
CEMPIPLIMAB (LIBTAYO)

LOKALT AVANCERET OG METASTATISK KUTANT
PLANOCELLULÆRT KARCINOM

OPSUMMERING

Baggrund

Cemiplimab (Libtayo) er indiceret som monoterapi til behandling af voksne patienter med lokalt avanceret kutant planocellulært karcinom (cutaneous squamous-cell carcinoma (CSCC)), som ikke er egnede til kurativ kirurgi eller kurativ strålebehandling samt patienter med metastatisk CSCC. Omkring 20-25 patienter årligt vurderes at være kandidater til den ansøgte indikation i Danmark. Amgros' vurdering tager udgangspunkt i dokumentation indsendt af Sanofi.

Analyse

I analysen estimeres de inkrementelle omkostninger forbundet med behandling med cemiplimab (Libtayo) sammenlignet med kemoterapi som monoterapi til voksne patienter med lokalt avanceret CSCC og metastatisk CSCC.

Inkrementelle omkostninger og budgetkonsekvenser

Amgros har vurderet de gennemsnitlige meromkostninger per patient ved brug af cemiplimab (Libtayo) sammenlignet med kemoterapi. De inkrementelle omkostninger er angivet i SAIP.

I scenariet Amgros mener er mest sandsynligt, er de gennemsnitlige meromkostninger for cemiplimab (Libtayo) ca. [REDACTED] DKK sammenlignet med kemoterapi. Hvis analysen udføres med AIP bliver de inkrementelle omkostninger til sammenligning 964.000 DKK per patient.

Amgros vurderer, at budgetkonsekvenserne for regionerne i år 5 ved anbefaling af cemiplimab (Libtayo) som standardbehandling vil være ca. [REDACTED] DKK. Hvis analysen udføres med AIP, er budgetkonsekvenser ca. 22 mio. DKK i år 5.

Konklusion

Behandling med cemiplimab (Libtayo) er forbundet med meget høje meromkostninger sammenlignet med behandling med kemoterapi. De inkrementelle omkostninger er næsten udelukkende drevet af lægemiddelomkostningerne for cemiplimab (Libtayo).

Liste over forkortelser

aCSCC	Avanceret cutaneous squamous-cell carcinoma
AIP	Apotekernes indkøbspris
CSCC	Cutaneous squamous-cell carcinoma
EGFR	Epidermal growth factor receptor
DKK	Danske kroner
DRG	Diagnose Relaterede Grupper
laCSCC	Lokalt avanceret kutant planocellulært karcinom
mCSCC	metastatisk cutaneous squamous-cell carcinoma
SAIP	Sygehusapotekernes indkøbspriser
SPC	Produkt resumé
PFS	Progression-free survival
OS	Overall survival

INDHOLD

Opsummering	2
Liste over forkortelser	3

1 Baggrund	6
1.1 Problemstilling	6
1.2 Patientpopulation	6
1.3 Nuværende behandling	6
1.4 Behandling med cemiplimab (Libtayo)	7
1.4.1 Komparator	7
1.5 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	10
2.1.3 Omkostninger	10
2.2 Følsomhedsanalyser	14

3 Resultater	15
3.1 Ansøgers hovedanalyse	15
3.2 Amgros' hovedanalyse	15

4 Budgetkonsekvenser	17
4.1 Ansøgers estimater	17
4.1.1 Patientpopulation og markedsandel	17
4.1.2 Estimat af budgetkonsekvenser	18
4.2 Amgros' estimater af budgetkonsekvenser	19
4.2.1 Amgros' følsomhedsanalyse af budgetkonsekvenserne	Fejl! Bogmærke er ikke defineret.

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

6 Referencer	21
---------------------	-----------

LOG

Ansøgning	
Lægemiddelfirma:	Sanofi
Handelsnavn:	Libtayo
Generisk navn:	Cemiplimab
Indikation:	Monoterapi til behandling af voksne patienter med lokalt avanceret kutant planocellulært karcinom (cutaneous squamous-cell carcinoma (CSCC)), som ikke er egnede til kurativ kirurgi eller kurativ strålebehandling samt patienter med metastatisk CSCC
ATC-kode:	L01XC33

Proces	
Ansøgning modtaget hos Amgros:	02-09-2019
Endelig rapport færdig:	20-12-2019
Sagsbehandlingstid fra endelig ansøgning:	109 dage
Arbejdsgruppe:	Pernille Winther Johansen Mark Friborg Camilla Nybo Holmberg

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

1 BAGGRUND

Cemiplimab (Libtayo) er indiceret som monoterapi til behandling af voksne patienter med lokal avanceret CSCC, som ikke er egnede til kurativ kirurgi eller kurativ strålebehandling samt patienter med metastatisk CSCC. Sanofi (herefter omtalt som ansøger) er markedsføringstilladelsesindehaver af cemiplimab (Libtayo) og har den 02.09.2019 indsendt en ansøgning til Medicinrådet om anbefaling af cemiplimab (Libtayo) som standardbehandling på danske hospitaler 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 gennemsnitlige inkrementelle omkostninger per patient og de samlede budgetkonsekvenser for regionerne ved anbefaling af cemiplimab (Libtayo) som standardbehandling på danske hospitaler af den nævnte indikation. I analyserne sammenlignes behandling med cemiplimab (Libtayo) med behandling med kemoterapi.

1.2 Patientpopulation

Kutane planocellulære karcinomer (CSCC) er den næst-hyppigste form for non-melanom hudkræft og udgør ca. 20 % af alle kutane kræftformer (1). CSCC er en keratinocyt-deriveret tumor, der ofte opstår fra præmaligne forstadier som aktinisk keratose eller Bowens sygdom og viser sig som regel som en knude eller et sår, der ikke vil hele. Risikofaktorerne er langvarig udsættelse for sollys, lys hud, behandling med immunsupprimerende medicin (herunder organtransplanterede patienter), kroniske inflammatoriske sår eller fremskreden alder (1).

I 2017 var incidensen af non-melanom hudkræft i Danmark 2.907, svarende til ca. 1.860 nye tilfælde af CSCC pr. år (2,3). Fagudvalget vedrørende modermærkekræft og non-melanom hudkræft vurderer, at ca. 30-35 patienter diagnosticeres med aCSCC pr. år, heraf vil cirka 20-25 patienter være kandidater til immunterapi eller kemoterapi. Heraf ca. 50 % med henholdsvis lokalt avanceret kutant planocellulært karcinom (laCSCC) og mCSCC. Medianalderen er i et tysk-østrigsk registerstudie opgjort til 78 år (4).

1.3 Nuværende behandling

Patienter med aCSCC vurderes i dag med henblik på systemisk antineoplastisk medicinsk behandling. Ifølge den europæiske konsensusbaserede behandlingsvejledning kan enkeltstof eller kombinationskemoterapi anvendes, men der findes indtil nu ingen godkendt eller etableret systemisk standardbehandling til aCSCC på europæisk niveau (1).

Cytotoksisk kemoterapi:

De regimer, der har vist bedst effekt, er enten platin- eller taxanbaseret kombinationskemoterapi. Enkeltstofbehandling kan komme i betragtning i udvalgte tilfælde, hvor mindre toksicitet ønskes med en fortsat bevaret, men mere begrænset, palliativ effekt.

Targeteret behandling:

Behandling rettet mod overekspression af EGFR (epidermal growth factor receptor) med en EGFR-hæmmer er vurderet i to single-arm fase II-studier med henholdsvis cetuximab og gefitinib. Cetuximab havde en responsrate på 22 %, en median PFS på 4,1 måned og en median OS på 8,1 måned (5). Gefitinib havde en responsrate på 16 % og median PFS på 3,8 måned (6).

Medicinsk antineoplastisk behandling anvendes ikke rutinemæssigt i Danmark i dag på baggrund af ovenstående data. I udvalgte tilfælde, hvor der skønnes at være behov for medicinsk antineoplastisk behandling, tilbydes patienterne kemoterapi, hyppigst platin- eller taxanbaseret kombinationsbehandling. På baggrund af en høj toksicitet, der er fundet med ovenstående medicinske behandlingstilbud, kombineret med

patienternes høje alder vil kun en udvalgt undergruppe af patienter med aCSCC få tilbudt behandling med systemisk medicinsk antineoplastisk behandling. Det er fagudvalgets vurdering, at der i Danmark aktuelt er 8-10 patienter pr. år, der får tilbudt systemisk medicinsk antineoplastisk behandling i form af taxan- eller platinbaseret kombinationsbehandling.

1.4 Behandling med cemiplimab (Libtayo)

Indikation

Cemiplimab (Libtayo) er indiceret som monoterapi til behandling af voksne patienter med lokalt avanceret kutant planocellulært karcinom CSCC, som ikke er egnede til kurativ kirurgi eller kurativ strålebehandling samt patienter med metastatisk CSCC.

Virkningsmekanisme

Cemiplimab er det aktive stof i Libtayo og er et humant immunglobulin G4 (IgG4) monoklonalt antistof, der binder til programmeret celledød-1 (PD-1)-receptoren og dermed blokerer interaktionen med antistoffets to ligander PD-L1 og PD-L2. Herved forstærkes T-celleresponset, herunder anti-tumoresponset.

Dosering

Cemiplimab (Libtayo) findes som koncentrat til infusionsvæske i hætteglas i en dosis af cemiplimab på 50 mg/ml. Den anbefalede dosis er 350 mg givet som intravenøs infusion over 30 minutter hver 3. uge. Behandlingen kan fortsætte indtil sygdomsprogression eller uacceptabel toksicitet. Dosisreduktion anbefales ikke, men baseret på sikkerhed og tolerance kan det være nødvendigt at udsætte behandlingen eller seponering.

1.4.1 Komparator

Medicinerådet har defineret kemoterapi (platin- eller taxanbaseret kombinationsbehandling), se tabel 1.

Tabel 1: Defineret population og komparator.

Population	Komparator
Voksne patienter med metastatisk CSCC eller lokalt avanceret CSCC som ikke er egnede til kurativ kirurgi eller kurativ strålebehandling	Kemoterapi

1.5 Medicinerådets kliniske spørgsmål

Medicinerådet har vurderet den kliniske merværdi af cemiplimab (Libtayo) som monoterapi. Følgende kliniske spørgsmål er defineret i Medicinerådets protokol:

- Hvilken klinisk merværdi tilbyder behandling med cemiplimab (Libtayo) til voksne patienter med aCSCC sammenlignet med kemoterapi?

2 VURDERING AF INDSENDT ØKONOMISK ANALYSE

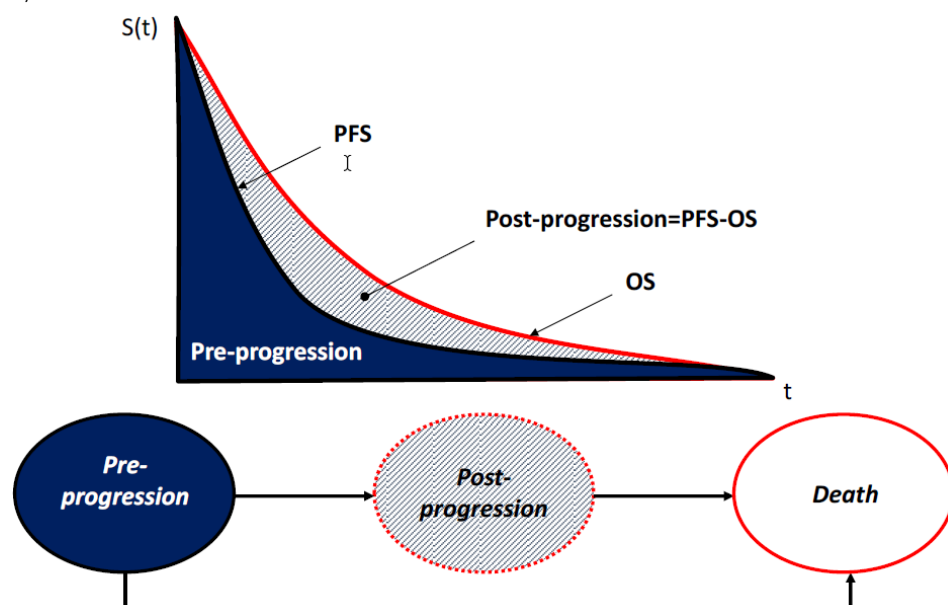
I analysen af inkrementelle omkostninger per patient sammenlignes behandling med cemiplimab (Libtayo) med kemoterapi. Analysen inkluderer omkostninger til lægemidler, monitorering, administration, rutinemæssig pleje, patienttid, transport og behandlingsrelaterede bivirkninger.

2.1 Model, metode og forudsætninger

2.1.1 Modelbeskrivelse

Ansøger har indsendt en model med en cykluslængde på 30,4 dage til at estimere de inkrementelle omkostninger per patient for cemiplimab (Libtayo) og kemoterapi. Modellen er baseret på partitioned survival modelstruktur og modelstrukturen er illustreret i Figur 1.

Modellen består af tre helbredsstadier, som patienterne kan opholde sig i; præ-progression, post-progression og død.



Figur 1: Modelstruktur i indsendte partitioned survival model.

Patienter starter i stadiet præ-progression. Her modtager patienterne enten behandling med cemiplimab (Libtayo) eller komparator. Over tid vil patienterne bevæge sig videre til et af de andre to helbredsstadier; post-progression eller død.

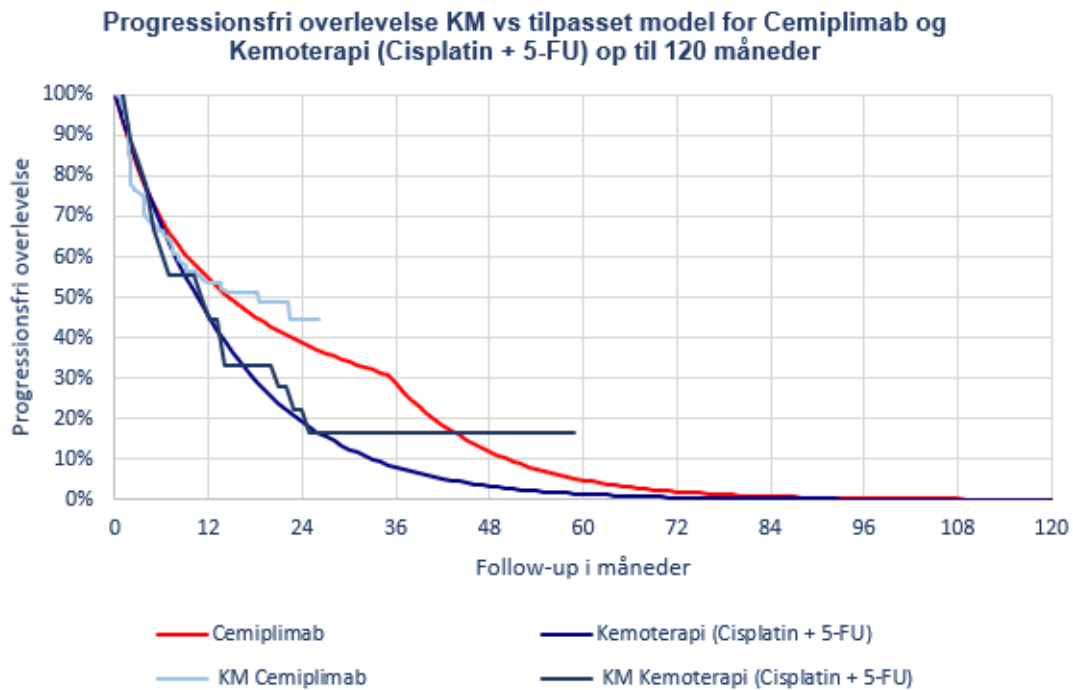
Patienter der opholder sig i stadiet post-progression kan kun bevæge sig til stadiet død. Andelen af patienter i post-progression stadiet er tilsvarende forskellen mellem antallet af patienter, der er i live, og antallet af patienter i præ-progressionsstadiet.

Omkostninger estimeres i modellen for hver behandlingsarm ved, at andelen af patienter i stadierne, præ- og post-progression multipliceres med det tilsvarende ressourceforbrug i stadierne.

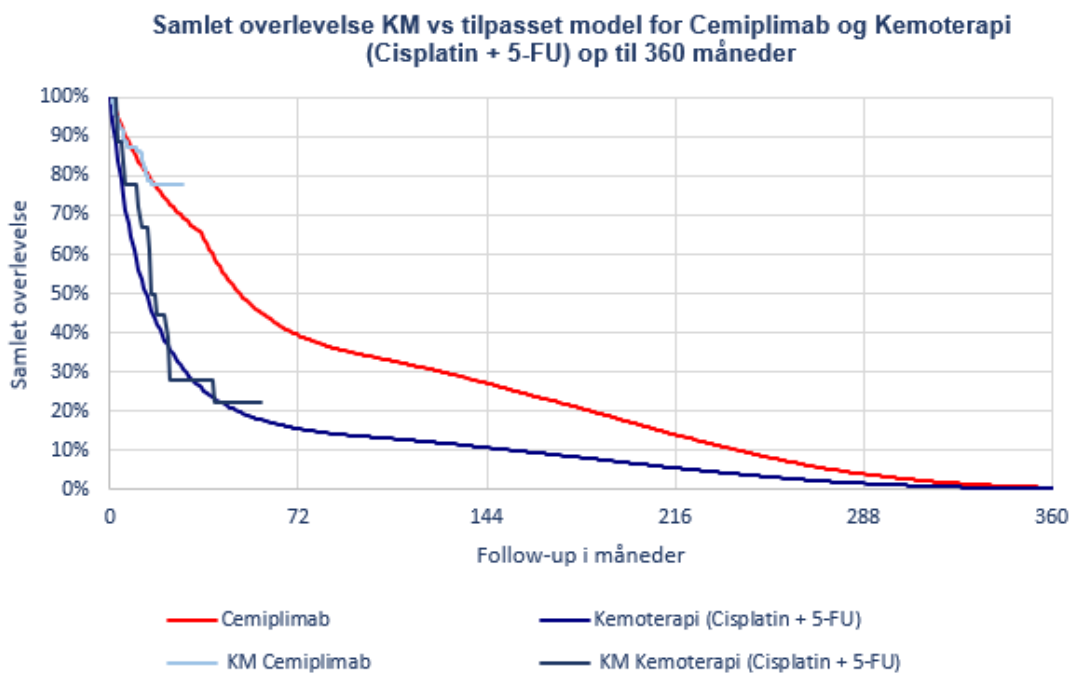
Ansøger har estimeret langtidseffekten ved at tilpasse parametriske funktioner til behandlingsarmene separat. Ved tilpasning af funktioner til Kaplan-Meyer kurven for cemiplimab (Libtayo) vælges Lognormal som bedste funktion til både PFS og OS, mens hhv. Weibull og Gompertz vælges som bedste funktioner for kemoterapi.

Ansøger vælger i sin analyse at antage, at cemiplimab (Libtayo) behandlingen maksimalt kan fortsætte i 22 måneder, uanset patientens respons på behandlingen. I kombination med denne antagelse argumenteres det, at efter behandlingsophør, så må effekten af lægemidlet samtidig aftage og blive lignende for patienter der er behandlet

med kemoterapi. Derfor vælger ansøger at antage, at hazard trenden for cemiplimab (Libtayo) er ens med kemoterapi efter 36 uger, hvor studiedata ophører. I Figur 3 er ansøgers estimerede PFS og OS vist.



Figur 2: Ansøgers estimat af PFS for patienter behandlet med cemiplimab (Libtayo) eller kemoterapi i indsendte analyse.



Figur 3: Ansøgers estimat af OS for patienter behandlet med cemiplimab (Libtayo) eller kemoterapi i indsendte analyse.

Amgros' vurdering

Amgros har været i kontakt med kliniske eksperter for at få valideret de antagelser, ansøger har gjort i modellen. Ved behandling med cemiplimab (Libtayo) mener eksperterne, at behandlingen vil forløbe i maksimalt 24 måneder.

Eksperterne har været meget uenige i ansøgers antagelse om at hazard trenden for cemiplimab (Libtayo) ikke vil fortsætte, da immunterapier inducerer en ændring, der er blivende, også når behandlingen ophører.

Amgros vælger på baggrund af udsagn fra kliniske eksperter at ændre den maksimale behandlingstid med cemiplimab (Libtayo) til 24 måneder i Amgros' egen hovedanalyse. Derudover ændres hazard trenden for cemiplimab (Libtayo) til at fortsætte forløbet efter 36 uger.

2.1.2 Analyseperspektiv

Ansøger har indsendt en omkostningsanalyse med et begrænset samfundsperspektiv og en livslang tidshorisont på 30 år. Omkostninger, der ligger efter det første år, er diskonteret med en rate på 4 %.

Amgros' vurdering

Analysens begrænsede samfundsperspektiv og diskonteringsrate er i tråd med Amgros' retningslinjer og accepteres.

2.1.3 Omkostninger

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

Lægemiddelomkostninger

Ansøger har inkluderet omkostninger til lægemidler. Anvendte doser baseret på de inkluderede kliniske forsøg, produktresumé (SPC) og kliniske guidelines, se tabel 2.

Ansøger anvender en fast dosis på 350 mg hver 3. uge jævnfør SPC'et.

Ansøger har kun inkluderet lægemiddelpild i analysen for komparatorerne, da det argumenteres at cemiplimab (Libtayo) anvendes som fast dosis og derfor ikke udsættes for lægemiddelpild.

Ansøger estimerer en behandlingstid på 14,11 måneder for cemiplimab (Libtayo) baseret på tid på behandlingen frem for PFS. For kemoterapi er behandlingstiden estimeret til 3,67 måneder. Begge behandlinger har et behandlingsstop, cemiplimab (Libtayo) har et behandlingsstop på 24 måneder og kemoterapi har et behandlingsstop på 4,18 måneder.

Tabel 2: Anvendte lægemiddelpriser, SAIP (december 2019)

Lægemiddel	Styrke	Pakningsstørrelse	Pris [DKK]
Cemiplimab (Libtayo)	350 mg	1 stk.	██████████
Cisplatin	1 mg/ml	100 ml	██████
5-FU	50 mg/ml	100 ml	██████
Cetuximab	5 mg/ml	20 mg	██████
Pembrolizumab	25 mg/ml	4 ml	██████████

Amgros' vurdering

Amgros har udskiftet lægemiddelpriserne i ansøgers analyse med SAIP.

Amgros har været i kontakt med kliniske eksperter for at få valideret de kliniske antagelser i ansøgers analyse. Disse eksperter mener at der vil være lægemiddelpild, da cemiplimab (Libtayo) ikke er godkendt til samme indikationer som det er tilfældet for PD-1-hæmmere der anvendes i Danmark.

Amgros udarbejder egen hovedanalyse, hvor lægemiddelspild er inkluderet.

Hospitalsomkostninger

Administrationsomkostninger

Ansøger har estimeret omkostningerne til administration af lægemidlerne inkluderet i analysen, ved at estimere det forventede tidsforbrug for hospitalspersonalet og dertilhørende enhedsomkostninger. Det estimerede tidsforbrug er vist i Tabel 3.

Tabel 3: Estimeret tidsforbrug ved administration af lægemidler i ansøgers analyse.

Intervention	Tidsforbrug per administration [timer]	Kilde
Cemiplimab (Libtayo)	0,5	Libtayo SPC
Cisplatin	8,0	Pro.medicin.dk
5-FU	96,0	Koordineringsrådet for ibrugtagning af sygehusmedicin

Ansøger benytter DRG/DAGS-takster fra 2017 til at estimere enhedsomkostningerne. Taksterne er blevet konverteret fra 2017-værdier til 2019-værdier. De anvendte DRG/DAGS-takster er præsenteret i Tabel 4.

Tabel 4: DRG/DAGS-takster anvendt til estimering af lægemiddeladministrationsomkostninger.

Ressource	Enhedsomkostning [DKK]	Kilde
Ambulant – første time infusion	1.925,04	DRG 2017 – DG30L + BG50A
Ambulant – efterfølgende timer af infusion	684,10	DRG 2017 – BG50A
Indlæggelse (infusion over 96 timer)	21.305,72	DRG 2017 – DRG 0921

Monitoreringsomkostninger

Monitoreringsomkostninger forbundet med lægemiddelbehandling estimeres af ansøger gennem forventet antal besøg på ambulatorieret per måned relateret til monitorering samt enhedsomkostninger for de test, der forventes at blive udført i denne forbindelse, se Tabel 5 og

Tabel 6. Det forventede antal besøg på ambulatoriet er estimeret ud fra administrationshyppigheden, lægemidlernes SPC'er samt indlægssedler.dk. Enhedsomkostningerne for de særskilte test er baseret på Rigshospitalets metodeliste.

Monitoreringsomkostningerne tilskrives kun i den periode, patienten er i aktiv lægemiddelbehandling.

Tabel 5: Enhedsomkostninger til estimering af monitoreringsomkostninger.

Ressource	Enhedsomkostning [DKK]	Kilde
Nyrefunktion	23	Kreatin – Rigshospitalets metodeliste 2019
Leverfunktion	69	ASAT, ALAT, BILI – Rigshospitalets metodeliste 2019
Leukocytter	15	DIFFMAS – Rigshospitalets metodeliste 2019
Thyroideafunktion	390	SOMARIN, SOMATCLO – Rigshospitalets metodeliste 2019

Tabel 6: Estimeret frekvens af monitoreringer per cyklus for behandlingsalternativerne.

	Nyrefunktion	Leverfunktion	Leukocytter	Thyroideafunktion
Cemiplimab	1,45	1,45	1,45	1,45
Libtayo				
Cisplatin + 5-FU	1,45	1,45	1,45	0
Cisplatin + cetuximab	4,35	4,35	4,35	0

Omkostninger til rutinemæssig pleje

Omkostninger forbundet med rutinemæssig pleje estimeres af ansøger gennem DRG/DAGS-takster. Der estimeres en gennemsnitlig omkostning per stadie i modellen.

Patienter i præ-progressionsstadiet antages af ansøger at besøge en onkolog/plastikkirurg hver 3. måned for monitorering af sygdommens udvikling samt generelle helbredsstadie. Når patienten progredierer til post-progressionsstadiet, antages frekvensen af disse besøg at stige til et besøg om måneden. Disse rutinemæssige besøg takseres med DAGS-taksten; Ambulant besøg med journaloptagelse, se Tabel 7.

Tabel 7: Takster anvendt til estimering af omkostninger til rutinemæssig pleje.

Ressource	Enhedsomkostninger [DKK]	Kilde
Besøg hos onkolog/plastikkirurg	1.385,50	DAGS, BG50C: Ambulant besøg, med journaloptagelse

Omkostninger til terminalpleje

Der antages at være en omkostning til terminalpleje for alle patienter i modellen. Denne omkostning estimerer ansøger på baggrund af et engelsk studie, hvor omkostningen til terminalpleje er vurderet at være ca. 67.000 DKK, se Tabel 8. Ansøger beskriver at estimatet er usikkert, da det baserer sig på patienter i England, og det er en gennemsnitlig omkostning for terminalpleje til fire forskellige kræfttyper, som ikke inkluderer aCSCC. Det argumenteres dog, at det vil være mindre retvisende ikke at have omkostningen til terminalpleje med, da der er en reel omkostning til det.

Tabel 8: Omkostning til terminalpleje estimeret af ansøger.

Ressource	Enhedsomkostning [DKK]	Kilde
Terminalpleje i hjem, på hospital og på hospice	66.735	Cost of social care, cost of health care, and cost of charity care, Round et al (2015)

Amgros' vurdering

Amgros har været i kontakt med kliniske eksperter for at få valideret analysens antagelser. De kliniske eksperter mener ikke at patienter, der modtager kemoterapi til den pågældende indikation, vil være indlagt i 96 timer. De mener i stedet at kemobehandlingen vil bestå af en times infusion samt en halv times vurdering af patientens tilstand.

Ansøger har anvendt en omkostning fra et engelsk studie til at estimere omkostninger forbundet med terminalpleje. Amgros finder at der er stor usikkerhed forbundet med denne omkostning, da den baserer sig på et anden

land. Derudover har de patienter, der er inkluderet i analysen, en relativ høj alder, derved vil der være patienter i analysen der ikke dør af kræft, men af andre årsager. Derved vil der være andre omkostninger forbundet med disse patienter, end for det terminale sygdomsforløb, der antages af ansøger. Amgros accepterer ansøgers estimat af terminale omkostninger, grundet den meget begrænsede indflydelse det har på analysens resultat.

Amgros ændre i egen hovedanalyse tidsforbruget ved kemoterapi fra 96 timers indlæggelse til 1,5 timers ambulat besøg med infusion.

Omkostninger til bivirkninger

Bivirkninger af grad 3 og 4 er inkluderet i ansøgers analyse. På baggrund af dette antager ansøger at størstedelen af bivirkningerne vil medføre indlæggelse. De estimerede omkostninger baserer sig på DRG 2017-takster, der er multipliceret med hændelsesrater forbundet med de forskellige behandlingsalternativer inkluderet i analysen. De valgte DRG-takster er vist i Tabel 9.

Omkostningerne til bivirkninger falder i modellens første cyklus, da det argumenteres at bivirkninger oftest vil forekomme tidligt i behandlingen.

Tabel 9: Enhedsomkostninger til estimering af bivirkningsrelaterede omkostninger.

Bivirkning	Enhedsomkostning [DKK]	Kilde
Træthed	9.786	DRG,2304: DR539A "udmattelse"
Infektion	33.128	DRG, 1813: "Andre infektioner eller parasitære sygdomme"
Infusionsrelateret reaktion	684	DAGS, BG50A: DT809 "Komplikation efter infusion, transfusion eller injektion UNS"
Hypokaliæmi	11.154	Gennemsnit af DAGS, DG30G og DRG 1016: DE876 "Hypokaliæmi"
Stomatitis eller oral mucositis	2.336	DRG, 0336: DK121B "Stomatitis UNS"
Neutropeni	22.186	Gennemsnit af DAGS, BG50A og DRG 1608: DT888N "Neutropegen feber ved cytostatisk behandling"
Anæmi	35.541	Gennemsnit af DRG 1607; DD611: "Aplastisk anæmi forårsaget af lægemiddel" og DRG 1610, DD592: "Hæmolytisk ikke-autoimmun anæmi forårsaget af lægemiddel"
Thrombocytopeni	22.186	Gennemsnit af DAGS, BG50A og DRG 1608: DT888N "Trombocytopeni UNS"
Febril neutropeni	43.688	DRG, 1608: DT888N "Neutropegen feber ved cytostatisk behandling"

Bivirkningsfrekvenserne for cemiplimab (Libtayo) stammer fra Empower fase II studiet, mens bivirkningsfrekvenserne for kemoterapi er fra Vermorken et al. Hvis et af de valgte studier ikke inkluderer en bivirkningsfrekvens, har ansøger valgt at antage at denne er lig 0. Bivirkningsfrekvenser er vist i Tabel 10.

Tabel 10: Bivirkningsfrekvenser anvendt i ansøgers analyse.

Bivirkning	Cemiplimab (Libtayo) [%]	Kemoterapi [%]
Hudinfektion	1,6	0,0
Hypercalcæmi	1,6	0,0
Træthed	2,6	0,0
Hypokaliæmi	1,0	7,1
Stomatitis eller oral mucositis	0,0	8,6
Neutropeni	0,0	32,6
Anæmi	4,2	14,5
Thrombocytopeni	0,0	7,7
Febril neutropeni	0,0	5,2

Amgros' vurdering

Ansøger angiver i indsendte tekniske rapport, at takterne anvendt til estimering af omkostninger ved bivirkninger er fremskrevet fra 2017-niveau til 2019-niveau. Dette er dog ikke tilfældet i analysen.

Amgros accepterer ansøgers tilgang, men fremskriver takterne til 2019-niveau i egen hovedanalyse.

2.2 Følsomhedsanalyser

Ansøger har udarbejdet en række følsomhedsanalyser, hvor effekten af variation i forskellige parametre undersøges. Ansøger har udført envejsfølsomhedsanalyser hvor alle punktestimater i base-case varieres med +/- 20%.

Udover envejsfølsomhedsanalyser har ansøger udført en række scenarieanalyser. Følgende scenarier er blevet undersøgt:

- Anvende alternative parametriske PFS og OS distributioner for cemiplimab (Libtayo) baseret på laveste DIC, hvor haler ikke overlapper
- Anvende subgruppedata for laCSCC populationen med parametriske distributioner valgt baseret på laveste DIC, hvor haler ikke overlapper
- Anvende subgruppedata for mCSCC populationen med parametriske distributioner valgt baseret på laveste DIC, hvor haler ikke overlapper
- Anvende alternative parametriske PFS og OS distributioner for kemoterapi (cisplatin + 5-FU) baseret på laveste DIC, PFS: Gompertz; OS: Log-normal
- Ændre behandlingsscappen for cemiplimab (Libtayo) til 6 måneder
- Ændre behandlingsscappen for cemiplimab (Libtayo) til 12 måneder
- Ændre behandlingsscappen for cemiplimab (Libtayo) til 24 måneder
- Anvende "forsæt hazardtrenden"
- Anvende "hazard lig kemoterapi (cisplatin + 5-FU)" ved 22 måneder
- Anvende "hazard lig med kemoterapi (cisplatin + 5-FU)" ved 5 år
- Anvende BSC som komparator på baggrund af Sun, 2019 med OS: log-normal

Amgros' vurdering

Amgros vælger ikke at præsentere ansøgers følsomhedsanalyser, grundet omfanget af ændringer i antagelser mellem ansøgers hovedanalyse og Amgros' hovedanalyse.

3 RESULTATER

3.1 Ansøgers hovedanalyse

Resultaterne fra ansøgers hovedanalyse præsenteres i tabel 11.

Ansøger estimerer i analysen de inkrementelle omkostninger per patient for cemiplimab (Libtayo) sammenlignet med kemoterapi til at være ca. [REDACTED] DKK.

Tabel 11: Resultatet af ansøgers hovedanalyse, SAIP, DKK.

	Cemiplimab (Libtayo)	Kemoterapi	Inkrementelle omkostninger
Lægemedielomkostninger	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
Hospitalsomkostninger	173.057	241.691	-68.634
Bivirkningsomkostninger	2.584	17.024	-14.440
Patientomkostninger	27.089	101.209	-74.121
Totale omkostninger	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]

Amgros' vurdering

Amgros vurderer, at det er mere retvisende at hæve loftet på behandlingens længde fra 22 måneder til 24 måneder på cemiplimab (Libtayo). Amgros ændrer også hazard trenden for cemiplimab (Libtayo) fra at være lig den for kemoterapi, til at være en fortsættelse af egen hazard trend. Dette baserer Amgros på samtale med udpegede kliniske eksperter. Administrationstiden for kemoterapi ændres fra at være 96 timer til at være 1,5 timer efter samtale med udpegede kliniske eksperter. DRG-taksterne fremskrives fra 2017 til 2019 og lægemiddelspild inkluderes i analysen.

Amgros accepterer ansøgers analyse, men ændrer antagelserne beskrevet ovenfor og opsummeret i afsnit 3.2.

3.2 Amgros' hovedanalyse

Amgros' hovedanalyse bygger på samme antagelser som ansøgers hovedanalyse, med undtagelse af følgende punkter:

- Behandlingsloftet for cemiplimab (Libtayo) hæves fra 22 måneder til 24 måneder
- Hazard trenden for cemiplimab (Libtayo) ændres fra at være lig den for kemoterapi, til at være en fortsættelse af hazard trenden
- Administrationstiden for kemoterapi ændres fra at være 96 timer til at være 1,5 timer
- DRG-taksterne anvendt til at estimere omkostninger til bivirkninger fremskrives fra 2017-niveau til 2019-niveau
- Lægemedelspild inkluderes i analysen

Resultaterne fra Amgros' hovedanalyse præsenteres i tabel 12.

Amgros' hovedanalyse resulterer i gennemsnitlige meromkostninger per patient for cemiplimab (Libtayo) sammenlignet med kemoterapi på ca. [REDACTED] DKK.

Hvis analysen udføres på baggrund af AIP, bliver lægemiddelomkostningerne for cemiplimab (Libtayo) ca. 906.000 DKK, mens de totale inkrementelle omkostninger bliver ca. 964.00 DKK per patient.

Tabel 12: Resultatet af Amgros' hovedanalyse ved sammenligning med kemoterapi, DKK.

	Cemiplimab (Libtayo)	Kemoterapi	Inkrementelle omkostninger
Lægemedielomkostninger	██████	██████	██████
Hospitalsomkostninger	174.322	112.528	61.793
Bivirkningsomkostninger	2.584	17.024	-14.440
Patientomkostninger	28.301	13.977	14.323
Totale omkostninger	██████	██████	██████

4 BUDGETKONSEKVENSER

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

- Cemiplimab (Libtayo) bliver anbefalet som standardbehandling af Medicinrådet til indikationen, som denne analyse omhandler
- Cemiplimab (Libtayo) bliver ikke anbefalet som standardbehandling

Budgetkonsekvenserne bliver differencen mellem budgetkonsekvenserne i de to scenarier.

4.1 Ansøgers estimater

4.1.1 Patientpopulation og markedsandel

Ansøger baserer budgetkonsekvensanalysen på estimeret patientantal i Medicinrådets protokol for cemiplimab (Libtayo). Her angives 20-25 nye patienter årligt at være kandidater til behandlingen med cemiplimab (Libtayo).

Tabel 13 viser ansøgers estimat af patienter per år.

Tabel 13: Ansøgers estimat af antal patienter per år.

	Anbefales ikke som standardbehandling					Anbefales som standardbehandling				
	År 1	År 2	År 3	År 4	År 5	År 1	År 2	År 3	År 4	År 5
Cemiplimab (Libtayo)	0	0	0	0	0	15	16	17	18	18
Kemoterapi	6	6	6	6	6	0	0	0	0	0
Cisplatin + cetuximab	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Cetuximab	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Pembrolizumab	2	2	2	2	2	0	0	0	0	0
Best supportive care	12	12	12	12	12	5	4	3	2	2

Amgros' vurdering af estimeret antal patienter

Ifølge Medicinrådets vurderingsrapport for cemiplimab (Libtayo) vil der før en eventuel anbefaling af cemiplimab (Libtayo) være 8-10 patienter årligt, der er kandidater til behandling med kemoterapi. Derfor findes ansøgers estimat på 6 patienter lavt, og vil i Amgros' budgetkonsekvensanalyse blive ændret til 9 patienter per år. Yderligere angiver vurderingsrapporten fra Medicinrådet, at ved godkendelse af cemiplimab (Libtayo) som mulig standardbehandling, forventes ca. 20-25 patienter årligt at blive behandlet med lægemidlet, hvilket vil indgå som en antagelse i Amgros' budgetkonsekvensanalyse.

Ansøger har inkluderet pembrolizumab som en behandlingsmulighed i indsendte budgetkonsekvensanalyse. Pembrolizumab er ikke godkendt til den omtalte indikation og ikke en del af de kliniske spørgsmål i Medicinrådets protokol og bliver derfor ekskluderet fra Amgros' budgetkonsekvensanalyse.

4.1.2 Estimat af budgetkonsekvenser

Ansøger har inkluderet de samme omkostninger i budgetkonsekvensanalysen, som der er inkluderet i omkostningsanalysen, undtaget omkostninger til patienttid og transport.

Med de indlagte antagelser estimerer ansøger, at anvendelse af cemiplimab (Libtayo) vil resultere i budgetkonsekvenser på ca. [REDACTED] DKK i år 5.

Ansøgers estimat af budgetkonsekvenserne fremgår af tabel 14.

Tabel 14: Ansøgers hovedanalyse for totale budgetkonsekvenser, mio. DKK, ikke-diskonterede tal.

	År 1	År 2	År 3	År 4	År 5
Anbefales	■	■	■	■	■
Anbefales ikke	■	■	■	■	■
Totale budgetkonsekvenser	■	■	■	■	■

Amgros' vurdering

Amgros udarbejdet egen budgetkonsekvensanalyse, hvor de antagelser der ligger til grund for Amgros' hovedanalyse videreføres til budgetkonsekvensanalysen. Samtidig ændres patientantal og kun cemiplimab (Libtayo) og kemoterapi inddrages i analysen, alle andre komparatorer ekskluderes.

4.2 Amgros' estimater af budgetkonsekvenser

Amgros har korrigeret følgende estimater i forhold til ansøgers analyse:

- Antagelser fra Amgros' hovedanalyse anvendes i analysen
- 9 patienter vil være kandidater til kemoterapi før en eventuel godkendelse
- 2 patienter vil være kandidater til kemoterapi efter en eventuel godkendelse, da immunterapi vil være kontraindiceret til disse patienter
- Kun kemoterapi indgår som komparator i analysen, alle andre komparatorer ekskluderes

Med de indlagte antagelser estimerer Amgros, at anvendelse af cemiplimab (Libtayo) vil resultere i budgetkonsekvenser på ca. [REDACTED] DKK i år 5, se tabel 15.

Hvis analysen udføres med AIP bliver budgetkonsekvenserne ca. 22 mio. i år 5.

Tabel 15: Amgros' analyse af totale budgetkonsekvenser ved et markedsoptag på 50 %, mio. DKK, ikke-diskonterede tal.

	År 1	År 2	År 3	År 4	År 5
Anbefales	■	■	■	■	■
Anbefales ikke	■	■	■	■	■
Totale budgetkonsekvenser	■	■	■	■	■

5 DISKUSSION

Behandling med cemiplimab (Libtayo) er forbundet med betydelige meromkostninger sammenlignet med behandling med kemoterapi. De inkrementelle omkostninger er næsten udelukkende drevet af lægemiddelomkostningerne for cemiplimab (Libtayo).

Budgetkonsekvenserne for ibrugtagning af cemiplimab (Libtayo) er høje, hvilket i høj grad er tilfældet, da komparator (kemoterapi) ikke kan anvendes til lige så mange patienter, som vil være tilfældet for cemiplimab (Libtayo), der angives at have en mildere bivirkningsprofil. På baggrund af dette, vil en højere andel af patienterne modtage en aktiv behandling, og ikke udelukkende "best supportive care".

6 REFERENCER

1. Stratigos A, Claus Garbe CL, Malveyh J, Marmol V del, Pehamberger H, Peris K, et al. Diagnosis and treatment of invasive squamous cell carcinoma of the skin: European consensus-based interdisciplinary guideline. *Eur J Cancer* [Internet]. 2015 [cited 2019 Oct 10];51(13):1989–2007. Available from: <http://www.pubmedcentral.nih.gov/articlerender.fcgi?artid=3175764&tool=pmcentrez&rendertype=abstract>
2. Nørgaard M. Den kliniske database for non-melanom hudkræft håndteret i speciallægepraksis (NMSC-databasen). 2016.
3. Sundhedsdatastyrelsen. Nye kræfttilfælde i Danmark. 2018;1–83.
4. Hillen U, Leiter U, Haase S, Kaufmann R, Becker J, Gutzmer R, et al. Advanced cutaneous squamous cell carcinoma: A retrospective analysis of patient profiles and treatment patterns-Results of a non-interventional study of the DeCOG. *Eur J Cancer* [Internet]. 2018 [cited 2019 Oct 10];96:34–43. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29665511>
5. Maubec E, Petrow P, Scheer-Senyarich I, Duvillard P, Lacroix L, Gelly J, et al. Phase II study of cetuximab as first-line single-drug therapy in patients with unresectable squamous cell carcinoma of the skin. *J Clin Oncol* [Internet]. 2011 Sep 1 [cited 2019 Oct 10];29(25):3419–26. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21810686>
6. William WN, Feng L, Ferrarotto R, Ginsberg L, Kies M, Lippman S, et al. Gefitinib for patients with incurable cutaneous squamous cell carcinoma: A single-arm phase II clinical trial. *J Am Acad Dermatol* [Internet]. 2017 Dec [cited 2019 Oct 10];77(6):1110-1113.e2. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28964539>

