
LENVATINIB (LENVIMA)

HEPATOCELLULÆRT KARCINOM

OPSUMMERING

Baggrund

Lenvatinib (Lenvima) er en multi-receptortyrosinkinase inhibitor indiceret til behandling af patienter med hepatocellulært karcinom (HCC) i fremskreden stadie, eller patienter med inoperabel HCC, som ikke tidligere er behandlet systemisk. Omkring 400 patienter diagnosticeres årligt, ca. 40 patienter behandles på nuværende tidspunkt med 1. linje systemisk behandling med multi-kinaseinhibitor. Amgros' vurdering tager udgangspunkt i dokumentationen indsendt af Eisai.

Analyse

I analysen estimeres de inkrementelle omkostninger per patient og de samlede budgetkonsekvenser for regionerne forbundet med behandling med lenvatinib (Lenvima) sammenlignet med behandling med sorafenib (Nexavar) til patienter med ubehandlet, avanceret, inoperabel HCC i voksne med fremskreden stadie (BCLC stadie C) med leverfunktion svarende til Child-Pugh A eller B.

Inkrementelle omkostninger og budgetkonsekvenser

Amgros har vurderet de gennemsnitlige meromkostninger per patient ved brug af lenvatinib (Lenvima) sammenlignet med komparator. De inkrementelle omkostninger er angivet i SAIP.

I det scenarie Amgros vurderer er mest sandsynligt er de gennemsnitlige inkrementelle omkostninger per patient ved brug af lenvatinib (Lenvima) sammenlignet med sorafenib (Nexavar) ca. [REDACTED] DKK. Hvis analysen udføres med AIP bliver de inkrementelle omkostninger ca. 153.000 DKK.

Amgros vurderer at budgetkonsekvenserne for regionerne per år ved anbefaling lenvatinib (Lenvima) som standardbehandling vil være på ca. [REDACTED] DKK per år. Hvis analysen udføres med AIP, er budgetkonsekvenserne ca. 2,4 mio. DKK per år.

Konklusion

Amgros kan konkludere, at behandling med lenvatinib (Lenvima) er forbundet med meromkostninger sammenlignet med komparator. Meromkostningerne er i denne analyse udelukkende drevet af lægemiddelomkostninger for lenvatinib (Lenvima) og sorafenib (Nexavar).

Liste over forkortelser

AIP	Apotekernes indkøbspris
DKK	Danske kroner
DRG	Diagnose Relaterede Grupper
HCC	Hepatocellulært karcinom
SPC	Summary of Product Characteristics

INDHOLD

Opsummering	2
Liste over forkortelser	3

1 Baggrund	6
1.1 Problemstilling	6
1.2 Patientpopulation	6
1.3 Behandling med lenvatinib (Lenvima)	6
1.3.1 Komparator	7
1.4 Medicinrådets kliniske spørgsmål	7

2 Vurdering af indsendt økonomisk analyse	8
2.1 Model, metode og forudsætninger	8
2.1.1 Modelbeskrivelse	8
2.1.2 Analyseperspektiv	8
2.1.3 Omkostninger	8
2.2 Følsomhedsanalyser	13

3 Resultater	14
3.1 Ansøgers hovedanalyse	14
3.1.1 Antagelser i ansøgers hovedanalyse	14
3.1.2 Resultat af ansøgers hovedanalyse	14
3.2 Ansøgers følsomhedsanalyser	14
3.3 Amgros' hovedanalyse	15
3.3.1 Antagelser i Amgros hovedanalyse	15
3.3.2 Resultat af Amgros hovedanalyse	15
3.4 Amgros' følsomhedsanalyse	16
3.4.1. Resultat af Amgros' følsomhedsanalyse	16

4 Budgetkonsekvenser	17
4.1 Resultater af budgetkonsekvensanalysen	17
4.2 Scenarieanalyse	17

5 Diskussion	19
---------------------	-----------

6 referencer	20
---------------------	-----------

LOG

Ansøgning	
Lægemiddelfirma:	Eisai
Handelsnavn:	Lenvima
Generisk navn:	Lenvatinib
Indikation:	Behandling til hepatocellulært karcinom
ATC-kode:	L01XE29

Proces	
Ansøgning modtaget hos Amgros:	14-11-2018
Endelig rapport færdig:	27-03-2019
Sagsbehandlingstid fra endelig ansøgning:	133 dage
Arbejdsgruppe:	Louise Greve Dal Line Brøns Jensen Lianna Christensen Mark Friborg Pernille Winther Johansen

Priser
Denne rapport bygger på analyser udført på baggrund sygehusapotekernes indkøbspriser (SAIP). Enkelte steder er analysens resultat yderligere angivet på baggrund af listepriser (AIP).

1 BAGGRUND

Lenvatinib (Lenvima) er en multi-receptortyrosinkinase inhibitor indiceret til behandling af patienter med hepatocellulært karcinom (HCC) i fremskreden stadie, eller patienter med inoperabel HCC, som ikke tidligere er behandlet systemisk. Eisai (herefter omtalt som ansøger) er markedsføringstilladelsesindehaver af lenvatinib (Lenvima) og har den 14.11.2018 indsendt en ansøgning til Medicinrådet om anbefaling af lenvatinib (Lenvima) som standardbehandling på danske sygehuse af den nævnte indikation. 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 hepatocellulært karcinom (HCC) i fremskreden stadie, eller patienter med inoperabel HCC, som ikke tidligere er behandlet systemisk, i form af de gennemsnitlige inkrementelle omkostninger per patient og de samlede budgetkonsekvenser for regionerne ved anbefaling af lenvatinib (Lenvima) som standardbehandling på danske sygehuse af den nævnte indikation. I analyserne sammenlignes behandling med lenvatinib (Lenvima) med behandling med sorafenib (Nexavar) der er defineret i Medicinrådets protokol som nuværende standardbehandling.

1.2 Patientpopulation

HCC er en mindre hyppigt forekommende kræftform i Danmark. Incidensen er for perioden 2011-2015 429 nye tilfælde per år(1). I Danmark havde 652 patienter HCC i 2015, hvilket afspejler en lav overlevelse for denne patientgruppe. Etårsoverlevelsen er 37% for mænd og 40% for kvinder, mens femårsoverlevelsen kun er 9% for mænd og 11% for kvinder(1).

Udvikling af HCC forekommer oftest i patienter der har levercirrose. Leverfunktionen hos patienter med lever sygdomme opdeles efter hvor god leverfunktionen er, og benævnes i kategorierne Child-Pugh A, B og C, fra bedst til værst leverfunktion(1).

1.3 Behandling med lenvatinib (Lenvima)

HCC udgør et sygdomskontinuum, hvor Barcelona Clinic Liver Cancer (BCLC) stadiesystemet ofte bruges til stadietildeling og ligeledes beslutte, hvilken behandling patienten har gavn af. Stadierne går fra A til C. I det fremskredne stadie (BCLC C) har patienter stadig leverfunktion svarende til Child-Pugh A eller B men kandiderer ikke længere til lokal behandling, og vurderes med henblik på 1. linje systemisk behandling(1).

Indikation

Lenvatinib (Lenvima) er indiceret til behandling af voksne patienter med HCC i fremskredent stadie og voksne patienter med inoperabel HCC, som ikke tidligere er behandlet systemisk. Patienterne har performance status 0-1 og bevaret leverfunktion svarende til Child-Pugh A og B(1).

Lenvatinib (Lenvima) er i forvejen indiceret som monoterapi til behandling af voksne patienter med differentieret thyreoideakarcinom refraktært over for radioaktivt jod og i kombination med everolimus til behandling af voksne patienter med fremskredet nyrecellekarcinom efter én forudgående behandling rettet mod vaskulær endothelvækstfaktor(1).

Virkningsmekanisme

Lenvatinib (Lenvima) er en multi-receptortyrosinkinase inhibitor, der hæmmer vækstfaktorreceptorer VEGF receptor 1-3, FGF receptor 1-4 og PDGF receptor α samt proto-onkogenerne RET og KIT(1).

Dosering

Lenvatinib (Lenvima) administreres peroralt som tabletter:

- 8 mg ved kropsvægt <60 kg
- 12 mg ved kropsvægt ≥60 kg

1.3.1 Komparator

Medicinrådet har defineret komparator som:

- 400 mg sorafenib (Nexavar) to gange dagligt så længe klinisk fordel observeres eller indtil der opstår uacceptable bivirkninger. Sorafenib (Nexavar) administreres peroralt som tabletter af 200 mg (2 tabletter 2 gange dagligt)

Tabel 1: Definerede population og komparator

Population	Komparator
Voksne patienter med HCC i fremskredent stadie og voksne patienter med inoperabel HCC, som ikke tidligere er behandlet systemisk. Patienterne har performance status 0-1 og bevaret leverfunktion svarende til Child-Pugh A og B	Sorafenib (Nexavar)

1.4 Medicinrådets kliniske spørgsmål

Medicinrådet har vurderet den kliniske merværdi af behandling med lenvatinib (Lenvima) sammenlignet med sorafenib (Nexavar) ud fra følgende kliniske spørgsmål.

- Hvad er den kliniske merværdi af lenvatinib (Lenvima) til voksne patienter med fremskredent eller inoperabelt hepatocellulært karcinom, som er kandidater til systemisk behandling, sammenlignet med sorafenib (Nexavar)?

2 VURDERING AF INDSENDT ØKONOMISK ANALYSE

I analysen af gennemsnitlige behandlingsomkostninger per patient sammenlignes behandling med lenvatinib (Lenvima) med behandling med sorafenib (Nexavar) til voksne patienter med HCC i fremskredent stadie og voksne patienter med inoperabel HCC, som ikke tidligere er behandlet systemisk.

Amgros havde flere indvendinger mod den initiale model, som ansøger indsendte. Det er kun den seneste indsendte model, som præsenteres herunder.

2.1 Model, metode og forudsætninger

2.1.1 Modelbeskrivelse

Ansøger har indsendt en partitioned survival model for behandling af patienter i den nævnte population. Modellen estimerer andelen af patienter i hvert stadie baseret på parametriske funktioner. Stadierne består af Progressionsfri overlevelse (PFS), Progression af sygdom (PD) og Overlevelse (OS). Til hvert sygdomsstadie er beregnet den tid patienten befinder sig i stadiet og de behandlingsrelaterede omkostninger. De gennemsnitlige omkostninger per patient relaterer sig derfor til et givent sygdomsstadie og den tid patienten befinder sig i dette.

Ansøger har ekstrapoleret ud fra data givet fra studiet *kudo et al (2018)(2)*. Ansøger har valgt distribution log-normal for både de ekstrapolerede OS og ekstrapolerede PFS data, der viste bedste fit. Ansøger har ligeledes argumenteret for den kliniske plausibilitet.

Lenvatinib (Lenvima) er forbundet med senere progression sammenlignet med sorafenib (Nexavar), men ens overlevelse. Der kan være usikkerheder forbundet med dette som kan skyldes ubalance mellem baseline karakteristika i behandlingsarmene.

Analysen estimerer de gennemsnitlige samlede omkostninger forbundet med behandlingerne med en tidshorisont på 25 år og inkluderer omkostninger for lægemidler, monitorering og bivirkninger.

Amgros' vurdering

Amgros accepterer ansøgers valg af distributioner, da der er valgt de distributioner med bedste fit.

Amgros vurderer, at den overordnede modeltilgang er acceptabel.

2.1.2 Analyseperspektiv

Analysen anvender et begrænset samfundsperspektiv. Tidshorisonten i analysen er 25 år. Omkostningerne er diskonteret med en faktor på 4%.

Amgros' vurdering

Analysens perspektiv og diskonteringsraten er i tråd med Amgros' retningslinjer, Jf. Amgros Metodevejledning om, hvad der må inkluderes i en økonomisk analyse.

Amgros vurderer, at tidshorisonten er tilstrækkelig lang til at opfange betydelige relevante forskelle mellem de sammenlignede interventioner i analysen, eftersom få patienter er i live efter 25 år.

Amgros godtager analysens perspektiv og tidshorisonten.

2.1.3 Omkostninger

Indsendt dokumentation

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

Lægemiddelomkostninger

Alle anvendte lægemiddelpriser er på SAIP-niveau.

Tabel 2 illustrerer de lægemiddelpriser, som anvendes i analysen.

Tabel 2: Anvendte lægemiddelpriser, SAIP (marts 2019)

Lægemiddel	Styrke	Pakningsstørrelse	Pris pr pakning (DKK)	Kilde
Lenvatinib (Lenvima)	4 mg 10 mg	30 stk. (blister)	████████	Amgros
Sorafenib	200 mg	112 stk. (blister)	████████	Amgros

Ansøger har i deres analyse anvendt estimerer baseret på medianer, for dosis per dag per patient for henholdsvis lenvatinib (Lenvima) og sorafenib (Nexavar).

Ansøger har i den indsendte model gjort det muligt at til- og fravælge spild ifm. behandling med lenvatinib (Lenvima). Antallet af dage med spild under behandling er valgt til 7 dage. Ansøgers argumentation for kun at inkludere 7 dages spild beror på, at det har begrænsede betydning for omkostningerne. Den begrænsede betydning er bekræftet af kliniske eksperter i NICE evalueringen af lenvatinib (Lenvima). De 7 dage med spild er vurderet til at være klinisk plausibel og er valideret af en kliniker. Ansøger har i deres hovedanalyse valgt at ekskludere spild.

Øvrige omkostninger før og efter progression

Omkostninger til øvrig behandling er de omkostninger, der er specifik forbundet med enten et progressionsfrit sygdomsstadie (PFS-stadie) eller sygdomsstadie (PD-stadie). Omkostningerne er dermed ikke knyttet til enten behandling med lenvatinib (Lenvima) eller sorafenib (Nexavar), men til den gennemsnitlige tid en patient befinder sig i det givne stadie, hvilket relaterer sig til hvilken behandling patienten modtager.

Ansøger har estimeret ressourceforbruget med behandling i PFS og PD gennem spørgeskemaer indsamlet om ressourceforbruget for sorafenib (Nexavar). Ansøger har efterfølgende fået valideret estimererne af en dansk kliniker.

Ansøger har estimeret forbrug af antal ambulatorisk besøg hos onkolog, AFP test, leverfunktionstest, INR, komplet blodcelletal, biokemiske test, endoskopi, CT scanning, MRI scanning, hospitalisering, sygeplejerske og hjemmehjælp. Værdisætningen af ressourceforbruget er sket ud fra danske laboratoriemedicinske vejledninger, DRG- og DAGS-takster 2018 og Amgros' katalog for enhedsomkostninger.

Ansøger antager at INR tages for 50% af patienterne der befinder sig i PFS-stadiet, og at 0% får taget INR i PD-stadiet. Ansøger antager også at patienter i PFS-stadiet får lavet komplet blodcelletal og lavet endoskopi 25% oftere end patienter i PD-stadiet.

Ansøger antager at 46% af patienterne indlægges 0,16 gang per måned i PFS-stadiet og at 48% af patienterne indlægges 0,4 gang per måned i PD-stadiet. Derudover antager ansøger at frekvensen for hjemmehjælp og sygeplejerskehjælp er 0,5 i PFS-stadiet og 1 i PD-stadiet for alle patienter.

Tabel 3 illustrerer ressourceforbrug, andel patienter der oplever ressourceforbruget og frekvensen per måned for henholdsvis PFS-stadiet og det PD-stadie.

Tabel 3: ressourceforbrug og andel patienter der oplever ressourceforbruget

	PFS-stadie		PD-stadie	
	% af patienter	Frekvens pr. måned	% af patienter	Frekvens pr. måned
Ambulatorisk besøg	100%	1	100%	1
AFP	100%	0,5	100%	0,5
Leverfunktion	100%	1	100%	1
INR	50%	0,67	0%	0
Komplet blodcelletal	75%	1	50%	1
Biokemi	50%	1	25%	1
Endoskopi	25%	0,33	0%	0
CT scanning	100%	0,5	100%	0,5
MRI af abdomen	28%	0,1	28%	0,1
Indlæggelse	46%	0,16	48%	0,4
Sygeplejerske	100%	0,5	100%	1
Hjemmepleje	100%	0,5	100%	1

Tabel 4 illustrerer værdisætningen af ressourceforbruget fra tabel 3.

Tabel 4: Værdisætningen af ressourceforbruget

	Kr.	Reference
Ambulatorisk besøg	2.269,20	Ambulant DAGS takster: BG50A+DG30L (Sundhedsdatastyrelsen, 2017)
AFP	30,00	Region Sjælland Laboratoriemedicinske vejledninger: Klinisk Biokemi; AFP (Region Sjælland, 2018)
Leverfunktion	40,00	Region Sjælland Laboratoriemedicinske vejledninger: Klinisk Biokemi; Albumin; ALAT+ASAT+Bilirubiner;P+Protein (Region Sjælland, 2018)
INR	30,00	Region Sjælland Laboratoriemedicinske vejledninger: Klinisk Biokemi; Koagulationsfaktor II+VII+X (Region Sjælland, 2018)
Komplet blodcelletal	40,00	Region Sjælland Laboratoriemedicinske vejledninger: Klinisk Biokemi; DIFF; maskinel+Hæmoglobin;B+Trombocytter;B (Region Sjælland, 2018)
Biokemi	80,00	Region Sjælland Laboratoriemedicinske vejledninger: Klinisk Biokemi; Gamma-Glutamyltransferase;P+eatinkinase MB;P (Region Sjælland, 2018)
Endoskopi	4.275,00	DRG-takster 2018: PG05F (Sundhedsdatastyrelsen, 2018b)
CT scanning	1.785,00	DRG-takster 2018: PG14G (Sundhedsdatastyrelsen, 2018b)
MRI af abdomen	2.288,00	DRG-takster 2018: PG14C (Sundhedsdatastyrelsen, 2018b)
Indlæggelse	34.663,00	DRG-takster 2018: 0719 (Sundhedsdatastyrelsen, 2018b)
Sygeplejerske	523,00	Amgroskatalog: Nurse (AMGROS, 2018)
Hjemmepleje	355,00	Amgroskatalog: Social and healthcare staff, untrained (AMGROS, 2018)

Tabel 5 illustrerer samlede omkostninger for ressourceforbruget stadierne PFS og PD.

Tabel 5: Samlede omkostninger for ressourceforbruget PFS og PD

	Progressionsfri-stadie (PFS)	Progredierede-stadie (PD)
Hospitalsomkostninger	5.762,53 kr.	9.176,40 kr.
Kommunale omkostninger	403,81 kr.	807,62 kr.
Total	6.166,35 kr.	9.984,02 kr.

Omkostninger til bivirkninger

Ansøger har inkluderet bivirkningsomkostninger for begge lægemidler. Bivirkningsomkostninger er beregnet ud fra en engangsomkostning for henholdsvis lenvatinib (Lenvima) og sorafenib (Nexavar) i pre-progressions-stadiet, når patienten skifter til PD-stadie. Frekvensen af bivirkninger er taget fra studiet *kudo et al. (2018)*, og inkluderer grad 3 og 4 bivirkninger hvor $\geq 5\%$ af patienterne oplever dem i hver behandlingsarm.(2) Bivirkninger af grad 3 og 4 der sker i $\leq 5\%$ af patienterne, blev inkluderet hvis dette vurderes klinisk relevant. Bivirkninger af grad 3 og 4 der er sket i $\leq 5\%$ af patienterne, og som blev vurderet klinisk relevant er diarré, asteni og træthed. Ansøger antager at alle bivirkninger behandles ambulant og værdisættes ud fra DAGS-taksten 2017, Ambulant besøg, Pat. Mindst 7 år, på 672 kr. Tabel 6 illustrerer bivirkningerne og frekvensen af bivirkninger for henholdsvis lenvatinib (Lenvima) og sorafenib (Nexavar).

Tabel 6: % af patienter og antal event per patient for henholdsvis lenvatinib og sorafenib (Nexavar), 3-4 grad bivirkninger

Grad 3- og 4 bivirkninger	% af patienterne		Antal event pr. patient ≥ 1 event	
	Lenvatinib	Sorafenib	Lenvatinib	Sorafenib
Forhøjet aspartataminotransferase	5,04	8,00	1,04	1,11
Asteni	2,94	2,32	1,07	1,00
Forhøjet Bilirubin	6,51	4,84	1,10	1,04
Diarré	4,20	4,21	1,20	1,20
Træthed	3,78	3,58	1,00	1,00
Forhøjet gamma-glutamyltransferase	5,46	4,00	1,04	1,05
Hypertension	23,32	14,32	1,12	1,09
Palmar-plantar erythrodysesthesia	2,94	11,37	1,07	1,17
MRI af abdomen	5,46	3,37	1,12	1,00
Indlæggelse	5,67	1,68	1,04	1,00
Sygeplejerske	7,56	2,95	1,03	1,00

Patientomkostninger

Patientomkostninger er ikke inkluderet i modellen. Ansøger antager, at der ingen forskel er i patientomkostninger.

Amgros' vurdering

Ansøgers estimer af dosis per dag per patient adskiller sig fra protokollen, hvor Medicinrådet vurderer at størstedelen af patienter vejer over 60 kg, og dermed skal have 12 mg/dag. Amgros mener at ansøgers valg af median estimer for dosis per patient for henholdsvis lenvatinib (Lenvima) og sorafenib (Nexavar) underestimerer de reelle omkostninger. De valgte dosis for lægemidlerne afspejler at størstedelen af patienterne vejer under 60 kg. Amgros udarbejder sin egen hovedanalyse hvor de gennemsnitlige estimer af dosis per patient per dag anvendes. Dette vurderer Amgros er mere plausibelt i henhold til klinisk praksis.

Amgros vurderer, ligeledes at omkostninger for spild har begrænset betydning for analysen. Amgros inkluderer dog spild i deres egen hovedanalyse, da 7 dages spild virker plausibelt.

Amgros vurderer, at estimeringen af monitoreringsomkostningerne skal forbeholdes med en vis usikkerhed, da ressourceestimerne kun er valideret af én dansk onkolog.

Amgros vurderer, at estimeringen af bivirkningsrelaterede omkostninger er acceptabel.

Amgros accepterer at ansøger ikke har inkluderet patientomkostninger, da lægemidlerne gives oralt.

Amgros har valgt gennemsnitsestimater som værdi for dosis per patient per dag, som er højere end ansøgers estimerede værdi. Amgros udarbejder en ny hovedanalyse på baggrund af dette.

Amgros inkluderer spild af 7 dage i hovedanalysen.

2.2 Følsomhedsanalyser

Ansøger har udarbejdet følsomhedsanalyser og præsenteret det i et tornadodiagram. Der er ændret på en parameter af gangen. Ud fra følsomhedsanalyserne ses at ændring af den inkrementelle omkostning per patient med behandling med lenvatinib (Lenvima) sammenlignet med behandling med sorafenib (Nexavar), er mest følsom overfor lægemiddelprisen.

Ansøger har yderligere udarbejdet tre scenarieanalyser:

1. 2. linjebehandling inkluderes
2. Spild inkluderes
3. Kaplan-Meier data er anvendt uden at blive ekstrapoleret

Amgros' vurdering

Amgros mener at de indsendte følsomhedsanalyser, belyser usikkerheden af resultatet. Amgros mener at en følsomhedsanalyse med ændring af dosis per patient per dag er en vigtig usikkerhed at belyse, og udarbejder en følsomhedsanalyse hvor dosis per patient per dag varierer $\pm 20\%$.

Amgros vurderer, at scenarie analysen med 2. linjebehandling ikke er relevant, da der inkluderes behandling som ikke anvendes i Danmark. Denne analyse kan derfor ikke anvendes til at være plausibel i dansk klinisk praksis.

Amgros mener at scenariet med spild bør være inkluderet i hovedanalysen.

Amgros mener ikke at scenarieanalysen med data, der kun baserer sig fra Kaplan-Meier estimer er relevant, da denne analyse belyser en tidshorizont der ikke inkluderer alle inkrementelle omkostninger af klinisk relevans.

Amgros har udarbejdet sin egen analyse hvor spild er inkluderet i hovedanalysen

Amgros udarbejder en følsomhedsanalyse der belyser usikkerheden af dosis per patient per dag.

3 RESULTATER

3.1 Ansøgers hovedanalyse

3.1.1 Antagelser i ansøgers hovedanalyse

- Tidshorizonten er 25 år i analysen for lenvatinib (Lenvima) og sorafenib (Nexavar)
- Det antages at estimater for dosis per patient per dag er baseret på medianer.
- Der inkluderes ikke spild

3.1.2 Resultat af ansøgers hovedanalyse

Ansøgers resultater er præsenteret i tabel 7.

Tabel 7: Resultat af ansøgers hovedanalyse for lenvatinib (Lenvima) sammenlignet med sorafenib (Nexavar), DKK, SAIP

Omkostningselement	Lenvatinib (Lenvima)	Sorafenib (Nexavar)	Inkrementelle omkostninger (DKK)
Lægemiddelomkostninger	██████ DKK	██████ DKK	██████ DKK
Hospitalsomkostninger	168.828 DKK	166.636 DKK	2.192 DKK
Omkostninger udenfor hospital	13.589 DKK	13.831 DKK	- 243 DKK
Totale gennemsnitsomkostninger per patient	██████ DKK	██████ DKK	██████ DKK

3.2 Ansøgers følsomhedsanalyser

Figur 1 illustrerer ansøgers følsomhedsanalyser i et tornadodiagram. Diagrammet viser vertikalt kategoriseret, de parametre, hvor ændring har størst betydning for resultatet.

[Grafik slettet]

Tabel 8 illustrerer ansøgers scenarieanalyser hvor inkludering af 2. linje behandling og spild er belyst og et scenarie hvor kun Kaplan-Meier data er benyttet.

Tabel 8: Resultat af ansøgers scenarieanalyse, DKK, SAIP

Scenarie	Lenvatinib (Lenvima)	Sorafenib (Nexavar)	Inkrementelle omkostninger (DKK)
2. linjebehandling inkluderet	██████ DKK	██████ DKK	██████ DKK
Spild inkluderet	██████ DKK	██████ DKK	██████ DKK
Kaplan-Meier data brugt	██████ DKK	██████ DKK	██████ DKK

3.3 Amgros' hovedanalyse

3.3.1 Antagelser i Amgros hovedanalyse

Amgros anvender ansøgers hovedanalyse, men med følgende justeringer:

- Amgros anvender gennemsnitsværdier for estimerne af dosis per patient per dag for henholdsvis lenvatinib (Lenvima) og sorafenib (Nexavar)
- Amgros inkluderer spild

3.3.2 Resultat af Amgros hovedanalyse

Som beskrevet i afsnit 2.1.3, mener Amgros, at analysen er forbundet med estimer for dosisdispensering per patient, der ikke virker plausibelt set i henhold til dansk klinisk praksis.

Justeringen af estimerne for dosisdispensering per dag har betydning for analysens resultater, da behandling med lenvatinib (Lenvima) efter justeringerne bliver forbundet med højere meromkostninger.

Tabel 9: Resultat af Amgros hovedanalyse for lenvatinib (Lenvima) sammenlignet med sorafenib, DKK, SAIP

Omkostningselement	Lenvatinib (Lenvima)	Sorafenib (Nexavar)	Inkrementelle omkostninger (DKK)
Lægemiddelomkostninger	██████ DKK	██████ DKK	██████ DKK
Hospitalsomkostninger	172.070 DKK	169.826 DKK	2.244 DKK
Omkostninger udenfor hospital	13.854 DKK	14.100 DKK	247 DKK
Totale gennemsnitsomkostninger per patient	██████ DKK	██████ DKK	██████ DKK

De inkrementelle omkostninger for lenvatinib (Lenvima) sammenlignet med sorafenib (Nexavar) er ca. ██████ DKK. Laves analysen med AIP bliver de inkrementelle omkostninger ca. 153.000 DKK.

3.4 Amgros' følsomhedsanalyse

3.4.1. Resultat af Amgros' følsomhedsanalyse

Som tidligere nævnt anvender ansøger median dosisdispensering som et estimat for den gennemsnitlige patient. Denne tilgang kan underestimere den reelle dosis, der ikke er i tråd med medicinrådets vurdering af en gennemsnitlig patient i Danmark. Da der er stor usikkerhed ved fordelingen af hvilken vægt patienterne har (over eller under 60 kg) udarbejder Amgros en følsomhedsanalyse der justerer mg/dag for en patient ≤ 60 kg og ≥ 60 kg.

Tablet 10: Resultat af Amgros følsomhedsanalyse med dosis fordelt på en patient ≤ 60 kg og ≥ 60 kg per dag, DKK, SAIP

Analyse	Lenvatinib (Lenvima)	Sorafenib	Inkrementelle omkostninger (DKK)
Amgros' hovedanalyse (basecase)	██████ DKK	██████ DKK	██████ DKK
≤ 60 kg	██████ DKK	██████ DKK	██████ DKK
≥ 60 kg	██████ DKK	██████ DKK	██████ DKK

Ud fra Amgros' følsomhedsanalyse ses at de inkrementelle meromkostninger per patient, har stor betydning for om patienten er ≤ 60 kg og ≥ 60 kg.

4 BUDGETKONSEKVENSER

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. Lægemidler bliver ikke anbefalet som standardbehandling

Budgetkonsekvenser er differencen mellem budgetkonsekvenserne i de to scenarier.

Patientpopulation

Ansøger har estimeret at såfremt lenvatinib (Lenvima) anbefales, vil 15 patienter blive behandlet med lenvatinib (Lenvima). Dette baseres på incidensen af HCC på 429 patienter årligt i Danmark og at ca. 40 patienter behandles med nuværende 1. linjebehandling af HCC(1,3). Ansøger antager, at hvis lenvatinib (Lenvima) ikke anbefales vil 0 patienter blive behandlet med lenvatinib (Lenvima).

Ansøger har indsendt budgetkonsekvenser for 1 år, da ansøger antager ens markedsoptag per år. Budgetkonsekvenserne er estimeret til at være det samme alle år.

Ansøger har yderligere lavet en scenarieanalyse af budgetkonsekvenserne, hvor et optag på 10-20 patienter per år estimeres.

Amgros' vurdering af estimeret patientpopulation

Ansøger har argumenteret for populationsstørrelsen ud fra incidensen og nuværende antal patienter behandlet med sorafenib (Nexavar), som er defineret i Medicinrådets protokol. Amgros mener at optaget af patienter virker plausibelt og accepterer ligeledes ansøgers scenarieanalyse af budgetkonsekvenserne.

4.1 Resultater af budgetkonsekvensanalysen

Resultatet af budgetkonsekvenserne justeret ud fra resultatet af Amgros' hovedanalyse.

Tabel 11: Resultat af budgetkonsekvensanalyse, DKK, SAIP

	Anbefales som standardbehandling	Anbefales <u>ikke</u> som standardbehandling
Lenvatinib (Lenvima)	██████████ DKK	0 DKK

Anbefales lenvatinib (Lenvima) vil det resultere i budgetkonsekvenser på ca. ██████████ DKK per år. Hvis analysen udføres med AIP, er budgetkonsekvenserne ca. 2,4 mio. DKK per år.

4.2 Scenarieanalyse

I nedenstående tabel præsenteres scenarieanalysen af henholdsvis lavt og højt patientantal hvis lenvatinib (Lenvima) anbefales.

Tabel 12 illustrerer resultatet af scenarieanalysen for budgetkonsekvenserne.

Tabel 12: Resultat af scenarie budgetkonsekvensanalyse, DKK, SAIP

	Anbefales som standardbehandling	Anbefales <u>ikke</u> som standardbehandling
Lavt patientantal (8 patienter)	██████ DKK	0 DKK
Højt patientantal (20 patienter)	██████ DKK	0 DKK

Antages det at kun 8 patienter vil blive behandlet med lenvatinib (Lenvima) hvis lægemidlet anbefales, ses budgetkonsekvenser på ██████ DKK per år.

Antages det at 20 patienter vil modtage behandling med lenvatinib (Lenvima) hvis det anbefales, ses budgetkonsekvenser på ██████ DKK per år.

5 DISKUSSION

Behandling med lenvatinib (Lenvima) er forbundet med betydelige meromkostninger sammenlignet med behandling med sorafenib (Nexavar). Analysens resultater påvirkes i høj grad af prisen på lenvatinib (Lenvima). Hospitalsomkostninger og tværsektorielle omkostninger har lille betydning for resultatet.

Amgros vurderer, at estimeringen af behandlingsomkostningerne er meget følsom overfor dosisjustering, som er afhængig af vægten, og derfor er forbundet med en vis usikkerhed. Der er forbundet stor usikkerhed med det estimerede antal patienter der vil blive behandlet per år, hvis lenvatinib (Lenvima) anbefales, og dermed stor usikkerhed omkring budgetkonsekvenserne.

6 REFERENCER

1. Medicinrådet. Protokol for vurdering af den kliniske merværdi af lenvatinib til hepatocellulært karcinom. 2018;Document number: 26738 version 1.
2. Kudo M, Finn RS, Qin S, Han KH, Ikeda K, Piscaglia F, et al. Lenvatinib versus sorafenib in first-line treatment of patients with unresectable hepatocellular carcinoma: a randomised phase 3 non-inferiority trial. *Lancet* [Internet]. 2018;391(10126):1163–73. Available from: [http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736\(18\)30207-1](http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736(18)30207-1)
3. NORDCAN. Kræftstatistik: Nøgletal og figurer - Danmark - Lever [Internet]. Available from: <http://www-dep.iarc.fr/NORDCAN/DK/frame.asp>

