
STIVARGA (REGORAFENIB)

HEPATOCELLULÆRT KARCINOM 2. LINJE

AMGROS 14. november 2017

Resumé

Baggrund

Regorafenib er et lægemiddel, som er godkendt til behandling af hepatocellulært karcinom efter tidligere behandling med sorafenib. Incidensen af hepatocellulært karcinom (HCC) er ca. 400 per år, hvoraf omkring 40 patienter behandles med sorafenib. Af disse forventes det, at 15-20 patienter behandles med regorafenib. Amgros' vurdering tager udgangspunkt i dokumentationen indsendt af Bayer.

Analyse

I analysen sammenlignes behandling med regorafenib med behandling med best supportive care (BSC).

Inkrementelle omkostninger og budgetkonsekvenser

Amgros har vurderet meromkostningerne ved brug af regorafenib. I analysen, som Amgros mener er mest sandsynlig, er meromkostningerne pr. patient for behandling med regorafenib sammenlignet med BSC på 109.012 kr. ved nuværende listepreiser på regorafenib.

Amgros antager, at budgetkonsekvenserne ved at tage regorafenib i brug til behandling hepatocellulært karcinom i 2. linje vil være ca. 1,0 mio. kr. år 1 og ca. 1,9 mio. kr. år 2 og fremadrettet.

Konklusion

Overordnet kan det konkluderes, at behandling med regorafenib er forbundet med meromkostninger sammenlignet med behandling med best supportive care.

Amgros har allerede en aftale med Orifarm om indkøb af regorafenib. Aftalepriserne betyder, at de reelle meromkostninger pr. patient og budgetkonsekvenserne er lavere, end hvis analyserne foretages ved brug af AIP.

INDHOLD

1. Baggrund	5
1.1 Problemstilling	5
1.2 Patientpopulation	5
1.3 Behandling af hepatocellulært karcinom	5
1.4 Medicinrådets kliniske spørgsmål	5
1.5 Tidshorisont	6

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

3. Vurdering af indsendt budgetkonsekvensanalyse	14
Patientpopulation	14
Markedsandel	14
Resultater	15
Sensitivitetsanalyser	15

4. Diskussion	16
----------------------	-----------

Referencer	17
-------------------	-----------

Ansøgning

Lægemiddelfirma:	Bayer
Handelsnavn:	Stivarga
Generisk navn:	Regorafenib
Indikation:	Hepatocellulært karcinom 2. linje
ATC-kode:	L01XE21

Proces

Ansøgning modtaget hos Amgros:	01-11-2017
Endelig ansøgning modtaget hos Amgros:	22-11-2017
Endelig rapport færdig:	12-12-2017
Sagsbehandlingstid fra endelig ansøgning:	21 dage
Arbejdsgruppe:	Andreas Pagh Rasmussen Asbjørn Lydert Hansen Asger Lindvig
Kliniske eksperter har ikke bidraget med afklaringer af forudsætninger i analysen, da Amgros vurderer, at estimater og antagelser er acceptable.	

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

Regorafenib er godkendt af Europakommissionen til behandling af hepatocellulært karcinom. Bayer er markedsføringsstilladelsesindehaver af regorafenib og har den 20. november 2017 indsendt en ansøgning til Medicinrådet om ibrugtagning af regorafenib til 2. linje behandling af hepatocellulært karcinom på danske sygehuse. Som et led i denne ansøgning vurderer Amgros på vegne af Medicinrådet de økonomiske analyser, Bayer 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 hepatocellulært karcinom i 2. linje i form af de gennemsnitlige omkostninger pr. patient og de samlede budgetkonsekvenser for regionerne ved ibrugtagning af regorafenib som standardbehandling. I analyserne sammenlignes behandling med regorafenib mod behandling med best supportive care (BSC).

1.2 Patientpopulation

I Danmark er der årligt 412 nye patienter med hepatocellulært karcinom, hvor af ca. 40 patienter behandles med sorafenib som 1.linje. Heraf estimerer Medicinrådets protokol at 15-20 patienter kandiderer til 2. linje behandling med regorafenib(1).

I Danmark havde 609 personer hepatocellulært karcinom i 2014, hvilket afspejler den lave overlevelse for denne patientgruppe. Etårsoverlevelsen er således 33 % for mænd og 39 % for kvinder, mens femårsoverlevelsen kun er 8 % for mænd og 10 % for kvinder(1).

1.3 Behandling af hepatocellulært karcinom

Behandling med regorafenib

Indikation

Patienter, som er kandidater til behandling med regorafenib, er patienter med avanceret hepatocellulært karcinom, som tidligere er behandlet med sorafenib.

Virkningsmekanisme

Regorafenib er en oral multikinaseinhibitor, der udøver sin effekt ved at blokere flere centrale proteinkinaser involveret i kræftudviklingen

Dosering

Regorafenib er tilgængelig som 40 mg-tabletter og gives i behandlingscykluser af 4 ugers varighed, hvor der gives 160 mg regorafenib 1 gang dagligt i de første 3 uger(2). Herefter holdes 1 uges pause, før en ny cyklus påbegyndes. Behandlingen fortsættes, indtil sygdomsprogression eller uacceptabel toksicitet.

Komparator

Der findes på nuværende tidspunkt ingen 2. linje behandling til patienter med avanceret hepatocellulært karcinom, hvorfor komparator er BSC.

1.4 Medicinrådets kliniske spørgsmål

Medicinrådet har vurderet den kliniske merværdi for følgende populationer:

- Voksne patienter med hepatocellulært karcinom, som tidligere er behandlet med sorafenib.

1.5 Tidshorisont

I Medicinrådets protokol er anført, at den samlede kliniske merværdi baseres på tidshorisont på 2,5 år, svarende til det formodede tilgængelige data for det kritiske effektmål overall survival(1).

De indsendte økonomiske analyser fra Bayer er baseret på minimum 12 måneder.

Amgros vurderer, at den anvendte tilgang er acceptabel.

2. VURDERING AF INDSENDT ØKONOMISK ANALYSE

I analysen af gennemsnitlige behandlingsomkostninger pr. patient sammenlignes behandling med regorafenib med BSC for 2. linjebehandling. Analysen vurderes i følgende afsnit.

Den anbefaling om ibrugtagning som standardbehandling, som Amgros udarbejder på vegne af Medicinrådet, beror på faktiske aftalepriser og ikke AIP.

2.1 Model, metode og forudsætninger

Modelbeskrivelse

Bayer har indsendt omkostningsanalyser, der estimerer de gennemsnitlige omkostninger for behandling med regorafenib og behandling med BSC for 2.linjebehandling.

Analysen estimerer de gennemsnitlige samlede omkostninger forbundet med behandlingerne indenfor 12 måneder, da det antages at gennemsnitspatienten ikke overlever over 12 måneder.

Grundidéen i den indsendte model består i at beregne den tid, en gennemsnitlig HCC- patient befinder sig i hhv. et stadie med aktiv behandling og et progredieret sygdomsstadie (PD). Til hvert sygdomsstadie estimeres de behandlingsrelaterede omkostninger. Den gennemsnitlige omkostning pr. patient er altså relateret til de omkostninger, der er forbundet med et givent sygdomsstadie og den tid en gennemsnitlig patient befinder sig i dette stadie.

Til at beregne den gennemsnitlige varighed en gennemsnitlig patient befinder sig i hvert stadie, anvender Bayer median behandlingsslængde og median overall survival for regorafenib fra Bruix *et al.* 2017(3), som sammenligner regorafenib mod placebo.

Bayer har valgt at beregne median tid i PD ved at fratække den mediane tid i behandling fra den mediane overlevelse. Gennemsnitlige OS data for behandling med regorafenib rapporteres ikke i Bruix *et al.* 2017(3), hvorfor Bayer har anvendt median OS som estimat for den gennemsnitlige OS. Bayer har valgt at anvende median behandlingsslængde som estimat for den gennemsnitlige behandlingsslængde på trods af, at studiet rapporterer gennemsnitlig tid i behandling.

TABEL 1: INDSENDTE ESTIMATER FOR OVERLEVELSE OG BEHANDLINGSLÆNGDE

Behandling	Behandlingslængde (måneder)	OS (måneder)	Gennemsnit eller median
Regorafenib	3,6	10,6	Median
BSC	1,9	7,8	Median

Anvendelsen af medianestimater fremfor gennemsnitestimater kan medføre en over- eller underestimering af overlevelses- og behandlingsslængdeestimater, hvilket Amgros har gjort Bayer opmærksomme på.

De gennemsnitlige omkostninger estimeres på baggrund af en række estimerede ressourceforbrug og værdisætning af dette ressourceforbrug. Analysen inkluderer omkostninger til anskaffelse af lægemidler, administrationsomkostninger, monitoreringsomkostninger, transportomkostninger, hjemmeplejeomkostninger og bivirkningsrelaterede omkostninger.

Amgros' vurdering

Amgros vurderer, at Bayers tilgang med anvendelse af medianestimater for både behandlingsslængde og overlevelse medfører usikkerheder for hvorvidt disse estimater er repræsentative for gennemsnitstimaterne. Ansøger har ikke redegjort for denne usikkerhed. Amgros vurderer ud fra Kaplan-Meier kurven i Bruix *et al.* 2017(3), at median OS kan accepteres som værende nogenlunde repræsentativ for den gennemsnitlige OS. Anvendelse af median behandlingsslængde som estimat for den gennemsnitlige behandlingsslængde introducerer

dog stor usikkerhed i analysen, særligt da studiet rapporterer den gennemsnitlige behandlingslængde, som for hhv. regorafenib og placebo er 2,3 og 1,4 måneder længere. Længere behandlingslængde kan have en stor effekt på omkostningerne, hvorfor Amgros har adresseret dette i en følsomhedsanalyse.

Amgros har gjort Bayer opmærksom på, at den oprindelige beskrivelse af antagelser på de medsendte overlevelsedata var mangelfuld. Dette blev efterfølgende tilrettet og en supplerende analyse blev sendt til Amgros.

Amgros vurderer, at tidshorisonten, der er defineret af opfølgningstiden i Bruix *et al.* 2017(3), er acceptabel.

Amgros vurderer at den overordnede modeltilgang er acceptabel.

Analyseperspektiv

Modellen anvender et begrænset samfundsperspektiv. Modellen inkluderer transportomkostninger og patienttid.

Amgros' vurdering

Det valgte perspektiv er i overensstemmelse med Medicinrådets protokol.

Amgros vurderer, at analysens perspektiv er acceptabel.

Omkostninger

Det følgende afsnit om omkostninger redegør for hvordan Bayer har inkluderet omkostninger forbundet med anskaffelse af lægemidler, administration af behandlingen, monitorering af behandlingen, transport, patienttid, hjemmepleje og bivirkninger. I gennemgangen fokuseres både på opgørelse af det anvendte ressourceforbrug og værdisætningen af dette.

Lægemidler

Da regorafenib allerede er i lægemiddeltaksten anvendes AIP-priser i den indsendte analyse.

Analysen fra Bayer baseres på behandling med regorafenib administreret 160 mg per oralt én gang dagligt over 3 uger(2). Bayer har yderligere udarbejdet en følsomhedsanalyse baseret på dosis anvendt i Bruix *et al.* 2017(3) på 144,1 mg, som følge af pausering af behandling og dosisreduktion ved toksicitet.

Bayer medregner ikke spild for regorafenib.

Amgros' vurdering

Amgros vurderer at den valgte tilgang er acceptabel.

Administration

Omkostninger i forbindelse med administration er ikke relevant, da der er tale om et per oralt lægemiddel.

Amgros' vurdering

Amgros vurderer at den valgte tilgang er acceptabel.

Øvrige omkostninger før og efter progression

Omkostninger til øvrig behandling er de omkostninger, der er specifikt forbundet med enten et progressionsfrit sygdomsstadie eller et progredieret sygdomsstadie (PD). Omkostningerne er altså ikke knyttet til behandling med enten regorafenib eller BSC, men til den gennemsnitlige tid en patient befinder sig i det givne stadie, hvilket relaterer sig til hvilken behandling patienten modtager.

Bayer har estimeret ressourceforbruget forbundet med øvrig behandling før og efter progression gennem en navngiven behandlende onkolog på Herlev hospital samt norske data for ressourceforbrug for metastatisk kolorektalkræft (mCRC), som Bayer antager har et lignende ressourceforbrug, da mCRC behandles af samme afdeling som behandler HCC. Bayer antager på basis af norske mCRC data, at 50 % af patienter indlægges med leverkræft uafhængigt af om patienterne modtager regorafenib eller BSC. Det antages at de 50 % indlægges 0,3

gang per måned, hvilket resulterer i et gennemsnit på 0,15 indlæggelse per måned uafhængigt af behandlingsregime.

På basis af samtale med behandlende onkolog har Bayer estimeret forbrug af antal ambulante besøg hos onkolog, ambulante besøg hos gastroenterolog, forbrug af CT-scanning og hvorvidt specifikke bivirkninger bliver behandlet ambulant eller stationært. Bayer har anvendt norske forbrugsestimater for hyppighed af indlæggelse og hjemmesygepleje. Bayer antager, at patienter på aktiv behandling ser den behandlende onkolog en gang per måned ved ambulant besøg, og at patienter som ikke modtager aktiv behandling (BSC) ikke besøger en onkolog. Derimod antager Bayer, at behandlende gastroenterolog møder alle HCC-patienter 0,5 gang per måned, uanset om de er på aktiv lægemiddelbehandling eller BSC ifm. behandling af underliggende leversygdom. Det forventes derfor, at patienter som behandles med regorafenib i gennemsnit har 1,5 ambulante besøg per måned ifm. konsultation, og patienter som behandles med BSC har 0,5 ambulante besøg per måned.

TABEL 2: RESSOURCEFORBRUG AF ØVRIG BEHANDLING, PR MÅNED

		Regorafenib		BSC	
		Andel af patienter	Antal besøg	Andel af patienter	Antal besøg
Hospitalsomkostninger	Indlæggelse	50,0%	0,30	50,0%	0,30
	Ambulant besøg	100,0%	1,50	100,0%	0,50
	CT scan	100,0%	0,33	0,0%	0,00
Omkostning udenfor hospital	Hjemmesygepleje	0,0%	0,00	40,0%	2,00
	Hjemmepleje	0,0%	0,00	40,0%	2,00

Værdisætningen af ressourceforbruget er sket vha. gældende DRG- og DAGS-takster samt kommunale takster for hjemmepleje (se tabel 3).

TABEL 3: VÆRDISÆTNING AF ØVRIG BEHANDLING

	Kr.	Takst	Antal besøg
Indlæggelse grundet leverkræft	30.167	DRG0719	Ondartet sygdomme i lever, galeveje og bugspytkirtel, pat. mindst 18 år. Taksten har et max på 11 indlæggelsesdage.
Ambulant besøg	1.891	BG50A + DG30L	Ambulant besøg, pat. mindst 7 år (BG50A) + Cancer (DG30L).
CT scan (abdomen)	1.076	PG14G	CT-scanning uden komplikationer
Hjemmesygepleje	522	Kommune	Amgros katalog for enhedsomkostninger (ikke ledende sygeplejerske)
Hjemmepleje	355	Kommune	Amgros katalog for enhedsomkostninger (Social- og sundhedspersonale, ikke-udd.).

Amgros' vurdering

Amgros vurderer, at estimeringen af ressourceforbruget for antal ambulante besøg hos onkolog, ambulante besøg hos gastroenterolog, forbrug af CT-scanning og ambulant eller stationær behandling af bivirkninger er forbundet med en vis usikkerhed, da ressourceestimererne er baseret på én samtale med én behandlende onkolog.

Ligeledes er estimering af ressourceforbruget for hyppighed af indlæggelse og hjemmesygepleje på basis af norske forbrugsdata for mCRC forbundet med usikkerheder grundet forskelle mellem sygdomme og sundhedsvæsen. Værdisætningen af ressourceestimerne er sket i tråd med Amgros metodevejledning.

Amgros vurderer, at estimerne virker plausible på trods af usikkerhederne ved estimerne for den valgte tilgang.

Patient- og pårørendetid og transport

Bayer har inkluderet patienttid og transportomkostninger for estimerne forbundet med administration af lægemidlerne. Bayer antager, at transport samt sygehusbesøg i gennemsnitligt tager 3 timer pr. gang. Estimatet er ikke underbygget af referencer eller kilder.

TABEL 4: PATIENT- OG PÅRØRENDETID, PR MÅNED

Ressourceforbrug samlet	Regorafenib	BSC
Transportomkostninger	1,65	0,65
Tidsforbrug til behandling og transport	4,95	1,95

Amgros' vurdering

Amgros vurderer, at estimeringen af patienttid og transport er acceptabel.

Bivirkninger

Bayer har ekstraheret bivirkningsfrekvenserne for behandling med regorafenib og placebo fra Bruix *et al.* 2017(3) (tabel 5). Bayer har ved dialog med behandlende onkolog konstateret, at bivirkningerne både behandles ambulant og stationært, undtaget palmar-plantar erythrodysesthesia som udelukkende behandles ambulant. Bayer antager, at de patienter som modtager regorafenib efter behandling med sorafenib er i god almen tilstand (PS 0-1), baseret på Bruix *et al.* 2017(3). I mangel på et evidensbaseret estimat for hvor mange der behandles ambulant og ved indlæggelse, har Bayer antaget at 90 % af bivirkningerne behandles ambulant og 10% ved indlæggelse. Tabel 6 illustrerer frekvensen af bivirkningerne som behandles ved indlæggelse og ambulant.

Bayer har behandlet usikkerheden ved estimerne i en følsomhedsanalyse.

TABEL 5: INDSENDTE BIVIRKNINGSFREKVENSER

Bivirkninger: grad 3-4	Andel af patienter som oplever bivirkninger	
	Regorafenib	BSC
Anæmi	1,6%	1,6%
Ascites	0,8%	0,5%
Forhøjet aspartataminotransferase	5,1%	5,2%
Forhøjet bilirubin	6,7%	2,1%
Fatigue	6,4%	1,6%
Hypertension	13,1%	3,1%
Palmar-plantar erythrodysesthesia	12,6%	0,5%

TABEL 6: INDSENDTE BIVIRKNINGSFREKVENSER, BEHANDLET VED INDLÆGGELSE ELLER AMBULANT

Bivirkninger: grad 3-4	Indlæggelse		Ambulant	
	Regorafenib	BSC	Regorafenib	BSC
Anæmi	0,2%	0,1%	1,4%	1,4%
Ascites	0,1%	0,1%	0,7%	0,5%
Forhøjet aspartataminotransferase	0,5%	0,5%	4,6%	4,7%
Forhøjet bilirubin	0,7%	0,2%	6,0%	1,9%
Fatigue	0,6%	0,2%	5,8%	1,4%
Hypertension	1,3%	0,3%	11,8%	2,8%
Palmar-plantar erythrodysesthesia	0,0%	0,0%	12,6%	0,5%

Værdisætningen af ressourceforbrug er sket vha. DRG- og DAGS-takster. Værdisætningen er illustreret i tabellen nedenfor.

TABEL 7: VÆRDISÆTNING AF AMBULANTE BIVIRKNINGER

Bivirkninger	Kr.	Takst	Kilde
Anæmi	672	BG50A	DAGS takst
Ascites	672	BG50A	DAGS takst Ascites UNS (DR189) er anvendt.
Forhøjet aspartataminotransferase	672	BG50A	DAGS takst
Forhøjet bilirubin	672	BG50A	DAGS takst. Forstyrrelser i bilirubinomsætningen UNS (DE807) er anvendt.
Fatigue	672	BG50A	DAGS takst Udmattelse eller utilpashed UNS (DR539) er anvendt.
Hypertension	672	BG50A	DAGS takst
Palmar-plantar erythrodysesthesia (hånd-fod-hud reaktion)	672	BG50A	DAGS takst Lokaliseret dermatitis forårsaget af indtaget lægemiddel (DL271) er anvendt.

Amgros' vurdering

Amgros vurderer, at estimeringen af bivirkningsrelaterede omkostninger er acceptabel.

2.2 Resultater

Resultat af omkostningsanalyse

Som beskrevet i overstående afsnit, mener Amgros, at analysen er forbundet med store usikkerheder ift. estimerne for behandlingens længde og OS. Amgros har derfor foretaget en sensitivitetanalyse baseret på gennemsnitlig behandlingens længde, som kan findes i afsnittet om sensitivitetanalyser. Justeringen af estimerne for behandlingens længde har betydning for analysens resultater, da behandling med regorafenib efter justeringerne bliver forbundet med højere omkostninger. Overordnet er estimering af ressourceforbrug og værdisætning af dette dog sket i tråd med Amgros' retningslinjer.

Resultatet af omkostningsanalysen viser, at de gennemsnitlige meromkostninger pr. patient i behandling med regorafenib i stedet for BSC er på 109.012 kr. ved AIP. Tabellen nedenfor giver et overblik over størrelsen på de forskellige omkostningselementer i de to behandlinger.

TABEL 8: RESULTAT AF OMKOSTNINGSANALYSEN, GNS. OMKOSTNINGER PR. PATIENT, KR.

Omkostningselement	Regorafenib	BSC	Difference
Lægemiddelomkostninger	84.458	0	84.458
Hospitalsomkostninger	70.844	49.343	21.501
Omkostning udenfor hospital	4.911	4.139	772
Omkostninger for patienten og evt. pårørende	6.799	4.518	2.282
Totale gennemsnitsomkostninger per patient	167.013	58.000	109.012

Sensitivitetanalyser

Bayer har leveret sensitivitetanalyser for andelen af patienter som indlægges ved bivirkninger og dosering af regorafenib.

Da Bayer har antaget, at 10 % af patienter, som oplever bivirkninger, indlægges (hånd-fod-hud reaktion ekskluderes, da denne altid behandles ambulantly), har Bayer udarbejdet en sensitivitetanalyse, hvor andelen af patienter som indlægges fordobles (20 %). Denne analyse øger meromkostninger per patient til 110.349.

Bruix et al 2017 studiet anvender en dosis på 144,1 mg, hvorfor Bayer har indsendt en sensitivitetanalyse med denne dosis. Denne dosering er et udtryk for håndtering af toksicitet gennem dosisreduktion og behandlingspausering. Lavere dosis resulterer i 8.393 kr. lavere lægemiddelomkostninger end hovedanalysen med 160 mg. Samlet bliver meromkostningerne per patient 100.619 kr.

TABEL 9: SENSITIVITETSANALYSE, DOSIS 144,1 MG, GNS. OMKOSTNINGER PR. PATIENT, KR.

Omkostningselement	Regorafenib	BSC	Difference
Lægemiddelomkostninger	76.065	0	76.065
Hospitalsomkostninger	70.844	49.343	21.501
Omkostning udenfor hospital	4.911	4.139	772
Omkostninger for patienten og evt. pårørende	6.799	4.518	2.282
Totale gennemsnitsomkostninger per patient	158.619	58.000	100.619

Som tidligere nævnt anvender Bayer median behandlingslængde som et estimat for den gennemsnitlige behandlingslængde. Denne tilgang kan underestimere den reelle behandlingslængde, hvorfor Amgros har udarbejdet en sensitivitetsanalyse, som anvender den gennemsnitlige behandlingslængde publiceret i Bruix *et al.* 2017.

TABEL 10: SENSITIVITETSANALYSE, GENNEMSNITSLIG BEHANDLINGSLÆNGDE

	Regorafenib		BSC	
	Behandlingslængde	OS	Behandlingslængde	OS
Grundanalyse	3,6	10,6	1,9	7,8
Gns. Behandlingslængde	5,9	10,6	3,3	7,8

Anvendes den gennemsnitlige behandlingslængde i stedet for den mediane behandlingslængde øges behandlingsomkostningerne. Særligt lægemiddelomkostningerne øges og den øgede behandlingslængde resulterer i en stigning i meromkostninger per patient med ca. 54.000 kr. Stigningen betyder at den samlede gennemsnitlige behandlingsomkostning per patient er således på 165.905 kr.

TABEL 11: SENSITIVITETSANALYSE FOR GNS. BEHANDLINGSLÆNGDE, GNS. OMKOSTNINGER PR. PATIENT, KR.

Omkostningselement	Regorafenib	BSC	Difference
Lægemiddelomkostninger	138.417	0	138.417
Hospitalsomkostninger	76.970	52.488	24.482
Omkostning udenfor hospital	3.298	3.157	140
Omkostninger for patienten og evt. pårørende	8.290	5.425	2.865
Totale gennemsnitsomkostninger per patient	226.974	61.070	165.905

3. VURDERING AF INDSENDT BUDGETKONSEKVENSANALYSE

Budgetkonsekvenserne er baseret på antagelsen om, at lægemidlet vil blive anbefalet som standardbehandling. Analysen tager derfor udgangspunkt i to scenarier:

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

Budgetkonsekvenserne er differencen mellem budgetkonsekvenserne i de to scenarier.

Patientpopulation

Den indsendte analyse af budgetkonsekvenserne ved ibrugtagning af regorafenib som standardbehandling bygger på antagelsen fra Medicinrådets protokol om, at 15-20 patienter om året potentielt kan modtage behandling med regorafenib. Bayer har på denne baggrund valgt at antage, at 18 af patienterne kan behandles med regorafenib. Bayer har indsendt sensitivitetsanalyser for antallet af patienter med hhv. 15 og 20 patienter.

Amgros' vurdering af estimeret patientpopulation

Bayer har taget udgangspunkt i populationsstørrelsen defineret i Medicinrådets protokol, hvilket er i tråd med Amgros' retningslinjer.

Markedsandel

Bayer antager et gradvist markedsoptag over 4 år ved anbefaling som standardbehandling, svarende til 3, 6, 9 og 18 patienter for hhv. år 1, 2, 3 og 4. Bayer har ikke begrundet deres valg af markedsandel.

TABEL 12: MARKEDSANDEL I INDSENDT ANALYSE, ANTAL PATIENTER

	Anbefales som standardbehandling				Anbefales <u>ikke</u> som standardbehandling			
	År 1	År 2	År 3	År n	År 1	År 2	År 3	År n
Regorafenib	3	6	9	18	0	0	0	0
Placebo	15	12	9	0	18	18	18	18
Total	18	18	18	18	18	18	18	18

Amgros' vurdering af estimeret markedsandel

Amgros vurderer, at et gradvist markedsoptag af regorafenib efter en anbefaling som standardbehandling er sandsynligt. Bayer har valgt en tidshorisont på 4 år på trods af, at Medicinrådets protokol definerer tidshorisonten til 2,5 år. Amgros har derfor justeret budgetkonsekvensanalysen til et gradvist optag over 2 år, denne analyse vil blive anvendt i resten af rapporten.

TABEL 13: MARKEDSANDEL I JUSTERET ANALYSE, ANTAL PATIENTER

	Anbefales som standardbehandling		Anbefales <u>ikke</u> som standardbehandling	
	År 1	År 2	År 1	År 2
Regorafenib	9	18	0	0

BSC	9	0	18	18
Total	18	18	18	18

Resultater

Budgetkonsekvenserne estimeres på baggrund af de estimerede meromkostninger, den definerede patientpopulation (9 patienter behandlet med regorafenib og 9 behandlet med BSC det første år, samt 18 patienter behandlet med regorafenib og 0 behandles med BSC år 2), og 100 % markedsoptag efter andet år, til at være på ca. 1,0 mio. kr. år 1 og ca. 1,9 mio. kr. efter 2 år og fremadrettet.

TABEL 14: BUDGETKONSEKVENSANALYSE BASE CASE, KR.

	År 1	År 2
Anbefales som standardbehandling	2.025.113	3.006.225
Anbefales <u>ikke</u> som standardbehandling	1.044.002	1.044.002
Total	981.112	1.962.223

Sensitivitetsanalyser

Bayer har indsendt sensitivitetsanalyser for hhv. 15 og 20 patienter. Resultatet af analysen kan ses i tabel 15. Resultatet påvirkes en anelse af antallet af patienter, der behandles med regorafenib.

TABEL 15: SENSITIVITETSANALYSE, ANTAL PATIENTER, KR.

	År 1	År 2
15 patienter	872.099	1.635.185
Base case (18 ptt)	981.111	1.962.223
20 patienter	1.090.123	2.180.247

Hvis behandlingens længde med regorafenib ændres til den gennemsnitlige behandlingens længde i Bruix *et al.* 2017(3), har dette naturligt en betydning for budgetkonsekvenserne. I et sådant scenarie vil budgetkonsekvenserne forøges fra ca. 1,0 mio. kr. til ca. 1,5 mio. kr. år 1 og fra ca. 1,9 mio. kr. til ca. 3,0 mio. kr. år 2 ift. base case scenariet. Resultaterne af denne analyse er illustreret i tabellen nedenfor.

TABEL 16: SENSITIVITETSANALYSE GENNEMSNITLIG BEHANDLINGSLÆNGDE, KR.

	År 1	År 2
Anbefales som standardbehandling	2.592.3978	4.085.539
Anbefales <u>ikke</u> som standardbehandling	1.099.256	1.099.256
Total	1.493.141	2.986.282

4. DISKUSSION

Bayers ansøgning vedrører en indikationsudvidelse på et lægemiddel, hvor Amgros og parallelimportøren Orifarm allerede har indgået en aftale, som giver Amgros rabat på lægemidlet ift. AIP. Foretages analyserne i denne afrapportering med aftalepriser i stedet for AIP, vil resultatet være en mindre reduktion af meromkostninger pr. patient ved behandling med regorafenib. De reducerede meromkostninger betyder derfor også reducerede budgetkonsekvenser.

Selvom de indsendte analyser er af tilfredsstillende karakter, er der visse usikkerheder forbundet med de fundne resultater. De faktorer, der har størst påvirkning på resultaterne, er, udover prisen på lægemidlerne, behandlingstiden. I analyserne anvendes de medianestimer for behandlingstiden, der er anvendt i studierne. I dansk klinisk praksis vil der næppe være tale om ligeså veldefinerede mål, som der er i de kliniske studier, for hvornår en behandling afsluttes. Dette kan reelt betyde, at patienter i praksis potentielt vil modtage behandling i længere tid end den periode, der ligger til grund for beregningen af den gennemsnitlige behandlingsperiode for regorafenib. Anvendelsen af medianestimer kan være misvisende for behandlingstiden for den gennemsnitlige patient. Dette kan have betydelige konsekvenser for både meromkostninger og budgetkonsekvenser.

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

Overordnet set vurderer Amgros, at Bayer har indsendt en analyse, der gør det muligt at vurdere de gennemsnitlige meromkostninger pr. patient i behandling med regorafenib sammenlignet med BSC. Analysen afdækker ligeledes de estimerede budgetkonsekvenser ved ibrugtagning af regorafenib som standardbehandling på en acceptabel måde.

REFERENCER

1. Medicinrådet. Protokol for regorafenib [Internet]. 2017 [cited 2017 Dec 6]. Available from: http://medicinraadet.dk/media/5675/protokol-for-regorafenib_02102017.pdf
2. European Medicines Agency. EPAR Stivarga regorafenib [Internet]. Vol. 44. 2017 [cited 2017 Dec 12]. p. 5–7. Available from: http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/002573/WC500149164.pdf
3. Bruix J, Qin S, Merle P, Granito A, Huang YH, Bodoky G, et al. Regorafenib for patients with hepatocellular carcinoma who progressed on sorafenib treatment (RESORCE): a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial. *Lancet*. 2017;389(10064):56–66.

