4) resulterer ansøgers hovedanalyse i gennemsnitlige meromkostninger pr. patient over 36 måneder på 424.167 DKK.

Resultaterne fra ansøgers hovedanalyser præsenteres herunder. Lægemiddelpriserne som er anvendt i analyserne er AIP.

TABEL 14: RESULTAT AF ANSØGERS HOVEDANALYSE FOR P1, GNS.OMKOSTNINGER PER PATIENT, 36 MÅNEDER, DKK, AIP

	Gazyvaro	Rituximab	Inkrementel omkostning
Lægemiddelomkostninger	586.904	191.423	395.481
Hospitalsomkostninger	46.553	37.840	8.714
Tværasektorielle omkostninger	0	0	0
Patientomkostninger	17.744	11.353	6.391
Totale omkostninger	651.202	240.616	410.586

TABEL 15: RESULTAT AF ANSØGERS HOVEDANALYSE FOR P2 (FLIPI-SCORE 0-1), GNS.OMKOSTNINGER PER PATIENT, 36 MÅNEDER, DKK, AIP

	Gazyvaro	Rituximab	Inkrementel omkostning
Lægemiddelomkostninger	571.799	188.473	383.326
Hospitalsomkostninger	45.313	37.057	8.256
Tværasektorielle omkostninger	0	0	0
Patientomkostninger	17.243	11.025	6.217
Totale omkostninger	634.354	236.555	397.799

TABEL 16: RESULTAT AF ANSØGERS HOVEDANALYSE FOR P3 (FLIPI-SCORE 2), GNS.OMKOSTNINGER PER PATIENT, 36 MÅNEDER, DKK, AIP

	Gazyvaro	Rituximab	Inkrementel omkostning
Lægemiddelomkostninger	590.088	192.190	397.897
Hospitalsomkostninger	46.812	38.019	8.793
Tværasektorielle omkostninger	0	0	0
Patientomkostninger	17.846	11.420	6.427
Totale omkostninger	654.746	241.629	413.117

TABEL 17: RESULTAT AF ANSØGERS HOVEDANALYSE FOR P4 (FLIPI-SCORE 3-5), GNS.OMKOSTNINGER PER PATIENT, 36 MÅNEDER, DKK, AIP

	Gazyvaro	Rituximab	Inkrementel omkostning
Lægemiddelomkostninger	602.682	194.303	408.379
Hospitalsomkostninger	47.854	38.639	9.215
Tværasektorielle omkostninger	0	0	0
Patientomkostninger	18.272	11.699	6.573
Totale omkostninger	668.808	244.641	424.167

3.2 Amgros' hovedanalyse

3.2.1 Antagelser i Amgros hovedanalyse

Amgros vurderer overordnet, at ansøgers analyse giver et fint estimat af omkostningerne for de sammenlignede populationer. Amgros mener dog, at det i tillæg til ansøgers analyse vil være relevant at udarbejde en analyse, hvor patienter i rituximab-regimet modtager infusionsbehandling i hele behandlingslængden. Amgros derfor foretaget følgende ændringer:

- AIP på det den billigste version af rituximab er anvendt for rituximab i.v.,
- En yderligere analyse er foretaget, hvor patienter i rituximab-regimet modtager infusionsbehandling i hele behandlingslængden.

For analysen hvor rituximab anvendes som i.v. i induktionsfasen og s.c. i vedligeholdelsesfasen resulterer Amgros' hovedanalyse i gennemsnitlige meromkostninger for Gazyvaro per patient i P1 på 427.644 DKK over en tidshorizont på 36 måneder. For P2 estimeres meromkostningerne til 413.667 DKK. For P3 estimeres meromkostningerne til 430.370. For P4 estimeres meromkostningerne til 442.554 DKK.

Overordnet er meromkostningerne for Gazyvaro drevet af lægemiddelomkostningerne, og inklusion af andre omkostninger i analysen har meget lille betydning for analysens resultat.

Resultaterne fra Amgros' hovedanalyse præsenteres herunder. Lægemiddelpriserne som er anvendt i analyserne er AIP.

TABEL 18: RESULTAT AF AMGROS HOVEDANALYSE FOR P1 VED RITUXIMAB I.V. OG S.C., GNS.OM-KOSTNINGER PER PATIENT, 36 MÅNEDER, DKK, AIP

	Gazyvaro	Rituximab	Inkrementel omkostning
Lægemiddelomkostninger	638.152	225.613	412.540
Hospitalsomkostninger	46.553	37.840	8.714
Tværasektorielle omkostninger	0	0	0
Patientomkostninger	17.744	11.353	6.391
Totale omkostninger	702.450	274.806	427.644

TABEL 19: RESULTAT AF AMGROS HOVEDANALYSE FOR **P2 (FLIPI-SCORE 0-1)** VED RITUXIMAB I.V. OG S.C., GNS.OMKOSTNINGER PER PATIENT, 36 MÅNEDER, DKK, AIP

	Gazyvaro	Rituximab	Inkrementel omkostning
Lægemiddelomkostninger	621.728	222.534	399.194
Hospitalsomkostninger	45.313	37.057	8.256
Tværasektorielle omkostninger	0	0	0
Patientomkostninger	17.243	11.025	6.217
Totale omkostninger	684.284	270.617	413.667

TABEL 20: RESULTAT AF AMGROS HOVEDANALYSE FOR **P3 (FLIPI-SCORE 2)** VED RITUXIMAB I.V. OG S.C., GNS.OMKOSTNINGER PER PATIENT, 36 MÅNEDER, DKK, AIP

	Gazyvaro	Rituximab	Inkrementel omkostning
Lægemiddelomkostninger	641.614	226.463	415.150
Hospitalsomkostninger	46.812	38.019	8.793
Tværasektorielle omkostninger	0	0	0
Patientomkostninger	17.846	11.420	6.427
Totale omkostninger	706.272	275.902	430.370

TABEL 21: RESULTAT AF AMGROS HOVEDANALYSE FOR **P4 (FLIPI-SCORE 3-5)** VED RITUXIMAB I.V. OG S.C., GNS.OMKOSTNINGER PER PATIENT, 36 MÅNEDER, DKK, AIP

	Gazyvaro	Rituximab	Inkrementel omkostning
Lægemiddelomkostninger	655.308	228.552	426.756
Hospitalsomkostninger	47.854	38.639	9.215
Tværasektorielle omkostninger	0	0	0
Patientomkostninger	18.272	11.699	6.573
Totale omkostninger	721.434	278.890	442.544

I analysen hvor rituximab anvendes som infusionsbehandling i hele behandlingens længde resulterer Amgros' hovedanalyse i gennemsnitlige meromkostninger for Gazyvaro per patient i P1 på 463.491 DKK over en tidshorisont på 36 måneder. For P2 estimeres meromkostningerne til 450.201 DKK. For P3 estimeres meromkostningerne til 466.192 DKK. For P4 estimeres meromkostningerne til 477.512 DKK.

Resultatet for P1 fremgår af tabel 22.

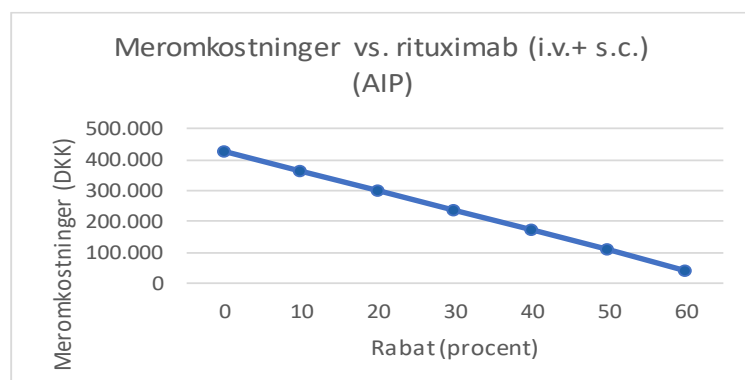
TABEL 22: RESULTAT AF AMGROS HOVEDANALYSE FOR P1 VED RITUXIMAB I.V. HELE BEHANDLINGS- LÆGGEN, GNS.OMKOSTNINGER PER PATIENT, 36 MÅNEDER, DKK, AIP

	Gazyvaro	Rituximab	Inkrementel omkostning
Lægemedielomkostninger	638.152	187.816	450.337
Hospitalsomkostninger	46.553	37.840	8.714
Tværasektorielle omkostninger	0	0	0
Patientomkostninger	17.744	13.303	4.441
Totale omkostninger	702.450	238.959	463.491

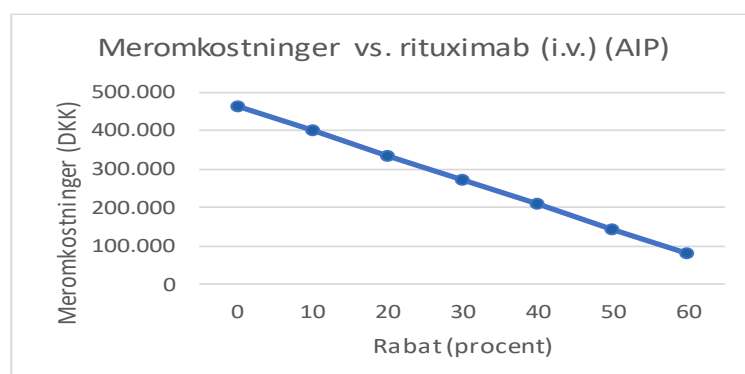
3.2.2 Meromkostninger ved forskellige rabatniveauer

For at tydeliggøre hvilken effekt prisen på Gazyvaro har på meromkostningerne har Amgros udarbejdet analysen ved forskellige prisniveauer. Analysen tager udgangspunkt i de lægemiddelomkostninger, som er afrapporteret i afsnittet om lægemiddelomkostninger og ressourceforbrug. Lægemedielomkostningerne for Gazyvaro reduceres gradvist indtil produktet leveres helt gratis af firmaet.

FIGUR 2: ÅRLIGE MEROMKOSTNINGER FOR P1 VED % PRISRABAT (AIP)



FIGUR 3: ÅRLIGE MEROMKOSTNINGER FOR P1 VED % PRISRABAT (AIP)



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

Der er ca. 200 nye tilfælde om året i Danmark. 90% af disse har fremskreden sygdom (stadie III eller IV) på diagnosetidspunktet. I analysen for budgetkonsekvenser har ansøger derfor brugt en patientpopulation på 200 nye patienter om året. Ansøger antager endvidere, at tilgangen er halvårlig. Det vil sige, at 100 patienter starter i januar, mens de resterende 100 patienter starter i juli i hvert af de 3 år. I budgetkonsekvensanalysen har ansøger derfor regnet med fuldtidspatienter, som alle følger et behandlingsforløb på 3 år.

Ansøger har antaget, at 80 % af den samlede population behandles med Gazyvaro, hvis Gazyvaro anbefales som standardbehandling, mens de resterende 20% behandles med rituximab. Derudover antager ansøger, at 0% af populationen vil blive behandlet med Gazyvaro, hvis Gazyvaro ikke anbefales som standardbehandling, mens alle (100 %) vil modtage behandling med rituximab.

Ansøger har derudover estimeret budgetkonsekvenserne for de enkelte subpopulationer inddelt efter FLIPI-score (P1, P2 og P3). Ansøger antager på baggrund af et studie fra 2004, at fordelingen af patienter i de forskellige subgrupper er 36 % med en FLIPI-score på 0-1, 37 % med en FLIPI-score på 2, og 27 % med en FLIPI-score på 3-5 (8).

Det estimerede antal patienter per år i den samlede population illustreres i tabel 23.

TABEL 23: ANSØGERS ESTIMAT AF ANTAL PATIENTER PER ÅR FOR P1

	Anbefales som standardbehandling			Anbefales IKKE som standardbehandling			
	År 1	År 2	År 3	År 1	År 2	År 3	
Gazyvaro	160	320	480	Gazyvaro	0	0	0
Rituximab	40	80	120	Rituximab	200	400	600
Total	200	400	600	Total	200	400	600

Ansøger har estimeret hele patientår hvert af de tre år med antagelse om et jævnt optag. Dette fremgår af tabel 24.

TABEL 24: ANSØGERS ESTIMAT AF HELE PATIENTÅR PER ÅR

	Anbefales som standardbehandling			Anbefales IKKE som standardbehandling			
	År 1	År 2	År 3	År 1	År 2	År 3	
Gazyvaro	120	280	440	Gazyvaro	0	0	0
Rituximab	30	70	110	Rituximab	150	350	550
Total	150	350	550	Total	150	350	550

4.1.2 Følsomhedsanalyser

Ansøger har udarbejdet følsomhedsanalyser, der illustrerer de økonomiske konsekvenser ved at ændre antagelsen om antallet af patienter per år. Ansøger har udarbejdet en analyse med hhv. et lavt antal patienter, og et højt antal patienter.

I analysen for et lavt antal patienter antager ansøger, at der starter 150 nye patienter per år, og i analysen for et højt antal patienter antager ansøger, at der starter 250 nye patienter per år.

Alle andre antagelser fra hovedanalysen fastholdes.

Amgros' vurdering af estimeret patientantal og valgte følsomhedsanalyser

Amgros vurderer, at det estimerede patientantal er rimeligt, eftersom estimatet stemmer overens med patientantallet, som angives i protokollen (10).

Amgros vurderer ligeledes, at antagelsen om at 80 % af alle nye patienter vil modtage Gazyvaro, hvis lægemidlet anbefales som standardbehandling, virker plausibel. Amgros accepterer derfor denne antagelse som grundlag for hovedanalysen.

Amgros mener dog, at der er usikkerhed forbundet med disse estimater. Amgros vurderer derfor, at det er relevant, at ansøger udarbejder følsomhedsanalyser for denne parameter.

Amgros vurderer, at ansøgers tilgang er acceptabel.

4.1.2 Ansøgers estimat af budgetkonsekvenser

Ansøger har inkluderet lægemiddelomkostninger samt hospitalsomkostninger i budgetkonsekvensanalysen. Ansøger anvender diskonterede omkostninger i budgetkonsekvensanalysen.

Lægemiddelomkostningerne er baseret på AIP.

TABEL 25: ANSØGERS ESTIMAT AF BUDGETKONSEKVENSER FOR HELE POPULATIONEN MED OG UDEN ANBEFALING (AIP), MIO. DKK

Anbefales som standardbehandling				Anbefales IKKE som standardbehandling			
	År 1	År 2	År 3		År 1	År 2	År 3
Gazyvaro	39,5	75,3	98,3	Gazyvaro	0	0	0
Rituximab	4,0	8,0	10,6	Rituximab	19,9	39,8	53,2
Total	43,4	83,3	109,0	Total	19,9	39,8	53,2

TABEL 26: ANSØGERS ESTIMAT AF TOTALE BUDGETKONSEKVENSER VED GAZYVARO SOM STANDARD-BEHANDLING (AIP), MIO. DKK

Budgetkonsekvenser			
	År 1	År 2	År 3
Anbefales	43,4	83,3	109,0
Anbefales ikke	19,9	39,8	53,2
Total	23,6	43,5	55,7

4.2 Amgros' estimater

Amgros har korrigeret følgende estimater i forhold til ansøgers analyse:

- Omkostningerne ændres således, at de ikke er diskonterede.
- AIP for billigste version af rituximab i.v. er anvendt
- Budgetkonsekvenserne ved anbefaling af Gazyvaro sammenlignet med behandling med rituximab (i.v.) er i tillæg estimeret

4.2.2 Amgros' estimat af budgetkonsekvenser

Amgros' resultater af budgetkonsekvensanalysen præsenteres herunder

TABEL 27: AMGROS ESTIMAT AF BUDGETKONSEKVENSER FOR HELE POPULATIONEN (P1) MED OG UDEN ANBEFALING SAMMENLIGNET MED RITUXIMAB I.V. + S.C. (AIP), MIO. DKK

Budgetkonsekvenser			
	År 1	År 2	År 3
Anbefales	42,7	85,4	116,5
Anbefales ikke	16,1	35,5	50,9
Total	26,6	49,9	65,6

TABEL 28: AMGROS ESTIMAT AF BUDGETKONSEKVENSER FOR HELE POPULATIONEN (P1) MED OG UDEN ANBEFALING SAMMENLIGNET MED RITUXIMAB I.V. (AIP), MIO. DKK

Budgetkonsekvenser			
	År 1	År 2	År 3
Anbefales	42,5	84,6	115,1
Anbefales ikke	15,0	31,3	43,7
Total	27,4	53,2	71,4

Sammenlignet med rituximab i.v. + s.c. estimeres budgetkonsekvenserne til at være ca. 65 millioner DKK per år i år 3.

Sammenlignet med rituximab i.v. estimeres budgetkonsekvenserne til at være ca. 71 millioner DKK per år i år 3.

Amgros har udarbejdet en følsomhedsanalyse på baggrund af ansøgers estimater for usikkerheden i patientantallet. Resultaterne præsenteres herunder.

TABEL 29: AMGROS FØLSOMHEDSANALYSER FOR BUDGETKONSEKVENSERNE, PR. ÅR, MIO DKK

Følsomhedsanalyser		Budgetkonsekvens pr. år, Mio. DKK		
		År 1	År 2	År 3
Amgros' grundscenario (Gazyvaro vs. rituximab i.v + s.c)		26,6	49,9	65,6
Nedre estimat for antal patienter	150 nye patienter per år	19,9	37,4	49,2
Øvre estimat for antal patienter	250 nye patienter per år	33,2	62,4	82,0

Følsomhedsanalyserne illustrerer, at budgetkonsekvenserne år 3 potentielt vil blive enten reduceret eller øget med ca. 16 millioner DKK i forhold til grundscenariet, hvis de alternative scenarier anvendes i analysen for Gazyvaro sammenlignet med rituximab (i.v + s.c.)

TABEL 30: AMGROS FØLSOMHEDSANALYSER FOR BUDGETKONSEKVENSERNE, PR. ÅR, MIO DKK

Følsomhedsanalyser		Budgetkonsekvens pr. år, Mio. DKK		
		År 1	År 2	År 3
Amgros' grundscenario (Gazyvaro vs. rituximab i.v.)		27,4	53,2	71,4
Nedre estimat for antal patienter	150 nye patienter per år	20,6	39,9	53,5
Øvre estimat for antal patienter	250 nye patienter per år	34,3	66,6	89,2

Følsomhedsanalyserne illustrerer, at budgetkonsekvenserne år 3 potentielt vil blive enten reduceret eller øget med ca. 18 millioner DKK i forhold til grundscenariet, hvis de alternative scenarier anvendes i analysen for Gazyvaro sammenlignet med rituximab (i.v.)

5 DISKUSSION

Behandling med Gazyvaro er forbundet med betydelige meromkostninger sammenlignet med rituximab. Meromkostningerne er næsten udelukkende drevet af lægemiddelomkostningerne for Gazyvaro. Hospitalsomkostninger, bivirkningsomkostninger, og patientomkostninger har alle meget lille betydning for resultatet.

Den anvendte model har visse begrænsninger og er generelt en forsimpning af virkeligheden. Den anvendte cykluslængde er relativt lang, og kan potentielt underestimere meromkostninger for Gazyvaro. Andelen af patienter der vil opleve genbehandling er ligeledes forbundet med stor usikkerhed og kan potentielt have betydning for størrelsen af meromkostningerne.

6 REFERENCER

1. Den landsdækkende LYFO database. Malignt Lymfom og CLL - National årsrapport 2016. København; 2016.
2. Mössner E, Brünker P, Moser S, Püntener U, Schmidt C, Herter S, et al. Increasing the efficacy of CD20 antibody therapy through the engineering of a new type II anti-CD20 antibody with enhanced direct and immune effector cell-mediated B-cell cytotoxicity. *Blood* [Internet]. 2010 Jun 3;115(22):4393–402. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20194898>
3. Marcus R, Davies A, Ando K, Klapper W, Opat S, Owen C, et al. Obinutuzumab for the First-Line Treatment of Follicular Lymphoma. *N Engl J Med* [Internet]. 2017;377(14):1331–44. Available from: <http://www.nejm.org/doi/10.1056/NEJMoa1614598>
4. Medicinrådet. Protokol for vurdering af den kliniske merværdi af obinutuzumab til 1. linje behandling af follikulært lymfom. 2017.
5. Bentzen H, Vissing K, Munksgaard L, Do T, Jensen P, Pedersen M, Pulczynski S, Knudsen H PL. Dansk Lymfomgruppe: Guidelines for diagnostik, behandling og opfølgning af follikulært lymfom. 2015.
6. Nooka AK, Nabhan C, Zhou X, Taylor MD, Byrtek M, Miller TP, et al. Examination of the follicular lymphoma international prognostic index (FLIPI) in the national lymphocare study (NLCS): A prospective US patient cohort treated predominantly in community practices. *Ann Oncol*. 2013;24(2):441–8.
7. Philippe Solal-Céligny, Pascal Roy, Philippe Colombat, Josephine White, Jim O. Armitage, Reyes Arranz-Saez, Wing Y. Au, Monica Bellei, Pauline Brice, Dolores Caballero, Bertrand Coiffier, Eulogio Conde-Garcia, Chantal Doyen, Massimo Federico, Richard I. F and EM. Follicular Lymphoma International Prognostic Index. *Blood*. 2004;104:1258-1.
8. EMA EMA. SmPC Gazyvaro.
9. EMA EMA. SmPC Mabthera.
10. KOL. Interview with key opinion leader (KOL).
11. EMA EMA. SmPC Ritemvia.
12. Rådet for Anvendelse af Dyr Sygehusmedicin. Baggrundsnotat for behandling af patienter med myelomatose. 2016.
13. Amgros. Amgros' værdisætning af enhedsomkostninger. 2017.

